



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**“EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN
NIÑOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA NO INDUCIDA
POR PARACETAMOL TRATADOS CON N-ACETILCISTEINA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA FERNÁNDEZ NOLASCO ROSA MIGUEL

ASESOR:

**DRA MARCELA CERVANTES GARDUÑO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

R- 2021-3502-040



CD DE MÉXICO

2021.



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.

AUTORIZACIÓN
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R- 2021-3502-040

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS

**EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN NIÑOS CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA NO INDUCIDA POR PARACETAMOL
TRATADOS CON N-ACETILCISTEINA**

M.C. María Teresa Ramos Cervantes

Directora de la División de Educación e Investigación en Salud de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" CMN La Raza

Dr. José Antonio Chávez Barrera

Profesor Titular del Curso de Especialización en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" CMN La Raza

Dra. Marcela Cervantes Garduño

Asesor de Tesis

Médico Adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" CMN La Raza

Dra. Rosa Miguel Fernández Nolasco

Alumno Curso de Especialización en pediatría de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" CMN La Raza

Agradecimientos.

Primero agradezco a Dios por ser mi guía y permitirme cumplir mis metas con salud.

A mis padres, Rosa Isela y Alberto por confiar en mí, por ser siempre un ejemplo de fortaleza y por su comprensión, por ser mi inspiración.

A mis hermanas Abril y Luci por su apoyo incondicional y por darme a los sobrinos más bellos: Scarlett, Santiago, Sebastian y Alejandro que me llenan de amor en cada visita y me llenaron de energía para poder seguir en el camino.

A mi novio Ivanhoe por su amor y paciencia.

A mis maestros por sus enseñanzas a nivel profesional y personal.

A mis pacientes que me llenaron el alma con sus detalles cuando había tenido un día difícil, y por enseñarme a ser mejor médico.

Las palabras son pocas para agradecer infinitamente todo lo que aportaron y siguen aportando en mi vida.

Muchas e infinitas Gracias.

Lugar de desarrollo:

La presente tesis se desarrolló en el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica y en el servicio de Toxicología de la UMAE Hospital General “Dr Gaudencio Gonzalez Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, Bajo la asesoría de la Dra. Marcela Cervantes Garduño.

El proyecto cuenta con número de registro institucional: R- 2021-3502-040

Investigador principal:

Nombre: Marcela Cervantes Garduño

Matrícula: 99151375

Adscripción: UMAE Hospital General CMN La Raza

Cargo institucional: Médico No Familiar

Servicio: Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr Gaudencio Gonzalez Garza” del Centro Médico Nacional La Raza

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas s/n, colonia La Raza delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Correo: marscerv99@yahoo.com

Teléfono: 57245900 ext 23520

Investigador asociado:

Nombre: Rosa Miguel Fernández Nolasco

Matricula: 98369963

Adscripcion: UMAE Hospital General CMN La raza

Cargo institucional: residente de segundo año de la sub especialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátria.

Servicio: Gastroenterología y Nutrición pediátrica.

Correo: rosamiguelfn@gmail.com

Teléfono: 9511173180

Servicios participantes:

Urgencias pediatría, Unidad de Terapia Intensiva, Toxicología, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez Garza” Centro Médico Nacional La Raza.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CE1 027 2017101**

FECHA **Viernes, 26 de marzo de 2021**

Dra. Marcela Cervantes Garduño

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA NO INDUCIDA POR PARACETAMOL TRATADOS CON N-ACETILCISTEINA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-040

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

Índice.

Resumen General.....	7
Abreviaturas.....	8
Marco Teórico.....	9
Justificación.....	22
Planteamiento del problema.....	23
Objetivos.....	24
• Objetivo general	
• Objetivos específicos	
Material y métodos.....	25
• Tipo de estudio	
• Tamaño de la muestra	
• Universo de trabajo	
• Criterios de inclusión	
• Criterios de no inclusión	
• Criterios de exclusión	
• Análisis estadístico	
• Variables	
• Desarrollo del proyecto	
• Diseño estadístico	
Aspectos éticos.....	31
Recursos, financiamiento y factibilidad	32
Cronograma de actividades.....	33
Resultados.....	34
Discusión.....	41
Conclusión.....	41
Bibliografía.....	42
Anexo 1	44
• Hoja de recolección de datos	

Resumen.

Título: Evaluación de las pruebas de función hepática en niños con insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol tratados con n-acetilcisteína.

La insuficiencia hepática aguda en pediatría es una enfermedad multisistémica infrecuente, pero potencialmente fatal, que se presenta en un niño previamente sano, con rápida progresión a la disfunción hepática y severa falla de síntesis dentro de las ocho semanas del comienzo de los síntomas, con o sin la presencia de encefalopatía hepática (EH). Representan hasta el 7% de todas las muertes relacionadas con el hígado y es responsable del 6% de los trasplantes de hígado. La principal causa de insuficiencia hepática aguda tanto en niños como en adultos es la sobredosis de paracetamol seguida de infecciones virales, enfermedades autoinmunes y otras drogas o toxinas. A pesar de las causas heterogéneas de insuficiencia hepática aguda, las características clínicas comunes incluyen una pérdida repentina de la función hepatocelular que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica grave con falla multisistémica si no se trata.

Objetivos: Describimos si existe modificación en los niveles de las pruebas de función hepática con el uso de N-acetilcisteína y sin el uso de Nacetilcisteína en el manejo de niños con insuficiencia hepática aguda No inducida por paracetamol.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en el Servicio de Urgencias Pediatría, Unidad de terapia intensiva, Toxicología, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN La Raza. En niños de 0 a 16 años con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol.

Recursos materiales: Los expedientes clínicos son los documentos legales que se generan al estar hospitalizados o llevar seguimiento por la consulta externa los niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de estos se obtuvo la información requerida, por lo tanto, no proporcionó mayor gasto para la institución.

Financiamiento y factibilidad: Este estudio necesitó financiamiento externo por parte de las investigadoras, ya que proporcionaron los recursos de papelería y cómputo, los estudios para integrar el diagnóstico (paraclínicos) ya habían sido realizados y reportados en el expediente clínico y se hicieron como parte del manejo habitual de este tipo de pacientes. El estudio fue factible porque contamos con registros en el Servicios de Urgencias Pediatría, Unidad de Terapia Intensiva, Toxicología, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y en los expedientes del archivo clínico.

Periodo de estudio: se revisaron expedientes de niños de 0 a 16 años atendidos del 1ro de Enero de 2015 al 30 de Junio de 2020 con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda No inducida por paracetamol.

Resultados: Treinta y cuatro niños con IHA No inducida por paracetamol se registraron en el servicio de primer contacto de nuestro hospital en 5 años, de los cuales la mayoría de ellos eran mujeres (58.8%) Gráfica 1. La Tabla 2 comparó el cambio medio en las pruebas de función hepática al ingreso y a las 72hrs de estancia intrahospitalaria en los niños que recibieron NAC (19 pacientes). Estadísticamente mejora significativa en el laboratorio medio se ha observado parámetros en ALT, AST y PT ($p = <0.002$). Hay diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de función hepática observadas a lo largo del tiempo TP severamente alterado ($p = 0.043$), INR ($p = 0.046$) en pacientes con IHA no inducida por paracetamol y uso de NAC versus los que no usaron.

Conclusión: En resumen, la NAC parece beneficiar a los pacientes a través de una reducción de la necesidad de trasplante y un mayor grado de recuperación espontánea. Esto se ve confirmado por mayores mejoras en varios, pero no todos los parámetros de la lesión hepática.

Abreviaturas.

IHA: Insuficiencia hepática aguda

EH: encefalopatía hepática

TH: trasplante hepático.

NAC: N-acetilcisteína.

MARS: sistema de recirculación con absorción molecular

VEB: Virus Epstein Barr

CMV: Citomegalovirus

VHS: Herpes Virus simple

VHA: Virus Hepatitis A

VHB: Virus Hepatitis B

VHS 6: Virus Herpes Humano 6

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Rh: Factor Rhesus

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

MAC-1: Molécula de Adhesión Celular 1

ENOS: Expresión del óxido nítrico sintasa endotelial

GEFHAP: Grupo de Estudio de la Falla Hepática Aguda Pediátrica.

SLAGHNP: Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

PIC: presión intracraneana

HIC: Hipertensión intracraneana

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

ALT: Alanina Aminotransferasa

AST: Aspartato Aminotransferasa

LDH: Lactato Deshidrogenasa

FA: Fosfatasa Alcalina

GGT: γ -glutamilttransferasa

TP: Tiempo de protrombina

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

INR: razón internacional normalizada

BT: Bilirrubina total

BD: Bilirrubina directa

NTBC: nitisinona

PFC: plasma fresco congelado

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

ANA: anticuerpos antinucleares

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

a-LKM: anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón.

IgG: Inmunoglobulina G

Marco teórico.

La insuficiencia hepática aguda afecta aproximadamente de 2,000 a 2500 personas anualmente en los Estados Unidos; es relativamente infrecuente, sin embargo, es un síndrome fatal (1). La mortalidad en La insuficiencia hepática aguda generalmente es causada por edema cerebral, síndrome de disfunción multiorgánica y sepsis (2). En general, la supervivencia a corto plazo de los pacientes con insuficiencia hepática aguda ha aumentado dramáticamente de 3 a 18% a 67% en parte como resultado de los avances en el trasplante de hígado (4). La mayoría de los casos de insuficiencia hepática aguda se presentan entre los jóvenes (edad media 38 años) y entre las mujeres (73%) (3). El tratamiento de insuficiencia hepática aguda es un desafío debido a la rápida progresión al coma y la muerte, además de la falta de terapias comprobadas.

Definición:

En el año 1999, se creó el Grupo de Estudio de la Insuficiencia Hepática Aguda (IHA) Pediátrica, recolectando datos demográficos y clínicos, con resultados a corto plazo de manera uniforme y con una nomenclatura estandarizada, para casos de IHA de 24 centros pediátricos (21 en Estados Unidos, 2 en el Reino Unido y 1 en Canadá).

Este Grupo propuso la siguiente definición de IHA en niños de 0 a 18 años de edad:

- Niños sin manifestaciones de enfermedad hepática crónica.
- Evidencia bioquímica de lesión hepática aguda (transaminasas elevadas).
- Coagulopatía irreversible con la administración de vitamina K parenteral, definida como tiempo de protrombina ≥ 15 segundos o razón internacional normalizada (INR) $\geq 1,5$ en presencia de EH o tiempo de protrombina ≥ 20 segundos o INR ≥ 2 en pacientes sin EH. (3)

Etiología:

La etiología de la IHA está en relación con la edad del paciente y la región geográfica de procedencia. La tasa de sobrevida varía de acuerdo a la etiología, por tal motivo es importante la identificación temprana de la misma. En algunos casos se puede revertir con la iniciación inmediata de terapias específicas, como en los casos de enfermedades metabólicas (galactosemia, fructosemia, tirosinemia y enfermedad de Wilson), enfermedad autoinmune o intoxicación con paracetamol. Ante la disponibilidad de factores pronósticos predictores de mortalidad como la indicación de TH son importantes en el manejo inicial del paciente crítico, resultando aún más difícil la selección de los niños que pueden recuperarse de manera espontánea, sin la mencionada intervención quirúrgica. Dicha selección se debe realizar en centros con disponibilidad de TH pediátrico, donde los niños con IHA deben ser derivados precozmente para su evaluación.

En la siguiente tabla se muestran las principales causas de insuficiencia hepática aguda de acuerdo al grupo etario.

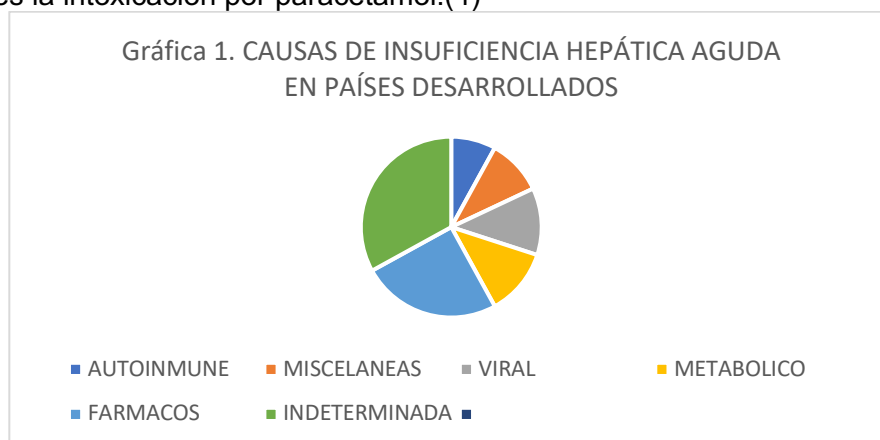
Tabla 1. Causas de insuficiencia hepática aguda de acuerdo al grupo etario.

Edades	Etiología
Menores de un año	<p>La infección viral y los trastornos metabólicos congénitos son las dos causas principales de IHA en esta etapa de la vida.</p> <p><u>Metabólicas:</u> tirosinemia, mitocondriales, enfermedades del ciclo de la urea, galactosemia, fructosemia; hemocromatosis neonatal</p> <p><u>Virales:</u> VEB, CMV, VHS, Echovirus</p> <p><u>Otras:</u> Linfocitosis hemofagocítica, daño isquémico, obstrucción de salida del flujo venoso.</p>
Mayores de un año	<p>Las causas más frecuentes son: IHA inducida por drogas, hepatitis autoinmune e infecciones virales.</p> <p><u>Infección viral:</u> No-A, No-B, VHA, VHB, CMV, VHS 6, Influenza</p> <p><u>Drogas:</u> paracetamol, isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina, ácido clavulánico, ácido valproico, halotano, sales de oro, propiltiouracilo, diclofenaco, sulfas.</p> <p><u>Tóxicas:</u> hongos (<i>Amanita phalloides</i>), solventes orgánicos, hierbas medicinales (ginseng, valeriana).</p> <p><u>Otras:</u> enfermedad de Wilson, enfermedad autoinmune, síndrome de Budd Chiari, leucemia, linfoma, linfocitosis, tuberculosis, síndrome de Reye.</p>

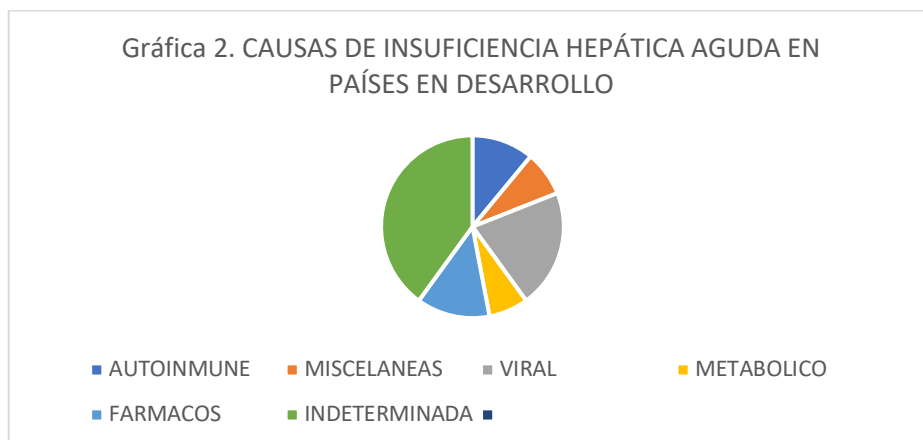
Epidemiología:

La etiología de la IHA varía de acuerdo con la serie reportada y ha evolucionado al paso del tiempo. En los años 60s la causa más frecuente era la hepatitis A y B, pero desde la introducción del paracetamol como medicamento de venta sin receta éste ha ocupado uno de los primeros lugares; en Estados Unidos representa 50%, en Reino Unido 54% y en Francia 2% de los casos de IHA. (3)

Se calcula que en Estados Unidos la IHA afecta a 2,000 individuos por año, de éstos, sólo entre 200 y 300 reciben un trasplante hepático, sin embargo, en México se desconoce. (4) Montijo y colaboradores en 2006, realizaron un estudio observacional de 6 años, en el Instituto Nacional de Pediatría en México en pacientes con insuficiencia hepática aguda donde determinaron que el agente etiológico asociado con mayor frecuencia fue el virus de la Hepatitis A en un 40% de los casos, la supervivencia fue del 63.3%. (9) Por lo anterior podemos concluir que la etiología varía de acuerdo con la edad y localización geográfica, en niños de países en vías de desarrollo, la causa más frecuente de hepatitis A. Mientras que en países desarrollados como Estados Unidos, Francia e Inglaterra, la etiología más frecuente es la intoxicación por paracetamol. (4)



Gráfica 2. CAUSAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA EN PAÍSES EN DESARROLLO



Patogenia:

El proceso que determina la lesión hepática aún no es bien conocido y se considera multifactorial. Depende esencialmente de la susceptibilidad del huésped, la causa y severidad del daño y la capacidad de regeneración hepática. (5)

El paso inicial es la exposición de un individuo susceptible a un agente capaz por sí mismo de causar amplia injuria a las células del parénquima hepático o de inducir una respuesta por parte del huésped que ocasione dicha lesión.

La susceptibilidad de un individuo está determinada por:

- La edad (por ejemplo, los neonatos son más susceptibles al virus herpes).
- El estado inmunológico.
- El polimorfismo bioquímico individual para generar susceptibilidad al daño por drogas.

La necrosis hepática es en general extensa y el mecanismo por el cual ocurre se desconoce en la mayoría de los casos. En ciertas circunstancias poco frecuentes, es el daño funcional del hepatocito, sin necrosis, lo que determina la IHA. En estos casos, la histología revela hepatoesteatosis difusa, por ejemplo, en los desórdenes del metabolismo de los ácidos grasos, etc.

El huésped desempeña un rol importante si la lesión determina una IHA. La activación de las células de Kupffer participaría en este proceso, activándose por factores elaborados por los hepatocitos dañados (intrínsecos) y por endotoxinas circulantes (extrínsecos) probablemente originadas en el intestino y ser capaces de causar necrosis de los hepatocitos por la liberación de citoquinas, particularmente factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleukina-6. Los cambios circulatorios e isquemia tisular que se producen, son capaces de ocasionar más injuria. (5) La idiosincrasia del huésped juega un rol importante y probablemente determine el destino del sujeto. Se ha demostrado que el fenotipo del TNF- α se correlaciona con la evolución de los pacientes que consumen sobredosis de paracetamol. Luego de la necrosis de los hepatocitos, el proceso de regeneración se concreta a través de varios factores: factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante α y factor humano de crecimiento de hepatocitos. (6) Los niveles circulantes de los factores de crecimiento dependen del tipo y grado de daño hepático. Niveles más altos se ven en la IHA, estando mínimamente elevados en la hepatitis aguda y en la enfermedad hepática crónica. También circulan factores que inhiben la replicación celular y que parecen surgir de los hepatocitos necrosados. Teóricamente, del exceso de inhibición circulante resultaría una necrosis hepática "hiporregenerativa". La persistencia del agente responsable puede perpetuar la injuria, extendiéndola hacia los hepatocitos regenerados.

Producida la injuria, existen 3 posibles desenlaces:

1. Regeneración inadecuada para reparar el daño, desencadenándose entonces IHA terminal. Se desconoce cuál es la masa hepatocítica mínima para mantener las funciones vitales.
2. Recuperación espontánea, ya sea por eliminación del agente o del efecto que el agente ocasiona.
3. El proceso puede quedar “suspendido” y determinar cronicidad. Éste parecería ser el caso en una pequeña proporción de pacientes con hepatitis B aguda severa.

La lesión severa hepatocelular compromete las funciones metabólicas del hígado. Los pacientes ven afectada la homeostasis de la glucemia, hay incremento en la producción de ácido láctico, compromiso en la síntesis de factores de la coagulación, disminución de la capacidad para eliminar drogas, toxinas y bilirrubinas. Como resultado ocurre hipoglucemia, acidosis y coagulopatía, todo lo cual incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal, encefalopatía hepática y disfunción miocárdica. (6)

La disfunción multiorgánica en la insuficiencia hepática aguda ocurre debido al estrés oxidativo generado por especies reactivas de oxígeno y nitrógeno a partir de lesiones inmunológicas mediadas por citocinas y neurotoxinas circulantes elevadas, especialmente amoníaco. (7) Las medidas de apoyo van dirigidas a atenuar la inestabilidad hemodinámica, revertir la coagulopatía, prevenir o controlar las infecciones, sobretodo la administración inmediata de un antídoto donde exista, y por esto la consideración temprana para el trasplante de hígado es cuando debe ocurrir. (8)

La inflamación es un proceso complejo y dinámico que abarca tanto la lesión, la curación y la regeneración a través de respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. Una respuesta inflamatoria bien regulada es necesaria para una curación y regeneración adecuadas. Las señales inflamatorias que inician la curación y las respuestas regenerativas se atenúan en un momento crítico, se puede desarrollar un desequilibrio que favorece la inflamación. La N-acetilcisteína, que sirve como antioxidante puede alterar la secreción de una variedad de quimiocinas (9).

El mecanismo por el cual la N-acetilcisteína mejora la función hepática en la insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol no se ha dilucidado completamente; sin embargo, se cree que la hipoxia tisular resultante observada se ve mejorada por los efectos antioxidantes y vasodilatadores de la N-acetilcisteína (9). Pequeños estudios que incluyen pacientes con insuficiencia hepática aguda han demostrado una mejora en el consumo de oxígeno y relación de extracción de oxígeno. Además, las propiedades antioxidantes de la N-acetilcisteína pueden potenciar el óxido nítrico, aumentando así la circulación renal (10). La N-acetilcisteína es un precursor de la L-cisteína, así como un dador de grupos sulfhidrilo. Este fármaco interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno. (10) La N-acetilcisteína inhiben la expresión de moléculas de adhesividad celular mediadas por citoquinas. Así mismo, este fármaco parece impedir la transcripción del factor nuclear kappa beta. Aunque la N-acetilcisteína no modifica la expresión de selectina E, otras moléculas con tioles podrían actuar por esta vía de acción. Así, la N-acetilcisteína, entre otros efectos, reduce el estrés oxidativo inducido por el factor de relajación endotelial y la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales expuestas al humo del tabaco. Se ha informado que este fármaco es un antagonista del incremento de los niveles plasmáticos de leptina inducidos por fenómenos de oxidorreducción. Así mismo, la N-acetilcisteína estimula la ENOS, con mayor síntesis de NO; en coincidencia, el aumento de los niveles de glutatión inducido por la N-acetilcisteína se correlaciona con mayor transcripción del gen de la NO sintasa inducible, de modo semejante al descrito para la ENOS. Por consiguiente, se señala que este fármaco se vincula con diversos efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno. (11) aquí estamos describiendo el uso y el por qué de la N-acetilcisteína en el contexto de la falla hepática

aguda NO inducida por paracetamol, que como ya se mencionó si ha tenido utilidad en estos casos en otras latitudes y aún así no se incluye de primera instancia en el manejo de estos pacientes en nuestro medio, ya sea por el desconocimiento del médico de primer contacto, o en caso de ser valorado e indicado por el servicio de gastroenterología pediátrica, el recurso se encuentra resguardado por el servicio de toxicología y muchas veces el insumo no es suficiente por ser poco abastecido. Por eso queremos hacer este estudio preliminar y describir el por qué no se utiliza como se menciona en el meta-análisis del 2015 (desconocimiento, costos, vía de administración (IV o vía oral, enteral), se cuenta con el recurso en este hospital, lo cual si va a generar conocimiento y va a tener aplicabilidad en nuestro medio, un hospital de Tercer Nivel de un país en vías de desarrollo.

Clínica:

La presentación clínica depende de la etiología de la IHA. Habitualmente comienza con un episodio de hepatitis aguda en un niño previamente sano. En ocasiones, el notable aumento de transaminasas genera preocupación en el pediatra, sin embargo, durante los primeros días de la enfermedad no se evidencian signos que hagan sospechar la posible evolución hacia una IHA. Posteriormente, al transcurrir los días o semanas, el paciente suele presentar una evolución desfavorable, evidenciando los primeros signos y síntomas de encefalopatía hepática. Los padres pueden notar la aparición de un estado letárgico, que marca la progresión evidente de la enfermedad.

Al examen físico se presenta con intensa ictericia, el paciente puede estar somnoliento, confuso de acuerdo al grado de EH. El tamaño hepático puede estar aumentado, normal o disminuido, según el momento evolutivo de la enfermedad. La existencia de ictericia y EH es variable, sin embargo, todos los pacientes presentan coagulopatía.

La clasificación convencional en grados de EH (I a IV) es aplicada para diagnóstico en niños mayores y adultos, no siendo utilizada en neonatos. En este grupo etario, los signos de EH temprana consisten en llanto inconsolable y alteraciones del sueño, los cuales pueden progresar a somnolencia, irritabilidad, para pasar posteriormente al coma superficial y finalmente profundo. (11)

El GEFHAP estableció una escala para valorar EH en niños menores de 4 años.

Tabla 2. Clasificación de la Encefalopatía Hepática en niños menores de 4 años.

Estadio	Presentación clínica	Reflejos	Examen neurológico
I	Irritabilidad, alteraciones en el ritmo de sueño, dificultad para la alimentación	Normal o hiperreflexia	Tremor, apraxia. Difícil de explorar en niños.
II	Somnoliento, comportamiento inapropiado.	Normal o hiperreflexia	Disartria, ataxia
III	Somnolencia, estupor, obedece órdenes simples.	Hiperreflexia, Babinski positivo	Rígidez
IV	Comatoso a) Respuesta a estímulo doloroso. b) No responde a estímulo doloroso.	Ausente	Descerebrado/decorticado

Diagnóstico:

Ante un paciente pediátrico con IHA, el primer paso consiste en realizar una evaluación clínica y confirmar su existencia con las pruebas habituales de función hepática y de coagulación.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta como un síndrome clínico grave, expresado en el deterioro de la función hepática. En algunos niños puede poner al descubierto una enfermedad hepática crónica subyacente. La pérdida de las funciones hepáticas incluye alteraciones de la homeostasis de la glucosa, de la coagulación, deficiencia inmunitaria innata y específica, disfunción hemodinámica e insuficiencia renal. Hay hipoglucemia, reducción de las proteínas procoagulantes (factores V, VII, X, y fibrinógeno) y anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteína S), lo que determina el estado de coagulopatía.(12)

Neonatos y niños menores de 12 meses:

Una historia familiar detallada, que incluye información sobre la existencia de consanguinidad, abortos involuntarios, muertes neonatales y enfermedad hepática en hermanos, son antecedentes importantes a registrar. Los síntomas tempranos son inespecíficos, a veces sólo relacionados con una alteración del estado general, rechazo del alimento, letargo, retardo del crecimiento y vómitos. La ictericia es inconstante, sobre todo cuando están involucradas algunas enfermedades metabólicas. (13) La EH puede ser tardía y es particularmente difícil de diagnosticar en los recién nacidos. Cambios en el comportamiento, la irritabilidad y la inversión del ritmo del sueño indican EH. Las convulsiones pueden reflejar la presencia de meningoencefalitis o estar relacionadas con la existencia de hipoglucemia. La hepatomegalia está a menudo presente. En aquellos casos de enfermedades graves que progresan a la cirrosis, se pueden detectar esplenomegalia y ascitis. El diagnóstico de la IHA debe ser considerado en cualquier recién nacido con coagulopatía. La hipoglucemia y la hiperamonemia son comunes, aunque pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. Las transaminasas elevadas por lo general son el resultado de necrosis hepatocitaria asociada a infecciones virales agudas, tóxicos o lesiones isquémicas. (14)

Niños mayores de 12 meses:

En niños mayores, los síntomas y signos son similares a los de los adultos, aunque síntomas clásicos como asterixis, temblores y fetor hepático suelen estar ausentes. Por lo general, hay una fase prodrómica de malestar, náuseas y anorexia. Posteriormente se desarrolla ictericia progresiva. La presentación hemorrágica puede ocurrir de forma espontánea y se centra principalmente en el tracto digestivo. Como el hígado es fuente de factores coagulantes y anticoagulantes, la reducción balanceada de ambos explica el infrecuente sangrado clínicamente significativo en ausencia de infecciones o hipertensión portal. (15)

Exámenes complementarios:

Los estudios de laboratorio son necesarios con urgencia e incluyen pruebas específicas hepáticas, pruebas para evaluar anomalías hematológicas, renales y electrolíticas, y los estudios destinados a caracterizar las diferentes causas de IHA en los niños según la edad.

Tabla 3. Estudios de laboratorio y gabinete en pacientes con insuficiencia hepática aguda

Laboratorios generales	Biometría hemática completa Grupo y Rh Química sanguínea Gasometría y lactato arterial Estudios de función hepática (síntesis): AST, ALT, TP, TTP, INR, albúmina, amonio. BT, BD (excreción)
Estudios especiales	Marcadores virales: Hepatitis A, B, C, D, E; CMV, VEB, VHS, herpes 6, varicela zóster, parvovirus B19, adenovirus, echovirus Recién nacidos: transferrina, ferritina, hierro sérico (hemocromatosis neonatal), estudio de enfermedades metabólicas ante sospecha clínica relacionada con la alimentación (galactosemia, tirosinemia, intolerancia hereditaria a la fructosa y defectos del ciclo de la urea) hipertrigliceridemia, fibrinógeno bajo, pancitopenia (asociación con fiebre y hepatoesplenomegalia, considerar histiocitosis hemofagocítica) Lactantes: tamiz metabólico ampliado (ante la presencia de vómitos, letargia, coma, acidosis láctica, hipoglucemia, hiperamonemia) Preescolares: ceruloplasmina por sospecha de enfermedad de Wilson, cobre plasmático, excreción urinaria de cobre, marcadores autoinmunes: ANA, ANCA, a-LKM, IgG, pruebas de toxicología por sospecha de uso de drogas y niveles de paracetamol.
Gabinete	Ultrasonido abdominal y hepático con Doppler (verificar la permeabilidad del flujo venoso hepático y del flujo de la vena portal y la arteria hepática) Angiotomografía de abdomen
Tomografía de cráneo simple	Búsqueda de edema cerebral y/o hemorragia

Indicaciones de biopsia hepática en la insuficiencia hepática aguda:

1. Síndrome colestásico
2. Hipertensión portal
3. Hepatomegalia no explicada
4. Sospecha de error congénito del metabolismo
5. Fiebre de origen desconocido
6. Evaluar grado de fibrosis hepática
7. Evaluación de trasplante hepático
8. Tumor ocupativo
9. Posibilidad de tratamiento para hepatopatías específicas

Tratamiento:

La falla hepática aguda inducida por paracetamol ya está comprobado el uso de la N-acetilcisteína y que en este protocolo queremos revisar la evolución con este medicamento en otras causas de falla hepática aguda NO inducida por paracetamol ya que si se ha utilizado en otras latitudes y desconocemos por qué en nuestro medio no se utiliza con frecuencia. Así que no se trata de negar o no este medicamento. En nuestro hospital hay aproximadamente 10 pacientes por año. El medicamento se encuentra en el cuadro básico de esta institución en el grupo N° 11: Intoxicaciones. Acetilcisteína Solución al 20%. Cada ampolla contiene: acetilcisteína 400mg. Envase con 5 ampollitas con 2ml (200mg/ml). En el apartado de indicaciones sólo

se reporta: intoxicación por paracetamol, procesos bronquiales con expectoración espesa muy adherente. Vía de administración: oral. Dosis inicial: 140mg/kg de peso corporal; después 70mg por kilo cada 4 horas hasta 18 dosis o 72 horas. Nasal: por nebulización, 300mg/día fraccionada en dosis cada 8 horas en niños de 2 a 7 años y en niños menores de 2 años: 200mg/día fraccionadas en dosis cada 12 horas. Efectos adversos reportados: reacciones de hipersensibilidad inmediata, náuseas, vómito, cefalea, escalofrío, fiebre, rinorrea, diarrea, broncoespasmo. Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, diabetes mellitus, úlcera gastroduodenal. Precauciones: asma bronquial, uso de tetraciclinas. Interacciones: antibióticos como anfotericina, ampicilina sódica, algunas tetraciclinas, son físicamente incompatibles o pueden ser inactivadas con N-acetilcisteína.

General:

Nutrición y aporte de glucosa

En niños con IHA se debe prevenir la desnutrición. Para la evaluación nutricional, el índice de masa corporal para la edad es la prueba más precisa. La IHA es un estado catabólico caracterizado por un balance negativo de nitrógeno. La alimentación oral o por sonda nasogástrica o nasoduodenal es generalmente bien tolerada y debe comenzar lo más temprano posible. La vía enteral de alimentación es preferible porque es más fisiológica y está asociada con un menor riesgo de infecciones sistémicas severas. Si no hay signos de encefalopatía, no se aconseja la restricción proteica. Se prefiere indicar proteína de origen vegetal.(25)

Monitorización:

- Se deben controlar los signos vitales y la saturación de oxígeno en forma continua.
- Los gases en sangre arterial, electrolitos plasmáticos y glucemia deben efectuarse cada 12 ó 24 horas (más frecuente en el niño inestable), al igual que el tiempo de protrombina (TP), hasta que el paciente se estabiliza o se decida el TH.
- Se recomiendan cultivos de vigilancia bacteriana frecuentes (sangre, orina, pulmón y catéter).
- Se aconseja instalar una línea venosa central para medir presión venosa central, tomar muestras de sangre, administrar líquidos, medicamentos y productos sanguíneos.
- La monitorización de la presión intracraneana (PIC) por métodos invasivos es útil en casos seleccionados. Sin embargo, la colocación de los monitores asociado el riesgo de sangrado y existe poca experiencia reportada en pacientes pediátricos. Se la ha utilizado en niños con EH grados III y IV, que requerían intubación y ventilación mecánica. Las alteraciones de la hemostasia deberían ser corregidas antes del procedimiento.

Ante la presencia de encefalopatía hepática, se recomienda lo siguiente:

- Los pacientes con encefalopatía hepática grado I deben tener vigilancia estrecha y solicitar interconsulta al servicio de Trasplantes.
- Los pacientes con encefalopatía hepática grado II deben ser ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Los pacientes con encefalopatía hepática grado III deben tener, idealmente, monitoreo de presión intracraneal, si se cuenta con el equipo.(16)

Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos:

La importancia de estas medidas se refleja en el dato que muestra que la mortalidad en niños con glucosa sanguínea \leq a 45 mg/dl es mayor que en aquellos con niveles superiores. La detección temprana y el apropiado tratamiento de esta complicación potencialmente tratable, pueden mejorar la evolución. Es aconsejable la administración de glucosa a un flujo entre 4 y 6 mg/kg/min. En algunos pacientes es necesario colocar una vía venosa central para lograr este propósito. (16)

Encefalopatía hepática:

Mínima estimulación

- Intubación endotraqueal en encefalopatía grado III, IV
- Cabeza en posición neutra a 30 grados
- Tratar agresivamente la fiebre
- Lactulosa y/o neomicina

Crisis convulsivas:

- Tratar con fenitoína; en casos refractarios, utilizar benzodiazepinas de acción corta
- No se recomienda administrar anticonvulsivos profilácticos
- Puede estar indicado el uso de monitoreo electroencefalográfico continuo en crisis convulsivas, en especial en encefalopatía grado III, IV

Monitoreo de la presión intracraneana:

- No hay estudios para hacer una recomendación en niños
- En ausencia de monitoreo de presión intracraneana, se sugiere una evaluación neurológica horaria.

Edema cerebral e Hipertensión Intracraneana (HIC):

- Mantener la presión intracraneana < 26 mmHg
- Mantener la presión de perfusión cerebral > 50-60 mmHg
- Tratamiento de acuerdo con las guías de trauma de cráneo
- En pacientes con riesgo de edema cerebral (amonio > 150, encefalopatía grado III, IV, falla renal aguda, necesidad de vasopresores), se sugiere el uso de solución salina hipertónica para mantener el sodio entre 145-155 mEq/L
- Mantener PaCO₂ 30-35 mmHg
- En HIC refractaria a terapia hiperosmolar, se sugiere el uso de barbitúricos
- No se ha demostrado la utilidad del uso de hipotermia en niños
- No utilizar esteroides en HIC
- Amonio > 150 mmol/L aumenta el riesgo de HIC Infección y SRIS
- Vigilancia periódica con cultivos para detectar bacterias y hongos
- Antibióticos y antifúngicos profilácticos no están indicados
- Iniciar antibióticos rápidamente si SRIS o deterioro (progresión de la encefalopatía, hipotensión refractaria)(18)

Coagulopatía:

- Se recomienda el uso de vitamina K (lentamente, no más de 1 mg/min al menos durante 3 días)(1)
- Trasfunder plaquetas con cifras < 10,000, o en presencia de sangrado con cifra de plaquetas < 50,000
- No trasfunder plaquetas con cifras > 50,000
- PFC está indicado sólo en caso de procedimientos invasivos o sangrado
- No está indicado corregir TP o INR con PFC en ausencia de sangrado
- Algunos centros utilizan PFC si INR > 7
- Factor VIIa recombinante puede ser útil en procedimientos invasivos, especialmente en paciente con falla renal o sobrecarga de volumen. Dosis 15-30 µg/kg cada 4-6 h hasta que se alcance la homeostasis (aunque está descrito no se utiliza regularmente en nuestro medio debido al costo)
- Crioprecipitados con cifras de fibrinógeno < 100 mg/dL(19)

Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular:

- Evitar el uso de benzodiazepinas
- Propofol: por su efecto más corto y porque disminuye el flujo sanguíneo cerebral, se puede utilizar en dosis limitadas y por periodos cortos
- Se prefiere asociación de sedación con opioides, especialmente fentanil y remifentanil
- Dexmedetomidina; por su metabolismo hepático, se sugiere ajuste de la dosis
- Si se requiere bloqueo neuromuscular, evitar vecuronio y rocuronio por su metabolismo hepático; se prefiere atracurio y cisatracurio(20)

Sangrado de tubo digestivo por estrés:

- Está indicado el uso profiláctico de inhibidor de bomba de protones o bloqueadores de histamina 2
- Sucralfato agente de segunda línea(21)

Falla renal:

- Reto con líquidos si se sospecha hiperazoemia prerrenal
- Si se requiere terapia de sustitución renal, se prefieren las terapias continuas sobre las intermitentes: estas últimas incrementan la presión intracraneana.

N-acetilcisteína (NAC):

- Iniciar ante todo paciente con insuficiencia hepática sin causa conocida (aunque está descrito en la literatura no se utiliza con regularidad en nuestro medio, motivo que se desconoce, teniendo el medicamento en cuadro básico, por lo cual de realizar este estudio preliminar)
- Dosis diaria de al menos 150 mg/kg por 72 h mínimo, de preferencia en infusión continua(21)

La N-acetilcisteína (NAC), fármaco utilizado en el mundo desde hace ya varios años con otros fines terapéuticos, es un derivado del aminoácido cisteína, precursor de la L-cisteína y dador de grupos sulfhidrilo, que interviene en la formación de glutatión y en la reducción de las especies reactivas del oxígeno, por lo que es considerado también como un antioxidante. El efecto antioxidante de la NAC se relaciona, en parte, con que su molécula presenta un grupo sulfhidrilo, cuya oxidación da lugar a puentes disulfuro que permiten enlazar dos moléculas del fármaco, creando complejos que finalmente reducen radicales libres. Por otra parte, las células del epitelio bronquial pueden formar glutatión a partir de la NAC y la administración sistémica NAC se vincula con su posterior des-acetilación hepática, lo que permite disponer de mayores niveles de cisteína para la síntesis de glutatión, el cual también es un potente reductor de radicales en nuestro organismo. Lo anteriormente descrito se relaciona con la indicación de NAC para prevenir la muerte por intoxicación con paracetamol, dado que el uso de grandes dosis de paracetamol se asocia con el agotamiento de las reservas hepáticas de glutatión, con necrosis de los hepatocitos y riesgo de muerte para el individuo.(22)

Por otro lado, se ha demostrado que la NAC reduce el riesgo de daño renal originado por medios de contraste, eliminando los radicales de oxígeno generados como resultado del daño tóxico de las células tubulares renales siendo un antioxidante que puede tener efectos vasodilatadores directos en el riñón a través de un incremento en los efectos biológicos del óxido nítrico, el cual es un vasodilatador potente y estable que contribuye a mejorar la hemodinámica renal.(23)

Ahora bien, respecto de su acción en el Sistema Nervioso Central y su potencial beneficio en el manejo de la dependencia de sustancias psicoactivas, se ha planteado un rol de la NAC en la neurotransmisión glutamatérgica, ya que es un pro fármaco de la cistina, pudiendo actuar como un substrato del intercambiador cistina glutamato, lo que facilitaría

el intercambio de moléculas de cistina extracelular por glutamato intracelular en la glía, y a su vez aumentaría los niveles de glutamato extracelular en muchos tejidos, inclusive a nivel cerebral.(24) El mecanismo por el cual la acetilcisteína mejora la función hepática en la insuficiencia hepática aguda NO inducida por paracetamol no se ha dilucidado completamente; sin embargo, se cree que la hipoxia tisular resultante observada se ve mejorada por los efectos antioxidantes y vasodilatadores de la N-acetilcisteína. Sin embargo hay estudio en población pediátrica que ha mostrado resultados controversiales, por ejemplo está el estudio de Singh et al donde no se apoyó el uso de la NAC debido a que la supervivencia entre el uso de NAC y el placebo no mostró diferencia significativa. (73% vs 82%). El primer ensayo clínico realizado para evaluar la eficacia de la NAC en falla hepática aguda no inducida por paracetamol inició en 1998 por el Acute Liver Failure Study Group fundado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales de los Institutos Nacionales de Salud (Estados Unidos), en un estudio prospectivo, doble ciego aleatorizado de pacientes adultos con falla hepática aguda no inducida por paracetamol que incluyó 24 sitios participantes desde 1998 a 2006 encontraron que no hubo diferencia significativa en la supervivencia a las 3 semanas de uso de NAC (70%) vs placebo (66%) pero en la supervivencia sin trasplante si notaron significativa mejoría en los pacientes con encefalopatía grado III-IV. (11)

En el 2009 Lee W. y colaboradores realizaron un estudio con un total de 173 pacientes, de los cuales 81 pacientes recibieron NAC y 92 pacientes recibieron placebo. La supervivencia general a las 3 semanas fue del 70% para los pacientes que recibieron NAC y del 66% para los pacientes que recibieron placebo, demostrando una mejora en el consumo de oxígeno y relación de extracción de oxígeno, alteraciones observadas en insuficiencia hepática aguda, cuando se administró acetilcisteína intravenosa. (15)

Además, las propiedades antioxidantes de la N-acetilcisteína pueden potenciar el óxido nítrico, aumentando así la circulación renal. (10) También se ha utilizado N-acetilcisteína para el tratamiento de intoxicación por tetracloruro de carbono, cloroformo, toxicidad por aceite real. (16)

Transporte:

El niño con IHA se debe trasladar de un modo seguro y oportuno a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en un centro de TH. Si el niño presenta EH grado III o IV debe ser intubado para tener la vía aérea asegurada previo al traslado. El acceso vascular también debe ser garantizado.

Se debe realizar el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco, oximetría de pulso y presión arterial durante el transporte.

Es conveniente disponer durante el traslado de drogas vasoactivas por si fuera necesaria su utilización.(25)

Tabla 4. Tratamiento específico según la etiología

Toxicidad por paracetamol	Infusión de N-acetilcisteína (100 mg/kg/día) hasta lograr INR < 1.5
Hepatitis autoinmune	Metilprednisolona 15-30 mg/kg/día por 3 días
Hepatitis B	Lamivudina 3 mg/kg/día
Herpes simple, Varicela-zóster	Aciclovir 500 mg/m ² IV cada 8 h o 10 mg/kg cada 8 h en > 12 años
Enfermedad de Wilson	MARS, plasmaféresis, no iniciar D-penicilamina en FHA por alto riesgo de hipersensibilidad
Tratamiento dietético en algunas causas metabólicas: Tirosinemia Tipo I	Dieta de exclusión de tirosina, fenilalanina y a veces metionina y NTBC
Hemocromatosis	N-acetilcisteína 140 mg/kg/día IV + selenio 3 mg/kg/día en infusión
Tóxicos (Amanita phalloides, solventes, orgánicos, hierbas medicinales)	MARS

Pronóstico:

Depende de la etiología.

Los factores de mal pronóstico de acuerdo con la etiología son los siguientes:

Hepatitis viral A. Presencia de encefalopatía temprana, disminución del factor V < 27%, BT > 26 mg/dL.

Hepatitis autoinmune. Edad de presentación < 2 años, presencia de anti-LKM1.

No relacionados con la causa. Edad de presentación < 2 años, leucocitosis 9×10^9 , BT > 14 mg/dL, RIN ≥ 4 , encefalopatía > grado II.(26)

Indicaciones de MARS en insuficiencia hepática aguda:

•No aumenta la supervivencia y es considerado un puente para el trasplante hepático (aunque se cuenta con este recurso en el hospital no siempre está disponible (costos) y de preferencia para pacientes que van a ser trasplantados, en este hospital el servicio de Trasplante es solo para pacientes adultos, no hay servicio como tal de Trasplante Hepático Pediátrico por lo que solo han trasplantado a pacientes con al menos 10 Kg de peso o en escolares de más de 20 Kg, como ya mencionó en el marco teórico el momento para decidir si se trasplanta o no depende de la evolución de la enfermedad y la experiencia del equipo multidisciplinario ya que algunos evolucionan a la remisión)

Cuadro clínico que potencialmente requiere soporte hepático extracorpóreo:

- IHA
- Enfermedad crónica hepática agudizada (no aplica en nuestro estudio)
- Disfunción primaria del injerto
- Disfunción hepática después de cirugía hepatobiliar
- Prurito hepático

Objetivos:

- Disminución de la colestasis
- Disminución de la encefalopatía hepática
- Mejoría en la disfunción hemodinámica
- Disminución de la presión portal
- Disminución en la presión intracraneana

Indicaciones relativas:

- Cardiopatía hepática, inestabilidad hemodinámica
- Síndrome hepatorenal y hepatopulmonar
- Aumento de la presión intracraneana
- Encefalopatía hepática grado II
- Hiperamonemia

Indicaciones absolutas:

- Encefalopatía hepática mayor o igual a grado III con o sin edema cerebral y/o hemorragia
- BT > 14•Falla de la coagulación (INR mayor o igual a 3.5)
- Disfunción primaria del injerto hepático

Criterios para trasplante hepático en la insuficiencia hepática aguda:

Tomados en cualquier momento (desde el ingreso o transcurso de la enfermedad)

A. 3 de los siguientes 5 criterios:

- Edad menor a 10 años
- TP mayor de 50 s o INR mayor o igual a 3.5
- Aparición de encefalopatía hepática siete días tras la ictericia
- Bilirrubinas totales mayores de 14
- Factor V menor o igual al 26%

B. TP > 100 s o INR > 6.5

Contraindicaciones para realizar trasplante hepático:

Contra-indicaciones relativas:

- Comorbilidad psiquiátrica en el cuidador primario o potencial donador, salvo que se encuentre en tratamiento psiquiátrico
- Incremento importante en el soporte ventilatorio y aminérgico
- Enfermedad médica coexistente en tratamiento
- Enfermedad extrahepática asociada en control (cáncer, VIH)
- En enfermedad tumoral libre de enfermedad

Contra-Indicaciones absolutas:

- Comorbilidad psiquiátrica severa en el paciente
- Deficiencia mental
- Adicción a drogas
- Enfermedad médica coexistente severa sin control
- Edema cerebral severo
- Hipertensión intracraneana:
 - A) Datos clínicos de encefalopatía grado ≥ 3
 - B) En Tomografía de cráneo simple se diagnostica edema cerebral severo
- Falla orgánica múltiple
- Sepsis no controlada

Justificación.

La insuficiencia hepática aguda es una emergencia médica relativamente rara, pero grave, que pone en peligro la vida, en la que el rápido deterioro de la función hepática provoca coagulopatía (INR > 1.5) y encefalopatía hepática en un individuo que previamente tenía un hígado normal.(12)

A pesar de las etiologías heterogéneas de la insuficiencia hepática aguda, las características clínicas comunes incluyen una pérdida repentina de la función hepatocelular que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica grave con falla multisistémica si no se trata. En HG CMN la Raza, llegan en promedio entre 5-10 pacientes con insuficiencia hepática aguda, sin embargo, no se cuenta con una ruta terapéutica establecida por los médicos de primer contacto en el servicio de urgencias pediátricas, se brinda el manejo de acuerdo al criterio del médico interconsultante: toxicólogo o gastroenterólogo pediatra.

El tratamiento de falla hepática aguda es un desafío debido a la rápida progresión al coma y la muerte, además de la falta de terapias comprobadas. Las medidas de apoyo dirigidas a atenuar la inestabilidad hemodinámica, revertir la coagulopatía, prevenir o controlar las infecciones, así como la administración inmediata de un antídoto donde exista (según se determine la causa que la está originando) así como la consideración temprana para el trasplante de hígado debe estar siempre presente ya que la progresión de la enfermedad suele ser rápida y progresiva.(11,13)

El uso de N-acetilcisteína como precursor de glutatión en el tratamiento temprano de la insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol está bien establecida. Aunque este es un uso no indicado en la etiqueta del medicamento, también se han observado efectos beneficiosos de la N-acetilcisteína en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda NO inducida por paracetamol donde la pérdida de glutatión no es el problema principal. (14)

El mecanismo por el cual la acetilcisteína mejora la función hepática en la insuficiencia hepática aguda NO inducida por paracetamol no se ha dilucidado completamente; sin embargo, se cree que la hipoxia tisular resultante observada se ve mejorada por los efectos antioxidantes y vasodilatadores de la N-acetilcisteína. Sin embargo hay un estudio en población pediátrica que ha mostrado resultados controversiales, por ejemplo está el estudio de Singh et al donde no se apoyó el uso de la NAC debido a que la supervivencia entre el uso de NAC y el placebo no mostró diferencia significativa. (73% vs 82%)

En el 2009 Lee W. y colaboradores realizaron un estudio con un total de 173 pacientes, de los cuales 81 pacientes recibieron NAC y 92 pacientes recibieron placebo. La supervivencia general a las 3 semanas fue del 70% para los pacientes que recibieron NAC y del 66% para los pacientes que recibieron placebo, demostrando una mejora en el consumo de oxígeno y relación de extracción de oxígeno, alteraciones observadas en insuficiencia hepática aguda, cuando se administró acetilcisteína intravenosa. (15)

Además, las propiedades antioxidantes de la N-acetilcisteína pueden potenciar el óxido nítrico, aumentando así la circulación renal. (10) También se ha utilizado N-acetilcisteína para el tratamiento de intoxicación por tetracloruro de carbono, cloroformo, toxicidad por aceite real. (16)

En México y sobre todo en nuestra institución no hay evidencia en niños, de los beneficios del uso de N-acetilcisteína como terapia de soporte en pacientes con insuficiencia hepática aguda No inducida por paracetamol, por lo cual y ante evidencias a nivel mundial, en este estudio se pretende evaluar la evolución clínica y bioquímica (enzimas hepáticas en especial la ALT ya que es el marcador específico del hígado) de los pacientes sometidos a tratamiento con N-acetilcisteína como terapia de soporte inicial.

Planteamiento del problema.

La insuficiencia hepática aguda es una condición rara pero altamente mortal sin trasplante de hígado. La N-acetilcisteína, un precursor del glutatión que desintoxica el metabolito reactivo del paracetamol y repone las reservas mitocondriales y citosólico de glutatión a nivel hepático, es un fármaco altamente eficaz para la prevención de la insuficiencia hepática aguda causada por el paracetamol. Sin embargo, el uso terapéutico de N-acetilcisteína en Insuficiencia hepática aguda NO inducida por paracetamol, incluida la intoxicación por alcohol, la infección por el virus de la hepatitis o la hepatotoxicidad relacionada con drogas y toxinas, aún no es concluyente sobre todo en pacientes pediátricos.

En un estudio realizado en 2013 por Robert H. Squires y colaboradores evaluó NAC en insuficiencia hepática aguda NO inducida por paracetamol en niños desde el nacimiento hasta los 17 años de edad elegibles para participar en un ensayo controlado con placebo, doble ciego utilizando una infusión intravenosa continua de NAC (150 mg / kg / día en dextrosa al 5% o placebo (D5W) hasta por 7 días. NAC disminuyó la encefalopatía, la estancia hospitalaria, el ingreso en la UCIP y la falla de otros órganos. Se ha concluido que puede prolongar la supervivencia de los pacientes con hígado nativo sin trasplante y la supervivencia después del trasplante, NAC es seguro para Insuficiencia Hepática Aguda No inducida por paracetamol pero no puede mejorar la supervivencia general.

Los efectos secundarios identificados de N-acetilcisteína incluyeron náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. En raras ocasiones, puede causar erupciones cutáneas, fiebre, dolor de cabeza, somnolencia, hipotensión, y niveles elevados de transaminasas séricas en un paciente con fibrosis quística. A la dosis utilizada para la toxicidad del paracetamol, la N-acetilcisteína no tiene efectos hepatotóxicos.

Si bien se ha demostrado la eficacia del uso de N-acetilcisteína en estos casos, hay pocos estudios que determinan la evolución bioquímica de los pacientes pediátricos en centros sin trasplante mientras esperan referencia.

En el 2013 William M. Lee y colaboradores realizaron un ensayo prospectivo, doble ciego, 173 pacientes con insuficiencia hepática aguda en adultos, sin evidencia de sobredosis de paracetamol fueron estratificados por grado de coma (I-II vs. III-IV) y asignados aleatoriamente para recibir NAC intravenosa o dextrosa (placebo) durante 72 horas. Determinaron que la disminución del riesgo de trasplante o muerte o de trasplante solo dentro del grupo con NAC intravenoso en pacientes con grado de coma precoz con insuficiencia hepática aguda NO inducido por paracetamol se reflejó en mejora en los parámetros relacionados con la necrosis de hepatocitos y la excreción de bilis: ALT y bilirrubina, pero no en INR, creatinina o AST. La recuperación hepática parece acelerada por NAC medida por varios valores de laboratorio importantes.

El objetivo de este estudio fue describir si la N-acetilcisteína tiene impacto en la mejoría clínica y bioquímica de las pruebas de función hepática, días de hospitalización desde su ingreso a urgencias, desenlace de estos niños con insuficiencia hepática aguda No causados por envenenamiento por paracetamol, ya que a pesar de haber estudios sobre este tema no se utiliza con regularidad en nuestro medio.

Pregunta de investigación.

¿Habrá modificación en los niveles de las pruebas de función hepática con el uso de N-acetilcisteína y sin el uso de N-acetilcisteína en el manejo de niños con insuficiencia hepática aguda No inducida por paracetamol?

Objetivos.

Objetivo general:

1.-Describir si existe modificación en los niveles de las pruebas de función hepática con el uso de N-acetilcisteína y sin el uso de Nacetilcisteína en el manejo de niños con insuficiencia hepática aguda No inducida por paracetamol.

Objetivo específicos:

1. Describir las características generales (genero, edad) y complicaciones de los niños con falla hepática aguda No inducida por paracetamol.
2. Determinar si existe diferencia en las pruebas de función hepática en niños con insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol con forme al empleo de N-acetilcisteína.
3. Establecer si el uso de N-acetilcisteína influye en el desenlace de niños con Insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol.

Materiales y métodos.

Tipo de intervención: Observacional

Tipo de análisis: Comparativo

Temporalidad: Retrospectivo

Tipo de observación: Transversal

Tipo de diseño: Serie de casos

Ubicación temporo espacial: Servicio de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva, Toxicología, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN La Raza.

Período de estudio: se revisaron expedientes de niños de 0 a 16 años atendidos del 1ro de Enero de 2015 al 30 de junio de 2020 con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol.

Población de estudio.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de niños menores de 16 años.
2. Ambos géneros.
3. Diagnóstico de Insuficiencia Hepática Aguda NO inducida por paracetamol
4. Sobrevivientes y finados
5. Contar con medición por laboratorio clínico de pruebas de función hepática a su ingreso a la unidad y al egreso (de cada servicio: urgencias, unidad de terapia intensiva, gastroenterología pediátrica)
6. Expedientes de pacientes previamente sanos.

Criterios de no inclusión:

1. Expedientes de pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda inducida por paracetamol.
2. Expedientes de niños con enfermedad hepática crónica conocida.

Tamaño de muestra:

No probabilístico, por lo que se incluirán a todos los expedientes que reúnan los criterios de selección en el periodo del 01 de Enero del 2015 al 30 de junio de 2020.

Variables.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala De medicion	Indica-dor
EDAD	Periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento, como la edad del niño que se expresa en horas, días, meses, años y la edad de los jóvenes y adultos, en años al momento en que sufre la enfermedad aguda. (17)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha del diagnóstico	Cuantitativa	Razón	meses
GENERO	Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. (17)	Determinación del género de cada paciente por características fenotípicas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	0= Femenino 1= Masculino
ETIOLOGÍA	La etiología (del griego: αἰτιολογία, «estudio de la causa») es la ciencia centrada en el estudio de la causalidad de la enfermedad. (17)	Se obtendrán los datos del expediente clínico y se especificará en un apartado el diagnóstico realizado en caso de respuesta si.	Cualitativa	Nominal Policotónica	0=Indeterminada 1= Viral 2= Toxica 3= Otras
COMPLICACIONES	Se refiere a que se salga de un curso esperado una situación usualmente de manera desfavorable en la cual se agregan algunos otros factores desfavorables. (21)	Describir que enfermedades se agregaron durante la estancia hospitalaria y alargaron el padecimiento	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Si 0=No
DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Permanencia de los niños desde su ingreso hasta su egreso o deceso. (22)	Se mide en Horas o días desde su ingreso a la unidad egreso o deceso.	Cuantitativa	Razón	Días
DESENLACE	Modo en que se resuelve o termina una enfermedad.	Vivo Defunción	Cualitativa	Dicotómica	0=Vivo 1=Defunción
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	Cualitativa Complejo síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible, en pacientes con disfunción hepática crónica o aguda en ausencia de otros desórdenes neurológicos. (14)	Se obtendrán los datos del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal Policotónica	0= grado I 1= grado II 2= grado III 3= grado IV
ALBÚMINA	La albúmina es una proteína plasmática exclusivamente sintetizada por el hígado, puede mantener la presión coloidal y transportar ácidos grasos libres, bilirrubina y metabolitos de drogas. La albúmina es un ejemplo de un reactante de fase aguda negativo y se pueden encontrar niveles reducidos durante condiciones inflamatorias. se considera como	Se registrarán el valor de albúmina a su ingreso y al egreso.	Cuantitativa	Razón	mg/dl Valores: 3.4- 5.5g/dL.

	hipoalbuminemia a valores menores de 3.5 g/dl.(23)				
TRIGLICÉRIDOS	Es la medida de concentración de Triglicéridos en la sangre, suero o plasma sanguíneo.(23)	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente en última consulta otorgada	Cuantitativa	Razón	mg/dl Valor normal: 35-135
COLESTEROL	Es la medida de concentración de Colesterol total en la sangre, suero o plasma sanguíneo.(23)	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente en ultima consulta otorgada	Cuantitativa	Razón	mg/dL valor normal 120-200
TP	Prueba utilizada como escrutinio para evaluar la vía extrínseca y los factores de la vía común junto con el tiempo de tromboplastina parcial activada. Para su realización requiere sangre anticoagulada con citrato de sodio, que funciona como un quelante de calcio, cuando se le agrega factor tisular o tromboplastina y calcio; el resultado normal varía de 10 a 14 segundos con >60% de actividad. (24)	Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.	Cuantitativa	Razón	Segundos Valores normales: Testigo +/- 3 segundos
TTP	Prueba utilizada como escrutinio para evaluar la vía intrínseca y los factores de la vía común junto con el tiempo de protrombina. Para su realización requiere sangre anticoagulada con citrato de sodio, que funciona como un quelante de calcio. El resultado normal va de 25 a 45 segundos; sin embargo, es importante conocer los valores de referencia de cada laboratorio. (23)	Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.	Cuantitativa	Razón	Segundos Valores normales: Testigo +/- 5 segundos.
INR	Dependiendo del tipo de tromboplastina que se agregue el resultado puede variar ampliamente, por lo que se ha desarrollado un método estandarizado para expresar estas variaciones: razón internacional normalizada (INR). La importancia de este parámetro radica en su utilidad para evaluar la efectividad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. (24)	Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.	Cuantitativa	Razón	valores: 0.76- 1.24
GLUCEMIA	Medida de la cantidad de glucosa presente en la sangre. (24)	Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.	Cuantitativa	Razón	Se mide en mg/dl. Valores normales: Glucemia en

					ayunas: 50-100.
ALT	ALT es la enzima que cataliza la transferencia reversible del grupo α -amino del aminoácido alanina al grupo α -ceto del ácido α -cetoglutarico para producir ácido pirúvico más ácido glutámico (de ahí el nombre anterior de ALT). La ALT es una enzima citosólica que está presente en las concentraciones más altas en el hígado. (25)	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.	Cuantitativa	Razón	U/L Valores: 7-35 U/L
AST	La aspartato aminotransferasa es una enzima que cataliza la transferencia reversible del grupo amino del ácido aspártico al grupo α -ceto del ácido α -cetoglutarico para formar ácido oxaloacético más ácido glutámico (de ahí, el nombre anterior de AST- transaminasa de oxaloacetato glutámico del suero [SGOT]). Está presente como isoenzimas citosólicas y mitocondriales y se encuentra en altas concentraciones en muchos tejidos, incluidos hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y glóbulos rojos.(25)	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.	Cuantitativa	Razón	U/L Valores: 10-35
GGT	ALT es la enzima que cataliza la transferencia reversible del grupo α -amino del aminoácido alanina al grupo α -ceto del ácido α -cetoglutarico para producir ácido pirúvico más ácido glutámico (de ahí el nombre anterior de ALT). La ALT es una enzima citosólica que está presente en las concentraciones más altas en el hígado. (25) Valores: 7-35 U/L	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.	Cuantitativa	Razón	U/L
DHL	Es una enzima citoplasmática presente en muchos tejidos. Hay cinco isoenzimas de DHL presentes en el suero, que se pueden separar mediante técnicas electroforéticas. Los diagnósticos diferenciales de los niveles elevados de DHL en suero incluyen lesiones musculares esqueléticas o cardíacas, hemólisis, accidente cerebrovascular e infarto renal, así como enfermedad hepática aguda y crónica. (23)	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.	Cuantitativa	Razón	U/L Valores: 0-250 U/L
FA	Es un grupo de isoenzimas que se originan en diferentes tejidos del cuerpo que hidrolizan los ésteres de fosfato orgánicos a	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como	Cuantitativa	Razón	U/L Valores: 35-104 U/L.

	pH alcalino, generando fosfato inorgánico y un radical orgánico. Las fosfatasa alcalinas se encuentran en varios tejidos, incluida la membrana canalicular de los hepatocitos, los osteoblastos óseos, el borde en cepillo de los enterocitos en el intestino delgado, los túbulos contorneados proximales del riñón, la placenta y los glóbulos blancos.(23)	parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.			
BT	La bilirrubina es un pigmento amarillo de tetrapirrol producido a partir de la descomposición de la protoporfirina IX (hemo), una parte integral de las proteínas que contienen hemo. Aproximadamente el 75% del total de la bilirrubina producida proviene del resto hemo de la hemoglobina liberada de los eritrocitos senescentes destruidos en las células reticuloendoteliales del hígado, el bazo y la médula ósea. La bilirrubina restante se produce a partir de la destrucción prematura de precursores de glóbulos rojos en la médula ósea (es decir, eritropoyesis ineficaz) y del recambio y catabolismo de otras proteínas que contienen hemo, como la mioglobina, los citocromos y las peroxidasa.(23)*	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.	Cuantitativa	Razón	mg/dl 0.20- 1mg/dl
BD	Se encuentra unida con ácido glucurónico, para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis, para su posterior eliminación. (23) *	Determinación por medio de laboratorio de la unidad hospitalaria como parte del seguimiento y control del paciente. Cálculo: Sistema cobas C.	Cuantitativa	Razón	mg/dl Valores: 0.00- 0.30mg/dl
TRATAMIENTO CON N-ACETIL-CISTEINA	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. (24) La N-acetilcisteína es un precursor de la L-cisteína, así como un dador de grupos sulfhidrilo. Este fármaco interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno. (1) La N-acetilcisteína inhiben la expresión de moléculas de adhesividad celular mediadas por citoquinas. (26)	Se obtendrán los datos con respecto a la administración de N-acetilcisteína y dosis administrada durante la evolución de la enfermedad del expediente clínico.	Cualitativa	nominal Dicotómica	1= Si 0= No

Reclutamiento.

- Se obtuvo el listado de expedientes de pacientes del servicio de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva, Toxicología, Gastroenterología pediátrica. (notas de alta y egresos diarios)
- Se revisaron los expedientes en archivo clínico, expediente electrónico, el sistema institucional de estudios de laboratorio y de estudios de imagen.
- Los datos recolectados se concentraron en hoja diseñada por investigador, en la cual se asignó un número a cada niño, sin tomar nombre o número de afiliación, se mantendrá confidencialidad de datos de participantes.
- El concentrado de datos de participantes se realizó y resguardó por el investigador principal.
- Se capturaron los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador y el análisis se realizó en el programa SPSS 23.
- Aplicamos la prueba t de Student para comparar promedios entre dos grupos, a un nivel de significancia de 0.05.
- Además se presentaron Tablas y Gráficos para describir las variaciones y los promedios respectivamente.

Plan de análisis.

Se compararon dos grupos de pacientes describiendo la evolución de estos durante su estancia intrahospitalaria, cuáles fueron sus resultados y que manejo tuvieron (aquellos que recibieron NAC y aquellos que no la recibieron). Se analizaron los datos para variables cuantitativas de distribución normal, la medida de resumen a calcular fue la media y la desviación estándar como medida de dispersión y la diferencia estadística se calculó mediante t de Student. Para variables cuantitativas de libre distribución la medida de resumen a calcular fue la mediana y el rango intercuartil como medida de dispersión. Para variables cualitativas las medidas de resumen a calcular fueron frecuencias y porcentajes. Los resultados obtenidos permitieron conocer en nuestra población si es o no de utilidad el uso de la NAC, ya que aunque se han hecho varios estudios en la literatura mundial no se utilizan con frecuencia en este hospital, entonces queremos saber si es por desconocimiento de este medicamento o por qué a pesar de existir en el cuadro básico no se indica de forma general en pacientes con falla hepática aguda no inducida por paracetamol, por lo tanto va a generar conocimiento en nuestro medio un Hospital de Tercer Nivel de atención pero de un país en vías de desarrollo.

Aspectos éticos.

Se llevó a cabo el estudio de acuerdo con los principios científicos y éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki en 1964 con sus últimas modificaciones en 2013, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

Confidencialidad: El presente trabajo correspondió a una investigación sin riesgo para el paciente con base el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país (Capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en los seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisaron expedientes clínicos, no implicando riesgo para el paciente por lo que es Categoría I. Investigación sin riesgo, y se mantuvo confidencialidad de la información y de los pacientes. El estudio fue sometido a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza".

Conflictos de interés: Ninguno

Beneficios: realizar este proyecto de investigación nos ayudó a comprender alternativas en el manejo de la insuficiencia hepática aguda en de etiología no causada por el paracetamol del cual es bien sabido su utilidad en las primeras 24hrs de la exposición al fármaco.

Recursos, financiamiento y factibilidad.

Recursos humanos:

a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Marcela Cervantes Garduño, médico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

b) Tesista Dra. Rosa Miguel Fernández Nolasco residente de 2do año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Recursos materiales:

Los expedientes clínicos son los documentos legales que se generan al estar hospitalizados o llevar seguimiento por la consulta externa los niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de estos se obtuvo la información requerida, por lo tanto, no se generó mayor gasto para la institución.

Financiamiento:

Este estudio requirió financiamiento externo por parte de los investigadores por el uso de papelería y equipo de cómputo, los estudios para integrarse el diagnóstico (paraclínicos) fueron realizados y reportados en el expediente clínico.

Factibilidad:

El estudio fue factible porque se cuenta con registros en los servicios de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva, Toxicología, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica así como los expedientes clínicos en el archivo del hospital.

Difusión de resultados:

a) El proyecto se presentó como tesis de postgrado para obtener el diploma de subespecialista de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

b) Se presentará en congresos relacionados de la subespecialidad.

c) Se solicitará publicación del estudio en una revista indexado

Cronograma de actividades.

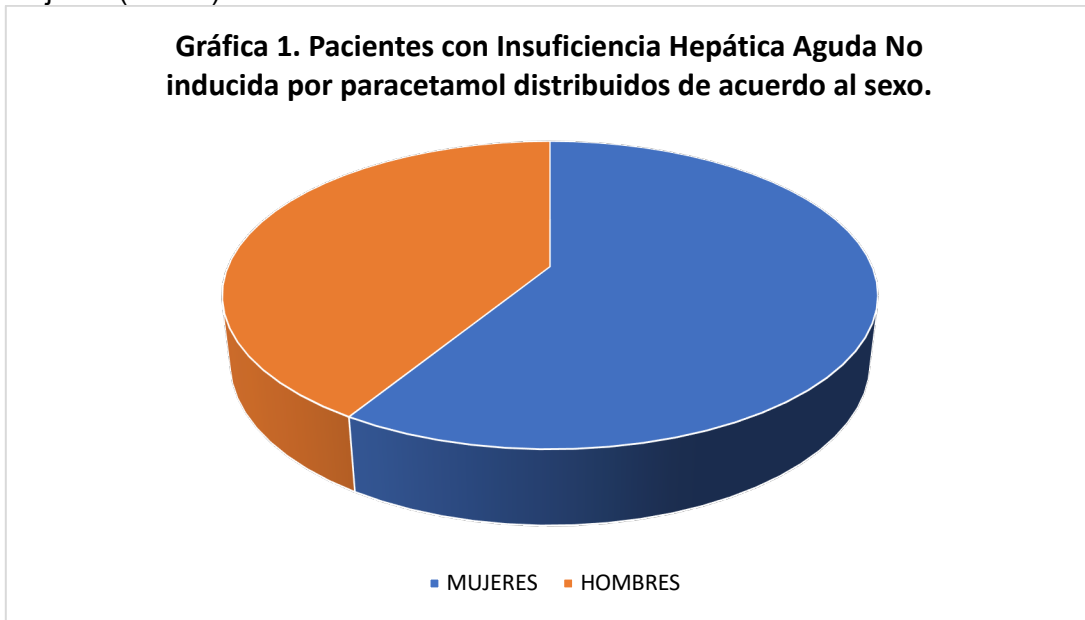
ACTIVIDAD	MAY 2020	JUN 2020	JUL 2020	AGO 2020	SEP 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	ENE 2021	FEB 2021	MAR 2021	ABR 2021
Planteamiento del problema	✓	✓										
Revisión bibliográfica	✓	✓	✓	✓	✓							
Elaboración de protocolo			✓	✓	✓	✓	✓					
Presentación de protocolo ante el comité de Ética e Investigación							✓	✓	✓	✓	✓	
Fase clínica												✓
Análisis estadístico												✓
Elaboración de informe final												✓
Presentación												*

Actividades realizadas: ✓

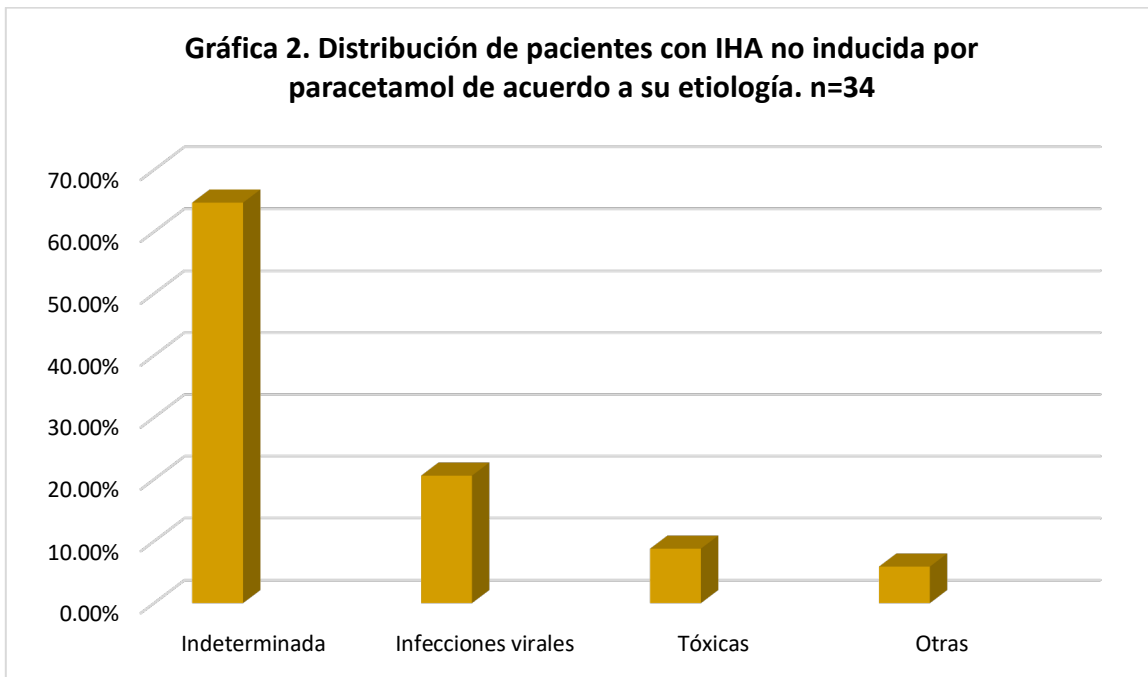
Actividades programadas: *

Resultados.

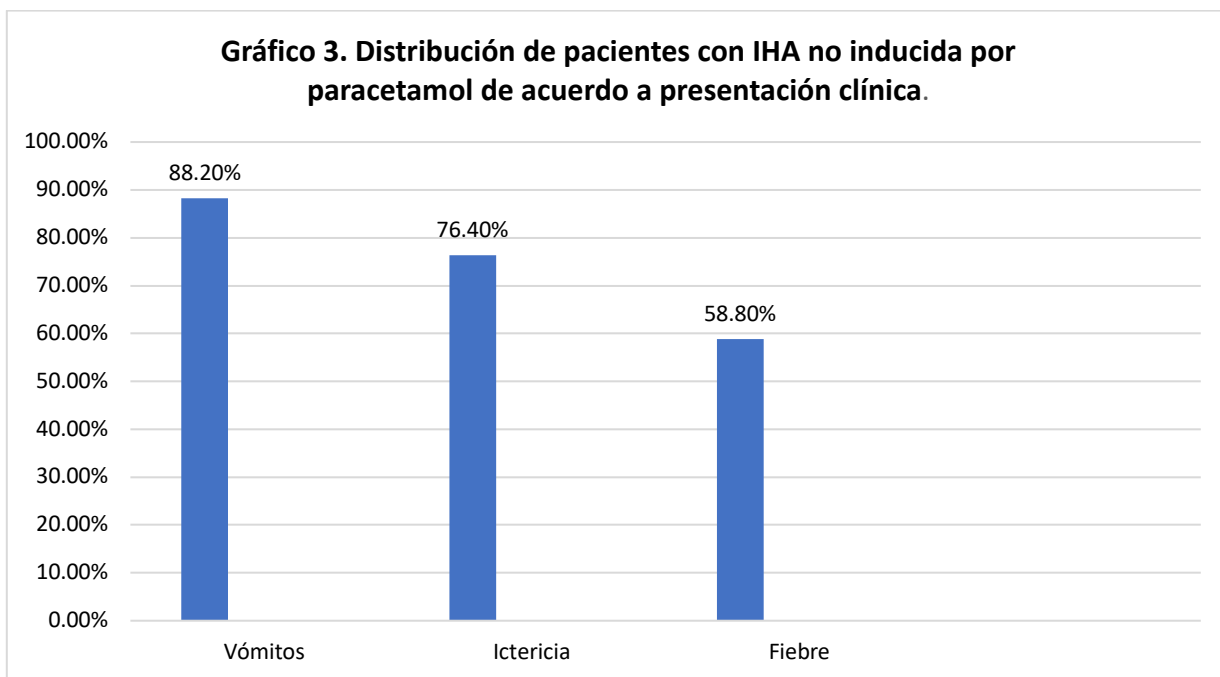
Treinta y cuatro niños con IHA No inducida por paracetamol se registraron en el servicio de primer contacto de nuestro hospital en 5 años, de los cuales la mayoría de ellos eran mujeres (58.8%) Gráfica 1.



Con una edad de presentación desde los 10.5 hasta 87 meses, edad media de 19.5 meses. (Tabla 1). La etiología más encontrada fue indeterminada en el 64.7% (22 pacientes), virales en 2do lugar de frecuencia con el 20.6% (7 pacientes), tóxicas 8.8% (3) y otras 5.9% (2 pacientes, ambos con síndrome hemofagocítico) Gráfica 2. Dieciocho de estos pacientes recibieron NAC como coadyuvante en el manejo inicial aun sin determinar la etiología.



Vómitos (n = 30, 88.2%), ictericia (n = 26, 76.4%) y fiebre (n = 20, 58.8%) fueron las principales quejas de presentación, Gráfica 3. Once niños presentaron una glucosa baja a su ingreso de 35-40mg/dl (n = 32.3%). El nivel de creatinina sérica en promedio fue 0.38 mg/dl.



Las pruebas de función hepáticas séricas basales al momento del ingreso fueron, de lesión hepática: ALT (mediana = 436 IU / L), AST (mediana = 727.5 UI / L) y DHL (mediana 673.5 IU/L). Las que valúan la función excretora: bilirrubina total (mediana = 9.8 mg / dl), Bilirrubina directa (mediana 8.3mg/dl); de capacidad de síntesis hepática: tiempo de Protrombina (mediana = 21 segundos), INR (mediana = 2.2), tiempo de tromboplastina parcial activada (mediana 42.6 seg), albúmina (media = 3.0 g / L \pm 0.746), Triglicéridos (mediana 127 mg/dl) y colesterol (media: 122.5 + 44.04 mg/dl); de alteración del flujo biliar o colestasis: Fosfatasa alcalina (mediana 274.09 UI/L) y GGT (mediana 34.5 UI/L).

La duración promedio de la estancia intrahospitalaria fue desde 7 hasta 23.5 días (mediana 11 días). Las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia durante la hospitalización fueron: encefalopatía hepática 58.8% (20), seguido de uso de ventilación mecánica 55.9% (19), infección nosocomial 52.9% (18), hemorragia gastrointestinal 44% (15) y falla renal 26.5% (9). Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los niños con insuficiencia hepática aguda.
N=34

VARIABLES	DISTRIBUCIÓN
EDAD (MESES) ^a	19.5 (10.5-87)
SEXO ^b	
• MUJER	20 (58.8)
• HOMBRE	14 (41.2)
ETIOLOGÍA ^b	
• INDETERMINADA	22 (64.7)
• VIRALES	7 (20.6)
• TOXICAS	3 (8.8)
• OTRAS	2 (5.9)
TP (seg) ^a	21 (17.575-36.025)
TTPA (seg) ^a	42.650 (36.075-46.075)
INR ^a	2.2 (1.852-3.605)
AST (UI/L) ^a	727.5 (433.25-1497.75)
ALT (UI/L) ^a	436 (213.75-981.75)
DHL (UI/L) ^a	673.5 (450-1432.25)
FA (UI/L) ^c	274.09 (+119.27)
GGT (UI/L) ^a	34.5 (23-58.75)
BT (mg/dl) ^a	9.80 (1.375-21.175)
BD (mg/dl) ^a	8.3 (0.95-17.5)
ALBUMINA (mg/dl) ^c	3.068 (+0.746)
COLESTEROL (mg/dl) ^c	122.53 (+44.043)
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) ^a	127 (101.5-178)
CREATININA (mg/dl) ^a	0.380 (0.260-1.02)
UREA (mg/dl) ^a	13.5 (10-44)
GLUCOSA (mg/dl) ^a	91.750 (72.87-110.250)
FALLA RENAL ^b	9 (26.5)
CONVULSIONES ^b	1 (2.9)
VENTILACIÓN MECÁNICA ^b	19 (55.9)
HEMORRAGIA INTESTINAL ^b	15 (44.1)
INFECCIÓN NOSOCOMIAL ^b	18 (52.9)
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ^b	20 (58.8%)
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA ^a (DÍAS)	11 (7-23.5)

^a valores expresados en mediana y rango intercuartil

^b valores expresados en frecuencias y porcentajes

^c valores expresados en medias y desviación estándar

TP, tiempo de tromboplastina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, international Normalized Ratio; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; FA, fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa.

La Tabla 2 comparó el cambio medio en las pruebas de función hepática al ingreso y a las 72hrs de estancia intrahospitalaria en los niños que recibieron NAC (19 pacientes). Estadísticamente mejora significativa en el laboratorio medio se ha observado parámetros en ALT, AST y PT (p = <0.002).

Tabla 2. Pruebas de funcionamiento hepático, renal y glucosa en niños con insuficiencia hepática aguda tratados con N acetilcisteína. N= 19

VARIABLE	PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO AL INGRESO	PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO A LAS 72 HRS EN NIÑOS TRATADOS CON N ACETILCISTEÍNA	VALOR DE P
TP (seg) ^a	23.750 (17.37-37.50)	18.9 (16.4-34.6)	0.002
TTPA (seg) ^a	42.650 (35.725-46.075)	34.1 (28-46.775)	0.450
INR ^a	2.20 (1.775-3.475)	1.5 (1.23-2.75)	0.003
AST (UI/L) ^a	727.5 (460.25-2016.25)	286 (222.5-435.5)	0.001
ALT (UI/L) ^a	598 (230.25-1107.5)	304 (184-454)	0.002
DHL (UI/L) ^a	928 (481.5-1621.75)	445 (278.5-1076.5)	0.12
FA (UI/L) ^b	303 (+124.039)	245.65 (+207.090)	0.190
GGT (UI/L) ^a	43.5 (27.5-61.5)	45 (32.5-69.5)	0.239
BT (mg/dl) ^a	8.715 (0.74-21.175)	7.08 (0.880-13.20)	0.124
BD (mg/dl) ^a	7.35 (0.475-17.5)	5.75 (0.565-9)	0.078
ALBUMINA (mg/dl) ^b	3.122 (+0.821)	3.26 (+0.642)	0.511
COLESTEROL (mg/dl) ^b	135.72 (+48.11)	133.59 (+61.975)	0.877
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) ^a	126.5 (102.25-185.5)	123 (87.5-172.5)	0.006
CREATININA (mg/dl) ^a	0.36 (0.277-0.690)	0.34 (0.130-0.570)	0.019
UREA (mg/dl) ^a	13.5 (8.75-45.9)	11 (5.05-34)	0.068
GLUCOSA (mg/dl) ^a	91.750 (80.875 - 114.250)	105 (88.5-128.5)	0.586

^a valores expresados en mediana y RIC, prueba de Wilcoxon

^b valores expresados en media y desviación estándar, prueba t student para muestras relacionadas.

TP, tiempo de tromboplastina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, international Normalized Ratio; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; FA, fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa.

La Tabla 3 comparó las pruebas de funcionamiento hepático al ingreso y a las 72hrs de estancia intrahospitalaria en los niños que no recibieron NAC (15 pacientes).

Estadísticamente sin mejora significativa en ningún valor de laboratorio, y comparativamente con los que si recibieron NAC en el laboratorio medio de AST y PT ($p > 0.5$) y de ALT ($p=0.023$).

Tabla 3. Pruebas de Funcionamiento Hepático, Renal y Glucosa en los niños con insuficiencia hepática aguda en niños no tratados con N acetilcisteína. N=16

VARIABLE	PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO AL INGRESO	PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO A LAS 72 HORAS	VALOR DE P
TP (seg) ^a	20.5 (17.7-34.25)	23 (17.85-35.65)	0.691
TTPA (seg) ^a	41.95 36.37-47.25	40.250 (30.5-46.875)	0.587
INR ^a	2.15 (1.9-3.75)	2.15 (1.9-3.2)	0.031
AST (UI/L) ^a	723 (352.2-1198.75)	620(345-1145.5)	0.52
ALT (UI/L) ^a	392 (179.25-904.5)	279.5 (162-726.75)	0.023
DHL (UI/L) ^a	550.5 (379.5-1292.5)	515 (253-1160)	0.01
FA (UI/L) ^b	241.56 (+107.702)	212.63 (+101.052)	0.017
GGT (UI/L) ^a	31 (22.25-61.25)	56 (29.25-78)	0.046
BT (mg/dl) ^a	10.15 (1.825-22.525)	8 (2.025-20.75)	0.334
BD (mg/dl) ^a	8.65 (1.225-20.725)	7 (1.575-18.125)	0.589
ALBUMINA (mg/dl) ^b	3.006 (±0.672)	3.168 (+0.389)	0.181
COLESTEROL (mg/dl) ^b	107.69 (±34.646)	115.13 (+42.897)	0.098
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) ^a	133.5 (99-173)	120 (101.25-176)	0.148
CREATININA (mg/dl) ^a	0.45 (0.207-1.15)	0.65 (0.325-1.125)	0.796
UREA (mg/dl) ^a	14 (10-41)	14 (12-32.5)	0.856
GLUCOSA (mg/dl) ^a	95 (77.625-108)	92.5 (76.25-122)	0.518

^a valores expresados en mediana y RIC, prueba de Wilcoxon.

^b valores expresados en media y desviación estándar, prueba t student para muestras relacionadas.

TP, tiempo de tromboplastina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, international Normalized Ratio; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; FA, fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa.

Hay diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de función hepática observadas a lo largo del tiempo TP severamente alterado (p = 0.043), INR (p = 0.046) en pacientes con IHA no inducida por paracetamol y uso de NAC versus los que no usaron.

Tabla 4. Pruebas de Funcionamiento Hepático, Renal y Glucosa en los niños con insuficiencia hepática aguda a las 72 horas del ingreso. N: 34

VARIABLE	CON NA N=18	SIN NA N: 16	VALOR DE P
TP (seg) ^a	19.15 (16.6-19.15)	23 (17.85-36.65)	0.043
TTPA (seg) ^a	34.1 (28-46.775)	40.25 (30.5-46.875)	0.384
INR ^a	1.51 (1.24-2.725)	2.15(1.90-3.20)	0.046
AST (UI/L) ^a	292.5 (223.75-504.25)	620 (345-1157.50)	0.14
ALT (UI/L) ^a	328 (186.5-497.5)	279.5 (162-726.75)	0.905
DHL (UI/L) ^a	484 (284.25-1322.25)	515 (253-1160)	0.695
FA (UI/L) ^b	240 (+242.33)	212.63 (+101.052)	0.628
GGT (UI/L) ^a	45.5 (33.25-72.5)	56 (29.25-78)	0.798
BT (mg/dl) ^a	7.79 (1.01-12.1)	8 (2.02-20.75)	0.463
BD (mg/dl) ^a	6.165 (0.697-8.7)	7 (1.575-18.925)	0.330
ALBUMINA (mg/dl) ^b	3.248 (+0.626)	3.16 (+0.389)	0.664
COLESTEROL (mg/dl) ^b	134.22 (+630.85)	115.13 (+42.897)	0.300
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) ^a	123 (87.75-181)	120 (101.25-176)	0.986
CREATININA (mg/dl) ^a	0.335 (0.102-0.53)	0.650 (0.325-1.125)	0.0075
UREA (mg/dl) ^a	11 (5.075-33)	14 (12-32.5)	0.164
GLUCOSA (mg/dl) ^a	106 (88.75-127.75)	92.5 (76.25-122)	0.198

^a valores expresados en mediana y RIC, prueba U Mann-Whitney.

^b valores expresados en media y desviación estándar, prueba t student para muestras independientes.

TP, tiempo de tromboplastina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, international Normalized Ratio; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; FA, fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa.

La ALT (ALT media y el cambio a lo largo de los días del estudio) y el grupo de tratamiento no fueron significativos predictores de pacientes sobrevivientes (todos p <0.533).

Cuando se analizaron AST, INR y creatinina a lo largo del tiempo para determinar su asociación con el desenlace, pacientes vivos y decesos, de acuerdo con el tratamiento y grado de encefalopatía ninguno de éstos fue significativo.

La presentación de las complicaciones predominó en los pacientes en cuyo manejo terapéutico no se utilizó NAC, sin ser estadísticamente significativo (Tabla 5). Sin embargo, el desenlace en los pacientes con NAC fue de vivos en el 66.7% (12), el doble de los pacientes que fallecieron, ocurriendo el deceso en el 33.3% (6) versus los pacientes sin uso de NAC que sobrevivieron fueron el 56.3% (7), con el 43.8% de decesos (9).

Sin embargo, aunque al realizar el análisis no se obtuvo significado estadístico ($p > 0.5$), el hecho de que en los pacientes del grupo de NAC, más del 66.7% vivan versus el 56.3% de los pacientes sin uso de NAC, podría tener cierto impacto a la hora de iniciar el manejo del paciente con IHA no inducida por paracetamol en primer contacto, sin embargo depende de las condiciones clínicas y bioquímicas al ingreso del paciente, y las complicaciones agregadas durante su estancia, las cuales tienen impacto directo en el desenlace.

Tabla 5. Características y complicaciones de los pacientes con insuficiencia hepática aguda conforme al tratamiento con N acetilcisteína.

VARIABLE	CON NA N=18	SIN NA N: 16	VALOR DE P
SEXO ^b			
• MUJER	11 (61.1)	9 (56.3)	0.774
EDAD ^d (MESES)	30 (11-99)	16.5 (5.25-45.25)	0.281
ETIOLOGIA ^c			
• INDETERMINADA	9 (50)	13 (81.3)	0.130
• VIRAL	6 (33.3)	1 (6.3)	
• TOXICA	1 (5.6)	2 (12.5)	
• OTRAS	2 (11.1)	0	
FALLA RENAL ^a	4 (22.2)	5 (31.3)	0.703
CONVULSIONES ^a	1 (5.6)	0 (0)	1.0
VENTILACIÓN MECÁNICA ^b	13 (72.2)	6 (37.5)	0.042
HEMORRAGIA GASTRO INTESTINAL ^b	8 (44.4)	7 (43.8)	0.948
INFECCIÓN NOSOCOMIAL ^b	11 (61.1)	7 (43.8)	0.311
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ^b	12 (66.7)	8 (50)	0.324
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA ^d (DÍAS)	13.5 (7.75-13.5)	9 (5-13.75)	0.088
DESENLACE ^b			
• VIVO	12 (66.7)	9 (56.3)	0.053
• DECESO	6 (33.3)	7 (43.8)	

^a valores expresados en frecuencias y porcentajes, prueba X^2 de Fisher

^b valores expresados en en frecuencias y porcentajes, prueba X^2 de Pearson

^c valores expresados en en frecuencias y porcentajes, prueba X^2 asociación lineal por lineal

^d valores expresados en mediana y RIC, prueba de U Mann Whitney

TP, tiempo de tromboplastina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, international Normalized Ratio; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; FA, fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa; NA, N acetilcisteína.

Discusión.

Al atender a un paciente con IHA, los médicos deben tratar a alguien con mal pronóstico y pocas opciones de tratamiento. Como se ha demostrado en estudios anteriores la evolución clínica de los pacientes con encefalopatía hepática de grado III-IV es poco probable que se altere con el tratamiento médico eso no incluye el trasplante. En nuestro estudio no fue posible determinar esta correlación, ya que en nuestra institución no contamos con el servicio de Trasplantes, que pueda dar manejo temprano a los pacientes que cumplan criterios para trasplante hepático.

Según nuestro estudio, los resultados observados en los pacientes con uso de NAC reflejaron mayores mejoras en ALT, TP y bilirrubinas durante los primeros tres días de hospitalización versus los pacientes no tratados con NAC, de manera similar, en otros estudios donde las tendencias de mejora en las bilirrubinas tenían relación con en los grados leves de encefalopatía.

Los pacientes con IHA tratados con NAC se correlacionaron con incremento en las complicaciones tempranas durante la estancia hospitalaria, sin embargo, con mejoras en el desenlace del paciente sin trasplante.

Aunque el mecanismo exacto por el cual la NAC beneficia a los pacientes con IHA no inducida por paracetamol sigue sin estar clara, este estudio proporciona más evidencia de que el uso de NAC acelera la recuperación de las lesiones hepáticas como se refleja en las tendencias a la baja en ALT y bilirrubina, así como la disminución a largo plazo del TP.

La principal fortaleza de este estudio es la diversidad de pacientes en cuanto sexo y etiología subyacente; por lo tanto, los resultados parecerían ser generalizables a una amplia gama de pacientes con IHA no relacionada con paracetamol. El estudio estuvo limitado por un paciente que cursó con encefalopatía grado III-IV (2.9%) con presencia de crisis convulsivas a su ingreso y que desarrolló estado epiléptico y coma. Dado que este paciente en este estado de coma tardío tenía más probabilidades de morir o de requerir un trasplante temprano.

El análisis del estudio de los datos de laboratorio durante las primeras 72 horas es aún más limitado. Porque esto, no pudimos determinar si la mejora en los marcadores serológicos es exclusiva de pacientes con determinada etiología, ya que el estudio etiológico en nuestra institución lleva más tiempo debido a la falta de estudios especializados que deben ser subrogados. Así como no contamos con servicio de Trasplantes, si bien sabemos que el trasplante es una terapia de rescate depende de la disponibilidad de órganos, la elegibilidad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Esto crea desafíos al realizar investigaciones en el área del trasplante hepático y la falla hepática aguda.

Conclusión.

En resumen, la NAC parece beneficiar a los pacientes a través de una reducción de la necesidad de trasplante y un mayor grado de recuperación espontánea. Esto se ve confirmado por mayores mejoras en varios, pero no todos los parámetros de la lesión hepática.

Bibliografía.

1. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, Garcete L, Godoy M, et al. REVISIÓN. Insuficiencia Hepática Aguda Pediátrica. (SLAGHNP). Vol. 46, Acta Gastroenterol Latinoam. 2016.
2. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, Rowe D, Kane-Gill SL. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure CONCISE REVIEW. Vol. 12. 2013.
3. Nabi T, Nabi S, Rafiq N, Shah A. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. Saudi Journal of Gastroenterology. 2017 May 1;23(3):169–75.
4. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Ángel Villasis-Keever M, Carlos Ortiz-Galván R, Jean-Aurelius P, Cuervo-Moreno E, et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría [Internet]. Vol. 84. 2017. Available from: www.medigraphic.org.mx
5. Carrillo Esper R, Carrillo-Esper R, Yarún León-Valdivieso J. Insuficiencia hepática aguda. Conceptos actuales. Vol. 19, Rev Invest Med Sur Mex, Abril-Junio. 2012.
6. Montijo-Barrios E, García-López R, Cervantes-Bustamante R, Ramírez-Mayans J, Mata-Rivera N, Zárate-Mondragón F, et al. Etiología de hepatitis fulminante en niños. 2006.
7. Trabajos S, Colección CC. Indicaciones Terapéuticas de la N-Acetilcisteína (II) Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados.
8. Manoj EM, Ranasinghe G, Ragunathan MK. Successful use of N-acetyl cysteine and activated recombinant factor VII in fulminant hepatic failure and massive bleeding secondary to dengue hemorrhagic fever. Journal of Emergencies, Trauma and Shock. 2014 Oct 1;7(4):313–5.
9. de Andrade KQ, Moura FA, dos Santos JM, de Araújo ORP, Santos JC de F, Goulart MOF. Oxidative stress and inflammation in hepatic diseases: Therapeutic possibilities of N-acetylcysteine. Vol. 16, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2015. p. 30269–308.
10. Bass S, Zook N. Intravenous acetylcysteine for indications other than acetaminophen overdose. American Journal of Health-System Pharmacy. 2013 Sep 1;70(17):1496–501.
11. Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2015 Oct 1;39(5):594–9.
12. Darweesh SK, Ibrahim MF, El-Tahawy MA. Effect of N-Acetylcysteine on Mortality and Liver Transplantation Rate in Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: A Multicenter Study. Clinical Drug Investigation. 2017 May 1;37(5):473–82.
13. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. Gastroenterology. 2009;137(3).
14. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Digestive Diseases and Sciences. 2013 May;58(5):1397–402.
15. Parvataneni S, Vemuri-Reddy SM. N-acetyl Cysteine Use in the Treatment of Shock Liver. Cureus. 2020 Mar 1;
16. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: A placebo-controlled clinical trial. Hepatology. 2013 Apr;57(4):1542–9.
17. <https://dle.rae.es>. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española. 23rd ed. <https://dle.rae.es>, editor. 2014.
18. Castaño Bilbao I, Roblero FS, García-Fernández N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. 2009.

19. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013 Feb;31(2):108–13.
20. *Am J Respir Crit Care*. Ventilación mecánica [Internet]. 2005. Available from: <http://www.caregiver.org>
21. Villanueva Sánchez C, Carlos J, Pagán G, José A, Molina H. Hemorragia gastrointestinal. 2013.
22. Secretaria de salud. Manual de Indicadores de Servicios de Salud.
23. Frederick J. Suchy RJSWFB. *Liver Disease in Children*. 2007.
24. López Santiago Servicio de Hematología N. Pruebas de coagulación [Internet]. Vol. 37. 2016. Available from: www.actapediatrica.org.mx
25. Frederick JSuchyRJSokol. *LIVER DISEASE IN CHILDREN*. 2014.
26. de los Ángeles Durazo-Arvizu M, Azpeitia-Cruz K, Dórame Castillo R, Alberto Cano-Rangel M, Sotelo-Cruz N. Usefulness of n-acetylcysteine as hepatoprotective agent in children infected by hepatitis a virus [Internet]. Vol. 15. Available from: <http://www.pediatriconcall.com>

Anexo 1.

Hoja de recolección de datos:

Folio de paciente: _____

Edad del paciente: _____ meses

Sexo:	Femenino		Masculino	
Clínica:				
Encefalopatía hepática:				
Grados:	0	1	2	3
Tratamiento con N-acetilcisteína:				
Si		No		
	Al inicio:	A las 72hrs.	Al inicio:	A las 72hrs.
DHL			DHL	
GGT			GGT	
FA			FA	
ALT			ALT	
AST			AST	
BT			BT	
BD			BD	
BI			BI	
COLESTEROL			COLESTEROL	
TRIGLICERIDOS			TRIGLICERIDOS	
TP			TP	
TTPA			TTPA	
INR			INR	
ALB			ALB	
GLUCOSA			GLUCOSA	

Tratamiento de soporte:						
Si	No	Especificar:				
Tratamiento específico:						
Si	No	Especificar:				
¿Se determinó la etiología?	Si:	<table border="1"> <tr><td>0</td></tr> <tr><td>1</td></tr> <tr><td>2</td></tr> <tr><td>3</td></tr> </table>	0	1	2	3
0						
1						
2						
3						
No						
Complicaciones en la estancia hospitalaria: (describir si presentó algunas de las siguientes complicaciones más frecuentes)						
Falla renal	1= si 0=no					
Infección nosocomial	1= si 0=no					
Convulsiones	1= si 0=no					
Ventilación mecánica	1= si 0=no					
Hemorragia gastrointestinal	1= si 0=no					
Días de estancia intrahospitalaria	Días:					
Desenlace:	Vive	Deceso				