



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

"FALLA HEPÁTICA FULMINANTE: ANÁLISIS DE FRECUENCIA, CAUSA, CURSO CLÍNICO Y COMPLICACIONES DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO MÉDICO O TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI"

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ARTURO ARIAS AMBROSIO

ASESOR CLINICO:

Dr. Edgar Fernando Oliver García

Cirujano Pediatra, Unidad de Trasplantes.

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Roberto Carlos Ortiz Galván

Cirujano Pediatra, Jefe de la Unidad de Trasplantes

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa

Anestesióloga Pediatra, Jefa de la División de Educacion en Salud

UMAE Hospital De Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

OCTUBRE 2018



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.

PRESIDENTE

**DR. PIERRE JEAN AURELUS
CIRUJANO PEDIATRA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

SECRETARIO

**DRA. JULIA ROCIO HERRERA MARQUEZ
MÉDICO PEDIATRA
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

VOCAL

**ILEANA CAMPOS LOZADA
CIRUJANO PEDIATRA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Viernes, 01 de junio de 2018.**

DR. EDGAR FERNANDO OLIVER GARCIA
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FALLA HEPÁTICA FULMINANTE: ANÁLISIS DE FRECUENCIA, CAUSA, CURSO CLÍNICO Y COMPLICACIONES DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO MÉDICO O TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-028

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ VANEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOJA DE DATOS

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
Datos del Autor Apellido paterno Apellido Materno Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. De cuenta Correo electrónico	ARIAS AMBROSIO ARTURO 5585801002 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano Especialista en Cirugía Pediátrica 515214820 arturoescmednav@hotmail.com
2.Datos de los asesores	2.Datos del asesor
Apellido paterno Apellido Materno Nombres	OLIVER GARCIA EDGAR FERNANDO
Apellido paterno Apellido Materno Nombres	ORTIZ GALVAN ROBERTO CARLOS
Apellido paterno Apellido Materno Nombres	OLIVARES SOSA AMANDA IDARIC
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
Título No. de páginas Año Número de registro	“FALLA HEPÁTICA FULMINANTE: ANÁLISIS DE FRECUENCIA, CAUSA, CURSO CLÍNICO Y COMPLICACIONES DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO MÉDICO O TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI” 44 páginas 2018 R-2018-3603-028

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
FHF	Falla hepática fulminante
VEB	Virus Epstein Barr
VHA	Virus de Hepatitis A
VHB	Virus de Hepatitis B
CMV	Citomegalovirus
INR	International Normalized Ratio
MARS	Molecular absorbent recirculating system
THDVR	Trasplante hepático donador vivo relacionado
THDC	Trasplante hepático donador cadavérico
TP	Tiempo de protrombina
BT	Bilirrubina total.

INDICE.

RESUMEN:	7
ANTECEDENTES:	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	20
JUSTIFICACIÓN:	21
OBJETIVO GENERAL:	22
OBJETIVOS ESPECIFICOS:	22
METODOLOGIA.	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	23
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	23
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.	24
PROCEDIMIENTO	26
ANALISIS ESTADISTICO.	27
ASPECTOS ÉTICOS	27
FACTIBILIDAD.	27
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.	28
RESULTADOS:	30
DISCUSIÓN:	38
CONCLUSION:	40
BIBLIOGRAFÍA:	41
ANEXO 1.	44

RESUMEN:

Introducción: La falla hepática fulminante (FHF) es un síndrome clínico que se presenta en un paciente previamente sano; se caracteriza por disfunción hepática severa, coagulopatía y presencia o no de encefalopatía. Generalmente su evolución puede presentarse de días a meses y es progresiva. Las complicaciones se dividen en *complicaciones inmunológicas, quirúrgicas e infecciosas*. El reto en pacientes con falla hepática fulminante es identificar a los pacientes que sin el trasplante hepático sus probabilidades de supervivencia nulas, pero además hacerlo de manera oportuna para evitar complicaciones que contraindiquen el trasplante hepático.

Objetivo: Conocer la frecuencia, causa, curso clínico y complicaciones de los pacientes con falla hepática fulminante, así como de los operados de trasplante hepático secundario a falla hepática fulminante, en pacientes pediátricos del HP CMN SXXI.

Metodología: Diseño del estudio: observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo. Todos los pacientes ingresados con falla hepática fulminante en el Hospital de Pediatría, CMN SXXI. Se recabaron los datos de los expedientes de los pacientes ingresados en terapia intensiva pediátrica de enero 2015 a diciembre de 2017 para registro de edad, sexo, peso, pacientes con diagnóstico que fallecieron al recibir únicamente tratamiento médico en la terapia intensiva pediátrica y pacientes que se realizó trasplante de hígado de los cuales estudiaremos tipo de donador y complicaciones. **Análisis estadístico:** con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la escala de medición de las variables con el programa SPSS versión 22. **Resultados:** Del 1º de Enero de 2015 a 31 de Diciembre de 2017, se ingresaron a la terapia intensiva pediátrica 22 pacientes con falla hepática fulminante, de los cuales se excluyeron 14 por falta de expediente clínico o tener patología hepática previa. El rango de edad fue de 9 meses a 11 años, con una media de 5.8, el género más frecuente fue el masculino con 62.5%, la media de peso fue de 27 con un rango entre 8 y 71kg, los días de estancia en UTIP fue en un rango de 3 a 28 días con una media de 13 días, de los pacientes estudiados el 50% falleció de los cuales uno posterior a THDVR por complicaciones quirúrgicas e infecciosas, el 87.5% de los pacientes con FHF se le dio manejo con MARS, el único paciente que no se le dio dicho manejo falleció, los motivos de defunción de los pacientes no trasplantados fue por edema cerebral, neumonía, falla hepática y encefalopatía severa. Los trasplantes realizados fue un THDC (12.5%) y tres THDVR(37.5%) Las complicaciones post-trasplante fueron dos pacientes con rechazo del injerto (25%), de los cuales uno fue agudo y el segundo crónico (11 meses de trasplante), de las complicaciones infecciosas, un paciente presentó infección por VEB a los 11 meses de trasplante, un paciente presentó sepsis con germen aislado (*Pseudomonas aeruginosa* y *enterobacter cloacae*), en las complicaciones biliares se presentó en el 25% de los pacientes, un paciente presentó colección perihepática y un segundo presentó obstrucción del flujo biliar ambos requirieron exploración drenaje y remodelación de la derivación biliadigestiva, ningún paciente presentó trombosis portal o hepática, solo un trombo en vena cava y vena iliaca interna. **Conclusiones:** El manejo de la FHF por personal calificado, dando las medidas de soporte avanzado y sistema MARS es importante previo al trasplante hepático, El trasplante hepático se realizó en el 50% de los pacientes estudiados, en su mayoría de donador vivo. Las complicaciones más frecuentes se relacionan con infecciones sistémicas, virus de Epstein Barr con la presencia baja de rechazo del injerto hepático, ningún paciente falleció posterior al egreso de la terapia intensiva pediátrica.

ANTECEDENTES:

La falla hepática fulminante (FHF) es un síndrome clínico que se presenta en un paciente previamente sano; se caracteriza por disfunción hepática severa, coagulopatía y presencia o no de encefalopatía. Generalmente su evolución puede presentarse de días a meses y es progresiva. ^(1,2,3,4)

En Europa la falla hepática aguda es la causa del 8% de todos los trasplantes hepático. En niños la incidencia es rara, sin embargo, se calcula es 1 a 5 casos por millón de habitantes por año, la frecuencia estimada de la falla hepática aguda en todos los grupos de edad en los Estados Unidos es cerca de 17 casos por cada 100,000 habitantes por año, y en la misma población, pero únicamente pediátrica de Estados Unidos la falla hepática fulminante es la causa del 10 al 15% de los trasplantes hepáticos realizados, siendo estas estadísticas similares a las reportadas en Alemania en donde se reportan del 5 al 13% de los trasplantes hepáticos en niños. ^(1,2)

En México aún no hay una estadística respecto a la incidencia de pacientes pediátricos trasplantados de hígado con etiologías de FHF, en el Hospital Infantil de México, en 2005 se realizó un estudio descriptivo del programa de trasplantes en donde se menciona que la incidencia de trasplante hepático secundario a falla hepática fulminante fue del 5%. ⁽⁶⁾

El motivo de este trabajo es conocer la incidencia de falla hepática fulminante y el curso clínico de los pacientes trasplantados de hígado debido a esta enfermedad, dado que somos un hospital pediátrico de 3er nivel de atención y de referencia nacional para pacientes pediátricos con esta patología al contar nuestro nosocomio, con un programa de trasplante hepático de donador vivo relacionado y donador cadavérico.

La falla hepática fulminante es una enfermedad rara, en más de 50 % de los pacientes no se establece diagnóstico específico, las principales causas difieren de acuerdo a la edad, localización geográfica, prácticas médicas y sociales con la comunidad. Las principales causas son infecciones, autoinmunes, metabólicas, medicamentos y toxinas. Las causas se agrupan de acuerdo al grupo de edad afectado. ^{2, 5,7,8, 11} (Tabla 1)

TABLA 1. CAUSAS DE FALLA HEPÁTICA AGUDA DE ACUERDO AL GRUPO ETARIO.

MENORES DE UN AÑO	Metabólicas: Tirosinemia, mitocondriales, enfermedades del ciclo de la urea, galactosemia, fructisnemia; hemocromatosis neonatal.
	Otras: linfocitosis, hemofagocitosis, daño isquémico, obstrucción de salida del flujo venoso.
MAYORES DE UN AÑO	Infección viral: No-A, No-B, VHA, VHB, VEB, CMV, VHS-6, influenza.
	Drogas: Paracetamol, isoniazidam nitrofurantoina, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina, ácido clavulanico, ácido valproico, halotano, sales de oro, propitiouracilo, diclofenaco, sulfas.
	Toxinas: hongos (amanita phalloides), solventes orgánicos, hierbas medicinales (ginseng, valeriana)
	Otras: enfermedad de Wilson, Enfermedad autoinmune, síndrome de Budd-Chiari, leucemia, linfoma, linfocitosis, tuberculosis, síndrome de Reye.

La falla hepática fulminante se clasifica de las siguientes maneras de acuerdo a tiempo de presentación: ¹

- **Falla hepática híper-aguda:** se presenta a los 7 a 10 días, caracterizándose por la presencia o no de ictericia, se presenta más frecuentemente por intoxicaciones, paracetamol, hongos y metabólicas. ¹
- **Falla hepática aguda:** se presenta a los 10 a 30 días de inicio de los síntomas, se caracteriza por grados leve a moderado de ictericia y frecuentemente se presenta en causas infecciosas. ¹
- **Falla hepática sub-aguda:** se presenta en más de 30 días del inicio de los síntomas y se caracteriza por ictericia severa, y está más frecuentemente relacionada a enfermedades autoinmunes, enfermedad de Wilson, medicamentos principalmente ¹

La evaluación de la encefalopatía en estos pacientes es de suma importancia para la sobrevida del mismo, por lo que ya está definida por los criterios West-Haven para encefalopatía hepática que a pesar de ser una clasificación de pacientes adultos es adaptable a la población pediátrica y se reporta de la siguiente manera: Grado 0: normal, grado 1: moderada alteración en el estado de alerta, grado 2: letárgico; grado 3, somnolencia que responde a estímulos y grado 4, coma. ^{1,16}

La fisiopatología de la enfermedad depende del agente etiológico, se presenta daño hepatocelular, cambios en el proceso de regeneración y citólisis de las sinusoides; la brusca pérdida de función metabólica e inmunológica del hígado causa encefalopatía, coagulopatía y finalmente falla orgánica múltiple. El paso inicial es la exposición, de un individuo susceptible a un agente capaz de causar lesión a las células del parénquima hepático o de inducir respuesta por parte del huésped que ocasione tal lesión, la susceptibilidad de un individuo está determinada por la edad, estado inmunológico, polimorfismo bioquímico individual para generar susceptibilidad al detrimento por drogas. (9,10)

La presentación clínica de los pacientes con falla hepática fulminante puede variar de acuerdo a la causa y a la edad de los pacientes, por ejemplo, en lactantes, los síntomas son poco específicos, en algunas ocasiones solamente relacionados con alteración en el estado general del paciente, intolerancia a la vía oral y vómito, en pacientes prescolares y escolares, existe un periodo prodrómico de la enfermedad con malestar general, náuseas y anorexia. La ictericia se desarrolla posteriormente, sin embargo, algunos pacientes no la presentan por ejemplo en casos de enfermedad metabólica o por toxinas, siendo esto aún más difícil para el diagnóstico oportuno del paciente. La presencia de sangrado ocurre espontáneamente principalmente del tracto digestivo, hipoglucemia, y convulsiones. La encefalopatía hepática se presenta hasta avanzada la enfermedad que puede ser en algunas horas, días o semanas, en recién nacidos y lactantes los signos de encefalopatía hepática no son específicos y se pueden presentar como irritabilidad, y mientras la edad del paciente avanza se pueden observar los datos clínicos de encefalopatía ya reportados previamente, que como ya se comentó son importante factor pronóstico para la sobrevida del paciente. ⁽¹³⁾

Los estudios de laboratorio presentan elevación de más de 3 veces los valores de transaminasas, alteración en los tiempos de coagulación, INR mayor de 3 veces de su valor normal, con elevación de las bilirrubinas que finalmente puede acompañarse con elevación del amonio sérico. (cuadro 2.)⁸

Cuadro 2. Estudios generales y específicos en abordaje diagnóstico de la enfermedad:

Exámenes generales	<i>Biometría hemática completa, química sanguínea, gasometría arterial con lactatemía y pruebas de función hepática: aspartato aminotransferasa, alanino aminotrasferasa, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, INR, albumina, amonio.</i>
Estudios especiales	<i>Marcadores virales: Virus de hepatitis A, B, C, D, E; citomegalovirus, virus ebstein barr, varicela zoster, parvovirus B19, adenovirus, echovirus.</i>
En recién nacidos	<i>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)</i>
Lactantes	Tamiz metabólico ampliado.

Esta indicado realizar Ultrasonido Doppler para verificar la permeabilidad del flujo venoso hepático y del flujo de la vena portal y arteria hepática, la angio-tomografía para determinar el origen de la falla hepática fulminante, evaluar el flujo venoso y arterial del hígado; se recomienda la realización de tomografía de cráneo en caso de presencia de encefalopatía y tele de tórax en búsqueda de derrame pleural.⁸

La biopsia hepática en la falla hepática fulminante es desplazada por la rápida evolución y el diagnostico guiado por la clínica y estudios de laboratorio. Sin embargo, en pediatría sigue siendo un método de apoyo diagnóstico como parte del escrutinio en pacientes que mejoran de la falla hepática sin requerir trasplante.¹²

Todo paciente con falla hepática fulminante debe estar en una unidad de terapia intensiva pediátrica, debemos determinar la severidad de la enfermedad, investigar la etiología de la enfermedad para recibir tratamiento específico, corregir factores que incrementan la comorbilidad del paciente, establecer pronóstico y la necesidad de ser trasplantado.¹²

El abordaje terapéutico se iniciará en la terapia intensiva pediátrica, instalación de accesos venosos y arteriales, sonda uretral y nasogástrica. Inicio de asistencia ventilatoria en caso de encefalopatía grado III y IV o deterioro respiratorio. Corrección de coagulopatía, solo en caso de sangrado activo o TP por arriba de 7; con el fin de evitar hemorragias; Puede realizarse utilizando plasma fresco congelado, vitamina K y factor VII activado. Corrección de factores precipitantes como es la corrección hidroelectrolítica, hiponatremia, así mismo iniciar tratamiento específico de acuerdo a la causa de la falla hepática (*cuadro 3*). Tratamiento específico de infecciones bacterianas y fúngicas; supervisión con hemocultivos, urocultivos y radiografía de tórax para su detección oportuna e inicio de antibióticos y medidas antiamonio: basado en descontaminación intestinal con antibiótico, disacáridos no absorbibles y medicamentos para estimular la síntesis de compuestos nitrogenados no tóxicos (Lo-La).^{1,12}.

CUADRO 3. TRATAMIENTO ESPECIFICO DE ACUERDO A LA CAUSA.

TOXICIDAD PARACETAMOL	POR	Infusión de N-acetilcisteína (100mg/kg/d) hasta lograr INR <1,5
HEPATITIS AUTOINMUNE		Metilprednisona 15-30 mg/kg/día por 3 días
HEPATITIS B		Lamivudina 3mg/kg/día
VIRUS HERPES SIMPLEX, VARICELA-ZOSTER		Aciclovir 500mg/m ² IV cada 8 hrs o 10mg/kg cada 8 hrs en > 12 años.
ENFERMEDAD DE WILSON		MARS, plasmaferesis, <i>no</i> iniciar D-penicilamina en FHA por alto riesgo de hipersensibilidad
TIROSINEMIA		NTBC
HEMOCROMATOSIS		N-acetilcisteína 140mg/kg/día IV + selenio 3mg/kg/día IV c/24 hrs + Desferroxiamina 30mg/kg/día en infusión

Ante una evolución no favorable, se inicia manejo con Sistema de recirculación absorbente molecular (MARS). Este tratamiento utiliza el método de detoxificación extracorpórea que se basa en los principios de diálisis: filtración y absorción a través de

una membrana impregnada de albumina por la cual pasa la sangre y permite el intercambio de sustancias hidrosolubles (amonio, creatinina y urea) y toxinas (ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, bilirrubina, cobre, diazepam, benzodiacepinas endógenos) que son depuradas mediante este método. Es importante conocer que su uso no incrementa la supervivencia de los pacientes con falla hepática aguda; sin embargo, se considera puente para el trasplante y su objetivo es mantener al paciente en condiciones idóneas hasta que exista la posibilidad de trasplantarse o, incluso, recupere la función del hígado nativo. Su uso tiene indicaciones absolutas y relativas de acuerdo al grado de encefalopatía hepática, repercusión a otros sistemas y función hepática. ^{12, 13} cuadro 4

CUADRO 4. INDICACIONES PARA MARS

INDICACIONES ABSOLUTAS	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía hepática mayor o igual a III con o sin edema cerebral y/o hemorragia. - BT > 14 - Falla de coagulación. - Disfunción primaria del injerto hepático
INDICACIONES RELATIVAS	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía hepática - Síndrome hepatorenal y hepatopulmonar - Aumento de la presión intracraneal - Encefalopatía hepática grado II - Hiperamonemia

Como desenlace de la enfermedad y ante una mala evolución al tratamiento médico se debe de considerar entrar urgentemente al protocolo de trasplante de hígado.

El trasplante hepático es uno de los grandes logros de la medicina en la segunda mitad del siglo XX. Siendo uno de los más grandes retos quirúrgicos y el motivo de investigaciones en innovaciones en técnicas quirúrgicas. El primer trasplante hepático fue intentado por Starzl en 1963, en un niño de 3 años con atresia de vías biliares el cual

falleció durante la cirugía. Los primeros casos exitosos se reportaron hasta 1967 en paciente pediátricos.²⁰

Dentro de las indicaciones para la realización de trasplante hepático la más frecuente son pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares en un 32 a 60%, seguida por hepatitis fulminante con un 7 al 15% y alteraciones metabólicas/ genéticas en un 22%, cirrosis con un 9%, tumor hepático 9% y otras condiciones 13%²¹

La realización de trasplante hepático de urgencia, continúa siendo el principal tratamiento en niños con falla hepática aguda, se asocia a supervivencia a largo plazo con un rango desde 74% en niños hasta 91% en adolescentes.^{13, 14}

El trasplante hepático en este grupo de pacientes debe de ser prioritario e ingresar como Urgencia 0 en Centro Nacional de Trasplantes, debido a tener riesgo inminente de muerte que, por su condición de gravedad, su única alternativa de vida es el trasplante, de acuerdo a criterio clínico como es:²⁶

Insuficiencia hepática aguda grave en ausencia de hepatopatía previa: Esto implica prioridad nacional, elección de grupo y peso compatible en las primeras 48 horas, aceptación de cualquier peso, excepto en niños en donde se queda a criterio del equipo la posibilidad de realizar un trasplante parcial y tiempo de estancia en el código que es de 3 días, pudiéndose ampliar de acuerdo a explicación del equipo. Los niños tienen prioridad en la elección.²⁰

La designación del tipo de donante es de acuerdo a la evolución clínica del paciente, con riesgo inminente de muerte en caso de no trasplantarse en los siguientes siete días. Por lo que se tienen los donantes cadavéricos y donantes vivos relacionados.
(20)

La priorización en la atención de estos pacientes, acompañado de la falta de donantes cadavéricos, aunado a la limitante del peso y talla de los pacientes pediátricos ha creado que se dé mayor atención al trasplante hepático por donante vivo relacionado.

Impulsados por la dificultad para encontrar donadores pediátricos de un peso similar, durante las últimas dos décadas se desarrollaron las técnicas que existen en la

actualidad para trasplantar niños pequeños, con donadores adultos, y que han refinado el armamento quirúrgico:

- **Trasplante hepático ortotópico:** Primera técnica quirúrgica descrita por Starzl, en la que el hígado donado sea de mismas dimensiones. Limitada esta técnica en pacientes pediátricos.²⁰
- **Trasplante hepático ortotópico segmentario de donador cadavérico o reducido:** Descrita por Couinaud y Bismuth, con preservación de la vena cava inferior. Esta técnica permite trasplantar segmentos hepáticos de donadores cadavéricos hasta 8 a 10 veces del peso del receptor.^{22,23,24}
- **Trasplante hepático ortotópico segmentario de donador vivo.** Utilizada inicialmente para trasplantar pacientes pequeños con injertos procedentes de sus padres. Disminuye el tiempo de espera del órgano, así como disminución en tiempo de isquemia fría lo que condiciona una discreta mejoría en la sobrevida.²³
- **Trasplante dividido o Split.** Con el fin de disminuir el tiempo en espera para el trasplante se diseñó esta técnica para que un solo órgano pueda ser trasplantado a dos personas, un paciente mayor y uno pequeño, aunque difícil en pacientes con falla hepática aguda, debido a las características que deben tener los donantes.
- **Trasplante hepático ortotópico auxiliar parcial:** Sustitución solo parte del hígado afectado por un defecto metabólico.¹⁷

Se podrá eliminar de lista de espera en los casos en que exista la probabilidad de no recuperación por su etiología, por ejemplo, en uso causas por drogas o causas desconocidas, rápido deterioro del paciente con edema cerebral severo.

Existen indicaciones para la realización de trasplante hepático de acuerdo a su etiología, debiéndose tener en cuenta para detectar oportunamente a los pacientes potenciales candidatos para dicho tratamiento. Estos son adaptados de los criterios del King's College.^(1,14,17) *Cuadro 5.*

CUADRO 5. INDICACIONES PARA TRASPLANTE HEPATICO.

EN CUALQUIER MOMENTO DE LA ENFERMEDAD.	a) Edad menor de 10 años
3 DE LOS 3 SIGUIENTES 5 CRITERIOS.	b) TP mayor de 50 seg o INR mayor o igual a 3.5
	c) Aparición de encefalopatía hepática siete días tras la ictericia
	d) Bilirrubina total mayores de 14.
	e) Factor V menor o igual al 26%
CRITERIO ÚNICO.	TP > 100 seg o INR > 6.5

Existen además contraindicaciones para la realización del mismo dentro de los cuales se clasifican en relativas y absolutas. ^{14,17} *Cuadro 6*

CUADRO 6. CONTRAINDICACIONES PARA TRASPLANTE HEPATICO

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS	Comorbilidad psiquiátrica en el cuidado primario o potencial donador, salvo que se encuentre en tratamiento psiquiátrico.
	Incremento importante en el soporte ventilatorio y aminergico
	Enfermedad medica coexistente en tratamiento.
	Enfermedad extra hepática asociada en control (cáncer, VIH)
	Enfermedad tumoral libre de enfermedad.
	Síndrome linfhemofagocítico.
	Enfermedad mitocondrial
	Toxicidad por ácido valproico.
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS.	Comorbilidad psiquiátrica severa en el paciente
	Deficiencia mental
	Adicción a las drogas
	Enfermedad medica coexistente severa sin control
	Edema cerebral severo
	Hipertensión intracraneana.
	Falla orgánica múltiple
	Sepsis no controlada

La inmunosupresión como manejo postquirúrgico se puede dividir en terapia de inducción y de mantenimiento, en la inducción se pueden realizar esquemas dobles como es la utilización de basiliximab y/o inhibidor de calcineurina y esteroides), o triple

esquema (inhibidor de la calcineurina, esteroides e inhibidores de la síntesis de purinas). En las terapias de mantenimiento, se debe disminuir las dosis de inhibidores de la calcineurina después de los primeros tres meses y disminución progresiva de la dosis de esteroide a partir del tercer mes.¹⁸

El reto en pacientes con falla hepática fulminante es identificar a los pacientes que sin el trasplante hepático sus probabilidades de supervivencia nulas, pero además hacerlo de manera oportuna para evitar complicaciones que contraindiquen el trasplante hepático. Esto resulta difícil por lo que en cuanto se tiene el diagnóstico, se debe iniciar el estudio al potencial donante vivo de hígado, etiología de la enfermedad, estudios de seguimiento y en base a esto cambios en la toma de decisiones¹⁸

Las complicaciones se dividen en *complicaciones inmunológicas, quirúrgicas e infecciosas*.

Las **complicaciones inmunológicas** son rechazo celular agudo: con una incidencia del 25 al 48%²¹ Usualmente asintomático con incremento de niveles séricos de transaminasas y bilirrubinas. Se debe confirmar diagnóstico con biopsia hepática. El rechazo crónico: Se presenta 6 meses después del trasplante hepático. Con una incidencia del 1 al 3%, se manifiesta principalmente con elevación persistente de fosfatasa alcalina y colestasis con mal pronóstico para la función del injerto.²¹ El rechazo hiper-agudo o humoral. Pos trasplante inmediato, en primeros minutos u horas post-reperusión. Está asociado a presencia de anticuerpos preformados anti-HLA o anti-ABO en pacientes re-trasplantados, politrasfundidos o incompatibilidad grupo sanguíneo ABO.

Las **complicaciones quirúrgicas** son en primer lugar la hemorragia comúnmente presente en el postoperatorio inmediato de origen múltiple, por lo que es importante vigilar los gastos de drenajes y hemoglobina seriada. Si el sangrado persiste a pesar de la corrección de la coagulopatía, debe explorarse el lecho quirúrgico.²⁵

Las **complicaciones vasculares** se presentan del 8 al 12 % siendo trombosis en la etapa temprana y estenosis en la tardía. Dentro de las trombosis está la de la **arteria hepática**, con una incidencia del 7 al 10%, puede ser desde asintomática hasta dar datos de falla hepática aguda secundaria a necrosis hepática masiva afectando parénquima y árbol biliar con fuga. El USG Doppler es el método de elección de diagnóstico con más

del 90% de sensibilidad y especificidad. De requerirse, deberá corroborarse con angiotomografía abdominal. El manejo es mediante trombectomía y revisión de anastomosis, si se detecta de manera oportuna se podrán salvar hasta un 70% de los injertos hepáticos, el 30% restante requerirá trasplante hepático.²⁵

La **trombosis de la vena porta** que es más rara, se manifiesta como disfunción hepática con datos de ascitis y sangrado, cuando se presenta en el primer mes posterior al trasplante. El diagnóstico es mediante USG y se corrobora mediante angiotomografía, si se presenta en forma tardía puede cursar con un cuadro de forma lenta por circulación colateral y dar datos clínicos de hipertensión portal.²⁵

Las **complicaciones biliares** se presentan entre un 25 a 35% de los casos. Con dehiscencia parcial o total de la anastomosis bilio-digestiva que se manifiesta con fiebre, dolor abdominal y peritonitis. Se puede manifestar con colección intra-abdominal o en el área cruenta. La estenosis del árbol biliar se manifiesta con datos de colangitis, colestasis o ambas. El tratamiento se realiza con dilataciones con balón o colocación de stents por intervencionismo. De no ser esto posible, se requiere realizar remodelación de anastomosis bilio-digestiva.²⁵

Las complicaciones infecciosas se presentan durante el primer mes post-trasplante, los sitios más frecuentes son intra-abdominales, tracto respiratorio, sepsis, herida quirúrgica y tracto urinario. Pero además tienen su relación con la inmunosupresión relacionándose con infecciones virales como citomegalovirus y por gérmenes oportunistas.

El manejo inmunosupresor crónico incrementa el riesgo de cáncer por lo menos 1% por cada año trasplantado.²⁵

Se han estudiado diversos factores pronósticos ya que la selección de los pacientes debe ser muy cuidadosa, pero estos estudios en su gran mayoría son en población adulta. Los sistemas de evaluación de pronóstico utilizan distintas variables que se correlacionan en pacientes con falla hepática aguda y alto riesgo a fallecer. Cuatro son las variables determinantes para evaluar el pronóstico: etiología, intervalo entre la aparición de la ictericia y encefalopatía, edad y marcadores de síntesis hepática. Con

esto lo más importante es captar a los pacientes en un momento adecuado y se beneficien del trasplante hepático.²⁵

Los avances en las técnicas quirúrgicas de trasplante hepático, manejo inmunosupresor, cuidados postquirúrgicos han permitido mejorar la sobrevida de estos pacientes, la sobrevida de 1, 5 y 10 años post-trasplante hepático en niños varía entre 91%, 86% y 82% respectivamente, aunque en estudios donde valoran pacientes con falla hepática aguda presentaron sobrevidas de 74%, 73% y 73% respectivamente. Además de esto se conoce que las condiciones del paciente pre-trasplante son variables, y que son importantes predictores de los resultados.¹⁴

Los factores fuertemente asociados al pronóstico del trasplante hepático son: hospitalización antes de trasplante, menores de un año, encefalopatía grado IV, dando en diferentes estudios mayor importancia a la edad y otra más importancia en la encefalopatía, aunque este último es difícil evaluar en la población pediátrica.¹⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI “Dr. Silvestre Frenk Freund” se reciben pacientes con falla hepática fulminante y no se cuenta con un análisis de la frecuencia, causas y curso clínico de dichos casos, dejando con ciertas desventajas en cuanto a tiempo real y adecuada toma de decisiones sobre la línea del tratamiento a seguir.

Con lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia, causa, curso clínico y complicaciones de los pacientes diagnosticados con falla hepática fulminante con o sin trasplante de hígado, en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1ro de Enero de 2014 a 31 de Diciembre de 2017?

JUSTIFICACIÓN:

La falla hepática fulminante en pediatría continúa siendo una entidad con alta tasa de mortalidad en México, por su característica de historia natural de la enfermedad que es relativamente corta¹². En el Hospital de Pediatría CMN SXXI, cuenta con un programa de trasplante hepático para pacientes con falla hepática fulminante.

La incidencia de falla hepática en población pediatría en nuestro país no está del todo estudiada, sin embargo, de acuerdo a la literatura internacional es la causa de trasplante hepático en el 5% de los casos y cuenta con una sobrevida de mas del 90% al año de haber sido realizado.⁵

El conocimiento del curso clínico de la falla hepática fulminante en los pacientes pediátricos con o sin trasplante hepático, nos ayudara a la identificación de manera oportuna y marcar pautas para ofrecer un tratamiento medico-quirúrgico adecuado.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la frecuencia, causa, curso clínico y complicaciones de los pacientes con falla hepática fulminante, así como de los operados de trasplante hepático secundario a falla hepática fulminante, en pacientes pediátricos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo SXXI “Dr. Silvestre Frenk Freund” desde 1ro de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Determinar el número de pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica con diagnóstico de falla hepática fulminante en HP CMN SXXI de 2014 a 2017.
- 2.- Identificar la causa más frecuentemente asociada a falla hepática fulminante en HP CMN SXXI de 2014 a 2017.
- 3.- Determinar el número de pacientes que fallecieron secundario a falla hepática fulminante en la Unidad de terapia intensiva pediátrica en HP CMN SXXI de 2014 a 2017.
- 4.- Determinar el número de pacientes pediátricos que se recuperaron de la falla hepática fulminante con manejo médico y el motivo de la defunción, en Unidad de terapia intensiva del HP CMN SXXI de 2014 a 2017.
- 5.- Determinar el número de pacientes que se realizó trasplante hepático en pacientes con diagnóstico de falla hepática fulminante en HP CMN SXXI de 2014 a 2017.
- 6.- Determinar cuáles son las complicaciones quirúrgicas, infecciosas e inmunológicas, que se presentan en pacientes que se realizó trasplante hepático en pacientes con diagnóstico de falla hepática fulminante en HP CMN SXXI de 2014 a 2017.
- 7.- Determinar que pacientes se re-intervinieron quirúrgicamente y las causas.
- 8.- Determinar el sangrado postquirúrgico del trasplante hepático.
- 9.- Determinar microorganismos aislados en infecciones de trasplantados de hígado durante su estancia en la Unidad de terapia intensiva pediátrica y al egreso.

METODOLOGIA.

Lugar de estudio: Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Universo: Todos los pacientes ingresados con falla hepática fulminante en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. “Dr. Silvestre Frenk Freund” durante el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2017.

Diseño: observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo.

Tiempo de estudio. De enero 2014 a diciembre de 2017.

Tamaño de muestra. Para nuestro estudio no se calculó un tamaño de muestra, se incluyeron todos los pacientes con falla hepática fulminante que fueron ingresados a esta unidad durante el lapso de tiempo de enero 2014 a diciembre 2017.

Tipo de muestra: no probabilístico a conveniencia.

Criterios de inclusión.

- Pacientes pediátricos de recién nacidos a 16 años con falla hepática fulminante sin patología hepática previa.
- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes con falla hepática fulminante que recibieron tratamiento médico o quirúrgico durante el lapso de tiempo de enero 2014 a diciembre 2017.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con expediente incompleto o datos incompletos.
- Pacientes con patología hepática crónica.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que recibieron tratamiento para falla hepática fulminante en terapia intensiva pediátrica de HP CMN SXXI de 2014 a 2017. Sin registro de su manejo y seguimiento.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

Variables Demográficas:

- Peso, edad, sexo.

Variable de Causa:

- Falla hepática fulminante.

Variables de resultados

- Tipo de donador.
- Rechazo de injerto hepático.
- Muerte
- Complicaciones postquirúrgicas. Sangrado, infecciones, complicaciones de la vía biliar, trombosis portal o arteria hepática.

<i>VARIABLES</i>	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION
<i>EDAD</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Tiempo medido desde el nacimiento hasta la presencia de falla hepática fulminante.	Cuantitativa discreta.	años
<i>PESO DEL PACIENTE.</i>	Fuerza con la que el centro de la tierra atrae a su núcleo	Cantidad de peso del paciente al ser cuantificado en bascula al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Kilogramos
<i>TIPO DE DONADOR</i>	Características del donador de hígado	Donador vivo relacionado: paciente con relación familiar directa que proporciona un segmento de hígado adecuado al paciente, donador cadavérico: paciente que recibe órgano completo o parcial de paciente previamente fallecido sin deterioro de la función hepática.	Cualitativa nominal dicotómica.	DHVR, DHC.
<i>CAUSA DE LA FALLA HEPATICA FULMINANTE.</i>	Entidad nosológica que causa falla hepática fulminante	Causa condicionante de falla hepática fulminante	Cualitativa politómica	1. indeterminado 2. metabólica 3. infecciosa

				4. toxinas.
<i>TROMBOSIS PORTAL</i>	Formación de un coagulo de sangre en el interior de la vena porta	Presencia de coagulo de sangre a nivel o cercana de la anastomosis portal evaluado por ultrasonido doppler.	Cualitativa nominal	Presencia ausencia
<i>TROMBOSIS ARTERIAL</i>	Formación de un coagulo de sangre en el interior de la arteria hepática	Presencia de coagulo de sangre a nivel o cercanía de anastomosis arteria hepática evaluado por ultrasonido doppler.	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
<i>SANGRADO LECHO QUIRURGICO</i>	Salida de sangre desde aparato circulatorio, provocada por ruptura de vasos sanguíneos, venas, arterias o capilares.	Sangrado postquirúrgico medido por drenajes y ultrasonido abdominal mayor a 100 ml que requiera re intervención quirúrgica.	Cuantitativa continua	ml.
<i>RECHAZO DE INJERTO HEPATICO</i>	Respuesta inflamatoria aguda con deterioro de la función hepática de injerto.	Capacidad hepática valorada a través de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubinas.	Cualitativa nominal	Presencia ausencia
<i>COMPLICACIONES DE LA VIA BILIAR</i>	Perdida biliar a través de sitio de anastomosis.	Dehiscencia parcial o total de la derivación biliodigestiva, estenosis de la anastomosis, Colección de líquido biliar evidenciado por drenajes o por ultrasonido abdominal.	Cualitativa nominal	Si No
<i>INFECCION RELACIONADA A TRASPLANTE HEPATICO</i>	Desarrollo de microorganismos en lecho quirúrgico.	Determinar germen aislado.	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
<i>MUERTE</i>	Efecto terminal que resulta en la extinción del proceso homeostático e un ser vivo.	Causa de la defunción del paciente	Cualitativa nominal	1. Choque séptico. 2. Hemorragia cerebral 3. Hemorragia pulmonar 4. Hemorragia tubo digestivo 5. Falla organica multiple

PROCEDIMIENTO

Posterior a la aceptación por parte del Comité local de Ética e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, se revisaron en el servicio de terapia intensiva pediátrica en donde buscaremos pacientes con diagnóstico de ingreso de falla hepática fulminante en el tiempo a estudiar, sin antecedente de enfermedad hepática previa, se realizara recolección de datos: nombre, numero de seguridad social, edad, peso del paciente, fecha de ingreso y fecha de egreso, motivo de egreso, posterior a ello se acudirá a archivo clínico para que mediante la consulta del expediente clínico tomaremos los datos referentes a manejo otorgado a los pacientes con dicho diagnóstico, en caso de ser manejo médico, establecer que manejo se le dio al paciente, (MARS) y en caso de ser trasplantados de hígado, se tomara la fecha de dicho tratamiento, así como complicaciones postquirúrgicas que presento en los primeros 12 meses de la cirugía. Finalmente reporte de pacientes que no se realizó trasplante hepático y fallecieron en la lista de Urgencia 0.

Se realizará la recolección de la siguiente manera:

- 1) Se revisará en el archivo clínico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (hoja de ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica, manejo otorgado al paciente, fecha de ingreso, fecha de egreso, motivo de egreso, fecha de cirugía de trasplante hepático en caso de haber sido realizada y en el curso de los primeros 12 meses las complicaciones que se presentaron).
- 2) A partir de los datos de expediente clínico, se registró la información en la hoja de recolección de datos (Anexo), para incluir la edad, genero, peso al momento del diagnóstico, manejo establecido, motivo de egreso, complicaciones post-trasplante en los primeros 12 meses.
- 3) Se capturará en base de datos, para el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS versión 24.0, para el reporte posterior de sus resultados.

ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis descriptivo se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas, frecuencias simples y porcentaje mientras que para las cuantitativas media o mediana, y desviación estándar o intervalo intercuartílico, de acuerdo con el tipo de distribución, normal o libre, respectivamente, con el programa SPSS versión 24.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apega a las normas que dicta el reglamento de Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Acorde con este reglamento pertenece al grupo de estudios sin riesgo. (Título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo único, artículo 17, apartado III).

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos.

Antes del inicio del estudio se solicitará la autorización por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud de UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, para obtener número de registro.

FACTIBILIDAD.

El presente proyecto de investigación es factible de realizarse, puesto que se utilizará los registros del HP CMN SXXI, expedientes clínicos, y no se requerirán recursos externos o adicionales.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.

1.- HUMANOS:

Alumno:

Dr. Arturo Arias Ambrosio

Actividad asignada: Revisión bibliográfica, elaboración de protocolo. Obtención de datos de los expedientes clínicos. Análisis estadístico, redacción de documento final.

Investigador responsable:

Dr. Edgar Fernando Oliver García.

Actividad asignada: Dirección de tesis, Revisión bibliográfica y revisión de protocolo.

Dr. Roberto Carlos Ortiz Galván

Actividad asignada: Dirección de tesis, Revisión bibliográfica y revisión de protocolo.

Asesor metodológico:

Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa.

Actividad asignada: revisión bibliográfica y revisión de protocolo, análisis estadístico.

2. MATERIALES.

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se utilizaron los siguientes materiales en diferentes etapas del proceso de la investigación.

Computadora laptop.

Internet inalámbrico

Programa Microsoft office para captura de datos.

Programa SPSS versión 24.0 para el análisis estadístico.

Hoja de recolección de datos.

Utensilios de escritorio como: lápiz, bolígrafo, marca textos y corrector.

Calculadora.

Libreta de apuntes.

3.- FINANCIEROS.

El presente estudio no requiere financiamiento adicional para su realización puesto que se utilizarán los recursos financieros y materiales habituales del hospital. Los únicos gastos que se consideran son los gastos de papelería que serán cubiertos por el investigador principal.

RESULTADOS:

Del 1ro de enero del 2014 a 31 de diciembre de 2017 se ingresaron a la Unidad de terapia intensiva 22 pacientes con diagnóstico de falla hepática fulminante sin patología hepática crónica previa, a la unidad de Terapia intensiva pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, no se incluyeron la totalidad de los pacientes debido a falta de expediente clínico en archivo clínico o por falta de seguimiento.

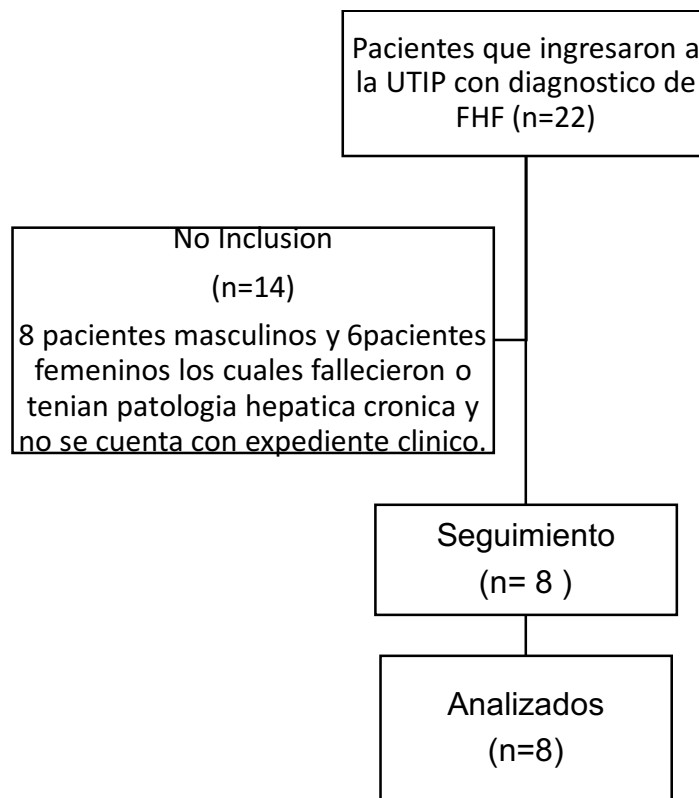
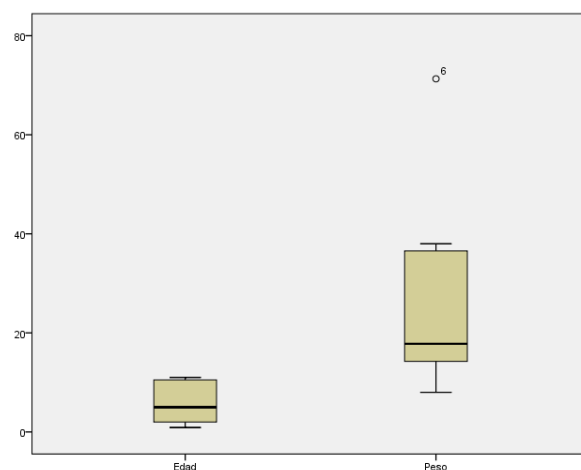


Figura 1: flujo de pacientes con diagnóstico de falla hepática fulminante de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI de 2014 a 2017 incluidos, no incluidos y seguimiento.

Las características sociodemográficas de la población estudiada se describen en el siguiente cuadro.

Variable	Grupo completo n= 8 (mediana; rango)	DE
Edad	5.8 (9 meses a 11 años)	5.42
Género masculino (%)	5 (62.5%)	
Peso (Kg)	27 (8-71)	20.75
EIH (días)	13 (3-28)	9.34



En relación a la etiología de falla hepática fulminante tenemos que quedó indeterminado en una mayor cantidad de pacientes con 5 que represento el 62.5%, mientras que se logró determinar la causa de Virus de hepatitis A en 3 pacientes que represento el 37.5%.

Respecto a los pacientes a la sobrevivencia de los pacientes con diagnóstico de falla hepática fulminante se encuentra que la proporción fue igual, con el 50% de los pacientes egreso de la terapia intensiva pediátrica por mejoría clínica y el otro 50% por defunción.

Motivo egreso

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos DEFUNCION	4	50.0	50.0	50.0
MEJORIA	4	50.0	50.0	100.0
Total	8	100.0	100.0	

Los pacientes de nuestro estudio al momento de la admisión a la terapia intensiva pediátrica se les inicio manejo medico con medidas de soporte a todos, es de importancia el uso del sistema MARS en donde encontramos que de los 8 pacientes que ingresaron a nuestro análisis, 7 de ellos tuvieron esta terapia dentro de sus medidas de control.

Tratamiento medico previo

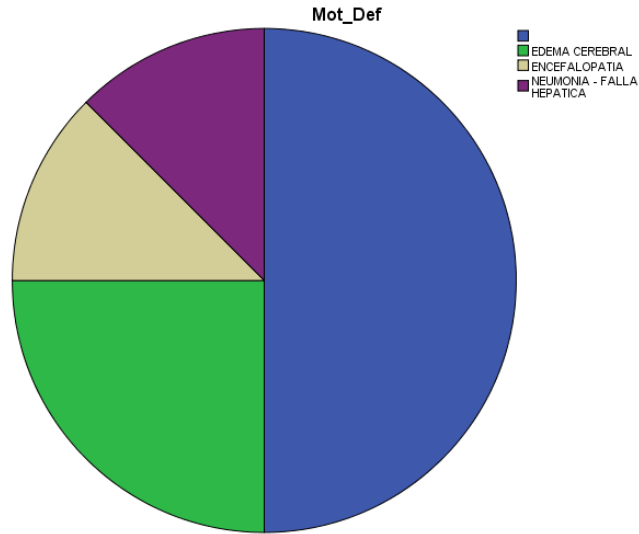
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos MARS	7	87.5	87.5	87.5
SIN	1	12.5	12.5	100.0
Total	8	100.0	100.0	

Los pacientes que fallecieron en el lapso estudiado e incluidos en nuestro estudio fueron 4 pacientes de los cuales a 3 se les dio únicamente manejo médico y uno solamente recibió trasplante hepático de donador vivo relacionado.

El motivo de defunción de los pacientes que recibieron tratamiento médico fue por edema cerebral severo, y en el paciente trasplantado falleció por complicaciones infecciosas y quirúrgicas, con sepsis por enterobacter cloacae y pseudomona aureginosa, colección peri hepática que requirió re intervención en el postquirúrgico.

Motivo de la Defunción

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
EDEMA CEREBRAL / EP	4	50.0	50.0
ENCEFALOPATIA IV	2	25.0	25.0
NEUMONIA - FALLA HEPATICA.	1	12.5	12.5
Total	8	100.0	100.0



El 62.5% de los pacientes incluidos en el estudio, tenían criterios para la realización de trasplante hepático al momento de su ingreso a la Unidad de terapia intensiva pediátrica con Encefalopatía grado III y IV en 7 pacientes, tres de los 8 pacientes pudieron ser excluidos del trasplante por su etiología infecciosa, de los cuales 2 sobrepasaban la edad de 10 años dentro de los criterios de King's College. La bilirrubina al ingreso variaba de 9.1 hasta 37.04, así mismo los tiempos de protrombina con variación desde 25.3 hasta 66.4.

INDICACIONES TRASPLANTE HEPATICO

	edad	encefalopatía (grado)	etiología	tratamiento médico	trasplante	BT	TP
válidos 1	2	II	indeterminado	MARS	NO	16.73	25.3
2	2	IV	indeterminado	MARS	THDVR	37.04	66.4
3	4	IV	indeterminado		THDVR	9.1	36.3
4	10	IV	indeterminado	MARS	THDC	12.15	37
5	11	III	VHA	MARS	NO	19.19	41.7
6	11	IV	VHA	MARS	NO	14.59	58.6
7	6	IV	indeterminado	MARS	THDVR	18.55	53.1
8	0.9	IV	VHA	MARS	NO	15.97	32.4

Los pacientes que sobrevivieron a la falla hepática fulminante son 4 pacientes de los cuales 3 se les realizó trasplante hepático y uno únicamente manejo médico. El tipo de trasplante hepático realizado en estos pacientes fue en 2 pacientes de donador vivo relacionado (66.6%) y en uno de ellos de donador cadavérico (33.3%).

trasplante hepático

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	donador vivo relacionado	3	75.0	75.0	75.0
	donador cadavérico	1	25.0	25.0	100.0
Total		4	100.0	100.0	100%

De los pacientes estudiados se contempla que el 50% de los pacientes recibió manejo quirúrgico con trasplante hepático, los cuales 3 de ellos se llevó a cabo mediante la técnica de donador vivo relacionado, mediante la segmentectomía del donador de lóbulo hepático derecho.

En el trasplante hepático de donador vivo relacionado, los tiempos de isquemia fría van desde los 30 minutos hasta los 472 minutos. Tiempo de isquemia caliente fue desde un minuto hasta 7 minutos en el paciente con trasplante de donador cadavérico, la fase anhepática fue de los 13 minutos hasta los 40 minutos en un paciente, y el sangrado fue de los 750 mililitros hasta los 6000 mililitros dependiendo del tipo de trasplante.

Tiempos en trasplantes

		tipo trasplante	TIF (min)	TIC (min)	Fase anhepática (min)	Sangrado (ml)
Válidos	1	THDVR	174	2.0	13.0	2000.0
	2	THDC	472	7.0	40.0	6000.0
	3	THDVR	35	1.0	23.0	750.0
	4	THDVR	30	3.0	15.0	750.0

Los cuatro pacientes, posterior al trasplante hepático, reciben manejo inmunosupresor con metilprednisolona y posterior inicio de prednisona, tacrolimus y micofenolato a dosis habituales.

El manejo antibiótico postoperatorio es obligatorio iniciando con doble o triple esquema antibiótico con cefalosporina de 2nda generación, amino glucósido y metronidazol.

De los pacientes trasplantados las complicaciones en el tiempo establecido de seguimiento se presentaron:

En el rubro de complicaciones inmunológicas dos de los pacientes trasplantados presento un evento de rechazo, uno de presento a los 19 días del trasplante, considerado por esta causa como rechazo agudo, y el segundo paciente lo presento a los 10 meses de trasplante contemplado ya como rechazo crónico al injerto hepático.

Rechazo del injerto hepático.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	6	75.0	75.0	75.0
	SI	2	25.0	25.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

En las complicaciones infecciosas, se presentaron: un paciente presento infección por Virus de Epstein Barr a los 11 meses de trasplante, siendo este el caso del trasplante hepático de donador cadavérico, un segundo paciente con trasplante THDVR, presento durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, sepsis por pseudomona aeruginosa y enterobacter cloacae a los 15 y 20 días del trasplante respectivamente, los cual lo hizo meritorio de manejo con Imipenem y linezolid. El tercer paciente presento sepsis nosocomial a los 6 días del trasplante con escherichia coli como germen aislado en hemocultivos periféricos.

Infección

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	6	75.0	75.0	75.0
	PSEUDOMONA AERUGINOSA- ENTEROBACTER CLOACAE	1	12.5	12.5	87.5
	VEB	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Sepsis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	E COLI	1	12.5	12.5	12.5
	NO	7	87.5	87.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

En el rubro de las complicaciones quirúrgicas se presentaron las siguientes:

Complicaciones vasculares: un paciente de los operados de trasplante hepático presentó trombosis en la vena cava inferior y vena iliaca interna izquierda, el cual por las condiciones de gravedad no se le ofreció manejo al momento del diagnóstico, un segundo paciente presentó solo estenosis a nivel de la vena cava inferior en el sitio de la anastomosis venosa, además de presentar aneurisma en la vena porta reportado por estudios de imagen. No se presentó ningún evento en el tiempo de estudio de trombosis arterial ni portal.

Un paciente de nuestro estudio en seguimiento presentó al año del trasplante un evento de sangrado de tubo digestivo alto, con reporte de varices esofágicas, siendo candidato a endoscopia con ligadura de las varices.

Dentro de las complicaciones biliares, un paciente presentó un absceso peri hepático, el cual ameritó re intervención quirúrgica a los 14 días del trasplante hepático (THDVR) con drenaje de absceso, con realización de remodelación de la derivación bilio-digestiva, toma de biopsia hepática y colocación de sonda en T. Y un segundo paciente presentó a los 11 meses del trasplante (THDVR) un evento de ictericia reportando a su

estudio obstrucción en el flujo biliar, por lo que fue meritorio la realización de Re intervención para remodelación de derivación bilio-digestiva.

Complicaciones biliares

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	COLECCIÓN PERIHEPÁTICA	1	12.5	12.5	12.5
	NO	6	75.0	75.0	87.5
	OBSTRUCCIÓN BILIAR	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

REOPERACIONES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	6	75.0	75.0	75.0
	REMODELACION BILIODIGESTIVA CON DRENAJE DE ABSCESO	1	12.5	12.5	87.5
	REOP REMODELACION BILIODIGESTIVA	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

DISCUSIÓN:

La falla hepática fulminante continúa siendo una entidad en pediatría que, si bien su frecuencia es baja, su mortalidad es importante, la cual paulatinamente se ha ido disminuyendo con el estudio y manejo oportuno de esta enfermedad, tanto médico como el desarrollo cada vez mayor del trasplante hepático.

La edad reportada en nuestro estudio es similar a estudios reportados en la literatura. Nuestra población que curso con esta patología es de predominio masculino en un 62.5%, a comparación de lo reportado en la literatura en donde la frecuencia se inclina más hacia el sexo femenino. La etiología de la enfermedad es similar a lo reportado en la literatura en donde el predominio fue indeterminado con un 62.5% y Virus de hepatitis A en el 37.5%. similar a lo reportado en estudios monocentricos y multicentricos como estudio Bicetre y PALF en 2006 y 2008 respectivamente. ^(7,8,12,,13)

Dentro de los pacientes incluidos en nuestro estudio, la mortalidad global del estudio fue del 50%, sin embargo, sigue siendo mayor la mortalidad de la enfermedad en pacientes que solo fueron sometidos a tratamiento médico, en donde el 75% de los pacientes fallecieron, contra los pacientes trasplantados en donde solo un paciente falleció secundario a complicaciones posteriores al trasplante hepático. Comparándolo con estudios publicados como Gilbert et,al en 2017, en donde el 41% tuvo mejoría con tratamiento específico o espontaneo sin embargo es una mayor población y con inclusión de pacientes con patología hepática previa. ^(8,27)

El tratamiento médico de la falla hepática fulminante además del habitual para el manejo de los síntomas asociados en la enfermedad el cual se aplicó a todos los pacientes, es fundamente hoy en día el uso del MARS como sistema de detoxificación del hígado, mientras se espera la regeneración del hígado o como puente de tratamiento mientras existe la aparición de un donante adecuado para el trasplante. ⁽³¹⁾

Dentro del manejo del trasplante hepático en pacientes pediátricos se realizó de forma correcta, ingresando a los pacientes que estaban dentro de los criterios para trasplante hepático a la alerta cero. Sin embargo, por la disminuida capacidad para captar un órgano de donador cadavérico adecuado para la población pediátrica en México, se

optó por la realización del trasplante de donador vivo relacionado en un 75% de los casos trasplantados.

Dentro de las complicaciones presentes en nuestro estudio equiparables con estudios realizados con anterioridad, obtuvimos que dentro de las complicaciones inmunológicas el rechazo agudo se presentó en un solo paciente y el rechazo crónico en la misma proporción (25%), esto en relación al estudio realizado por Basturk A, et al. En 2016 en donde estudiaron 62 pacientes pediátricos con trasplante de hígado, sin distinción de causa de la falla hepática, reportaron la presencia de rechazo agudo en un 34% siendo este la complicación más frecuente y el rechazo crónico en 4.9% en segundo lugar de frecuencia. ⁽²⁸⁾

En las complicaciones infecciosas, se presentó infección por VEB en un paciente relevante por nuestro volumen de pacientes a un 25%, en comparación con Basturk et.al en donde se reportó una frecuencia del 6.5% dentro de su estudio realizado en un lapso de 19 años. Dentro de las complicaciones quirúrgicas lo más frecuente fueron las relacionadas con complicaciones biliares, en donde se reporta un paciente con fuga biliar y formación de colección peri hepática y otro paciente con síndrome colestásico por obstrucción del flujo biliar siendo esto un 50% de los pacientes, equiparable con lo reportado en la literatura que abarca un 42% de los casos. ⁽²⁸⁾

Las complicaciones vasculares tienen menos significancia en donde ninguna paciente de los trasplantados presento trombosis arterial y solo uno presento trombosis venosa en vena cava inferior.

De acuerdo a los resultados se sugiere:

1.- Uso del sistema MARS en pacientes con falla hepática fulminante, ya que, si bien no es un tratamiento definitivo para la mejoría del paciente, si es un sistema de detoxificación y de estabilidad para la realización del trasplante hepático en las siguientes horas.

2.- Tener un sistema de capacitación continua para todo el personal que está en contacto con los pacientes sometidos a trasplante hepático, ya que esto es clave para el éxito en este tipo de manejo tan complejo.

3.- En México existe poca información acerca del trasplante hepático pediátrico, por lo que este estudio es una base de planificación para continuar con la investigación de los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento.

4.- El Instituto Mexicano del Seguro Social tiene un censo cercano a los 18,700,000 derechohabientes en el 2018, y hasta el censo del INEGI del 2015 atiende a cerca del 40% de la población mexicana, por lo que debe de seguir estando a la vanguardia para el manejo de este tipo de patologías. ^(29,30)

CONCLUSION:

La morbilidad en nuestros pacientes trasplantados de hígado secundario a falla hepática fulminante es equiparable discretamente a lo reportado en la literatura, aunque no existe un estudio en donde solamente se traten pacientes con dicha patología, esto debido a que las series se vuelven cortas por la poca frecuencia de la enfermedad. La importancia de esto se basa en el conocimiento que el tratamiento Gold estándar para la falla hepática fulminante es y seguirá siendo el trasplante hepático, y con el adecuado conocimiento, coordinación de los servicios, referencia oportuna y manejo médico-quirúrgico por grupo experto hacen que las complicaciones y mortalidad disminuyan. La vigilancia de nuestros pacientes fue la adecuada debido a que no se presentó mortalidad posterior al egreso de la terapia intensiva pediátrica.

Las complicaciones reportadas en nuestro estudio son menos a lo reportado en la literatura sin embargo esto no es de importancia por la poca cantidad de pacientes en nuestro estudio.

Este estudio es base para continuar investigando acerca de la evolución de los pacientes sometidos a trasplante hepático por falla hepática fulminante y compararlos con pacientes trasplantados por otras patologías para así tener un dato más certero, acerca de la evolución de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Flores C. J. Falla hepática aguda. En: Flores C.J., Gonzalez O.B. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas en niños. Diagnostico y tratamiento. 1ra ed. México; Corinter; 2017. p 271-285.
2. Nadalin S, Heuer M, et. al. Paediatric acute failure and transplantation: The University of Essen experience. *Transplant International*. 2007;20:519-527.
3. Squires RH Jr, Shneider BL, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;23 (148-154).
4. Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Seminar Liver Dis* 2008; 28 (153).
5. Squires RH, Alonso EM. *Acute liver failure in children*. En: *Liver Disease in Children*, 4th ed, Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Cambridge University Press, New York 2012, p. 71-79.
6. Varela-Fascinetto G. Trasplante hepática en niños. *Rev. invest. Clin*. 2005;57 (2): 273-282.
7. Kaur S, Kumar P, Kumar V, Sarin SK, et al. *Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children*. *Indian Pediatrics* 2013;50: 677-679.
8. Gilbert P. JJ, Jordano M.B., Rodríguez S.M. Etiología, resultados e indicadores pronósticos del fallo hepático agudo pediátrico. *An Pediatr [Internet]* 2017 [citado en 07 Jun 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.017>
9. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, et.al. *Insuficiencia hepática aguda pediátrica. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46(1): 52-70
10. DiPaola F, Grimley M, Bucuvalas J. Pediatric acute liver failure and immune dysregulation. *J Pediatr* 2014; 164:407.
11. Egtesad B. Kelly D. Fung J. Liver transplantation in children. En: *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Egtesad B. Kelly D. Fung J. 78: 8va ed. Saint Louis, Saunders; 2016. p. 962-976.
12. Reyes-Cerecedo, A. et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría. *Rev. Mex. Pediatr*. 2017; 84 (3); 120-128.

13. Devictor D, et al. Acute liver failure in children. *Clinics Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 35, 430-437.
14. Sze Y. et al. Pediatric Liver Transplantation for Metabolic Liver Disease: Experience at King's Collage Hospital. *Transplantation*, 2009; 87(2); 87-93.
15. Lu, B. Et al. Evaluation of the Liver injury Unit Scoring System to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr* . 2013 May ; 162(5): 1010–6.
16. Kirnap M. Et al. Liver transplant for fulminant hepatic failure: A single-center experiencia. *Exp. Clin. Transplant*. 2015 (4):339-343.
17. Jara P. Leal N. Lopez-Santamaria M. Técnica quirúrgica estándar. En: *Trasplante hepático en niños*. 2006. Argon Madrid, España.
18. D'Agostino D. Diaz S. Et al. Managment and Prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14: 262-269.
19. Mendizabal M. Silva M. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (4): 1523-1531.
20. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
21. Mcdiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An Overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transpl*. 2004; 8: 284–94.
22. Couinaud C. Les envelopes vasculobiliares de foie ou capsule de Glisson. Leur interet dans la chirugie vesiculaire, les resections hepaticues et l'ábord du hile du foie. *Lyon Chir* 1954; 49: 589.
23. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*. 1982; 6: 3–9.
24. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies "Réglées" in liver surgery. *World J Surg*. 1982; 6: 10–24.
25. Brown A, Williams R. Immediate postoperative care. En: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, p. 131–62.

26. Reglamento de la ley general de salud en materia de trasplantes, Diario oficial de la federación. 26/03/2014. México.
27. Jiménez G.J. Polo M.B. Donat A.E. Fallo hepático agudo. En: Protocolos diagnosticos-terapeuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNP. AEP. 2010, 2ª ed. Ergon. 197-204.
28. Basturk A. Yilmaz A, Sayar E, et al. Pediatric Liver Transplantation: Our experiences. Eurasian J Med. 2016;48:209-12.
29. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet] [consultado 01 Agos. 2018], Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/>
30. Instituto Mexicano del Seguro Social. Puestos de trabajo afiliados al Instituto del seguro social (IMSS) al mes de Enero 2017. 0.35/2017. [Internet][consultado 01 Agos.2018] Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201702/035>.
31. Flamm S.L. Yang Y. Et. al. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and management of acute liver failure. Gastroenterology 2017;152:644-647.

ANEXO 1.

Hoja de recolección de datos.

Nombre:			
NSS:			
Edad:		Sexo:	
peso:			
Fecha de ingreso a la terapia intensiva:		Días estancia UTIP	
Fecha de egreso de la terapia intensiva:			
Motivo de egreso de la terapia intensiva:	Mejoría () defunción ()		
Motivo de defunción:	a) Choque séptico. () b) Hemorragia cerebral () c) Hemorragia pulmonar () d) Hemorragia tubo digestivo () e) Falla orgánica múltiple ()		
Causa de falla hepática:	1. indeterminado () 2. metabólica () 3. infecciosa () 4. toxinas. ()		
Tipo de tratamiento recibido:	Medico () Trasplante hepático ()		
En caso de trasplante: ¿qué tipo de donador fue?	THDVR () THDC ()		
¿Paciente se re opero?	Si () no () Causa:		
Sangrado:	Si () no ()	método de identificación	Cantidad: _____ml
TROMBOSIS PORTAL	SI () NO ()	TROMBOSIS ARTERIAL	SI () NO ()
	Tiempo de aparición:		Tiempo de aparición:
Infección	Si () no () Tipo de infección: germen aislado:		
Sepsis:	Si () no ()		
Complicaciones biliares	Fuga biliar		
	Colección intra-abdominal:		
Rechazo de injerto	Si () no () tiempo de aparición:		