



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DE MÉXICO DF DES DEL 01 DE ENERO DE 2001 HASTA EL
01 DE ENERO DE 2016.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

QUE PRESENTA EL

DR. MIGUEL ÁNGEL VICHIDO LUNA

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

TUTOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



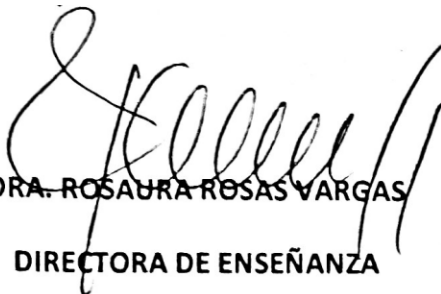
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DF DES DE EL 01 DE ENERO DE 2001
HASTA EL 01 DE ENERO DE 2016.**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JAIME RAMIREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
TUTOR DE TESIS



DR. CHIHARU MURATA
ASESOR METODOLÓGICO

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DF DES DE EL 01 DE ENERO DE 2001
HASTA EL 01 DE ENERO DE 2016.**

ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
OBEJETIVOS	14
HIPOTESIS	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	20
CONCLUSIONES	24
ANEXOS	25
BIBLIOGRAFÍA	41

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DF DES DE EL 01 DE ENERO DE 2001 HASTA EL 01 DE ENERO DE 2016.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La hepatitis fulminante es una entidad clínica caracterizada por la aparición súbita de daño hepático grave en un paciente sin historia previa de enfermedad hepática. Para su diagnóstico es necesario un INR mayor de 1.5 en presencia de encefalopatía o mayor de 2 sin encefalopatía y que la coagulopatía no corrija con la administración de vitamina K. La mortalidad en la era previa al trasplante hepático alcanzaba el 80%, sin embargo, la sobrevida a un año mejoró dramáticamente con la introducción del trasplante hepático. La decisión de trasplante hepático debe tomarse cuando la probabilidad de recuperarse espontáneamente es baja y el pronóstico mejora en cuanto más rápido se realiza este procedimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La hepatitis fulminante es una entidad clínica caracterizada por aparición súbita de daño hepático grave. La mayoría de los estudios de hepatitis fulminante han sido realizados en Europa, India, Bangladesh, Turquía, Estados Unidos y Japón. En un estudio realizado en México, se encontraron 30 casos pediátricos de hepatitis fulminante desde 1998-2004, de los cuales 11 fallecieron. Sin embargo, no existen otros estudios en México ni en Centroamérica.

La mortalidad de la hepatitis fulminante en la era previa al trasplante hepático alcanzaba el 80%, sin embargo, el impacto del trasplante hepático ha sido dramático, con una sobrevida al año del 70-80%. Existen estudios publicados con respecto a los factores de mal pronóstico que indicarían la necesidad de trasplante hepático oportuno. No existen publicaciones en Latinoamérica que evalúen la presencia de factores de mal pronóstico en la población pediátrica.

JUSTIFICACIÓN: En México se encontró una mortalidad del 37% en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante, lo cual podría reducirse con el diagnóstico temprano e intervención oportuna. No existen en México ni en Latinoamérica estudios que permitan identificar los factores epidemiológicos, etiológicos y clínicos que se asocian a mayor riesgo de muerte. Identificar los factores pronósticos de la evolución en los pacientes con hepatitis fulminante permitirá derivar de forma oportuna a los candidatos a recibir un trasplante hepático.

OBJETIVO GENERAL: Comparar los factores pronósticos que influyen en la evolución de los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de Enero de 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS :

- Identificar la distribución por sexo, grupo etario, la etiología y la mortalidad de los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante.
- Comparar el tiempo de ictericia-encefalopatía y grado de encefalopatía en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar la presencia de hemorragia gastrointestinal, los niveles de INR y de TP en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar la presencia de ictericia, ascitis y el tamaño hepático en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar los niveles de bilirrubina, ALT, AST, FA y albúmina en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar los niveles de glucosa, sodio, amonio y fósforo en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar los niveles de creatinina sérica y conteo de leucocitos en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.

TIPO DE ESTUDIO: Estudio es un estudio de casos y controles (retrospectivo, longitudinal, comparativo) realizado en pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante, que fueron atendidos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un estudio de casos y controles (retrospectivo, longitudinal, comparativo) en el que se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante atendidos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2014 en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF. Con todas las variables de estudio describimos su distribución: la distribución de las variables cualitativas se reportó por medio de las frecuencias absoluta y relativa y con las variables cuantitativas reportamos su medida de tendencia central y de dispersión adecuada para la forma de distribución observada en los datos obtenidos. Se determinó la asociación de las potenciales variables de factor pronóstico para el fallecimiento en forma separada con el cálculo. En todas las pruebas estadísticas el nivel de significancia estadística se reconoció al nivel de $p < 0.05$. Todos los estimadores de parámetros fueron reportados con su intervalo de confianza de 95%. Los datos se capturaron en hojas de Excel (Office 2011) y los análisis estadísticos fueron procedidos por el paquete JMP 9 de SAS Institute. Inc.

ANTECEDENTES

La hepatitis fulminante (HF) o falla hepática aguda (FHA) es una de las condiciones clínicas más dramáticas y potencialmente mortales en la edad pediátrica. Su etiología es múltiple, se presenta de forma infrecuente, y su fisiopatología no se conoce completamente; por lo cual su tratamiento se basa en medidas de soporte y en la prevención y tratamiento de complicaciones.

En los pacientes pediátricos su presentación tiene una serie de características especiales que lo diferencian del mismo cuadro presentado en edad adulta. Un ejemplo es la encefalopatía, la cual en lactantes y niños suele ser tardía y difícil de diagnosticar; puede indicar estadio final y ser signo de mal pronóstico¹.

En un esfuerzo por aclarar la definición de la hepatitis fulminante en niños, el PediatricAcuteLiverFailureGroup (PALFSG) presentó una lista de criterios para su diagnóstico²:

-Evidencia bioquímica de injuria hepática.

-Sin enfermedad hepática crónica previa.

-Coagulopatía no corregida por administración de vitamina K.

-INR mayor de 1.5 en paciente con encefalopatía o mayor de 2 si el paciente no presenta encefalopatía.

Sin embargo en muchos de los casos, dada las características clínicas de enfermedades presentes en la edad pediátrica muy temprana, no podría descartarse enfermedad hepática previa, particularmente en los que sospechamos una enfermedad de origen metabólico. Por lo tanto una definición más útil sería: Enfermedad multisistémica infrecuente que cursa con disfunción hepática aguda y grave, necrosis hepatocelular, habitualmente irreversible, que se manifiesta por alteración de la coagulación con o sin encefalopatía, en un paciente sin enfermedad hepática conocida subyacente¹.

Clásicamente la HF hacía referencia principalmente al deterioro neurológico que ocurría en un período inferior a 8 semanas desde el comienzo de la afectación hepática en un sujeto sin enfermedad hepática previa conocida. Posteriormente han surgido nuevas formas de clasificarla, siendo la más utilizada la de O'Grady et al desde 1993, la cual permite estimar la etiología y el pronóstico según su presentación (**Tabla 1**)³.

En un estudio realizado por Poddar y col, donde evaluaron 67 niños entre 3 meses y 12 años de edad, un 64% de los casos pertenecían al grupo hiperagudo, siendo el más común en la edad pediátrica, un 31% al agudo y un 5% al subagudo.⁴

Dhiman y col reportaron en un estudio realizado en 144 pacientes, que en la hepatitis fulminante con un tiempo aparición entre la ictericia y la encefalopatía mayor de 7 días había un mal pronóstico en la sobrevivencia, con una especificidad del 80.4 % y una sensibilidad del 40.2%. (VPP 80.4% y VPN 43.9%).⁵ Al igual que Lee y col, quienes en un estudio realizado en el Reino Unido encontraron que el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el desarrollo de encefalopatía mayor de 7 días se asoció a mal pronóstico (OR 20.06 (3.62-111.03))⁶. Estos dos últimos estudios apoyan lo reportado en un estudio más reciente publicado por Srivastava y colaboradores sugiriendo que el curso subagudo de la enfermedad es un factor que ensombrece el pronóstico, llama la atención que este último reporte se tomó en un paciente menor de 90 días de vida.⁷

EPIDEMIOLOGÍA:

Suele afectar por igual a ambos sexos, con una presentación más frecuente en lactantes menores y adolescentes, tal y como se describe en una serie de 139 niños publicada por Squires en el año 2002.⁸

En un estudio realizado en 67 niños del Norte de India, se observó que un 58 % de los pacientes eran del sexo masculino.⁴ Sin embargo, en un estudio realizado por Montijo y col, de 30 niños valorados, un 56% pertenecían al sexo femenino, observándose además un pico de incidencia mayor en los menores de 2 años.⁹

La mortalidad en la era previa al trasplante hepático alcanzaba el 80%, sin embargo, la sobrevivencia a un año mejoró dramáticamente con la introducción del trasplante hepático como terapia de emergencia en aproximadamente 70-90%.¹⁰

Entre los factores epidemiológicos de importancia también cabe destacar que se asocia la presentación de la hepatitis fulminante a edades tempranas como factores de mal pronóstico para la evolución, incrementando el porcentaje de mortalidad.^{7,11}

ETIOLOGÍA:

Las causas de hepatitis fulminante en niños son variadas y dependen fundamentalmente de la edad y del área geográfica que se evalúe. En la literatura mundial se considera que en países en vías de desarrollo la causa más frecuente es la infección por virus hepatitis A y posiblemente E, mientras que en países desarrollados es la intoxicación medicamentosa, principalmente por Acetaminofén. Otras etiologías descritas son las autoinmunes, isquémicas-vasculares, metabólicas, otras infecciones virales y misceláneas. Hasta un 50% permanecen desconocidas. ^{12,13, 14,}

Infecciones

Son la causa más frecuente de hepatitis fulminante de etiología conocida, principalmente en países en vías de desarrollo, variando el agente según la edad de presentación.

- **Virus herpes simple (VHS):** son la causa infecciosa más frecuente en neonatos y en lactantes.
- **Virus de hepatitis A (VHA):** la causa más frecuente en países no desarrollados, y mucho menos frecuente en países en Europa (0-1-0.4%), su pronóstico es bueno. El diagnóstico se realiza mediante la presencia de anti-HAV IgM en suero.
- **Virus de hepatitis B (VHB):** es una causa poco común de FHA, sin embargo es común en áreas endémicas y sin programas de vacunación. Su diagnóstico se basa en la presencia de IgM anti-HBcAg, HBsAg o HBV DNA en suero.
- **Virus de hepatitis C (VHC):** es una causa muy raro de hepatitis fulminante. Se diagnostica mediante la presencia de anticuerpo anti HCV y RNA de HCV en suero.
- **Virus de hepatitis E (VHE):** se asocia a viajes al subcontinente indio, afecta a adolescentes y adultos en áreas endémicas.
- **Otros virus:** algunos agentes como el virus Epstein Barr, parvovirus B19 ocasionalmente producen hepatitis fulminante. Otros virus, como CMV, herpes virus 6, adenovirus, enterovirus, Echovirus, varicela, sarampión, fiebre amarilla, dengue son causas excepcionales de hepatitis fulminante en nuestro medio.
- **Bacterianas:** existen estados patológicos como la sepsis generados por agentes bacterianos que pueden ser causa de FHA; o enfermedades bacterianas tales como leptospirosis, sífilis e infección por *Coxiella burnetii*.^{9,15}

Fármacos y Tóxicos

La intoxicación por fármacos ocupan el segundo lugar dentro de las causas de HF en países en desarrollo, representando aproximadamente un 25% de los caso; en países desarrollados, como Estados Unidos, la intoxicación por paracetamol ocupa el primer lugar de las causas de FHA. Son muchos los fármacos implicados en el daño hepático capaz de producir falla hepática aguda (isoniazida, paracetamol, ácido valproico, salicilatos, hidantoínas, tetraciclinas, fenotiacinas, halotano, eritromicina, antiinflamatorios no esteroideos, dapsona, amiodarona, disulfiram, propiltiouracilo, carbamazepina, etc). El tipo de lesión es variable, siendo la más graves la necrosis hepatocelular, que la colestasis o esteatosis. El paracetamol es la causa más común ocasionando hepatotoxicidad directa y necrosis hepatocelular.¹

En cuanto a la toxinas se han visto involucradas: Aflatoxina, Amanita phalloides, intoxicación por cobre, hierro, disolventes industriales y arsénico.¹⁵

Errores innatos del metabolismo

Generalmente su presentación es en edad neonatal o en lactantes menores, por lo general con un cuadro de afectación general y grave. La colestasis puede ser poco relevante, la hepatomegalia puede presentarse sin signos de infección.

Dentro de las cuales se incluyen: galactosemia, fructosinemia, tirosinemia tipo I, defectos de la síntesis de ácidos biliares, errores de la beta oxidación de ácidos grasos, enfermedad de Wolman, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wilson.¹⁶

Circulatorias

Incluye falla cardíaca congestiva, miocardiopatía, sepsis, choque, cardiopatía cianógena, lesiones obstructivas de la aorta, oclusiones vasculares, miocarditis y asfisia severa.^{1,2}

Otras

Existe un grupo de enfermedades en las que se ha documentado la presencia de falla hepática aguda, sin embargo su relación es menos frecuente, tales como linfoma o infiltración leucémica y hepatitis autoinmune.^{1,2}

En un estudio prospectivo realizado en 17 centros en Estados Unidos desde 1998 hasta 2001, se observó que las principales causas de falla hepática aguda fueron: sobredosis de acetaminofén (39%), indeterminada (17%), reacción idiosincrática a medicamentos (13%) y hepatitis A o B (12%)¹⁴. Similar a lo publicado en Inglaterra y Francia donde la intoxicación por acetaminofén es la causa más frecuente.^{17,18}

En un estudio realizado por Lee y col en 97 niños con hepatitis fulminante del Reino Unido, se observaron las siguientes causas: metabólica en 22 pacientes (hemocromatosis, enfermedades mitocondriales, tirosinemia y enfermedad de Wilson), infecciosa en 53 pacientes (hepatitis A, B o no A no B), inducida por drogas en 19 pacientes (paracetamol) y hepatitis autoinmune en 3 pacientes, con una tasa de sobrevida del 61%.⁶

Montijo y col, valoraron 30 niños con hepatitis fulminante en México, documentándose en un 53.3 % etiología viral (12 pacientes con VHA, 2 con CMV, uno con VHB y uno con EBV), 13.3 % etiología autoinmune, 13.3 % idiopática, 10% bacteriana, 6.6% metabólica y 3.3 % secundaria a intoxicación por paracetamol⁹. La infección por VHA fue la causa predominante, similar a lo publicado en países en vías de desarrollo como Argentina, Turquía¹⁷, India (51% de los casos con VHA)⁴y Brasil²¹, donde este virus es endémico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA:

La hepatitis fulminante tiene síntomas inespecíficos y variables, dependiendo de la edad, la etiología y de las complicaciones que aparecen a lo largo de la evolución. El cuadro clínico puede incluir náuseas, vómitos y dolor abdominal, agregándose ictericia y encefalopatía progresiva.

Al examen físico puede existir ascitis y disminución de la percusión hepática en casos de insuficiencia hepática severa, manifestaciones cutáneas por coagulopatía, compromiso de la conciencia de acuerdo a las etapas de la encefalopatía hepática (I a IV) y si hay signos clínicos de hipertensión endocraneana.^{2,3}

Alteraciones neurológicas

La encefalopatía puede presentarse tardíamente en lactantes y niños pequeños. Desde leves períodos de desorientación, sueño anormal o comportamientos inadecuados hasta el coma (Tabla 2). La presencia de esta entidad tiene un carácter pronóstico y exigen un tratamiento específico y urgente, ya que hay tendencia a desarrollar edema cerebral e hipertensión intracraneal.

En su aparición influye una serie de factores predisponentes y precipitantes: shuntsportosistémicos, hipoglicemia, hipoxemia, hemorragia digestiva, alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base, diuréticos, infecciones, sedación (depresores del SNC), insuficiencia renal y estreñimiento. La progresión de la encefalopatía indica necesidad de trasplante hepático, excluyendo previamente otras causas neurológicas del mismo.²²

En un estudio realizado por Lee y col, donde se evaluaron 97 niños con hepatitis fulminante, se observó que los pacientes con encefalopatía hepática grado 1 y 2 al momento de ser admitidos, tenían más probabilidad de recuperarse que aquellos sin trasplante hepático y encefalopatía grado 3 o 4 (52% vs 13%; $p < 0.033$).⁶

En un estudio de Aydogdu y col, se observó que el grado de encefalopatía fue significativamente superior en los pacientes fallecidos ($p=0.004$) y un 8.8% de los pacientes con encefalopatía tenían niveles de amonio normales.¹⁹ En otro estudio realizado por Poddar y col, se observó que todos los niños con encefalopatía hepática grado I o II y el 53% de los niños con encefalopatía grado III o IV en un promedio de 3 días se recuperaron.⁴

Dhiman y col, observaron que el edema cerebral se presentó en el 53.3 % de los pacientes fallecidos y en el 13.5% de los sobrevivientes con una $p < 0.0001$, resultando ser un factor de mal pronóstico corroborado por un análisis de regresión logística.⁵ Igualmente en Bangladesh se encontró edema cerebral en un 93.8 % de los pacientes fallecidos en comparación con un 11.1% de los sobrevivientes con una $p=0.000$.²⁹ Por otra parte, Mudawi y col concluyeron que la evidencia de edema cerebral no resultó ser un factor de mal pronóstico mediante análisis de regresión logística ($p < 0.054$).²⁶

En estudios mas recientes se continua relacionando a la encefalopatía grado III y IV como un factor de mal pronóstico.^{30,31}

Alteraciones de la coagulación

Ocurre una disminución de la capacidad del hígado de sintetizar los factores de coagulación (I, II, V, VII, IX y X), además puede asociarse a una coagulación intravascular diseminada por disminución del plasminógeno y de la antitrombina III. La actividad de la protrombina disminuye por debajo del 50%, se manifiesta como equimosis, petequias o sangrado en los sitios de venopunción, hemorragias digestivas o de órganos internos. Sin embargo, la presencia de hemorragia se ha asociado más con trombocitopenia que con niveles bajos de factores de coagulación²².

En un estudio realizado por Srivastava y col, se valoraron 41 niños donde la presencia de hemorragia gastrointestinal resultó ser un factor predictor de mortalidad, observándose un porcentaje de actividad de protrombina inferior en los pacientes fallecidos.²¹

Poddar y col, reportó que de los 67 niños valorados un 29% de los fallecidos presentaron hemorragia gastrointestinal, mientras que ninguno de los pacientes sobrevivientes tuvieron sangrado digestivo ($p < 0.001$). El porcentaje de actividad de protrombina resultó en promedio en 43 vs 24.6 (sobrevivientes vs fallecidos) con una $p < 0.001$.⁴

Dhiman y col, observaron que el tiempo de protrombina mayor de 35 segundos resultó ser un factor de mal pronóstico ($p=0.004$, sensibilidad=62%, especificidad= 69.2%, VPP 78.1%, VPN 50.7%). Mientras que Lee y col⁶, encontraron que en los 97 niños valorados, el tiempo de protrombina mayor de 55 segundos resultó ser un factor de mal pronóstico ($p=0.002$).⁵

Squires y col, identificaron el $\text{INR} \geq 2.55$ como factor predictor de mortalidad. 10 Latif y col evaluaron 50 pacientes con hepatitis fulminante encontrando que un 84% de los pacientes con $\text{INR} \geq 4$ fallecieron, mientras que de los pacientes con $\text{INR} < 4$ un 36% fallecieron.²⁴

Alteraciones hepáticas

Los principales hallazgos al momento de admisión de los niños con hepatitis fulminante son ictericia (71%), hepatomegalia (54%), esplenomegalia (20%) y ascitis (10%). Uno de los datos clínicos mas documentados y examinados al momento del ingreso es el tamaño del hígado, sin embargo en estudio realizado en India no se observó diferencias significativas en los pacientes fallecidos y sobrevivientes con respecto al tamaño hepático (1.9 ± 0.9 vs 3.8 ± 2)²⁸.

Poddar y col valoraron 67 niños con hepatitis fulminante, encontrando ascitis clínicamente en 51% de los casos y ultrasonográficamente en un 54%, con un gradiente de albúmina > 1.1 g/L en todos los casos, lo cual apoya que la hipertensión portal está implicada en su patogénesis. Un 25% presentaron peritonitis bacteriana espontánea y la mortalidad fue superior en los pacientes con ascitis.⁴

Los niveles de bilirrubina total y ALT son factores predictores de mortalidad debido a que los elevados niveles de bilirrubina sérica con disminución de ALT reflejan la severidad de la disfunción hepática. Latif y col obtuvieron elevados niveles de bilirrubina en los

paciente fallecidos (13.5 ± 8.2 mg/dL) en comparación con los pacientes que se recuperaron (7.1 ± 3.1 mg/dL), mientras se observaron bajos niveles de ALT en los pacientes fallecidos (457 ± 385.7 UI/L) en comparación con los pacientes recuperados (1824 ± 1556.8 UI/L).²⁴

Bendre y col, encontró resultados similares con niveles de bilirrubina de 13.9 versus 10.9 mg/dL (fallecidos vs sobrevivientes) y niveles de ALT de 530.6 versus 1385 UI/L (fallecidos vs sobrevivientes) con una $p \leq 0.05$. Squires y col¹⁰ identificaron que el nivel de bilirrubina > 5 mg/dL es un factor de mal pronóstico. En un estudio realizado en Bangladesh y en otro realizado en India se observaron niveles inferiores de ALT en los pacientes fallecidos ($p = 0.04$ y $p < 0.05$ respectivamente).²⁸

Lee y col observaron que los niños con niveles de bilirrubina elevados tenían más riesgo de fallecer o requerir trasplante hepático al momento de la admisión ($p = 0.000$) y la combinación de elevación de bilirrubinas y disminución rápida de las transaminasas resultó un indicador de mal pronóstico. Mediante análisis multivariado se encontró que los niveles de ALT ≤ 2384 UI/L y TP > 55 segundos resultaron ser significativamente indicadores independientes de mal pronóstico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los niveles de albúmina y fosfatasa alcalina.⁶

Dhiman y col, encontraron con mayor frecuencia niveles de bilirrubina ≥ 20 mg/dl en los pacientes fallecidos (53.3 % vs 30.8% con $p = 0.007$). No se observaron diferencias significativas con respecto a los niveles de albúmina, fosfatasa alcalina, AST, ALT y presencia de ascitis.⁵

Sin embargo Alam y col, no encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de bilirrubina de los fallecidos vs sobrevivientes con una $p = 0.39$ (16.3 ± 9.1 vs 18.8 ± 14)²⁹. Al igual que Mudawi y col, en un análisis de regresión logística concluyó que el nivel de bilirrubina > 18 mg/dL no resultó ser un factor de mal pronóstico ($p < 0.59$).²⁶

A pesar que estos dos últimos estudios no asocian los niveles de bilirrubinas como factores de mal pronóstico en la hepatitis fulminante los estudios mas recientes así como los estudios de cohortes prospectivas mas grandes, han señalado de forma general que el nivel elevado de bilirrubinas al ingreso es un factor de mal pronóstico^{2,31}. Además de hallar un hígado no palpable al ingreso también se considera un factor de mal pronóstico.¹¹

Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base

La FHA se presenta conjuntamente con una serie de alteraciones sistémicas, dentro de las que se encuentran alteraciones metabólicas, de los electrolitos y del equilibrio ácido base.

La hipoglucemia se debe a la pérdida de masa hepatocitaria y se presenta en más del 40% de los pacientes. Los factores contribuyentes son la disminución de la gluconeogénesis y de las reservas de glucógeno, aumento de las necesidades e hiperinsulinemia por disminución de la depuración hepática.

La hiponatremia puede deberse a disminución de la excreción de agua, aumento de la hormona antidiurética, alteración de la bomba Na/K o administración de sueros con bajo contenido de sodio. La hipernatremia ocurre con menos frecuencia y suele deberse a infusión de soluciones ricas en sodio y a la utilización de manitol y lactulosa.

La hipokalemia se debe a utilización excesiva de diuréticos, vómitos o pérdidas a través de la sonda nasogástrica y al hipoaldosteronismo secundario. Son habituales la hipocalcemia, hipomagnesemia y la hipofosfatemia (más común en pacientes con intoxicación con paracetamol y función renal intacta). El fósforo es necesario para las demandas metabólicas o sintéticas en la regeneración hepática y podría ser utilizado como sustrato de varias enzimas quinasas que fosforilan proteínas, lo cual es importante en el proceso regenerativo. Además, es requerido como sustrato en la formación de ATP que es rápidamente consumido en la división acelerada de los hepatocitos.

Los trastornos del equilibrio ácido base pueden ser secundarios a la necrosis hepática o a sepsis. La alcalosis respiratoria por hiperventilación central es más frecuente, mientras que la alcalosis metabólica se asocia con la hipokalemia y el uso de diuréticos. La acidosis metabólica es multifactorial y secundaria al fracaso metabólico hepático, con aumento de los niveles plasmáticos de ácidos orgánicos, incluyendo el lactato u otros factores, siendo un factor pronóstico en los pacientes con ingesta de paracetamol.²²

Dhiman y col, evaluaron 144 pacientes donde no se observó diferencia estadísticamente significativa en los niveles de sodio de los pacientes fallecidos versus sobrevivientes con hepatitis fulminante (134.6 ± 7.5 vs 136.3 ± 6 con una $p = 0.14$).⁵ Aydogdu y col. valoraron 34 pacientes turcos con hepatitis fulminante (1 mes a 17 años de edad), donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de amonio, glucosa y bicarbonato de los sobrevivientes versus los fallecidos.²⁰

Ozturk y col evaluaron los niveles de fósforo sérico en 21 pacientes pediátricos y observaron niveles significativamente inferiores en los pacientes que se recuperaron versus

aquellos que fallecieron o recibieron trasplante hepático con una $p < 0.05$, es decir que niveles de fósforo sérico ≥ 2.9 mg/dL indicaron mal pronóstico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de amonio, calcio, magnesio y bicarbonato.²⁵

Alteraciones de la función renal

La insuficiencia renal ocurre en un 60-75% de los niños, puede deberse a alteraciones hemodinámicas, síndrome hepatorenal o fármacos nefrotóxicos. Constituye un signo de mal pronóstico. La creatinina sérica es el mejor indicador de la función renal, ya que la síntesis hepática de urea está disminuida.

En un estudio realizado por Dhiman y col, se observó que un 23.1% (12/52) de los pacientes con hepatitis fulminante que sobrevivieron tenían falla renal, mientras que un 52.2% (48/92) de los fallecidos presentaron falla renal ($p=0.001$), concluyéndose que era un factor de mal pronóstico.⁵

Aydogdy y col encontraron en un 23.5 % de los casos síndrome hepatorenal con una mortalidad del 87.5% de los casos.²⁰

Infecciones bacterianas y fúngicas

En cerca del 50% de los niños con hepatitis fulminante tienen evidencia clínica o microbiológica de infección. Los factores que aumentan la susceptibilidad a la misma son la alteración de la respuesta inmunológica propia de estos pacientes; deficiencia del complemento, disminución de la opsonización, incremento de la traslocación bacteriana intestinal, disfunción de los neutrófilos y células de Kupffer, y la presencia de líneas centrales.

Las infecciones más frecuentes son: bacteriemia (20-25%), infecciones del tracto urinario (20-25%) y neumonía (50%). Los gérmenes más frecuentes son grampositivos (*S. aureus* y *S. epidermidis*) y ocasionalmente gramnegativos y hongos.

En un estudio publicado por Mudawi y Yousif en el 2007, encontraron que la evidencia de infección bacteriana ($T > 37.5^{\circ}\text{C}$, signos clínicos de neumonía, leucocitos $>11,000$ /mm³ o evidencia de infección de vías urinarias) resultó ser un factor de mal pronóstico con una $p < 0.021$ al igual que en un estudio realizado en India en 1996.^{26,27}

Sin embargo Dhiman y col, no encontraron diferencia estadísticamente significativa con respecto al conteo de leucocitos ($p=0.34$) por lo cual no se consideró un factor de mal pronóstico.⁵

Alteraciones hemodinámicas y cardíacas

En un 80% de los pacientes con hepatitis fulminante puede presentarse complicaciones cardiovasculares, como estado hiperdinámico, gasto cardíaco elevado y disminución de las resistencia periféricas. Existe una baja extracción tisular y un bajo consumo de oxígeno, que provocan hipoxia tisular que finalmente puede conducir aa fallo multiorgánico.

En la literatura se ha considerado que la presencia de hipotensión, vasodilatación periférica y acidosis metabólica o elevación de lactato en estos pacientes, son signos de muerte inminente.²²

Alteraciones respiratorias

Se presenta insuficiencia respiratoria se ha documentado en 40-60% de los pacientes con FHA, y es secundario a múltiples causas; depresión respiratoria de origen central, síndrome de distrés respiratorio, aspiración, atelectasia, neumonía nosocomial. Las causas de muerte por alteraciones pulmonares pueden llegar a ser hasta de un 8 %.^{7, 22}

OBJETIVO GENERAL

- Comparar los factores pronósticos que influyen en la evolución de los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de Enero de 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la distribución por sexo, grupo etario, la etiología y la mortalidad de los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante.
- Comparar el tiempo de ictericia-encefalopatía y grado de encefalopatía en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar la presencia de hemorragia gastrointestinal, los niveles de INR y de TP en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar la presencia de ictericia, ascitis y el tamaño hepático en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar los niveles de bilirrubina, ALT, AST, FA y albúmina en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar los niveles de glucosa, sodio, amonio y fósforo en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar los niveles de creatinina sérica y conteo de leucocitos en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos y sobrevivientes.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con hepatitis fulminante que presentan uno o más factores de mal pronósticos tienen más riesgo de fallecer que aquellos que no los presentan.
- La hepatitis fulminante en pacientes pediátricos tiene una mayor presencia en el sexo femenino, siendo más frecuente en los lactantes menores. La etiología de origen viral es la más común y su mortalidad es menor a lo publicado para la falla hepática.
- Los pacientes con tiempo de ictericia-encefalopatía mayor de 7 días y encefalopatía grado 3 ó 4 tienen mayor riesgo de fallecer por hepatitis fulminante que aquellos con tiempo de ictericia-encefalopatía menor de 7 días y encefalopatía grado 1 ó 2.
- Los pacientes con alteraciones hematológicas, elevación de bilirrubina, ALT bajos y niveles de fósforo elevados tienen mayor riesgo de fallecer por hepatitis fulminante.
- El tamaño del hígado y las alteraciones metabólicas no están relacionados con el pronóstico y riesgo de fallecer por hepatitis fulminante.
- Los pacientes con elevación de creatinina sérica y conteo de leucocitos tienen mayor riesgo de fallecer que aquellos sin elevación de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS L

A) TIPO DE ESTUDIO

Estudio es un estudio de casos y controles (retrospectivo, longitudinal, comparativo) realizado en pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante, que fueron atendidos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF.

B) POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Población objetivo: Pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de hepatitis fulminante.

Población elegible: Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de hepatitis fulminante desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de Enero del 2016.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hepatitis fulminante (falla hepática aguda) en el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de enero de 2016, y cumplan con los criterios diagnósticos.
- Expedientes de pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Expedientes de pacientes con enfermedad sistémica pre-existente con afección hepática crónica o tener diagnóstico previo de enfermedades sistémicas.

C) TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Un total de 100 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de hepatitis fulminante desde el 1 de enero de 2001 al 1 de enero de 2016.

D) VARIABLES (Anexo 1)

E) MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una hoja de recolección de información (Anexo 2) el cual será utilizado por los investigadores para la obtención de la misma.

F) PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Se solicitó el listado en archivos clínicos de los expedientes clínicos con diagnóstico de diagnóstico de hepatitis, enfermedad tóxica del hígado, enfermedad tóxica del hígado no especificada, falla hepática aguda y hepatitis fulminante en el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de enero del 2016.

Se utilizó un formato de recolección de datos previamente establecido (Anexo 2), y el mismo nos permitió obtener la información de los expedientes clínicos. Al momento de revisar los expedientes se identificó dentro del grupo de pacientes, quienes fallecieron y quienes sobrevivieron luego del diagnóstico de hepatitis fulminante, en ambos grupos se buscaron las variables (Anexo 1), en base a lo consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.

G) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con todas las variables de estudio se hizo la siguiente distribución: la distribución de las variables cualitativas se reportará por medio de las frecuencias absoluta y relativa y con las variables cuantitativas reportaremos su medida de tendencia central y de dispersión adecuada para la forma de distribución observada en los datos obtenidos. Para establecer la asociación de los potenciales factores de riesgo o factores protectores para el fallecimiento de las variables cualitativas (manifestaciones clínicas) se calculará el riesgo relativo reportándolo con su intervalo de confianza, la prueba de χ^2 será utilizada para determinar el valor de p. Con respecto a las variables cuantitativas (marcadores bioquímicos) la asociación como factor de riesgo o factor protector será establecida por medio del modelo de regresión logística estimando la razón de momios (OR) junto con su intervalo de confianza. La significancia estadística del modelo de regresión logística será calculada con base en la distribución de χ^2 . Los datos se capturaron en hojas de Excel (Office 2011) y los análisis estadísticos serán procedidos por el paquete JMP 9 de SAS Institute.

H) CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los nombres de los pacientes no fueron requeridos en la tabulación y publicación de los datos por lo que la confidencialidad del mismo se mantuvo y solamente los investigadores conocieron dicha información.

Por tratarse de un estudio retrospectivo no se requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se encontraron 543 expedientes de pacientes codificados con el diagnóstico de hepatitis, enfermedad tóxica del hígado, enfermedad tóxica

del hígado no especificada, falla hepática aguda y hepatitis fulminante de estos solo 103 se seleccionaron por cumplir con los criterios de inclusión, pero a la revisión de los expedientes se excluyó a 3 pacientes por tener diagnóstico previo de enfermedades sistémica (leucemia) y enfermedad hepática crónica. Se evalúan finalmente un total de 100 pacientes incluidos en el estudio (figura 1).

El 49% de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino, en quienes se documenta una mortalidad del 56%, mientras que en el sexo femenino una mortalidad del 29%. La edad media en toda la población estudiada de 60.6 meses; la media de edad en pacientes fallecidos fue de 19.0 meses, y sobrevivientes de 47.5 meses (**cuadro 1**). Del total de la muestra evaluada, se registro una mortalidad del 34%.

La causa más frecuente de hepatitis fulminante fue el virus de hepatitis A (29%), seguida de hepatitis autoinmune (10%), y en tercer lugar los errores innatos del metabolismo, virus Epstein Barr y Parvovirus (7%). De los casos estudiados, en el 30 % no se pudo determinar la causa, y en ellos se presentó la mortalidad más elevada, 24% (**cuadro 2**).

De los pacientes que presentaron encefalopatía leve (n=27), el 23% fallecieron, sin embargo no se encontró relación estadística significativa entre grado de encefalopatía leve y muerte (p 0.179, RR 2.11). De los pacientes que presentaron encefalopatía grave (n=26), fallecieron el 77%, y se relacionó significativamente como riesgo para fallecer (p <0.001, RR 6.92) (**cuadro 3**).

Tanto la falla hepática fulminante de presentación aguda y subaguda mostraron relación estadística en cuanto a riesgo a muerte, con una mortalidad de 51.7% (p <0.001 RR 11.78 (2.11-82.37)) y 47.6% (p 0.001, RR 10.08 (0.82-9.95)), respectivamente (**cuadro 4**). El curso hiperagudo no mostró relación significativa con riesgo de muerte (mortalidad 7.4%).

En cuanto a la valoración de las características bioquímicas, se encontró que los estudios de laboratorio que mostraron relación con significancia estadística fueron el tiempo de protrombina (p 0.001), porcentaje de actividad de tiempo de protrombina (p 0.001), INR (p <0.001), amonio (p <0.001), bilirrubinas totales (p <0.001) (**cuadro 5**).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el análisis de los expedientes referidos con los diagnósticos de hepatitis, enfermedad tóxica del hígado, enfermedad tóxica del hígado no especificada, falla hepática aguda y hepatitis fulminante, se encontraron un total de 100 pacientes que cumplían los criterios de diagnóstico para hepatitis fulminante en un período comprendido desde el 1 de enero de 2001 hasta el 01 de enero de 2016. En el análisis de dichos paciente se encontró una mortalidad del 34 % y 66 % sobrevivieron, lo cual es similar a lo encontrado en la literatura. La mortalidad en los pacientes pediátricos mexicanos con presencia de FHA ha sido descrita por Montijo y col, donde se observó una mortalidad de 37%⁸; igual a la documentada en otros países donde no se realiza trasplante hepático de urgencia, con una mortalidad que va del 25 al 39%^{4,23}. En países desarrollados como Estados Unidos, en donde se cuenta con un programa de trasplante hepático de urgencia y oportuno, la mortalidad se ha podido reducir hasta al 7%⁹. Un estudio reciente, realizado por Kathemann y col., evaluó a 37 pacientes entre 0 a 16 años de edad de origen Aleman, reporto que el 38% de los pacientes murieron sin trasplante⁴¹.

Con respecto a la distribución por sexo, un 51% pertenecían al sexo femenino y un 49% al sexo masculino, similar a lo descrito por Montijo y col⁸, en donde un 56% de la población pertenecían al sexo femenino. A pesar de que el sexo masculino presento una mayor mortalidad en nuestro estudio (56%), no se observó que el sexo sea un factor predictivo para mortalidad (p 0.323). Algunos estudios como el de Kathemann y col, refieren una mayor presencia en el sexo masculino (57%), comparado con el sexo femenino (43%)⁴¹; sin embargo, en la mayoría de la literatura se considera que no existe un predominio real entre ambos sexos. La edad media en toda la población estudiada de 60.6 meses; la media de edad en pacientes fallecidos fue de 19.0 meses, y sobrevivientes de 47.5 meses, en donde no se encontró una relación estadísticamente significativa con el riesgo de fallecer al valorar con una prueba de t de Student (p 0.472), sin embargo al usar una prueba de suma de rangos de Wilcoxon y prueba de la mediana encontramos una relación con mejoría de la significancia estadística (p 0.085, p 0.044), lo cual consideramos que pueda tener relación con la etiología con el respecto a la edad.

En los pacientes con hepatitis fulminante se observó que las principales causas fueron las infecciosas, siendo la etiología más comuna el virus hepatitis A (29%), seguido de la hepatitis autoinmune (10%), y posteriormente los errores innatos del metabolismo (7%), virus Epstein Barr (7%), y parvovirus (7%). La infección por virus de hepatitis A fue la causa predominante, similar a lo publicado para los países en vías de desarrollo como Argentina¹⁵, Turquía¹⁶, India⁴, Brasil¹⁷ y en un estudio previo realizado en México⁸. La intoxicación por acetaminofén se observó en 2% de los pacientes evaluados, siendo esta causa la más comúnmente observada en países desarrollados como Estados Unidos¹², Inglaterra¹³ y

Francia¹⁴. Un estudio realizado en pacientes pediátricos en Alemania se contrapone con esta estadística, y reporta como principal causa las de origen infeccioso (VHA, VEB VSH), y ningún caso de intoxicación por acetaminofén ⁴¹. Como lo demostrado en los últimos estudios realizados en niños⁴¹, la mayoría de los casos permanecen sin una etiología, en este estudio fue el caso en 30% de los pacientes, presentado la mayor mortalidad en este grupo (24%).

Los pacientes con encefalopatía hepática grado 1 y 2 al momento de ser admitidos tenían menos probabilidad de fallecer que aquellos con encefalopatía grado 3 y 4 (23% vs 77%), encontrando una $p < 0.001$ con respecto a la encefalopatía grave y posibilidad de fallecer. Este dato es similar a lo observado por Lee y col ($p < 0.033$)⁶ y Aydogdu y col ($p < 0.004$)¹⁶, en donde el grado de encefalopatía fue significativamente superior en los pacientes fallecidos. En nuestro estudio se observó que el tiempo de ictericia-encefalopatía agudo y subagudo se asoció a mayor riesgo de mortalidad con una $p < 0.001$ y 0.001 , respectivamente, lo cual concuerda a lo reportado por Poddar y col⁴ y Dhiman y col¹⁵.

Tanto el porcentaje de tiempo de protrombina ($p < 0.001$) como el INR ($p < 0.001$), resultaron con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes fallecidos versus sobrevivientes. Similar a lo observado por Poddar y col ($p < 0.001$)⁴, Dhiman y col ($p < 0.004$)⁵, Lee y col ($p < 0.002$)⁶, Squires y col⁹, Latif y col¹⁹, y Kathemann y col ⁴¹, en donde valores elevados del tiempo de protrombina y/o INR resultaron ser importantes factores predictivos de mortalidad.

Los niveles de bilirrubinas total elevados resultó ser factor de mal pronóstico ($p < 0.003$), como lo fue descrito por Latif y col (7.1 vs 13.5 mg/dL)¹⁹, Bendre y col (10.9 vs 13.9 mg/dL; $p \leq 0.05$)²³, Lee y col ($p = 0.000$)⁶ y Dhiman y col ($p = 0.007$)⁵ en donde se observaron niveles de bilirrubina total mayormente elevados en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes que se recuperaron. En nuestro estudio los niveles de bilirrubina directa tenían una relación estadísticamente menos fuerte en comparación a la total, con respecto a la posibilidad de fallecer ($p < 0.02$).

Los niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en los pacientes sobrevivientes y fallecidos no resultaron con una tendencia a la significancia estadística fuerte ($p < 0.064$). Latif y col observaron niveles inferiores de ALT en los fallecidos en comparación con los pacientes recuperados¹⁹. Mientras que Poddar y col ($p < 0.5$)⁴ y Dhiman y col ($p < 0.95$)⁵ no encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores de ALT.

Los niveles altos de amonio resultaron con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes sobrevivientes y fallecidos (< 0.001), lo cual describen Eefsen y col debido a

que el amonio juega un papel importante en el desarrollo de edema cerebral citotóxico, evidenciándose in vitro edema celular (astrocitos) en concentraciones elevadas de amonio²⁸. El edema cerebral a su vez fue reportado en los estudios de Dhiman y col(p <0.0001)⁵ y Alam y col (p 0.000)²⁴, como un importante factor predictor de mortalidad, el cual no fue valorado directamente en nuestro estudio debido a la falta de datos y estudios diagnósticos para documentarlo.

Los niveles de albúmina no resultaron ser un buen factor predictor de mortalidad con una p 0.016, con relación débilmente significativa. Al contrario de lo publicado por Poddar y col(p <0.001)⁴, y similar a lo Lee y col(p 0.08)⁶ en donde igualmente se observó una tendencia a la significancia estadística.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con hepatitis fulminante sobrevivientes y fallecidos, con respecto a los niveles de AST (p 0.164), fosfatasa alcalina (p 0.678), sodio (p 0.812), fosforo (p 0.631), glucosa (p 0.176), y la presencia de ascitis (p 0.18). Similar a lo observado por Lee y col⁶,y Dhiman y col⁵, donde no resultaron ser factores predictores de mortalidad. De igual forma, los niveles de creatinina diferencias estadísticamente significativas (p 0.295) y nitrógeno ureico en la sangre (p 0.515). Esto fue documentado igualmente por Dhiman y col⁵ y Aydogdu y col¹⁶. Sin embargo, nuestros hallazgos fueron diferentes a lo observado por Ozturk y colobservó, quienes refieren que los niveles ≥ 2.9 mg/dL indicaron mal pronóstico²⁰. En estudios recientes en niños alemanes se ha demostrado de la afectación a otros órganos y sistemas son un factor de mal pronóstico, como lo es el caso de daño a nivel renal, sobre todo cuando estos requieren de un manejo de soporte como la diálisis ⁴¹.

El conteo de leucocitos no resultó con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes sobrevivientes vs fallecidos (p 0.767), al contrario de lo observado por Mudawi y Yousifen el 2007 en donde la presencia de leucocitosis > 11000 /mm³ resultó ser factor de mal pronóstico²¹, al igual que en un estudio realizado en la India en 1996²².

La presencia de sangrado de tubo digestivo (STD) se presentó en 40 pacientes con FHA, y resultó ser un factor predictor de mortalidad (p 0.0029), observándose una mortalidad del 52.5%. Igualmente, Srivastava y col¹⁸, quienes valoraron a 41 niños encontrando que el sangrado de tubo digestivo es un factor predictor de mortalidad , y Poddar y colobservó que un 29% de los fallecidos presentaron sangrado de tubo digestivo mientras que ninguno de los sobrevivientes lo presentaron (p<0.001)⁴.

En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tamaño hepático al momento de ser admitidos similar a lo descrito por Bendre y

colen un estudio realizado en la India²³, siendo un parámetro que se ha considerado un factor que no interviene en el pronóstico. Sin embargo la disminución del tamaño posterior podría relacionarse con una progresión del daño hepático.

CONCLUSIONES

En los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 1 de enero de 2001 hasta el 01 de enero de 2016, se observó que la falla hepática aguda es una importante causa de mortalidad (34%) en la población pediátrica mexicana, sobre todo a falta de recursos terapéuticos como el trasplante hepático.

La hepatitis A es la causa más frecuente de falla hepática fulminante en nuestro medio, por lo tanto la prevención de esta infección por medio de la inmunización con la vacuna contra el virus de hepatitis A, disminuirá e en gran medida la incidencia de esta patología.

Los datos clínicos y bioquímicos que mostraron significancia estadística en su relación con mal pronóstico son: aquellos en que la presentación es aguda y subaguda, la presencia de encefalopatía grados III y IV, tiempo de protrombina elevada, porcentaje de actividad de tiempo de protrombina baja, INR elevado, amonio elevado y bilirrubinas totales superiores al rango normal.

La búsqueda de los factores predictores de mortalidad, referidos previamente, al momento del ingreso hospitalario de los pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante, nos permitirá tomar decisiones fundamentadas para la realización de un trasplante hepático oportuno, reducir significativamente la mortalidad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes pediátricos.

Actualmente no existe un método o score de evaluación pronóstica validada para el uso en pacientes pediátricos, por lo que es necesaria la realización de estudios que permitan conjuntar estos factores de riesgo individuales para generar un modelo eficaz para evaluar el pronóstico en los niños con FHA, analizando la interacción y fuerza predictiva entre ellos.

Anexos.

Clasificación O'Grady	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Tiempo de ictericia a la encefalopatía	1-7 días	8-28 días	5-26 semanas
Sobrevida	36%	7%	14%

Edema cerebral	Frecuente	Frecuente	Infrecuente
-----------------------	-----------	-----------	-------------

Tabla 1: Clasificación de O'Grady en relación a los días del inicio de los síntomas relacionados con daño hepático (ictericia) y el inicio de la encefalopatía hepática, con la sobrevida y la presencia de edema cerebral.

Clasificación de la Encefalopatía.				
Estadio	Clínica	Asterixis o reflejos	Signos neurológicos	EEG
Grado I: Pródromos	Confusión, cambios en el ritmo del sueño, orientación espacial alterada.	Ausente o normal .	Tremor, apraxia, escritura anormal	Normal o cambios mínimos.
Grado II: Confusión	Desorientación, conducta inadecuada, somnolencia, letargia/agitación, responde a órdenes.	Presente o hiperreflexia.	Disartria, ataxia	Anormal, disminución de la velocidad generalizada, ondas trifásicas
Grado III: Estupor	Estuporoso, dormido casi todo el tiempo pero se despierta con la voz, contesta y obedece órdenes sencillas, respuestas incoherentes	Presente o hiperreflexia con signo de Babinski positivo	Rigidez muscular	Anormal, ondas trifásicas generalizadas con velocidad reducida
Grado IV: Coma	IVa: Responde a estímulos dolorosos, coma .	IVa: ROT y pupilar presentes	IVa: Hipotonía	Anormal, actividad delta muy lenta.
	IVb: No responde a estímulos, ausencia de movimientos espontáneos, respiración irregular, coma profundo	IVb: Sin ROT ni respuesta pupilar	IVb: Hipertonía, descerabración o decorticación	

Tabla 2: Grados de encefalopatía y su presentación: características clínicas, alteraciones neurológicas características y manifestaciones en el electroencefalograma (EEG).

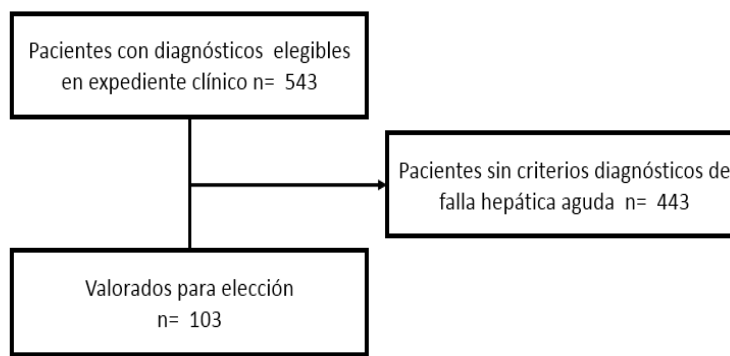


Figura 1. Características demográficas de los pacientes pediátricos evaluados bajo los diagnósticos de hepatitis, enfermedad tóxica del hígado, enfermedad tóxica del hígado no especificada, falla hepática aguda y hepatitis fulminante, para su elegibilidad para este estudio.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con hepatitis fulminante, comparación de pacientes masculinos sobrevivientes y fallecidos.

	Sobrevivientes (n=66)	Fallecidos (n=34)	Valor de P
Sexo masculino, n (%)	30 (45%)	19 (56%)	0.323 [□]
Edad [meses], M (AIC)	47.5 (74.0)	19.0 (96.5)	0.472 [◊]
			0.085 [◊]
			0.044 [•]

M: Mediana, AIC: Amplitud Intercuartil, [□]Prueba de χ^2 , [◊]Prueba de t de Student para muestras independientes, [◊]Prueba de suma de rangos de Wilcoxon, [•]Prueba de la mediana

Cuadro 2. Descripción de la etiología de hepatitis fulminante, y comparación entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos.

Etiología	Total de los pacientes (n=100)	Sobrevivientes (n=66)	Fallecidos (n=34)	
VHA	29	24 (36%)	5 (14%)	
VHB	0	0 (0%)	0 (0%)	27
VHC	0	0 (0%)	0 (0%)	
CMV	5	3 (5%)	2 (6%)	
VEB	7	5 (8%)	2 (6%)	

Cuadro 3. Comparación de la mortalidad según el grado de encefalopatía.

Grado de encefalopatía	Fallecidos	RR (IC95%)	Valor de P
Sin encefalopatía (n=27)	3 (11%)	Referencia	
Leve (n=47)	11 (23%)	2.11 (0.64-0.89)	0.179
Grave (n=26)	20 (77%)	6.92 (2.33-20.54)	<0.001

Valor de P es para evaluar la diferencia de los grupos "Leve" y "Grave" ante el grupo de referencia "Sin encefalopatía". Leve: Grado I y II, grave: Grado III y IV.

Cuadro 4. Comparación de la mortalidad según el tiempo de presentación.

Presentación	Fallecidos	RR (IC95%)	Valor de P
Sin encefalopatía	2 (7.4%)	Referencia	
Hiperaguda	7 (30.4%)	3.33 (0.74-27.15)	0.114
Aguda	15 (51.7%)	11.78 (2.77-82.37)	<0.001
Subaguda	10 (47.6%)	10.08 (0.82-9.95)	0.001

Valor de P es para evaluar la diferencia de los grupos de presentación hiperaguda, aguda y subaguda ante el grupo de referencia "Sin encefalopatía". Hiperagudo: 1-7 días, agudo : 8-28 días, subagudo: 22-182 días.

Cuadro 5. Comparación de los factores pronósticos entre los sobrevivientes y fallecidos, diagnosticados con falla hepática aguda

Etiología	Sobrevivientes (n=66)	Fallecidos (n=34)	Valor de P
TP [mm/sec] ^φ	24.6 (12.2)	36.2 (29.9)	0.001
Actividad de TP [%] ^φ	34.0 (20.0)	20.0 (18.8)	0.001
INR ^φ	2.2 (1.5)	3.1 (3.0)	<0.001
Amonio [mg/L] ^φ	71.2 (46.3)	120.2 (103.8)	<0.001
BT [mg/dl] ^φ	12.6 (13.5)	21.3 (16.3)	0.003
BD [mg/dl] ^φ	7.5 (6.8)	10.7 (8.0)	0.020
AST [U/L] ^φ	680.0 (2,658.0)	479.0 (1,614.3)	0.164
ALT [U/L] ^φ	737.0 (2,358.5)	444.0 (1,217.5)	0.064
FA [mg/dL] ^φ	300.5 (263.3)	344.0 (263.3)	0.678
Albúmina [g/dL] ^φ	3.1(1.1)	2.6 (0.75)	0.016
Glucosa[mg/dL] [‡]	28.7 (28.8)	98.6 (65.7)	0.176
Sodio [mEq/L] [‡]	135.8 (4.1)	136.0 (6.0)	0.812
Fosforo[mEq/L] [‡]	4.9 (1.4)	4.7 (1.5)	0.631
Creatinina[mg/dL] ^φ	0.5 (0.4)	0.6 (0.6)	0.295
BUN[mg/dL] ^φ	7.9 (9.8)	5.7 (12.8)	0.515
Leucocitos totales [] ^φ	8,350 (7,725)	10,100 (13,450)	0.767

TP: tiempo de protrombina, INR: International Normalized Ratio, BT: bilirrubinas totales, BI: bilirrubina indirecta, AST: aspartato transaminasa , ALT: alanina transaminasa, FA: Fosfatasa alcalina, ^φmediana (Amplitud Intercuartil), [‡]media (desviación estándar)

ANEXO 1. VARIABLES

NOMBRE DE VARIABLE	ABREVIATURA (HASTA 8 LETRAS)	TIPO DE VARIABLE (NUMÉRICA/ORDINAL/NOMINAL)	UNIDAD DE MEDICIÓN O CATEGORÍAS	FUENTE DE INFORMACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
<i>Sexo</i>	Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Se clasificará en masculino o femenino, de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico.	Clasificación de los hombres o mujeres, teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.
<i>Edad</i>	Edad	Cuantitativa, escala: calendario, discreta	años	Expediente clínico	Cantidad en meses o años cumplidos hasta la fecha.	Medida de duración del vivir, lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o período que se estima de la existencia de una persona.
<i>Fallecimiento</i>	Fallec	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se consigne o no en el expediente clínico la presencia de muerte.	Es la suspensión de toda manifestación de vida del organismo en su conjunto. Es el término de la vida a causa de imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.

<i>Hepatitis A</i>	Hep A	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Presencia de anti-HAV IgM positiva o negativa en suero en el expediente clínico.	Inflamación viral del hígado que suele presentarse de modo epidémico y que se transmite por vía oral, por contaminación del agua, alimentos o la ingestión de heces infectadas por el virus, con un período de incubación de dos a seis semanas.
<i>Hepatitis B</i>	Hep B	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti-HBcAg, HBsAg o HBV DNA en suero consignado en el expediente clínico.	Inflamación del hígado que se transmite fundamentalmente a través de la sangre mediante transfusiones o con jeringas u objetos contaminados con ella, con un período de incubación oscila entre 50 y 160 días
<i>Hepatitis C</i>	Hep C	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de anticuerpo anti HCV o RNA de HCV en suero consignado en el expediente clínico.	Enfermedad que fundamentalmente se contagia por transfusiones y agujas contaminadas. La infección también se puede adquirir por vía sexual o materno-fetal (aunque es menos frecuente), puede provocar hepatopatía crónica o una cirrosis.
<i>Citomegalovirus</i>	CMV	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti CMV en suero consignado en el expediente clínico.	Pertenece a un grupo de herpesvirus que produce inclusiones intranucleares de determinadas células y agrandamiento (hipertrofia) de las células de varios órganos. Presenta especial afinidad por las glándulas salivales

<i>Virus Epstein Barr</i>	VEB	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti EBV en suero consignado en el expediente clínico.	Es un virus DNA, cuyo único huésped conocido es el hombre. Es un miembro de la familia de los herpesviridae, que se caracterizan por su capacidad para persistir en estado latente e inducir inclusiones intranucleares en las células que infectan.
<i>Parvovirus B19</i>	Parvo B19	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti Parvovirus B19 en suero consignado en el expediente clínico.	Virus con ácido desoxirribonucleico monocatenario de la familia Parvoviridae que infecta a seres humanos, causando eritema infeccioso, crisis aplásicas en la anemia hemolítica y hepatitis.
<i>Intoxicación por paracetamol</i>	Paracet	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se consigne en el expediente clínico la presencia o no de intoxicación por paracetamol.	Donde se produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión.

Errores innatos del metabolismo	EIM	cualitativa, nominal, politémica	N/A	Expediente clínico	que se consigne en el expediente clínico la confirmación o no de galactosemia, fructosinemia, tirosinemia tipo I, defectos de la síntesis de ácidos biliares, errores de la beta oxidación de ácidos grasos, enfermedad de Wolman, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wilson.	Son un grupo de trastornos genéticos poco comunes con los cuales el cuerpo no es capaz de transformar los alimentos adecuadamente.
Idiopática	Idio	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que en el expediente clínico resultaran negativas las pruebas de virales, tóxicas, de errores innatos de metabolismo, hepatitis autoinmune, linfoma y leucemia.	Es una causa oscura o desconocida.
Encefalopatía	Enc	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se describa en el expediente clínica la presencia de alteración del estado neurológico desde alteración del ritmo del sueño, confusión, orientación espacial alterada hasta el coma.	Es un trastorno caracterizado por deterioro neurológico por el acúmulo de sustancias tóxicas. Las manifestaciones clínicas oscilan desde un estado mental ligeramente alterado al coma.

Grado de encefalopatía	Grado	cualitativa, ordinal, politómica, escala: criterios diagnósticos del grado encefalopatía en base a clínica y EEG	N/A	Expediente clínico	Que se consigne en el expediente clínico la presencia de encefalopatía hepática grado I, II, III o IV.	Anexo 3
Amonio	Amonio	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Radical monovalente obtenido por la protonización del amoníaco, del cual derivan las sales amónicas.
Tiempo de ictericia – encefalopatía	Tiempo	cualitativa, ordinal, escala: clasificación de O'Grady)	N/A	Expediente clínico	Hiperaguda: 1-7 días Aguda: 8-28 días Subaguda: 5-26 semanas	Días transcurridos desde la coloración amarilla en piel y escleras hasta el desarrollo de deterioro neurológico.
Sangrado digestivo	STD	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se describa en el expediente clínico la presencia de sangrado a nivel gastrointestinal (melena, hematemesis o hematoquezia).	Es la pérdida de sangre por el tubo digestivo. Atendiendo a su evolución, esta pérdida puede ser aguda o crónica, según el volumen de sangre perdido y el tiempo en el que se ha perdido.
Tiempo de protrombina	TP	cuantitativa, continua	Segundos Porcentaje de actividad	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es el que mide la capacidad de coagulación de la sangre. El hígado produce una proteína que facilita la coagulación de la sangre; por lo tanto, los problemas de coagulación pueden ser una señal de enfermedad hepática

INR	INR	cuantitativa, continua	N/A	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Medida internacional del grado de coagulabilidad de la sangre, que se expresa mediante la fórmula (P/C)IS1 (P = tiempo de Quick del plasma problema; C = tiempo de Quick del plasma control).
Tamaño hepático	Tamaño	cuantitativa, continua	centímetros	Expediente clínico	Medida del hígado por percusión total anotada en el expediente clínico.	Medida en centímetros del hígado.
Ascitis	Ascitis	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se consigne la presencia de ascitis en el expediente clínico.	Es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal, en una cantidad superior a la fisiológica
Bilirrubina	BR	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Pigmento amarillo producto de la degradación de la hemoglobina. Cuando aumenta por encima de sus valores normales puede producir una coloración amarillenta de la piel y mucosas, denominada Ictericia.

Bilirrubina directa	BRD	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es la bilirrubina conjugada en el hígado con ácido glucurónico.
Bilirrubina indirecta	BRI	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es la producida en la sangre a partir de la degradación de los eritrocitos, siendo transportada hacia el hígado por la albúmina.
ALT	ALT	cuantitativa, continua	UI/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.

AST	AST	cuantitativa, continua	UI/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente el corazón, el hígado y el tejido muscular. Se encuentran cantidades elevadas de esta enzima en el suero en casos de infarto agudo de miocardio, hepatopatía aguda, miopatías, por el empleo de determinados fármacos y en cualquier enfermedad o trastorno en el cual resulten seriamente dañadas las células
Fosfatasa alcalina	FA	cuantitativa, continua	UI/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una enzima clasificada dentro de las hidrolasas. Las fosfatasas alcalinas son enzimas que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón.
Albúmina	ALB	cuantitativa, continua	g/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre y a su vez la más abundante en el ser humano. Es sintetizada en el hígado[.
Glucosa	Gluc	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es un monosacárido con fórmula molecular C ₆ H ₁₂ O ₆ , la misma que la fructosa pero con diferente posición relativa de los grupos OH y O=.
Sodio	Na	cuantitativa, continua	mEq/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Componente de muchos minerales y un elemento esencial para la vida.

Fósforo	P	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es un mineral que constituye el 1% del peso corporal total. Se encuentra en todas las células del cuerpo, pero los dientes y huesos contienen el 85% de la cantidad de fósforo total del cuerpo.
Creatinina	Creat	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es la condición en la cual los riñones dejan de funcionar correctamente. Fisiológicamente, la insuficiencia renal se describe como una disminución en la filtración de la sangre tasa de filtración glomerular (TFG). Clínicamente, esto se manifiesta en una creatinina del suero elevada.
BUN	BUN	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Corresponde a nitrógeno ureico en sangre. El nitrógeno ureico es lo que se forma cuando la proteína se descompone.
Conteo de Leucocitos	WBC	cuantitativa, continua	mm ³	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.

ANEXO 2

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DF DESDE EL 1 DE ENERO DE 2001 HASTA EL 1 DE ENERO DE 2016.

Epidemiología:

Sexo: F _____ M _____ Edad: _____

Fallecieron: Sí _____ No _____

Etiología:

INFECCIONES	
HEPTITIS A	
HEPTITIS B	
HPETITIS C	
VIRUS EPSTEIN BARR	
PARVOVIRUS	
CITOMEGALOVIRUS	
PARACETAMOL	
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO	
HEPATITIS AUTOINMUNE	
Ac SMA y ANA	
Ac LKM-1	
IDIOPATICA	
OTROS	

- Conteo de leucocitos _____

Alteraciones de neurológicas.

- Encefalopatía: Sí _____ No _____
Grado de encefalopatía: I _____ II _____ III _____ IV _____

Amonio: _____ mg/dL
- Tiempo ictericia – encefalopatía (días)
Hiperaguda (1-7) _____ Aguda (8-28) _____
Subaguda (29-182) _____ Sin ictericia _____

Alteraciones de la coagulación

- Sangrado digestivo
Sí _____ No _____
- Tiempo de Protrombina
Segundos _____ % de actividad _____ INR: _____

Alteraciones hepáticas

- Tamaño hepático _____ cm por percusión total ○
- Ascitis
Sí _____ No _____
 - Bilirrubina total _____ mg/dL (BRD _____ BRI _____)
 - ALT _____ UI/L ○ AST _____ UI/L
 - Fosfatasa alcalina _____ UI/L
 - Albúmina _____ g/dL

Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base

- Glucosa _____ Sodio _____ ○ Fósforo _____

Alteraciones de la función renal

- Creatinina sérica _____ BUN _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker A, Alonso ME, et al. Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jun 2004; 39 Suppl 2: S632-9
2. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires R. Acute Liver Failure in Children. *Clinics in Liver Disease* 2006; 10:149-168.
3. Valera J, Contreras J. Hepatitis aguda fulminante. *Gastr Latinoam* 2004; Vol 15, No 2:145-149.
4. Poddar U, Thapa B, Prasad A, et al. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Archives of Disease in Childhood* 2002;87:54-56.
5. Dhiman R, Jain S, Maheshwari U, et al. Early Indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure: An Assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital Criteria. *LIVER TRANSPLANTATION* 2007;13:814-821.
6. Lee W, McKiernan P, Kelly D. Etiology, Outcome and Prognostic Indicators of Childhood Fulminant Hepatic Failure in the United Kingdom. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40:575–581.
7. Sudaram S, Alonso E, Narkewicz, Zhang S, Squires RH. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr.* 2011 November; 159 (5): 813-818.
8. Squires R, Sokol R, Shneider B. Encefalopathy at presentation predicts outcome for children with acute liver failure. *Hepatology* 2002;36: 167.
9. Montijo E, García R, Cervantes R, Ramírez J, et al. Etiología de la hepatitis fulminante en niños. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2006; 77:19-20.
10. Squires R, Schneider B, Bucuvalas J, et al: Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 652-8.
11. Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Predictors of outcome in children with acute viral hepatitis and coagulopathy. *Journal of Viral Hepatitis.* 2012, 19, e194-e201
12. TS, Joh JW, Lee S, Song SH, Shin M, Kim JM et al. the different etiology of fulminant hepatic failure (FHF) in Korea and prognostic factors in patients undergoing liver transplantation for FHF. *Clin Transplant* 2013; 27: 297-302.

13. Wyllie R, Hyams J. Gastroenterología Pediátrica. Mc Graw Hill Interamericana. Segunda Edición. 2001: 705-22.
14. Suchy F, Sokol R, Balistreri W. Liver disease in children. Lippincott Williams and Wilkins. Segunda Edición. 2001:63-88.
15. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplantation* 2013; 17: 362–368
16. Ostapowicz, G, Fontana, RJ, Schiodt, FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947.
17. Mieli-Vergani G, Vergnani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):243-48.
18. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: A 14 year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Ped* 2001,139 (6): 324-32.
19. Trigo P, Lendiore J, Braslavsky G, et al. Etiology and outcome of 83 patients with fulminant hepatic failure in adults. Experience of an Argentinian liver transplant unit. *Hepatology* 2001, 34: A 657.
20. Aydogdu S, Özgüne F, Yurtsever S. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish Children: Etiology and Outcome. *Journal of Tropical Pediatrics* 2003; 49(6): 367-370.
21. Moreira-Silva S, Fraucer D, Almedia A. Fulminant hepatitis in Brazilian patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35 (5): 483-6.
22. Suchy F, Sokol R, Balistreri W. Liver disease in children 3ra. Ed. Estados Unidos de América: Cambridge university press; 2007.
23. Srivastava K, Mittal A, Kumar A. Predictors of outcome in fulminant hepatic failure in children. *Indian J Gastroenterol* 1998;17:43-5.
24. Latif N, Mehmood K. Risk factors for fulminant hepatic failure and their relation with outcome in children. *J PakMedAssoc* 2010; 60 (3):175-178.
25. Ozturk Y, Berktaş S, Soylu O, et al. Fulminant hepatic failure and serum phosphorus levels in children from the western part of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (3):270-274.
26. Mudawi H, Yousif B. Fulminant Hepatic Failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *DigDisSci*; 2007; 52: 3266-3269.
27. Acharya S, Dasarthy S, Kumer T, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: Clinical course, cause and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996; 23: 1448-1455.

28. Bendre S, Bavdekar A, Bhawe S, et al. Fulminant hepatic failure: Etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatrics*. 1999; 36: 1107-12.
29. Alam S, Azam G, Mustafa G, et al. Natural course of fulminant hepatic failure: The scenario in Bangladesh and the differences from the West. *The Saudi Journal of Gastroenterology*. 2009; 15 (4): 229-233.
30. D'Agostino D, Diaz S, Sanchez MC, Boldrini G. Management and prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14: 262-269
31. Sanchez M, D'Agostino. Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis. *JPGN*. 2012; 54: 193-196
32. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplantation* 2004; 8:584-588.
33. Hoofnagle J, Carithers R, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240-252.
34. Roque J, Ríos G, Pinochet V, et al. Falla hepática fulminante en niños. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (2): 144-149.
35. Eefsen M, Jelnes P, Schmidt L. Brain expression of the water channels aquaporin-1 and -4 in mice with acute liver injury, hyperammonemia and brain edema. *Metab Brain Dis*. 2010 Sep;25(3):315-23.
36. Lu R, Zhang S, Narkewics R, Belle S, Squires R, Sokol R. Evaluation of the Liver Injury Unit Scoring System to Predict Survival in a Multinational Study of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr*. 2013; 162(5).
37. Rajanayagam J, Comman J, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplantation* 2013; 17: 362-368.
38. Suskind D, Murray K. Acute liver failure in the newborn. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2006; 3(4).
39. Narkewicz M, Dell D, Karpen S, Murray K, Schwarz K, Yazigi N, et al. Pattern of Diagnostic Evaluation for the Causes of Pediatric Acute Liver Failure: An Opportunity for Quality Improvement. *Pediatr*. 2009 December; 155(6): 801–806.
40. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.
41. Katheman S, Bechmann L, Sowa J, Manka P, Dechen A, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in German Single Center. *Annals of hepatology*. 2015; 14(5): 722-28