



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**



**HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"**

TESIS

**"EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EN LA ATENCIÓN
DE PACIENTES CON HEPATITIS"**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO PEDIATRA**

**PRESENTA:
DRA. MARIA DE LA SALUD VILLA HUERTA**

**ASESORA:
DRA. GABRIELA AGUIÑAGA**

Morelia Michoacán Febrero 2010

AUTORIZACIÓN:

DR. FAUSTINO SERAFIN CHÁVEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

DR. LUIS ENRIQUE GONZALEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

ASESORES DE TESIS:

DRA. GABRIELA AGUIÑAGA
PEDIATRA GASTROENTEROLOGA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO
MEDICO ADSCRITO AL HOSPITAL INFANTIL DE
MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

DRA. MARÍA DE LA SALUD VILLA HUERTA
MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”

INDICE

I. ANTECEDENTES.....	1
Concepto.....	1
Etiología de la hepatopatía aguda.....	2
<i>Hepatitis por el virus herpes simple.....</i>	<i>5</i>
<i>Hepatitis por el virus varicela-Zoster.....</i>	<i>9</i>
<i>Hepatitis por citomegalovirus.....</i>	<i>11</i>
<i>Hepatitis por el virus herpes tipo 6.....</i>	<i>15</i>
<i>Hepatitis por el virus de Epstein-Barr.....</i>	<i>17</i>
Diagnóstico.....	21
<i>Antecedentes.....</i>	<i>21</i>
<i>Clínica de la hepatopatía aguda.....</i>	<i>21</i>
<i>Pruebas específicas bioquímicas.....</i>	<i>22</i>
<i>Screenig hepático general.....</i>	<i>22</i>
<i>Pruebas encaminadas al diagnóstico etiológico.....</i>	<i>23</i>
<i>Enfermedades metabólicas.....</i>	<i>25</i>
Frecuencia evolución y complicaciones.....	26
Insuficiencia hepática aguda (larvada o fulminante).....	31
Tratamiento.....	32

II. Planteamiento del problema	34
III. Justificación	35
IV. Hipótesis	38
V. Objetivos	39
VI. Materiales y métodos	40
<i>Criterios de inclusión</i>	40
<i>Criterios de exclusión</i>	41
<i>Criterios de eliminación</i>	41
<i>Variables de estudios</i>	41
<i>Aspectos éticos</i>	41
VII. Resultados	42
VIII. Discusión	49
IX. Conclusiones	52
X. Bibliografía	53
XI. anexos	57

DEDICATORIA:

A LOS QUE AMO:

A Dios por darme la oportunidad de vivir intensamente y cuidarme en todo lugar, además de permitir estar con gente valiosísima que ha caminado junto a mí durante toda mi vida.

A mis padres por todo el amor que me han entregado y ese apoyo incondicional infinito, por su sabiduría, educación y fuerza que todos los días de mi vida me ha inspirado a seguir adelante y que sin ellos no sería nada.

A mis hermanas (Lety y Raquel) por el esfuerzo que realizan cada día para ser mejores y que me han impulsado en cada momento difícil, a mi hermano (Miguel Ángel), por todo el esfuerzo que realiza al estar lejos. Al amor de mi vida por el extraordinario ser humano que es y alentarme para convertirme en mejor ser humano, gracias por enseñarme que hay mucho más de lo que puedo ver y toda tu ayuda en este trabajo.

A mis asesores:

Dra. Gabriela Aguiñaga y Dr. José Luis Martínez Toledo, por sus conocimientos, paciencia y apoyo que me han brindado desde que los conocí.

A mis amigos:

Por su apoyo, inolvidables momentos que vivimos juntos, y que me han hecho crecer.

A mi maestro:

Homero Galarza G. quien a través de su enseñanza me hizo disfrutar siempre de lo que hago y realizar mis labores y profesión con pasión.

Dra. María de la Salud Villa Huerta

I. ANTECEDENTES

CONCEPTO

El concepto más sencillo de hepatopatía aguda es aquel que la define como una inflamación aguda del hígado por cualquier cosa patológica ¹.

Esta definición va más allá del concepto de "hepatitis aguda" atribuido generalmente a las hepatopatías causadas por virus hepatotropos específicos. Numerosas transaminasas son identificadas en los tejidos, pero solamente dos se encuentran en la circulación: la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT-AST) y la transaminasa glutámipirúvica (GPT-ALT) ^{2,3}. Mientras que las GOT se encuentran en el hígado, el músculo estriado, el intestino, el riñón, el páncreas y los eritrocitos, las GPT están limitadas fundamentalmente al hígado ². Así pues, una elevación aislada de las GOT, con GPT normales y sin ningún otro dato bioquímico de alteración hepática, puede corresponder a una lesión de otro órgano ⁴.

Esta matización la considero importante dado que con cierta frecuencia son remitidos a las unidades de hepatología o tercer nivel de atención pacientes con la sospecha de hepatopatía por haberse encontrado unas transaminasas elevadas, siendo clasificados posteriormente como afectados de otra patología (miopatía, anemia hemolítica, pancreatitis, etc.).

Por lo anterior es indispensable hacer correlación con la clínica de cada paciente para evitar sobre diagnosticar o no diagnosticar alguna otra entidad.

ETIOLOGÍA DE LA HEPATOPATÍA AGUDA

- Virus hepatotropos específicos: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y otros virus recién descubiertos, como el virus de la hepatitis G (VHG) y el virus de transmisión transfusional (VTT, también denominado virus F) ⁵⁻⁶.
- Virus de afectación sistémica: virus de Epstein Barr, citomegalovirus, rubeola, sarampión, herpesvirus, echovirus, adenovirus.
- Bacterianas y afines: leptospirosis, brucelosis, salmonelosis graves, parásitos, cuadros sépticos en genera ⁶l.
- Medicamentos: el paracetamol, halotano, isoniacida, tetraciclinas, ácido retinoico, antidepresivos, estolato de eritromicina, acetaminofeno, inmunomoduladores, clorpromacina, hidantoínas, butazolidonas, anticonvulsivos, ripampicina. Y también recientemente ha sido añadida a esta larga lista la amoxicilina-clavulánico, de amplio empleo en pediatría. Los datos actuales apoyan la teoría de que la inducción de la hepatitis es debida a una idiosincrasia inmunológica mediada por los antígenos de HLA de clase II ⁷.

- Toxinas naturales y venenos: *Amanita phalloides* y muscarides, fósforo, arsénico, tetracloruro de carbono, tetracloretoanos ⁷.
- En el curso de enfermedades de otros órganos: enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, colagenosis, SIDA, fibrosis quística ⁸.
- Estadio inicial de enfermedades hepáticas metabólicas o autoinmunes: glucogenosis, fructosemia, galactosemia, enfermedad de Wilson, tirosinemia, hepatitis autoinmune, síndrome de Reye ⁸.

El grupo de las infecciones forma gran parte de la etiología de pacientes hospitalizados en países en vías de desarrollo, y de estos la familia de los herpesvirus ocupa un lugar muy importante dentro de la etiología a nivel pediátrico⁹.

Los virus de la gran familia *Herpesviridae* que producen hepatitis son el citomegalovirus (CMV) o herpesvirus humano 5; el virus de Epstein-Barr (VEB) o herpesvirus humano 4; el virus herpes simple (VHS) o herpesvirus humano 1; el virus varicela-zóster (VVZ) o herpesvirus humano 3, y el herpesvirus humano 6 (HVH6) ⁹.

Se trata de virus con ADN y de gran tamaño (150 a 250 nm) que inducen enfermedad por destrucción directa de los tejidos, provocando una respuesta inmunitaria patológica, y/o facilitando la transformación neoplásica ^{9,10}.

La hepatitis está causada principalmente por el efecto citopático directo de los virus herpes⁹.

Los virus herpes tienen un tropismo celular específico, el VEB replica especialmente en los linfocitos, y los VHS y VVZ en el tejido epitelial. Los hepatocitos no son la diana de los virus herpes, por ello la hepatitis no es una manifestación característica de esta infección¹⁰.

Todos los virus herpes inducen tras la primoinfección del huésped una infección latente de por vida. Por ello los virus herpes pueden ocasionar enfermedad, incluida la hepatitis, en la infección primaria, tras la reactivación de la infección latente y también por reinfección con un nuevo virus¹¹.

El tipo de infección y el estado inmunitario del paciente determinan la incidencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la hepatitis. La morbimortalidad de la hepatitis es mayor en la primoinfección y en los pacientes inmunodeprimidos^{11,12}.

A continuación revisaremos la hepatitis causada por los principales tipos de virus herpes.

Hepatitis por el virus herpes simple

La infección por los virus herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) es muy común. La seroprevalencia del VHS-1 en la población adulta es del 50-90% y la del VHS-2 del 20-60%.

La hepatitis no es una manifestación habitual de la infección por el VHS. Cuando se produce la expresión clínica es muy variada, extendiéndose desde la hepatitis aguda leve y asintomática de resolución espontánea, hasta la hepatitis fulminante de mal pronóstico ^{13,14}.

La hepatitis por el VHS, a diferencia de la producida por los virus de la hepatitis B y C, no evoluciona a la cronicidad (2). En pacientes inmunocompetentes la hepatitis asintomática durante la primoinfección por el VHS es frecuente. El 14% de 86 adultos jóvenes con herpes genital agudo tenían una elevación moderada (2 veces la normalidad), y autolimitada de las transaminasas (normalización en 7 días en el 66% de los casos) (15). Por el contrario la hepatitis fulminante es excepcional pero puede ocurrir y es necesario conocerlo porque tiene tratamiento curativo. En una revisión de 18 casos de hepatitis fulminante por VHS en pacientes inmunocompetentes sólo el 28% recibieron tratamiento antiviral. La mayoría de los casos se produjeron durante la primoinfección y las principales manifestaciones clínicas fueron fiebre elevada e hipertransaminasemia marcada, leucocitopenia y

trombocitopenia (66%) (16) A destacar que presentaron las lesiones cutáneo mucosas características sólo el 44% de los pacientes. La mitad de los casos estaban causados por el VHS-1 y la otra por el VHS-2. No se conocen los factores de riesgo que ocasionan el desarrollo de hepatitis fulminante 2. Se ha asociado con la administración de anestésicos inhalados pero la relación causal no ha sido confirmada ^{9,17}.

En embarazadas, neonatos, y en pacientes inmunodeprimidos la hepatitis fulminante por VHS es infrecuente, pero tiene gran interés por su gravedad y posibilidad de tratamiento curativo ¹⁵.

La hepatitis fulminante se ha descrito en embarazadas que adquieren la primoinfección durante el tercer trimestre ¹⁵.

En el 50% de los casos no se acompaña de lesiones cutáneo mucosas haciendo muy difícil el diagnóstico. La mortalidad maternal es elevada, del 39% ¹⁵.

La hepatitis fulminante tras la infección primaria por VHS en los recién nacidos se manifiesta como una infección visceral diseminada con predilección por el sistema nervioso central (SNC) pero también pulmonar y articular.

En una revisión de 11 casos de hepatitis fulminante neonatal, siete por VHS1 y cuatro por VHS2, los síntomas comenzaron en la segunda semana de vida con pérdida de apetito y letargia y fueron tan inespecíficos que sólo 2 niños recibieron tratamiento con aciclovir intravenoso. Ambos fueron los únicos supervivientes ¹⁷.

En los receptores de trasplante, especialmente de progenitores hematopoyéticos (TPH), pacientes con cáncer y pacientes con otros tipos de inmunodepresión celular, la inmunosupresión facilita la reactivación del VHS y en ocasiones se acompaña de una hepatitis sintomática incluida la hepatitis fulminante^{8,9}.

Las principales manifestaciones clínicas de la hepatitis fulminante por VHS en pacientes inmunodeprimidos son fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, leucopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y marcada elevación de las transaminasas^{18,19}.

El curso clínico suele ser tan brusco que se parece más a un shock séptico que al fallo hepático fulminante por virus hepatotropos (9). Las lesiones cutáneas están presentes en la mitad de los pacientes, las genitales en el 31% de los casos, las orales en el 27% y ambas localizaciones en el 4%. Sólo en el 23% de los casos se establece diagnóstico *premortem*¹⁹.

La mortalidad es muy elevada, entre el 39-82% (6, 7, 9). El diagnóstico de hepatitis por el VHS se confirma en la biopsia hepática con la identificación del virus y la demostración de necrosis centrolobulillar con mínima participación portal e inclusiones virales características¹⁹.

Para la identificación del VHS en las lesiones cutáneas la técnica diagnóstica de elección es la detección directa de antígeno, y en la biopsia hepática la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por su mayor sensibilidad y rapidez (20). También son útiles el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos específicos frente a VHS y la microscopia electrónica ¹⁹.

La infección por el VHS debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las hepatitis graves en pacientes con lesiones cutaneomucosas características y también en pacientes sin estas lesiones cuando no existe un diagnóstico, porque el tratamiento antiviral precoz mejora el pronóstico(16, 18, 19, 20). Aciclovir (5-10 mg/kg/i.v./8 h) es el tratamiento de elección de la hepatitis por VHS, aunque no hay estudios controlados ²¹.

En los neonatos la dosis recomendada es de 20 mg/kg/i.v./8 h. Tres de 4 pacientes inmunocompetentes con hepatitis por VHS que recibieron tratamiento con aciclovir curaron, el paciente al que se le administró aciclovir después del sexto día, falleció ²².

La resistencia a aciclovir del VHS es rara y limitada a los pacientes inmunodeprimidos, especialmente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y receptores de trasplante en profilaxis prolongada. En estos casos foscarnet (40 mg/kg/i.v./8 h) es el tratamiento de elección ²¹.

No se conocen medidas específicas de prevención de la hepatitis por VHS porque no se conocen factores de riesgo concretos de hepatitis. Parece lógico pensar que las medidas recomendadas para la prevención de la primoinfección por VHS serán útiles para evitar la hepatitis. En las embarazadas seropositivas para el VHS-2 no se ha demostrado mayor riesgo de infección neonatal por lo que no se recomienda la cesárea ni antivirales profilácticos¹². Sin embargo, la cesárea está recomendada cuando presentan lesiones herpéticas en la mucosa genital durante el momento del parto². Los recién nacidos de madres con infección reciente por el VHS tienen mayor riesgo de herpes neonatal. Las recomendaciones de expertos se dividen entre el inicio inmediato de aciclovir o, tras la demostración del virus en cultivos de vigilancia periódicos al neonato ².

Hepatitis por el virus varicela-zóster

La hepatitis es una manifestación inusual de la infección por el VVZ. La mayoría de los casos están relacionados con la primoinfección o varicela y son asintomáticos y autolimitados.

En un estudio de 786 niños y adolescentes con varicela, el 3,4% presentaron hepatitis (transaminasas más de 100 U/l), su evolución fue igual a la de los niños sin hepatitis y no se modificó por el tratamiento con aciclovir, normalizándose las alteraciones bioquímicas a los 28 días ²².

En los pacientes inmunodeprimidos se han descrito casos de hepatitis fulminante por el VVZ, incluidos receptores de trasplante de órgano sólido ^{14,15}, pacientes con sida¹⁶, pacientes con déficit de adenosina desaminasa¹⁷ y sobre todo pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TPH ^{18, 19}.

En estos pacientes la hepatitis por VVZ se presenta al quinto mes postrasplante (rango amplio: 40 días-60 meses) y se caracteriza por la aparición de dolor abdominal que en ocasiones precede en 1-10 días a las lesiones cutáneas y tiene una elevada mortalidad (50%) ¹⁹. La hepatitis no es una complicación del herpes zóster, con la rara excepción de formas diseminadas en pacientes muy inmunodeprimidos ¹⁶.

El diagnóstico de hepatitis por el VVZ se realiza, en la mayoría de los casos, por la historia clínica y el examen físico que evidencian las lesiones cutáneas, mucosas características de esta infección. Se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica en los receptores de TPH sin lesiones cutáneas. La identificación del VVZ junto con la demostración de las características inclusiones virales en la biopsia hepática sirve para confirmar el diagnóstico. Para la identificación del VVZ en las lesiones cutáneas la técnica diagnóstica de elección es la detección directa de antígeno, y en la biopsia hepática la PCR ²⁰.

El síndrome de Reye debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de la hepatitis fulminante en pacientes con varicela.

Este síndrome se inicia en la etapa final de la varicela y se manifiesta por vómitos, irritabilidad y disminución del nivel de conciencia, junto con elevación de las transaminasas, hiperglucemia, hemorragias e hiperamonemia ⁶.

La administración de aspirina se ha relacionado con este síndrome por lo que está contraindicado en pacientes con varicela ²¹. Aciclovir (10 mg/kg/i.v./8 h) es el tratamiento de elección de la hepatitis por VVZ. No se han estudiado medidas específicas para la prevención de la hepatitis por VVZ, por lo que son aplicables las medidas generales para prevenir la primoinfección por VVZ en pacientes inmunodeprimidos, incluidas el aislamiento de contacto y respiratorio, la administración de inmunoglobulina específica y la vacuna de la varicela. Esta vacuna está contraindicada en los receptores de TPH, en los que se han descrito casos de enfermedad diseminada y hepatitis tras su administración ²¹.

Hepatitis por citomegalovirus

La infección por CMV es muy común en la población general con una seroprevalencia del 70-80% en individuos adultos, y tiene habitualmente un curso asintomático y autolimitado ¹⁹.

La hepatitis es una manifestación habitual de la mononucleosis por CMV, la manifestación más común de la primoinfección por CMV en la población inmunocompetente ¹⁹.

Se trata de una infección autolimitada que afecta a adultos jóvenes (29 años; rango 18-66) y que se manifiesta por fiebre prolongada con linfomonocitosis y hepatitis leve¹². Sólo de forma excepcional se acompaña de hepatitis colestática y prolongada²³. La hepatitis por CMV afecta también a lactantes en los que tiene un curso agudo y autolimitado¹⁴.

En los pacientes inmunodeprimidos la infección por CMV ocasiona mayor morbilidad, especialmente en los receptores de trasplante de órganos. En estos pacientes la hepatitis por CMV se manifiesta de tres formas principales: la hepatitis leve del síndrome viral agudo por CMV; la hepatitis en el contexto de la enfermedad diseminada, y la hepatitis en el trasplante hepático¹⁵.

En los receptores de trasplante hepático la hepatitis es la manifestación más común de la infección por CMV. La incidencia de hepatitis sin profilaxis es del 2,1% siendo más frecuente en los receptores de alto riesgo (D⁺/R⁻ (5,2%) que en los receptores seropositivos (0,7%), y en los que reciben tratamiento con OKT326. La profilaxis con ganciclovir oral reduce la incidencia global de hepatitis (0,7%)²².

La hepatitis por CMV aparece en los primeros 2-3 meses postrasplante hepático y se caracteriza por fiebre alta y elevación de la bilirrubina y de las transaminasas que sin tratamiento pueden llevar al fracaso hepático ¹⁹.

El diagnóstico es difícil porque las manifestaciones clínicas son indistinguibles del rechazo agudo. La biopsia hepática es la técnica que permite distinguir entre ambas enfermedades con seguridad. La relación de la hepatitis por CMV con complicaciones a largo plazo como el rechazo crónico y la supervivencia del injerto es controvertida²⁶. Ganciclovir (5 mg/kg/i.v./8 h) durante 2-3 semanas es el tratamiento de elección de la hepatitis por CMV^{20,21}.

La infección congénita por CMV es una enfermedad grave que ocurre en el 1% de los recién nacidos y que puede producir hepatitis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y alteración del SNC ²².

El diagnóstico de certeza de hepatitis por CMV precisa la demostración de la invasión tisular por el virus con la presencia de las células citomegálicas con inclusiones intranucleares basófilas de cromatina viral rodeadas de un halo que margina la cromatina celular al borde de la membrana nuclear (imagen en “ojo de búho”)¹². La detección del virus en el tejido por PCR o por técnicas de cultivo no es suficiente porque en los receptores de trasplante es frecuente la viremia por CMV asintomática²².

Para la prevención de la enfermedad por CMV, incluida la hepatitis, en los receptores de trasplante se recomienda la profilaxis universal en los receptores de alto riesgo y el tratamiento anticipado en los restantes ²².

La enfermedad tardía por CMV es una complicación de la profilaxis prolongada con ganciclovir o valganciclovir oral que se asocia a mortalidad y a riesgo de CMV resistentes ^{20,22}.

HEPATITIS POR EL VIRUS HERPES TIPO 6

El HVH6 es un virus de distribución universal, que infecta a casi todos los niños menores de 2 años y que, al igual que otros herpesvirus, se mantiene en estado de latencia y es capaz de reactivarse tanto en pacientes sanos como en inmunocomprometidos ⁵.

El HVH6 tiene dos variantes A y B, la variante A se ha relacionado más con la primoinfección en la lactancia, y la B con la infección en los pacientes inmunodeprimidos ⁵.

La seroprevalencia en adultos es superior al 95%³⁰. La única infección demostrada causada por el HVH6 es la *roséola infantum* o sexta enfermedad, que se caracteriza casos de un exantema maculopapular que desaparece con rapidez siendo la hepatitis una complicación rara. El HVH6 se ha relacionado con otras enfermedades pero dada su elevada seroprevalencia es difícil establecer si es el verdadero patógeno ⁵.

En este sentido se ha sugerido que la primoinfección por el HVH6 puede ser una causa frecuente de hepatitis fulminante no A no E. En un estudio de 15 casos con esta hepatitis se encontró el HVH6 en 12 (80%) de ellos sin otro diagnóstico alternativo ²¹.

En los receptores de trasplante la reactivación del HHV6 se produce durante el primer mes en el 50% de los receptores de TPH y en un tercio de los hepáticos, y se ha relacionado con diversos cuadros febriles, exantema, demora del prendimiento de la médula ósea, encefalitis y hepatitis. La hepatitis en los receptores de trasplante hepático puede causar la pérdida del injerto ²⁰.

El diagnóstico de la infección por el HHV6 puede realizarse de forma directa, mediante el aislamiento del virus o la detección de expresión antigénica en las muestras, o bien, de forma indirecta, mediante la demostración de una seroconversión y/o mediante la detección de anticuerpos IgM específicos. El principal problema es que no existe acuerdo sobre los criterios diagnósticos de infección, infección activa y enfermedad por este virus ¹⁰.

En los pacientes inmunocompetentes la infección por el HHV6 es autolimitada y no requiere tratamiento. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento parece necesario. Ganciclovir o su análogo, valganciclovir tienen actividad *in vitro* y han sido utilizados en casos clínicos aislados con éxito, al igual que foscarnet ⁵.

Ambos comparten su actividad frente a CMV, lo que es una ventaja terapéutica pues el período de máximo riesgo de enfermedad por ambos *betaherpesvirus* se solapa en los primeros 3 meses postrasplante, siendo algo más precoz el HHV6 ²⁰.

HEPATITIS POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El VEB infecta a gran parte de la población mundial. La seroprevalencia del VEB en la población adulta es superior al 90%. Al igual que el resto de los *Herpesviridae* el VEB tiene la facultad de generar infecciones latentes, y como los *Gammaherpesviridae* especial tropismo por los linfocitos B y capacidad para immortalizar distintos fenotipos celulares. Se transmite a través de la saliva, de forma infrecuente por vía parenteral, e incluso por vía sexual ⁵.

La mayoría de los linfocitos B infectados son rápidamente eliminados por la respuesta celular inmunitaria, salvo una fracción que se diferencia en linfocitos B de memoria quiescente y que contienen el genoma del VEB ⁵.

El VEB es la etiología de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, y se ha asociado con el desarrollo de neoplasias, incluyendo el linfoma de Burkitt, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, el linfoma de Hodgkin, el linfoma primario del SNC, linfomas en pacientes con sida y el carcinoma nasofaríngeo. La incidencia y manifestaciones clínicas de la infección por el VEB varían dependiendo del grado de inmunocompetencia ²²

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad muy común causada por la primoinfección por el VEB. Se manifiesta por fiebre, dolor de garganta, adenopatías laterocervicales y alteraciones analíticas características, entre las que destacan los anticuerpos heterófilos, la linfomonocitosis periférica con linfocitos atípicos y la elevación moderada de las transaminasas ⁵.

El cuadro clínico se resuelve en 2 a 3 semanas de forma espontánea, curando sin secuelas. La edad determina la intensidad de las manifestaciones clínicas, suele ser asintomática en los niños y muy sintomática en adolescentes y adultos jóvenes. La hepatitis es una manifestación común de la mononucleosis infecciosa ⁵.

Afecta al 90% de los pacientes, se caracteriza por una elevación moderada de las enzimas hepatocelulares, dos a tres veces por encima del límite superior de la normalidad, y ocasionalmente de la bilirrubina (9%). Tiene un curso benigno y autolimitado sin progresión a la cronicidad ²².

De forma excepcional se han descrito casos de fallo hepático fulminante como sucede en el síndrome de Duncan. Se trata de una rara enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X y caracterizada por el desarrollo de fracaso hepático en varones jóvenes con historia familiar de fracaso hepático, linfoma, déficit de inmunoglobulinas o pancitopenia tras la primoinfección por el VEB y uniformemente fatal ³.

El diagnóstico de la hepatitis por el VEB es fácil en la mononucleosis infecciosa típica mediante la detección en el suero de anticuerpos heterófilos o, la presencia de anticuerpos específicos frente al VEB. La hepatitis persistente es una manifestación del síndrome de infección crónica activa por el VEB ⁵.

Este síndrome se define por cuatro criterios: *a)* enfermedad prolongada, de más de 3 meses tras la primoinfección por el VEB, incluyendo fiebre, hepatitis persistente, linfadenopatías, hepatosplenomegalia, pancitopenia, uveítis, neumonía intersticial o hipersensibilidad a las picaduras de mosquito; *b)* títulos elevados de anticuerpos frente al VEB (IgG anti-VCA más1:5.120] y anti-EA 1:612]), persistencia de IgA frente a esos mismos complejos antigénicos y ausencia de anticuerpos anti-EBNA-1, junto a la demostración del ADN del VEB en los tejidos enfermos o en sangre periférica; *c)* evidencia histológica de afectación de órgano, neumonitis, uveítis, síndrome hemofagocítico, linfadenitis o hepatitis persistente, y *d)* ausencia de alteración inmunológica previa o reciente a la infección que pueda explicar las alteraciones ^{10, 14}.

El pronóstico de los pacientes con este síndrome es malo, con una mortalidad del 43% a los 11 años de la infección aguda ¹⁴. El síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB se produce por una proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por el VEB y facilitada por el tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con este síndrome que aparece entre los 6 y los 17 meses postrasplante,

tienen síntomas similares a la mononucleosis infecciosa con fiebre e infiltración linfomatosa de adenopatías, hígado, bazo, médula ósea, pulmón, intestino o SNC. La afectación hepática es infiltrativa por lo que no ocasiona hepatitis ⁵.

El tratamiento de la hepatitis por el VEB en la mononucleosis es sintomático. En los pacientes con la enfermedad de Duncan se ha descrito la curación de 2 casos que tratados con rituximab ⁵.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la hepatopatía aguda deberemos tener en cuenta:

Antecedentes

Existencia de posibles casos de hepatitis A en guarderías, instituciones o intrafamiliares. Convivencia con personas afectas de VHB o VHC.

Pacientes sometidos a tratamientos prologados con medicamentos hepatotóxicos. Entre los más habituales tenemos: tratamiento del acné (tetraciclinas, ácido retinoico), de la tuberculosis (rifampicina, isoniacida), de encefalopatías y epilepsias (anticonvulsivos) y pacientes en tratamiento con antidepresivos ²⁰.

Sospecha de ingesta de toxinas o la existencia de alguna enfermedad que cursa con afectación hepática.

Clínica de la hepatopatía aguda

A excepción del fallo hepático agudo, del cual hablaremos posteriormente en el apartado de complicaciones, suele presentar una clínica anodina o muy larvada. Las hepatitis por virus específicos por lo general son asintomáticas en la infancia, presentando solamente una anorexia, astenia y febrícula. Raramente se evidencian los datos clínicos patognomónicos de acolia-coluria. Muchos de los pacientes remitidos por hepatitis agudas son fruto del hallazgo de transaminasas elevadas en

exámenes rutinarios. En las virasis de afectación sistémica, o en las enfermedades de otros órganos, predominarán los síntomas propios de la enfermedad de base, habiéndose establecido el diagnóstico de hepatopatía por los datos bioquímicos alterados. En las hepatitis secundarias a medicamentos, el hallazgo es también fruto del seguimiento analítico ²⁰.

Pruebas específicas bioquímicas

Screenig hepático general:

Marcadores de necrosis. El nivel total de transaminasas carece de importancia pronóstica, ya que pacientes con niveles muy altos pueden evolucionar bien en un corto espacio de tiempo, mientras que otros niveles menores pueden tener una evolución tórpida. Las lesiones fugaces, a veces sin sustrato morfológico, suelen ocasionar un aumento pasajero de las enzimas y siempre con predominio de las GPT-ALT, debido a cambios en la permeabilidad de la membrana celular, sin que ello signifique lesión irreversible, mientras que el predominio de GOT-AST traduce una destrucción mitocondrial, índice verdaderamente de lesión más profunda celular. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) es una enzima mitocondrial y su síntesis puede ser fácilmente inducida por múltiples medicamentos o tóxicos que actúan sobre el sistema biotransformador del hígado. Otras enzimas, como la glutamato-deshidrogenasa (GLDH) o la lácticodeshidrogenasa (LDH), son de un empleo menos útil y rutinario en el estudio de daño celular ^{1,2,5}.

Marcadores de colestasis. Se produce un aumento de la fosfatasa alcalina, de la bilirrubina, del colesterol, de la GGT y de la 5´nucleotidasa ¹.

Marcadores de la capacidad de síntesis del hepatocito. En las hepatopatías agudas no complicadas (fallo hepático agudo) no suele existir compromiso de la síntesis hepática. Entre los marcadores se encontraría un déficit en la síntesis de albúmina y de colinesterasa sérica, y un alargamiento del tiempo de protrombina. Otras exploraciones, como pruebas radiológicas, ecografías, gammagrafías o estudio anatomopatológico tras biopsia, no suelen ser necesarias en las hepatopatías agudas no complicadas ²⁰.

Pruebas encaminadas al diagnóstico etiológico

- a) Hepatitis agudas específicas. Para el VHA: anticuerpos anti-VHA de tipo IgM (de tipo IgG en convalecientes). Ante la sospecha de VHB: HBsAg, HBeAg y anti- HBcAg. En la fase de convalecencia se evidenciará una negativización del HBsAg y del HBeAg, con una positivización del anti-HBsAg. El VHD sólo se sospechará en los pacientes afectados de VHB crónica que sufran una reactivación clínica, evidenciándose el marcador anti-VHD de tipo IgM positivo. Los marcadores del VHC serán los anticuerpos anti-VHC (RIBA 3ª generación) y la determinación del RNA por PCR. El VHE puede ser

evidenciado por la presencia de anti-VHE de tipo IgM, y el VHG, por la determinación de RNA viral por PCR y los anti-E2 por Elisa ¹.

b) Virus sistémicos con afectación hepática. Los más habituales son CMV y virus de Epstein Barr. El diagnóstico de CMV se efectúa mediante la determinación del virus en sangre y orina, la seroconversión de las IgG, la determinación viral en suero por PCR y la determinación del antígeno en los granulocitos. Los marcadores del virus de E. Barr son los anticuerpos heterófilos (test de Paul-Bunnell), la determinación del antígeno nuclear del genoma viral y la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica y anticuerpos de tipo IgM ²⁰.

c) Diagnóstico de medicamentos y toxinas. El diagnóstico se efectuará mediante la monitorización de los niveles de medicamento en plasma o la investigación de la toxina o sustancia sospechosa o antecedentes de ingesta ^{20, 3}.

d) Enfermedades sistémicas. Habitualmente las enfermedades sistémicas ya suelen estar diagnosticadas y el hallazgo de pruebas hepáticas alteradas es una consecuencia de las complicaciones, más que un hallazgo inicial ¹.

e) Enfermedades hepáticas metabólicas y autoinmunes. Si bien el diagnóstico de estos cuadros entra de lleno en el área de los especialistas en hepatología, vamos a revisar someramente los test específicos de diagnóstico inicial ^{1,20}.

Enfermedades metabólicas:

- I. Glucogenosis: hipoglucemia, hiperlactacidemia, acidosis metabólica, prueba del glucagón, estudio histológico hepático y cuantificación enzimática en tejidos ^{6,7}.
- II. Fructosemia: hipoglucemia, sobrecargas específicas y determinación enzimática de fructosa 1-fosfato aldolasa ^{6,7}.
- III. Galactosemia: hipoglucemia, tubulopatía, presencia de sustancias reductoras en orina y determinación de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa ^{6,7}.
- IV. Enfermedad de Wilson: cupremia, cupruria, ceruloplasmina y cobre hepático ^{6,7}.
- V. Tirosinemia: aminoacidemia, aminoaciduria, succinilacetona en orina y alfafetoproteína ^{6,7}.
- VI. Hepatitis autoinmunes: inmunoglobulinas y autoanticuerpos específicos ⁶.
- VII. Síndrome de Reye: habitualmente existe una enfermedad prodrómica, generalmente de etiología vírica, seguida de encefalopatía aguda, grave, no inflamatoria, con muestra de LCR que no contenga más de 8 leucocitos/ml. Suele ir acompañado de hipoglucemia y amonio normal o discretamente elevado ^{6,7}.

FRECUENCIA, EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

Frecuencia

El avance en el conocimiento de datos epidemiológicos y etiológicos de los virus causantes de las denominadas hepatitis víricas ha conllevado la aplicación de medidas preventivas generales, y la posibilidad de disponer de inmunoprofilaxis pasiva y activa ¹.

La aplicación de dichas medidas ha disminuido espectacularmente la morbilidad y mortalidad de estas enfermedades en aquellos países donde se ha podido aplicar.

El VHA es con mucho la causa más frecuente de hepatitis, si bien ha disminuido espectacularmente debido a las mejoras sanitarias generales. Aún existen brotes en guarderías, donde asisten niños con pañales, y la consiguiente posibilidad de contaminación fecal, y por contaminación de alimentos (pastelería y mariscos) ²⁰.

El virus se excreta por las heces durante 2 semanas antes de que aparezca la ictericia y un periodo semejante después de que aparezca la clínica. La problemática se agrava dado que en el 90% de los casos, en menores de 5 años, la época de más contagio, la hepatitis es subclínica ¹.

La prevalencia en nuestro medio es de un 5 % en la infancia y llega hasta un 15 % en la adolescencia. Aproximadamente 25 casos por cada 100.000 habitantes ¹.

La hepatitis por VHB en estos momentos en nuestro medio se puede considerar excepcional, y sólo puede verse en niños emigrantes o adoptados de otros países, que no han sido sometidos a la vacunación anti-VHB. La hepatitis por VHC es la que representa en la actualidad la máxima preocupación para los hepatólogos dado que no existe inmunoprofilaxis pasiva ni activa ^{1, 20}.

Gracias a las medidas preventivas adoptadas en los bancos de sangre desde 1989, en las unidades de diálisis, al empleo de la eritropoyetina recombinante y a otras medidas sanitarias, el riesgo de contagio ha disminuido extraordinariamente en el entorno pediátrico ²⁰.

El riesgo en la actualidad queda conferido a la transmisión vertical por madres VHC +, a posibles infecciones nosocomiales en el medio hospitalario y a casos esporádicos de infección, cuya fuente es difícil de encontrar. La prevalencia en la infancia se estima en alrededor de un 2%. La hepatitis por VHE suele presentarse en forma de brotes epidémicos en países en vías de desarrollo, siendo endémica en algunas zonas del continente asiático ⁸.

Es poco probable que en los países desarrollados se presenten brotes de hepatitis debidas al virus E, y los casos descritos parece ser que son importados por viajeros más que ser debidos a epidemia local ⁸.

La prevalencia de anticuerpos anti-HVE en donantes de sangre es del 2% en países del norte de Europa, del 3% en EE.UU., del 6,8 % en España y del 70% en Tailandia. Sin embargo, el VHE de forma global es una amenaza para la salud. Se ha descrito su trasmisión vertical con significada morbilidad y mortalidad perinatal. En una publicación reciente se han descrito dos casos de evolución fatal por hepatitis fulminante ⁸.

Dicha hepatitis había sido contraída durante una estancia en un país asiático. La única publicación en nuestro país a nivel pediátrico describe una prevalencia de anticuerpos del 5,3 %. Con respecto al VHG, todavía en estudio, nuestro estudio en la población pediátrica sana aporta unos datos de prevalencia de exposición al virus del 6% ¹.

Sin embargo, no hemos diagnosticado, ni han sido publicados, casos de hepatitis aguda, hepatopatía crónica o fulminante en la población pediátrica. Ha sido demostrado el contagio por vía parenteral, tanto con transfusiones de sangre como con hemoderivados ¹.

Todavía entre un 20% y un 30%, según diferentes estudios, de las hepatitis agudas y esporádicas, y entre un 10% y un 20% de las hepatitis crónicas y de las hepatitis postransfusionales, quedan sin clasificar etiológicamente, tipificándose de no A-no E ²⁰.

Han disminuido también, debido a una mejora de los accidentes domésticos, las hepatitis secundarias a toxinas naturales y venenos, así como las bacterianas y afines, que en estos momentos son excepcionales ¹.

Han aumentado las secundarias a medicamentos, por un mayor consumo y un mejor conocimiento de los efectos adversos. Las hepatopatías agudas secundarias a enfermedades sistémicas tienen una incidencia asociada a la de la enfermedad de base en la población ²⁰.

Evolución y complicaciones

Al haber disminuido la prevalencia, también lo ha hecho la incidencia de complicaciones. La norma es que las hepatitis evolucionen a la curación espontánea, pero aproximadamente el 0,2-1% de las hepatitis pueden evolucionar hacia una insuficiencia hepática aguda (larvada- fulminante) ^{10,11}.

Sólo el VHB y el VHC pueden evolucionar a la cronicidad. El VHC es en la actualidad el responsable de prácticamente todas las hepatitis crónicas de origen vírico en la infancia ⁸.

Algunos fármacos y tóxicos, como el halotano, paracetamol, fósforo, la toxina de la *Amanita phalloides* y otros, pueden dar lugar a un coma hepático agudo, así como a algunas enfermedades metabólicas hepáticas, tales como la galactosemia, la fructosemia, la tirosinosis y la enfermedad de Wilson ^{10,20}.

Las hepatitis por medicamentos evolucionan favorablemente tras la retirada del fármaco, y en las secundarias a otras enfermedades, la bioquímica suele mejorar pareja a la mejoría clínica de la patología de base ²⁰.

El síndrome de Reye es una enfermedad preferentemente pediátrica y sólo excepcionalmente se encuentra en el adulto. La incidencia ha sido estimada en 3-6 casos por 100.000 nacidos de menos de 18 años. Un 30% puede desarrollar una insuficiencia hepática grave ²⁰.

La insuficiencia hepática aguda (larvada o fulminante)

Podría definirse como una serie de manifestaciones clínicas que son consecuencia de una disminución o ausencia de la función hepatocelular ^{10,11}.

Como consecuencia aparecen una serie de manifestaciones clínicas (alteración de conducta, ictericia progresiva, anorexia, hemorragias, disminución del tamaño hepático, *flapping*, y cuadro de encefalopatía final) y bioquímicas (aumento del tiempo de protrombina >20 seg, hipoglucemia, amoniemia >120 microgramos %, bilirrubinemia, hipoproteinemia y enlentecimiento del EEG) ^{10,11}.

A pesar de la precocidad y agresividad de las medidas terapéuticas, algunos pacientes evolucionan fatalmente, por lo cual son sometidos a un trasplante hepático urgente ^{10,11}.

TRATAMIENTO

Las hepatitis agudas carecen de tratamiento médico. Se pueden aplicar una serie de medidas generales, como reposo, dieta blanda y rica en hidratos de carbono, para evitar las náuseas, en la fase aguda, y vitaminoterapia .

Las dietas pobres en grasa, tan preconizadas antiguamente, no influyen nada en la evolución de la enfermedad. Los corticoides están absolutamente contraindicados ¹⁰.

El gran progreso de la erradicación de las hepatitis ha estado unido a las medidas de profilaxis pasiva y activa generalizada. Las dosis que se recomiendan son: para el VHA tanto preexposición como postexposición, durante 14 días tras la sospecha de contacto, 0,02 ml/kg de gammaglobulina polivalente vía intramuscular ¹⁰.

En los casos de sospecha de contacto susceptibles del VHB se deberá administrar 0,06 ml/kg de gammaglobulina hiperinmune vía intramuscular. No se dispone de inmunoprofilaxis para el resto de las hepatitis ¹¹.

Con respecto a la lactancia materna, no está contraindicada en los casos de madres afectas de VHC, pero es importante obtener consentimiento familiar por escrito aceptando dicha práctica. Las pautas actuales de inmunización activa pueden consultarse en los protocolos de vacunación en la infancia ⁸.

En las hepatitis por medicamentos, éstos deben monitorizarse, ajustar las dosis mínimas terapéuticas y valorar la correlación de beneficio- riesgo, dado que además la lesión tisular desaparece con la retirada del fármaco. En las secundarias a enfermedades de otros órganos, se deberá proceder al tratamiento de las mismas ²⁰.

Queda fuera del propósito de este protocolo la consideración a fondo del tratamiento de las enfermedades hepáticas metabólicas y autoinmunes, así como de la insuficiencia hepática aguda. Ante la sospecha diagnóstica, dichos pacientes deben remitirse urgentemente a los especialistas en hepatología o a las unidades de cuidados intensivos ²⁰.

En el año 1970, Trey y Davidson definieron la hepatitis fulminante como un cuadro clínico agudo, de pocas semanas de evolución y sin evidencias de enfermedad hepática previa, en el curso del cual aparecen signos clínicos de encefalopatía hepática asociados a un notable descenso de la tasa de protrombina ²⁰.

En la actualidad se prefiere utilizar en lugar de hepatitis fulminante el término insuficiencia hepática aguda grave (IHAG).

Se trata de un síndrome infrecuente, de etiología diversa, que por mecanismos distintos aboca a una grave insuficiencia hepatocelular, que cursa con una elevada mortalidad, y en el que el trasplante hepático urgente ha modificado el pronóstico de forma espectacular ²⁰.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el hospital infantil de Morelia falta conocer con precisión y en forma sistematizada la frecuencia y distribución de la hepatitis por grupo de edad y sexo; así como identificar los agentes causales de la hepatitis, sus principales manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio y también no se tienen datos precisos sobre la evolución de los casos por lo que en esta investigación se estudiaron las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la frecuencia y distribución de la hepatitis por grupo de edad y sexo?
2. ¿Cuáles son los agentes causales de la hepatitis, sus principales manifestaciones clínicas?
3. ¿Qué evolución tienen los casos de hepatitis en el Hospital Infantil de Morelia?

III. JUSTIFICACIÓN

Dentro de nuestro medio, la hepatitis es frecuente esto de diferentes etiologías, sobre todo la viral, esto a su vez es importante ya que en ocasiones se trata de pacientes que ameritan hospitalización y cabe mencionar que muchos casos se complican, ya sea por problemas previos del propio paciente o bien complicaciones agregadas fuera o dentro ya de una estancia hospitalaria, esto a su vez puede ocasionar complicaciones graves en algunos casos la muerte.

Así mismo es necesario establecer una ruta de seguimiento y tratamiento de los pacientes con hepatitis a grado de evitar dichas complicaciones.

En países en vías de desarrollo la causa más frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa, y dentro de ella el virus de hepatitis A, sin olvidar la toxicidad por medicamentos.

La hepatitis fulminante es una falla aguda de la función hepática caracterizada por tiempos de coagulación prolongados (tiempo de protrombina >17 segundos o $<50\%$), con o sin encefalopatía, que entra dentro de las complicaciones de la hepatitis.

La forma de presentación de este tipo de hepatitis en niños difiere de la hepatitis que se presenta en el adulto, sobre todo en relación con la encefalopatía hepática, debido a que los grados de la misma en los niños no pueden ser clínicamente bien definidos, de ahí la importancia que tienen las alteraciones en los tiempos de coagulación. Esta patología tiene una mortalidad que varía de 40 a 80% en la población general, por lo que es importante conocer lo relacionado a este cuadro debido a las implicaciones tan graves de este cuadro.

En Estados Unidos tiene una incidencia de hasta 2,000 casos anuales en la población en general; sin embargo, en México se desconoce su incidencia, así mismo en el hospital infantil de Morelia.

Las manifestaciones clínicas dependen de las consecuencias metabólicas de la falla hepática, de los efectos sistémicos ocasionados por las sustancias tóxicas formadas por el hígado necrótico y la capacidad de regeneración de éste.

Este aspecto es de gran importancia ya que en estudios multivariados se describe a la etiología, al tiempo de isquemia hepática y a las complicaciones neurológicas como principales factores de riesgo para morbimortalidad.

La etiología varía de acuerdo con la edad y localización geográfica; en niños de países en vías de desarrollo la causa más frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa y, dentro de ella, el virus de hepatitis A. Mientras que en países desarrollados como Estados Unidos, Francia e Inglaterra, la etiología más frecuente es la intoxicación por acetaminofén.

El objetivo de este estudio es describir los factores etiológicos asociados con hepatitis y de hepatitis fulminante en la población de niños que acuden al hospital infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos”.

IV. HIPOTESIS

La frecuencia y evolución de los niños con hepatitis atendidos en el hospital infantil de Morelia es similar a la reportada en la literatura.

V. OBJETIVOS

General:

Conocer el perfil de los niños con hepatitis atendidos en el Hospital Infantil de Morelia.

Específicos:

- 1.- Conocer la frecuencia y distribución de la hepatitis por grupo de edad y sexo.
- 2.- Identificar los agentes causales de la hepatitis.
- 3.- Describir la evolución de los casos.

VI. MATERIALES Y METODO:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en todos pacientes con diagnóstico de hepatitis del año 2004 al año 2009, hospitalizados en los diferentes servicios del hospital infantil de Morelia, de la Secretaría de Salud.

De la historia clínica se revisó edad, género, ingesta de medicamentos y sustancias tóxicas. Del laboratorio se consideraron las pruebas de función hepática (PFH), tiempo de protrombina (TP), así como perfiles virales e inmunológicos, evolución, motivo de egreso del hospital.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes hospitalizados en el hospital infantil de Morelia del año 2004 al año 2009.
2. Diagnostico de hepatitis de cualquier etiología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con hepatitis ambulatorios.
2. Pacientes sin expediente.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Perdida del expediente o extravío.

VARIABLES DE ESTUDIO:

2. Edad
3. Sexo
4. Lugar de residencia
5. Manifestaciones clínicas
6. Estudios de laboratorio
7. Evolución

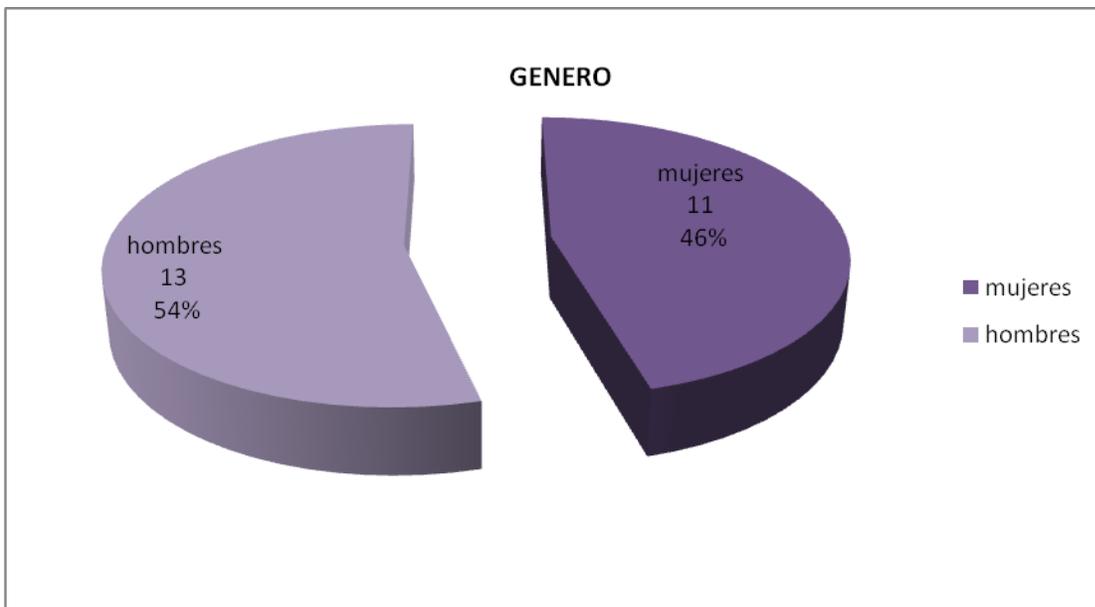
ASPECTOS ETICOS

La investigación no presenta ningún riesgo para los pacientes ya que la información se obtuvo del expediente. Se respetaron la confidencialidad de los datos y la presentación de resultados será de manera anónima apegándose a los criterios éticos establecidos en el reglamento de investigación de la ley general de salud, en los preceptos de la asociación médica mundial y de las buenas prácticas clínicas.

VII. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 24 pacientes atendido en los diferentes servicios del hospital infantil de Morelia en el periodo 2004 al año 2009, con respecto al sexo, 13 fueron niños, correspondiendo al 54% y 11 niñas (46%), observándose mayoría en el sexo masculino con una diferencia del 8% como se puede observar en la grafica 1.

Grafica 1 Frecuencia de hepatitis por sexo

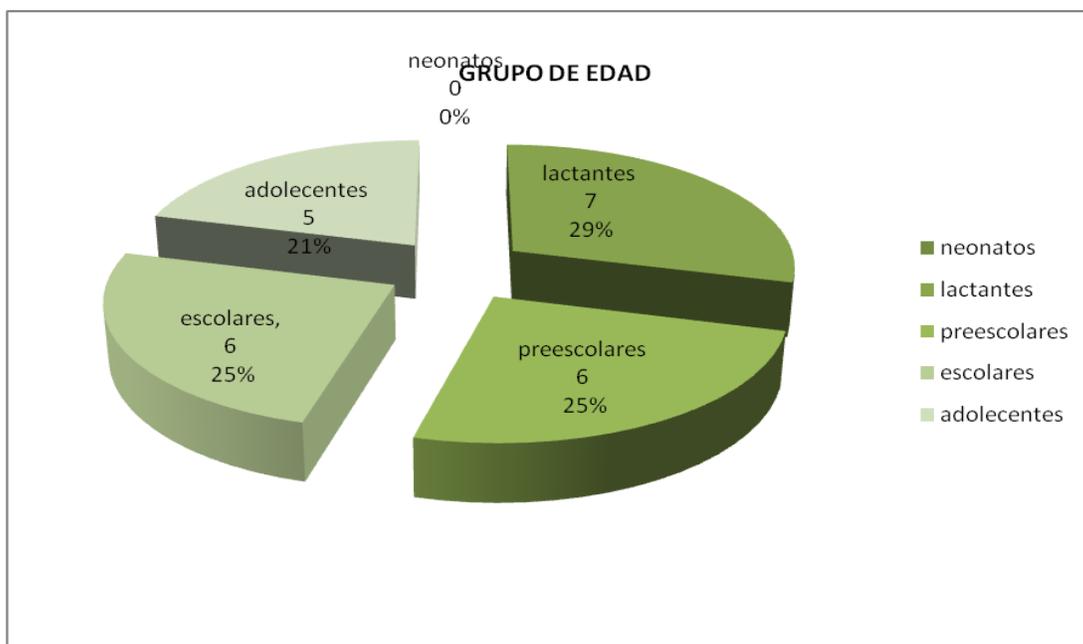


La clasificación por edad pediátrica, mostro la siguiente distribución del total de los 24 pacientes:

- Neonatos, con un total de 0 pacientes, correspondiendo AL 0% Del total.
- Lactantes: 7 pacientes lo que corresponde al 29.1% Del total.
- Preescolares: 6 pacientes correspondiendo al 25%.
- Escolares: 6 lo que corresponde al 25%.
- Adolescentes: em este grupo se encontraron 5 pacientes correspondiendo al 20.8%.

Como se puede apreciar El grupo de edad con mayor afección fue el grupo de los lactantes em donde se encontro El 29% con um total de 7 pacientes, como se observa en la gráfica 2

Grafica 2. Clasificación por grupo de edad.



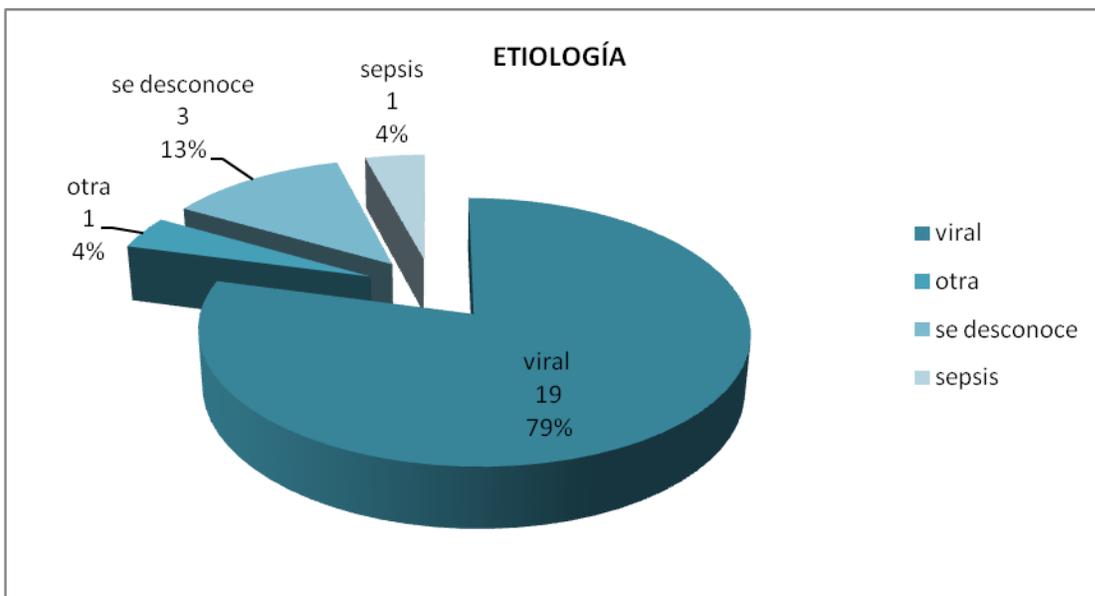
Encontrando como media 5.59 años, se encontró una moda de 2 y 14 años, por ultimo una mediana de 4 y 5 años.

Dentro de la etiología de la hepatitis se encontró la siguientes entidades, teniendo en cuenta que dentro de los países en vías de desarrollo como nuestro país, el agente etiológico que con mayor se presenta, esto constatado dentro de la literatura antes comentada, es la etiología viral, muy relacionado con los hábitos higiénico dietéticos de la población.

1. Etiología de tipo Viral: se encontraron 19 pacientes, que corresponde al 79% de la población estudiada.
2. Otra etiología: 1 paciente o lo que corresponde al 4%.
3. Etiología desconocida, encontrándose en este apartado 3 pacientes del total de 24 que es el 13% de la población estudiada.
4. Sepsis: 1 paciente o el 4%.

Como se aprecia a continuación, coincidiendo con lo mencionado en la bibliografía mundial, en donde el agente con mayor identificación fue de tipo viral.

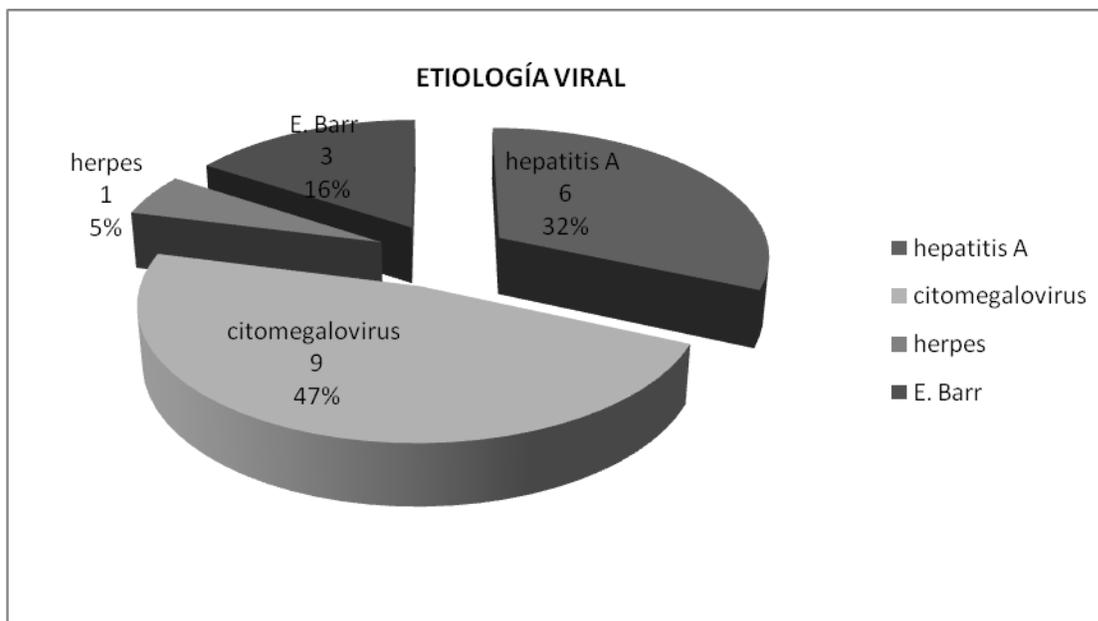
Grafica 3. Etiología.



Dentro de la etiología viral, se estudio el agente viral etiológico y se encontró la siguiente distribución de virus en nuestra población estudiada, se encontró con mayor frecuencia el citomegalovirus seguido por virus de hepatitis, en este caso de tipo A, como se observa en la grafica 4.

1. Hepatitis A: 6 pacientes (32%)
2. Citomegalovirus: 9 pacientes (47%)
3. Herpes virus: 1 paciente (5%)
4. E. Barr: 3 pacientes el 16%.

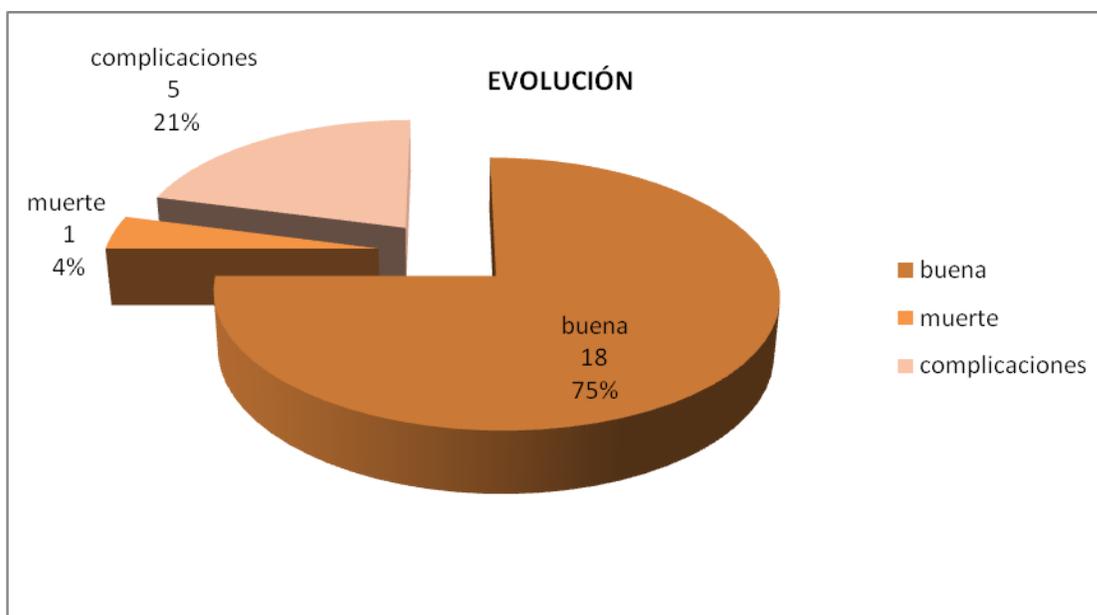
Grafica 4. Clasificación dentro de la etiología viral.



Dentro del análisis de la evolución del padecimiento dentro del área hospitalaria se encontró lo siguiente como lo muestra la grafica 5:

1. Con buena evolución: 18 pacientes correspondiendo a un 75%.
2. Muerte: 1 paciente correspondiente al 4.1%.
3. Otras complicaciones: 5 el 20.8 del total.

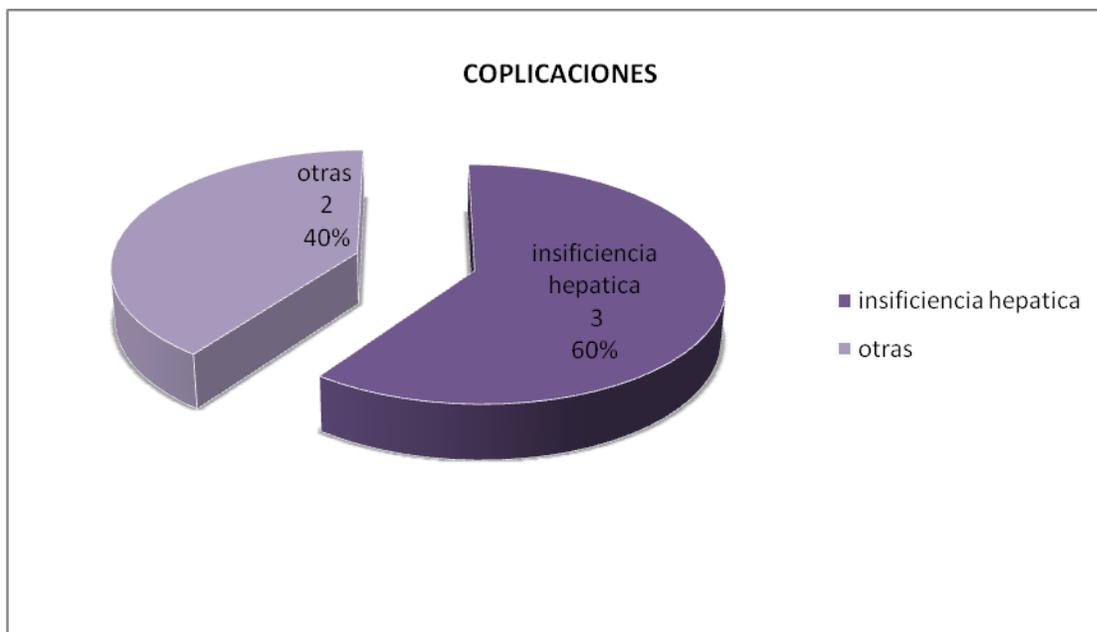
Grafica 5. Evolución de la hepatitis.



Y dentro de los pacientes que presentaron complicaciones la más frecuentemente encontrada fue la insuficiencia hepática presentando la siguiente distribución como se muestra en la grafica 6 finalmente fue lo que en un momento dado prolongo la estancia hospitalaria de los pacientes que a su vez generaron otras complicaciones y en uno de ellos la muerte.

1. Insuficiencia hepática en 3 casos. Correspondiendo al 60% de la población estudiada.
2. Otro tipo de complicaciones en 2 casos correspondiendo al 40% en los que únicamente se documento sangrado a nivel de tubo digestivo y epistaxis.

Grafica 6. Complicaciones de la hepatitis.



VIII: DISCUSION

De los 24 niños dentro de los diversos servicios del hospital infantil de Morelia estudiados, la edad promedio en que se presento con un pico de incidencia mayor fue en niños menores, específicamente en el grupo de los lactantes, lo que concuerda con lo publicado por Squirew, (2) quien en una serie de 139 niños, encontró dos picos de incidencia: lactantes menores y adolescentes. Lo cual concuerda a su vez con el actual estudio realizado. Ya que solo en el aspecto del grupo de lactantes se encontró una prevalencia de un 29%, ya que por grupo de edad, se observo mayor incidencia en las edades de escolares y en el grupo de niños preescolares, lo cual no concuerda con las referencias de anteriores estudios.

El género femenino fue el afectado con mayor frecuencia, lo que está de acuerdo con lo referido por otros autores.^{1, 7}, encontrándose un total de 13 pacientes del sexo femenino en nuestro estudio lo que corresponde a un 54% del total de lo estudiado, a diferencia de un total de 11 pacientes del sexo masculino que se observaron en el estudio realizado dentro de nuestro hospital.

El citomegalovirus fue el agente etiológico asociado con mayor frecuencia, con 9 casos en total (47%), lo que no coincide con lo publicado en países en vías de desarrollo, e incluso en otros hospitales de México que han estudiado el problema (2).

Ya que los últimos estudios incluyendo un estudio de 30 paciente en el instituto nacional de pediatría revelan que la etiología más frecuente de origen viral es de origen por infección de virus de hepatitis A así como Argentina, Turquía, India y Brasil en donde este virus es endémico; y contrasta con lo referido en países como Inglaterra, Estados Unidos y Francia, en donde la causa más frecuente es la intoxicación por acetaminofén, con respecto a este antecedente acerca de la toma de acetaminofén antes de hospitalización al parecer no tuvo relación con el cuadro presentado a su ingreso al servicio de urgencias del hospital.

Llama la atención que en 1 caso la causa fue hepatitis autoinmune de presentación fulminante, al se le efectuó un diagnóstico tardío y por lo tanto un manejo inadecuado, con una evolución clínica tórpida, bioquímica la cual fu no satisfactoria.

Estos hallazgos van de acuerdo con lo publicado por Squirew, quien encontró una frecuencia de 5%, y contrasta con lo reportado por otros autores en donde se describe a la hepatitis autoinmune como de presentación crónica con y sin cirrosis. Sin embargo, Ferreiro y cols., en una serie de 36 casos de hepatitis autoinmune, encontró la presentación fulminante en 22.7

Las causas metabólicas no se presentaron en los pacientes estudiados dentro de los resultados de etiología que se les realizo o la clínica de los pacientes no se encontró datos para sospechar enfermedad de tipo metabólico.

La supervivencia en este estudio fue (23 pacientes), lo cual no va de acuerdo con lo publicado por otros autores en países en vías de desarrollo, en donde la misma no es mayor a 50% de los casos;¹¹ sin embargo, contrasta con lo reportado en países como Estados Unidos,¹⁷ donde la supervivencia es de hasta 79%. Cabe señalar que se dio un manejo rápido y correcto en los pacientes en el hospital.

Llama la atención que no existió un caso (0%) la hepatitis fulminante estuvo asociada con intoxicación por acetaminofén, aunque si hubo antecedentes de ingesta de acetaminofén en pacientes de este estudio, más sin embargo no en los que desarrollaron hepatitis fulminante ya que en el momento del inicio de los síntomas aun no consumían acetaminofén, mientras que en países como Estados Unidos, Inglaterra y Francia esta etiología asociada al consumo de acetaminofén ocupan el primer lugar. Lo cual está en relación con estudios antes publicados. La asociación de consumo de acetaminofén con el desarrollo de hepatitis fulminante en países desarrollados lo cual contrasta con países en vías de desarrollo.

A pesar de que la hepatitis fulminante afortunadamente en nuestro medio no es un padecimiento muy común, las complicaciones y la alta mortalidad nos obliga a efectuar diagnósticos tempranos y tratamientos adecuados en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias o que acuden a consulta en los servicios del hospital.

IX. CONCLUSIONES

En nuestro medio, el virus de hepatitis A, continúa siendo una causa frecuentemente de asociación con hepatitis fulminante; así como de otras complicaciones en pacientes pediátricos sin embargo, no hay que olvidar la etiología autoinmune y las enfermedades metabólicas, ya que ambas son más frecuentes de lo que se piensa, por lo que hay que tenerlas muy en cuenta cuando se aborda a un paciente con hepatitis, la clínica, y el grupo etario así como las manifestaciones acompañantes. Los resultados de este estudio a diferencia con el resto de estudios antes publicados, donde se consideraba la infección por hepatitis A, como la causa más frecuente de paciente con hepatitis se encontró que la mayoría de los pacientes con hepatitis hospitalizados se diagnosticaron con etiología por citomegalovirus.

En todo paciente con hepatitis se debe valorar la posibilidad de complicaciones posibles, realizar un estudio completo de causas infecciosas, inmunológicas, metabólicas y tóxicas, para brindar un mejor tratamiento y evitar en su mayor parte la serie de complicaciones y desenlaces no favorables para el paciente, así mismo insistir en las medidas de higiene necesarias para evitar contagios, e insistir en medicina preventiva, así mismo orientar a cerca de infecciones que se transmiten durante el embarazo, y tener en cuenta otras enfermedades de tipo metabólico o inmunológico.

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Hepatitis aguda. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Dámaso Infante Pina y Margarita Pich Rosal, 200; 223-228.
2. Epidemiology and Individual Susceptibility to Adverse Drug Reactions Affecting the Liver. Dominique Larrey, M.D., Ph.D. seminars in liver disease/volume 22, number 2 2002; 145-155.
3. Hepatotoxicity of Antimicrobial Agents. Steven John Brown, MB.BS, fracp,1 and Paul Vincent Desmond, mb.bs, fracp seminars in liver disease/volume 22, number 2 2002: 155-166.
4. Pediatric Liver Imaging. Marilyn J. Siegel, M.D. Seminars in liver disease/volume 21, number 2 2001; 251-269.
5. Hepatitis por virus del grupo herpes. José M. Cisneros-Herreros y Marta Herrero-Romero. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(6):392-8.
6. Definition and Classification of Autoimmune Hepatitis.Ian G. McFarlane, D.Sc.(Med.), Ph.D. Seminars in liver disease/volume 22, number 4 2002: 317-324.

7. Congenital Disorders of Glycosylation and the Pediatric Liver Hudson H. Freeze, Ph.D. Seminars in liver disease/volume 21, number 4 2001; 501-515.
8. Hepatitis C. Hepatitis crónica. Evolución y tratamiento. *L Hierro Llanillo a An Pediatr (Barc). 2003;58:489-91.*
9. Enfermedad por citomegalovirus en niños chilenos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. *Anamaría Peña D., Carmen Larrañaga L., Vivian Luchsinger F., Julia Villarroel B., Ana Chávez P., Rev Chil Infect 2007; 24 (6): 477-484.*
10. Bernuau J. Liver Treatments in Acute Liver Failure (including Antidotes, Antiviral Therapy and Enhancement of Regeneration). En *Therapy in Liver Diseases. The pathophysiological basis of therapy.* Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J eds. Masson S.A. Barcelona 1997; 357-364.
11. Bernuau J, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. En *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J eds. Oxford Medical Publications, Oxford 1999; 1341-1372.
12. Blei A. Brain Edema in Acute Liver Failure. A guide to Liver Support Systems. En *Treatment of Liver Diseases.* Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez Tapias JM eds. Masson S.A. Barcelona 1999; 131-136.

13. Lee WM, Williams R. Acute Liver Failure. Cambridge University Press, Cambridge, 1997. Mas A, Rodés J. Fulminant Hepatic Failure. Lancet 1997; 349: 1081-1085.
14. Williams R. Introduction: Principles of Treatment for Acute Liver Failure. En Therapy in Liver Diseases. The pathophysiological basis of therapy. Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J. eds. Masson S.A. Barcelona, 1997; 353-356.
15. William W. Hay. Diagnostico y tratamiento pediátricos. Manual moderno, Mexico. 14^a ed, 2006; 647-657.
16. Richard E. Behrman. Nelson Tratado de Pediatría. Elsevier. 17^a ed. Mexico, 2005; 1051-1069.
17. Ana Gloria Díaz Martínez. Infecciones por Citomegalovirus. Rev Cubana Med Gen Integr. 1998;14(3):270-278.
18. A Mas, JM Salmerón. Insuficiencia Hepática Aguda Grave (Fallo Hepático Fulminante). Tratamiento de las Enfermedades Hepáticas y Biliares. 2007; 199-209.

19. Dr. Humberto Pantoja M., Dr. Juan José Latone L. Hepatitis Prolongadas y Crónicas en Niños Tratamiento y Evolución de 10 Casos. Rev. Chilena de pediatría. Vol. 55, Num. 4; 2007; 256-262.

20. Dr. Montijo-Barrios e, Dr. García-López r, Dr. Cervantes-Bustamante r. Etiología de Hepatitis Fulminante en niños. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Vol. XX núm. 77. Julio-Septiembre 2006; 8-10.

21. Carlos Sierra Salinas Manejo del niño con hepatopatía crónica. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 269-277.

22. Mc Diarmid SC. Treatment of end-stage liver disease. En: Walker A. 3º ed. Paediatric Gastrointestinal. Disease. Hamilton, B.C. Decker Inc., 2000; 1250-1271.

