



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA**

**Análisis de factores predictivos de mortalidad en pacientes con falla hepática aguda
en un hospital pediátrico en los últimos 10 años**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

Guillestegui Rodríguez Yesica

Residente de tercer año

Firma: _____

Correo electrónico: Yes.guillestegui.r@gmail.com

ASESOR PRINCIPAL: (METODOLÓGICO)

Dra. Sánchez Medina Eneida

Infectóloga Pediatra

Firma _____

COASESOR (EXPERTO Y ESTADÍSTICO)

Dra. González Romano Ma. Berenice

Gastroenteróloga Pediatra

Firma _____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HIT/CI/2021/05

San Matías Tepetomatitlán Tlaxcala a 10 julio 2023

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES GENERALES.....	2
ANATOMÍA HEPÁTICA.....	2
FISIOLOGÍA HEPÁTICA:.....	3
<i>Formación de bilis</i>	4
<i>Metabolismo</i>	5
<i>Coagulación</i>	7
<i>Regeneración</i>	8
FALLA HEPÁTICA AGUDA PEDIÁTRICA (FHAP).....	10
<i>Etiología</i>	11
<i>Clasificación</i> :.....	15
<i>Tratamiento</i>	16
PRONÓSTICO.....	18
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	19
FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD EN LA FALLA HEPÁTICA AGUDA.....	19
TIEMPO DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:.....	19
ESCALAS PRONÓSTICAS.....	19
<i>Unidades de daño hepático (UDH)</i> :.....	19
<i>Enfermedad hepática en estadio final pediátrico (PELD)</i>	20
<i>Escala SOFA</i>	20
JUSTIFICACIÓN.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
OBJETIVO GENERAL.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.....	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	24
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	24
ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	24
DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	25
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.....	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
RESULTADOS.....	30
ANÁLISIS.....	31
CONCLUSIÓN.....	32
ANEXOS.....	33
REFERENCIAS.....	35

Introducción

La falla hepática aguda definida como la evidencia de daño hepático agudo sin evidencia de enfermedad hepática crónica, con evidencia bioquímica con alteración de transaminasas y bilirrubinas, que además cursa con evidencia clínica y bioquímica de disfunción hepática grave que cursa con coagulopatía no corregible de base hepática con INR mayor o igual a 1.5, asociado a encefalopatía o INR mayor a 2.0 sin datos de encefalopatía; es una enfermedad con un pronóstico malo si no se corrige la causa rápidamente y si ante la progresión no se realiza trasplante hepático.

En el Hospital Infantil de Tlaxcala se estudió la evolución de los pacientes con el diagnóstico antes mencionado, con la finalidad de encontrar factores predictores de mortalidad. Se analizó los 10 años previos, y en los resultados, no se encontró una correlación precisa en los pacientes que fallecieron con las escalas aplicadas, sin embargo, el paciente que sobrevivió presentó las tres escalas con un puntaje inferior al corte, lo que sugiere que se requiere de una muestra mayor de pacientes para poder realizar una correlación que nos proporcione resultados con significancia estadística, además se encontró que la evaluación inicial de estas escalas indicaban baja mortalidad, sin embargo la aplicación de estas escalas de forma progresiva (cada 8 horas), se podría evaluar la tendencia de la mismas, lo cual requeriría que estos parámetros pudieran ser medidos a cualquier hora y de forma expedita, ya que aportaría información útil y permitiría realizar intervenciones de forma más oportuna.

Antecedentes generales

La importancia del hígado es remarcada desde la antigüedad, se encuentra información de su existencia desde tiempos bíblicos, donde era considerado por los babilonios (2000 años a.c.) como el asiento del alma. (1)

Anatomía hepática.

Después de la piel, el hígado es el órgano más grande del cuerpo, con un peso aproximado de 1550g. La ubicación en la cavidad abdominal es el cuadrante superior derecho, debajo del diafragma, protegido aún por la caja torácica, conservando su posición por la presencia de varios ligamentos; como el redondo, que es un remanente de la vena umbilical obliterada. (1)

Anatómicamente el hígado se divide en dos lóbulos, derecho e izquierdo; el lóbulo derecho llega a constituir generalmente un 60-70% de la masa hepática. Se encuentra dividido en 8 segmentos, los que Cuinaud describió inicialmente a principio del decenio de 1950, numerándolos en sentido contrario al de las manecillas del reloj, iniciando con el caudado al cual denominó segmento I. (1)

El hígado se encuentra irrigado por dos grandes vasos, la arteria hepática y la vena porta. La arteria hepática se origina del tronco celiaco (que da origen a arterias gástricas izquierda, esplénica y hepática común), suministra casi 25% de la irrigación, y la vena porta formada por la confluencia de la vena esplénica y de la vena mesentérica superior se encarga de irrigar el casi 75% restante. (1)

Existen 3 venas hepáticas (derecha, media e izquierda) de las cuales, la vena hepática derecha drena los segmentos V a VIII; la vena hepática media drena los segmentos IV, V y VIII y la vena hepática izquierda drena los segmentos II y III. El lóbulo caudado es singular, debido a que vierte su contenido directamente a la vena cava inferior. El hígado además cuenta con unas venas hepáticas cortas, de localización variable, que entran directamente a la vena cava inferior desde el mismo órgano. (1)

Fisiología hepática:

El hígado tiene un espectro extraordinario de funciones, incluyendo procesos como almacenamiento, metabolismo, producción y secreción. (1)

El hígado posee diferentes tipos de células:

- Células de Kupffer: son macrófagos que se encuentran en el sinusoides hepático, se encargan principalmente del tratamiento de los organismos microbianos, enzimas, células tumorales, antígenos y complejos inmunitarios. Son el lugar principal de eliminación de las endotoxinas.
- Células esterales: en ellas se almacena la vitamina A, las grasas y adipocitos, estas se encuentran entre el endotelio y los hepatocitos (espacio de Disse).
- Células endoteliales: poseen receptores que posibilitan la endocitosis de las sustancias como LDL y ácido hialurónico.
- Hepatocitos: el 60% de las células en el hígado son hepatocitos, se encuentran organizadas en trabéculas o laminillas.(2)

La unidad básica funcional del hígado es el lobulillo hepático, es una estructura cilíndrica de varios milímetros de longitud y de 0.8 a 2mm de diámetro. El hígado humano contiene de 50,000 a 100,000 lobulillos. Este está constituido alrededor de una vena central o centrolobulillar que desemboca en las venas hepáticas y luego en la vena cava. El lobulillo está en esencia compuesto de múltiples placas celulares hepáticas que se alejan de la vena central como los radios de una rueda.(3)

El hígado posee un elevado flujo sanguíneo y unas resistencias vasculares reducidas. Cada minuto llegan a los sinusoides hepáticos, desde la vena porta, cerca de 1050 ml de sangre y desde la arteria hepática 300 ml más, lo que representa un total de 1350 ml/min aproximadamente, correspondiendo a un 27% del gasto cardíaco en reposo. La presión en la vena porta a su llegada al hígado se acerca a 9 mmHg y la de la vena hepática que sale del hígado para terminar en la vena cava es de 5 mmHg aproximadamente. Esta diferencia de presión significa que la resistencia al flujo sanguíneo a través de los sinusoides hepáticos suele ser muy baja.(3) (4)

El hígado secreta bilirrubinas y controla la composición del plasma. En un inicio catalogado como una glándula digestiva, ha adquirido funciones de regulación del flujo de energía, y de nutrientes hacia los tejidos, y la preparación la excreción de residuos.(3)

Se encarga de mantener en el plasma el patrón de concentraciones de componentes inorgánicos y orgánicos, lo que es distintivo en cada especie; además provee energía fundamental: glucosa para el cerebro y acetoacetato para el músculo. También se encarga de sintetizar la mayoría de las proteínas del plasma. La albúmina se une a la bilirrubina y otras sustancias; fibrinógeno y enzimas de la cascada de coagulación. La bilirrubina es conjugada y excretada en la bilis, acompañada de sales biliares, colesterol y fosfolípidos. También tiene funciones de defensa, las células de Kupffer previenen la entrada de bacterias y antígenos al sistema sanguíneo y el complemento ayuda a diversas reacciones inmunitarias. (3)

Formación de bilis

Una de las muchas funciones del hígado es secretar bilis en cantidades que oscilan entre 600 y 1000 ml/día.

La bilis tiene dos funciones importantes en la digestión y la absorción de grasas, ya que:

- 1) Convierten las grandes partículas de grasa de los alimentos ingeridos a partículas diminutas para que puedan actuar sobre ellas las lipasas que se secretan en el jugo pancreático.
- 2) Ayudan a la absorción de los productos finales de la digestión a través de la mucosa intestinal.

Además, la bilis sirve como fuente de excreción de muchos residuos ya no importantes para la sangre, incluyendo principalmente la bilirrubina, que es el producto final de la destrucción de la hemoglobina.

La bilis es secretada del hígado gracias a los hepatocitos, que son células metabólicas que se encargan de secretar la porción inicial, que contiene grandes

cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Después la bilis comienza a fluir a través de los canalículos biliares que están localizados entre los hepatocitos.

Posteriormente, la bilis fluye por los canalículos hacia los tabiques interlobulillares, donde estos canalículos desembocan en los conductos biliares terminales, y estos se unen en conductos progresivamente mayores hasta que terminan en el conducto hepático y el colédoco. De estos conductos, la bilis se vierte directamente al duodeno o es derivada durante minutos a horas hacia la vesícula biliar a través del conducto cístico.

Mientras la bilis se encuentra pasando a través de los canalículos, se le va añadiendo una segunda porción de secreción, que se constituye por una solución acuosa de iones sodio y bicarbonato secretados por las células epiteliales, que son las células que se encuentran revistiendo los conductos y conductillos. Esta segunda secreción casi duplica la cantidad total de bilis y es estimulada por la secretina, quien promueve la liberación adicional de iones de bicarbonato, que es añadido con el fin de neutralizar el ácido que llega al duodeno procedente del estómago.

La bilis es continuamente secretada por los hepatocitos, pero la mayor parte de esta es almacenada en la vesícula biliar hasta que es requerida por el duodeno. La capacidad máxima de la vesícula biliar es de solo 30 a 60ml. Sin embargo, la cantidad de bilis que puede almacenar es de aproximadamente 450 ml, debido a que la mucosa de la vesícula absorbe continuamente agua, sodio, cloruro, entre otros electrolitos.

Gran parte de esta absorción depende del transporte activo de sodio a través del epitelio de la vesícula, de esta forma la bilis se concentra casi 5 veces, alcanzando un máximo de 20 veces en algunas ocasiones. (3)

Metabolismo

Entre lo más relevante es el procesamiento de nutrientes absorbidos del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. Cuando nos encontramos en ayuno,

el hígado se encarga del suministro suficiente de glucosa al sistema nervioso central, ya que el hígado puede producir glucosa a través de la glucogenólisis, donde se desdobra glucógeno y también a través de síntesis de glucosa nueva a través de la gluconeogénesis a partir de precursores diferentes de los carbohidratos, como lactato, aminoácidos y glicerol. En el estado postprandial, el exceso de glucosa circulante es retirado mediante la síntesis de glucógeno o mediante la glucólisis y lipogénesis. (3)

Metabolismo de lípidos:

Otra de las funciones es el metabolismo de lípidos a través de la formación de la bilis y la producción de colesterol y ácidos grasos. La forma en la cual ocurre el metabolismo de las proteínas, ocurre en el hígado a través de la desaminación de aminoácidos, esto da origen a la producción de amoníaco y diversas proteínas.(1)

Almacenamiento de vitaminas:

A parte de las funciones metabólicas mencionadas, también se encarga del almacenamiento de las vitaminas. La vitamina A es la que más se deposita en el hígado pudiendo prevenir su carencia hasta 10 meses y también existen grandes cantidades de vitamina D y B12, las cantidades de vitamina D bastan para evitar carencia durante 3-4 meses y las de vitamina B12 por lo menos un año.(3)

Degradación de hormonas:

Los hepatocitos degradan a las hormonas y posterior a esto las trasladan al canalículo biliar. Luego alcanzan la luz del tubo digestivo y se digieren.(2)

Destoxificación de toxinas y fármacos:

El hígado depura muchos fármacos y segrega bilirrubina. En el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos existe una enzima llamada oxidasa de acción mixta. Esta metila, conjuga y oxida distintos fármacos y toxinas y de esta forma los inactiva.(2)

Coagulación.

El hígado se encarga de la producción de sustancias de la coagulación en la sangre, tales como el fibrinógeno, la globulina aceleradora, el factor VII entre otros. Los procesos metabólicos para la síntesis de algunas de estas sustancias en el hígado, en particular la protrombina y los factores VII, IX y X, exigen la presencia de vitamina K. Si falta la vitamina K, las concentraciones de todas estas sustancias disminuyen de manera notable, con lo que casi se impide la coagulación de la sangre.(3)

La pérdida sanguínea de los vasos lesionados es prevenida por la hemostasis, un proceso complejo que es estrechamente regulado por la generación de trombina y el depósito de fibrina (también llamado coagulación); este proceso es regulado por los factores pro-coagulantes (del factor XII hasta el fibrinógeno) que están en contrapeso con los factores anticoagulantes (antitrombina, proteína C, proteína S, inhibidor de la vía de factor tisular) el balance entre los factores pro y anticoagulantes previene la generación no requerida de trombina y depósito de fibrina ante condiciones fisiológicas. (3)(5)

En los pacientes con cirrosis y falla hepática, muy a menudo demuestran alteraciones de laboratorio en las pruebas clásicas de coagulación, tales como protrombina o índice internacional normalizado. Sin embargo la experiencia clínica combinada con la información disponible ha concluido que el sistema de coagulación es significativamente alterado en ambas direcciones, tanto pro-coagulante como anticoagulante, resultando en un sistema cuyo balance puede ser muy fácilmente alterado por factores intrínsecos y extrínsecos, los cuales pueden resultar en falla tanto en la hemostasia como en la trombosis. (6)

La hemostasia primaria ocurre después de que la pared del vaso se ha dañado y expuesto al factor tisular (FT). Las plaquetas son activadas y reclutadas para formar un tapón plaquetario y se adhieren a través de la interacción con los receptores del factor de von Willebrand, factor VIII y glucoproteína IIb/IIIa. La superficie fosfolipídica aniónica negativa de las plaquetas activadas provee el sustrato para la hemostasia secundaria a través de la iniciación de la cascada de coagulación y la formación

temprana de trombos. Las interacciones iniciales entre el FT y el factor VII activan a los factores IX y X. Entonces el factor Xa con el factor V convierte protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, y el factor XIII activado (expresado en fibrina) genera enlaces cruzados con la fibrina, proveyendo un coágulo estable y firme.

Este proceso ocurre en vías regulatorias que inhiben coagulación. La proteína C es un importante efector que es activado en presencia de trombomodulina unida al endotelio. Después la proteína C activada, degrada Va y VIIIa, de este modo se impide la formación futura de trombos. El sistema fibrinolítico remodela el trombo y degrada la fibrina.

Los hepatocitos sintetizan la mayoría de las proteínas en el sistema de coagulación. Por lo tanto, la falla hepática aguda y crónica pueden alterar la producción de plaquetas y proteínas pro y anticoagulatorias.

El epitelio hepático se compone sobre todo por hepatocitos y colangiocitos, el 75-85% corresponde a hepatocitos. Ellos intervienen en el metabolismo de medicamentos, síntesis de proteínas y secreción de bilirrubinas. El árbol biliar es una estructura ramificada tridimensional que se encuentra alineada por colangiocitos, para formar redes tubulares. Estas redes transportan bilis para su almacenamiento en la vesícula biliar y hacia el duodeno para el metabolismo de las grasas. El hígado es relativamente quiescente comparado al epitelio de otros órganos, como la piel y el intestino, la vida media promedio de un hepatocito varía entre 200-400 días. Se cree que el hígado tiene un sistema regenerativo de dos niveles, donde los hepatocitos proliferan y regeneran el hígado cuando hay un daño agudo y las células ovales se encargan del proceso de regeneración durante el daño hepático crónico, cuando la proliferación de hepatocitos está dañada. (3)

Regeneración

El hígado tiene una gran capacidad de regeneración de los hepatocitos. Esta está demostrada cuando existe un daño agudo hepático, donde los hepatocitos inician una serie de caminos para restaurar la masa perdida. Se estima que el mecanismo

de regeneración es la proliferación de hepatocitos; algunos estudios muestran que se desarrolla una hipertrofia de hepatocitos, lo cual contribuye a la proliferación para compensar la pérdida de masa hepática. Este proceso regenerador no promueve el nuevo crecimiento de los lóbulos originalmente resecaados o perdidos, pero el reemplazo de la masa original ocurre en los lóbulos remanentes. (3)

La existencia de este potencial regenerador en las células progenitoras hepáticas o células ovals es aún debatible, ellas son una subpoblación de células en el hígado que se caracterizan por una forma ovalada y grandes núcleos y citoplasma cuando la proliferación de hepatocitos es inhibida. La expansión de las células ovals se ha observado en estudios de modelos de ratones con daño hepático crónico donde se inhibe la proliferación de hepatocitos mediante la administración de 2-acetaminofluoreno, entre otras sustancias. Particularmente la contribución de las células ovals, se ha remarcado en estudios que muestran mutaciones de ADN mitocondrial compartido entre las células ovals y los nódulos regenerativos en pacientes cirróticos, sugiriendo su origen común. (6)

Esta regeneración es realmente rápida, comprobado de 5 a 7 días en las ratas; durante esta regeneración, se cree que los hepatocitos se reproducen una o 2 veces y cuando se alcanza el tamaño y volumen original, los hepatocitos revierten a su estado quiescente habitual. El control de esta rápida regeneración del hígado se debe aparentemente al factor de crecimiento hepatocítico, que es esencial para la división y crecimiento de las células hepáticas. Este factor de crecimiento hepatocítico, lo producen las células mesenquimatosas del hígado y otros tejidos, pero no por los hepatocitos. Cuando hay una hepatectomía parcial, los niveles sanguíneos de este factor se elevan mas de 20 veces. Otros factores que influyen en esta regeneración son, el factor de crecimiento epidérmico, las citocinas como factor de necrosis tumoral e interleucina 6.(3)

Cuando el hígado adquiere su tamaño original, se termina esta diferenciación hepatocítica y se cree que el factor de crecimiento transformante B es el responsable de su detención, ya que es un potente inhibidor de la proliferación de los hepatocitos y es una citocina que es secretada por las células hepáticas.(3)

Falla Hepática Aguda pediátrica (FHAP)

La definición de FHAP ha tenido un largo proceso, lleno de cambios, en un principio, la definición de falla hepática descrita por Trey y Davidson era “el síndrome clínico asociado con necrosis masiva de las células del hígado o a la repentina y severa discapacidad de las funciones del hígado con encefalopatía hepática, desarrollándose dentro de las siguientes 8 semanas posteriores al inicio de los primeros signos de enfermedad”. (3)

Entonces, esa definición tenía varios inconvenientes para su aplicación en niños con falla hepática. Es muy difícil de reconocer y diagnosticar la encefalopatía hepática en población infantil y niños pequeños, sobre todo en los estadios tempranos de la enfermedad. (3)

Se tiene claro que la FHAP se caracteriza por presencia de daño hepático, coagulopatía, ictericia y encefalopatía; en niños es poco común, pero con desenlace fatal, hasta en un 70% (7)

Se encuentra descrito que la falla hepática puede presentarse sin evidencia clínica de encefalopatía. Secundariamente la presencia de coagulopatía incorregible es un importante, consistente y confiable hallazgo en los niños con falla hepática irreversible, incluso en ausencia de encefalopatía hepática.(8)(9)

También, la FHAP puede presentarse en pacientes menores a 8 semanas de edad e incluso durante los primeros días de vida extrauterina. Finalmente, la FHAP puede ser la primer manifestación de una enfermedad metabólica subyacente asociada con un grado variable de daño hepático crónico, como el síndrome de Reye, la enfermedad de Wilson y otros errores innatos del metabolismo.(8)

Ante toda esta información que generaba discordancia, y ante la necesidad de establecer una definición mas apropiada para la etapa pediátrica, el grupo de Hepatología pediátrica del King College en Londres, Inglaterra, propuso la definición de FHAP en niños como “un trastorno multisistémico en el cual se encuentra una severa discapacidad de las funciones hepáticas, con o sin encefalopatía hepática,

que es asociada a necrosis hepatocelular en un paciente que no esta reconocido con enfermedad hepática crónica subyacente”. Posteriormente los miembros del grupo de estudio de FHAP pediátrica, realizaron un estudio multicéntrico y multinacional donde aplicaban dicha definición a través de un conjunto condiciones clínicas y parámetros bioquímicos, estableciendo las siguientes condiciones para establecer el diagnóstico:

- 1) Evidencia de daño hepático agudo sin evidencia de enfermedad hepática crónica, con evidencia bioquímica con alteración de transaminasas (AST, ALT) y/o bilirrubinas.
- 2) Evidencia clínica y bioquímica de disfunción hepática grave con lo siguiente:
 - A) Coagulopatía no corregible de base hepática con INR mayor o igual a 1.5 a pesar del uso de vitamina K (aproximadamente un tiempo de protrombina mayor o igual a 15 segundos además de encefalopatía) o
 - B) INR mayor o igual a 2.0 a pesar del uso de vitamina K (aproximadamente un TP mayor o igual a 20 segundos, incluso sin encefalopatía).(8)(10)

Etiología

La determinación de la causa de la falla hepática aguda en niños ha sido tomada de diversas fuentes: reporte de casos, estudios retrospectivos de instituciones específicas, extrapolación de datos en adultos y experiencia personal de diversos autores. Por consecuencia, el entendimiento de las causas, ha sido obstaculizado por la diferencia de las definiciones utilizadas en cada lugar; sin embargo, las causas mas frecuentemente encontradas podrían ser agrupadas en amplias categorías que incluyan: infecciones, choque, disregulación inmune, toxinas y medicamentos, desórdenes metabólicos y otras causas menos frecuentes como la enfermedad de almacenamiento neonatal. (8)

Históricamente en países en desarrollo, se habia encontrado que la causa más frecuente es debida a heptitis viral, sin embargo ahora se ha visto un incremento en el número de causas metabólicas, genéticas, inmunes y medicamentosas, sin

embargo aún hasta en un 45% de los casos, no se encuentra una causa específica.(11) (12)

Las causas son muy heterogéneas y dependen de la edad, sin embargo, hasta un 45% de los casos no se encuentra causa y se agrupan bajo el denominador hepatitis no A no G, que son las mas frecuentes en la edad pediátrica. Esta cursa con un largo periodo de tiempo entre la ictericia y la encefalopatía, tiene una alta mortalidad y se asocia con frecuencia a anemia aplásica. (13)

La búsqueda de estas causas puede ser más sencilla si se dividen por rangos de edad, como se muestra en la tabla 1, encontrando para menores de un año causas metabólicas como tirosinemia, mitocondriales, enfermedades del ciclo de la urea, galactosemia, fructosinemia; hemocromatosis neonatal, virales como: VEB, CMV, VHS, echovirus y otras no clasificadas como: linfocitosis hemofagocítica, daño isquémico, obstrucción de salida del flujo venoso. (14)(15)

Y en mayores de un año encontramos causas de infección viral: No-A, No-B, VHA, VHB, VEB, CMV, VHS 6, influenza, otras secundarias a medicamentos: paracetamol, isoniacida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina, ácido clavulánico, ácido valproico, halotano, sales de oro, propiltiouracilo, diclofenaco y otros antiinflamatorios no esteroideos, carbamazepina, amiodarona, disulfiram, halotano, sulfas, salicilatos; causas tóxicas: hongos (*Amanita phalloides*), solventes orgánicos, hierbas medicinales (ginseng, valeriana) y las no clasificadas como: enfermedades de Wilson, enfermedad autoinmune, síndrome de Budd Chiari, leucemia, linfoma, linfocitosis, tuberculosis, síndrome de Reye.(7) (14) (16)

Dentro de la hepatitis viral, la evolución suele ser hiperaguda. Entre los mas frecuentes encontramos: VHA, VHB, VHD, herpes virus, CMV, VEB, herpes virus 6, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19, echovirus. (13)

TABLA 1. CONDICIONES ASOCIADAS CON FHAP A DIFERENTES EDADES

EDAD				
ETIOLOGIA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
SÍNDROMES METABÓLICOS	Galactosemia, torosinemia, defectos del ciclo de la urea, hemocromatosis neonatal, desordenes mitocondriales, defectos de la síntesis de ácidos biliares, Niemann-Pick tipo C	IFH, defectos de oxidación de ácidos grasos, defectos en la síntesis de ácidos biliares, defecos mitocondriales, hemocromatosis perinatal, Niemann-Pick tipo C	Enfermedad de Wilson, desordenes mitocondriales, deficiencia de a-1 antitripsina, Síndrome de Reye, Niemann-Pick tipo C	Enfermedad de Wilson, hígado graso en el embarazo, Niemann-Pick Tipo C
INFECCIONES	VHS, adenovirus, echovirus, coxsackie virus, VHB, parvovirus B19, VVZ, CMV, VEB, sarampión	VHA, VHB, NANB, adenovirus, VEB, echovirus, coxsackie virus	Adenovirus, VVZ, otros virus del herpes (CMV, VEB) paramyxovirus, influenza virus, VHA, VHB, NANB	Adenovirus, VVZ, otros herpes virus, paramyxovirus, influenza virus, VHA, VHB VEB, NANB
VASCULAR/ISQUEMICO	Asfixia severa, enfermedad cardiaca congénita, cirugía cardiaca	Miocarditis, asfixia severa, cirugía cardiaca, enfermedad cardiaca congénita	Síndrome de Budd-Chiari, miocarditis, miocardiopatía, postoperados	Síndrome de Budd-Chiari, postoperados, miocardiopatía
MEDICAMENTOS/TOXINAS	Inusual	Acetaminofen, valproato, trimetoprim	Acetaminofen, valproato,	Acetaminofen, valproato, antibióticos

		con sulfametoxazol	antibióticos (ej: trimetoprim con sulfametoxazol, rifampicina) lisinopril, hongos, heliotropo, senecio	(ej: trimetoprim con sulfametoxazol, rifampicina, amoxicilina) lisinopril, hongos, heliotropo, senecio
AUTOINMUNES	No aplica	No aplica	Hepatitis autoinmune	Hepatitis autoinmune
MALIGNIDAD	Leucemia neonatal, linfocitosis hemofagocítica	Linfocitosis hemofagocítica	Linfocitosis hemofagocítica	Linfocitosis hemofagocítica
IFH: intolerancia hereditaria a la fructosa, NANB: Hepatitis no A, no B, VEB: Virus de Epstein Barr, VVZ: Virus varicela zóster				
Obtenido y adaptado de: Mouzaki M, Squires RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. Liver Dis Child Fourth Ed. 2011 Elsevier				

Daño hepático inducido por fármacos

Toxicidad del paracetamol: Al ser uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial, es una de las causas más comúnmente encontradas. Se ha descrito que posterior a un límite de 75mg/kg en niños y adultos 4gr/día, generan una elevación de ALT más de 3 veces el límite normal, cuando se ha consumido durante 4 o más días, con unos niveles séricos dentro de rangos terapéuticos. (11)

Las causas metabólicas y genéticas corresponden aproximadamente un 10% de los casos de FHAP y un 18% de los niños menores a 3 años. A su vez, se ha mostrado que los mecanismos inmunes juegan un papel crítico en la patogénesis del daño hepático en la infancia.

Clasificación:

Actualmente se ha propuesto una clasificación dividiéndose en:

1. Fallo hiperagudo: el cual corresponde a menos de 7 días entre el comienzo de la ictericia y la aparición de la encefalopatía.
2. Fallo agudo: entre 8 y 28 días
3. Fallo subagudo (subfulminante): entre 7 y 12 semanas.
4. Fallo hepático de comienzo tardío: mayor a 12 semanas. (2)

Sin embargo, esta clasificación puede ser modificada, no en tiempo de evolución, sino en las características que definan esta falla hepática, debido a que, de forma inicial, no encontraremos la encefalopatía hepática. Esto es de gran importancia ya que actualmente es muy difícil establecer el diagnóstico, sobre todo en los lactantes, en quienes la encefalopatía es muy difícil de diagnosticar y pudiera no ser evidente de forma clínica, aunque la coagulopatía sea tan grave que comprometa la vida del niño. Por eso, en este grupo etario, la definición más apropiada sería: enfermedad multisistémica infrecuente que cursa con disfunción hepática aguda y grave, necrosis hepatocelular, habitualmente irreversible, que se manifiesta por alteración de la coagulación y con o sin encefalopatía en un paciente sin enfermedad hepática conocida subyacente. La coagulopatía valora la gravedad del cuadro en ausencia de encefalopatía. (2)

La falla hepática en los pacientes pediátricos, cuenta con una serie de características especiales que lo hacen diferente a la población adulta, sobre todo un caso especial que sería el fallo hepático agudo neonatal. (2)

En los recién nacidos con falla hepática aguda, se debe distinguir entre la falla hepática intraútero de la que se desarrolla en el periodo perinatal. Algunos ejemplos del primero incluyen trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, hemocromatosis neonatal, el Niemann-Pick tipo C y las infecciones adquiridas intraútero incluyendo Parvovirus B19. En el grupo perinatal podemos incluir infecciones que se adquirieron en el momento del parto (virus herpes simples o

echovirus) y metabolopatías dependientes y la exposición a determinados nutrientes: galactosemia, tirosinemia o intolerancia hereditaria a la fructosa. ((2)

Tratamiento

Manejo de soporte

El tratamiento específico de la FHAP dependerá de la causa, sin embargo, en cada paciente previo a la determinación de la misma, necesitará de un manejo de soporte, el cual debe abarcar los principales aspectos que diagnostican la falla hepática aguda, los cuales son: la encefalopatía y la coagulopatía.(17)

Se ha encontrado al amonio como un desencadenante del edema cerebral, la lactulosa, L-aspartato y otros antibióticos no absorbibles no se recomiendan en esta patología. También se recomienda uso de forma rutinaria de inhibidores de la bomba de protones en todos los casos, para prevención de hemorragias gastrointestinales. (17)

Un aspecto a destacar es el uso de N-acetil-cisteína, la cual se encontraba como tratamiento específico para la FHAP causada por intoxicación por acetaminofén, sin embargo actualmente, hay un aumento en la evidencia del uso de infusiones de N-acetil-cisteína en falla hepática aguda no causadas por acetaminofén, por lo que se ha recomendado el uso de estas infusiones a una dosis de 100mg/kg/día en estos casos, independientemente de la etiología.(17)

Es importante el tratamiento de soporte, manteniendo adecuados niveles de glucosa, y electrolitos y reponerlos de forma intravenosa cuando sea necesario.(18)

Encefalopatía

Un incremento mayor a 20mmHg de la presión intracraneana, como consecuencia del edema cerebral, es de las más temidas complicaciones de la falla hepática aguda, la forma más acertada de diagnóstico es mediante la monitorización invasiva, debido a que las manifestaciones clínicas se muestran solo en estadios tardíos. Sin embargo, como se ha encontrado que la monitorización de esta presión

mediante catéteres se asocia de un 4-20% de riesgo local de complicaciones, no se recomienda su uso rutinario. (17)

Es conocido que la inducción de hipernatremia reduce el edema cerebral mediante el decremento del flujo de agua al cerebro, por lo cual las soluciones hipertónicas con 4% de solución salina para mantener un sodio entre 145-155 mmol/l en pacientes con encefalopatía grave, se asocia a menos episodios de incremento en la presión intracraneal, y se prefiere su uso contra el manitol.(17)

La hiperventilación con fines de reducir la pCO₂ a menos de 35mmHg disminuye el flujo cerebral y puede indicarse en pacientes con hiperemia cerebral, no se recomienda su uso rutinario.(17)

Coagulopatía

Los pacientes con falla hepática aguda desarrollan disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia y deficiencia de vitamina K, sin embargo, no se recomienda la corrección rutinaria de la misma, tampoco el uso rutinario de plasma fresco congelado, ya que no reduce el riesgo de sangrado de forma significativa. Se recomienda su uso en procedimientos invasivos que causen hemorragia o en casos extremos de coagulopatía, marcado como un INR mayor a 7. La dosis a administrar es de 15-20ml/kg cada 6 horas como una infusión continua que pase a 3-5ml/kg/hr. Una dosis única de vitamina K (5-10 mg, no infundiéndose más de 1mg/min) se recomienda de forma empírica en pacientes con falla hepática aguda. Los crioprecipitados son de ayuda en pacientes con hipofibrinogenemia importante (<100mg/dl). (17)

La transfusión plaquetaria no se recomienda a menos de que se encuentre el paciente con un conteo de 10,000 a 20,000 plaquetas, o sangrado significativo con un conteo menor a 50,000.(17)

Sepsis

Las infecciones se encuentran como la mayor causa de muerte en los pacientes con falla hepática aguda, los microorganismos aislados, son cocos Gram positivo y

bacilos Gram negativo. Las infecciones fúngicas, sobre todo *Candida albicans* se encuentran en una tercera parte de los casos, sin embargo, el uso rutinario y profiláctico de antibióticos no ha demostrado mejorar los resultados o la supervivencia en los pacientes con falla hepática aguda, al menos en los estudios realizados. Sin embargo, cuando un paciente ya se encuentra en protocolo para trasplante hepático, se encuentra indicado el uso profiláctico de antibióticos. Se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación vancomicina/teicoplanina y fluconazol.(17)

Pronóstico

Más del 50% de los pacientes con falla hepática aguda tienen una pobre supervivencia, a menos que les sea ofrecido a tiempo el trasplante hepático.

Factores pronósticos que predicen una mala evolución en la falla hepática aguda incluyen: niveles elevados de bilirrubinas séricas, tiempo de protrombina, edad menor, amonio elevado y conteo de leucocitos elevados, baja alanino-amino-transferasa y presencia de encefalopatía. Sin embargo, el pronóstico varía dependiendo de la etiología, siendo mejor en pacientes con hepatitis A, sobredosis de acetaminofén, e isquemia, con un 60% de supervivencia espontánea. La hepatitis B y los casos indeterminados, tienen un 25% de supervivencia espontánea. (17)

Dado el gran porcentaje de mortalidad que se encuentra en los pacientes pediátricos con este diagnóstico, a lo largo de los últimos años se han propuesto algunas escalas que predicen la mortalidad, sin embargo la validación de las mismas resulta difícil, ya que la mayoría de los estudios realizados, incluyen una pequeña población, como para arrojar resultados significativos, que permitan estandarizarlas para su uso en todos los pacientes con dicho diagnóstico.(19)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Factores relacionados con la mortalidad en la falla hepática aguda

La falla hepática aguda pediátrica (FHAP) es una enfermedad que amenaza la vida de los pacientes, aunque es de presentación rara, es el motivo por el cual se han identificado múltiples valores de laboratorio pronósticos, con la finalidad de establecer sistemas de puntuación que predigan la mortalidad en la FHAP. (20)

Se ha visto que la tasa de supervivencia es influenciada por la etiología, siendo mejor la misma con causas como intoxicación por paracetamol y siendo muy baja en las enfermedades metabólicas. Sin embargo, independientemente de lo anterior mencionado, la tasa de mortalidad es alta, y son pocos los pacientes que logran ser trasplantados. En lo anterior, radica la importancia de contar con sistemas de puntuación que permitan indentificar a los pacientes que, independientemente se logre o no un trasplante, se pueda indentificar tempranamente el riesgo de mortalidad y estimar un pronóstico oportuno. (21)

Tiempo de inicio de los síntomas:

En un estudio realizado en el periodo de 2008 a 2010 en pacientes pediátricos en un hospital en Nueva Delhi India, reportado en el 2013, se estudió un total de 58 pacientes pediátricos, se encontró que en pacientes en los cuales el inicio de síntomas prodrómicos de FHAP fue de más de 7 días para la fecha de ingreso, cursaron con una mortalidad mayor (77%, $p < 0.015$). (21)

Escalas pronósticas.

Unidades de daño hepático (UDH):

Se han diseñado escalas pronósticas para identificar diversos valores paraclínicos en los pacientes con FHAP en un estudio realizado en 2006 inicia estimando las unidades de daño hepático donde buscan estadificar la gravedad, utilizando bilirrubinas, INR o amonio, en este caso diseñan la fórmula UDH: $3.58 \times \text{pico de bilirrubina} + 1.809 \times \text{pico de TP (tiempo de protrombina)} + 0.307 \times \text{pico de amonio}$.

Se estudió a 81 pacientes con diagnóstico de FHAP durante 10 años en el hospital infantil en Denver de 1993 a 2003, contaban con diferente diagnóstico, y requirieron trasplante hepático más de la mitad de los pacientes, concluyeron que los pacientes con un UDH entre 296-367 genera un riesgo moderado y un valor mayor a 368, un riesgo alto de muerte o necesidad de trasplante hepático en las siguientes 4 semanas, con un valor predictivo positivo alto de 88.5% usando el TP y un 90.5% usando el INR. (22)

Enfermedad hepática en estadio final pediátrico (PELD)

Es un modelo reportado en 2016 de forma inicial, que evalúa 5 parámetros: edad, falla de crecimiento, bilirrubina, albúmina, protrombina, INR, fue inicialmente implementada en 2002 para encontrar mejores candidatos para trasplante hepático en menores a 12 años. Ha sido posteriormente validada como un predictor de mortalidad en la lista de espera: se estudiaron a 20 pacientes menores de 15 años, con diagnóstico de FHAP entre 2005 y 2013 en un hospital universitario de España, mostrando una sensibilidad de 72.7% para predecir la mortalidad y 100% de especificidad para identificar a pacientes con pobre pronóstico, esto se identificó cuando tenían un PELD mayor a 28 puntos ($p=0.003$) (23)

Escala SOFA

Se ha utilizado la escala SOFA, utilizada normalmente para establecer el diagnóstico de falla orgánica múltiple en pacientes de cuidados intensivos pediátricos, la cual se adaptó para determinar la supervivencia, estudiaron a 52 pacientes menores a 19 años, encontrando que hasta un SOFA de 8 (pacientes que sobrevivieron) y un SOFA de 12 (pacientes que no sobrevivieron) tenía una significancia estadística con una P menor a 0.001. (24)

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes del Hospital Infantil de Tlaxcala que son diagnosticados con falla hepática aguda, suelen tener una evolución fatal, una parte debido al curso natural de la enfermedad por su mal pronóstico (donde se estima que la mortalidad ronda en el 50% de los casos y hasta 75% de los casos con etiología indeterminada), sin embargo; la mortalidad en esta institución es cercana al 100% y es necesario encontrar factores predictivos de mortalidad para permitir estructurar el mejor tratamiento para cada paciente, de una forma más oportuna y poder referir a instituciones donde se realice trasplante hepático como tratamiento definitivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla hepática aguda es una enfermedad cuya instauración es muy rápida, al igual que su curso clínico, lo cual da como resultado una mortalidad elevada, sin embargo en el Hospital Infantil de Tlaxcala no se ha estudiado las causas más frecuentes y no se ha estimado específicamente la mortalidad, siendo lo anterior de suma importancia para que a nivel de esta institución se utilicen de forma rutinaria herramientas que permitan su reconocimiento oportuno, para brindar un tratamiento más oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores predictores de mortalidad en los pacientes con falla hepática aguda en los últimos 10 años en el Hospital Infantil de Tlaxcala?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores predictores de mortalidad en los pacientes hospitalizados con falla hepática aguda pediátrica en los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de Tlaxcala (HIT) en los últimos 10 años.

Objetivos específicos.

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de FHAP en la UTIP del HIT en los últimos 10 años.

Estimar la mortalidad de la FHAP de los pacientes con diagnóstico de FHAP en la UTIP del HIT en los últimos 10 años.

Describir las causas mas frecuentes de FHAP que se encontraron en los pacientes en la UTIP del HIT en los últimos 10 años.

Material y métodos

Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Definición del universo de trabajo

Población fuente: Pacientes pediátricos que se hospitalizaron en el Hospital Infantil de Tlaxcala en la terapia intensiva en el periodo de 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2020.

Población elegible: pacientes pediátricos en UTIP del HIT, presenten durante su estancia hospitalaria en la terapia intensiva, el diagnóstico de falla hepática aguda.

Criterios de Inclusión:

Pacientes en edad pediátrica (desde 29 días, hasta 17 años 11 meses)

Diagnóstico de falla hepática aguda.

Criterios de exclusión:

Pacientes que se encuentren dentro del periodo de definición de FHAP, pero se haya diagnosticado en otro ingreso hospitalario.

Pacientes con diagnóstico de falla hepática crónica y que presenten un cuadro clínico de falla hepática crónica con agudización.

Criterios de eliminación

Pacientes con FHAP, que se egresen de forma voluntaria o se trasladen a otra unidad hospitalaria.

Estrategia de muestreo

No se realiza muestreo, se estudiará al total de la población que cumpla con los criterios de inclusión.

Definición de variables y escalas de medición

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	DEPENDENCIA
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido en días, desde el inicio de los síntomas hasta el día de diagnóstico.	Días de evolución obtenidos del padecimiento actual	Cuantitativo discreto Escala de razón	Independiente
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento del paciente hasta la fecha del diagnóstico, expresado en años; o meses si el paciente es menor a 1 año.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento del paciente hasta la fecha del diagnóstico, obtenido del acta de nacimiento del paciente.	Cuantitativa, discreta Escala de razón	Independiente
Sexo	Expresión fenotípica de caracteres sexuales primarios	Expresión fenotípica de caracteres sexuales primarios descrito como mujer hombre, referido en el acta de nacimiento	Cualitativa nominal	Independiente
Enfermedades asociadas	Cualquier estado patológico (menos falla hepática) relacionado a la salud, que se encuentre en el paciente hasta la fecha de su diagnóstico.	Otros diagnósticos referidos como antecedentes personales patológicos expresados en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Independiente
Medicamentos	Cualquier fármaco que haya sido administrado en un periodo de 2 meses previo al inicio de síntomas	Medicamentos referidos en padecimiento actual o antecedentes personales patológicos y que se encuentre en el periodo de 2 meses previos.	Cualitativa nominal	Independiente
Valor pico de bilirrubina total.	Valor sérico de bilirrubina total, expresado en mg/dl, mas alto en la estancia del paciente.	Valor numérico de bilirrubina sérica más alto en el paciente, registrado en los estudios de	Cuantitativa continua Escala de intervalo	Independiente

		laboratorio registrados en el expediente.		
INR	Siglas en inglés que significan: International normalized Ratio, valor sérico.	Valor numérico de INR sérico en el paciente, expresado en los estudios de laboratorio registrados en el expediente.	Cuantitativa continua Escala de intervalo	Independiente
Presencia de encefalopatía	Síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible en pacientes con disfunción hepática aguda o crónica.	Síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible en pacientes con disfunción hepática aguda o crónica registrado en las notas médicas del expediente clínico	Cualitativa nominal	Independiente
Amonio sérico (nivel máximo)	Niveles séricos más elevado de amonio.	Niveles séricos más elevado de amonio, expresado en los estudios de laboratorio registrados en el expediente.	Cuantitativa continua Escala de razón	Independiente
TP (tiempo de protrombina)	Nivel sérico de tiempo de protrombina	Valor numérico de TP expresado en los estudios de laboratorio registrados en el expediente.	Cuantitativa continua Escala de razón	Independiente
Defunción	Fallecimiento de un individuo	Fallecimiento de un individuo registrado en el expediente clínico y confirmado con su certificado de defunción	Cualitativa nominal	Dependiente
Días de estancia hospitalaria	Tiempo expresado en días, desde que el paciente ingresa hasta que egresa o fallece.	Tiempo expresado en días, desde que el paciente ingresa hasta que egresa o fallece, registrado en el expediente clínico calculado con la fecha de	Cuantitativa continua Escala de razón	Independiente

		ingreso y fecha de egreso.		
Puntuación UDH	Fórmula que incluye el pico máximo de bilirrubinas totales, con el pico de TP y el pico de amonio, que estima la gravedad de la FHAP y el riesgo de muerte en las próximas 4, semanas o necesidad de trasplante.	Valor numérico, realizado con la fórmula que incluye el pico máximo de bilirrubinas totales, con el pico de TP y el pico de amonio, con los datos obtenidos del expediente clínico.	Cuantitativa Discreta Escala de razón	Independiente
Escala SOFA	Escala que se aplica para establecer la presencia de falla orgánica múltiple y con ello el riesgo de mortalidad; siendo un valor predictivo de mortalidad si es mayor a 12.	Escala que se aplica para establecer la presencia de falla orgánica múltiple y con ello el riesgo de mortalidad, obteniendo los datos del expediente clínico.	Cuantitativa Discreta Escala de razón	Independiente
Escala PELD	Escala que se aplica en pacientes con FHAP que evalúa edad, falla de crecimiento, bilirrubina, albúmina, protrombina, INR, estableciendo un valor predictivo de mortalidad si el valor es mayor a 28.	Escala que se aplica en pacientes con FHAP que evalúa edad, falla de crecimiento, bilirrubina, albúmina, protrombina, INR, calculado con los datos del expediente clínico.	Cuantitativa Discreta Escala de razón	Independiente

Descripción del procedimiento

Se buscará en la bitácora de ingresos de UTIP los pacientes que cuenten con el diagnóstico de falla hepática aguda en el periodo de 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2020.

Se realizará la revisión de los expedientes clínicos que se encuentre con el diagnóstico de falla hepática aguda.

Se realizará una hoja de datos de recolección donde se incluya la ficha de identificación, para obtener edad, fecha de ingreso y sexo (se respetará la privacidad del paciente al no incluir su nombre) y se recolectarán los datos incluidos en las variables.

Se analizará la información obtenida, buscando clasificarlo con las escalas previamente mencionadas y encontrar una relación para establecer el riesgo de mortalidad que presentaban durante su evolución clínica, hasta el desenlace del mismo.

Análisis estadístico

Se describirán las variables a través de medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su naturaleza.

Se utilizará el Chi-cuadrado para encontrar la asociación con las variables y la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda a través de razón de momios: para establecer la dimensión del riesgo, usando Epi Info así como los intervalos de confianza y la significancia estadística con una P menor o igual a 0.05

Consideraciones éticas

Durante este estudio se revisará el expediente clínico de los pacientes, se mantendrá la confidencialidad de los datos al codificar el número de expediente antes de pasar a la base de datos, asignando un número, para que también se respete el número de expediente de cada paciente; tal como se menciona en el capítulo de disposiciones comunes establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, del DOF con última modificación en 02.04.2014 y el inciso 12.3 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

No se encuentra riesgos en la investigación actual debido a que no se realizan intervenciones con los pacientes, al ser un estudio retrospectivo.

Resultados

Se encontró en la bitácora de terapia intensiva, en las fechas establecidas, 44 pacientes con diagnóstico principal relacionado al hígado, se eliminaron los pacientes cuyas causas no fueran propiamente falla hepática, contando con 30 posibles pacientes; se buscó la información completa de esos pacientes (nombre escrito correctamente y número de expediente), se eliminaron 5 que no contaban con la información completa, encontrando la cantidad de 25; se revisaron dichos expedientes y se encontró que 13 de ellos cumplían con el diagnóstico de falla hepática aguda pediátrica, por lo que se procedió a continuar a la recolección de esos datos y codificación de los mismos.

De los 13 expedientes, se encontró que la mayoría fueron del sexo masculino, con un 77% respecto al 23% correspondiente a sexo femenino, con una mediana de edad de 2 años al momento del diagnóstico; de los cuales un 62% eran previamente sanos, y llevaban un promedio de 5 días de evolución con RI (rango intercuartil) de 2 a 10 días, a su ingreso contaban con un pSOFA promedio de 9 puntos; RI (7-9 puntos), una UDH de 168, RI (124.6-208.44), PELD de 25 pts, RI (21.75-31.25), ingresando con un TP de 41, amonio 105, INR 3.55 y pico de bilirrubina de 12.9.

Se encontró que solo un paciente sobrevivió, representando un 7.6% de la población total estudiada, siendo del sexo masculino, con una edad de 1 año 6 meses, teniendo como antecedente de importancia un procedimiento quirúrgico 24 horas previas a su ingreso, este paciente ingresó con un TP de 43.3 INR de 3.55, con un nivel de amonio inicial de 71, presentando encefalopatía hepática desde su ingreso, con antecedente de uso de antimicrobianos y medicamentos anestésicos de tratamiento previo al inicio de la sintomatología, ingresando con un pSOFA de 8 puntos, un UDH de 103.2 y un PELD de 20 puntos (las 3 escalas se encontraron negativas).

Respecto a los pacientes que fallecieron, el 84.6% tenía al menos un factor predictivo de mortalidad al ingreso, pero solo 15.3% tuvo 2 escalas positivas. Ningún paciente tuvo la escala UDH positiva, aunque dicha escala fue la que menos fue

posible realizar, por contar con información incompleta, representando 38.5% de los pacientes.

La causa no fue identificada en la mayoría de los pacientes, sin embargo, 38.5% tenía más de 7 días de evolución y en cuanto al uso de medicamentos un 38.5% no consumió ningún medicamento en los 2 meses previos y del 61.5% que si utilizó, el 53.8% usó más de un medicamento en ese periodo de tiempo.

El paciente que sobrevivió tenía negativa las 3 escalas al momento de su ingreso.

No fue posible realizar un mayor análisis debido al número de pacientes y que la mortalidad fue cercana al 100%.

Análisis.

En este estudio se encontró que los pacientes cursaban con un promedio de 5 días de evolución desde su inicio de síntomas, con un rango intercuartil entre 2 y 10 días, lo cual coincide con lo encontrado en la literatura que reporta 7 días de inicio de síntomas. Además de que el paciente sobreviviente cursaba con 1 día de evolución desde inicio de síntomas.

Se encontró a su vez que los pacientes que fallecieron presentaban un promedio de PELD de 28 puntos, lo que corresponde con lo encontrado en la literatura, que relaciona una puntuación PELD igual o mayor a 28 puntos con mortalidad en 72% además de que el paciente que sobrevivió cursó con un PELD de 20 pts.

Respecto a la escala de puntuación UDH, que se ha encontrado predictivo de mortalidad y de necesidad de trasplante hepático en las próximas 4 semanas, con una puntuación igual o mayor de 368, se encontró que el promedio de pacientes excluyendo al paciente que sobrevivió, cursaban con un puntaje de 189.6, con un rango intercuartil entre 142 y 214, lo cual no coincide con lo reportado en la bibliografía, sin embargo, el paciente que sobrevivió cursó a su ingreso con un UDH de 103 pts. Sin embargo, es importante resaltar que los puntajes fueron estimados

únicamente al ingreso, no se realizó un seguimiento diario hasta el fallecimiento, ni se realizaron con el peor valor de cada variable, no está establecido en la literatura si debe realizarse este puntaje solo al ingreso, pero en muchas escalas estandarizadas es importante valorar las tendencias y es algo que podría realizarse en futuras evaluaciones.

Los pacientes que fallecieron presentaron a su ingreso un promedio en escala de pSOFA de 9 puntos, lo cual difiere a lo encontrado en la bibliografía que reporta mayor mortalidad en pacientes con pSOFA superior a 12 puntos. Esto a su vez podría sugerir una falta de seguimiento de la escala de pSOFA al no evaluar la tendencia de esta escala, ya que es probable que al ingreso los pacientes no se encontraban con disfunción orgánica múltiple (DOM) sin embargo la mayoría evolucionaron a ello en las siguientes horas.

Conclusión

La falla hepática aguda es una enfermedad con un pronóstico malo si no se realiza trasplante hepático, durante este estudio, no se encontró una correlación precisa en los pacientes que fallecieron con las escalas aplicadas, sin embargo, el paciente que sobrevivió presentó las tres escalas con un puntaje inferior al corte, lo que sugiere que se requiere de una muestra mayor de pacientes para poder realizar una correlación que nos de resultados con significancia estadística, además se encontró que la evaluación inicial de estas escalas indicaban baja mortalidad, sin embargo la aplicación de estas escalas de forma más consecutiva, como cada 8 horas, se podría evaluar la tendencia de la mismas, lo cual requeriría que estos parámetros pudieran ser medidos a cualquier hora y de forma expedita, ya que aportaría información útil y permitiría realizar intervenciones de forma más oportuna.

Anexos

Hoja de recolección de datos									
Análisis de factores predictivos de mortalidad en pacientes con falla hepática aguda en un hospital pediátrico en los últimos 10 años									
FICHA DE IDENTIFICACIÓN									
No. Expediente				Número de codificación					
Edad al ingreso				Fecha de ingreso:					
Fecha de nacimiento				Fecha de egreso:					
Presencia de enfermedades previas:	Si	No	¿Cuál?						
INGRESO									
Tiempo de evolución de síntomas									
Medicamentos utilizados previo al ingreso:									
Paraclínicos de ingreso									
Pruebas de funcionamiento hepático	BT	BD	BI	AST	ALT	FA	GGT	DHL	
Resultado									
Perfil de coagulación	TP	TTP	INR	PUNTUACIONES					
Resultado				SOFA (ing)					
EVOLUCIÓN									
Pico máximo de amonio									
Pico máximo de BT									
Pico máximo de INR									
Presentó encefalopatía hepática	Si	No							
Resultado									
Tiempo de evolución			Días						
¿Se administró tratamiento?	Si	No	¿Cuál?						
¿Se encontró causa?	Si	No	¿Cuál?						
Resultado									
Muerte	Si	No							

Gráfica1. Distribución de pacientes por sexo. Fuente: elaboración propia con datos obtenidos del estudio.

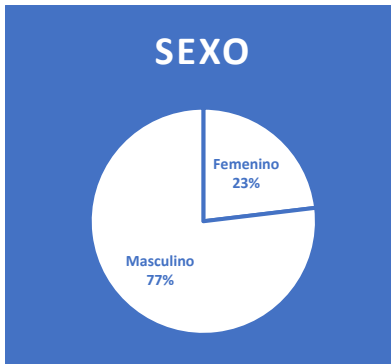


Gráfico 2. Gráfico pastel con porcentaje de pacientes que cuentan con enfermedades asociadas. Fuente: elaboración propia con datos obtenidos del estudio.

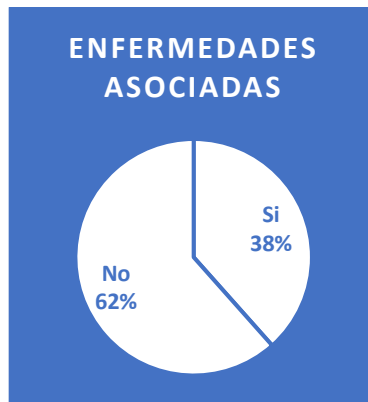
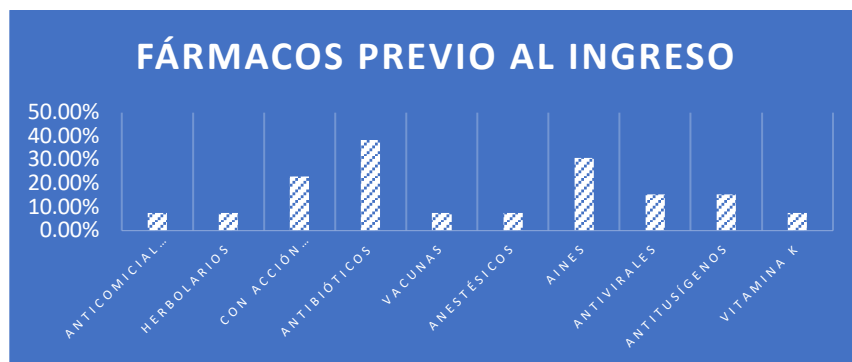


Gráfico 3. Gráfico con fármacos utilizados previo al ingreso. Fuente: elaboración propia con datos obtenidos del estudio.



REFERENCIAS

1. Charles Brunicaudi F. Schwartz Principios de cirugía. Vol. 14, Mc Graw Hill. 2015. 406–428 p.
2. García-Compean D, Maldonado-Garza HJ. Gastroenterología y hepatología. 2da edició. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.; 2017. 759 p.
3. Hall G and. Textbook of Medical Physiology 14th Edition. Angew Chemie Int Ed 6(11), 951–952. 2021;
4. Knell AJ. Liver function and failure: the evolution of liver physiology. J R Coll Physicians Lond. 1980;14(3):205–8.
5. Article R. Coagulation factor XII in thrombosis and in inflammation. 2019;131(17):1903–10.
6. Intagliata NM, Davis JPE, Caldwell SH. Coagulation Pathways , Hemostasis , and Thrombosis in Liver Failure. 2018;598–608.
7. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MÁ, Ortiz-Galván RC, Jean-Aurelus P, Cuervo-Moreno E, et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría. Rev Mex Pediatr. 2017;84(3):120–8.
8. Mouzaki M, Squires RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. Liver Dis Child Fourth Ed [Internet]. 2011;11(3):32–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpem.2010.06.008>
9. Bariş Z, Saltik Temizel IN, Uslu N, Usta Y, Demir H, Gürakan F, et al. Acute liver failure in children: 20-Year experience. Turkish J Gastroenterol. 2012 Apr;23(2):127–34.
10. Newland CD. Acute Liver Failure. 2016;45(12).
11. Squires JE, Mckiernan P, Squires RH. Acute Liver failure, an update. Clin Liver Dis [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.009>
12. Al AET. Pediatric Acute Liver Failure of Undetermined Cause : A Research Workshop. 2017;65(3):1026–37.
13. Ortiz, Judith Flores Calderón Beatriz González C. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas en niños, diagnóstico y tratamiento. 2017.
14. Reyes-cerecedo A, Flores-calderón J, Villasis-keever MÁ, Ortiz-galván RC, Jean-aurelus P, Cuervo-moreno E, et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría. Rev Mex pediatría. 2017;84(3):120–8.
15. Bitar R, Thwaites R, Davison S, Rajwal S, McClean P. Liver failure in early infancy: Aetiology, presentation, and outcome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(1):70–5.
16. Frank DiPaola, MD, Jean P Molleston, MD, Jiezhun Gu, PhD, Elizabeth T. Cirulli, PhD, Naga Chalasani, MD, Huiman Barnhart, PhD, David E. Kleiner, MD, Jay H. Hoofnagle, MD, Robert J. Fontana M. Antimicrobials and anti-epileptics are the leading causes of Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury in

- American Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;176(3):139–48.
17. V. B, A. B. Management of acute liver failure in infants and children: Consensus statement of the pediatric gastroenterology chapter, Indian academy of pediatrics. *Indian Pediatr [Internet].* 2013;50(5):477–82. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369116034%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s13312-013-0147-4%0Ahttp://zp9vv3zm2k.search.serialssolutions.com/?sid=EMBASE&issn=09747559&id=doi:10.1007%2Fs13312-013-0147-4&atitle=Managemen>
 18. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet].* 2011;35(6–7):430–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2011.03.005>
 19. Lee EJ, Kim ĀJW, Moon ĀJS, Kim B, Oh H, Kim KM, et al. Development of a Prognostic Score to Predict Mortality in Patients With Pediatric Acute Liver Failure. 2020;70(6):777–82.
 20. Talat S, Khan SA, Javed N, Malik MI. Etiology , clinical presentation , and outcome of children with fulminant hepatic failure : Experience from a tertiary center in Pakistan. 2020;(October).
 21. Kaur S, Kumar P, Kumar V, Kumar S, Kumar A. Etiology and Prognostic Factors of Acute Liver Failure in Children. Vol. 677, *INDIAN PEDIATRICS.* 2013.
 22. Liu E, MacKenzie T, Dobyns EL, Parikh CR, Karrer FM, Narkewicz MR, et al. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children. In: *Journal of Hepatology.* 2006. p. 134–41.
 23. Núñez-Ramos R, Montoro S, Bellusci M, Rosa Del Fresno-Valencia M, Germán-Díaz M, Urruzuno P, et al. Acute Liver Failure Outcome and Value of Pediatric End-Stage Liver Disease Score in Pediatric Cases. 2016. Available from: www.pec-online.com
 24. Poddar B, Saigal S, Kumar A, Singh RK, Azim A, Gurjar M, et al. Factors associated with outcome in acute liver failure in an intensive care unit. *Indian J Gastroenterol.* 2013 May;32(3):172–8.