



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POS GRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DF DESDE EL 01
DE ENERO DE 2001 HASTA EL 01 DE ENERO DE 2014**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA EL

DR. CARLOS REYES ORDAZ ORTIZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

TUTOR DE TESIS



MÉXICO D.F OCTUBRE 2014



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.

INDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
OBJETIVOS	16
HIPOTESIS	17
METODOLOGÍA	18
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO	34

RESUMEN

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

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

Objetivo: Comparar los factores pronósticos en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF desde el 1 de enero de 2001 hasta el 01 de enero de 2014.

Material y métodos: Es un estudio de casos y controles (retrospectivo, longitudinal, comparativo) en el que se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante atendidos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2014 en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF. Con todas las variables de estudio describimos su distribución: la distribución de las variables cualitativas se reportó por medio de las frecuencias absoluta y relativa y con las variables cuantitativas reportamos su medida de tendencia central y de dispersión adecuada para la forma de distribución observada en los datos obtenidos. Para establecer la asociación de los potenciales factores de riesgo o factores protectores para el fallecimiento de las variables cualitativas (manifestaciones clínicas) se calculó el riesgo relativo reportándolo con su intervalo de confianza, la prueba de χ^2 fue utilizada para determinar el valor de p. Con respecto a las variables cuantitativas (marcadores bioquímicos) la asociación como factor de riesgo o factor protector fue establecida por medio del modelo de regresión logística estimando la razón de momios (OR) junto con su intervalo de confianza. La significancia estadística del modelo de regresión logística fue calculado con base en la distribución de χ^2 . Para la estimación por intervalo el intervalo de confianza de 95% fue reportado. El nivel

de significancia estadística fue reconocido a nivel de p menor de 0.05. Los datos se capturaron en hojas de Excel (Office 2011) y los análisis estadísticos fueron procedidos por el paquete JMP 9 de SAS Institute. Inc.

Resultados: Se evaluaron 83 pacientes con hepatitis fulminante, de los cuales 39 fueron hombres (47%) y 44 mujeres (53%), con una mortalidad de 32.5%, la principal causa de hepatitis fulminante fue la hepatitis A en 29 pacientes (34.9%) se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes vivos y muertos con respecto a encefalopatía hepática grave (grado III, IV), el sangrado de tubo digestivo, la prolongación del tiempo de protrombina, INR, los niveles elevados de amonio, bilirrubinas totales, edad menor a 42 meses y el curso clínico agudo y subagudo.

Conclusiones: la encefalopatía hepática grave (grado III, IV), el sangrado de tubo digestivo, la prolongación del tiempo de protrombina, INR, los niveles elevados de amonio, bilirrubinas totales, edad menor a 42 meses y el curso clínico agudo y subagudo son factores predictores de mortalidad en pacientes pediátrico con hepatitis fulminante.

Palabras clave: Hepatitis fulminante, factores pronósticos.

ANTECEDENTES

La hepatitis fulminante o falla hepática aguda (FHA) es una de las condiciones clínicas más dramáticas, potencialmente mortal, de etiología múltiple, infrecuente, cuya fisiopatología no se conoce completamente y su tratamiento se basa en medidas de soporte y en la prevención y tratamiento de complicaciones.

En los pacientes pediátricos tiene una serie de características especiales que lo diferencian del mismo cuadro en adultos. La encefalopatía en lactantes y niños suele ser tardía y difícil de diagnosticar, puede indicar estadio final y ser signo de mal pronóstico.

En muchos niños por su edad no podría descartarse enfermedad hepática previa, particularmente en los que sospechamos una enfermedad metabólica. Por lo tanto la definición más útil sería: Enfermedad multisistémica infrecuente que cursa con disfunción hepática aguda y grave, necrosis hepatocelular, habitualmente irreversible, que se manifiesta por alteración de la coagulación con o sin encefalopatía en un paciente sin enfermedad hepática conocida subyacente¹.

En un esfuerzo por aclarar la definición de la hepatitis fulminante en niños, the Pediatric Acute Liver Failure Group (PALFSG) brinda en consenso la siguiente definición:

- Evidencia bioquímica de injuria hepática
- Sin enfermedad hepática crónica previa
- Coagulopatía no corregida por administración de vitamina K
- INR mayor de 1.5 en paciente con encefalopatía o mayor de 2 si el paciente no presenta encefalopatía.²

Clásicamente la hepatitis fulminante hacía referencia al deterioro neurológico que ocurría en un período inferior a 8 semanas desde el comienzo de la afectación hepática en un sujeto sin enfermedad hepática previa conocida. Se han establecido varias clasificaciones, siendo la más utilizada la de O'Grady et al desde 1993, que permite estimar la etiología y el pronóstico.³

	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Tiempo ictericia-encefalopatía	1-7 días	8-28 días	5-26 semanas
Sobrevida	36%	7%	14%
Edema cerebral	Frecuente	Frecuente	Infrecuente

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

Dhiman y col, encontró que en un total de 144 pacientes con hepatitis fulminante el tiempo ictericia- encefalopatía mayor de 7 días se consideró un indicador de mal pronóstico con una especificidad del 80.4 % y una sensibilidad del 40.2%. (VPP 80.4% y VPN 43.9%).⁵

Lee y col, en un estudio realizado en el Reino Unido encontraron que el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el desarrollo de encefalopatía mayor de 7 días se asoció a mal pronóstico (OR 20.06 (3.62-111.03))⁶. Estos dos últimos estudios apoyan lo reportado en un estudio mas reciente publicado por Srivastava y colaboradores sugiriendo que el curso subagudo de la enfermedad es un factor que ensombrece el pronóstico, llama la atención que este último reporte se tomaron en cuenta solo paciente menores de 90 días de vida⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Suele afectar por igual a ambos sexos, presentando tendencia a una mayor incidencia en lactantes menores y adolescentes, tal y como se describe en una serie de 139 niños publicada por Squires en el año 2002.⁸

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

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

Entre los factores epidemiológicos de importancia también cabe destacar que se cree que la aparición de la hepatitis fulminante a tempranas edad se ha identificado como factores de riesgo para mala evolución incrementando el porcentaje de mortalidad.^{7,11}

ETIOLOGÍA

Las causas de hepatitis fulminante en niños son variadas y dependen fundamentalmente de la edad y del área geográfica que se evalúe, es así como en países en vías de desarrollo la causa más frecuente es la infección por virus hepatitis A y

posiblemente E, mientras que en países desarrollados es la intoxicación medicamentosa, principalmente por Acetaminofén. Otras etiologías descritas son las autoinmunes, isquémicas-vasculares, metabólicas, otras infecciones virales y misceláneas. Hasta un 50% permanecen desconocidas.^{12,13, 14,}

Infecciones

Son la causa más frecuente de hepatitis fulminante de etiología conocida, variando el agente según la edad.

- Los herpes virus son más frecuentes en neonatos y lactantes.
- Virus de hepatitis A (VHA): la causa más frecuente en países no desarrollados, pero mucho menos frecuente en Europa (0-1-0.4%) y su pronóstico es mejor. El diagnóstico se realiza mediante la presencia de anti-HAV IgM en suero
- Virus de hepatitis B: Es una causa común en áreas endémicas y sin programas de vacunación. Diagnosticándose mediante la presencia de IgM anti-HBcAg, HBsAg o HBV DNA en suero.
- Virus de hepatitis C: es muy raro que sea causa de hepatitis fulminante. Se diagnostica mediante la presencia de anticuerpo anti HCV y RNA de HCV en suero.
- Virus de hepatitis E: se asocia a viajes al subcontinente indio, afecta a adolescentes y adultos en áreas endémicas.
- Los virus de Epstein Barr, parvovirus B19 ocasionalmente producen hepatitis fulminante. Otros virus, como CMV, herpes virus 6, adenovirus, enterovirus, Echovirus, varicela, sarampión, fiebre amarilla, dengue son causas excepcionales de hepatitis fulminante en nuestro medio.
- Bacterianas: Sepsis bacteriana, leptospirosis, sífilis y *Coxiella burnetii*.^{9,15}

Fármacos

Ocupan el segundo lugar dentro de las causas, representando aproximadamente un 25% de los casos. Son muchos los fármacos implicados (isoniazida, paracetamol, ácido valproico, salicilatos, hidantoínas, tetraciclinas, fenotiacinas, halotano, eritromicina, antiinflamatorios no esteroideos, dapsona, amiodarona, disulfiram, propiltiouracilo, carbamazepina, etc). El tipo de lesión es variable, siendo más graves la necrosis hepatocelular, que la colestasis o esteatosis. El paracetamol es la causa más común ocasionando hepatotoxicidad directa y necrosis hepatocelular.⁽¹⁾

Tóxicos

Aflatoxina, Amanita phalloides, intoxicación por cobre, hierro, disolventes industriales y arsénico.¹⁵

Errores innatos del metabolismo

Generalmente ocurre en recién nacidos o lactantes con un cuadro de afectación general grave. La colestasis puede ser poco relevante, la hepatomegalia puede presentarse sin signos de infección.

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

Circulatorias

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

Otras

Linfoma o infiltración leucémica y hepatitis autoinmune.^{1,2}

En un estudio prospectivo realizado en 17 centros en Estados Unidos¹⁴ desde 1998 hasta 2001, se observó que las principales causas de falla hepática aguda fueron: sobredosis de acetaminofén (39%), indeterminada (17%), reacción idiosincrática a medicamentos (13%) y hepatitis A o B (12%). Similar a lo publicado en Inglaterra y Francia donde la intoxicación por acetaminofén es la causa más frecuente.^{17,18}

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

Montijo y col, valoraron 30 niños con hepatitis fulminante en México, documentándose en un 53.3 % etiología viral (12 pacientes con VHA, 2 con CMV, uno con VHB y uno con EBV), 13.3 % etiología autoinmune, 13.3 % idiopática, 10% bacteriana, 6.6% metabólica y 3.3 % secundaria a intoxicación por paracetamol.⁹ La infección por VHA fue la causa predominante, similar a lo publicado en países en vías de desarrollo como Argentina, Turquía¹⁷, India (51% de los casos con VHA)⁴ y Brasil²¹, donde este virus es endémico.

CLÍNICA

La hepatitis fulminante tiene síntomas inespecíficos y variables, dependiendo de la edad, la etiología y de las complicaciones que aparecen a lo largo de la evolución.

Pueden presentar náuseas, vómitos, dolor, agregándose ictericia y encefalopatía progresiva.

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

Alteraciones neurológicas

La encefalopatía puede presentarse tardíamente en lactantes y niños pequeños. Desde leves períodos de desorientación, sueño anormal o comportamientos inadecuados hasta el coma.

Tienen un carácter pronóstico y exigen un tratamiento diferente.

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

	espontáneos, respiración irregular, coma profundo	pupilar	descerabración o decorticación	
--	---	---------	--------------------------------------	--

En la hepatitis fulminante hay tendencia a desarrollar edema cerebral e hipertensión intracraneal.

En su aparición influye una serie de factores predisponentes y precipitantes: shunts portosistémicos, hipoglicemia, hipoxemia, hemorragia digestiva, alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base, diuréticos, infecciones, sedación (depresores del SNC), insuficiencia renal y estreñimiento.

La progresión de la encefalopatía indica necesidad de trasplante hepático, excluyendo previamente otras causas neurológicas del mismo.²²

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

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

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

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

Alteraciones de la coagulación

Ocurre una disminución de la capacidad del hígado de sintetizar los factores de coagulación (I, II, V, VII, IX y X), puede asociarse a una coagulación intravascular diseminada por disminución del plasminógeno y de la antitrombina III. La actividad de la protrombina disminuye por debajo del 50%, se manifiesta como equimosis, petequias o sangrado en los sitios de venopunción, hemorragias digestivas o de órganos internos. Sin embargo, la presencia de hemorragia se ha asociado más con trombocitopenia que con niveles bajos de factores de coagulación.²²

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

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

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

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

Alteraciones hepáticas

Los principales hallazgos al momento de admisión de los niños con hepatitis fulminante son ictericia (71%), hepatomegalia (54%), esplenomegalia (20%) y ascitis (10%).

En un estudio realizado en India no se observó diferencias significativas en los pacientes fallecidos y sobrevivientes con respecto al tamaño hepático (1.9 ± 0.9 vs 3.8 ± 2).

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

Los niveles de bilirrubina total y ALT son factores predictores de mortalidad debido a que los elevados niveles de bilirrubina sérica con disminución de ALT reflejan la severidad de la disfunción hepática. Latif y col obtuvieron elevados niveles de bilirrubina en los paciente fallecidos (13.5 ± 8.2 mg/dL) en comparación con los pacientes que se recuperaron (7.1 ± 3.1 mg/dL), mientras se observaron bajos niveles de ALT en los pacientes fallecidos (457 ± 385.7 UI/L) en comparación con los pacientes recuperados (1824 ± 1556.8 UI/L).²⁴

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

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

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

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

A pesar que estos dos últimos estudios no asocian los niveles de bilirrubinas como factores de mal pronóstico en la hepatitis fulminante los estudios mas recientes asi como

los estudios de cohortes prospectivas mas grandes, han señalado de forma general que el nivel elevado de bilirrubinas al ingreso es un factor de mal pronóstico.^{2,31} Además de hallar un hígado no palpable al ingreso también se considera un factor de mal pronóstico.¹¹

Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base

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

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

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

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

Dhiman y col, evaluaron 144 pacientes donde no se observó diferencia estadísticamente significativa en los niveles de sodio de los pacientes fallecidos versus sobrevivientes con hepatitis fulminante (134.6 ± 7.5 vs 136.3 ± 6 con una $p = 0.14$).⁵

Aydogdu y col. valoraron 34 pacientes turcos con hepatitis fulminante (1mes-17 años), donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de amonio, glucosa y bicarbonato de los sobrevivientes versus los fallecidos.²⁰

Ozturk y col evaluaron los niveles de fósforo sérico en 21 pacientes pediátricos y observaron niveles significativamente inferiores en los pacientes que se recuperaron versus aquellos que fallecieron o recibieron trasplante hepático con una $p < 0.05$, es decir que niveles de fósforo sérico ≥ 2.9 mg/dL indicaron mal pronóstico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de amonio, calcio, magnesio y bicarbonato.²⁵

Alteraciones de la función renal

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

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

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

Infecciones bacterianas y fúngicas

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

Los gérmenes más frecuentes son grampositivos (*S. aureus* y *S. epidermidis*) y ocasionalmente gramnegativos y hongos.

Las infecciones más frecuentes son: bacteriemia (20-25%), infecciones del tracto urinario (20-25%) y neumonía (50%).

En un estudio publicado por Mudawi y Yousif en el 2007, encontraron que la evidencia de infección bacteriana ($T > 37.5^{\circ}\text{C}$, signos clínicos de neumonía, leucocitos $>11,000 /\text{mm}^3$ o evidencia de infección de vías urinarias) resultó ser un factor de mal pronóstico con una $p < 0.021$ al igual que en un estudio realizado en India en 1996.^{26,27}

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

Alteraciones hemodinámicas y cardíacas

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

La presencia de hipotensión, vasodilatación periférica y acidosis metabólica o elevación de lactato son signos de muerte inminente.²²

Alteraciones respiratorias

Se presenta insuficiencia respiratoria (40-60%) secundario a múltiples causas, como depresión respiratoria de origen central, síndrome de distrés respiratorio, aspiración, atelectasia, neumonía nosocomial. Las causas de muerte por alteraciones pulmonares pueden llegar a ser hasta de un 8%.^{7, 22}

OBJETIVO GENERAL

- Comparar los factores pronósticos en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante fallecidos versus sobrevivientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de Enero de 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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

HIPÓTESIS

- Los pacientes con hepatitis fulminante que presentan los factores pronósticos tienen más riesgo de fallecer que aquellos que no los presentan.
- Los lactantes menores tienen mayor riesgo de fallecer por hepatitis fulminante que los pacientes mayores de un año.
- El sexo y la etiología de la hepatitis fulminante no influye en su riesgo de fallecer.
- Los pacientes con tiempo de ictericia-encefalopatía mayor de 7 días y encefalopatía grado 3 ó 4 tienen mayor riesgo de fallecer por hepatitis fulminante que aquellos con tiempo de ictericia-encefalopatía menor de 7 días y encefalopatía grado 1 ó 2.
- Los pacientes con alteraciones hematológicas, elevación de bilirrubina, ALT bajos y niveles de fósforo elevados tienen mayor riesgo de fallecer por hepatitis fulminante.
- El tamaño del hígado y las alteraciones metabólicas no incrementan el riesgo de fallecer por hepatitis fulminante.
- Los pacientes con elevación de creatinina sérica y conteo de leucocitos tienen mayor riesgo de fallecer que aquellos sin elevación de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

Estudio es un estudio de casos y controles (retrospectivo, longitudinal, comparativo) realizado en pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante, que fueron atendidos desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2014 en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF.

B) POBLACIÓN DEL ESTUDIO

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

Población elegible: Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de hepatitis fulminante desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de Enero del 2014.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hepatitis fulminante en el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de enero de 2014.
- Expedientes de pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Expedientes de pacientes con enfermedad sistémica pre-existente como linfocitosis hemofagocítica o leucemia.

C) TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de hepatitis fulminante desde el 1 de enero de 2001 a el 1 de enero de 2014.

D) VARIABLES (Ver anexo 1)

E) MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una hoja de recolección de información (ver anexo 2) el cual será utilizado por la investigadora para la obtención de la misma.

F) PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Se solicitó el listado en Archivos clínicos de los expedientes clínicos con diagnóstico de hepatitis fulminante en el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de enero del 2014.

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

G) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

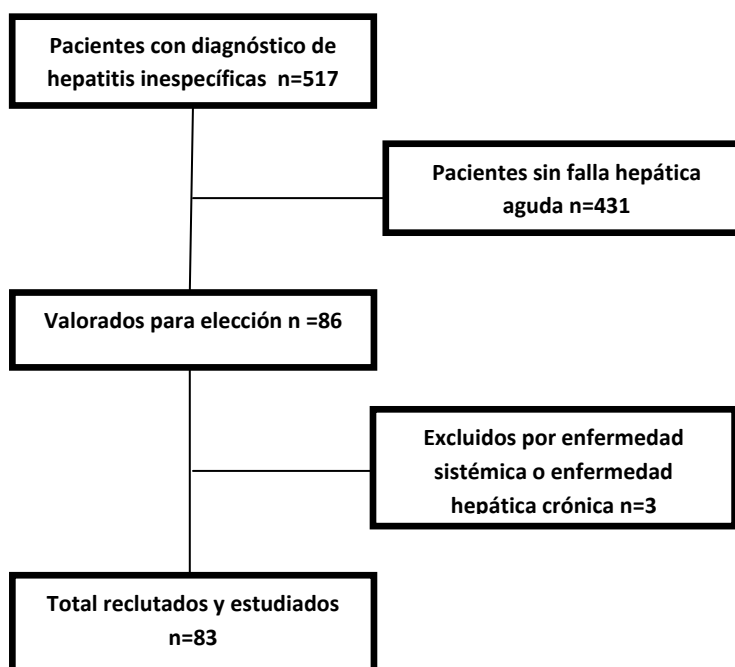
Con todas las variables de estudio describimos su distribución: la distribución de las variables cualitativas se reportó por medio de las frecuencias absoluta y relativa y con las variables cuantitativas reportamos su medida de tendencia central y de dispersión adecuada para la forma de distribución observada en los datos obtenidos. Para establecer la asociación de los potenciales factores de riesgo o factores protectores para el fallecimiento de las variable cualitativas (manifestaciones clínicas) se cálculo el riesgo relativo reportándolo con su intervalo de confianza, la prueba de χ^2 fue utilizada para determinar el valor de p. Con respecto a las variables cuantitativas (marcadores bioquímicos) la asociación como factor de riesgo o factor protector fue establecida por medio del modelo de regresión logística estimando la razón de momios (OR) junto con su intervalo de confianza. La significancia estadística del modelo de regresión logística fue calculado con base en la distribución de χ^2 . Para la estimación por intervalo el intervalo de confianza de 95% fue reportado. El nivel de significancia estadística fue reconocido a nivel de p menor de 0.05. Los datos se capturaron en hojas de Excel (Office 2011) y los análisis estadísticos fueron procedidos por el paquete JMP 9 de SAS Institute. Inc.

H) CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los nombres de los pacientes no fueron requeridos en la tabulación y publicación de los datos por lo que la confidencialidad del mismo se mantuvo y solamente los investigadores conocieron dicha información. Por tratarse de un estudio retrospectivo no se requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se encontraron 517 expedientes de pacientes codificados con el diagnóstico de hepatitis, enfermedad tóxica del hígado y enfermedad tóxica del hígado no especificada. De éstos, solo 86 se seleccionaron por cumplir con los criterios de inclusión. A la revisión de los expedientes se excluyeron a 3 pacientes por tener diagnóstico previo de enfermedades sistémica (leucemia) y enfermedad hepática crónica, quedando un total de 83 pacientes incluidos en el estudio.



Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante.

Variable	Sobrevivientes	Fallecidos	Total
Número	56 (67.5 %)	27(32.5%)	83 (100%)

Masculino	26 (66.7%)	13 (33.3%)	39(47.0%)
Femenino	30 (68.2%)	14 (31.8%)	44(53.0%)
Edad (meses)	69.0 (1-192)	53.0 (1-190)	

Se observó una predominancia del sexo femenino, representando el 53 % de la población estudiada. Se reportó una mortalidad de 32.5%. La edad promedio al establecer el diagnóstico en los pacientes sobrevivientes fue de 69 meses y de los fallecidos 53 meses. (Cuadro 1)

Cuadro 2. Descripción de la etiología de la hepatitis fulminante en los pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México DF desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero del 2014

Etiología	Sobrevivientes n =56	Fallecidos n =27	Total (%) n = 83
Hepatitis A	24	5	29(34.9%)
Hepatitis B	0	0	0
Hepatitis C	0	0	0
CMV	2	2	4 (4.8%)
EBV	2	0	2 (2.0%)
Parvovirus	3	3	6(7.2%)
Paracetamol	1	0	1(1.2%)
EIM	2	5	7(8.4%)
HAI	6	2	8(9.6%)

Sepsis	1	1	2(2.4%)
Otros virus	1	0	1(1.2%)
No especificado	14	9	23 (27.7%)

CMV: Citomegalovirus; EBV: Virus de Epstein Barr; EIM: Error Innato del Metabolismo; HAI: Hepatitis Autoinmune

La causa más frecuente de hepatitis fulminante fue el virus de hepatitis A (39.4%), seguida de hepatitis autoinmune (9.6%), y en tercer lugar los errores innatos del metabolismo (8.4%). En un 23 % de los casos no se pudo determinar la causa. (Cuadro 2)

Cuadro 3. Riesgo relativo de las manifestaciones clínicas para la muerte en pacientes pediátricos con falla hepática fulminante

		Fallecidos	RR (IC95%)	P
Encefalopatía	(+)	24/58 (41.4%)	3.45 (1.1-10.4)	0.009
	(-)	3/25 (12.0%)		
Ictericia	(+)	25/77 (32.5%)	0.97 (0.3-3.2)	0.965
	(-)	2/6 (33.3%)		
STD	(+)	17/34 (50%)	2.67 (1.4-5.3)	0.003
	(-)	9/48 (18.8%)		
Ascitis	(+)	12/21 (57.1%)	0.80 (0.5-1.2)	0.203
	(-)	44/61 (72.1%)		

Edad	< 42 meses	18/42 (42.9%)	2.0 (1.0-3.8)	0.042
	≥ 42 meses	9/41 (22.0%)		

Las manifestaciones clínicas como encefalopatía, sangrado de tubo digestivo y edad menos de 42 meses fueron identificados como factores de riesgo estadísticamente significativos. (Cuadro 3)

Cuadro 4. Riesgo relativo de grado de encefalopatía para la muerte en pacientes pediátricos con falla hepática fulminante

	Fallecidos	RR (IC95%)	P
Sin encefalopatía (n=25)	3 (12.0%)	Grupo de referencia	
Encefalopatía leve (n=41)	11 (26.8%)	2.2 (0.7-7.3)	0.153
Encefalopatía grave (n=17)	13 (76.5%)	6.4 (2.1-19.0)	<0.001

Encefalopatía leve: encefalopatía grado I y II; Encefalopatía grave = encefalopatía grado III y IV

En la muestra del presente estudio, en el grupo de encefalopatía leve se observó riesgo relativo de fallecimiento de 2.2, siendo el grupo de referencia los casos sin encefalopatía; sin embargo este resultado no es estadísticamente significativo. Por otro lado en el grupo de encefalopatía grave se observó el riesgo relativo para fallecer de 6.4 (IC95%: 2.1-19.0), resultado altamente significativo. (Cuadro 4)

Cuadro 5. Razón de momios de los marcadores bioquímicos para la muerte en pacientes pediátricos con falla hepática fulminante

	Mediana(AIC)		OR (IC95%)	P
	Sobrevivientes	Fallecidos		
TP	25.6 (15.8)	33.6 (19.4)	1.03 (1.00-1.05)	0.020
% actividad TP	33.5 (19.4)	22.0 (16.3)	0.94 (0.89-0.98)	0.002
INR	2.3 (1.5)	2.9 (3.0)	1.38 (1.08-1.85)	0.011
Amonio	74.5 (50.0)	125.3 (113.8)	1.01 (1.00-1.02)	0.0007
BT	13.0 (14.1)	21.5 (15.3)	1.07 (1.02-1.14)	0.003
AST	590.5 (2180)	444 (873)	0.99(0.99-1.00)	0.520
ALT	476 (1752.5)	339 (768.0)	0.99(0.99-1.000)	0.090
FA	287 (256.0)	337 (207.0)	1.00 (0.99-1.00)	0.950
ALBUMINA	3.1 (1.1)	2.6 (0.7)	0.44(0.20-0.89)	0.023
GLUCOSA	87 (30)	84 (43)	1.01(0.99-1.01)	0.201
SODIO	136 (3)	136 (8)	0.99(0.90-1.10)	0.860

FOSFORO	5.2 (1.9)	4.8 (2.2)	0.89(0.62-1.26)	0.426
CREATININA	0.5 (0.3)	0.6 (0.5)	1.96(0.90-4.71)	0.090
BUN	8.8 (11.3)	8.0 (16.4)	1.01(0.98-1.00)	0.684
LEUCOCITOS	9,450 (8,975)	11100 (11550)	1.00(0.99-1.0)	0.216

AIC: amplitud intercuartil; TP: Tiempo de Protrombina; INR: International Normalized Ratio; BT: Bilirrubinas Totales; AST: AspartatoAminotransferasa; ALT: AlaninaAminotransferasa; FA: Fosfatasa Alcalina; BUN: Nitrógeno Ureico en la sangre.

Las características bioquímicas cuyo aumento de su valor implicaron factor de riesgo para muerte fueron TP, INR, amonio, bilis totales, mientras que el porcentaje de TP y niveles de albúmina se encontraron como factores protectores al incrementar su valor. (Cuadro 5)

Cuadro 6. Riesgo relativo del curso clínico de la falla hepática fulminante en pacientes pediátricos

	Fallecidos	RR (IC95%)	P
Sin encefalopatía (n=23)	2 (8.7%)	Grupo de referencia	
Hiperaguda (n=20)	4 (20.0%)	2.3 (0.5-11.3)	0.286
Aguda (n=23)	11 (47.8%)	5.5 (1.4-22.1)	0.003
Subaguda (n=17)	10 (58.8%)	6.8 (1.7-27.0)	0.001

El curso clínico agudo y el subagudo se mostraron como factores de riesgo para muerte, mientras que el curso hiperagudo no mostro asociación estadísticamente significativa. (Cuadro 6)

DISCUSIÓN

Este trabajo se realizó para identificar los factores de mal pronóstico para FHA que permitan iniciar el protocolo de trasplante hepático a tiempo y mejorar la sobrevida.

Se estudiaron un total de 83 pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda. La mortalidad fue de 32.5% y en ningún paciente se realizó trasplante hepático. El porcentaje de mortalidad difiere de lo reportado en centros en donde existe este tratamiento (13.4%);¹¹ sin embargo se muestra cierta aproximación a lo ya publicado en México por Montijo y col⁹ (37%).

Se observó una ligera predominancia del género femenino representando el 53% de la población estudiada, esta predominancia de género había sido reportada también en México y otros países,^{6,9} aunque no se ha relacionado el sexo como factor pronóstico.

La edad promedio fue de 69 meses en los sobrevivientes y 53 meses en el grupo de pacientes fallecidos. Al dividir a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la edad, (< 42 meses y > 42 meses) se encontró como factor de mal pronóstico tener menos de 42 meses o < 3.5 años (RR 2 p = 0.042); otros estudios también han mencionado esta asociación: Latif²⁴ y Mehmood²⁴ reportaron como factor de mal pronóstico tener menos de 4 años al diagnóstico. Squires y colaboradores¹⁰ a su vez también encontraron mayor mortalidad en menores de 3 años y Rajanayagam³⁷ en un estudio realizado en lactantes menores concluyó que tener menos de 3 meses de edad es también un factor de riesgo para morir. No existe una causa aparente de esta asociación, pero una teoría es la etiología de la FHA, encontrándose en estos pacientes principalmente las enfermedades metabólicas e infecciosas.³⁸

La etiología de la FHA se ha estudiado ampliamente. Las causas difieren de las que se presentan en la vida adulta y varían también en función de la edad pediátrica, zona geográfica y estado socioeconómico.¹⁴ La principal causa conocida de FHA en nuestro estudio fue el virus de la hepatitis A (34.9%), en segundo término la hepatitis autoinmune (9.6%), y en tercer lugar los errores innatos del metabolismo (8.4%). La infección por VHA también es la causa más frecuente en series estudiadas en países en vías de desarrollo. Latif y colaboradores²⁴ reportaron como primera causa de FHA al VHA en 28/50 pacientes (56%) y en México en el estudio realizado por Montijo y colaboradores⁹ 12/30 pacientes (40%) fueron causados por el VHA, con datos similares reportados en países como Argentina¹⁹ y Brasil;²¹ estos resultados difieren mucho a los encontrados en países de primer mundo en donde la infección por VHA no es endémica y en donde existen programas gubernamentales de vacunación. En estos países desarrollados las

primeras causas de FHA son la intoxicación por paracetamol y las enfermedades metabólicas.^{6,8,18}

Es importante mencionar que en un 23 % de los casos no se pudo determinar la causa, estos porcentajes son consistentes a los reportados por Montijo y colaboradores⁹ quien reportó 13.3% como causa indeterminada, Latif²⁴ reportó el 16% del grupo de estudio sin causa específica. Una de las explicaciones de este alto porcentaje en el cual no se encuentra etiología son la evaluación insuficiente que se realiza en algunos centros, en lactantes las escasas muestras a veces sirven solo para priorizar algunos estudios en busca de pocos diagnósticos y la coagulopatía severa muchas veces impide la realización de biopsia hepática.³⁹

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con FHA, se han identificado como factores de riesgo, y se han utilizado como indicadores de la necesidad de trasplante hepático.^{2,4,34} En nuestro estudio se calculó el riesgo relativo de las manifestaciones clínicas para la muerte, encontrando solo significancia estadística para encefalopatía hepática ($p=0.009$) y sangrado de tubo digestivo ($p=0.003$). La ictericia y la ascitis no mostraron significancia estadística. Nuestros hallazgos son similares a los reportados por Srivastava²³, Poddar⁴ y Aydogdu²⁰, quienes refirieron que la presencia de sangrado de tubo digestivo y la encefalopatía hepática son factores de mal pronóstico. Squires⁸ en un estudio de 348 pacientes con FHF reporta que los pacientes que no presentaron EH tenían mayor posibilidad de resolución espontánea del cuadro.

Los grados de encefalopatía hepática III y IV se han identificado como mal pronóstico.^{2,14} Por esto y además de que la observación clínica de encefalopatía en pediatría es difícil, se decidió calcular el RR de EH, dividiendo la EH en leve (grado I, II) y grave (III, IV), siendo esta último grado altamente significativo ($p=0.001$). Estos datos son ampliamente respaldados por Mudawi y colaboradores²⁶ quienes encontraron que los pacientes con encefalopatía leve tenían menor riesgo a morir y mejor tendencia a la recuperación, mostrando un alto porcentaje de mortalidad en los pacientes con encefalopatía grave. Latif²⁴ reportó que en el grupo de estudio de 50 pacientes, el 85.7% de los pacientes con EH grado III y el 100% con EH grado IV falleció.

El análisis de los marcadores bioquímicos reveló que la prolongación del tiempo de Protrombina, del INR, el aumento de los niveles de amonio y bilis totales son factores de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de FHA.

El tiempo de protrombina (25.6 vs 33.6 $p=0.020$) y el INR (2.3 vs 2.9 $p=0.011$) mostraron diferencias estadísticamente significativas ubicándolos como factores de riesgo. Estos datos concuerdan con los reportados por Mudawi²⁶ quien reportó como un factor de riesgo TP > 25 segundos. Poddar y col⁴ reportaron que el porcentaje de actividad

de protrombina resultó en promedio en 43 vs 24.6 (sobrevivientes vs fallecidos) con una $p < 0.001$. Dhiman y col⁵ describieron un TP > 35 segundos como factor de mal pronóstico, con respecto al INR, Squires y col⁸ identificaron el INR ≥ 2.55 como factor predictor de mortalidad. Latif²⁴ reportó como factor de mal pronóstico INR ≥ 4 .

El amonio mostró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (74.5-125.3 $p=0.0007$). No se encontraron estudios para comparar con nuestro resultado, pero los niveles de amonio se han utilizado para elaborar un score (LiverInjuryUnits) pronóstico para pacientes con FHA.³⁶ Además es importante recordar que el amonio juega un papel importante en el desarrollo del edema cerebral citotóxico, este último ha sido identificado como un factor de mal pronóstico en estudios previos.^{29,35}

Los niveles de bilirrubinas totales se expresaron con significancia estadísticas al ser comparados los dos grupos de pacientes (13-21.5 $p= 0.003$), estos marcadores bioquímicos ya habían sido tomados en cuenta y demostrado su asociación con una mala evolución previamente.^{5,6,24}

Los demás marcadores bioquímicos como AST, ALT, FA, glucosa, sodio, fósforo, creatinina y BUN; no demostraron significancia estadística y en nuestros resultados no pueden ser tomados como factores de riesgo para mortalidad.

El porcentaje de actividad del TP (33.5-22.0 OR 0.94 $p= 0.002$) y los niveles de albumina (3.1-2.6 OR 0.44 $p= 0.023$) resultaron ser factores protectores en nuestro estudio, no se encontraron datos similares para comparar con otros estudios sin embargo estos dos parámetros bioquímicos son reflejo de la actividad sintética hepática por lo que su normalidad habla de una adecuada función residual.²²

En informes previos se han encontrado diferencias en el pronóstico de la FHA de acuerdo al curso clínico, tal es el caso de O'Grady y colaboradores⁴⁰ quienes refieren que el curso hiperagudo tiene mejor pronóstico que el curso agudo o subagudo, dato también corroborado por Lee;⁶ a su vez Ostapowicz¹⁶ refiere que la presentación subaguda tiene menos tendencia a sobrevivir sin la realización del trasplante hepático. Todos estos datos concuerdan con nuestro estudio en donde el curso agudo ($p=0.003$) y el curso subagudo ($p=0.001$) se mostraron como factores de riesgo.

En la actualidad se están aplicando scores con aparente éxito para los pacientes con falla hepática aguda con el fin de tener una interpretación objetiva, sencilla y rápida del pronóstico de cada paciente y adelantarse a las necesidades de trasplante hepático.

Sánchez³¹ utilizó el PELD (pediatric end-stage liver disease score), un score clínico pronóstico para pacientes con falla hepática crónica que evalúa edad, nivel de bilirrubina,

albumina, INR y falla del crecimiento en pacientes con FHA, encontrando una calificación más alta en pacientes que no sobrevivieron o que requirieron tratamiento con trasplante hepático. Se concluye que obtener el PELD al ingreso del paciente con FHA podría ayudar a establecer el pronóstico obteniendo el tiempo óptimo para la evaluación e inicio del protocolo del trasplante. De igual forma Lu y colaboradores³⁶ evaluaron el valor predictivo de un score llamado LIU (LiverInjuryUnits) en pacientes con FHA, que se basa en realizar un puntaje de acuerdo a una ecuación con los valores de amonio, TP y bilirrubinas, concluyendo que el LIU puede ser una herramienta dinámica para predecir la evolución y los resultados clínicos en pacientes con FHA.

Muchos de los hallazgos que hemos realizado en nuestro grupo de pacientes tienen relación con los antes publicados, y corroboran características clínicas y de laboratorio como predictores de la evolución de la FHA, por lo tanto nos ayudan a mejorar nuestra atención en la práctica clínica. Sin embargo, aun existen factores por investigar (demográficos, socioeconómicos, somatométricos), homogeneizar las muestras de pacientes en cuanto a edad, diagnóstico etiológico y estado bioquímico. Todo esto puede llevarse a cabo con protocolos de investigación prospectiva y multicéntrica ya que esta es una patología infrecuente. Estos datos nos permitirán desarrollar herramientas sencillas que nos brinden de forma confiable un pronóstico de la evolución y la necesidad de trasplante hepático de forma temprana.

CONCLUSIONES

En los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2014 no se observó diferencias con respecto a la distribución por sexo y edad.

La hepatitis fulminante presentó una mortalidad del 32.5%.

La hepatitis A es la causa más frecuente de falla hepática fulminante, por lo tanto la inmunización con la vacuna contra el virus de hepatitis A, disminuirá en gran medida la incidencia de esta patología una vez que se implemente en el esquema de vacunación.

Se identificaron la encefalopatía hepática grave (grado III, IV), el sangrado de tubo digestivo, la prolongación del tiempo de protrombina, INR, los niveles elevados de amonio, bilirrubinas totales, edad menor a 42 meses y el curso clínico agudo y subagudo como factores predictores de mortalidad en los pacientes pediátricos con hepatitis fulminante.

La presencia de ictericia, ascitis, y las determinaciones de AST, ALT, FA, sodio, fósforo, creatinina, BUN y recuento de leucocitos no resultaron ser factores predictores de mortalidad.

Los niveles normales de albúmina y de porcentaje de actividad de protrombina resultaron ser factores protectores o que brindan un buen pronóstico a los pacientes con hepatitis fulminante.

La realización de un estudio prospectivo, multicéntrico con muestra homogénea permitirá realizar score clínicos que permitan brindar una atención oportuna a pacientes que requieran trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker A, Alonso ME, et al. Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jun 2004; 39 Suppl 2: S632-9
2. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires R. Acute Liver Failure in Children. *Clinics in Liver Disease* 2006; 10:149-168.
3. Valera J, Contreras J. Hepatitis aguda fulminante. *GastrLatinoam* 2004; Vol 15, No 2:145-149.
4. Poddar U, Thapa B, Prasad A, et al. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Archives of Disease in Childhood* 2002;87:54-56.
5. Dhiman R, Jain S, Maheshwari U, et al. Early Indicators of Prognosis in Fulminant Hepatic Failure: An Assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital Criteria. *LIVER TRANSPLANTATION* 2007;13:814-821.
6. Lee W, McKiernan P, Kelly D. Etiology, Outcome and Prognostic Indicators of Childhood Fulminant Hepatic Failure in the United Kingdom. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40:575–581.
7. Sudaram S, Alonso E, Narkewicz, Zhang S, Squires RH. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr.* 2011 November; 159 (5): 813-818.
8. Squires R, Sokol R, Shneider B. Encefalopathy at presentation predicts outcome for children with acute liver failure. *Hepatology* 2002;36: 167.
9. Montijo E, García R, Cervantes R, Ramírez J, et al. Etiología de la hepatitis fulminante en niños. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2006; 77:19-20.
10. Squires R, Schneider B, Bucuvalas J, et al: Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 652-8.
11. Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Predictors of outcome in children with acute viral hepatitis and coagulopathy. *Journal of Viral Hepatitis.* 2012, 19, e194-e201
12. TS, Joh JW, Lee S, Song SH, Shin M, Kim JM et al. the different etiology of fulminant hepatic failure (FHF) in Korea and prognostic factors in patients undergoing liver transplantation for FHF. *Clin Transplant* 2013: 27: 297-302.
13. Wyllie R, Hyams J. *Gastroenterología Pediátrica.* Mc Graw Hill Interamericana. Segunda Edición. 2001: 705-22.
14. Suchy F, Sokol R, Balistreri W. *Liver disease in children.* Lippincott Williams and Wilkins. Segunda Edición. 2001:63-88.
15. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplantation* 2013: 17: 362–368

16. Ostapowicz, G, Fontana, RJ, Schiodt, FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947.
17. Mieli-Vergani G, Vergnani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):243-48.
18. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: A 14 year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Ped* 2001,139 (6): 324-32.
19. Trigo P, Lendiore J, Braslavsky G, et al. Etiology and outcome of 83 patients with fulminant hepatic failure in adults. Experience of an Argentinian liver transplant unit. *Hepatology* 2001, 34: A 657.
20. Aydogdu S, Özgene F, Yurtsever S. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish Children: Etiology and Outcome. *Journal of Tropical Pediatrics* 2003; 49(6): 367-370.
21. Moreira-Silva S, Fraucer D, Almedia A. Fulminant hepatitis in Brazilian patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35 (5): 483-6.
22. Suchy F, Sokol R, Balistreri W. Liver disease in children 3ra. Ed. Estados Unidos de América: Cambridge universitypress; 2007.
23. Srivastava K, Mittal A, Kumar A. Predictors of outcome in fulminant hepatic failure in children. *Indian J Gastroenterol* 1998;17:43-5.
24. Latif N, Mehmood K. Risk factors for fulminant hepatic failure and their relation with outcome in children. *J Pak Med Assoc* 2010; 60 (3):175-178.
25. Ozturk Y, Berktaş S, Soyulu O, et al. Fulminant hepatic failure and serum phosphorus levels in children from the western part of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (3):270-274.
26. Mudawi H, Yousif B. Fulminant Hepatic Failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *DigDisSci*; 2007; 52: 3266-3269.
27. Acharya S, Dasarthy S, Kumer T, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: Clinical course, cause and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996; 23: 1448-1455.
28. Bendre S, Bavdekar A, Bhave S, et al. Fulminant hepatic failure: Etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatrics*. 1999; 36: 1107-12.
29. Alam S, Azam G, Mustafa G, et al. Natural course of fulminant hepatic failure: The scenario in Bangladesh and the differences from the West. *The Saudi Journal of Gastroenterology*. 2009; 15 (4): 229-233.
30. D'Agostino D, Diaz S, Sanchez MC, Boldrini G. Management and prognosis of acute liver failure in children. *CurrGastroenterol Rep*. 2012: 14: 262-269
31. Sanchez M, D'Agostino. Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis. *JPGN*. 2012; 54: 193-196
32. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplantation* 2004; 8:584-588.
33. Hoofnagle J, Carithers R, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240-252.
34. Roque J, Ríos G, Pinochet V, et al. Falla hepática fulminante en niños. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (2): 144-149.

35. Eefsen M, Jelnes P, Schmidt L. Brain expression of the water channels aquaporin-1 and -4 in mice with acute liver injury, hyperammonemia and brain edema. *MetabBrainDis*. 2010 Sep;25(3):315-23.
36. Lu R, Zhang S, Narkewics R, Belle S, Squires R, Sokol R. Evaluation of the Liver Injury Unit Scoring System to Predict Survival in a Multinational Study of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr*. 2013; 162(5).
37. Rajanayagam J, Comman J, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplantation* 2013; 17: 362-368.
38. Suskind D, Murray K. Acute liver failure in the newborn. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2006; 3(4).
39. Narkewicz M, Dell D, Karpen S, Murray K, Schwarz K, Yazigi N, et al. Pattern of Diagnostic Evaluation for the Causes of Pediatric Acute Liver Failure: An Opportunity for Quality Improvement. *Pediatr*. 2009 December; 155(6): 801–806.
40. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.

ANEXOS

ANEXO 1. VARIABLES

Nombre de variable	Abreviatura (hasta 8 letras)	Tipo de variable (Numérica/Ordinal/Nominal)	Unidad de medición o categorías	Fuente de información	Definición operacional	Definición conceptual
Sexo	Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Se clasificará en masculino o femenino, de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico.	Clasificación de los hombres o mujeres, teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.
Edad	Edad	Cuantitativa, escala: calendario, discreta	años	Expediente clínico	Cantidad en meses o años cumplidos hasta la fecha.	Medida de duración del vivir, lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o período que se estima de la existencia de una persona.

Fallecimiento	Fallec	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se consigne o no en el expediente clínico la presencia de muerte.	Es la suspensión de toda manifestación de vida del organismo en su conjunto. Es el término de la vida a causa de imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.
Hepatitis A	Hep A	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Presencia de anti-HAV IgM positiva o negativa en suero en el expediente clínico.	Inflamación viral del hígado que suele presentarse de modo epidémico y que se transmite por vía oral, por contaminación del agua, alimentos o la ingestión de heces infectadas por el virus, con un período de incubación de dos a seis semanas.

Hepatitis B	Hep B	Cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti- HBcAg, HBsAg o HBV DNA en suero consignado en el expediente clínico.	Inflamación del hígado que se transmite fundamentalmente a través de la sangre mediante transfusiones o con jeringas u objetos contaminados con ella, con un período de incubación oscila entre 50 y 160 días
Hepatitis C	Hep C	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de anticuerpo anti HCV o RNA de HCV en suero consignado en el expediente clínico.	Enfermedad que fundamentalmente se contagia por transfusiones y agujas contaminadas. La infección también se puede adquirir por vía sexual o materno-fetal (aunque es menos frecuente), puede provocar hepatopatía crónica o una cirrosis.

Citomegalovirus	CMV	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti CMV en suero consignado en el expediente clínico.	Pertenece a un grupo de herpesvirus que produce inclusiones intranucleares de determinadas células y agrandamiento (hipertrofia) de las células de varios órganos. Presenta especial afinidad por las glándulas salivales
Virus Epstein Barr	VEB	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti EBV en suero consignado en el expediente clínico.	Es un virus DNA, cuyo único huésped conocido es el hombre. Es un miembro de la familia de los herpesviridae, que se caracterizan por su capacidad para persistir en estado latente e inducir inclusiones intranucleares en las células que infectan.

Parvovirus B19	Parvo B19	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Resultado positivo o negativo de IgM anti Parvovirus B19 en suero consignado en el expediente clínico.	Virus con ácido desoxirribonucleico monocatenario de la familia Parvoviridae que infecta a seres humanos, causando eritema infeccioso, crisis aplásicas en la anemia hemolítica y hepatitis.
Intoxicación por paracetamol	Paracet	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se consigne en el expediente clínico la presencia o no de intoxicación por paracetamol.	Donde se produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión.

Errores innatos del metabolismo	EIM	cualitativa, nominal, politómica	N/A	Expediente clínico	que se consigne en el expediente clínico la confirmación o no de galactosemia, fructosinemia, tirosinemia tipo I, defectos de la síntesis de ácidos biliares, errores de la beta oxidación de ácidos grasos, enfermedad de Wolman, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wilson.	Son un grupo de trastornos genéticos poco comunes con los cuales el cuerpo no es capaz de transformar los alimentos adecuadamente.
Idiopática	Idio	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que en el expediente clínico resultaran negativas las pruebas de virales, tóxicas, de errores innatos de metabolismo, hepatitis autoinmune, linfoma y leucemia.	Es una causa oscura o desconocida.

Encefalopatía	Enc	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se describa en el expediente clínica la presencia de alteración del estado neurológico desde alteración del ritmo del sueño, confusión, orientación espacial alterada hasta el coma.	Es un trastorno caracterizado por deterioro neurológico por el acúmulo de sustancias tóxicas. Las manifestaciones clínicas oscilan desde un estado mental ligeramente alterado al coma.
Grado de encefalopatía	Grado	cualitativa, ordinal, politómica, escala: criterios diagnósticos del grado encefalopatía en base a clínica y EEG	N/A	Expediente clínico	Que se consigne en el expediente clínico la presencia de encefalopatía hepática grado I, II, III o IV.	Ver anexo 3
Amonio	Amonio	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Radical monovalente obtenido por la protonización del amoníaco, del cual derivan las sales amónicas.

Tiempo de ictericia – encefalopatía	Tiempo	cualitativa, ordinal, escala: clasificación de O’Grady)	N/A	Expediente clínico	Hiperaguda: 1-7 días Aguda: 8-28 días Subaguda: 5-26 semanas	Días transcurridos desde la coloración amarilla en piel y escleras hasta el desarrollo de deterioro neurológico.
Sangrado digestivo	STD	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se describa en el expediente clínico la presencia de sangrado a nivel gastrointestinal (melena, hematemesis o hematoquezia).	Es la pérdida de sangre por el tubo digestivo. Atendiendo a su evolución, esta pérdida puede ser aguda o crónica, según el volumen de sangre perdido y el tiempo en el que se ha perdido.
Tiempo de protrombina	TP	cuantitativa, continua	Segundos Porcentaje de actividad	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es el que mide la capacidad de coagulación de la sangre. El hígado produce una proteína que facilita la coagulación de la sangre; por lo tanto, los problemas de

						coagulación pueden ser una señal de enfermedad hepática.
INR	INR	cuantitativa, continua	N/A	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Medida internacional del grado de coagulabilidad de la sangre, que se expresa mediante la fórmula (P/C)IS1 (P = tiempo de Quick del plasma problema; C = tiempo de Quick del plasma control).
Tamaño hepático	Tamaño	cuantitativa, continua	centímetros	Expediente clínico	Medida del hígado por percusión total anotada en el expediente clínico.	Medida en centímetros del hígado.
Ascitis	Ascitis	cualitativa, nominal, dicotómica	N/A	Expediente clínico	Que se consigne la presencia de ascitis en el expediente clínico.	Es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal, en una cantidad superior a la

						fisiológica
Bilirrubina	BR	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Pigmento amarillo producto de la degradación de la hemoglobina. Cuando aumenta por encima de sus valores normales puede producir una coloración amarillenta de la piel y mucosas, denominada Ictericia.
Bilirrubina directa	BRD	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es la bilirrubina conjugada en el hígado con ácido glucurónico.
Bilirrubina indirecta	BRI	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es la producida en la sangre a partir de la degradación de los eritrocitos, siendo transportada hacia el

						hígado por la albúmina.
ALT	ALT	cuantitativa, continua	UI/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.

AST	AST	cuantitativa, continua	UI/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente el corazón, el hígado y el tejido muscular. Se encuentran cantidades elevadas de esta enzima en el suero en casos de infarto agudo de miocardio, hepatopatía aguda, miopatías, por el empleo de determinados fármacos y en cualquier enfermedad o trastorno en el cual resulten seriamente dañadas las células
-----	-----	---------------------------	------	-----------------------	---	---

Fosfatasa alcalina	FA	cuantitativa, continua	UI/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una enzima clasificada dentro de las hidrolasas. Las fosfatasas alcalinas son enzimas que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón.
Albúmina	ALB	cuantitativa, continua	g/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre y a su vez la más abundante en el ser humano. Es sintetizada en el hígado[.

Glucosa	Gluc	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es un monosacárido con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$, la misma que la fructosa pero con diferente posición relativa de los grupos -OH y O=.
Sodio	Na	cuantitativa, continua	mEq/L	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Componente de muchos minerales y un elemento esencial para la vida.
Fósforo	P	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es un mineral que constituye el 1% del peso corporal total. Se encuentra en todas las células del cuerpo, pero los dientes y huesos contienen el 85% de la cantidad de fósforo total del cuerpo.

Creatinina	Creat	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Es la condición en la cual los riñones dejan de funcionar correctamente. Fisiológicamente, la insuficiencia renal se describe como una disminución en la filtración de la sangre tasa de filtración glomerular (TFG). Clínicamente, esto se manifiesta en una creatinina del suero elevada.
BUN	BUN	cuantitativa, continua	mg/dL	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	Corresponde a nitrógeno ureico en sangre. El nitrógeno ureico es lo que se forma cuando la proteína se descompone.

Conteo de Leucocitos	WBC	cuantitativa, continua	mm ³	Expediente clínico	Valor consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de hepatitis fulminante.	<p>Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos).</p> <p>Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.</p>
----------------------	-----	------------------------	-----------------	--------------------	---	--

ANEXO 2

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS FULMINANTE ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DF DESDE EL 1 DE ENERO DE 2001 HASTA EL 31 DE AGOSTO DE 2011.

Epidemiología:

Sexo: F _____ M _____ Edad: _____

Fallecieron: Sí _____ No _____

Etiología:

Alteraciones

Infecciosas	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
CMV	
Virus Epstein Barr	
Parvovirus B19	
Paracetamol	
Errores innatos del metabolismo	
Hepatitis autoinmune	
Ac SMA y ANA	
Ac LKM-1	
Idiopática	
Otros	

neurológicas

○ Encefalopatía: Sí _____ No _____

Grado de encefalopatía: I _____ II _____ III _____ IV _____

Amonio: _____ mg/dL

- Tiempo ictericia – encefalopatía (días)
Hiperaguda (1-7) _____ Aguda (8-28) _____
Subaguda (29-182) _____ Sin ictericia _____

Alteraciones de la coagulación

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

Alteraciones hepáticas

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

Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base

- Glucosa _____
- Sodio _____
- Fósforo _____

Alteraciones de la función renal

- Creatinina sérica _____
- BUN _____

Infecciones

- Conteo de leucocitos _____

ANEXO 3

Grados de encefalopatía

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

