



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“VALOR CLÍNICO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE  
ACETILCISTEINA EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA DE PACIENTES  
DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA  
INFECTADOS POR VIRUS HEPATITIS A”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE **PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. KARINA AZPEITIA CRUZ**

**HERMOSILLO, SONORA, MEXICO, 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“VALOR CLÍNICO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACETILCISTEINA EN  
LA FUNCIÓN HEPÁTICA DE PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DEL  
ESTADO DE SONORA INFECTADOS POR VIRUS HEPATITIS A “**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA:  
DRA. KARINA AZPEITIA CRUZ**

**DRA. ALBA ROCIO BARRAZA LEÓN**  
DIRECTOR GENERAL DEL HIES-HIMES

**DR. HOMERO RENDON GARCIA**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA, INVESTIGACION,  
CALIDAD Y CAPACITACION

**DRA. MARIA DE LOS ANGELES  
DURAZO ARVIZU**  
DIRECTOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
INFECTOLOGIA

**DR. ROBERTO DORAME CASTILLO**  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA

**DR. MANUEL ALBERTO CANO  
RANGEL**  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
INFECTOLOGIA

**DR. NORBERTO SOTELO CRUZ**  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
Y CIENCIAS DE LA SALUD DE LA  
UNIVERSIDAD DE SONORA

**DR. JAIME GABRIEL HURTADO  
VALENZUELA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
PEDIATRÍA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2016

## PENSAMIENTO

Realmente soy un soñador práctico;  
Mis sueños no son bagatelas en el aire.  
Lo que yo quiero es convertir mis sueños en realidad

Mahatma Gandhi

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- NOM: Norma Oficial Mexicana.
- Et al.: Y otros.
- IC: Intervalo de confianza
- VSG: Volumen de sedimentación Globular
- AST; Alanino trasnaminasa
- ALT: Aspartato transmaminasa

## ÍNDICE

Resumen.....	7
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación.....	12
Hipótesis.....	13
Antecedentes.....	14
Objetivos.....	20
Justificación.....	21
Marco metodológico.....	22
Diseño.....	22
Tipo de Investigación.....	23
Tamaño de la Muestra.....	24
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	26
Variables de estudio .....	27
Recolección de datos.....	27
Consideraciones bioéticas.....	30
Recursos humanos y financieros.....	30
Cronograma.....	31
Análisis de Resultados.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37
Anexos.....	39

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco a Dios, por darme la fortaleza, fe y por siempre estar a mi lado guiándome, por su cuidado, protección y guía para seguir en este camino y mis sueños.

A mi madre por ser un gran ejemplo a seguir y guía, por haberme inculcado valores, por fomentarme superación, perseverancia, constancia y por enseñarme que cada meta se alcanza luchando por el objetivo. Por haber sido su gran orgullo y por el apoyo incondicional que me siempre me brindo en cada momento de mi vida. A mi Padre por siempre estar alentándome y por confiar en mí.

Al amor de mi vida Arturo Dávila Vilchis por brindarme comprensión, apoyo, por impulsarme a lograr y conseguir mis metas, por escucharme y alentarme en cada dificultad, por permanecer a mi lado en todo momento y por amarme aun en los momentos difíciles.

A mi tías Esmeralda y Nelly Cruz Domínguez por impulsarme y por su motivación día a día. A mis mejores amigos Gema Olvera, Abigail Olvera e Ignacio Olvera por su apoyo y por estar conmigo en todos los momentos difíciles mi vida. A toda mi familia, los que están y los que se fueron, que forman parte de mí y de mis éxitos.

A mis profesores por todo su esfuerzo y dedicación en enseñar, en especial: a la Dra. María De Los Ángeles Durazo y Dr. Norberto Sotelo Cruz por su gran apoyo para la realización de mi tesis y al Dr. Manuel Cano R. por las enseñanzas inculcadas.

## RESUMEN

### TITULO DE ANTEPROYECTO

#### VALOR CLÍNICO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACETILCISTEINA EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA DE PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA INFECTADOS POR VIRUS HEPATITIS A

Durazo Arvizu MA\*, Dórame Castillo R\*\*, Sotelo Cruz N\*\*\*, Azpeitia Cruz K\*\*\*\*

**Introducción:** Las hepatitis virales son enfermedades transmisibles, agudas y/o crónicas, que han alcanzado especial importancia en todo el mundo, debido a la morbilidad y mortalidad significativa por estos padecimientos se considera un problema de salud pública.

**Objetivo:** Examinar los efectos clínicos de la administración oral de N acetilcisteína con fines de hepatoprotección, en pacientes pediátricos con infección demostrada por VHA, a través del registro de signos clínicos y de los indicadores serológicos de disfunción y daño hepático.

**Resultados:** Se obtuvo finalmente un total de 20 casos y 30 controles. Para los casos se obtuvo una media de edad de 7.95 con una desviación estándar de 4.18, 35% eran del género femenino y 65% masculinos; para los controles la media de edad fue de 8.3 con desviación estándar de 3.65. 43.3% del género femenino y 56.66 masculino. Se realizó un contraste de hipótesis mediante  $\chi^2$  encontrando diferencia en la ingesta de otros medicamentos; también se realizó una T student para comparar los resultados de laboratorio dentro de los 10 días posteriores al tratamiento ya sea conservador o con N Acetil cisteína encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la ALT y AST. Por lo que se concluye que el medicamento reduce significativamente las enzimas hepáticas y sin presencia de efectos adversos por lo que es seguro su utilización.

**Factibilidad y aspectos éticos:** Sin Riesgo, apego a normas internacionales de investigación.

**Palabras Clave:** Hepatitis A, N Acetil cisteína.

## INTRODUCCIÓN

Las hepatitis virales son enfermedades transmisibles, agudas y/o crónicas, que han alcanzado especial importancia en todo el mundo, debido a la morbilidad y mortalidad significativa por estos padecimientos se considera un problema de salud pública.<sup>1, 2</sup>

Los virus que causan hepatitis se clasifican en varios tipos y tienen diferencias en su etiología, características epidemiológicas, mecanismos de transmisión y patrones clínicos, respuesta tisular en hígado y aspectos inmunológicos. Actualmente se conocen las características de los virus de la hepatitis A (VHA), la hepatitis B (VHB), la hepatitis C (VHC), la hepatitis delta (VHD) y Hepatitis TT y otras que se encuentran en estudio como la hepatitis G y GB.<sup>1</sup>

La infección por hepatitis A es vía fecal-oral, de persona a persona y los factores de riesgo son la ingestión de alimentos o bebidas contaminadas con heces fecales que contienen el virus de la hepatitis A, practicas insalubres como no lavarse las manos apropiadamente después de ir al baño, relaciones sexuales que implican contacto oral y anal, por otro lado existen lugares en el mundo de alta prevalencia y el hecho de realizar viajes internacionales principalmente en países con alta endemicidad, como el sur de Asia o Latino América.

En el ámbito laboral están muy expuestos, los trabajadores de salud, los manejadores de alimentos, quienes laboran en actividades de control de aguas residuales, personal militar, quienes labora en guarderías y estancias infantiles, así como los menores que asisten a estas áreas.<sup>1,2</sup>

La falla hepática aguda (FHA) es un síndrome poco frecuente, pero con una letalidad asociada a alta mortalidad y que frecuentemente requiere de un trasplante de hígado. En la FHA hay disfunción severa de los hepatocitos que conduce a trastornos neuropsiquiátricos que puede llegar a un estado de coma en

pacientes previamente sanos. Su etiología se relaciona con diversas condiciones clínicas, tanto de índole infecciosa como de otro origen; aproximadamente 50% de los casos corresponden a **hepatitis** por virus **A**, **B**, no **A** y no **B**, **D** ó **E**, y algunos otros virus como el de Epstein-Barr y citomegalovirus, herpes virus, parvovirus y adenovirus. También está asociado, en segundo lugar, a medicamentos hepatotóxicos como el acetaminofeno, toxinas naturales y padecimientos metabólicos aún desconocidos y que se mencionan con el término vago de idiopáticos; en el cuadro 1 se pueden ver las principales causas por su frecuencia.<sup>6,7</sup>

**Cuadro 1.** Causas de falla hepática.<sup>6,7</sup>

**Infección viral.** Virus de hepatitis A, B, C, D, E, herpes simplex, Epstein-Barr, CMV, herpes virus 6, influenza, ébola, Marburg

**Drogas.** Paracetamol, isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacina, eritromicina, amoxicilina, ácido clavulánico, ácido valproico, halotano, sales de oro, propiltiouracilo, diclofenaco, sulfas

**Toxinas.** Hongos (*Amanita phalloides*), solventes orgánicos, hierbas medicinales, (ging-seng, valerianas), bacterias (cianobacterias, *Bacillus cereus*)

**Miscelánea.** Hígado graso agudo del embarazo, síndrome de Helpp, hepatitis autoinmune, Budd-Chiari, leucemia, Linfoma, tuberculosis, síndrome de Reye.

La **hepatitis A** es, sin duda, la hepatitis más frecuente en la infancia. Su incidencia se correlaciona con el medio socioeconómico e higiénico, siendo más frecuente en ambientes desfavorecidos por el hacinamiento y la falta de higiene.<sup>25</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus de la hepatitis A, afecto a 39,774, 75% corresponde a niños; con una mortalidad 1% <sup>(1-3)</sup>; en nuestro País de acuerdo a los registros de la dirección general de epidemiología de la SSA 2012 y 2013. El 26% de todos los casos de presento encefalopatía hepática y hepatitis fulminantes. Entre el 15 y 25% de los aceptados en centros de trasplante hepático llegaron por falla hepática aguda por VHA.

Los casos diagnosticados, no reciben ningún tipo de tratamiento, se dejan a la evolución natural. Si bien es cierto que la vacunas contra este virus ha disminuido el número de casos, hasta ahora desafortunadamente estos beneficios no alcanzan a la población de México ya que esta vacuna no está incluida en el esquema universal<sup>(3,4,5)</sup>; es preciso por lo tanto ofrecer alternativas de hepato protección para evitar que un niño con este padecimiento evolucione, súbitamente falla hepática aguda(FHA), complicación de mortalidad de 65 a 90 %;<sup>(8,9,10,11,12,13,14,15)</sup> en este sentido observaciones no controladas en pacientes pediátricos, indican que con el uso de acetil cisteína por vía oral acorta el periodos de estado de la enfermedad y muestran mejoría de los indicadores serológicos de función y daño hepático, más rápidamente que en aquellos niños que no reciben el fármaco.

Por lo anterior, este proyecto de investigación centro su interés en evaluar la utilidad clínica de la administración de un medicamento que permiten promover la mejoría de las funciones fisiológicas para la recuperación del paciente, la N-acetilcisteina derivado de la cisteína, con un grupo acetilo adicionado a un átomo de nitrógeno del tipo tiol, que puede ser oxidado por una larga variedad de radicales y también servir como un nucleófilo (electrón donador par).

La reactividad de aniones tiolatos acarreadores de dióxido de nitrógeno iones toxico carbónicos, azida (N<sub>3</sub>) o excesos de superóxido electrón, junto con tioles y con excepción de radicales hidroxilos(OH) que reducen eficientemente átomos de

hidrógeno desde radicales sulfuros; la reactividad arrastra también radicales no oxidantes como el peróxido de hidrógenos y nitritos, ácido hipocloroso y exceso de tioles, reacciones que proceden de la interacción de uno o dos electrones de oxidación, para generar la producción de radicales til o ácido sulfenico, respectivamente, continuando una serie de complejas reacciones de óxido-reducción y electrofílicas que han demostrado sus potencialidades con notable actividad farmacológica, para expresar la alta reactividad de los tioles en el arrastre hidrogeno, nitrógeno y oxígeno (HNO).

La N acetilcisteína asido usada y comprobado su uso y beneficio en: mejoría de biomarcadores hepáticos serológicas en su uso intravenoso, en pacientes con falla hepática estadios tempranos, la mejoría hemodinámica y del transporte de oxígeno y respuesta en el fracaso fulminante hepático. Sin embargo, aún no hay estudios dirigidos a estimar los cambios de biomarcadores clínicos y séricos en uso de N acetil cisteína en pacientes con hepatitis A.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Tiene valor clínico la administración oral de N acetilcisteína en la función hepática de pacientes con diagnóstico de Hepatitis A del Hospital Infantil del Estado de Sonora?

## **HIPOTESIS**

La administración de N acetilcisteina 50mgs/kg por vía oral mejora los indicadores serológicos de disfunción y daño hepático en la infección por VHA.

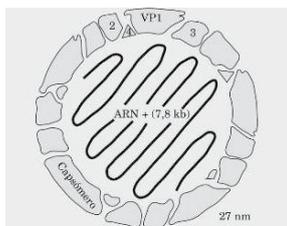
## ANTECEDENTES

La hepatitis por virus A es una de las infecciones más ampliamente difundidas en el mundo, asociada a deficientes condiciones higiénico-sanitarias, generalmente aparece en forma de brotes epidémicos y se trasmite predominantemente por vía fecal oral, un tercio de los casos reportados por esta infección ocurre en niños y consta de varias formas clínicas de presentación.<sup>23</sup>

Históricamente: Se reporta epidemias de ictericia desde el siglo V AC, y luego principalmente en Europa durante los siglos XVII y XVIII. Durante el siglo XIX se especulaba que la causa de la ictericia era un tapón mucoso que obstruía el conducto biliar. Las epidemias eran muy frecuentes en las tropas del ejército e hizo pensar que podía haber una causa infecciosa. En 1885 se descubrió que la hepatitis podía transmitirse a través de transfusiones sanguíneas y en 1923, Blumer, concluyó que las hepatitis infecciosas eran epidémicas después de analizar el patrón de la enfermedad en 63 brotes de ictericia en los Estados Unidos entre los años 1812 y 1922; la mayoría de las infecciones se presentaban en los niños y adolescentes, la incidencia aumentaba en el otoño y en el invierno, y aparentemente se transmitía persona a persona. Los estudios posteriores con voluntarios humanos durante y después de la Segunda Guerra Mundial permitieron diferenciar la hepatitis A de la hepatitis B y categorizarlas como entidades diferentes. Es a McDonald al que se acredita como la primera persona que alegó la etiología viral en esta enfermedad. En 1947, Mc Callun propone el término de hepatitis A diferenciándolo de la hepatitis serica B; sin embargo, no es hasta 1973 que Feinstone y colaboradores logran aislar las partículas virales del virus de la hepatitis A en heces. <sup>23, 25</sup>

En México la Hepatitis A en los últimos 10 años ha sido descendente, ya que en 2000 se presentaron 21 231 casos y en el 2009 se presentaron 18 082 casos con una incidencia de 16.8 por cada 100 000 habitantes. El grupo de edad más afectado es de 5-9 años con una incidencia de 69.0 por cada 100 000 habitantes seguido del de 1-4 años y de 10-14 con una incidencia de 52.0 y 29, respectivamente. <sup>1</sup>

El virus de la hepatitis A es esférico, pequeño, con un diámetro de 27 nm, pertenece al género Hepadnavirus, familia de los Picornaviridae, su genoma está constituido por una cadena de RNA lineal sin envoltura que codifica una poliproteína de la que derivan cuatro proteínas estructurales VP1, VP2, VP3 y VP4 y otras varias proteínas no estructurales. <sup>23,26</sup>



Es estable en medio ácido, resistente a diferentes sustancias químicas y al calor, de ahí su facilidad para ser transmitido a través del agua y alimentos contaminados. <sup>23, 25</sup>

Los contagios se detectan en ambiente familiar o escolar y sobre todo en guarderías e internados. Aunque posible, el contagio por otras vías (sangre, secreciones) es excepcional. Tras la llegada del virus se inicia el período de incubación que oscila entre 15-60 días (media de 30), durante el cual el virus se multiplica en el hígado, pasa a la bilis y de ahí a las heces, siendo el período de máximo peligro de contagio especialmente una o dos semanas antes de la clínica, aunque la viremia, y por lo tanto el peligro de contagio, persisten durante todos los períodos de la infección. <sup>23, 26</sup>

El espectro clínico es muy amplio, es prácticamente inexistente en el 75-90% de los casos, y cuando aparecen los síntomas son inespecíficos tales como febrícula, fiebre, anorexia, vómitos, ictericia y/o dolor abdominal. Suele cursar con un periodo prodrómico caracterizado por: astenia, malestar general, fatigas, febrícula, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal y diarreas, en menor frecuencia, enrojecimiento de la orofaringe, artromialgias, cefaleas y escalofríos, dura aproximadamente unos 3 a 4 días excepcionalmente 2 semanas. <sup>23, 26</sup>

Periodo de estado: en el que se presenta acolia, prurito, hipocolia, en este periodo a excepción de la anorexia, hepatomegalia dolorosa en el 85% de los casos y

esplenomegalia en el 15%, linfadenopatías cervicales, esta etapa puede acompañarse de manifestaciones extrahepáticas como rash transitorio (2%) y artritis (11-40%), la duración de este periodo es variable según el paciente y la edad pero suele extenderse de 30 a 45 días. En este periodo los anticuerpos que indican infección aguda de tipo IgM (IgM anti VHA) alcanza su nivel máximo y comienza progresivamente a disminuir para desaparecer alrededor de las doce semanas de evolución de la enfermedad.<sup>23, 26</sup>

Finalmente el período de convalecencia Se extiende desde la desaparición de los síntomas hasta la total recuperación clínica, bioquímica y serológica, suele ocurrir de 1 a 4 semanas puede ser de varias semanas, por lo que la duración total de la enfermedad (y su peligro de contagio) puede extenderse a varios meses, aunque siempre menos de 6, incluye la disminución progresiva de las transaminasas, y la aparición de anticuerpos protectores de tipo IgG (IgG anti VHA) del enfermo, habitualmente antes de los 4 a 5 meses de evolución todo el proceso termina y raramente se extiende a seis meses o más.. Esta forma de hepatitis no evoluciona hacia la cronicidad, considerándose en la infancia como una enfermedad benigna y autolimitada. Un bajo porcentaje de casos (siempre menor que en los adultos) puede evolucionar hacia una hepatitis fulminante, cuya tasa de mortalidad es del 1%, necesitando un trasplante urgente, de forma que hasta un 10% de los trasplantes hepáticos se realizan por este motivo.<sup>23, 26</sup>

El diagnóstico se realiza por la elevación e inversión de las transaminasas (entre 10-100 veces la tasa normal), y la determinación de los marcadores virales. Dentro de éstos, los más importantes son la IgM anti VHA que aparece unos días antes de la clínica y persiste hasta el final del período agudo de la enfermedad y la IgG anti VHA que, apareciendo unos 30 días después del contagio, permanece toda la vida. El primero de ellos es un marcador eminentemente clínico, mientras que el segundo tiene sobre todo interés epidemiológico.<sup>26</sup>

El tratamiento de una infección aguda por virus A se basa en la aplicación de medidas generales y la inmunoprolaxis activa y pasiva.<sup>23, 26</sup>

Control higiénico dietético:

1. Control y tratamiento del agua y alimentos para consumo humano, eliminación de residuos o desechos de forma adecuada, estricto cumplimiento de las medidas de higiene personal
2. Dieta: Ningún régimen dietético mejora la enfermedad o acorta los períodos clínicos, no se ha demostrado la necesidad de dietas hiperproteicas o calóricas
3. Reposo: Se indicará reposo en cama mientras el enfermo este sintomático,
4. Medicamentos: Las drogas hepatotóxicas deben suprimirse
6. El uso de los esteroides no reportan ningún beneficio.<sup>23</sup>

Inmunoprofilaxis

Pasiva con la administración de gammaglobulina o activa mediante vacunas. Esta última se lleva a cabo con gammaglobulina hiperinmune (dosis de 0,02- 0,06 cc/kg), de gran utilidad en cortar la cadena epidemiológica, e incluso, cuando ya existe contagio puede ser útil en las dos primeras semanas, es capaz de atenuar o prevenir la infección

Preexposición: Se reserva para personas que viajan a zonas endémicas altas, se puede repetir la dosis de ser necesario a los 4 o 6 meses

Posexposición: Se aplica una dosis única de 0.02 ml/kg a contactos familiares, contactos sexuales con infectados, epidemias en áreas cerradas (colegios, penitenciarias, pensiones y otras instituciones cerradas). Más interés tiene la inmunización activa con vacuna, de recomendación universal en la infancia, y rentable a pesar de su elevado costo. Con virus inactivados o atenuados, no se recomienda su uso masivo, se aplica 1 ml intramuscular en 3 dosis (0, 30, 180 días), en menos del 10% de los vacunados se han comunicado efectos adversos como cefalea, fiebre y reacciones locales en el sitio de inyección. La vacunación ha demostrado una eficacia de protección reportada entre 94 a 100%, su impacto en el descenso de la incidencia de la enfermedad ha sido dramática, fundamentalmente en áreas endémicas y grupos de riesgo. Además de su inocuidad, es bien tolerada e inmuniza en el 100% de los casos de forma permanente.<sup>23, 26</sup>

La N- acetilcisteína tiene varias décadas de uso clínico, en principio como agente mucolítico y en el tratamiento de diversos padecimientos, entre estos en las intoxicaciones por acetaminofén; en toxicidad por doxorubicina, en padecimientos como la angina de pecho, en cirugía cardiovascular en los procesos de isquemia re perfusión, en síndrome de distres respiratorio agudo, bronquitis, en toxicidad por fármacos en VIH-Sida, en nefropatía por medio de contraste, intoxicación por metales pesados, en padecimientos psiquiátricos como la esquizofrenia y adicción a la marihuana, y también en falla hepática aguda.<sup>12- 22</sup>

La N-acetilcisteína puede aplicarse por vía endovenosa, oral o mediante inhalación, tiene baja toxicidad, los efectos más observados en este sentido son, náusea, rinorrea, prurito vómito taquicardia eventuales. La vida media después de su administración es de 6 horas, el 30 % de fármaco es eliminado en este lapso por vía renal, cuando se administra por vía digestiva la absorción es del 5 %, aunque es bien conocido que la asociación con la N- de acetilación en la mucosa intestinal, el primer paso es pasar directamente al hígado. En el plasma es preferentemente un medio pro-oxidante, y además las reacciones de óxido reducción entre N-cisteína y cisteína proteica en el plasma producen NAC-cisteína, NAC-NAC y cisteína.<sup>22</sup>

Después puede cruzar la membrana celular epitelial y sostiene o promueve la síntesis de glutatión , el cual se ubica en la ruta de los tioles en el organismo y se constituye en un importante antioxidante, involucrando numerosos procesos fisiológicos, que incluyen: destoxicación de xenobiotico seletrofilicos, modulación de los sistemas redox, regulación de las señales de transducción, regulación de la respuesta inmune, metabolismo de prostaglandinas y leucotrienos, antioxidante, modulador de señales de neurotransmisión o de proliferación celular. Las funciones fisiológicas y los efectos terapéuticos de la NAC han sido largamente asociados con el mantenimiento de los niveles de Glutatión. Por tanto experiencias previas sustentan en resumen, que la acetil cisteína ofrecida por vía oral; facilita la síntesis de glutatión depletado, mejora la oxigenación, es sustrato de glutatión transferasa microsómica, mejora el flujo sanguíneo, tiene acción antioxidante y es también inmuno-modulador <sup>(12-20)</sup>.

Los efectos adversos descritos en la bibliografía son: reacciones alérgicas (prurito, urticaria, rash, alteración alérgica severa: angioedema, taquicardia e hipotensión), cefalea, fiebre, choque anafiláctico (raro), tinnitus, dificultad para respirar, predominantemente en pacientes con hiperreactividad bronquial y con asma bronquial, estomatitis, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea.<sup>22</sup>

Además de la ocurrencia de hemorragias en asociación con la administración de acetil cisteína se han reportado muy raramente, parcialmente dentro de las reacciones de hipersensibilidad. Una disminución de la agregación plaquetaria de la sangre en la presencia de acetil cisteína se ha confirmado en varios estudios. La relevancia clínica no se ha aclarado hasta la fecha.<sup>20-22</sup>

## **OBJETIVO (S)**

Examinar los efectos clínicos de la administración oral de N acetilcisteína con fines de hepatoprotección, en pacientes pediátricos con infección demostrada por VHA, a través del registro de signos clínicos y de los indicadores serológicos de disfunción y daño hepático.

Objetivos específicos.

1. Caracterizar los cambios clínicos de dos grupos de pacientes pediátricos infectados por VHA, uno al que se le otorga tratamiento con acetilcisteína y otro de los pacientes que ya se cuenta registro los cuales no han recibido tratamiento con este fármaco.
2. Describir los efectos clínicos de una dosis estándar de acetilcisteína de 50 mg por kilo día de peso administrada por vía oral, particularmente a través del registro de indicadores serológicos de función y daño hepático, como son: glucosa, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, índice internacional estandarizado (INR), proteínas totales, Bilirrubinas, aspartato amino transferasas (AST), alaninaminotranferasas (ALT).
3. Registrar efectos relacionados con la administración del fármaco en el grupo tratado y el control al final del tratamiento.

## JUSTIFICACION

Durante el seguimiento y control de pacientes pediátricos con infección por VHA si el diagnóstico, solo es sustentado en los elementos que aporta el examen clínico, existe la posibilidad de que un determinado grupo de niños, que cursan esta enfermedad aparentemente sin complicaciones, desarrollen falla hepática aguda; esto se ha comprobado que pacientes que manifestaban sintomatología discreta, en el momento de su atención, los parámetros de laboratorio eran claramente sugestivos de disfunción hepática potencialmente grave. (8-10,15)

A excepción de las instituciones de enseñanza e investigación, donde se realiza una buena práctica clínica, además del diagnóstico clínico se busca corroborar el grado de daño y cambios en la función del hígado, sin embargo, la práctica en general en países subdesarrollados y en vías de desarrollo nos indica que el paciente con HVA, tanto en el área urbana y mayormente en el área rural, se le identifica clínicamente la enfermedad y se envía a casa con indicaciones higiénico dietéticas y medicación que incluye fármacos potencialmente hepato-tóxicos como el paracetamol, resultando en pocos días o en el curso de las siguientes seis semanas con afección hepática severa en estadio avanzado. (15)

El uso de hepatoprotectores como la N-acetilcisteína, se contempla como una buena opción para todos esos pacientes, evitando que la lesión hepática ya establecida por la infección no conduzca a falla hepática aguda y tiene la facilidad de su administración por vía oral y no ofrece toxicidad independientemente de que se trate de otro tipo de problema hepático.

Este proyecto de estudio centra su interés en el tratamiento médico enfocado a proporcionar los medicamentos que permitan promover la mejoría de las funciones fisiológicas para la recuperación del paciente; en este sentido experiencias previas han permitido observar que la N acetil cisteína ofrecida por vía bucal, facilita síntesis de glutatión depletado, mejora oxigenación, es sustrato de glutatión transferasa microsómica, mejora flujo sanguíneo, tiene acción antioxidante, es también inmunomodulador. (12-19)

## **MARCO METODOLÓGICO**

### **DISEÑO**

Se realizara un estudio longitudinal, comparativo en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora con sospecha de infección de VHA, mediante un muestreo sistemático, previa autorización y consentimiento informado de los padres y de los adolescentes en su caso, en quienes se tenga sospecha de infección por VHA, por evidencias clínicas fundadas o por pródromos de la enfermedad y asociación de la infección en otro miembro de la familia o por brote epidémico, se registraran los signos clínicos y se le solicitara, como estudios iniciales Biometría hemática completa, examen general de orina, bilirrubinas glucosa, proteínas totales, PT, TTP INR, AST, ALT. Pruebas serológicas para Virus de hepatitis A, B y C.

## **TIPO DE ESTUDIO E INVESTIGACION**

6.1.1 Observacional	( )	Experimental	( )
6.1.2 Longitudinal	( x )	Cuasi experimental	( )
6.1.3 Prospectivo	( )	Transversal	( )
6.1.4 Descriptivo	( )	Retrospectivo	( )
6.1.5 Abierto	( )	Comparativo	( X )

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

Pacientes en edades de 1 a 17 años que asistieron a la consulta ambulatoria o a la consulta de urgencias del Hospital Infantil del estado de Sonora con signos y síntomas, así como estudio de laboratorio demostrativo de infección por VHA.

## **GRUPO PROBLEMA**

Pacientes que se corrobore Virus de Hepatitis A que hayan aceptado la participación en protocolo de estudio y la administración de N acetil cisteína.

## **GRUPO TESTIGO**

Control histórico de pacientes con diagnóstico corroborado de Virus de Hepatitis A.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se desea estudiar el valor clínico de la N acetil cisteína en pacientes con hepatitis A; para poder demostrar esta afirmación y cuantificar su dimensión, se diseña un estudio cuasi experimental; para lo que el cálculo de tamaño de la muestra se realizará con la fórmula para estimar dos proporciones con un nivel de confianza de 95%, un poder estadístico de 80%, esperando una frecuencia en el grupo experimental de 50% y en el grupo no experimental de 90%. Como se describe adelante:

$$n = \left( \frac{Z\alpha \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

En donde:

- $2n$  = Es el número necesario de sujetos necesarios en cada una de las muestras.
- $Z\alpha$  = Valor de  $p$  dentro de la curva.
- $Z\beta$  = Corresponde a la  $p$  dentro de la curva
- $p_1$  = proporción del grupo control que es de 90%.
- $p_2$  = La proporción del grupo experimental de 50%.
- $p$  = Promedio entre  $\pi_1$  y  $\pi_2$ .

Sustituyendo  $P_1$  y  $P_2$  en la ecuación 2 tenemos:

$$p = \frac{50+90}{2} = 70$$

$$n = \left( \frac{1.96 \sqrt{2(.70)(1-.70)} + .842 \sqrt{.90(1-.90) + .50(1-.50)}}{(.90 - .50)} \right)^2$$

$$n = \left( \frac{1.96 \sqrt{(1.4)(.3)} + .842 \sqrt{(.09) + (.25)}}{.4} \right)^2$$

$$n = \left( \frac{1.20 + 0.49}{.4} \right)^2$$

$$\mathbf{n = 19}$$

Con base a los resultados anteriores se determinó que el tamaño de la muestra para los casos es de 19 pacientes y para el grupo control de 19, la cantidad mínima.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Criterios de inclusión: Pacientes en edades de 1 a 17 años que asisten a la consulta ambulatoria o a la consulta de urgencias del Hospital Infantil del estado de Sonora con signos, síntomas y estudio de laboratorio demostrativo de infección por VHA y que hayan accedido a firmar el consentimiento, mediante el formato de consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION, CRITERIOS DE ELIMINACION**

Exclusión: Otras etiologías de la hepatitis, que no hayan firmado el consentimiento informado.

Eliminación: Paciente quienes presentaron datos de encefalopatía hepática o falla hepática aguda

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se captaron a todos los pacientes con sospecha de VHA, y que fuera corroborado el diagnóstico, una vez confirmado el diagnóstico se solicitó la participación en dicho protocolo de estudio y se llenó el consentimiento informado. Se inició con acetil cisteína 50mg/kg por 7 días. La captura de datos se llevó a cabo mediante el instrumento de recolección previo, la identificación de pacientes en consulta de urgencias y consulta de pediatría, que cumplieron con las características del protocolo, se recabaron los datos descritos, tanto en pacientes que se manejaron con N acetil cisteína y se consignaron datos de los expedientes previos en pacientes en donde no se dio proporción de tratamiento alguno.

Se solicitó control de estudios dentro de los primeros 8 días del inicio del tratamiento. Se llevó un registro de signos síntomas antes del tratamiento, así como del registro de tolerancia y efectos de la medicación.

Se obtuvieron los datos para el segundo grupo de expedientes previos, mismos que cumplían con el diagnóstico confirmado de VHA, así como expediente completo y estudios de laboratorios dentro de los 8 días, de evolución.

- a. Variables de estudio:
  - i. **Variable dependiente.** N-acetilcisteína
  - ii. **Variables independientes:** Infección por VHA, Edad, sexo, signos clínicos, (fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, ictericia, coluria, acolia), hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, glucosa, proteínas totales, PT, TTP INR, AST, ALT, GGT, bilirrubina pigmentos biliares en orina positivos.
  - iii. Co variables: Otros fármacos utilizados.

## RECOLECCIÓN DE DATOS

El acopio de datos se realizó mediante obtención de datos de los expedientes de pacientes con Hepatitis A confirmados y se realizó la captura de la información requerida en la hoja de recolección de datos.

## ANÁLISIS DE DATOS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Se realizó por estadística paramétrica y no paramétrica, se usaron pruebas pareadas (T de Student) al paciente como su propio control y comparados con el grupo estudiado de manera retrospectiva, se clasificaron de acuerdo a la siguiente tabla y se realizara un análisis comparativo.

TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<b>Malestar general</b>	Cualitativa continua	SI NO
<b>Prurito</b>	Cualitativa continua	SI NO
<b>Fiebre</b>	Cualitativa continua	SI NO
<b>Mialgias</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Vómito</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Diarrea</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Hepatomegalia</b>	Cuantitativa nominal	SI NO
<b>Nauseas</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Ictericia</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Acolia</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Coluria</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Esplenomegalia</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Grado de encefalopatía</b>	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Albumina</b>	Cuantitativa continua	g/dl
<b>ALT</b>	Cuantitativa continua	UI/L
<b>AST</b>	Cuantitativa continua	UI/L
<b>TPT</b>	Cuantitativa discreta	Segundos
<b>Bilirrubina directa</b>	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Glucosa</b>	Cuantitativa continua	g/dl
<b>INR</b>	Cuantitativa continua	Segundos

## METODOS MATEMATICOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS.

- 6.6.1 Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para comparar proporciones entre dos o más grupos. ( )
- 6.6.2 "T" de Student, para comparar promedios entre dos grupos. ( )
- 6.6.3 Análisis de varianza. Para comparar promedios entre más de dos grupos. ( )
- 6.6.4 Coeficiente de correlación. Para determinar el grado de asociación entre dos variables. ( )
- 6.6.5 Tablas actuales de sobrevivencia. Para poder pronosticar la esperanza de vida. ( )
- 6.6.6 Otros. Especificar \_\_\_\_\_ ( )  
\_\_\_\_\_ ( )

NO. DE REGISTRO \_\_\_\_\_

## **RECURSOS**

### **Humanos**

- Investigador (informador, consultor, asesor)
- Pacientes
- Colaboradores (informadores y asesores)

### **Físicos**

- Expedientes
- Hojas de colección de datos
- Consentimientos informados
- Computadora

**RECURSOS FINANCIEROS**, los estudios de laboratorio quedaron integrados dentro del programa de atención usuarios del HIES, el costo del medicamento se realizó por donativos del fármaco en especie y eventualmente de manera personal por los pacientes y por el investigador.

### **Costo de Investigación.**

Variable ya que la dosificación del fármaco es de acuerdo al peso del paciente.

## **PATROCINADORES**

No se cuenta con la participación de los mismos.

## **CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

Todos los pacientes que se administró N acetil cisteína fueron informados del procedimiento del protocolo de estudio, mediante el consentimiento informado (Anexo 1) y la aclaración de toda duda sobre el mismo por el investigador y colaboradores,

La autorización fue aceptada bajo términos de estado consciente y voluntario del paciente y tutor. Se corroboraron las firmas correspondientes a documentos de identificación.

### CALENDARIO DE ACTIVIDADES (Cronograma)

	Enero - febrero 2015	Marzo	Septiembre- octubre	Noviembre - Febrero	Marzo
Elaboración de protocolo	X				
Registro de protocolo y autorización del comité de ética		X			
Aplicación de protocolo		X	X		
Recolección de datos				X	
Análisis Resultados					X

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un estudio de longitudinal, comparativo, en el Hospital Infantil del estado de Sonora. Se obtuvieron los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmatorio de hepatitis A, a los cuales a 20 pacientes se les indicó N acetil cisteína y a 30 no se les administró estos fueron considerados los controles; los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo de estudio.

Se realizó un análisis univariado en donde se encontró en el grupo con tratamiento con N acetil cisteína (casos) (N=20), hubo 7 personas (35%) del género femenino y 13 masculinos (56.66%); en el grupo que recibió tratamiento conservador 13 personas (43.33%) eran de género femenino y 17 (56.66%) del género masculino (Gráfico 1), en cuanto la media de edad fue de 7.95, en el grupo casos con una desviación estándar de 4.18 y en el grupo con tratamiento conservador con una media de 8.3 años con una desviación estándar de 3.65. (Tabla 1)

Los pacientes contaban con sintomatología distribuidos de la siguiente forma: grupo con casos 9 pacientes tenían astenia, 13 hepatomegalia, 11 malestar general, 13 náusea, 4 vómito, 3 diarrea, 3 mialgias, ictericia 18, acolia 4, hepatomegalia, esplenomegalia 2 y ningún caso prurito; en el grupo de tratamiento conservador 10 presentaron astenia, 18 hepatomegalia, 8 malestar general, 0 casos mialgias, 5 diarrea, acolia 5, coluria 11, hepatomegalia 4 y ningún caso con prurito. (Tabla 1)

En cuanto a los resultados de laboratorio basales en los casos la media de protrombina fue de  $15.89 \pm 3.09$  segundos, la media de glucosa fue de  $85 \pm 12.96$  g/dl, Bilirrubina directa  $4.66 \pm 3.24$  mg/, ALT  $1522.4 \pm 1009.26$  UI/L, AST  $1459.55 \pm 829.76$  UI/L, INR  $1.22 \pm 0.30$  segundos, DHL  $986.9 \pm 87.00$  U/L, Albumina  $3.97 \pm 0$ .

44 g/dl. Los resultados de laboratorio basales en los controles la media de protrombina fue de  $15.22 \pm 2.06$  segundos, la media de glucosa fue de  $88.77 \pm 15.40$  g/dl, Bilirrubina directa  $6.42 \pm 4.69$  mg/dl, ALT  $1527.36 \pm 1217.009$  UI/L, AST  $1286.66 \pm 897.89$  UI/L, INR  $1.23 \pm 0.23$  segundos, DHL  $813.5 \pm 343.47$  UI/L, Albumina  $3.84 \pm 0.44$  g/dl. (Tabla 2).

No se presentó ningún efecto adverso en los casos tratados y en cuanto al apego al tratamiento hubo 3 pacientes de la muestra

Se realizó comparación entre grupos de las variables cuantitativas mediante T de Student, para evaluar de esta forma si las diferencias entre los mismos podrían generar inconsistencia en cuanto a los resultados de esta investigación encontrándose que no hay diferencia estadísticamente significativa la protrombina, glucosa, bilirrubina directa, INR, DHL y albumina; y los resultados de laboratorio en los que se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa fue AST y ALT con una p menor de 0.005.

Finalmente se realizó Razón de momios entre las variables en las que el análisis bivariado obtuvo una diferencia estadísticamente significativa obteniendo disminución en los pacientes con tratamiento de N acetil cisteína de los niveles de ALT con 18 casos 90% y de AST de 80%. Para la reducción de AST se obtuvo un OR de 0.016 con intervalos de confianza de 0.03-0.85 y para la reducción de AST de 0.19 con intervalos de confianza de 0.05-0.71.

## DISCUSIÓN

La hepatitis A es una enfermedad infectocontagiosa causada por un virus ARN no encapsulado de la familia Picornaviridae y del género Hepatovirus, que se trasmite por vía fecal-oral, bien sea de persona a persona o en epidemias originadas por una fuente común. Que habitualmente se presenta como una enfermedad benigna, aun asintomática pero también puede desarrollar falla hepática fulminante, comúnmente es una enfermedad que se auto limita; por lo tanto, el manejo del VHA se ha sido solo con medidas de soporte y manejo conservador.

La sintomatología más frecuente en los pacientes fue ictericia, hepatomegalia, y náusea, lo que concuerda con la guía de práctica clínica en cuanto a la sintomatología más frecuente. <sup>(24)</sup>

De un total de 50 pacientes con diagnóstico de Hepatitis A; con serología positiva de anticuerpos anti Hepatitis A IgM, a 20 pacientes se les administro N acetil cisteína y 30 fueron controles.

Cabe mencionar que la guía de práctica clínica refiere que no hay una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al género femenino y masculino, lo que concuerda con nuestra investigación debido a que se encontró un 40% de pacientes del sexo femenino y 60% masculino. <sup>(1, 24)</sup>

Como lo menciona Panduro et al. la hepatitis A es una de las principales causas de hepatitis en menores de edad, de suma importancia ya que no se ha determinado una reducción significativa en los últimos años, en esta investigación la media de edad fue 7 años en sexo femenino y 13 en masculino. <sup>(2)</sup>

Una de las complicaciones que puede presentar en los pacientes con hepatitis A es la falla hepática aguda, llegando en el 26% de los casos a presentar Hepatitis fulminantes en nuestra investigación en pacientes en que se utilizó N acetil cisteína no se presentó falla hepática aguda fulminante y se demostró que su utilidad evita la hipoalbuminemia y la hipoglucemia como lo refiere Sotelo et al. <sup>(8,9)</sup>

A la dosis que se utilizó en esta investigación se demostró que no se reportan efectos adversos: náusea, estomatitis, vómito, tinnitus, fiebre, hemoptisis como lo indica la literatura.

En un ensayo clínico realizado por Lee et al. Demostraron que en la intoxicación por paracetamol la utilización de N acetil cisteína aumento la supervivencia, pero observaban como efectos secundarios la presencia de náusea y de vómito; a diferencia de nuestra investigación la cual no presento una frecuencia más elevada de esta sintomatología. <sup>(6)</sup>

Como lo menciona Sotelo Cruz et al. Respecto a la cito protección, se ha documentado la utilidad de la N acetil cisteína, específicamente en las células hepáticas, se ha estudiado el efecto protector para la célula hepática al igual que su acción terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática aguda e independiente del factor etiológico involucrado, nuestra investigación concuerda con la seguridad del medicamento ya que no observamos hipoglucemia. También concuerda en una disminución de las enzimas hepáticas. Lo que se demostró en nuestra investigación al obtener un OR menor de 0, lo que indica que el uso de N-acetil cisteína es un factor protector para la reducción de AST y ALT. <sup>8</sup>

A su vez Ali Faisal et al describen en su estudio realizado sobre el uso de N acetil cisteína en niños de > 1 mes a 16 años ingresados con Insuficiencia Hepática Fulminante secundaria Hepatitis Viral Aguda y un centro de atención terciaria de un país en desarrollo, en donde se describe la NAC se asocia notablemente con mejoradas en las pruebas de función hepática. <sup>(21)</sup>

Esta investigación es la base para futuras investigaciones, ya que se demostró que al comparar a un grupo en el que se utilizó N acetil cisteína hubo una reducción significativa de las enzimas hepáticas, pero consideramos que se trata de una línea de investigación que debe continuarse.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se concluye durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 50 pacientes con diagnóstico de hepatitis A, 20 a los que se les administro N acetil cisteína y 30 controles.

El objetivo fundamental de esta tesis era evaluar una alternativa terapéutica de hepato-protección en pacientes en edades pediátricas con hepatitis A, y o ofrecer evidencias del uso de un medicamento seguro.

En la tesis se observó que al utilizar N acetil cisteína en pacientes con hepatitis A no se presentaron efectos adversos, también se redujo de forma significativa la elevación de enzimas hepáticas dentro de los primeros ocho días por lo que con esta investigación se determina que puede utilizarse con seguridad en el paciente pediátrico.

Esta tesis demuestra que la administración de N acetil cisteína reduce de manera significativa los valores de transaminasas dentro de los primeros 8 días de evolución; finalmente quedaría plantear cuales pueden ser las líneas futuras de investigación; una línea futura inmediata podría ser el estudio ampliar el número de pacientes.

## **.BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Dirección General de Epidemiología. Boletín epidemiológico. SSA, México 2012-2013.epidemiol.gob.mx 5 de enero del 2015
2. Panduro A, Escobedo-Meléndez G, Fierro AN, Ruiz- Madrigal B, Zepeda – Carrillo AE, Román S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pub Méx* 2011; 53 (supl 1):37-44.
3. Valdespino JL, Ruíz-Gómez J, Olaiz-Fernández G *et al.*: Seroepidemiología de la hepatitis A en México. Sensor de inequidad social e indicador de políticas de vacunación. *Sal. Púb. Méx.* 49(S3), 377–385 (2007).
4. Cochran JB, Losek JD: Acute failure in children. *Pediatric. Emerg. Care* 23(2), 129–135 (2007).
5. Ciocca M, Moreira- Silva SF, Alegria S *et al.*: Hepatitis A as an etiologic agent of acute liverfailure in Latin America. *Pediatr. Infect. Dis.J.* 26(8), 711–715 (2007).
6. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana LJ, Stravitz RT, and Larson AM *et al.* Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liverfailure. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 856-864.
7. Squires RH, Schneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewiz MR *et al.* Acute liver failure in children: The first348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *JPediatr*2006; 148(5): 652-65
8. Sotelo-Cruz N, Villalobos-García L, Sánchez-Santillán RM. Uso de N-acetilcisteina en la encefalopatía secundaria a hepatitis por virus A, en una adolescente. *RevMexPediatr*1997; 64(6): 257-261.
9. Kortsalioudaki C, Taylor MR, Cheeseman P, Bansal S, Mieli VG, Dhawan A: Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl.* 14, 25–30 (2008).
10. Sotelo N, Durazo MA, Gonzalez A, Dhanakotti N: Early treatment with N-acetylcysteine in children with acute liver failure secondary to hepatitis A. *Ann. Hepatol.*8(4), 353–356 (2009).
11. Ben-Ari Z, Vakin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (no paracetamol induced). *HepatolGastroenterol* 2000; 47: 786-789.

12. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324(26): 1852-1857.
13. Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *MedClin N Am* 2008; 92: 761-794.
15. Sotelo N. Pediatric viral hepatitis: avoiding liver failure *Pediatric Health* (2010) 4(6), 613–622.
16. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-168.
17. Maccone A, Fontana M, Barba M, Botta B, Nardini M, Chirga F, et al. Antioxidant properties of amino acetylcysteine ketamine decarboxylase dimer: A review. *Int J MolSci* 2011; 12: 3072-3084.
18. Squires H R, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with non-acetaminophen acute liver failure. A placebo- controlled clinical trial. *Hepatology* 2013; 57(4):1442-1549.
19. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, Rowe D, Kane-Gill SL. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Hepatol* 2013; 12(1):6-10.
20. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities on N-Acetylcysteine. *Biochemical ET Biophysical Act* 2013:4117-4129.
21. Faisal AS, Abbas Q, ul Haque A. Use of N-Acetylcysteine in Children with Fulminant Hepatic. Failure Caused by Acute Viral Hepatitis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2015, Vol. 25 (5): 354-358
22. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Manual de prescripción pediátrica. 2011. 14 Ed. 55- 58
23. Fernández MIC, et al . Actualidad en hepatitis por virus A. *Rev. Panam Infectol* 2006; 8(2):9-16.
24. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la hepatitis A. México Secretaría de salud; 2009. 7 de Abril del 2016
25. Restrepo JC, Toro AI. Hepatitis A. *Medicina & Lab.* 2011, Vol. (17): 14- 20.
26. Franch MA, Redondo MP, Castro JM. La hepatitis como enfermedad emergente en pediatría. *Bol. De la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.* Vol. 42 N° 180, 2002: 151- 153

## ANEXOS

**Tabla 1. Características generales de la administración de N- acetil cisteína (casos) y controles en pacientes con diagnóstico de hepatitis A, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.**

<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>Tratamiento N acetil cisteína N (20)</b>	<b>Tratamiento Conservador N (30)</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	7.95(4.18) *	8.3(3.65) *	6.97-9.21	0.76
<b>Genero</b>				
Femenino	7(35)	13(43.3)	.24-.61	0.38
Masculino	13(65)	17(56.66)	.13-.56	
<b>Sintomatología</b>				
Astenia	9(45)	10(33.33)		0.2
Hepatomegalia	13(65)	18(60)		0.47
Malestar general	11(55)	8(26.66)		0.042
Nausea	13(65)	22(73.33)		0.42
Vomito	4(29)	8(26.66)		0.37
Mialgias	3(15)	0		0.05
Diarrea	3(15)	5(16.66)		0.59
Prurito	0	0		-
Ictericia	18(90)	29(96.66)		0.34
Acolia	4(29)	5(16.66)		0.52
Coluria	10(50)	11(36.66)		0.26
Hepatomegalia	4(29)	4(13.33)		0.4
Esplenomegalia	2(10)	0		0.15

N= Numero

%=Porcentaje

IC: intervalos de confianza 95%.

p Estadísticamente significativa menor de 0.05    Se realizó un análisis bivariado, para las variables cualitativas se obtuvo Chi 2 y T Student para las variables cuantitativas.

**Tabla 2. Resultados basales de los casos a los que se les administro N- acetil cisteína (casos) y controles con diagnóstico de hepatitis A, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.**

laboratorio	Tratamiento N acetil cisteína N (20)	Tratamiento Conservador N (30)	IC (95%)	p
Protrombina	15.80(±3.09)	15.22(±2.06) *	14.74-16.17	0.42
Glucosa	85(±12.96)	88.87(±15.40)	83.64-91.01	0.3
Bilirrubina Directa	4.66(±3.24)	6.42(±4.69)	4.51-6.92	0.15
ALT	1522.4(±1009.26)	1527.36(±1217.009)	1259.57-1791.18	0.98
AST	1459.55(±829.76)	1286.66(±897.89)	1046.24-1665.39	0.58
INR	1.22(±0.30)	1.23(±0.23)	1.15-130	0.88
DHL	986.9(±817.00)	813.5(±343.47)	718.12-1047.59	0.3
Albumina	3.97(±0.44)	3.84(±.44)	3.77-4.02	0.3

N= numero \*Media y Desviación Estándar IC= Intervalo de Confianza  
 Se realizó un análisis bivariado en donde el valor de P se obtuvo por la comparación entre dos grupos mediante la **T de Student**. P= Estadísticamente significativas < 0.05..

**Tabla 3. Características generales de la administración de N- acetil cisteína (casos) y controles en pacientes con diagnóstico de hepatitis A, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.**

CARACTERISTICAS	Tratamiento		IC (95%)	p
	N acetil cisteína N (20)	Tratamiento Conservador N (30)		
Ingesta de otros medicamentos	2(10)	18(60)		<b>0.002</b>
Efectos adversos	0	1(3.33)		0.6
Apego al tratamiento	3(15)	27(90)		0.2
Días en segunda toma de laboratorio	7.25	8.13	7.73-8.82	0.41

N= Numero. %=Porcentaje. IC: intervalos de confianza 95%. p Estadísticamente significativa menor de 0.05 Se realizó un análisis bivariado, para las variables cualitativas se obtuvo **Chi 2 y T Student** para las variables cuantitativas.

**Tabla 4. Resultados de los primeros 10 días de los casos a los que se les administro N- acetil cisteína (casos) y controles con diagnóstico de hepatitis A, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.**

Laboratorio	Tratamiento N acetil cisteína N (20)	Tratamiento Conservador N (30)	IC (95%)	p
Protrombina	13.93(1.30)segundos	14.06(1.03) *	13.68-14.33	0.68
Glucosa	91(10.00)mg/dl	92.33(8.52)	89.22-94.37	0.61
Bilirrubina Directa	2.64(2.07)mg/dl	100(333.13)	13.03- 136.08	0.19
ALT	323.95(250.91)U/L	720.24(582.04)	416.06-707.8	0.006
AST	134.15(108.01)U/L	502.41(518.28)	229.05-481.15	0.003
INR	1.06(0.10)	1.20(0.57)	1.02-1.28	0.28
DHL	4.06(.51)U/L	4.02(0.54)	3.89-4.18	0.82
Albumina	476.65(148.71)g/dL	641.9(372.72)	487.06-664.53	0.06

N= numero \*Media y Desviación Estándar IC= Intervalo de Confianza  
 Se realizó un análisis bivariado en donde el valor de P se obtuvo por la comparación entre dos grupos mediante la **T de Student**.  
 P= Estadísticamente significativas < 0.05.

**Tabla 5. Razón de momios de la utilización de N acetil cisteína en los casos y los controles**

laboratorio	Tratamiento N acetil cisteína N (20)	Tratamiento Conservador N (30)	IC (95%)	p
Protrombina	13.93(1.30)	14.06(1.03) *	13.68-14.33	0.68
Glucosa	91(10.00)	92.33(8.52)	89.22-94.37	0.61
Bilirrubina Directa	2.64(2.07)	100(333.13)	13.03- 136.08	0.19
ALT	323.95(250.91)	720.24(582.04)	416.06-707.8	0.006
AST	134.15(108.01)	502.41(518.28)	229.05-481.15	0.003
INR	1.06(0.10)	1.20(0.57)	1.02-1.28	0.28
DHL	4.06(.51)	4.02(0.54)	3.89-4.18	0.82
Albumina	476.65(148.71)	641.9(372.72)	487.06-664.53	0.06

N= numero \*Media y Desviación Estándar IC= Intervalo de Confianza  
 Se realizó un análisis bivariado en donde el valor de P se obtuvo por la comparación entre dos grupos mediante la **T de Student**.  
 P= Estadísticamente significativas < 0.05.

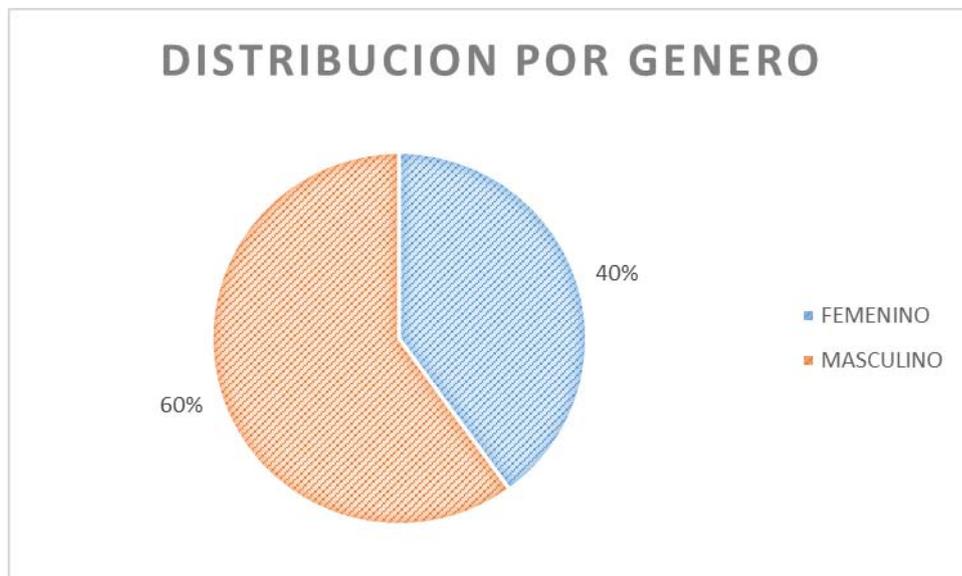
**Tabla 6. Razón de Momios de los casos a los que se les administro N- acetil cisteína (casos) y controles con diagnóstico de hepatitis A, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.**

laboratorio	Tratamiento N acetil cisteína N (20)	Tratamiento Conservador N (30)	IC (95%)	OR
Reducción de ALT				
SI	18(90)	12(40)	0.03-0.85	0.016
NO	2(10)	18(60)		
Reducción de AST				
SI	16(80)	13(43.33)	0.05-0.71	0.19
NO	4(20)	17(56.66)		

N= número

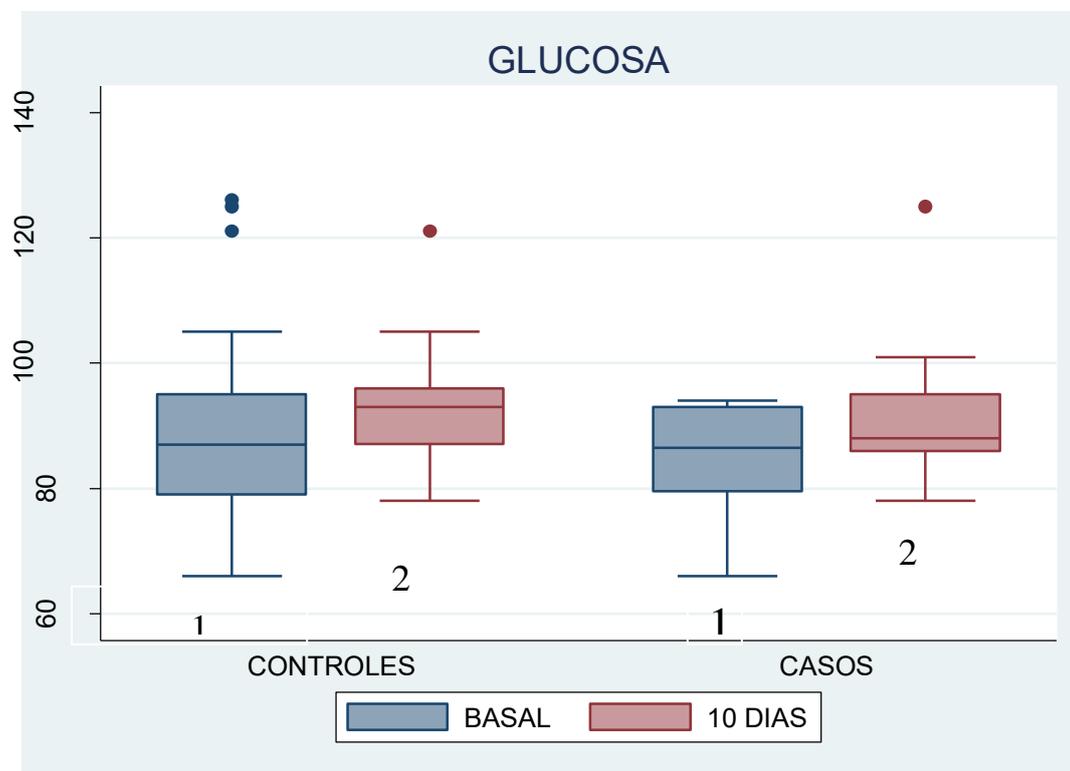
OR: Razón de Momios; <0 factor protector; >0factor de riesgo.

**Grafico 1. Distribución por género de total de la muestra**



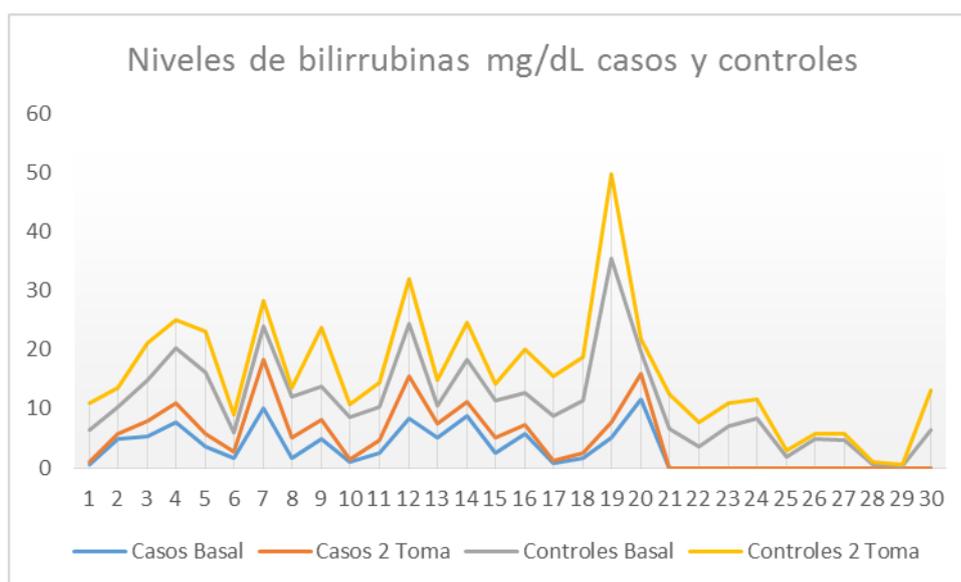
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora**

**Grafico 2. Niveles de glucosa encontrados al inicio y a los 10 días por grupo en miligramos sobre decilitro**



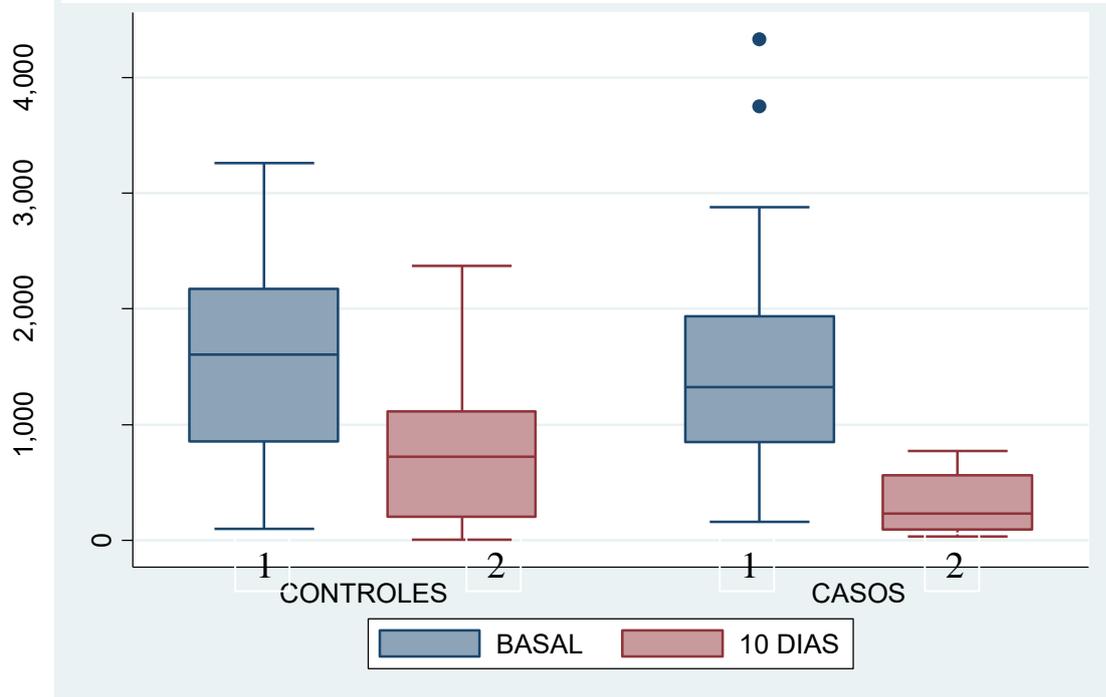
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**

**GRAFICO 3. Niveles de bilirrubina total en miligramos sobre decilitro encontrados en cada grupo**



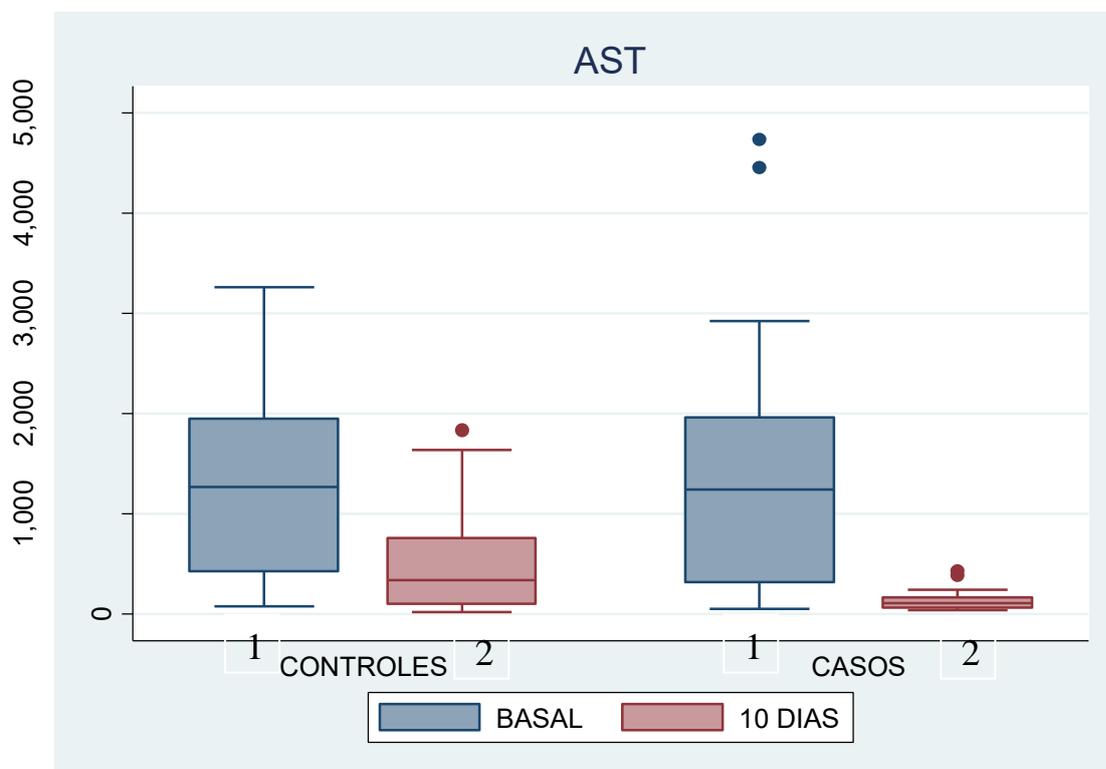
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora**

**GRAFICO 4. Niveles de Alanina aminotransferasa en Unidades por Litro por grupo**



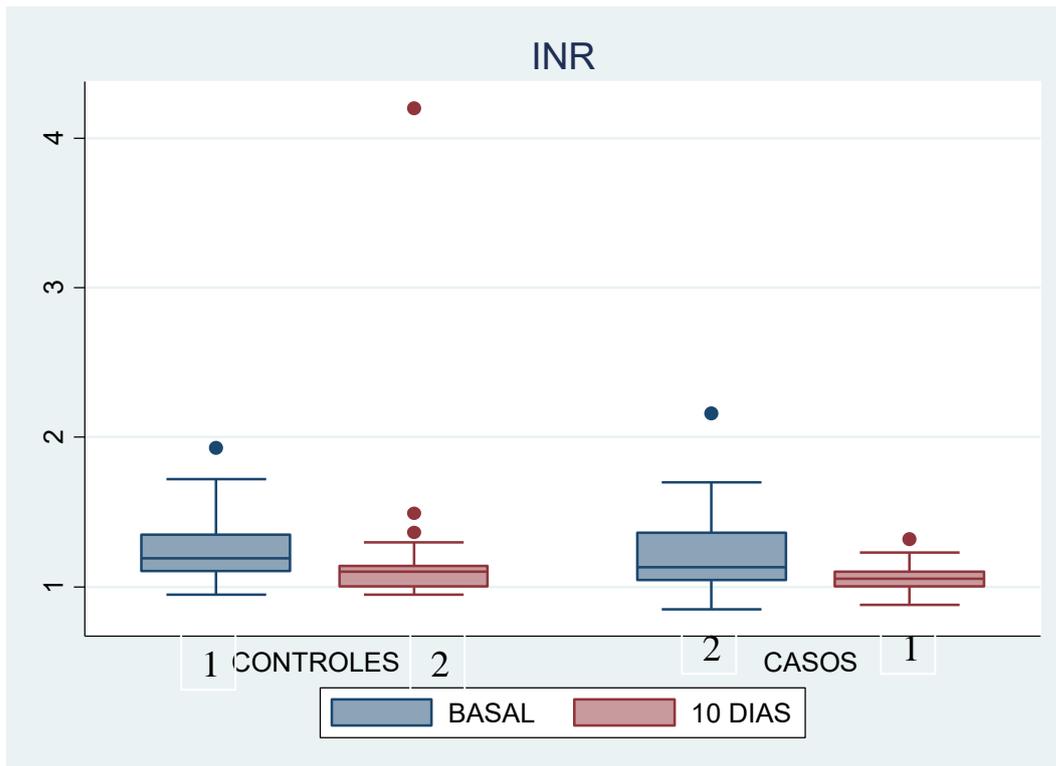
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**

**GRAFICO 5. Niveles de Aspartato aminotransferasa en Unidades por Litro por grupo**



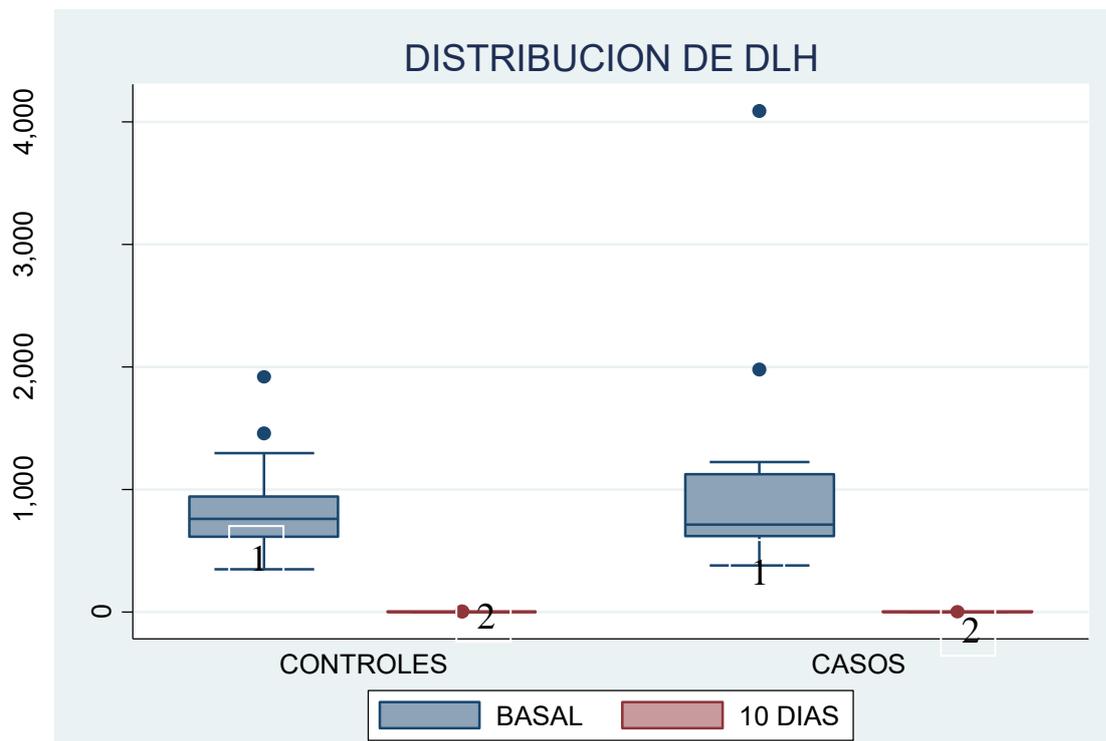
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**

**GRAFICO 6. Valor de Índice internacional normalizado por grupo**



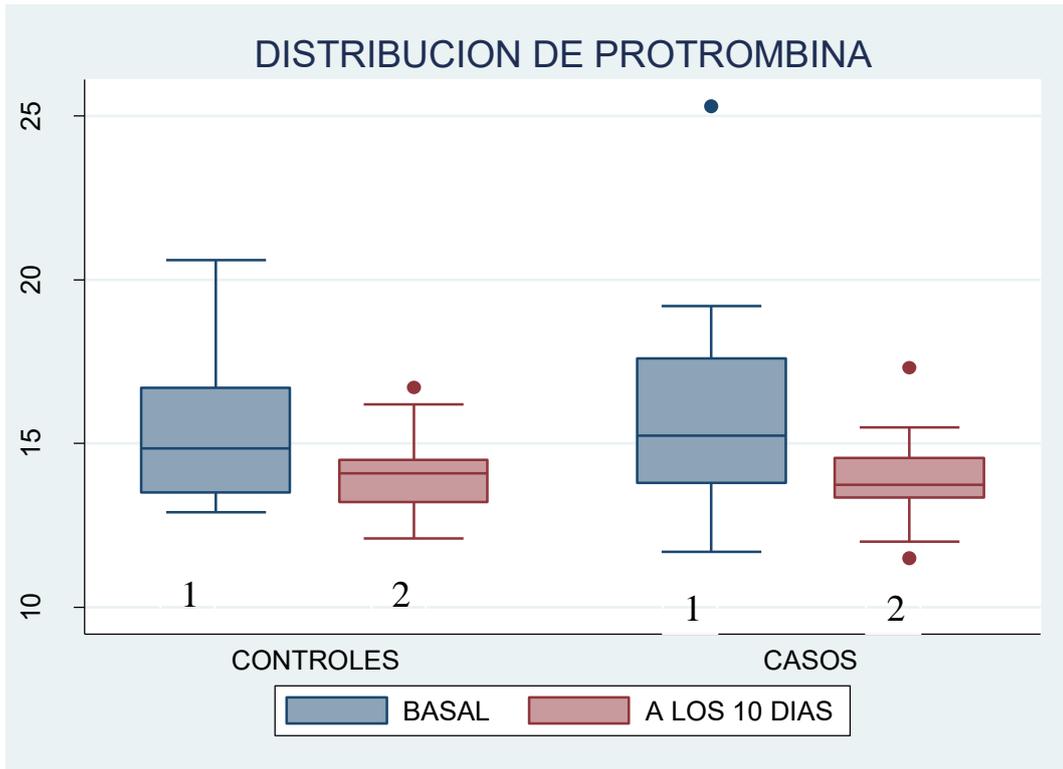
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**

**GRAFICO 7. Niveles de deshidrogenasa láctica Unidades por Litro por grupo**



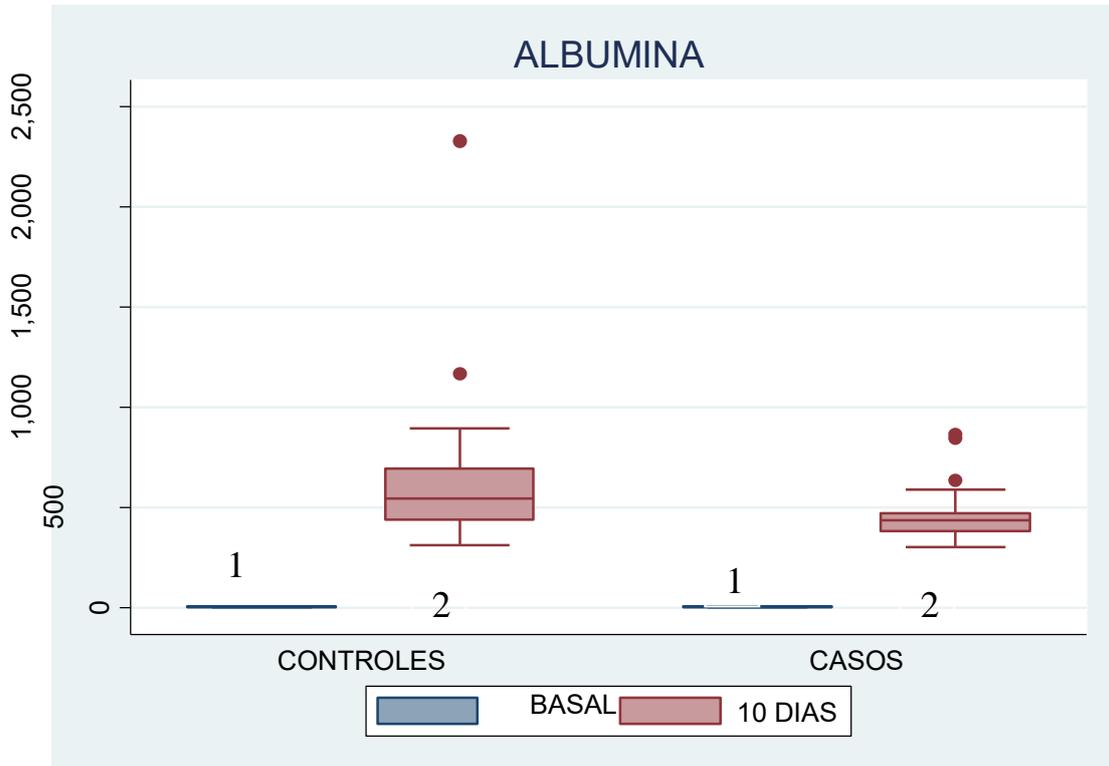
**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**

**GRAFICO 8. Niveles tiempo de protrombina en segundos por grupo**



**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**

**GRAFICO 9. Niveles albumina en gramos sobre decilitro por grupo**



**FUENTE: Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Max. Min.**



**CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS**  
**Hoja de recolección de datos**



**Nombre y apellidos:**

\_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_ **Nº de expediente:** \_\_\_\_\_

**Fecha de ingreso:** \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ **Fecha de egreso:** \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_

*Datos*

<i>Edad</i>	_____
<i>Sexo</i>	_____
<i>Días de evolución de sintomatología al Dx</i>	_____
<i>Uso de N acetil cisteína</i>	_____
<i>Comentarios</i>	_____

**SINTOMAS**

	<b>BASAL</b>	<b>1 EROS 7 DIAS</b>
<i>Astenia</i>	_____	_____
<i>Malestar general</i>	_____	_____
<i>Nauseas</i>	_____	_____
<i>Vómitos</i>	_____	_____
<i>Mialgias</i>	_____	_____
<i>Diarrea</i>	_____	_____
<i>Prurito</i>	_____	_____
<i>Ictericia</i>	_____	_____
<i>Acolia</i>	_____	_____
<i>Coluria</i>	_____	_____
<i>Hepatomegalia</i>	_____	_____
<i>Esplenomegalia</i>	_____	_____

<b>Grado de encefalopatía</b>	
<b>Comentarios</b>	

**BIOMARCADORES**

<b>Días de evolución</b>	<b>BASAL</b>	<b>1 EROS 7 DIAS</b>
<b>Glucosa</b>		
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>		
<b>Directa</b>		
<b>Indirecta</b>		
<b>ALT (UI/L)</b>		
<b>AST (UI/L)</b>		
<b>Albumina</b>		
<b>INR</b>		
<b>TP</b>		
<b>TPT</b>		
<b>Comentarios</b>		

**EFFECTOS ADVERSOS**

	<b>BASAL</b>	<b>1 EROS 7 DIAS</b>
<b>Reacción alérgica</b>		
<b>Cefalea</b>		
<b>Fiebre</b>		
<b>Choque anafiláctico</b>		
<b>Tinnitus</b>		
<b>Disnea</b>		
<b>Nauseas</b>		
<b>Vomito</b>		
<b>Dolor abdominal</b>		
<b>Diarrea</b>		
<b>Otro</b>		
<b>Comentarios</b>		



*Anexo 1*



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION DE ESTUDIO MEDICO:**

**TITULO DE LA INVESTIGACIÓN: UTILIDAD DE N- ACETILCISTEINA EN PACIENTES CON HEPATITIS A.**

Responsable de la investigación: Dra. Karina Azpeitia Cruz Residente de pediatría.

La presente investigación tiene como propósito evaluar el beneficio del uso del medicamento: N – Acetil cisteína en pacientes con Hepatitis A, lo cual nos ayudara a saber este medicamento, puede tener efectos considerablemente benéficos en la enfermedad, así como disminuir el riesgo de progresión a complicaciones como la falla hepática fulminante.

El medicamento utilizado en este protocolo de estudio es un agente utilizado comúnmente para intoxicaciones por paracetamol y por su efecto en la eliminación del moco, sin embargo, se ha observado en el mecanismo de acción del medicamento efecto antioxidante y protector hepático. Por lo que en esta investigación se pretende comparar la evolución de los pacientes con uso de N – acetil cisteína y los pacientes que no son manejados con dicho fármaco. Por lo que se realizaran 1 grupos de pacientes de los cuales serás manejados con N acetil cisteína. Se realizaron evaluaciones con laboratorios al inicio de la sospecha del diagnóstico: Bilirrubinas glucosa, proteínas totales, PT, TTP INR, AST, ALT, GGT. Pruebas serológicas para Virus de hepatitis A, B y C. y a los 8 días: TP, TTP, Proteínas, ALT AST, bilirrubinas, en los cuales debe acudir el paciente a realizarse los mismos a HIES. El tratamiento otorgado será por 7 días, por administración oral en capsulas. Posterior mente se compararán los resultados obtenidos en ambos grupos de pacientes. Los datos obtenidos se describirán en un artículo médico, el cual se buscará publicar.

La participación de este estudio es totalmente voluntaria y sin costo, al igual que la permanencia de continuar en el protocolo de estudio, por lo que el paciente y familiar y/o Tutor pueden decidir abandonar la participación en el protocoló sin que se vea afectada su atención médica y manejo médico.

Se garantiza la confidencialidad de la información otorgada médica y personal en el presente estudio, dicha información será valorada únicamente por el personal que trabajan en el estudio y las que se aseguran de que éste se realice de manera correcta.

Los beneficios de la participación en el estudio serán para el futuro en cuanto a poder tener como alternativa de manejo en los pacientes con Hepatitis A la N acetil cisteína. Los riesgos ante la participación del protocolo son relacionados a los afectos adversos del medicamento tales como: reacciones alérgicas (prurito, urticaria, rash, alteración alérgica severa: angioedema, taquicardia e hipotensión),

cefalea, fiebre, choque anafiláctico (raro), tinnitus, dificultad para respirar, predominantemente en pacientes con hiperreactividad bronquial y con asma bronquial, estomatitis, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea.

En adición, la ocurrencia de hemorragias en asociación con la administración de acetil cisteína se han reportado muy raramente, parcialmente dentro de las reacciones de hipersensibilidad. Una disminución de la agregación plaquetaria de la sangre en la presencia de acetil cisteína se ha confirmado en varios estudios. La relevancia clínica no se ha aclarado hasta la fecha.

Así como la incomodidad ante el cuestionario de evaluación de información médica, posterior a la toma de muestras se puede presentar dolor en el sitio de punción, moretones, efectos adversos desconocidos del fármaco utilizado. No se dará pago ni compensación económica por su participación.

En caso de que se presente algún efecto adverso secundario o se requiera otro tipo de atención, se otorgara la misma, al igual que se ofrece la atención a todo paciente de acuerdo a sus requerimientos.

Actualmente el manejo alternativo para pacientes con Diagnóstico de Hepatitis A es solo para los síntomas que esta produce, vigilancia y reposo.

El estudio será supervisado y evaluado por: Dra. Ma. De los Ángeles Durazo Arvizu (Director de Tesis), Dr. Roberto Dórame Castillo (Asesor), Dr. Gerardo Álvarez Hernández. (Asesor), Dr. Norberto Sotelo Cruz. (Co-Director) a quienes podrá consultar sobre dudas y aclaraciones durante la investigación, así como al investigador Dra. Karina Azpeitia Cruz. Y a los teléfonos:

HIES:

Si Ud. desea participar en el estudio debe llenar el siguiente apartado:

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y entendido la información previa y han sido aclaradas mis dudas satisfactoriamente. Se me ha informado que los datos obtenidos del estudio pueden ser publicados con fines científicos. Y estoy de acuerdo en participar en la investigación. \*

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o del padre o tutor  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\* Se ha realizado la explicación y aclaración de las dudas de la investigación, beneficios, riesgos y se interrogo sobre si existencia de alguna duda aún, la negativa de esta pregunta y al término de la misma se firma dicho consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Investigador: Karina Azpeitia Cruz

Fecha

## REFERENCIA

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Karina Azpeitia Cruz
Teléfono	5531993199
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Número de cuenta	300262469
2. Datos del Director	Dra. María de los Ángeles Durazo Arvizu
3. Datos de la tesis	
Título	Valor clínico de la administración oral de acetilcisteína en la función hepática de pacientes del hospital infantil del estado de sonora infectados por virus hepatitis A.
Número de páginas	45