

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



FALLO HEPÁTICO EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS

VILMA CATALINA SALGUERO GODOY

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Enero 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.093.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Vilma Catalina Salguero Godoy

Registro Académico No.: 200910386

No. de CUI: 2318 66755 0608

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **FALLO HEPÁTICO EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS**

Que fue asesorado por: Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Enero 2021**

Guatemala, 26 de octubre de 2020

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.*
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/emxc

Guatemala, 03 de junio 2020

Doctor
Oscar Leonel Morales Estrada MSc.
COORDINADOR ESPECIFICO
Programa de Maestrías y Especialidades
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Morales:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Vilma Catalina Salguero Godoy carne 200910386** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **FALLO HEPÁTICO EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Doctora **Vilma Catalina Salguero Godoy**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa
Asesor

Guatemala, 03 de junio 2020

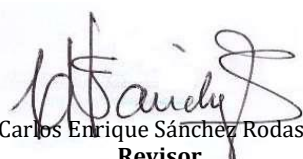
Doctor
Oscar Leonel Morales Estrada MSc.
Coordinador Especifico
Programa de Maestrías y Especialidades
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Morales:

Por este medio informo que he **REVISOR** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Vilma Catalina Salguero Godoy carne 200910386** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **FALLO HEPÁTICO EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS.**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Vilma Catalina Salguero Godoy**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.
Revisor



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.140-2020
26 de junio 2020

Doctor
Oscar Leonel Morales Estrada, MSc.
Coordinador Específico
Hospital Roosevelt

Doctor Morales Estrada:


Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

Vilma Catalina Salguero Godoy

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 200910386. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

"Fallo hepático en pacientes críticamente enfermos"

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

INDICE

| | Página |
|---------------------------------|---------------|
| RESUMEN | i |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 4 |
| III. OBJETIVOS | 34 |
| IV. MATERIAL Y MÉTODOS | 35 |
| V. RESULTADOS | 44 |
| VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS | 53 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |
| VIII. ANEXOS | 62 |

INDICE DE TABLAS

| TABLA | Página |
|----------------|---------------|
| TABLA 1 | 40 |
| TABLA 2 | 41 |
| TABLA 3 | 42 |
| TABLA 4 | 43 |
| TABLA 5 | 45 |
| TABLA 6 | 46 |
| TABLA 7 | 47 |
| TABLA 8 | 48 |

RESUMEN

La falla hepática aguda es una condición clínica generalmente asociada al paciente enfermo, los criterios más frecuentes para establecer un fallo hepático en pediatría son la prolongación de protrombina y aumento de INR > 1,5 con cualquier grado de encefalopatía. **Objetivo** Determinar el Riesgo de Fallo Hepático en diferentes grados de severidad del paciente críticamente enfermo en los servicios de Unidad de Cuidados Intermedios e Intensivo de Pediatría del Hospital Roosevelt. **Resultados:** Existe diferencia en la distribución de pacientes según el servicio, UCIP fue el servicio con mayor número de pacientes con falla hepática; 11.4% de los pacientes con 0 a 2 criterios de fallo hepático falleció comparado con 56.3% de pacientes con 3 o más criterios con fallo hepático; de los que tenían falla hepática, 96% requirieron ventilación mecánica, el grupo que no tenían falla hepática solamente el 86% (OR 4.46). La presencia de neumonía ocurrió en 80% de quienes tenían falla hepática y solo en 46.7% de los que no tenían falla hepática (OR 5). La mortalidad en pacientes con falla hepática es 36.7% (OR 5.2); 53% presentó deterioro neurológico comparado con un 14% que no presento deterioro neurológico. **Conclusiones:** Poseer 3 criterios o más de falla hepática tiene 10 veces más probabilidades de fallecer. El paciente críticamente enfermo (OR 4.46) con neumonía (OR 4.95) o sepsis (OR 2.88) presentaron mayor riesgo para desarrollar falla hepática. La probabilidad de fallecer (OR 5) es mayor en estos pacientes, si presentan falla hepática; 1 de cada 4 pacientes con falla hepática falleció.

Palabras Clave: Fallo Hepático, neurológico, sepsis

I. INTRODUCCIÓN

El fallo hepático agudo es una enfermedad poco frecuente en pacientes pediátricos y es una de las emergencias médicas más desafiantes debido a su pronóstico y a sus implicaciones terapéuticas.

Aunque el fallo hepático es poco frecuente en pediatría, resulta una de las emergencias médicas más desafiantes debido a su naturaleza multisistémica, su breve historia natural, la necesidad de intervenciones multidisciplinarias de apoyo y la formación médica necesaria para determinar con exactitud el pronóstico y utilizar más adecuadamente el trasplante hepático ortotópico como tratamiento definitivo.

De acuerdo con la Asociación Americana de Enfermedades del Hígado, la definición más ampliamente aceptada de la insuficiencia hepática aguda en adultos es la presencia de alteraciones de la coagulación, expresadas por la relación normalizada internacional (INR) ≥ 1.5 y cierto grado de alteración del estado mental (encefalopatía) en un paciente sin cirrosis hepática preexistente, con un período no mayor de 26 semanas entre la aparición de estas alteraciones y el inicio de la ictericia u otras señales o síntomas de la enfermedad hepática. Los niños, especialmente los más pequeños, no muestran signos clásicos de la encefalopatía, y es posible que esta no se exprese clínicamente hasta las etapas más avanzadas de la enfermedad. Bhaduri y MieliVergani definieron la IHA en niños como una enfermedad multisistémica poco frecuente que produce daño grave en la función hepática, con o sin encefalopatía, y se presenta conjuntamente con necrosis hepatocelular en pacientes sin una enfermedad hepática crónica conocida.

El Grupo de Estudio de la Insuficiencia Hepática Aguda Pediátrica, creado conjuntamente con los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. (USNIH, de sus siglas en inglés) en 24 lugares (en los EE. UU., Canadá y el Reino Unido), utilizó una definición actualizada de IHA en niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad que incluye un conjunto de indicadores clínicos y bioquímicos:

- Prueba bioquímica del daño hepático agudo
- Ausencia de enfermedad hepática crónica previa

- Coagulopatía de origen hepático (tiempo de protrombina TP >20 segundos; o INR \geq 1.5 sin corregir por vitamina K, con encefalopatía clínica; o INR >2.0, con o sin encefalopatía).

Las expresiones clínicas de IHA son comunes a todas las causas, aunque puede haber diferencias sutiles, tales como los pródromos característicos de las hepatitis virales (febrícula o fiebre alta, náuseas, vómitos y dolor abdominal), o un historial de exposición a sustancias tóxicas o drogas. En general, los niños con IHA son hasta ese momento saludables; muestran frecuentemente ictericia que empeora rápidamente, conjuntamente con dolor abdominal, anorexia, fiebre y vómitos. En los niños pequeños, la ictericia puede ser leve o estar ausente, y los síntomas predominantes son la hipoglicemia, los vómitos, el rechazo a los alimentos, la irritabilidad, los cambios en los patrones de sueño y las convulsiones. La encefalopatía hepática es el complejo de alteraciones neuropsiquiátricas que surgen por la alteración de la función renal. Su naturaleza es funcional y es potencialmente reversible; tiene un amplio espectro de gravedad, que varía desde la alteración sensorial leve hasta el coma, y puede tener presentación tardía en los lactantes y niños pequeños. En todos los pacientes la coagulación se presenta alterada, lo que se expresa clínicamente por equimosis, petequias, sangramiento en los sitios de inyección y hemorragia que puede ser gastrointestinal o de otro órgano interno. La hemorragia gastrointestinal se puede observar en hasta el 70% de los pacientes pediátricos con IHA.

La causa específica de fallo hepático no se conoce en el 50% de los casos, pero la etiología varía de acuerdo con la edad del niño. Las enfermedades hepáticas metabólicas y las infecciones virales no hepatotrópicas son más comunes en los neonatos y lactantes, mientras que la hepatitis inducida por medicamentos, las hepatitis por virus hepatotrópicos, los trastornos autoinmunes y la enfermedad de Wilson se observan más frecuentemente en niños mayores y en adolescentes.

El curso clínico de IHA depende de su etiología. Los casos de IHA producidos por el paracetamol o el virus de la hepatitis A tienen mejores pronósticos que los causados por la hepatitis seronegativa. La supervivencia de IHA también se relaciona con la gravedad de la encefalopatía hepática, así como con la duración de la enfermedad antes del inicio de la encefalopatía. Los parámetros bioquímicos, que se consideran factores predictivos, incluyen los niveles de aminotransferasa, albúmina, bilirrubina y creatinina; sin embargo, los hallazgos publicados varían. Ningún criterio aislado puede predecir con exactitud la mortalidad, ni es aplicable universalmente a todos los pacientes con IHA de distintas etiologías.

El objetivo de este estudio es la descripción de las principales características y los resultados clínicos de una serie de casos de pacientes pediátricos con IHA (según los criterios diagnósticos pediátricos establecidos).

Se realizó bajo muestras no probabilísticas y por conveniencia, a pacientes que cumplían criterios de inclusión.

Los resultados de esta investigación arrojaron que el 11.4% de los pacientes hasta con 2 criterios de fallo hepático fallecieron y poseer 3 criterios de falla hepática aumenta la probabilidad de fallecer hasta 10 veces más. Los pacientes con neumonía y sepsis presentaron mayor riesgo de desarrollar falla hepática.

II. ANTECEDENTES

La insuficiencia hepática aguda (IHA) pediátrica es definida como una enfermedad multisistémica infrecuente que es potencialmente fatal, con rápida progresión a la falla hepática y severa falla de síntesis dentro de las ocho semanas del comienzo de los síntomas, con o sin la presencia de encefalopatía hepática (EH). (1)

A diferencia de los adultos en los que predomina la encefalopatía hepática, en el fallo hepático del niño destaca la coagulopatía. Según el tiempo de evolución, se han propuesto las definiciones siguientes: a) fallo hepático hiperagudo, en el que la coagulopatía secundaria a disfunción hepática tiene una evolución de 10 días o menos; b) fallo hepático agudo, cuando la evolución es de más de 10 días y menos de 30, y c) fallo hepático subagudo, cuando la evolución es mayor de 30 días y menor de 6 meses. (4)

Se ha realizado una definición de caso para niños de 0 a 18 años de edad con IHA la cual corresponde a:

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

Etiología

El FHA en la infancia es poco frecuente. Hay un gran número de causas que pueden desencadenar. En el niño mayor, la etiología es superponible a la del adulto, con predominio de los FHA de causa desconocida, seguido de los de infección viral y los de origen toxicomedicamentoso. En el lactante, la causa más frecuente es la metabólica, seguido de los FHA de causa desconocida y de causa viral. (4)

El origen de la IHA posee relación con la región geográfica de la procedencia del paciente, debido al grado de desarrollo socioeconómico del país y la edad del mismo. Además, se puede agrupar de acuerdo al origen: metabólica, infecciosa, tóxica, autoinmune, vascular y tumoral. (1)

La etiología del FHA depende mucho de la zona geográfica. Así, en los países endémicos para hepatitis A y hepatitis E, la causa más frecuente es la viral, mientras que en los países anglosajones la intoxicación por paracetamol desempeña un papel predominante en esta etiología. (26)

Aun sigue siendo una entidad poco conocida, debido a la variación en las definiciones usadas en distintos estudios. Se puede definir como: "paciente con hepatopatía crónica bien compensada sobre la cual se añade un factor agudo que descompensa su función hepática", como sepsis, sangrado digestivo, isquemia o daño hepático sobreañadido como hepatitis víricas, alcohol o tóxicos. (2)

Los factores causantes del deterioro hepático se pueden clasificar en dos grandes grupos: factores hepatotóxicos (consumo de alcohol, exposición a fármacos o sustancias hepatotóxicas o a la infección por virus hepatotropos) y factores sistémicos (sangrados gastrointestinales por varices o la sepsis, tienen importantes efectos en múltiples órganos, incluyendo el hígado el cual). (2) La causa indeterminada, donde toda la búsqueda etiológica es negativa, puede oscilar entre el 18-47%, dependiendo del centro y acceso a la realización de los estudios etiológicos. (1-4)

Según la etiología, la tasa de supervivencia varía, por tal motivo es importante su identificación temprana. Se puede revertir con la iniciación inmediata de terapias específicas, como en los casos de enfermedades metabólicas (galactosemia, fructosemia, tirosinemia y enfermedad de Wilson), enfermedad autoinmune o intoxicación con acetaminofen. (1-4)

De acuerdo a la edad del paciente, la etiología la podemos agrupar en (5-7)

a. Neonatos y lactantes menores de 7 meses

La infección viral y los trastornos metabólicos congénitos son las dos causas principales de IHA en esta etapa de la vida. (5-7)

Infecciones virales

Dentro de los enterovirus, los echovirus, en particular el serotipo 11, es el más frecuentemente identificado. Las infecciones son graves, con compromiso multisistémico, afectando casi exclusivamente a los recién nacidos, entre los 4 y 7 días de vida. La mortalidad es alta, sin la administración del tratamiento antiviral, o trasplante hepático. (5-7)

El virus del herpes simple origina infección neonatal generalmente presenta los síntomas después de los 5 días de vida, esto debido a su adquisición durante el nacimiento. La IHA puede presentarse con enfermedad diseminada (piel, ojos, membranas mucosas, cerebro, pulmones) o como una única manifestación; por lo que el uso de la terapia con aciclovir en los recién nacidos es recomendable. Se asocia con una alta mortalidad (85%). En estos casos el TH es una opción terapéutica que mejora ampliamente la supervivencia. (5-7).

Niños mayores de 7 meses

Las causas más frecuentes son: IHA inducida por drogas, hepatitis autoinmune e infecciones virales. En un estudio multicéntrico realizado en España, del total de los pacientes con IHA, la hepatotoxicidad representó el 19%, principalmente debido a la intoxicación por acetaminofen o paracetamol, la hepatitis autoinmune y la hepatitis viral aguda fueron 9 y 4% respectivamente y el 48% fue aducido a causa indeterminada. (1,2-5).

Drogas o IHA inducida por toxinas

Ocurren por consecuencia de la sobredosis o como una reacción idiosincrásica a la dosis terapéutica de un medicamento. En países occidentales, la intoxicación por paracetamol es la causa más frecuente de IHA en los niños, el daño es directamente proporcional a la dosis administrada. Posee dos formas clínicas de presentación, una aguda, intencional, y la segunda, que se refiere a la ingestión de múltiples dosis tomadas durante varios días, con intención de tratar síntomas clínicos tales como el dolor o la fiebre. En sospecha de intoxicación por paracetamol, es necesario determinar los niveles séricos del mismo y de

sus metabolitos para confirmar su presencia e iniciar el tratamiento con N-acetilcisteína (NAC), el cual puede ser todavía útil 48 hs después de la ingestión de paracetamol. (5)

Otros fármacos como causa de IHA incluyen la amiodarona, isoniazida y anticonvulsivantes, como la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital. Se han demostrado en una serie reciente de 113 casos de IHA por lesión hepática inducida por fármacos, más de 60 agentes individuales se vieron implicados, incluyendo muchos antimicrobianos (46%). (5-6)

La lesión hepática inducida por toxina es poco común en niños y está principalmente relacionada con la ingestión de amatoxina, hepatotoxina presente en hongos silvestres, especialmente en la Amanita phalloides. (2)

Hepatitis autoinmune

La Hepatitis autoinmune es definida como el resultado de una reacción inmune a los antígenos de las células hepáticas, donde los pacientes se presentan con ictericia progresiva, encefalopatía y coagulopatía incorregible durante un período de 1-6 semanas, serologicamente demuestran presencia de anticuerpos séricos positivos (por ejemplo, anti-microsomas de hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM1), también anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpo anti-músculo liso (SMA) y anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1). La biopsia hepática en los niños con alteración de la coagulación al diagnóstico, está contraindicada, lo cual no debe retrasar el comienzo del tratamiento. El diagnóstico de hepatitis autoinmune es necesario realizarlo urgentemente, porque el tratamiento con inmunosupresores (corticosteroides y otras drogas) antes de la aparición de la enfermedad Hepática puede evitar la necesidad de un transplante hepático. (12)

Inducida por virus

El virus de la hepatitis A es la causa más común en áreas donde la enfermedad es endémica. Luego de implementarse la vacunación universal de hepatitis A, la IHA por este virus fue descendiendo hasta desaparecer desde el 2007. Es una causa infrecuente en América del Norte o Europa. (12)

La IHA inducida por el virus de la hepatitis B puede ocurrir en el momento de una infección aguda. Los niños nacidos de madres HBeAg negativos tienen un riesgo mayor y podrían presentar IHA en un plazo entre las 6 semanas y 9 meses de vida. La infección por el virus de la hepatitis C aun no ha sido determinada como causa de IHA en la edad pediátrica. La hepatitis E se produce dentro de las áreas endémicas, como India y África. (13)

La familia de los herpes virus como el citomegalovirus, el virus de Epstein-Baar, el virus varicela-zoster y el virus del herpes simple pueden provocar IHA, de ellos el herpes 1 y 2 es la causa mas común durante el primer mes de vida. (14)

Entre otras causas virales se consideran los adenovirus, virus del herpes humano-6 y el parvovirus B19. (14)

Causas metabólicas

La enfermedad de Wilson es actualmente la enfermedad metabólica vinculada más frecuentemente con la evolución a la IHA en niños y adolescentes. Presenta características bioquímicas que incluyen la presencia de anemia hemolítica Coombs-negativa, coagulopatía, con aumento moderado de los niveles de aminotransferasas séricas, bilirrubina sérica marcadamente elevada y nivel de fosfatasa alcalina sérica normal o bajo, hay afectación tubular renal frecuentemente con aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria y acidosis tubular renal; dicha complicación es causada por el depósito de cobre en los túbulos renales proximales. El nivel de ceruloplasmina sérica se encuentra disminuido. El cobre en suero y la cupruria de 24 hs se encuentran incrementados. El diagnóstico debe realizarse rapidez por un oftalmólogo con experiencia, cuando se observan los anillos de Kayser-Fleischer en el examen con lámpara de hendidura. El inicio de agentes quelantes del cobre puede evitar la necesidad de un TH, sin embargo, cuando la enfermedad de Wilson se asocia con EH y es considerada altamanete letal. (18)

Causas vasculares

La IHA puede estar asociada con o ser secundaria a causas vasculares como el síndrome

de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva, shock muy severo caracterizado por la presencia de necrosis centrolobulillar. (18)

Enfermedades neoplásicas

Se puede presentar IHA en niños con linfomas, leucemias y con la linfohistiocitosis hemofagocítica, la cual tiene un mal pronóstico, representando una contraindicación para el TH. (1,19)

Fisiopatología

Si bien el proceso que determina la lesión hepática no es aún bien conocido, se señala como multifactorial y depende del equilibrio entre: (17)

- La susceptibilidad del huésped.
- La severidad y causa del daño hepático.
- La capacidad de regeneración hepática.

El daño inicia con la exposición de un individuo susceptible a un agente capaz por sí mismo de causar amplia injuria a las células del parénquima hepático o de inducir una respuesta por parte del huésped que ocasione dicha injuria. La susceptibilidad de un individuo está determinada por:

- La edad
- El estado inmunológico.
- El polimorfismo bioquímico individual para generar susceptibilidad a la injuria por drogas.

Existe necrosis hepatocítica la cual es generalmente extensa y el mecanismo por el cual ocurre se desconoce en la mayoría de los casos. (17)

La activación de las células de Kupffer participar en el proceso de lesión hepática activándose por factores elaborados por los hepatocitos dañados (intrínsecos) y por endotoxinas circulantes (extrínsecos) probablemente originadas en el intestino y ser

capaces de causar necrosis de los hepatocitos por la liberación de citoquinas, particularmente factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleukina-6. Los cambios circulatorios e isquemia tisular que produce, son capaces de ocasiona más lesion hepatica. La idiosincrasia del huésped juega un rol importante y probablemente determine el destino del sujeto. Se ha demostrado que el fenotipo del TNF- α se correlaciona con la evolución de los pacientes que consumen sobredosis de acetaminofén. (10-15)

Luego de la necrosis de los hepatocitos, el proceso de regeneración se concreta a través de varios factores: factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante- α y factor humano de crecimiento de hepatocitos. Los niveles circulantes de los factores de crecimiento dependen del tipo y grado de injuria hepática. Niveles más altos se ven en la IHA, estando mínimamente elevados en la hepatitis aguda y en la enfermedad hepática crónica. También circulan factores que inhiben la replicación celular y que parecen surgir de los hepatocitos necrosados. Teóricamente, del exceso de inhibición circulante resultaría una necrosis hepática “hiporregenerativa”. La persistencia del agente responsable puede perpetuar la injuria, extendiéndola hacia los hepatocitos regenerados. (10-15)

Luego de establecerse la lesión hepática, existen 3 posibles resultados (10-15):

1. **Regeneración inadecuada para reparar el daño**, desencadenándose entonces IHA terminal. Se desconoce cuál es la masa hepatocítica mínima para mantener las funciones vitales.
2. **Recuperación espontánea**, ya sea por eliminación del agente o del efecto que el agente ocasiona. Si la injuria no fue muy severa, la regeneración hepática puede resultar en reparación y recuperación.
3. **El proceso puede quedar “suspendido” y determinar cronicidad**. Éste parece ser el caso en una pequeña proporción de pacientes con hepatitis B aguda severa.

El mecanismo fisiopatológico que conduce a la encefalopatía hepática en niños con FHA no se ha definido completamente, una teoría destaca el efecto de la acumulación de sustancias neurotóxicas o neuroactivas como consecuencia de la insuficiencia

hepatocelular. Estas sustancias incluyen neurotransmisores falsos, amoníaco, aumento de la actividad del receptor de ácido gamma-aminobutírico y aumento de los niveles circulantes de sustancias endógenas similares a las benzodiazepinas. La disminución del aclaramiento hepático de estas sustancias neurotóxicas y el aumento de la absorción pueden contribuir a la encefalopatía. Los niveles séricos de amoníaco pueden ser normales o ligeramente elevados, incluso en pacientes que están profundamente comatosos, por lo que no es la única explicación de la función cerebral alterada. (26)

Aunque en todo momento el paciente puede presentar una complicación, fallecer o requerir un trasplante hepático. (4)

Clínica

Dependiendo de la etiología de la IHA, puede presentarse con un episodio de hepatitis aguda en un niño previamente sano. En ocasiones, el notable aumento de transaminasas genera preocupación en el pediatra, sin embargo, durante los primeros días de la enfermedad no se evidencian signos que hagan sospechar la posible evolución hacia una IHA, luego al transcurrir los días o semanas, el paciente suele presentar una evolución desfavorable, evidenciando los primeros signos y síntomas de enfermedad hepática. Al inicio se puede notar la aparición de un estado letárgico, que marca la progresión evidente de la enfermedad y al examen físico se presenta con intensa ictericia, somnolencia, confuso de acuerdo al grado de EH. El tamaño hepático puede estar aumentado, normal o disminuido, según el momento evolutivo de la enfermedad. La cual puede ser variable. Sin embargo, todos los pacientes presentan coagulopatía. La clasificación convencional en grados de EH (I a IV) es aplicada para diagnóstico en niños mayores y adultos, no siendo utilizada en neonatos, en dichos pacientes los signos de EH temprana consisten en llanto inconsolable y alteraciones del sueño, los cuales pueden progresar a somnolencia, irritabilidad, para pasar posteriormente al coma superficial y finalmente profundo. (4)

Una hiperbilirrubinemia marcada refleja la intensa ictericia que suelen tener estos pacientes. Las transaminasas suelen estar extremadamente elevadas. Siempre vamos a encontrar datos analíticos de coagulopatía grave, hiperamoniemia e hiperlactacidemia. También son frecuentes las alteraciones hidroelectrolíticas. Puede haber leucocitosis, por respuesta al estrés o secundaria a infecciones; o leucopenia por pancitopenia aplásica (signo de muy mal pronóstico). Valores elevados de creatinina indican complicaciones renales, aunque la urea se mantenga en valores bajos por el déficit de producción

hepática. Generalmente hay hipoglucemia. (4)

Especial consideración merece la encefalopatía hepática, frecuente en los niños mayores y más rara en lactantes, si bien en este grupo de edad la presencia de este cuadro es de muy mal pronóstico, ya que aparece en fases terminales de la enfermedad. Se produce como consecuencia de la formación de edema cerebral, en cuya patogenia el amonio desempeña un papel esencial. Un tema sujeto a discusión es la indicación de controlar la presión intracraneal, debido al riesgo de hemorragia que tienen estos pacientes. Siempre hay que sopesar los riesgos con los beneficios, y si se decide colocar un sensor se deben usar los hemoderivados necesarios para disminuir al mínimo el riesgo de hemorragia. (4)

Desde el punto de vista clínico, la encefalopatía hepática se clasifica en 5 categorías:

- Grado 1: confusión, cambios en el estado anímico. [SEP]
- Grado 2: somnolencia, alteraciones de la conducta.
- Grado 3: estuporoso, obedece a órdenes simples. [SEP]
- Grado 4 A: coma con respuesta a estímulos dolorosos.
- Grado 4 B: coma profundo, sin respuesta a ningún estímulo.

La realización del EEG nos va a servir de gran ayuda en el diagnóstico del cuadro de encefalopatía, especialmente en los pacientes sometidos a ventilación mecánica y que precisan sedación para adaptarles al respirador. Los trazados del EEG serán tanto más lentos y con menor voltaje cuanto mayor sea el grado de encefalopatía hepática. (4)

Las infecciones en estos pacientes son frecuentes, ya que el FHA produce una situación de inmunodepresión. Estos pacientes tienen disminuidos los valores de complemento y su función. También presentan alteración de la función de los neutrófilos y disfunción de las células de Kupffer. Por otro lado, el manejo y el tratamiento del FHA predispone a la infección nosocomial (ventilación mecánica, catéteres centrales, sonda vesical, etc.). Estas infecciones pueden agravar o desencadenar el cuadro de encefalopatía hepática, por lo que se deben controlar atentamente los signos de infección. (4)

Algunos pacientes presentan insuficiencia renal con grave repercusión en su evolución. El equilibrio positivo de líquidos puede desencadenar edema cerebral y encefalopatía

hepática. Debemos hacer un control riguroso de los trastornos electrolíticos, fundamentalmente la hiponatremia. (4)

Diagnóstico

El diagnóstico consiste en realizar una evaluación clínica y confirmar su existencia con las pruebas habituales de función hepática y de coagulación. Clínicamente, la enfermedad se presenta como una hepatitis aguda que evoluciona en un período variable de tiempo, de acuerdo a la etiología y la edad del paciente y progresa como un síndrome clínico grave, expresado en el deterioro de la función hepática. En algunos niños puede poner al descubierto una enfermedad hepática crónica subyacente. (1-2)

La pérdida de las funciones hepáticas incluye alteraciones del homeostasis de la glucosa, de la coagulación, deficiencia inmunitaria innata y específica, disfunción hemodinámica e insuficiencia renal. Hay hipoglucemia, reducción de las proteínas procoagulantes (factores V, VII, X, y fibrinógeno) y anticoagulantes (anti-trombina, proteína C y proteína S), lo que determina el estado de coagulopatía. (23)

Exámenes complementarios

Los estudios de laboratorio incluyen pruebas específicas hepáticas, pruebas para evaluar anormalidades hematológicas, renales y electrolíticas, y los estudios destinados a caracterizar las diferentes causas de IHA en los niños según la edad. Es necesario realizar la identificación temprana de la causa es de suma importancia porque, en algunos casos, puede ser revertida con la iniciación inmediata de terapias específicas, como en el caso de enfermedades metabólicas como galactosemia, fructosemia, tirosinemia, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune o intoxicación por acetaminofén (Tabla 2).

Tabla 2. *Evaluación del paciente con insuficiencia hepática aguda.*

| Evaluación | Qué pacientes evaluar | Datos |
|-------------------------------|---|--|
| Clínica | A todos los pacientes para determinar la severidad de la enfermedad. | Valoración neurológica, signos de enfermedad hepática crónica, signos de infección, tamaño hepático. |
| Bioquímica | A todos los pacientes para determinar la severidad de la enfermedad. | Perfiles hepatológico y renal, medio interno. Función hepática: tiempo de protrombina, RIN, factores V, VII, VIII y fibrinógeno. |
| Estudios de Imágenes | De acuerdo al cuadro clínico, para identificar enfermedad hepática crónica, edema y hemorragia cerebral, etc. | Ecografía abdominal, TC cerebral, Rx tórax. |
| Tóxicos | A todos los pacientes para definir la causa. | Nivel de acetaminofen sérico. |
| Estudios Viroológicos | De acuerdo al cuadro clínico. | Serologías para virus A, B, C, EBV y CMV. PCR para herpes 6, EBV, CMV, herpes simple, enterovirus, adenovirus, parvovirus. |
| Estudios Inmunológicos | De acuerdo al cuadro clínico. | Autoanticuerpos. Estudios inmunológicos específicos (si están disponibles): función de NK, perforinas, granzyme B, IL-2. |
| Estudios Metabólicos | De acuerdo al cuadro clínico. | Sangre: triglicéridos, ferritina, cobre, ceruloplasmina. Orina: cobre, ácidos orgánicos, succinilacetona, lactato, piruvato. |
| Biopsias | De acuerdo al cuadro clínico. | Hepática, médula ósea, muscular. |

Adaptado de. Bucuvalas J, Yazigi N and Squires RH. Acute Liver Failure in Children. Clin Liver Dis 2006; 10: 149-168.

Tratamiento médico

1. General

Nutrición y aporte de glucosa

En niños con IHA se debe prevenir la desnutrición. Para la evaluación nutricional, el índice de masa corporal para la edad es la prueba más precisa. (28) Se debe evitar que se presente un estado catabólico caracterizado por un balance negativo de nitrógeno. La

alimentación oral o por sonda nasogástrica o nasoduodenal es generalmente bien tolerada y debe comenzar lo más temprano posible. La vía enteral de alimentación es preferible porque es más fisiológica y está asociada con un menor riesgo de infecciones sistémicas severas. Sin signos de encefalopatía, no se aconseja la restricción proteica. Se prefiere indicar proteína de origen vegetal. (1)

Las recomendaciones nutricionales en niños con IHA se presentan en el siguiente cuadro (1):

| Componente | Ingesta recomendada | Comentario |
|---------------------------------------|--|--|
| Calorías | 150% de las calorías recomendadas. | Los niños con enfermedad hepática sufren diferentes grados de desnutrición, por lo tanto, necesitan calorías extras. |
| Carbohidratos Grasas | 15–20 g/kg/día. 8 g/kg/día con 50% como triglicéridos de cadena media. | |
| Proteínas (estados sin encefalopatía) | 2–3 g/kg/día. | Para promover el crecimiento y para mantener el balance positivo de nitrógeno. Basados en vegetales y productos lácteos. |
| Proteínas (estados con encefalopatía) | Bajo grado (I-II) 1-2 g/kg/día. Alto grado (III-IV) 0,5–1 g/kg/día. | |

Prevención y hemodinamia

La administración profiláctica de inhibidores de la bomba de protones para la prevención de hemorragia gastrointestinal. (2)

Se debe evitar medicamentos que alteren la conciencia, ya que es importante la evaluación de la Enfermedad Hepático. Si la sedación es obligatoria, podría administrarse propofol 1-2 mg/kg. (1,2)

Monitorización

Para la monitorización de pacientes es necesario:

- Controlar los signos vitales y la saturación de oxígeno en forma continua.
- Los gases en sangre arterial, electrolitos plasmáticos y glucemia deben efectuarse cada 12 ó 24 horas (más frecuente en el niño inestable), al igual que el tiempo de protrombina (TP), hasta que el paciente se estabiliza o se decida el TH.
- Realizar cultivos de vigilancia bacteriana frecuentes (sangre, orina, pulmón y catéter).
- Colocar vía venosa central para medir presión venosa central, tomar muestras de sangre, administrar líquidos, medicamentos y productos sanguíneos.
- La monitorización de la presión intracraneana (PIC) por métodos invasivos es útil en casos seleccionados. Sin embargo, la colocación de los monitores conlleva asociado el riesgo de sangrado y existe poca experiencia reportada en pacientes pediátricos. Se la ha utilizado en niños con EH grados III y IV, que requerían intubación y ventilación mecánica. Las alteraciones de la hemostasia deberían ser corregidas antes del procedimiento. El monitoreo no invasivo del flujo arterial cerebral usando doppler transcraneal podría constituir una herramienta útil para la identificación de hipertensión intracraneana en manos experimentadas. (1,2)

Observación neurológica

La detección precoz de lesión neurológica en niños con IHA puede permitir intervenciones que eviten la progresión del daño y mejoren la evolución, se han reportado niños con alteraciones en el EEG, moderadas a severas al ingreso, tenían más probabilidades de requerir TH o fallecer. Si se confirman estos hallazgos podrían ayudar a distinguir los pacientes con IHA con evolución más favorable. (5)

Alteraciones metabólicas

En algunos algunos casos administración de fosfato, magnesio y potasio. La kaliuresis inadecuada y la hipokalemia consecuente son significativamente más frecuentes en pacientes con IHA y hepatitis viral durante la fase aguda de la enfermedad.

Debe realizarse medición de la concentración de potasio en la orina. Es fundamental vigilar el volumen de líquido que se administra. El edema pulmonar es una complicación que puede ocurrir y suele ser subestimada. Se recomienda una restricción relativa de agua. La ingesta de líquidos debe limitarse a los dos tercios del mantenimiento normal. (7)

Coagulopatía

Los pacientes con IHA desarrollan disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia y déficit de vitamina K. No se recomienda la corrección de rutina.

La indicación de plasma fresco congelado debe realizarse en pacientes con sangrado significativo, previa realización de procedimientos invasivos o en coagulopatía severa con RIN > 7, en dosis de 15-20 ml/kg cada 6 horas o infusión continua a 3-5 ml/kg/h. Se debe indicar Vitamina K1 en todos los niños con IHA, lentamente, no más de 1 mg/min al menos durante 3 días. (9)

Indicar transfusión de plaquetas si el recuento es de 10.000-20.000/mm³ o si hay hemorragia significativa con recuento de plaquetas < 50.000/mm³. Un recuento de plaquetas de 50.000-70.000/mm³ se considera seguro para realizar un procedimiento invasivo. (10)

N acetilcisteína

El uso indiscriminado de la N-Acetil Cisteína en todos los casos de Insuficiencia Hepática no se justifica. El estudio de Squires y col es el único que intenta investigar la utilidad de la NAC en IHA pediátrica no causada por acetaminofen.

Hipotermia

Hipotermia moderada de 32^o-34^o C, es también eficiente para prevenir el edema y la hipertensión intracraneana. (22)

Transporte

El niño con IHA se debe trasladar de un modo seguro y oportuno a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en un centro de TH.

Si el niño presenta EH grado III o IV debe ser intubado para tener la vía aérea asegurada previo al traslado. El acceso vascular también debe ser garantizado. Se debe realizar el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco, oximetría de pulso y presión arterial durante el transporte. Es conveniente disponer durante el traslado de drogas vasoactivas por si fuera necesaria su utilización. (2)

2. Específico

Hepatitis autoinmune

El tratamiento prenatal con inmunoglobulina intravenosa 1 g/kg a las 14 semanas, 16 semanas y semanal desde las 18 semanas de gestación hasta el final de embarazo ha demostrado que previene su desarrollo en embarazos posteriores. (3)

El tratamiento postnatal, basado previamente en el uso de anti-oxidantes y la terapia de quelación, ha sido reemplazado por exanguinotransfusiones de doble volemia para eliminar los anticuerpos y terapia de sustitución de inmunoglobulinas intravenosas 1 g/kg para bloquear la acción del anticuerpo e interferir con la activación del complemento. (4)

Infección por herpes simple

Se recomienda tratamiento con aciclovir a dosis alta 60 mg/kg/d, intravenoso durante 21 días o hasta que la PCR se negativice. Es necesario documentar la PCR negativa al final de la terapia. (2)

Linfocitosis hemofagocítica

Administración de inmunoglobulina intravenosa (1 g/ kg) para detener la cascada inflamatoria. Se recomienda que en niños con IHA de etiología desconocida, con valores del receptor soluble de IL2 mayores a 5.000 U/ml, especialmente si se evidencia disregulación inmune (fiebre, exantema, citopenias), tratamiento empírico con corticoides EV a dosis de inmunosupresión, aún cuando no se reúnan los criterios establecidos para diagnóstico de esta entidad. (3)

Intoxicación por paracetamol

Debe indicarse N-Acetil Cisteína IV en forma rápida, 150 mg/kg durante 90 minutos en solución glucosada al 5%, continuando luego con 300 mg/kg/día durante 5 días. Realizar hidratación IV, agregar lactulosa 1,8 g/kg/día y una única dosis de vitamina K IV de 5 mg. Este tratamiento previene el progreso de la necrosis hepática y evita el agotamiento del glutatión. El tiempo entre la ingestión del acetaminofen y el tratamiento con NAC es un factor importante en la prevención del progreso del daño hepático. (1)

Enfermedad de Wilson

Se debe indicar D-penicilamina desde el diagnóstico, 9-15 mg/kg/día, hasta su recuperación o el TH. El MARS (Molecular Absorbent Regenerating System) puede ser usado efectivamente como puente hasta el TH. (1)

Intoxicación por Amanita phalloides

La amanita phalloides es la causa más común de intoxicación letal por hongos. El principal componente hepatotóxico de la misma es el alfa-amanitina, que induce la muerte celular después de inhibición de la síntesis de proteínas a nivel transcripcional. (1)

El tratamiento consiste en:

- Administrar carbón activado vegetal por vía oral.
- Silibinina 20 mg/kg/24 h IV.
- Penicilina G.

La desintoxicación precoz con plasmaféresis o diálisis con el MARS podrían evitar el TH.

Hepatopatía mitocondrial

La administración de coenzima Q10 podría ser de utilidad. El TH podría ser considerado en algunos casos seleccionados, con enfermedad hepática exclusiva.

Manejo de las complicaciones

La pérdida de la función hepática lleva a un daño sistémico complejo, con alteraciones metabólicas, neurológicas, de la coagulación, hemodinámicas, deficiencia inmunitaria e insuficiencia renal, entre otros. (1)

El tratamiento debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario, que debe focalizarse en prevenir y tratar las complicaciones para minimizar la morbimortalidad. (2,11)

Neurológicas

Las complicaciones neurológicas son las que con mayor frecuencia determinan la evolución de los pacientes. Su progresión es siempre un signo de gravedad: los niños que desarrollan EH severa tienen una sobrevida del 20% sin TH. Por ello, la monitorización continua del compromiso neurológico es fundamental para realizar una intervención temprana, con el fin de evitar daños irreversibles. (12)

Los mecanismos que conducen al EC y la consecuente hipertensión endocraneana no están completamente entendidos, destacándose dos hipótesis posibles: la acción de la glutamina a nivel intracelular y la pérdida de regulación del flujo sanguíneo cerebral. (12)

La hiperamonemia es fundamental en el desarrollo de la EH. Niveles mayores de 200 $\mu\text{M/L}$ son un fuerte predictor del desarrollo de hipertensión endocraneana. Hay dos vías principales para la metabolización del amonio: las síntesis de urea y de glutamina. En condiciones fisiológicas, el hígado es el órgano encargado de sintetizar urea a partir del amonio. El otro órgano que puede metabolizar el amonio es el cerebro, a través de su conversión a glutamina en los astrocitos. En la IHA, la disfunción del ciclo de la urea a nivel hepático provoca hiperamonemia con la consecuente acumulación de glutamina en los astrocitos, que se edematizan debido al efecto osmótico producido en el citoplasma. (16)

La pérdida de la autorregulación de la circulación cerebral altera la perfusión, que aumenta o disminuye según la presión sanguínea, facilitando el ingreso de agua a nivel cerebral por diferencia de gradiente osmótico, con la consiguiente hipoxia cerebral. La liberación de citoquinas, producto de una respuesta inflamatoria sistémica contribuiría a la vasodilatación sistémica y al aumento de volumen de sangre intracraneal. (6)

El EC debe ser agresivamente prevenido y tratado con las siguientes terapéuticas:

- Colocar al paciente en posición supina con una sobreelevación de la cabeza de 30°.
- Administración de manitol al 20% (0,5-1 g/kg) intravenoso (requiere monitoreo de PIC).
- Los bolos de cloruro de sodio hipertónico son cada vez más usados con eficacia similar a la del manitol. (12)

La hiperventilación proporciona una mejora rápida pero transitoria en la presión intracraneal, con la restauración de la autorregulación cerebral en pocos minutos. El objetivo de la hiperventilación es inducir hipocapnia que causa vasoconstricción cerebral, si bien existe la preocupación de que esto pueda agravar la hipoxia cerebral con la consiguiente isquemia, por lo que es recomendable una constante monitorización de la perfusión cerebral. (12)

La administración continua de glucosa, sodio, potasio, magnesio y fosfato es necesaria para prevenir trastornos metabólicos que puedan agravar la EH. Restricción hídrica y bajos aportes proteicos (0,5-1gr/k/día) son recomendados con el fin de disminuir la volemia y la generación de amonio. (14)

Los barbitúricos, por su efecto vasoconstrictor, pueden ser usados en la hipertensión endocraneana severa, que no responde a los tratamientos mencionados. (17)

Coagulopatía

Es necesario ser cuidadoso con el volumen a administrar en caso de decidir una transfusión de sangre, no sólo por la hipervolemia que podría resultar, sino también por el aporte proteico, ya que ambos pueden desencadenar o agravar el EC. Las indicaciones precisas se deben analizar individualmente en cada caso. (2,4)

Insuficiencia renal

Una adecuada perfusión renal y evitar el uso de drogas nefrotóxicas son esenciales para mantener la función renal. La necrosis tubular aguda puede ser secundaria a diferentes complicaciones que se presentan en la IHA tales como hipotensión, sepsis y sangrado.

El síndrome hepatorenal es otra de las causas responsables del fallo renal y es secundario a la activación de sustancias vasoconstrictoras en la circulación renal, lo que lleva al aumento de la resistencia vascular renal, con la consiguiente disminución del filtrado glomerular. Se manifiesta por una disminución en el volumen urinario, con una baja excreción de sodio y un aumento del índice de creatinina y osmolaridad urinaria. (1,2)

La terlipresina puede mejorar la circulación renal por vasoconstricción de la circulación esplácnica, revirtiendo así, la activación endógena de los sistemas vasoconstrictores, especialmente cuando se la asocia con la administración de albúmina. (1)

Cuando es necesario, las terapias continuas de reemplazo renal son preferibles a la hemodiálisis intermitente, debido a la inestabilidad hemodinámica que presentan los pacientes. (1,2)

Complicaciones infecciosas

Las infecciones continúan siendo una de las principales causas de muerte de los pacientes con IHA. Esta predisposición a padecer infecciones se debe a múltiples factores como mala función de los leucocitos polimorfonucleares, alteración en las inmunidades celular y humoral, disminución de la opsonización, quimiotactismo y activación del complemento. Es por ello que la mayoría de los autores recomiendan un relevamiento infeccioso de rutina e iniciar tratamiento inmediato ante la sospecha de infección. Si bien no hay datos suficientes para el uso rutinario de tratamiento profiláctico, hay centros que lo realizan. Estos últimos utilizan antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación, antifúngicos (fluconazol) y antivirales (aciclovir) por la frecuente infección con virus herpes, principalmente en el neonato. (1)

Disturbios metabólicos e hidroelectrolíticos

Los trastornos metabólicos y electrolíticos son frecuentes en los pacientes con IHA. La necrosis de los hepatocitos produce una disminución del glucógeno disponible, lo que genera interferencia en la gluconeogénesis, dando como consecuencia la presencia de hipoglucemia. Es por ello que la infusión de glucosa (4-6 mg/k/min) es necesaria. La hiponatremia debe ser corregida, debido a que contribuye al edema cerebral. El fosfato, magnesio y potasio deben ser suplementados. La acidosis láctica secundaria a una

perfusión tisular inadecuada por la hipotensión, con la consiguiente hipoxia, debe ser corregida. El estado hipercatabólico de estos pacientes obliga a una alimentación temprana. Si por alguna razón la vía enteral está contraindicada, debe iniciarse nutrición parenteral. (2)

Falla cardiopulmonar

La hipovolemia suele estar presente desde el comienzo de la IHA, pero debe realizarse una reposición cuidadosa de la misma; la vasoplejía con hipotensión o inestabilidad hemodinámica puede ocurrir a pesar de un adecuado aporte de volumen, pero generalmente responde bien a la administración de alfa adrenérgicos como la noradrenalina. Como suele observarse insuficiencia adrenal, los pacientes pueden beneficiarse con la administración de hidrocortisona, cuando ocurren trastornos hemodinámicos. (8)

La disfunción miocárdica no es frecuente, pero debe ser monitoreada con ecocardiograma. El edema pulmonar es una complicación habitualmente subestimada. El mismo tiene varios mecanismos: sobrecarga de volumen por una secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiperaldosteronismo y una alteración en la ventilación/ perfusión pulmonar por pérdida del mecanismo de vasoconstricción vascular por hipoxia. Dicho mecanismo se altera por las sustancias vasodilatadoras que existen en la circulación sistémica (aumento de prostaglandinas y óxido nítrico). La insuficiencia respiratoria puede ser severa y requerir asistencia ventilatoria.(10,11,25)

Otros tratamientos

La administración de lactulosa, antibióticos no absorbibles, la L-ornitina y L-aspartato tienen el objetivo de disminuir el aporte de amonio, pero no hay evidencias de su eficacia.

Evaluación de la severidad de la enfermedad hepática

Pronóstico

La insuficiencia hepática aguda en los niños es una enfermedad potencialmente

devastadora. La tasa de mortalidad puede alcanzar el 80-90% en ausencia de trasplante de hígado. En algunas series pediátricas, se han informado tasas de supervivencia del 50-75%.

Los criterios de pronóstico incluyen la edad del paciente, la etiología de la enfermedad hepática, el grado y el inicio de la encefalopatía, el nivel de bilirrubina sérica, el tiempo de protrombina (PT) o la relación normalizada internacional (INR), el nivel de creatinina sérica, el nivel de factor V y el nivel de pH arterial.

La presencia de ictericia durante al menos 1 semana antes del inicio de la encefalopatía se asocia con un mal pronóstico. Los pacientes con enfermedades que duran más de 8 semanas antes del inicio de la encefalopatía tienen una mayor probabilidad de desarrollar manifestaciones hipertensivas porta como la insuficiencia renal. La mayor incidencia de edema cerebral se asocia con una enfermedad que dura menos de 4 semanas antes de la enfermedad. La diátesis hemorrágica y el colapso sistémico indican un mal pronóstico.

El INR máximo alcanzado durante el curso de la enfermedad es un predictor sensible del resultado. Con un INR de 4 o más, la tasa de mortalidad alcanza el 86%; con un INR de menos de 4, es tan bajo como 27%.

La supervivencia sin trasplante hepático de los pacientes con FHA varía de acuerdo con la etiología de éste. En un estudio multicéntrico realizado en adultos, la mayor tasa de recuperación de la función hepática sin trasplante de hígado (60%) tuvo lugar en el FHA secundario a intoxicación por paracetamol, hepatitis A y shock. La enfermedad de Wilson se encuentra en el extremo contrario, con una supervivencia prácticamente del 0%.

El pronóstico del FHA en niños es menos conocido, debido a la escasez de trabajos multicéntricos que permitan valorar un número suficiente de casos. La recuperación de estos pacientes, sin necesidad de trasplante hepático, parece ser similar a lo publicado en adultos y es más frecuente en la intoxicación por paracetamol y el FHA secundario a shock. Los pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson siempre precisan trasplante de hígado para sobrevivir. Los pacientes con FHA secundario a enfermedad mitocondrial no tienen prácticamente ninguna posibilidad de sobrevivir, incluso si se realiza un trasplante de hígado. Por otro lado, los pacientes que nunca desarrollan signos de encefalopatía hepática tienen más posibilidades de recuperación espontánea. En

lactantes es algo diferente y, en líneas generales, el pronóstico es peor. Así, en la mayor serie publicada en este grupo de edad encuentran un 24% de recuperación.

El TP es el mejor predictor de sobrevida. El INR máximo alcanzado durante el curso de la enfermedad fue el predictor más sensible, con un 73% de sobrevida de los niños que presentaban un RIN < 4 y el 16,6% entre aquellos con INR > 4. El nivel de factor V < 25% se utiliza en Francia como parámetro para la inclusión en lista de TH. (20)

Los niños menores de 1 año de vida, y en especial los menores de 3 meses de edad, representan un grupo particular que plantea desafíos importantes, debido a sus proporciones anatómicas, a la severidad de la enfermedad en el momento de la presentación y a las causas etiológicas. Un trabajo reciente mostró resultados sobre niños ≤ 90 días de vida con IHA, utilizando datos recolectados en el registro internacional, del GEIHAP. Las etiologías de la IHA en este grupo etario fueron: hemocromatosis neonatal (o hepatitis aloinmune neonatal), infecciones virales (predominando la infección herpética), enfermedades metabólicas, (galactosemia fue la más frecuente) y la etiología indeterminada, que se observó en el 38% de los pacientes. El análisis demostró que la edad de presentación de la IHA es un claro predictor de evolución. (21)

Criterios de severidad según el KCH (predictores de riesgo de muerte)

Criterio aislado:

- TP > 100s (RIN > 6,5).

O tres de los siguientes:

- Edad: < 10 ó > 40 años.
- Etiología: hepatitis no A no B, o hepatitis inducida por drogas.
- Duración de la ictericia hasta el comienzo de la EH > 7 días.
- TP > 50s (RIN > 3,5).
- Bilirrubina > 300 micromoles/L (17,5mg/dL).

Medidas de sostén

Como ya se ha dicho, la IHA es una enfermedad multisistémica con un curso impredecible. La mortalidad es predominantemente precipitada por una EH progresiva, infecciones y fallo multiorgánico; por lo tanto, los esfuerzos deben dirigirse hacia el manejo de estas condiciones mientras se espera la recuperación de la función hepática o el TH. (23)

Soporte artificial

La primera generación de estos sistemas se basó en la hemoperfusión con carbón activado. En la actualidad, estos sistemas de soporte artificial se basan en la depuración hepática mediante diálisis de albúmina. (4)

Favorecen la extracción de las toxinas solubles y unidas a proteínas, reducen la toxicidad plasmática y facilitan la recuperación de los hepatocitos. Se trata de un método de hemodiafiltración extracorpóreo que utiliza un dializado rico en albúmina.(26)

Actualmente existen: sistema de recirculación de absorbentes moleculares (MARS), diálisis con intercambio de plasma (PE) y hemodiálisis (HD) en niños con IHA. (23)

Se ha incrementado el uso de las terapias de soporte hepático extracorpóreo, pero los estudios son de pequeños grupos. Se ha reportado eficacia superior del PE/ HD con respecto a la eliminación de toxinas unidas a la albúmina y solubles en agua en relación al MARS. El mejor sistema de soporte artificial para neuroprotección de niños con IHA es aún tema de controversia. (24)

Mars

El sistema MARS puede ser usado en niños y adolescentes pero deben realizarse modificaciones para adaptarlo a niños pequeños. (25)

El sistema de soporte extracorpóreo en niños con IHA no está suficientemente evaluado. Estudios controlados aleatorizados, realizados en adultos, han demostrado mejoría de la colestasis, hipertensión portal, estabilidad hemodinámica y EH, pero no un beneficio consistente en la supervivencia de los pacientes. Estos estudios se ven obstaculizados por el bajo número de pacientes y la heterogeneidad de la etiología en pediatría. Aun así,

teniendo en cuenta la buena tolerabilidad clínica, acumulando experiencia clínica y la creciente evidencia de los beneficios con respecto a un número de importantes complicaciones de la IHA, parece justificado el uso de sistemas de apoyo extracorpóreo hepático en niños. Otros reportes clínicos apoyan el uso de MARS en niños con prurito intratable y coagulación levemente deteriorada. En los casos con reducida síntesis hepática, atrapamiento esplénico de plaquetas y depleción de factores de coagulación con sangrado, los riesgos de sangrado adicionales asociados al MARS y la necesidad de sustitución de plasma, argumentan a favor de la utilización combinada de plasmaféresis y hemodiálisis. Debido a la baja incidencia de IHA en niños, la realización de ensayos aleatorios prospectivos es improbable en el futuro próximo.(25)

Plasmaféresis

Remueve toxinas, disminuye los niveles de amonio del plasma y mejora la EH, generalmente en horas. El flujo sanguíneo y la presión de perfusión cerebral mejoran. El efecto de la plasmaféresis en la sobrevida de IHA, ha sido difícil de determinar. (20)

Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) de emergencia debería ser considerado en un paciente con encefalopatía mayor a grado II, asociada a factor V < 20% o TP < 20% o INR \geq 2. Otros elementos a considerar son la disminución rápida del tamaño hepático, convulsiones, ascitis, síndrome hepatorenal, niveles de fibrinógeno < 1g/L, bilirrubinemia > 400 μ mol/L (23 mg/dl), incremento progresivo del ácido láctico e hiperamonemia > 150 μ mol/L. El TH puede estar contraindicado hasta en un 11-20% de los pacientes con este síndrome. Las contraindicaciones para esta terapéutica son enfermedades malignas, síndrome de Reye, enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial con compromiso neurológico, la hipertensión endocraneana no controlada o el fallo multiorgánico. Por otro lado, los pacientes con posibilidad de recuperación espontánea o pasibles de terapias específicas no deberían ser colocados prematuramente en lista de emergencia para TH. Existen terapias temporarias de soporte hepático basadas en dispositivos extracorpóreos artificiales y bioartificiales, y el trasplante de hepatocitos como puentes hacia el TH o idealmente para evitarlo. (20)

El advenimiento del trasplante ha constituido el avance más significativo en el tratamiento de la IHA. (24)

Como se ha dicho, sin embargo, la disponibilidad de esta herramienta supone una enorme presión para el equipo tratante, generando una de las situaciones más difíciles de resolver: con escaso margen de error y en breve tiempo, ofrecer oportunamente el órgano a quien se beneficiará con el TH y evitar trasplantar a quien podría recuperarse con tratamiento médico exclusivo. (4)

Las causas infecciosas y tóxico-metabólicas son las reportadas con mayor frecuencia entre los menores de 18 años. Sin embargo, en la mayoría de las series publicadas la categoría “indeterminada” es la más prevalente. Esto podría permitir un efecto continuo del agente “desconocido” en el postoperatorio, incrementando potencialmente la morbilidad. La aplasia medular que se ha descrito en algunos pacientes post-trasplante hepático podría ser un buen ejemplo de lo anterior. (25)

El tiempo de permanencia en lista de espera ha sido consignado como factor de mal pronóstico, haciendo atractiva la posibilidad de utilizar un donante vivo para proceder inmediatamente con el TH. Los resultados publicados en las diferentes series disponibles son muy alentadores, comparables a los obtenidos con donante cadavérico, y la mayoría de los grandes centros lo acepta como alternativa. Sin embargo, existen consideraciones éticas insoslayables en el abordaje de esta situación debido a la presión que pueden experimentar los potenciales donantes. La disponibilidad “inmediata” del órgano de un donante vivo, por otra parte, puede volcar la decisión a favor de trasplantar pacientes que podrían recuperarse con tratamiento médico, especialmente teniendo en cuenta las dificultades predictivas de los scores actuales, como fuera discutido anteriormente. Por todos estos motivos, el TH con donante vivo relacionado en el contexto de la IHA debe ser analizado cuidadosamente caso por caso. (25)

Los niños pequeños constituyen un reto particularmente complejo. Las dificultades técnicas aumentan tanto en relación al tamaño relativamente grande del injerto, como al pequeño calibre de las anastomosis que se realizan. El desarrollo de técnicas como la “hiperreducción” o el trasplante de monosegmentos permite adaptar la mayoría de los implantes aún en los receptores más pequeños, aunque con resultados algo inferiores en comparación a niños de mayor edad y tamaño. Datos sobre una serie de 15 lactantes con etiología desconocida trasplantados por IHA ilustran cabalmente este concepto: con una supervivencia de sólo el 26% a 5 años, se presentaron complicaciones quirúrgicas en 8 de los pacientes. Curiosamente, la principal causa de muerte fue el rechazo agudo centrolobular,

lo que demuestra que aún es incompleto nuestro conocimiento en este contexto tan particular. (26)

El trasplante auxiliar ortotópico es una técnica en la cual se sitúa un injerto hepático reducido en el espacio que se obtiene al practicar una hepatectomía parcial del hígado propio. El beneficio de esta técnica está en la posibilidad de lograr la regeneración hepática del hígado enfermo, en cuyo caso se retira el tratamiento inmunodepresor con atrofia del hígado reducido injertado. Sólo puede realizarse en adultos y niños mayores. (26)

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Determinar el Riesgo de Fallo Hepático en diferentes grados de severidad en el paciente críticamente enfermo en los servicios de Unidad de Cuidados Intermedios y Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Determinar la relación que hay entre Sepsis y Fallo Hepático en paciente críticamente enfermo.

3.2.2 Delimitar la asociación entre fallo hepático, comorbilidades y mortalidad dentro de los 28 días de estancia hospitalaria.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico observacional analítico de casos y controles

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes pediátricos ingresados en el servicio de Cuidados intermedios e intensivo del Hospital Roosevelt (HR) y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación (HIIR)

4.3 METODOS Y MUESTREOS

Distribución aleatoria

No probabilística por conveniencia

4.4 SELECCIÓN DE SUJETOS A ESTUDIO

4.4.1 Grupos de estudio

- **Resultado a estudiar:** Fallo hepático.
- **Definición de caso:** son todos aquellos pacientes con presencia de factores de riesgo que desarrollaron fallo hepático.
- **Definición de control:** todos aquellos pacientes que tienen factores de riesgo, pero no desarrollaron fallo hepático.
- **Expuestos:** todos aquellos pacientes que desarrollaron alguna comorbilidad.
- **No expuestos:** pacientes que no desarrollaron alguna comorbilidad pero que presentaron factores de riesgo para el desarrollo de falla hepática.

4.4.2 Criterios de Inclusión:

- Todo paciente que ingrese a la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM) y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), con factores de riesgo para el desarrollo o no de fallo hepático.

4.4.3 Criterios de Exclusión:

- Todo paciente que ingrese a UCIM Y UCIP, pero que no curse con criterios de fallo hepático y que este ingresado por otra patología que no se relacione.

- Cáncer Hepático, Enfermedades innatas del metabolismo.

4.5 Variables a investigar

- Edad
- Sexo
- Factores de Riesgo
- Criterios de falla hepática
- Valores de Bilirrubinas
- Valores de Transaminasas
- Valores de Amonio
- Ventilación Mecánica
- Desnutrición

4.5 Operacionalización de variables

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de Variable | Escala de Medición | Unidad de Medida |
|---------------------------|--|---|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona. Cada uno de los períodos en los que se considera dividida la vida humana | Se entenderá como días de vida desde el nacimiento hasta el tiempo actual | Cuantitativa Discreta | Razón | Días |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales o las plantas | Se entenderá como el género de cada persona determinado desde el nacimiento | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Masculino Femenino |
| Factores de Riesgo | Causas de falla hepática. Cualquier elemento que actúe como causa | Se entenderá como factor de riesgo el diagnóstico de Infección viral por: | Cuantitativa | Razón | Semanas |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|
| | <p>determinante y sea capaz de producir Falla Hepática.</p> | <p>Virus de hepatitis A, B, C, D, E, herpes simplex, Epstein-Barr, CMV, herpes virus 6, influenza, ébola, marburg.</p> <p>Uso de medicamentos:</p> <p>Paracetamol, isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacina, eritromicina, amoxicilina, ácido clavulánico, ácido valproico, halotano, sales de oro, propiltiouracilo, diclofenaco, sulfas</p> | | | |
|--|---|--|--|--|--|

| | | | | | |
|------------------------------------|--|--|--------------|-----------|--|
| | | Y diagnóstico de Sepsis o fallo multisistémico. | | | |
| Criterios de falla hepática | Afectación severa de la función hepática (INR > 1,5 o actividad de protrombina menor al 50%) de aparición aguda, con o sin encefalopatía | Se entenderá como criterios de falla hepática la alteración de la función hepática expresada en las alteraciones del INR, alteraciones del tiempo de coagulación, alteraciones de las transaminasas y presencia o no de encefalopatía. | Cuantitativa | Intervalo | Resultados de laboratorio: -INR -Transaminasas -Tiempos de coagulación -Bilirrubinas Presencia de encefalopatía |
| Tiempos de Coagulación | Alteración de los índices básicos de la coagulación. | • Tiempo de protrombina (TP) mayor de 15 | Cuantitativa | Intervalo | Seg. |

| | | | | | |
|----------------------|--|---|--------------|-----------|-----|
| | | segundos. <ul style="list-style-type: none"> • Índice internacional normalizado (INR) > 1.5. | | | |
| Transaminasas | La alteración detecta problemas en el hígado, cumplen una importante función metabólica. | Se entenderá como alteraciones en los resultados de laboratorio de: TGO TGP GGT | Cuantitativa | Intervalo | U/L |

4.6 Formula de la muestra

Se tomó como muestra a todos los pacientes todo paciente que este ingresado en UCIM y UCIP que presentaron factores de riesgo para el desarrollo de fallo hepático.

4.7 Método analítico de la muestra

Odds Ratio el cual se realizará de forma manual y corrobora con el Programa EpiInfo™ StatCalc

| | Casos | Controles |
|--------------|-------|-----------|
| Expuestos | a | b |
| No Expuestos | c | d |

En este caso el Odds ratio corresponde a:

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds de enfermedad en expuestos (1)}}{\text{Odds de enfermar en no expuestos (2)}}$$

Odds de enfermar en no expuestos (2)

*(1)Odds de enfermar en expuestos =
casos en expuestos / no-casos en expuestos*

*(2)Odds de enfermar en no expuestos =
casos en no expuestos/ no-casos en no expuestos*

$$\text{o bien OR} = \frac{a / b}{c / d} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

4.8 Procedimiento de recolección de datos y pesquisa de casos

Se presentó el protocolo de investigación a las autoridades del posgrado de pediatría y luego de su aprobación fue presentado a las autoridades del Hospital Roosevelt y del Hospital de Infectología.

Posteriormente a su aprobación por las entidades, se llevó a cabo la pesquisa de casos en dichos hospitales y se realizó un estudio en una serie de casos que comprendió los pacientes diagnosticados con insuficiencia hepática aguda tratados en el servicio de UCIP y UCIM del Hospital Roosevelt y del Hospital de Infectología, que tuvieran alteraciones de las funciones hepáticas compatibles con fallo hepático.

Se utilizó la técnica de revisión de expedientes clínicos, por lo que no se extrajo ninguna muestra sanguínea y solo se anotaron los datos obtenidos de la papeleta.

Se evaluaron las asociaciones entre las variables mediante tablas de contingencia. Y el grado de letalidad de esta.

4.9 Seguimiento de casos

Se dio seguimiento a los casos en Fase aguda, o que tuvieran 1 o más criterios de fallo hepático, se evaluó si dichos pacientes requirieron ventilación mecánica, o llegaron a fallecer; el seguimiento se dio cada 24 o 48 horas.

Todos los pacientes que están en este estudio se evaluó en el seguimiento que estuvieran con alteración de tiempos de coagulación al igual que de transaminasas, en algunos pacientes no fue posible la toma de amonio debido a restricciones de cada servicio. No fue parte de la intervención extraer las muestras de sangre, o realizando las pruebas. Todas las pruebas realizadas a los pacientes fueron parte del manejo de cada servicio.

HIPÓTESIS

Hipótesis Valida

El Fallo Hepático es una complicación clínica frecuente en el paciente críticamente enfermo.

Hipótesis Nula

El Fallo Hepático no es una complicación clínica frecuente en el paciente críticamente enfermo.

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de la investigación. Fueron incluidos 60 pacientes que presentaron factores de riesgo para falla hepática, los cuales son presentados en la Tabla 1.

Tabla 1. Pacientes con falla hepática en los diferentes servicios (N=60)

| Servicio | Falla hepática | | | | Valor P |
|----------|----------------|-------|----------|-------|---------|
| | No | | Sí | | |
| | <i>f</i> | % | <i>f</i> | % | |
| UCIP | 26 | 86.7% | 19 | 63.3% | 0.052 |
| UCIM | 4 | 13.3% | 7 | 23.3% | |
| HIIR | 0 | 0.0% | 4 | 13.3% | |

Fuente: Boleta de recolección de datos

Del total de pacientes que presento factores de riesgo para falla hepático se encontraron en UCIP con un total de 45 pacientes de los cuales el 87% no desarrolló falla hepática y 63% que si lo desarrolló, se notó una diferencia en la distribución de pacientes según el servicio siendo esta significativa.

Tabla 2. Total, de pacientes según sexo, procedencia, servicio, criterios de fallo hepático

| Variables de interés | | <i>f</i> | % | |
|--|----------------|----------|-------|--|
| Sexo | Femenino | 26 | 43.3% | |
| | Masculino | 34 | 56.7% | |
| Lugar de procedencia | Alta Verapaz | 1 | 1.7% | |
| | Chimaltenango | 1 | 1.7% | |
| | Escuintla | 3 | 5.0% | |
| | Guatemala | 44 | 65.0% | |
| | Huehuetenango | 1 | 1.7% | |
| | Izabal | 1 | 1.7% | |
| | Jutiapa | 1 | 1.7% | |
| | Mazatenango | 1 | 1.7% | |
| | Quetzaltenango | 1 | 1.7% | |
| | Quiche | 3 | 5.0% | |
| | San Marcos | 1 | 1.7% | |
| | Santa Rosa | 1 | 1.7% | |
| | Suchitepéquez | 1 | 1.7% | |
| Servicio | UCIP | 45 | 75.0% | |
| | UCIM | 11 | 18.3% | |
| | HIIR | 4 | 6.7% | |
| Falla hepática | No | 30 | 50.0% | |
| | Sí | 30 | 50.0% | |
| Criterios de falla hepática | 0 | 21 | 35.0% | |
| | 1 | 8 | 13.3% | |
| | 2 | 15 | 25.0% | |
| | 3 | 10 | 16.7% | |
| | 4 | 6 | 10.0% | |
| Falleció | No | 45 | 76.7% | |
| | Sí | 15 | 23.3% | |
| | | Media | DE | |
| Edad (meses) | | 38 | 42 | |
| Fuente: Boleta de recolección de datos | | | | |

De los pacientes que presentaron factores de riesgo para falla hepática, 34 correspondían al de sexo masculino, 44 de los 60 procedentes del departamento de Guatemala, 45 del total de UCIP y 15 de los 60 pacientes fallecieron. Con una media de edad de 38 meses.

Con respecto a la mortalidad de los pacientes, la población fue dividida en dos grupos los que presentaron hasta 2 criterios para falla hepática y los que presentaron 3 o más criterios para falla hepática. (Tabla 3).

Tabla 3. Paciente que fallecieron que tenían de 0 a 2 criterios o 3 o más criterios de falla hepática

| | | Pacientes que presentaron criterios de falla hepática | | | | Valor P | OR |
|----------|----|---|-------|-------------------|-------|---------|----|
| | | Hasta 2 criterios | | 3 o más criterios | | | |
| | | <i>f</i> | % | <i>f</i> | % | | |
| Falleció | No | 39 | 88.6% | 7 | 43.8% | < 0.001 | 10 |
| | Sí | 5 | 11.4% | 9 | 56.3% | | |

Fuente: Boleta de recolección de datos

El 11.4% de los pacientes presentó hasta 2 criterios de falla hepática y fallecieron, 56.3 % de los pacientes presentaron 3 o más criterios con falla hepática y fallecieron; la diferencia en las tasas de mortalidad fue estadísticamente significativo.

Tabla 4. Asociación de Fallo Hepático con Ventilación Mecánica, Desnutrición, Neumonía, Sepsis y pacientes que fallecieron

| | | Fallo Hepática | | | | Valor P | OR |
|----------------------|----|----------------|-------|----------|-------|---------|------|
| | | No | | Sí | | | |
| | | <i>f</i> | % | <i>f</i> | % | | |
| Ventilación mecánica | No | 4 | 13.3% | 1 | 3.3% | 0.161 | 4.46 |
| | Sí | 26 | 86.7% | 29 | 96.7% | | |
| Desnutrición | No | 24 | 80.0% | 27 | 90.0% | 0.278 | 0.17 |
| | Sí | 6 | 20.0% | 3 | 10.0% | | |
| Neumonía | No | 16 | 53.3% | 6 | 20.0% | 0.007 | 4.95 |
| | Sí | 14 | 46.7% | 24 | 80.0% | | |
| Sepsis | No | 14 | 46.7% | 7 | 23.3% | 0.058 | 2.88 |
| | Sí | 16 | 53.3% | 23 | 76.7% | | |
| Falleció | No | 27 | 90.0% | 19 | 63.3% | 0.015 | 5.21 |
| | Sí | 3 | 10.0% | 11 | 36.7% | | |

Fuente: Boleta de recolección de datos

De los pacientes que tenían falla hepática el 96% requirió ventilación mecánica, mientras que en el grupo que no tenían falla hepática el 86% requirió ventilación mecánica. Ese valor es un valor P de 0.161 no es significativo, pero esta algo cercano a la significancia; a pesar de no ser significativo hay cierta diferencia en la frecuencia de la ventilación mecánica, se observa que quienes tuvieron falla hepática tuvieron una mayor frecuencia de ventilación mecánica con un OR de 4.46, el paciente presenta 4 veces más riesgo de requerir ventilación mecánica en comparación con alguien que no tenía falla hepática.

Neumonía estuvo presente en el 80% de quienes tenían falla hepática y solo en el 46.7% de los que no tenían falla hepática. El valor P es menor a 0.05 por lo tanto hay una diferencia significativa. Se puede decir que hay una diferencia significativa en la frecuencia

de neumonía entre quienes tienen o no falla hepática. Los que tienen falla hepática tienen 5 veces el riesgo de presentar neumonía en comparación a quienes no tienen falla hepática.

En el caso de desnutrición ese no es significativo porque está muy alejado del nivel de significancia y no se observan diferencias.

La sepsis no es menor a 0.05 pero si tiene un valor P cercano, los pacientes con falla hepática 76% de ellos tienen sepsis y 53% de los que no tienen falla hepática tienen sepsis. Esa diferencia está cercana al nivel de significancia y el OR de 2.88 quiere decir que quienes tienen falla hepática tienen 2.88 veces el riesgo de presentar sepsis en comparación a los que no tuvieron falla hepática.

Finalmente, los pacientes que fallecieron es significativo, la mortalidad en pacientes con falla hepática es 36.7% y en pacientes sin falla hepática es 10%. Esta diferencia es estadísticamente significativa como lo dice el valor P menor a 0.05 que en este caso es 0.015 y el 5.21 que es el OR quiere decir que un paciente que tiene falla hepática tiene 5.2 veces el riesgo de morir con relación a alguien que no tiene la falla hepática.

Para la asociación de criterios de falla hepática, los cuales son descritos en la tabla de variables, fueron consideradas las alteraciones en transaminasas, tiempos de coagulación, bilirrubinas, INR, fibrinógeno y amonio (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre Criterios de Falla Hepática con alteración de variables bioquímicas

| | Criterios de falla hepática | | | | Valor P |
|-----------------------|-----------------------------|--------|---------|--------|---------|
| | 0 a 2 | | 3 o más | | |
| | Media | DE | Media | DE | |
| tgo | 133.1 | 190.2 | 615.1 | 502.5 | 0.002 |
| tgp | 100.89 | 124.90 | 393.85 | 438.45 | 0.018 |
| ggt | 312.7 | 418.6 | 568.3 | 445.0 | 0.044 |
| tp | 13.33 | 3.88 | 30.13 | 17.35 | 0.002 |
| tpt | 23.87 | 15.71 | 52.89 | 15.41 | <0.001 |
| inr | 14.14 | 36.37 | 3.21 | 1.79 | 0.053 |
| fibrinogeno | 320 | 148 | 389 | 211 | 0.242 |
| bilirrubina_total | 1.54 | 3.44 | 8.16 | 7.53 | 0.003 |
| bilirrubina_indirecta | 0.56 | 1.12 | 3.86 | 4.88 | 0.017 |
| bilirrubina_directa | 0.51 | 0.55 | 4.34 | 4.92 | 0.007 |
| amonio | 109.20 | 40.42 | 162.34 | 146.00 | 0.445 |

Fuente: Boleta de recolección de datos

La TGO tiene una media de 133.1 cuando los criterios de falla hepática son de 0 a 2, pero tiene de 615 cuando son 3 o más. El valor P que está ahí es estadísticamente significativo, lo cual quiere decir que el promedio de la TGO entre quienes tienen 0 a 2 criterios de falla hepática y quienes tienen 3 o más, varía significativamente, por lo que hay una diferencia significativa en los promedios del TGO, eso es significativo al igual que TGP. Vemos que el valor promedio es de 100 en 0 a 2 criterios y de 393 en 3 criterios o más, también es significativo al igual que la GGT, TP, TPT es altamente significativo y el INR está cercano al nivel de significancia 0.05. El fibrinógeno no mostró diferencias al igual que el amonio, los valores de bilirrubinas (total, indirecta y directa) tienen un valor más alto en quienes tienen 3 o más criterios, 8.16 contra 1.54 la bilirrubina total; 3.86 contra 0.56 la indirecta; y 4.34 contra 0.51 la bilirrubina directa, en la mayoría hay diferencia entre la concentración de

esas enzimas según que la persona tenga de 0 a 2 criterios de falla hepática o tenga 3 o más.

Tabla 6. Asociación entre los pacientes que fallecieron y tuvieron deterioro neurológico

| | | Falleció | | | | Valor P | OR |
|-----------------------|----|----------|-------|----------|-------|---------|-----|
| | | No | | Sí | | | |
| | | <i>f</i> | % | <i>f</i> | % | | |
| Deterioro neurológico | No | 37 | 86.0% | 6 | 14.0% | 0.002 | 6.9 |
| | Sí | 8 | 47.1% | 9 | 52.9% | | |

Fuente: Boleta de recolección de datos

La asociación entre deterioro neurológico con fallecimiento donde se observa que los pacientes con deterioro neurológico el 53% fallecieron comparado con los que no tenían deterioro neurológico el 14%. Esta asociación es estadísticamente significativa y según el OR los pacientes que tenían deterioro neurológico tienen 6.9 veces el riesgo de fallecer en comparación con quienes no tenían deterioro neurológico.

Tabla 7. Asociación entre pacientes con criterios de falla hepática y deterioro neurológico

| | | Deterioro neurológico | | | | OR | Valor P |
|-----------------------------|---|-----------------------|--------|----------|--------|----|---------|
| | | No | | Sí | | | |
| | | <i>f</i> | % | <i>f</i> | % | | |
| Criterios de falla hepática | 0 | 21 | 100.0% | 0 | 0.0% | 24 | <0.001 |
| | 1 | 7 | 87.5% | 1 | 12.5% | | |
| | 2 | 11 | 73.3% | 4 | 26.7% | | |
| | 3 | 4 | 40.0% | 6 | 60.0% | | |
| | 4 | 0 | 0.0% | 6 | 100.0% | | |

Fuente: Boleta de recolección de datos

Se evaluó la asociación entre deterioro neurológico, con los criterios de falla hepática la cual resulto altamente significativa. Se hizo un OR para las personas que tenían 3 o 4 criterios y las que tenían menos de 3, donde se observó que quienes tienen 3 o 4 criterios tienen 24 veces la probabilidad de sufrir deterioro neurológico en comparación de quienes tenían menos de 3 criterios de falla hepática.

Tabla 8. Asociación de pacientes con criterios de falla hepática y estancia hospitalaria

| | | Estancia hospitalaria (días) | | Tamaño del Efecto |
|-----------------------------|---|------------------------------|---------------------|-------------------|
| | | Media | Desviación estándar | |
| Criterios de falla hepática | 0 | 13 | 3 | 0.55 |
| | 1 | 13 | 5 | |
| | 2 | 17 | 5 | |
| | 3 | 22 | 8 | |
| | 4 | 18 | 10 | |

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Al hacer la comparación de los días de estancia hospitalaria según la cantidad de criterios, se encuentra que el promedio de días de estancia hospitalaria aumenta conforme aumenta la cantidad de criterios. La asociación es significativa según nos dice la prueba de ANNOVA o análisis de varianza porque el valor P es menor a 0.05. El tamaño del efecto calculado con el programa G-POWER es de 0.55, eso se clasifica como un efecto grande, es decir, la cantidad de criterios de falla hepática influye de forma grande sobre los días que va a permanecer el paciente hospitalizado.

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

La insuficiencia hepática aguda o fallo hepático agudo (FHA) es un síndrome clínico causado por la necrosis masiva o submasiva de las células hepáticas. Se caracteriza por un deterioro grave de las funciones del hígado, en pacientes sin historia previa conocida de enfermedad hepática. suele asociarse a ictericia, trastornos graves de la coagulación y encefalopatía, así como a una afectación multisistémica con alteraciones hemodinámicas, respiratorias, hidroelectrolíticas, insuficiencia renal, infecciones graves, etc.

El total de pacientes vistos en este estudio que tiene más criterios de fallo hepático se encontró en UCIP, y se notó una diferencia en la distribución de pacientes según el servicio siendo esta significativa.

En los pacientes que fallecieron que tienen criterios de fallo hepático el 11.4% de los pacientes con 0 a 2 criterios de fallo hepático falleció comparado con el 56.3 % de los pacientes con 3 o más criterios con fallo hepática; la diferencia en las tasas de mortalidad fue estadísticamente significativo.

Los pacientes que tenían falla hepática el 96% requirió ventilación mecánica, mientras que en el grupo que no tenían falla hepática el 86% requirió ventilación mecánica. Ese valor es un valor P de 0.161 no es significativo, pero esta algo cercano a la significancia. Lo que me dice eso que a pesar de no ser significativo hay cierta diferencia en la frecuencia de la ventilación mecánica, entonces se observa que quienes tuvieron falla hepática tuvieron una mayor frecuencia de ventilación mecánica con OR de 4.46, el paciente presenta 4 veces más riesgo de requerir ventilación mecánica en comparación con alguien que no tenía falla hepática.

Luego se observó que la neumonía estaba presente en el 80% de quienes tenían falla hepática y solo en el 46.7% de los que no tenían falla hepática. El valor P es menor a 0.05 por lo tanto hay una diferencia significativa. Se puede decir que hay una diferencia significativa en la frecuencia de neumonía entre quienes tienen o no falla hepática. Los que tienen falla hepática tienen 5 veces el riesgo de presentar neumonía en comparación a quienes no tienen falla hepática.

En el caso de desnutrición no es significativo, lo que quiere decir que no hay asociación alguna entre fallo hepático y desnutrición en los pacientes de este estudio.

La sepsis no es menor a 0.05 pero si tiene un valor P cercano, entonces, los pacientes con falla hepática tienen 76% de ellos tienen sepsis y 53% de los que no tienen falla hepática tienen sepsis. Esa diferencia está cercana al nivel de significancia y el OR de 2.88 me dice que quienes tienen falla hepática tienen 2.88 veces el riesgo de presentar sepsis en comparación a los que no tuvieron falla hepática.

Finalmente, los pacientes que fallecieron, fue significativo, la mortalidad en pacientes con falla hepática es 36.7% y en pacientes sin falla hepática es 10%. Esta diferencia es estadísticamente significativa como lo dice el valor P menor a 0.05 que en este caso es 0.015 y el 5.21 que es el OR me está diciendo que un paciente que tiene falla hepática tiene 5.2 veces el riesgo de morir con relación a alguien que no tiene la falla hepática.

La TGO tiene una media de 133.1 cuando los criterios de falla hepática son de 0 a 2, pero tiene de 615 cuando son 3 o más. El valor P que está ahí es estadísticamente significativo, lo cual nos hace pensar que el promedio de la TGO entre quienes tienen 0 a 2 criterios de falla hepática y quienes tienen 3 o más, varía significativamente, entonces hay una diferencia significativa en los promedios del TGO, eso es significativo al igual que TGP. Vemos que el valor promedio es de 100 en 0 a 2 criterios y de 393 en 3 criterios o más, también es significativo al igual que la GGT, TP, TPT es altamente significativo y el INR está cercano al nivel de significancia 0.05. Luego tenemos fibrinógeno no mostro diferencias y del resto de variables tampoco lo fue el amonio, las bilirrubinas (total, indirecta y directa) tienen un valor más alto en quienes tienen 3 o más criterios, 8.16 contra 1.54 la bilirrubina total; 3.86 contra 0.56 la indirecta; y 4.34 contra 0.51 la bilirrubina directa, entonces en la mayoría hay diferencia entre la concentración de estas enzimas según que la persona tenga de 0 a 2 criterios de falla hepática o tenga 3 o más.

Al hacer la comparación de los días de estancia hospitalaria según la cantidad de criterios, se encuentra que el promedio de días de estancia hospitalaria aumenta conforme aumenta la cantidad de criterios. La asociación es significativa según nos dice la prueba de ANNOVA o análisis de varianza porque el valor P es menor a 0.05. El tamaño del efecto calculado con el programa G-POWER es de 0.55, eso se clasifica como un efecto grande, es decir, la cantidad de criterios de falla hepática influye de forma grande sobre los días que va a permanecer el paciente hospitalizado.

Luego se evaluó la asociación entre desarrollo neurológico, y la asociación resulto altamente significativa. Se hizo un OR para las personas que tenían 3 o 4 criterios y las que tenían menos de 3, donde se observó que quienes tienen 3 o 4 criterios tienen 24 veces la probabilidad de sufrir deterioro neurológico en comparación e quienes tenían menos de 3 criterios de falla hepática.

Finalmente, deterioro neurológico con fallecimiento donde se observa que los pacientes con deterioro neurológico el 53% fallecieron y los que no tenían deterioro neurológico el 14%. Esta asociación es estadísticamente significativa y según el OR los pacientes que tenían deterioro neurológico tienen 6.9 veces el riesgo de fallecer en comparación con quienes no tenían deterioro neurológico o 5.9 veces más, casi 6 veces más.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1. En el presente trabajo se concluyó que el paciente que posee 3 criterios o más de falla hepática tiene 10 veces más probabilidades de fallecer que los que poseen menos de 2 criterios.

6.1.2 Los pacientes críticamente enfermos con comorbilidades que requieren ventilación presentan 4.46 veces más probabilidades de hacer falla hepática

6.1.3. Los pacientes con neumonía y sepsis tienen 4.95 y 2.88 más probabilidades de realizar falla hepática.

6.1.4 La probabilidad de fallecer es 5 veces mayor en los pacientes que presentan falla hepática.

6.1.5. El Fallo Hepático SI es una complicación clínica frecuente en el paciente críticamente enfermo. Existiendo asociación de falla hepática con las diferentes comorbilidades como neumonía, desnutrición, ya que el 80% de pacientes con falla hepática desarrollaron neumonía y de estos un porcentaje mayor también requirieron ventilación mecánica y aumentan los días de estancia hospitalaria hasta 17 días.

6.1.6 El 63% de pacientes con falla hepática se encuentran en el servicio de UCIP, de los cuales el 57% son masculinos y 65% pertenecen al departamento de Guatemala. El 51% de los pacientes presentó más de 2 criterios de falla hepática; 1 de cada 4 pacientes con falla hepática fallecieron.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Dar seguimiento a los pacientes con indicadores de fallo hepático para determinar si realmente existe un fallo hepático.

6.2.2. Evaluar función hepática a todos los pacientes que ingresen a los cuidados intensivos, ya que el 38% de los ingresados presenta ésta condición.

6.2.3 Establecer un protocolo para determinar fallo hepático en los pacientes pediátricos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, Garcete L, Godoy M, et al. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA PEDIÁTRICA. GRUPO DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA (SLAGHNP). Acta Gastroenterol Latinoam. [en línea] 2016 [Citado Feb 2017] Disponible en: <https://actagastro.org/insuficiencia-hepatica-aguda-pediatrica-grupo-de-trabajo-de-la-sociedad-latinoamericana-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-pediatrica-slaghnp/>
2. Solis-Muñoz P. Fallo hepático agudo sobre crónico y factores pronósticos: momento de una nueva evaluación. Rev. esp. enferm. dig. vol.103 no.4 [en línea] 2011, abr. [Citado Feb 2017] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082011000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Jiménez Gómez J. Polo Miquel B. Donat Aliaga E. Fallo hepático agudo. [en línea] [citado Feb. 2017] Disponible en http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/fallo_hepatico.pdf
4. Delgado M.A. Alvarado Francisco. Fallo Hepático Agudo. An Pediatr Contin. [en línea] 2008 [citado Feb. 2017] Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/fallo-hepatico-agudo/articulo/80000438/>
5. Sotelo Cruz No. Diagnóstico y tratamiento de niños con falla hepática aguda. [en línea] Marzo-abril 2010 [citado Feb. 2017] 72-77 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2010/sp102f.pdf>
6. Ortega López J. Quintero Bernabeu J. Protocolo diagnostico terapeutico. Insuficiencia hepática aguda- Fallo hepatico fulminante [en línea] España; 2013 [citado Feb. 2017] Disponible en: <https://www.secip.com/.../protocolos/.../43-insuficiencia-hepatica-insuficiencia-hepatica?..>

7. Garcia Menor E. Arroyo Muñoz E. Jiménez Gómez J. Fallo Hepático fulminante en niños. [en línea] [citado Feb. 2017] Disponible en: <https://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/Comunicaciones%20V-26.pdf>
8. Silverio Garcia Cèsar E. Insuficiencia hepática aguda en niños cubanos. [en línea]. 2015 [citado Feb 2017]. Disponible en: https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr_541_es.pdf
9. Gavilán Carrasco J.C. Bermudez Recio F. J. Manejo del fallo hepático fulminante. [en línea] Málaga [citado Feb 2017]; Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/fallohepf.pdf>
10. Olson Kristian R. Davarpanah A. Esperance A. Schaefer. Caso 2-2017- Una mujer de 18 años de edad con insuficiencia hepática aguda. [en línea] N Engl J Mes 2017 [citado Feb 2017] 376: 268-278. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/fallohepf.pdf>
11. Artica G. Rivera J. Márquez S. Del Carpio F. Falla Héptica fulminante en niños. [en línea] Perú 1998. [citado Feb 2017] Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/gastro/Vol_18N3/falla_hepatica.htm
12. Montero J. Espinosa B. Una revisión de Falla Hepática Aguda. [en línea] [citado Feb 2017] Disponible en : http://www.clinica-unr.com.ar/2015-web/Gacetilla/35/Sup_35_Revisiones_Art_02.htm

13. Infante M. Insuficiencia hepática aguda. Rev Cubana Med Milit [en línea] 2001 [citado Feb 2017]; 30 (Supl.): 63-70. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v30s5/mil11401.pdf>
14. Mainardi V, Ardao G, D'Albora C, Valverde M, Gaibizzo R, Gerona S. Primer caso de falla hepática aguda por virus de la Hepatitis E en Uruguay. Arch Med Interna [en línea] 2014 [citado Feb 2017]; 36 (3): 111-114. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v36n3/v36n3a03.pdf>
15. Ciocca M. Insuficiencia hepática [en línea] Pronap.2010 [citado Feb 2017] Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/varios/Pronap10UnoCap1.pdf>
16. Velasco C. Falla hepática fulminante. Rev Gastrohup [en línea] 2012 [citado Feb 2017]; 14 (1): S4-S6. Disponible en: <http://revgastrohup.univalle.edu.co/a12v14n1s1/a12v14n1s1art1df>
17. Carrillo R, Yarún J. Insuficiencia hepática aguda. Conceptos actuales. Rev Invest Med Sur Mex [en línea] 2012 [citado Feb 2017]; 19 (2): 76-87. Disponible en: <http://medicasur.org.mx/pdf-revista/RMS122-AR01-PROTEGIDO-OK.pdf>
18. Donoso A, Arriagadas D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual em el diagnostico y tratamiento. Rev Chil Pediatr [en línea] 2013 [citado Feb 2017]; 84 (5): 484-498. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v84n5/art02.pdf>
19. Gavagnin I, Greiner L, Urquiza P, Gambina F. Ateneo de residentes de clínica pediátrica. Rev. Hosp. Niños [en línea] 2015 [citado Feb 2017]; 57 (258): 240-243. Disponible en: http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2015/10/12_Ateneo_258.pdf

20. Cibercuba [en línea]. Cuba [actualizado 9 Dic 2014; citado Feb 2017]. Fallo hepático agudo; [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://www.cibercuba.com/foro/salud/fallo-hepatico-agudo>
21. Sierra C. Manejo del niño con hepatopatía crónica. [en línea] [citado Feb 2017] Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9-hepatopatia_cronica.pdf
22. Roque J, Rios G, Pinochet C, Vignolo P, Humeres R, Rios H, et al. Falla hepática fulminante en niños. Rev Chil Pediatr [en línea] 2009 [citado Feb 2017]; 80 (2): 144-149. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v80n2/art06.pdf>
23. Soza A, Arrese M. Insuficiencia hepática aguda [en línea] Chile [citado Feb 2017]. Disponible en: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/MedicinaIntensiva/Insuficiencia.html>
24. Emmet B, Keeffe. Insuficiencia hepática aguda. Rev Gastroenterol Mex [en línea] 2005 [citado Feb 2017]; 70 (1): 56-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2005/ge051i.pdf>
25. Díaz M. Fallo hepático. [en línea]. 2014 [citado Feb 2017]. Disponible en: <http://www.somiucam.org/activos/mir/2014/Dra%20Juan.pdf>
26. Nazer Hisham. Insuficiencia hepática fulminante pediátrica. [en línea]. 2015 [citado Feb 2017]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/929028-overview>

VIII. ANEXOS

8.1. Boleta de recolección de datos

- **Datos generales**

1. Registro No:

2. Nombre

3. Edad:

4. Sexo: Femenino Masculino

5. Lugar de Procedencia:

6. Servicio:

- **Antecedente de Hepatitis o Ictericia:**

Si

No

¿Cuándo?

- **Antecedentes Familiares de Enfermedades Hepáticas:**

Si

No

¿Cuales?

Medicamentos usados anteriormente y tiempo:

| | | |
|---------------------|----------------|---------------|
| Medicamentos | Tiempo: | Causa: |
| | | |

- **Laboratorios**

| | |
|------------|--|
| TGO | |
| TGP | |
| GGT | |

| | |
|--------------------|--|
| TP | |
| TPT | |
| INR | |
| Fibrinógeno | |

| | |
|------------------------------|--|
| Bilirrubina total | |
| Bilirrubina indirecta | |
| Bilirrubina directa | |

- **Amonio:**
- **Diagnostico Final:**

Estado Nutricional:

Estancia Hospitalaria:

Fallecio: Si No

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "FALLO HEPÁTICO EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.