



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Frecuencia del uso de antipiréticos en pacientes
con hepatitis viral que evolucionaron a falla
hepática fulminante. Revisión de 10 años en el
Hospital Infantil de México Federico Gómez.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN:
URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

PRESENTA:

Dra. Iraís Romero Alvarado

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Magdalena Cerón Rodríguez



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MEXICO, D. F.

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MAGDALENA CERÓN RODRÍGUEZ

Directora de Tesis

Departamento de Urgencias Pediátricas

Hospital Infantil de México Federico Gómez

La enseñanza que deja huella no es la que se hace de cabeza a cabeza, sino de corazón a corazón.

Howard G. Hendricks

Agradecimientos:

A mis padres y amigos por su apoyo.

A la Dra. Magdalena Cerón, quien infundió la motivación para la realización de este trabajo.

Tabla de contenido

1. Antecedentes.....	7
2. Marco teórico.....	13
3. Planteamiento del problema	22
4. Justificación.....	23
5. Objetivos.....	24
5.1. Primario.....	24
5.2. Secundarios.....	24
6. Métodos	25
6.1. Diseño de estudio.....	25
6.2. Criterios de Selección.....	25
6.3. Criterios de Exclusión.....	25
6.4. Criterios de Eliminación.....	25
7. Plan de análisis estadístico.....	26
8. Descripción de variables.....	27
8.1. Descripción de Variables.....	27
9. Limitaciones del estudio.....	28
10. Resultados.....	29
11. Discusión	33
12. Conclusiones.....	34
13. Bibliografía.....	35
14. Anexos.....	37

1. Antecedentes.

La falla hepática fulminante, se trata de un trastorno con carácter devastador, de escasa frecuencia, caracterizado por el desarrollo de encefalopatía hepática dentro de las primeras ocho semanas de inicio de ictericia en un paciente con falla hepática sin antecedente de enfermedad hepática crónica (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Afecta alrededor de 2 millones de personas al año en Estados Unidos (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

La frecuencia de causas identificadas de falla hepática fulminante muestra variaciones geográficas, sin embargo la principal causa son las hepatitis de origen infeccioso.

En el estudio publicado por la Dra. Moreira-Silva, estudiaron a una pequeña población de 46 pacientes pediátricos del noreste de Brasil, entre los años 1992 a 1999, con falla hepática aguda, encontrando serologías positivas para el virus de Hepatitis A en el 82.6% de los pacientes, alcanzando una mortalidad del 44.7%. La participación de agentes virales en la etiología de falla hepática fulminante también se ha observado en otros países del tercer mundo como Chile, Argentina, Pakistán (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) e India (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Rezende et al, describe al encontrar en pacientes adultos con Hepatitis viral A, con carga viral baja mostraban riesgo significativo de evolucionar a falla hepática fulminante, y además de correlación directa de niveles bajos de Factor V y evolución a falla hepática, sugiriendo que la replicación del virus hepatitis A está dissociada con la lesión en el hepatocito(¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Kim, demostró que la progresión de la falla hepática fulminante era más deletérea en pacientes con infección por virus de hepatitis A comparado con el resto de causas (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

En la mayoría de las infecciones agudas por virus Hepatitis A en niños y adolescentes son asintomáticas y anictéricas. El diagnóstico de falla hepática aguda relacionada a VHA depende de la detección de anti-IgM HAV. Las personas propensas a esta infección son los niños, mayores de 50 años e individuos con enfermedad hepática subyacente. Se ha observado una declinación quizás debido a la vacunación más extensa contra VHA (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

En el estudio retrospectivo realizado en España, por Escorsell et al, reportan entre 1992 a 2000 un total de 267 pacientes, procedentes de 17 centros hospitalarios con cuidados terciarios; encontrando a la etiología viral como principal causa de falla hepática aguda, en el 37%, principalmente por virus de Hepatitis B; seguida de causa desconocida en 32% de los casos, asociada a fármacos o tóxica en 19.5% principalmente acetaminofén, esto lo atribuyen a que este fármaco no es de venta libre en ese país, por lo que es poco frecuente su asociación con la falla hepática aguda (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

La infección fulminante por el virus Hepatitis B, ocurre en menos del 1% de los pacientes infectados en forma aguda. Generalmente es transmitido a través de sangre contaminada o por vía sexual. Requiere la detección de antígeno de superficie de Hepatitis B (Ag_sHB) y/o anticuerpo IgM anti-core Hepatitis B (HBc). Los pacientes que tienen VHB fulminante ocasionalmente tienen coinfección o superinfección con virus hepatitis D. Los pacientes con falla hepática fulminante asociada a VHB tienen una frecuencia de supervivencia del 30% (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

En países tropicales la infección severa aguda por virus de Hepatitis E, es la principal causa de falla hepática fulminante. Afecta principalmente a mujeres embarazadas. Se realiza el diagnóstico con la detección de anticuerpo IgM anti-VHE (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Entro otros virus no hepatotrópicos, que se han asociado en forma rara con hepatitis fulminante está Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Virus Herpes Simple, Virus Varicela Zóster, Herpes Virus Humano-6 y Parvovirus B19.

Hacia 1997, se formó el Estudio de Grupo de Falla Hepática Fulminante de Estados Unidos en pacientes adultos, con el fin de definir las causas y resultados de falla hepática aguda. En este estudio se enrolaron a 308 pacientes de 15 años o más, procedentes de 17 centros de cuidado hepático terciario, entre 1998 y 2001; con criterios de falla hepática aguda, caracterizados por la presencia de coagulopatía (tiempo de protrombina mayor a 15 segundos o tasa normalizada internacional ≥ 1.5 segundos) y encefalopatía hepática dentro de las 26 semanas de los primeros síntomas sin enfermedad hepática subyacente previa. Los diagnósticos etiológicos fueron realizados de acuerdo a criterios diagnósticos aceptados, involucrando historia clínica, valores de laboratorio, estudios de imagen y en algunos casos características histopatológicas. Se consideró indeterminado cuando la evaluación clínica extensa, radiográfica y por laboratorio (perfil toxicológico, marcadores serológicos de hepatitis viral A, B y C y anticuerpos antinucleares y anti-musculo liso) fue inconclusa. De las causas, la intoxicación por acetaminofén fue la más común de la falla hepática aguda, provocándola en 120 pacientes (39%) y de éstos, 44 pacientes (37%) tuvieron la ingesta como parte de un intento suicida; mientras que en 68 pacientes tuvieron una intoxicación accidental. Por orden de frecuencia las otras entidades responsables de falla hepática aguda fueron: infección por virus Hepatitis B (7%), Infección por Hepatitis A (4%), hepatitis isquémica (6%), hepatitis autoinmune (4%), enfermedad de Wilson (3%) y síndrome de Budd-Chiari (2%). Los resultados se evaluaron a las tres semanas posteriores a la admisión del estudio. La supervivencia general fue del 67% (207 de 308 pacientes). Ciento treinta y dos pacientes sobrevivieron sin trasplante. Se enlistaron en total a 135 pacientes para trasplante; de éstos solo el 66% lograron recibirlo. Las causas de muerte para los 101 pacientes que fallecieron fueron edema cerebral, falla multiorgánica, sepsis, arritmia y paro o falla respiratoria. Treinta

pacientes murieron esperando un transplante. En el grupo de pacientes con falla hepática aguda secundaria a acetaminofén, se observó una supervivencia del 73% (87/120), sólo el 6% recibió transplante, siendo que 56 pacientes en este grupo cumplían con criterios para transplante hepático.

El acetaminofén es el analgésico más ampliamente usado sin prescripción en los Estados Unidos. A pesar de que en este estudio la mayoría de pacientes (83%) excedían la dosis máxima recomendada, siendo en promedio más de tres veces el valor; en general tuvieron la mejor oportunidad para recuperación espontánea con cuidados de soporte.

Entre otros aspectos que se estudiaron, se observó que los pacientes con inicio hiperagudo de la encefalopatía (≤ 8 días de síntomas antes del coma) se consideraron con mejor pronóstico que aquellos con inicio agudo (8 a 28 días de síntomas) o subagudo (más de 28 días) (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*).

En el estudio reportado por Negrin Dastis et al, en los países occidentales las principales etiologías de falla hepática aguda por medicamentos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) antipiréticos y antibióticos. La lesión hepática relacionada a AINEs tiene una incidencia aproximada de 1 a 8 casos por 100,000 pacientes año de uso de AINEs, ocurriendo desde pruebas de función hepática alteradas hasta la falla hepática fulminante. Casi todos los AINEs han sido asociados a la lesión hepática (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). En su reporte, se describen 5 casos de 57 tratados con transplante hepático por falla hepática aguda, entre los años 1988 a 2005. De éstos, tres casos se consideraron relacionados a nimesulide, uno a piroxicam y otro a celecoxib.

Caso similar es lo que ocurre en Reino Unido, donde se reportan casos de falla hepática fulminante secundaria a acetaminofén, por eventos suicidas con alta prevalencia; sin embargo esto no ocurre en la misma forma que en países de tercer mundo.

Para el caso de pacientes pediátricos, muestran un espectro diferente de etiologías con respecto a la población adulta. En general con buen pronóstico (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

En cuanto a la etiología en la población pediátrica, Squires reporta en el *Pediatric acute liver failure study group*, que se formó en 1999, donde se conjuntaron a 24 centros pediátricos, que ingresaron a pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años. Consideraron como criterios de ingreso los siguientes: a) niños sin evidencia de enfermedad hepática crónica, b) evidencia bioquímica de lesión hepática aguda, c) coagulopatía definida como tiempo de protrombina ≥ 15 segundos o INR $\geq 1,5$ que no corrige con vitamina K en presencia de encefalopatía hepática o un tiempo de protrombina ≥ 20 segundos o INR ≥ 2 a pesar de la presencia o ausencia de encefalopatía hepática clínica. Participaron en total 348 niños, la principal causa fue indeterminada en el 49% de los pacientes, en seguida la intoxicación por acetaminofén (14%), enfermedades metabólicas (10%), enfermedades infecciosas (6%), autoinmunes (6%), como las principales. La supervivencia y necesidad de trasplante varió dependiendo del diagnóstico. La recuperación espontánea fue mayor en los pacientes con toxicidad por acetaminofén (94%, 45/48) y peor para el grupo de no acetaminofén (41%, 7/17) y de causa indeterminada (43%, 73/169), siendo peor la supervivencia en los pacientes con encefalopatía hepática grado III o IV con un 33% y 22% respectivamente (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Otros aspectos que se han observado en población pediátrica, se estudiaron en la publicación de Poddar et al. Revisaron en un hospital de tercer nivel sin posibilidades de trasplante hepático la evolución de niños con falla hepática aguda; en total el grupo lo conformaron 67 niños, presentándose el 64% de ellos con encefalopatía hiperaguda, fue significativa la mayor mortalidad en aquellos pacientes con encefalopatía de subtipo agudo y subagudo, además evidenciaron que la mortalidad incrementó en los pacientes con hemorragia gastrointestinal, hipoalbuminemia (2.7gr/dl), hiperbilirrubinemia total

(434 μ mol/L) así como en aquellos que presentaban ascitis y peritonitis bacteriana espontánea (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

En Estados Unidos el acetaminofén es un producto de venta libre y se considera como la principal causa de falla hepática aguda, estimándose aproximadamente 600,000 casos de sobredosis anualmente por intento suicida. De éstos, casi 26,000 se hospitalizan cada año y el 1% desarrolla coagulopatía o encefalopatía (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Para países como el nuestro la venta de AINES y acetaminofén es sin receta, en el año 2005 se vendieron aproximadamente 16.4 millones de unidades, representando ventas por \$1 619, 000, 000 lo que tiene por resultado un uso indiscriminado de fármacos que pudiendo ser seguros, son potencialmente hepatotóxicos particularmente existiendo patología previa (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). En países como España, el servicio de Información Toxicológica reportó de enero 1998 a diciembre 2000 un total de 13 044 intoxicaciones medicamentosas, de éstas el 11% fueron causadas por paracetamol, ocurriendo en edades entre 1 y 3 años en el 73% de los casos.

1. Marco teórico

La falla hepática aguda, ocurre por pérdida de la función hepática, provocada por la muerte rápida o gran proporción de hepatocitos, conllevando a una masa parenquimatosa insuficiente para sostener la vida (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). El término de falla hepática aguda fue introducido hace más de 30 años por Trey y Davidson, quienes describieron una patología con alteración del estado mental en las primeras 8 semanas de iniciados los síntomas en un individuo sano sin historia previa de enfermedad hepática. O'Grady, realizó una clasificación basándose en un análisis retrospectivo de 539 pacientes, sugiriendo una subclasificación con tres tipos de acuerdo al intervalo de inicio de ictericia a la aparición de encefalopatía. Categorizándolos como hiperaguda (inicio dentro de una semana), aguda (entre 8 y 28 días) y subaguda (entre 29 días y 12 semanas) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

En niños de acuerdo con la definición de falla hepática aguda del *Pediatric Acute Liver Study Group (PALFSG)*, es la siguiente:

- Evidencia bioquímica de lesión hepática
- No historia de enfermedad hepática crónica
- Coagulopatía no corregida por la administración de vitamina K
- INR mayor de 1.5 si el paciente tiene encefalopatía o mayor de 2.0 si el paciente no cursa con encefalopatía (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Fisiopatología

Después de la lesión hepatocelular severa, son afectadas las funciones metabólicas hepáticas. Éstas comprenden a) síntesis de proteínas séricas incluyendo factores de coagulación y albúmina, b) producción y excreción de bilirrubinas, c) destoxicación de aniones orgánicos, metabolismo y almacenamiento de glucosa y ácidos grasos, y d) eliminación de amonio y otros productos finales de utilización de energía (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Como resultado de estas alteraciones el paciente desarrolla

coagulopatía, hipoglicemia y acidosis, lo que conlleva riesgo para sangrado gastrointestinal, crisis convulsivas y disfunción miocárdica. El sistema inmune se ve afectado en la función de los macrófagos, producción disminuída de complemento y reactantes de fase aguda, así como pérdida de barreras naturales, predisponiendo al paciente a infecciones bacterianas y fúngicas.

Es frecuente que se desarrolle falla multiorgánica por varios factores: lesión microvascular, depuración hepática alterada de mediadores inflamatorios o incremento en polimerización de actina. Estos cambios conducen a compromiso cardiovascular, intercambio de oxígeno, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción renal y coagulación intravascular diseminada (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Patogénesis de encefalopatía

Este síndrome neuropsiquiátrico, se caracteriza por ser un estado bioquímico y neurofisiológico reversible, sin embargo es complejo y multifactorial. Existen varias teorías que explican su desarrollo: a) hiperamonemia, donde el amonio juega el papel principal al afectar la membrana neuronal, potenciando la transmisión inhibitoria através de los receptores GABAérgicos y en forma indirecta causando disfunción neuronal por alteraciones en la neurotransmisión de glutamato y aminoácidos plasmáticos; b) teoría de falsos neurotransmisores, donde se incrementan los aminoácidos aromáticos y se disminuyen los aminoácidos de cadena ramificada; c) teoría de neuroinhibición por benzodiazepinas, caracterizada por niveles incrementados del inhibidor GABA y existe un efecto neuroinhibitorio sinergista sobre los ligandos del receptor de benzodiazepinas. La encefalopatía puede ocurrir dentro de horas a días después de la aparición de la ictericia. Los cambios clínicos iniciales son subjetivos, como cambios conductuales, agitación y llanto de alto tono, posteriormente se observa hiperreflexia, clonus y aparece el coma con hipertonía, agitación, cambios pupilares, seguidos de coma profundo con hipotonía y enclavamiento del tallo cerebral. El estado epiléptico puede complicar la encefalopatía hepática, principalmente en el grado IV y puede ser

exacerbada por sepsis, sangrado gastrointestinal, trastornos electrolíticos, sedación, carga excesiva de proteínas y trombosis de la vena porta (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

El PALFSG desarrolló la siguiente escala para la evaluación de encefalopatía en menores de 4 años.

Tabla 1. Escala de coma para niños menores de 4 años (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.)

<i>Etapa</i>	<i>Signos clínicos</i>	<i>Reflejos</i>	<i>Signos neurológicos</i>
Temprana (I y II)	Llanto inconsolable, reversión del sueño. Inatención a tareas.	Hiperreflexia	No evaluables
Leve (III)	Somnolencia, estupor, combatividad	Hiperreflexia	La mayoría no evaluables
Tardía (IV)	Comatoso, despierta con: IVa. estímulo doloroso IVb. No respuesta	Ausente	Descerebrado o decorticado

Etiología

Existen variaciones geográficas etarias en la frecuencia de etiologías responsables de la falla hepática fulminante. El daño hepático inducido por drogas, principalmente acetaminofén predomina en Europa y Norte América, mientras que en los países en vías de desarrollo predomina la hepatitis viral (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). En los niños las diferencias también se observan en función de la edad, sin embargo pueden ser agrupadas en varias categorías: infecciones, choque, disregulación inmune, toxinas y medicamentos, trastornos metabólicos y enfermedades metabólicas.

Infección viral

La hepatitis viral, es la principal causa de falla hepática aguda a nivel mundial, causando alrededor del 70% de los casos; sin embargo menos del 5% de los casos progresan a falla hepática aguda. En regiones donde los virus hepatotrópicos como virus hepatitis E y A son endémicos, son responsables

comunes de falla hepática aguda (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Disregulación inmune

Es una causa infrecuente y el diagnóstico se basa en serología y biopsia hepática, aunque muchos pacientes pueden tener títulos bajos o indetectables. Ocurre como resultado de una reacción inmune a los antígenos de las células hepáticas, posiblemente por un mecanismo de mimetismo molecular o pérdida de autotolerancia. Estos pacientes tienen un riesgo incrementado de complicaciones infecciosas y anemia aplásica. El diagnóstico debe ser considerado en forma temprana ya que el tratamiento con corticoesteroides puede permitir la sobrevivencia sin trasplante (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Causas metabólicas

La lesión hepática causada por lesión mitocondrial o disfunción, es caracterizada por acidosis láctica, hiperbilirrubinemia conjugada, elevación variable de aminotransferasas, coagulopatía, hipoglicemia cetósica, hiperamonemia, relación elevada plasmática de lactato:piruvato (mayor 20mol/mol). Frecuentemente hay afección multiorgánica, como anormalidades neuromusculares, disfunción renal, cardiomiopatía, alteraciones del crecimiento lineal, ganancia de peso y desarrollo. La histología hepática muestra esteatosis microvesicular, con grados variables de fibrosis y a veces cirrosis (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Lesión isquémica

En eventos de hipoxia, tales como hipotensión sistémica o estados de bajo flujo sanguíneo, conllevan a hipoxia hepática, donde se observa necrosis centrolobulillar con preservación de la zona periportal. Los pacientes muestran niveles de aminotransferasas que alcanzan 5000 a 10,000UI/L, se observa coagulopatía en el 25% de los pacientes.

Falla hepática aguda inducida por drogas

Esta es la causa más común de daño hepático en adultos. En niños es responsable del 20% de los casos de falla hepática fulminante. La lesión puede ser producida por un fenómeno de lesión tóxica dosis dependiente o una reacción idiosincrática a dosis terapéuticas. A través de alteraciones en la membrana celular o función canalicular alterada, producción de intermediarios reactivos, activación de células de Kupffer, activación de células esteladas, disfunción mitocondrial o lesión de células endoteliales. La mayoría de los pacientes pueden presentar reacciones hepatotóxicas leves como hepatitis, colestasis o elevación asintomática de enzimas hepáticas. En el PALFSG se encontró que los fármacos asociados a falla hepática fulminante fue el acetaminofén (14%) y un grupo menor del 5% se asoció a otro fármaco. Sin embargo existe una amplia variedad de fármacos con potencial hepatotóxico (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Tabla 2. Fármacos comunes que producen diferentes patrones de hepatotoxicidad (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.)

<i>Hepatitis</i>	<i>Colestasis/mixto</i>
Acetaminofén	Inhibidores ECA
Isoniazida	Amoxicilina/ácido clavulánico
Dantrolene	Azatioprina
Diclofenaco	Bosentan
Ketoconazol	Clorpromazina
Metildopa	Eritromicina
Minociclina	Fenitoína
Nitrofurantoína	Sulfonamidas
Pirazinamida	Sulindaco
Troglitazona	Terbinafina
	Antidepresivos tricíclicos

ACETAMINOFEN: N-acetil-p-aminofenol (APAP), actúa como analgésico no narcótico leve y agente antipirético. Está disponible en cientos de productos con ingrediente único y en combinación; tanto en productos bajo prescripción

como de venta libre. Es la principal causa de falla hepática fulminante en los Estados Unidos así como en otros países occidentales. Se estima que al año existen 60,000 casos de sobredosis. La mortalidad atribuida al acetaminofén es de 500 por año y casi la mitad de los casos de falla hepática aguda por acetaminofén son debidos a errores de prescripción. El APAP es seguro y efectivo cuando se consume a la dosis recomendada. Los Centro de Control de la Asociación Americana de Tóxicos, reciben casi el 10% de sus llamadas relacionadas a ingestión de acetaminofén, fue la primera de causa de intoxicación en los Estados Unidos entre 1995 a 1999 (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Cerca del 2% del APAP, es eliminado en la orina sin cambios. Más del 90% es metabolizado por conjugación. Dos terceras partes por glucoronidación y una tercera parte por sulfatación. Ambos conjugados no tóxicos son eliminados en la orina y bilis. Entre un 5% y 9% experimenta conversión oxidativa através de la citocromo oxidasa a su metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQ1), éste es una especie altamente reactiva de dos electrones que le permite realizar uniones covalentes e interactuar con otras moléculas. Es metabolizada por conjugación con glutatión intracelular para formar un conjugado no tóxico APAP-glutation.

La sobredosis de APAP, es dosis dependiente y puede llevar a hepatotoxicidad por tres mecanismos: a) sobredosis, es el más común, por ingestión de más de 10 a 15grs en adultos y en niños más de 150mg/kg, el cual sobrepasa los mecanismos de detoxificación; b) excesiva activación de citocromo, como resultado de otros medicamentos o hierbas que incrementan la formación de radicales libres con la posibilidad de daño hepatocelular, c) por depleción de glutatión, por sobredosis, desnutrición o ingestión de alcohol; donde es incapaz de detoxificar metabolitos muy reactivos. El grado de toxicidad hepática correlaciona con la actividad de los sistemas enzimáticos catalizadores y la actividad de glutatión. A dosis excesivas de APAP, hay saturación de las vías de ácido glucorónico y de sulfatación, conduciendo mayor cantidad de APAP

hacia el sistema de citocromo. Por lo que al incrementar el metabolismo de APAP por CYP2E1, incrementa la cantidad de NAPQ1 producido, depletando las reservas de glutatión; y cuando éstas se reducen al 70% u 80% se excede la capacidad de detoxificación hepática, acumulándose NAPQ1 el cual interactúa y destruye hepatocitos.

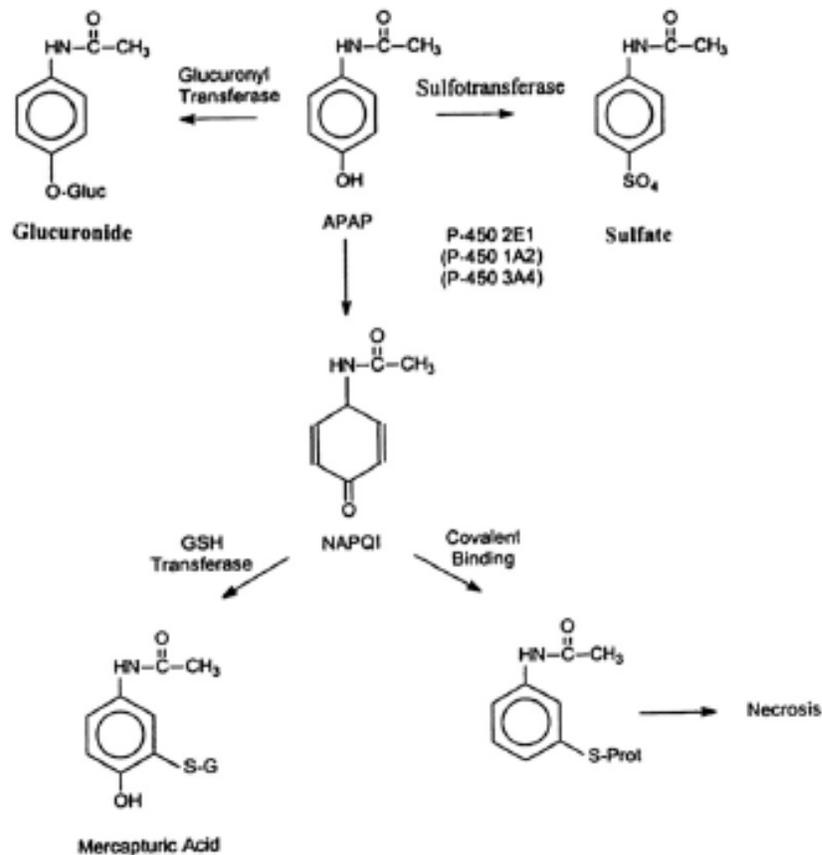


Figura 1. Metabolismo del acetaminofén

En ausencia de glutatión, la unión covalente de NAPQ1 a los grupos cisteína de las macromoléculas en los hepatocitos lleva a la formación de aducciones NAPQ1-proteínas, siendo un paso irreversible en el desarrollo de lesión celular. La depleción de glutatión también contribuye al estrés oxidativo celular, llevando a los hepatocitos a insuficiencia de energía, que conduce a alteraciones en la homeostasis de calcio, disfunción mitocondrial con depleción de ATP, daño al ADN, y modificación de proteínas intracelulares, eventos que

conducen a la muerte celular (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Lo característico de la lesión por APAP es el patrón de necrosis centrilobular debido al citocromo P450, además de elevación notoria de aminotrasferasas (mayor a 400 veces el nivel superior normal) con hipoprotrombinemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal que ocurre en más del 50% de los casos (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Posterior a la intoxicación por acetaminofén, los indicadores de pobre pronóstico incluyen: a) desarrollo de insuficiencia hepática aguda, b) TP mayor de 100 segundos, c) encefalopatía Grado III o IV, d) edema cerebral, e) insuficiencia renal y f) acidosis metabólica (pH menor 7.3) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Los niveles de acetaminofén, ayudan a determinar el riesgo de lesión hepática después de la ingestión; sin embargo un nivel bajo no excluye sobredosis significativa. Los pacientes con sobredosis de acetaminofén, ya sea conocida o sospechada deben ser hospitalizados. Los sujetos con riesgo de hepatotoxicidad basado en el nivel inicial de acetaminofén sérico, nivel elevado de aminotrasferasas o INR elevado, se les debe administrar inmediatamente N-acetilcisteína, que es un precursor de glutatión y es utilizado para el tratamiento de intoxicación por APAP (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs): son de los fármacos más utilizados a nivel mundial; en Estados Unidos, el 6% de la población adulta utiliza AINEs bajo prescripción en un mes. Los estudios de premercado, tienen bajo poder para detectar reacciones adversas serias, ya que necesitan al menos a 30,000 sujetos a tratar para identificar algún efecto adverso. Los reportes de falla hepática aguda asociados a bromfenaco, llevaron a su retiro del mercado en 1998, por causar falla hepática aguda en un estimado de 1/10,000-20,000 usuarios. En otros países como Finlandia y España, se suspendió el uso de nimesulide (¡Error! No se encuentra el origen de la

referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). En la revisión sistemática realizada por Rubinstein, se demostró una incidencia de lesión hepática que conducía a hospitalización entre 3.1 y 23.4/100,000 pacientes año de uso actual de AINEs, incrementándose hasta 4.8 a 8.6/100,000 pacientes año de exposición a AINEs (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

HEPATOTOXINAS IDIOSINCRÁTICAS: éstos agentes producen reacciones de hipersensibilidad idiosincrática y se acompañan de evidencia clínica e histológica de hipersensibilidad (exantema, fiebre, dolor articular e inflamación, leucocitosis eosinofílica, inflamación granulomatosa hepática con necrosis de hepatocitos y colestasis). Como ejemplo están fenitoína, amoxicilina-clavulanato, eritromicina, sulfonamidas, halotano, dapsona, diclofenaco, carbamazepina, sulindaco (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

1. Planteamiento del problema

Se han descrito diversos factores que participan en la morbilidad y mortalidad de la falla hepática fulminante, los cuales varían en diferentes poblaciones.

Los AINEs y acetaminofén son los fármacos más utilizados sin vigilancia médica en pediatría, se consideran muy seguros, sin embargo tienen diversos efectos secundarios que con frecuencia son subestimados. Por lo que surge esta interrogante para nuestro estudio:

¿Cuál es la participación de los AINEs y antipiréticos en la morbilidad y mortalidad en una serie de niños mexicanos con hepatitis viral aguda que desarrollan falla hepática fulminante?

1. Justificación

El uso de antipiréticos es muy amplio en la práctica clínica y cotidiana, y no siempre es racional; a pesar de ser hepatotóxicos éstos fármacos son empleados en pacientes con evidencia de hepatitis, pudiendo agravar su curso.

El curso clínico habitual de la hepatitis viral es con fiebre, situación que condiciona el uso desmedido de fármacos para control de la fiebre, sin enfatizar que el curso de la fiebre no tiene que ver con el pronóstico de la enfermedad, sin embargo muchos médicos ceden a la presión de los padres a administrar antipiréticos por la fobia que existe a la fiebre, el uso de éstos fármacos por seguros que sean, tiene efectos secundarios y con potencial hepatotóxico, por lo que su uso durante la evolución de una enfermedad hepática debería ser racionalizado.

Ante esta sospecha resulta importante conocer la frecuencia de administración de fármacos antipiréticos y el efecto de éstos sobre la morbilidad y mortalidad en el paciente con hepatitis viral aguda.

1. Objetivos

1.1. Primario

- Describir la frecuencia del uso de antipiréticos en pacientes con hepatitis viral que evolucionan a falla hepática fulminante en los últimos diez años en un hospital pediátrico de tercer nivel.

1.2. Secundarios.

- Identificar cuál es el AINE y/o antipirético con mayor frecuencia de uso en pacientes con hepatitis viral aguda que evolucionan a falla hepática fulminante.
- Describir el cuadro clínico de la evolución en los pacientes con hepatitis fulminante.
- Comparar la mortalidad en pacientes con y sin uso de AINEs.

1. Métodos

Se contó con la participación de dos asesores clínicos y un asesor metodológico para la realización de este proyecto. Además de la participación del personal y material del Servicio de Archivo del Hospital Infantil Federico Gómez.

Se planeó una estrategia de búsqueda, en archivo clínico desde el año 1998 al 2008, bajo el diagnóstico de falla hepática fulminante. Se recabaron los datos seleccionados basándose en los datos asentados en el expediente clínico, tanto la historia clínica como los resultados de laboratorio.

Posteriormente se organizó la información utilizando el programa SPSS versión 18.

1.1. Diseño de estudio.

Retrospectivo, observacional.

1.2. Criterios de Selección.

Se ingresaron a los expedientes de pacientes ingresados al Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 1998 a 2008 con el diagnóstico de falla hepática fulminante.

1.3. Criterios de Exclusión.

Pacientes con patología de base crónica que predisponga a hepatopatía (colestasis neonatal, intoxicación por acetaminofén, intoxicación por hongos, intoxicación por plaguicidas, hepatitis crónica, IRC); enfermedad neoplásica con uso de agentes hepatotóxicos; patología hepática infecciosa no viral (paludismo); sospecha de neoplasia.

1.4. Criterios de Eliminación.

Se eliminaron a los expedientes de pacientes con datos insuficientes para realizar el cuestionario.

1. Plan de análisis estadístico.

Para las variables cuantitativas aplicaron medidas de tendencia central y en las nominales se utilizó frecuencia y porcentajes. Para comparar la mortalidad de los expuestos y no expuestos a AINEs y/o antipiréticos, se construyó una tabla de doble entrada y se analizó con prueba exacta de Fisher, considerando una significancia estadística con P menor a 0.05.

1. Descripción de variables.

1.1. Descripción de Variables.

Tabla 3. Descripción operacional, codificación y escala de medición de las variables demográficas

Código	Nombre	Significado	Tipo de variable	Valor
1	Género del paciente	Según el referido	Categórica, dicotómica	1=Masculino 2=Femenino
2	Edad del paciente	Según el referido	Continua de razón	Cuantificada en meses

Tabla 4. Descripción operacional, codificación y escala de medición de las variables clínicas

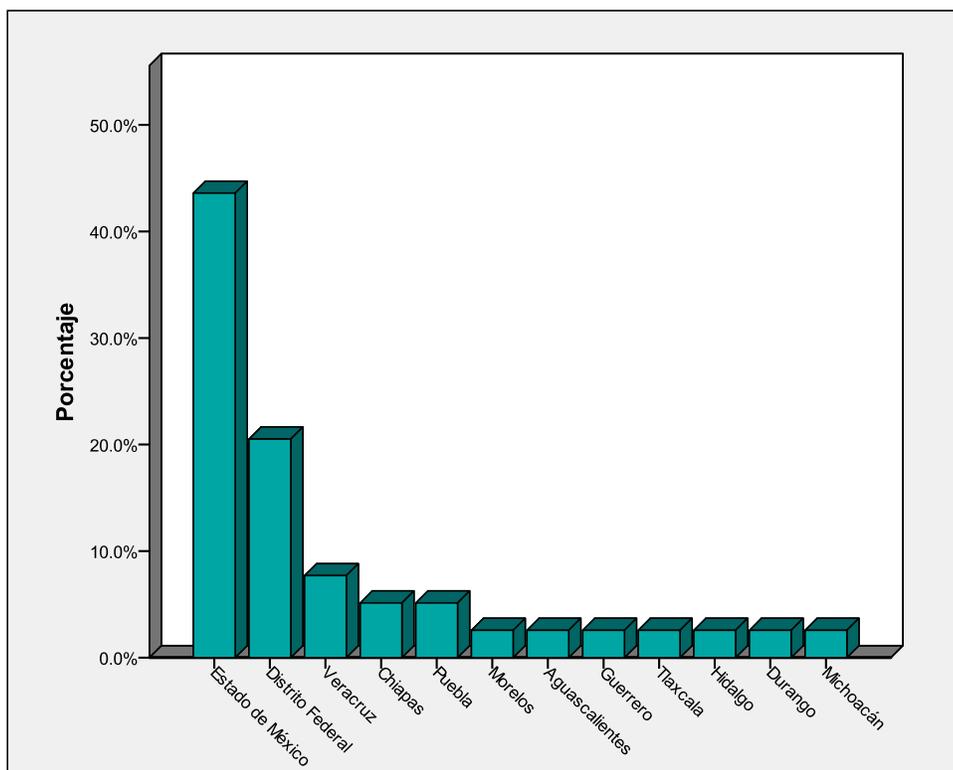
Código	Nombre	Significado	Tipo de variable	Valor
3	Ictericia	Según el referido por la Historia Clínica	Continua de razón	Número de días con ictericia previos al ingreso
4	Subclasificación de Encefalopatía	Según el referido por la historia clínica	Continua de intervalo	1=1-7 días 2=8-28 días 3=29d-12 semanas
5	Exposición a AINE	Según el referido por la Historia Clínica	Nominal	0= No exposición 1=Acetaminofén 2=Metamizol 3=Ibuprofeno 4=Acido acetil salicílico 5=Nimesulide 6=Naproxeno 7=Combinación con paracetamol
6	Muerte	Según el referido por el expediente	Dicotómica	0=No 1=Sí

1. Limitaciones del estudio.

Debido al diseño del estudio, se recurrió a datos asentados en el expediente clínico. No es posible conocer la fuerza de asociación.

1. Resultados

Se obtuvieron en total 81 expedientes, en el periodo de 1998 a 2008; con el diagnóstico de falla hepática fulminante, se eliminaron a 42 en total debido a que: no integraban criterios para falla hepática fulminante, entre ellos había pacientes con hepatitis autoinmune (15/42), intoxicación por plaguicida y por hongos (3), el código CIE 10 del diagnóstico era incorrecto (4/42), neoplasia (3/42), hepatitis crónica (2/42), fecha extemporánea del ingreso (1/42) .



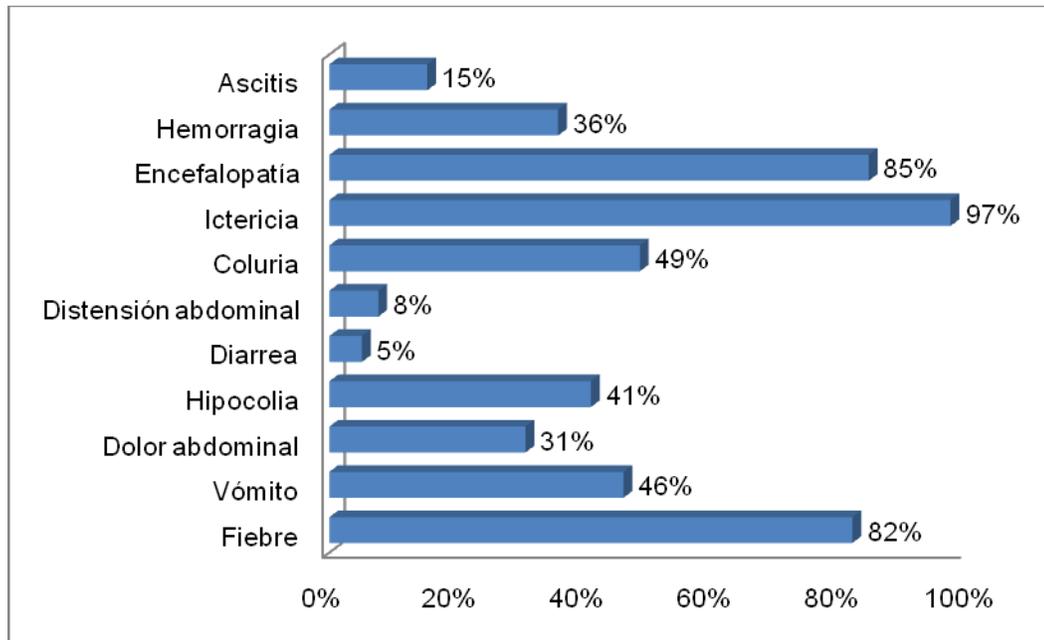
Gráfica 1. Estado de origen de pacientes ingresados.

En cuanto al origen de los pacientes, se encontró que el 43.6% (17/39) provenían del Estado de México, 20.5% (8/39) originarios del Distrito Federal, 7.7% (3/39) de Veracruz, 5.1% (2/39) de Puebla, 5.1% (2/39) de Chiapas; de los estados de Guerrero, Aguascalientes, Morelos, Michoacán, Durango, Hidalgo, Tlaxcala provenía un paciente de cada estado respectivamente.

Predominó el género femenino en el 54% (21/39) y el 46% (18/39) masculino. La edad promedio fue de 55.7 meses (9-168 meses). El grupo de pacientes

expuestos a AINEs tuvieron una edad promedio de 60 meses y el grupo sin AINE de 38.7 meses ($P=0.12$).

El cuadro clínico referido previo a su ingreso fue el siguiente:



Gráfica 2. Cuadro clínico.

En cuanto a las manifestaciones clínicas los signos y síntomas predominantes fueron ictericia (97%), encefalopatía (85%) y la presencia de fiebre (82%) como una de las manifestaciones clínicas más frecuentes.

En el grupo de pacientes con AINE y/o antipirético, se presentaron con fiebre el 93.5% (29/31), y el grupo no expuesto tuvieron fiebre el 37.5% (3/8) se analizó con prueba de Chi-cuadrado resultando $P=0.002$.

Se clasificaron como encefalopatía aguda el 54% (21/39), hiperaguda el 33% (13/21) y subaguda 13% (5/39).

Otros parámetros de laboratorio evaluados fueron: albúmina sérica, TGO, TGP y tiempos de coagulación en donde se registraron los siguientes valores:

Tabla 5. Hallazgos bioquímicos al ingreso (n=39)

Hipoalbuminemia (menor 3gr/dL)	27
Hipoglicemia (menor 50mg/dL)	12
TP prolongado (mayor 15 segundos)	26
Transaminasemia	
TGO ≥80	37
TGP ≥ 80	37

La exposición a AINEs y/o antipiréticos se encontró en un total de 79.4% (31/39).

Por frecuencia el uso de paracetamol en 41% (16/31) frente a cualquier otro, le siguieron los usuarios de alguna combinación de AINEs y/o antipirético 18% (7/31), metamizol 15.4% (6/31), y otros dos quienes utilizaron ibuprofeno y ácido acetilsalicílico durante su enfermedad 2.6% respectivamente.

La mortalidad general en el grupo de pacientes fue del 72% (28/39)

En el grupo de pacientes expuestos a AINE y/o antipiréticos la mortalidad alcanzó el 77% (24/31, P=0.188).

Tabla de contingencia Exposición_AINE * Muerte

Recuento

		Muerte		Total
		Vivo	Muerto	
Exposición_AINE	No	4	4	8
	Sí	7	24	31
Total		11	28	39

En solo una minoría de pacientes, se documentó etiología infecciosa por serología, VHA en 38.5% (10/26), Epstein Barr 33.3% (4/12), y sólo un caso con VHB.

Tabla 9. Serología viral

	<i>Realizados</i>	<i>Positivos</i>
IgM HA	26	38.5% (10)
AgS HB	28	3.6% (1)
Anti core HB	27	3.7% (1)
Hepatitis C	27	0
IgM CMV	10	10% (1)
IgM Epstein Barr	12	33.3% (4)

1. Discusión

- Es muy importante resaltar que siendo la hepatitis viral una enfermedad que cursa con fiebre en un alto porcentaje, los médicos se empeñen en usar antipiréticos y/o AINEs con el diagnóstico clínico de hepatitis, sin tener presente que el uso de éstos fármacos pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad.
- Es necesario hacer una investigación y seguimiento prospectivos de nuevos casos, con la finalidad de poder establecer la causalidad entre el uso de AINEs y antipiréticos y una mala evolución de hepatitis fulminante.

1. Conclusiones

Con los datos antes presentados se puede concluir que en nuestra población seleccionada encontramos:

- En el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 1998 a 2008, hubo 39 pacientes compatibles con falla hepática fulminante de etiología probablemente viral.
- La mayoría de los pacientes el 79.4% tuvo exposición a una AINE y/o antipirético, fármacos muy seguros pero con potencial hepatotóxico durante el curso de su enfermedad.
- El acetaminofén fue el fármaco más utilizado en la mayoría de los pacientes 41% (16/31).
- Existió una elevada mortalidad general y más importante en los pacientes que estuvieron expuestos a algún AINEs y/o antipiréticos, sin embargo es posible que no se muestra diferencia estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra.

1. Bibliografía

1. Bucuvalas John. Acute failure liver in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10:149-168.
2. Ostapowicz George. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-954.
3. Moreira-Silva, Fruaches D. O. Acute liver failure in children: observations in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002; 35: 483-486.
4. Poddar U, Thapa B. R. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child* 2002; 87:54–56.
5. Rezende G. Roque-Alfonso A. M. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003; 38:613-618.
6. Kim J. D., Choi J. Y. Clinical features of patients with fulminant hepatitis A requiring emergency transplantation: comparison with liver failure due to other causes. *Korean J Hepatol* 2010;16:19-28.
7. Negrin Dastis Sergio, Rahier Jacques. Liver transplantation for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver failure: nimesulide as the first implicated. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2007; 19: 919-922.
8. Escorsell Àngels, Mas Antoni. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver transplantation* 2007; 13:1389-1395.
9. Lee William M, Seremba Emmanuel. Etiologies of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 198-201.
10. Squires R. H., Shneider B. L. Acute liver in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
11. Fontana Robert J. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):761-794.
12. Laboratorios Bayer. 2008.
13. Sass D. A., Shakil O. Fulminant hepatic failure. *Liver transplantation* 2005; 11:594-605.

14. Slonim A., Pollack M. *Pediatric Critical Care Medicine*. Editorial Lippincott Williams & Wilkins 2006.
15. Nichols D. G. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. Editorial Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. Cuarta edición. 2008.
16. Larson A. Acute liver failure. *Dis Mon* 2008; 54: 457-485.
17. Murray K., Hadzic N. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:395-405.
18. Nathwani R. A., Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 207-217.
19. Larson A. Acetaminophen toxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11:525-548.
20. James L. P., Alonso E. M. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006; 118:e676-e681.
21. Aithal G. P., Day C. P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 563-575.
22. Rubenstein J. H., Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373-380.

1. Anexos.

Hoja de recolección de datos

Registro: _____ Sexo: M F
Edad: _____ meses
Dx _____ de
ingreso: _____
—

Cuadro clínico:

<input type="checkbox"/> Fiebre _____ días	<input type="checkbox"/> Distensión abdominal _____ días	<input type="checkbox"/> Ascitis _____ días
<input type="checkbox"/> Vómito _____ días	<input type="checkbox"/> Coluria _____ días	<input type="checkbox"/> Encefalopatía _____ días
<input type="checkbox"/> Hipocolia _____ días	<input type="checkbox"/> Dolor abdominal _____ días	<input type="checkbox"/> Hemorragia _____ días
<input type="checkbox"/> Diarrea _____ días		

Exposición a AINE Si No Cuál: _____

Laboratorios de Ingreso:

Hb: _____	Albúmina: _____
Leucocitos: _____	Falcalina: _____
Neutrófilos: _____	Glucosa: _____
Linfocitos: _____	TP: _____
Eosinófilos: _____	TTP: _____
Plaquetas: _____	IgMHA: _____
BT: _____	AgS HB: _____
BD: _____	Anti C HB: _____
BI: _____	Hepatitis C: _____
TGO: _____	IgM Epstein Barr: _____
TGP: _____	Muerte: _____