

Trabajo Fin de Máster



CAMBIOS DE INCIDENCIA DE HEPATITIS AGUDA
GRAVE DE CAUSA DESCONOCIDA EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA DURANTE LA ALERTA DE 2022

INCIDENCE CHANGE OF SEVERE ACUTE HEPATITIS
OF UNKNOWN AETIOLOGY IN CHILDREN DURING
THE 2022 OUTBREAK

Máster Universitario en condicionantes genéticos, nutricionales y
ambientales del crecimiento y desarrollo

Curso académico 2022-2023

Ana Martín Costa

Médico Residente de Pediatría en Hospital Universitario Miguel Servet
(Zaragoza)

Directores:

Dr. Ignacio Ros Arnal

Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

Título: Cambios de incidencia de hepatitis aguda grave de causa desconocida en población pediátrica durante la alerta de 2022.

Incidence change of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children during the 2022 outbreak.

Autor: Ana Martín Costa

Línea de investigación: Investigación clínica en pediatría

Centro: Universidad de Zaragoza (UNIZAR)

Tutor: Dr. IGNACIO ROS ARNAL (DNI 72970760-V)

Firma:

Tutor: Dr. GERARDO RODRÍGUEZ MARTÍNEZ (DNI 25451399-J)

Firma:

Alumna: ANA MARTÍN COSTA (DNI 25194883-Q)

Firma:



ALUMNO

Nombre y apellidos:..... ANA MARTÍN COSTA NIP: 702560

Titulación matriculada:

- M. U. en Iniciación a la investigación en medicina
- M. U. en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo
- M. U. en Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer

Título del trabajo:

CAMBIOS DE INCIDENCIA DE HEPATITIS AGUDA GRAVE DE CAUSA DESCONOCIDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DURANTE LA ALERTA DE 2022

Título del trabajo en inglés:

INCIDENCE CHANGE OF SEVERE ACUTE HEPATITIS OF UNKNOWN AETIOLOGY IN CHILDREN DURING THE 2022

El título que aparezca en actas será aquel con el que definitivamente se incorpore al repositorio "Deposita", al realizar el depósito del mismo

Informe:

Convocatoria: Junio



La alumna ha realizado un adecuado trabajo de investigación sobre el tema
Ha realizado todo el proceso de investigación de manera adecuada y eficaz, desde la búsqueda de tema, el diseño del estudio, la aprobación ética, la búsqueda de datos, el reclutamiento y la redacción del tema.

En Zaragoza, a

**ROS ARNAL
IGNACIO -
72970760V**

Firmado digitalmente
por ROS ARNAL
IGNACIO - 72970760V
Fecha: 2023.06.19
20:01:04 +02'00'

(Nombre y apellidos Director/a 1)

**RODRIGUEZ
MARTINEZ
GERARDO - DNI
25451399J**

Firmado digitalmente por RODRIGUEZ
MARTINEZ GERARDO - DNI 25451399J
Nombre de inscripción DNI: e-ES,
o-UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA,
ca=ES y ADGO ELECTRONICO DE
EMPRESAS PUBLICAS
serialNumber=DCE25451399J
cn=RODRIGUEZ MARTINEZ,
givenName=GERARDO, sn=RODRIGUEZ
MARTINEZ GERARDO - DNI 25451399J
Fecha: 2023.06.22 15:00:09 +02'00'

(Nombre y apellidos Director/a 2)

(Nombre y apellidos Director/a 3)

(Departamento Director/a 1)

(Departamento Director/a 2)

(Departamento Director/a 3)

Debe firmarse por todos los directores

Contenido

Resumen	1
Abstract	2
Abreviaturas	3
Introducción	4
1. Función hepática	4
2. Enzimas hepáticas	4
2.1 Marcadores de citólisis.....	4
2.2 Marcadores de colestasis	5
2.3 Marcadores de capacidad de síntesis hepática.....	6
3. Hipertransaminasemia	7
3.1 Puntos de corte para los valores normales de transaminasas.....	7
3.2. Etiología de la hipertransaminasemia	8
3.3 Actuación ante hipertransaminasemia	10
4. Hepatitis aguda grave.....	11
4.1. Alerta médica de aumento de hepatitis aguda grave de causa desconocida en 2022 ...	12
Justificación del tema elegido	15
Objetivos	15
Material y métodos.	15
1. Diseño del estudio y recogida de datos.....	15
2. Criterios de inclusión y exclusión	17
3. Variables recogidas de los casos seleccionados	17
4. Estadística.....	18
5. Consideraciones éticas	19
Resultados	19
1. Análisis por grupos según etiología de hipertransaminasemia.....	23
2. Análisis grupo de hepatitis agudas graves sin etiología filiada con normalización espontánea de transaminasas.....	27
Discusión	37
Conclusiones	41
Bibliografía	42
ANEXO 1: Puntos de corte en población europea pediátrica sana de transaminasas según edad y sexo	45
ANEXO 2: Causas hipertransaminasemia	46
ANEXO 3: Algoritmo diagnóstico hipertransaminasemia	49

Resumen

Introducción: La elevación de las enzimas hepáticas abarca un gran abanico de diagnósticos diferenciales. La alerta médica de 2022 sobre el aumento de casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido en edad pediátrica puso en marcha múltiples investigaciones.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de la incidencia de hepatitis aguda grave (ALT y/o AST \geq 500 U/L) en pacientes pediátricos (0 a 16 años) en un sector sanitario del 2012 al 2022.

Resultados: De 189.632 muestras en las que se había determinado las enzimas hepáticas, se registraron 793 analíticas con ALT y/o AST \geq 500 U/L correspondientes a 364 pacientes. Se filieron las causas de las hepatitis agudas graves, siendo la más frecuente la causa infecciosa seguida por hepatitis por bajo gasto cardiaco. La hepatitis de causa no filiada suponía un 7,7% de los casos del total. La incidencia de hepatitis aguda grave se ha mantenido estable. Sin embargo, en 2022 se objetiva un aumento significativo de la incidencia de hepatitis aguda grave de causa desconocida.

Todos los pacientes con hepatitis aguda grave sin causa filiada eran previamente sanos. La edad fue de $4,37 \pm 4,67$ años siendo en un 78,57% menores a 10 años. La media de días que transcurrieron hasta normalizar cifras de transaminasas fue de 123 días y solo un paciente preciso de trasplante hepático. Las pruebas complementarias realizadas en 2022 y años anteriores fueron similares, siendo más elevado el número de frotis nasofaríngeo en este último año.

Conclusiones: En nuestro medio hubo un aumento significativo en la incidencia de hepatitis agudas graves con normalización espontánea de transaminasas sin etiología filiada en el año 2022. No se ha demostrado cambio de incidencia entre el periodo de pandemia y años anteriores. Se deben realizar más estudios para conocer la etiología, la epidemiología, clínica y tratamiento de esta entidad. La alerta no supuso cambios en la actuación de los sanitarios a excepción de mayor solicitud de frotis nasofaríngeos.

Palabras clave: Hepatitis aguda de origen desconocido, hipertransaminasemia, pediatría, etiología.

Abstract

Introduction: Elevation of hepatic enzymes encompasses a wide range of differential diagnoses. The 2022 medical alert on the increase of cases of severe acute hepatitis of unknown origin in paediatric age triggered multiple investigations.

Material and methods: Retrospective observational study of incidence of severe acute hepatitis (ALT and/or AST \geq 500 U/L) in paediatric patients (0 to 16 years) in a health sector from 2022 to 2012.

Results: Of 189.632 samples in which liver enzymes had been determined, 793 blood tests with ALT y/o AST \geq 500 U/L were recorded for 364 patients. The causes of severe acute hepatitis were analysed, the most frequent cause being infectious followed by hepatitis due to low cardiac output. Hepatitis of unfiltered cause accounted for 7.7% of the total cases. The incidence of severe acute hepatitis has remained stable. However, a significant increase on incidence of severe acute hepatitis of unknown cause is observed in 2022.

All patients with severe acute hepatitis of unknown cause were previously healthy. The age was $4,37 \pm 4,67$ years, 78,57% were younger than 10 years old. The mean number of days to normalisation of transaminase levels was 123 days and only one patient required liver transplantation. Complementary tests performed in 2022 and previous years were similar, with a higher number of nasopharyngeal swabs in the latter year.

Conclusions: In our area there was a significant increase in the incidence of severe acute hepatitis with spontaneous normalisation of transaminases without a known aetiology in the year 2022. No change of incidence between the pandemic period and previous years has been demonstrated. Further studies are needed to understand the aetiology, epidemiology, clinical and treatment of this entity. The alert did not lead to changes in healthcare worker's actions, except for increased requests for nasopharyngeal swabs.

Key words: acute hepatitis of unknown origin, hypertransaminasemia, paediatrics, aetiology.

Abreviaturas

GOT: Glutámico-oxalacético transaminasa

AST: Aspartato aminotransferasa

GPT: Glutámico-pirúvico transaminasa

ALT: Alanina aminotransferasa

GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa

FA: Fosfatasa alcalina

INR: Tiempo de protrombina o índice normalizado internacional

HTRA: Hipertransaminasemia

LSN: Límite superior de la normalidad

CMV: Citomegalovirus

VEB: Virus Epstein Barr

AI: autoinmune

AAT: Alfa1 antitripsina

OMS: Organización mundial de la salud

CCAA: Comunidades autónomas

CPK: Creatinfosfoquinasa

Introducción

1. Función hepática

El hígado es un órgano vital ubicado en la parte superior derecha del abdomen, debajo del diafragma y protegido por las costillas. Es la víscera más grande del cuerpo, tiene un peso aproximado de 1400 g en las mujeres y 1800 g en los hombres y desempeña múltiples funciones fundamentales para mantener la salud y el equilibrio del ser humano.¹

Se encuentra recubierto de una capsula fibrosa llamada cápsula de Glisson que le confiere una superficie lisa y un color marrónáceo. El ligamento falciforme divide al hígado en lóbulo derecho e izquierdo. El lóbulo derecho es más grande ocupando dos tercios del volumen total. Sin embargo, funcionalmente se divide en ocho segmentos independientes ya que cada uno de ellos tiene su propia rama venosa hepática y su propio pedículo portal (rama arterial hepática, rama de la vena porta y conducto biliar). Las fuentes principales de esta amplia red de vasos sanguíneos son la vena porta aportando el 80% y la arteria hepática el 20%.¹⁻³

Las funciones del hígado son vitales y muy diversas, cobrando importancia el metabolismo intermediario que realiza y su interacción con otros órganos y sistemas.⁴ Entre ellas se encuentran el metabolismo de macronutrientes que son absorbidos por el tracto intestinal como el almacenamiento de glucógeno, síntesis de ácidos grasos y su transformación a cuerpos cetónicos, la homeostasis de los lípidos (síntesis de lipoproteínas, fosfolípidos) y el colesterol, la producción de proteínas plasmáticas (como albumina), la desaminación de aminoácidos y la formación de urea. Además, interviene en la síntesis, liberación y degradación de factores de coagulación, el metabolismo y almacén de vitaminas, la regulación del volumen sanguíneo y el apoyo al sistema inmunitario con la barrera defensiva a través de células del sistema retículo endoplásmico. También se encarga del control endocrino de las vías de señalización del crecimiento y la detoxificación de sustancias endógenas, exógenas, bacterias o subproductos metabólicos, la excreción y secreción biliar.²⁻⁴

2. Enzimas hepáticas

La función hepática se evalúa con un conjunto de parámetros que dividimos en tres grandes grupos: marcadores de citólisis o lesión celular, marcadores de colestasis o estasis biliar y marcadores de capacidad de síntesis hepática.⁴

2.1 Marcadores de citólisis

Las transaminasas son enzimas intracelulares presentes en los hepatocitos y otras células como el músculo esquelético y su función es participar en la gluconeogénesis transfiriendo moléculas

llamadas “grupos amino”.⁵ Su elevación indica lisis de las células que las contienen o aumento de la permeabilidad de sus membranas y aunque no existe correlación fiable entre el grado de elevación y el pronóstico del paciente, en general en las lesiones hepáticas extensas los niveles son más altos.⁶ Además, de que las transaminasas tienen un rol fundamental en el diagnóstico de lesiones hepáticas también son útiles para su seguimiento y su pronóstico.⁷

Los puntos de corte para determinar los valores elevados y causas de hipertransaminasemia se desarrollan en los siguientes apartados.

Las transaminasas más importantes son la glutámico-oxalacético transaminasa (GOT) o aspartato aminotransferasa (AST) y la glutámico-pirúvico transaminasa (GPT) o alanina aminotransferasa (ALT). La AST es menos específica debido a su ubicuidad, se encuentra en diversos órganos y tejidos como hígado, riñón, músculo esquelético y cardíaco, el páncreas o el cerebro. Sin embargo, la ALT es más específica de lesión hepática. De hecho, una proporción AST/ALT > 5 sugiere lesión a nivel extrahepático como procesos de miositis, rabdomiólisis, enfermedades tiroideas, insuficiencia adrenal o infartos de miocardio.^{6,8-10}

Otras enzimas de citólisis pero que tienen menos rentabilidad desde el punto diagnóstico son LDH, por su poca especificidad, o gammaglutamil transpeptidasa (GGT) que tiene mayor función como marcador de colestasis, o la aldolasa que se encuentra tanto en el músculo como en el hepatocito.⁴

2.2 Marcadores de colestasis

Los marcadores de colestasis se elevan ante una situación en la que existe un impedimento para la llegada de la bilis desde las células hepáticas al intestino ya sea por incapacidad de su formación o por obstrucción de su flujo. Ejemplos de patologías que produzcan este patrón colestásico son consumo de fármacos como esteroides anabolizantes o clorpromazina, infecciones bacterianas severas y obstrucciones de la vía biliar principal por presencia de cálculos o tumores de páncreas. La amiloidosis o cirrosis biliar primaria afectarán a los conductos biliares intrahepáticos dando el mismo patrón.^{5,10} En pediatría es muy importante tener en cuenta la edad de los pacientes para hacer un buen diagnóstico diferencial, pues en los recién nacidos o lactantes hay que tener en cuenta patologías como atresia biliar, colestasis intrahepática, déficit de alfa1 AT, metabolopatías etc.¹¹

Los marcadores colestásicos más específicos son gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y 5' nucleotidasa. La GGT se localiza en riñón, páncreas, en los hepatocitos y en el epitelio biliar, sin embargo, su elevación implica fundamentalmente afectación hepática y es un marcador muy sensible de colestasis prolongada. La 5' nucleotidasa es una enzima hepática con sensibilidad parecida a la fosfatasa alcalina (FA) en el diagnóstico de colestasis, pero más específica que ella

ya que no se encuentra en el hueso. La FA podrá estar elevada en causas extrahepáticas como por ejemplo en el crecimiento de los adolescentes.^{5,8-11}

Otro parámetro es la bilirrubina que es el producto de degradación de los glóbulos rojos que el hígado se encarga de eliminar. Su aumento puede deberse a un exceso de producción de la misma que sobrepasa la capacidad de eliminación del hígado (por ejemplo, la hemólisis), a un fallo en los procesos hepáticos de conjugación y/o excreción (por ejemplo, en una hepatitis aguda o en curso de cirrosis o síndromes congénitos como Gilbert) o algún problema que impida la salida de la bilis al intestino (por ejemplo en trastornos como la cirrosis biliar primaria, los tumores de la cabeza de páncreas o cálculos en la vía biliar).^{5,10,11}

Además, otros marcadores son los ácidos biliares en suero que son aniones orgánicos originados a partir del colesterol cuya síntesis es exclusivamente hepática. Son indicadores muy sensibles, pero poco específicos ya que dependen de diferentes factores como el flujo sanguíneo, absorción intestinal o circulación porto sistémica. También se pueden ver alterados en este patrón colestásico el colesterol y urobilinógeno en orina.⁴

2.3 Marcadores de capacidad de síntesis hepática.

Para analizar la capacidad funcional hepática se usan parámetros como la albumina, la coagulación, las globulinas, el amoniaco o la acetilcolinesterasa. Hay que tener en cuenta que sus valores anormales también pueden estar relacionados con causas extrahepáticas y que sus valores normales pueden, aunque no es lo habitual, aparecer en enfermedades hepáticas avanzadas. A pesar de todo ello son pruebas no invasivas que se pueden ser muy útiles para el seguimiento y valoración de la respuesta a tratamientos.^{4,12}

La albumina es la principal proteína sérica y se fabrica exclusivamente en el hígado. Su vida media es larga, aproximadamente de unos 20 días, lo que hace que su valor no sirva para situaciones agudas. Además, su valor puede descender en otras situaciones extrahepáticas como malnutrición, síndrome nefrótico o enteropatía pierde proteínas.

En el hígado se fabrican la mayoría de los factores de la coagulación, factor I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII. El tiempo de protrombina (INR) mide la rata de conversión de la protrombina a trombina para lo cual se necesitan los factores II-V-VII-IX-X sintetizados en el hígado, con papel fundamental de la vitamina K, que se encarga de la gamma-carboxilación de estos productos. Los factores de coagulación tienen una vida media mucho más corta que la albumina por lo que son más útiles en patologías hepáticas agudas. El primer factor en alterarse es el factor V y los factores vitamina k dependientes.^{4,8,10,12}

3. Hipertransaminasemia

La hipertransaminasemia (HTRA) se define como la elevación de los niveles séricos de transaminasas por encima de un límite superior a la normalidad de una muestra sana y representativa de la población estudiada.⁶

3.1 Puntos de corte para los valores normales de transaminasas

Para su correcto abordaje en la práctica clínica es necesario definir un punto de corte para considerar que valores son elevados. Lo cual no indica siempre patología, sino la necesidad de un adecuado seguimiento y en caso de mantenerse cifras elevadas un despistaje de posibles etiologías.

En la edad adulta tradicionalmente han estado definidos como niveles de normalidad ALT entre 0 y 45 UI/L. Sin embargo, múltiples estudios recientes han demostrado que la presencia de niveles elevados de ALT a largo plazo está relacionada con una mayor mortalidad. Por este motivo han bajado el corte para hombres entre 29 y 33 UI/L y en mujeres entre 19 y 25 UI/L.⁷⁻⁹

En población pediátrica habitualmente se ha utilizado por extrapolación del límite de los adultos >40 UI/L.¹³ En estudios más actuales se ha establecido unos rangos diferentes según la edad y sexo del individuo¹⁴, incluso en algunos como Blussler et al.¹⁵ se tuvo en cuenta el índice de masa corporal y el estadio puberal que mostraban a pesar de la edad.

La sociedad española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (SEGHNP), la asociación española de atención primaria (AEpap) y la sociedad española de pediatría de atención primaria (SEPEAP) en 2022 realizaron un consenso de los puntos de corte para la población sana europea tanto de ALT como AST estratificados por edad y sexo. Los puntos de corte de ALT son los siguientes: para menores de 18 meses >60U/l en niños y >55U/l en niñas, y para mayores de 18 meses >40U/l en niños y >35U/l en niñas. Para el cribado inicial de esteatosis hepática o hepatitis crónica por VHC en el adolescente, se proponen los siguientes valores de ALT: 26U/l en niños y 22U/l en niñas. Por otra parte, los puntos de corte de AST son los que se muestran a continuación: >65U/l para menores de un año, >55U/l de 1 a 4 años, >50U/l de 5 a 8 años y >40U/l de 9 a 18 años (Tabla 20)⁶. A pesar de ello, hay que recordar que estos niveles presentan una considerable variabilidad biológica intra e interindividual.^{6,15}

Por otra parte, de forma empírica y por consenso tradicional, la HTRA se define como crónica cuando se prolonga más de 6 meses. Muchas HTRA son autolimitadas, pero existe variabilidad en cuanto al tiempo de resolución (semanas o meses).⁶

La HTRA se divide en 3 grados: Leve ($<5 \times \text{LSN}$), moderada ($5-10 \times \text{LSN}$) y muy elevada ($>10 \times \text{LSN}$).¹⁶ Las muy elevadas se recomiendan ser valoradas por un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo.⁶

3.2. Etiología de la hipertransaminasemia

En pediatría, son múltiples las causas de HTRA y se debe contemplar un gran abanico de diagnósticos diferenciales. Según la transaminasa que este elevada puede orientar a unas etiologías, por ejemplo, en la lesión vírica aguda, isquémica aguda o tóxica la ALT suele superar la cifra de AST. Sin embargo, en las lesiones causadas por la ingesta de alcohol, necrosis aguda fulminante en patología aguda y en la cirrosis los valores de AST predominan sobre ALT.^{4,5} Destacar que en pediatría la HTRA es un hallazgo casual frecuente que puede implicar la primera manifestación de una patología con importante significado⁶ o puede ser autolimitada sin aparentes consecuencias y no llegar a filiar la causa.¹⁷

Se enumeran los diferentes grupos etiológicos (Tabla 21)^{6,18}:

- **Infecciosa:** Es la causa más frecuente de elevación leve-moderada y con normalización antes de los 6 primeros meses.¹⁹ La inflamación del hígado puede ocurrir de forma transitoria en infecciones sistémicas o localizadas. En los niños más pequeños es habitual observar elevación de transaminasas, aunque normalmente no superan el doble del LSN, con infecciones gastrointestinales producidas por virus como adenovirus, VRS, parvovirus, echovirus, rotavirus o bacterianas como la salmonela. Además, también es habitual en infecciones de vías respiratorias o infecciones del tracto urinario. En niños mayores la afectación hepática es menos frecuente, pero hay virus con especial tropismo hepático como VEB, CMV, VHS, VVZ, VIH, toxoplasma, SARS-CoV-2.

En la actualidad las hepatitis agudas virales son poco frecuentes en nuestro medio debido a las condiciones higiénicas y medidas profilácticas tomadas (vacuna universal contra la VHB y en situaciones de riesgo vacuna contra VHA).¹⁹ Los virus que causan hepatitis agudas son A, B, C, D y E y crónicas B y C.

También se elevarán las transaminasas en situación de sepsis y bacteriemias o infección por brucelosis, leptospirosis y fiebre tifoidea.¹⁸

- **Inmunitarias:** La hepatitis autoinmune es un proceso crónico necroinflamatorio progresivo del hígado y de etiología desconocida. Se caracteriza por una marcada hipergammaglobulinemia y anticuerpos circulantes que definen dos tipos diferentes: ANA y ASMA para el tipo 1 y anti-LKM1 para el tipo 2.²⁰ Otra sería la hepatitis autoinmune de novo post-transplante, colangitis esclerosante primaria, la colangitis esclerosante autoinmune, o colagenosis.¹⁸

- **Metabólicas:** Destacamos la enfermedad de Wilson que es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre con herencia autosómica recesiva en el cromosoma 13. Su clínica viene derivada de la acumulación de dicho cobre en los diferentes tejidos como el hígado o el sistema nervioso central. Para su despistaje se usa la ceruloplasmina en sangre.²¹ Otra enfermedad es el déficit de alfa 1 antitripsina que producirá daño hepático por acumulo intrahepatocitario de una alfa1-AT anómala. El diagnóstico de sospecha se realiza con la determinación de alfa1-AT en sangre.
Otras enfermedades metabólicas son: galactosemia, fructosemia, tiroseemia, glucogenosis (I, III, IV, VI y IX), lipidosis (Gaucher, Niemann-Pick), trastornos de la beta-oxidación ácidos grasos, déficit de lipasa ácida lisosomal, trastornos congénitos de la glicosilación, defectos de la síntesis de ácidos biliares, defectos del ciclo de la urea, alteración del metabolismo de las lipoproteínas (HBL), porfirias u otras.^{6,18}
- **Enfermedad digestiva o sistémica:** En un 30-54% de los pacientes existe HTRA en el momento del diagnóstico de enfermedad celiaca, pero con la dieta sin gluten en la gran mayoría de los casos las transaminasas se normalizan.¹³ Otras causas son la disfunción tiroidea, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal crónica o síndrome de Schwachman-Diamond.¹⁸
- **Obesidad:** La obesidad está relacionada con el hígado graso no alcohólico (esteatosis hepática, esteatohepatitis) que en estos momentos y con tendencia al alza, es la principal causa de HTRA persistente de origen hepático en los niños mayores y adolescentes.²²
- **Isquémicas-vasculares:** En este grupo entrarían todas las situaciones de bajo gasto cardiaco, obstrucción arterial hepática o venosa portal, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome de Budd-Chiari.
- **Neoplásicas:** Neoplasias primarias como tumores hepáticos, los más frecuentes hepatoblastoma o hepatocarcinoma. Neoplasias secundarias como neuroblastoma, linfomas, leucemias o metástasis.
- **Hepatobiliares:** Cursan con patrón colestásico, precisan listado y estudio aparte. Pero algunos ejemplos frecuentes son la colelitiasis o quiste de colédoco.
- **Traumático:** En este grupo se engloba todo trauma abdominal u obstétrico (hematoma subcapsular) que cause HTRA.
- **Miscelánea:** Cromosomopatías (síndrome de turner), amiloidosis, sarcoidosis, síndrome de Reye, APLV, enfermedades vasculares
- **Tóxico-medicamentosa** (Tabla 23: Fármacos y drogas hepatotóxicos más frecuentes¹⁸: Puede ser por la ingesta de fármacos, drogas, tóxico, sustancia de herbolario y medicina alternativa.
- **Causas extrahepáticas de HTRA** (Tabla 22): Enfermedades musculares (distrofia de Duchenne y Becker), caveolinopatías, distrofias de miembros y cinturas, polimiositis,

dermatomiositis, miopatías metabólicas (glucogenosis tipo V o enfermedad de Mc Ardle). Traumatismo, quemaduras, cirugía, práctica intensiva de ejercicio. Enfermedades cardíacas como miocardiopatías, miocarditis, pericarditis o infarto. Enfermedades hemolíticas como esferocitosis, anemia falciforme, déficit de piruvato-quinasa, déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, anemia hemolítica microangiopática, hemoglobinuria paroxística nocturna, eritropoyesis ineficaz por falta de B12, ácido fólico y hierro. Nefropatías. Alteraciones tiroideas. Insuficiencia suprarrenal. Anorexia nerviosa.^{6,18}. La macroAST es una elevación aislada de AST observada tanto en pacientes con hepatopatía como en pacientes sanos. Se trata de una variedad de enzimas que debido a su unión mediante autopólimerización con otros componentes forman complejos de alto peso molecular que no pueden ser filtrados por los glomérulos renales, manteniéndose en sangre.^{13,23}

3.3 Actuación ante hipertransaminasemia

Al igual que en los puntos de corte la sociedad española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (SEGHNP), la asociación española de atención primaria (AEPap) y la sociedad española de pediatría de atención primaria (SEPEAP) en 2022 realizaron un consenso de pasos a seguir desde la primera analítica con el hallazgo de hipertransaminasemia hasta completar el proceso diagnóstico (Ilustración 1). Su finalidad es mejorar la atención sanitaria de estos pacientes porque se demostró que había un déficit en el seguimiento de pacientes con HTRA sobre todo en las elevaciones leves.²⁴

En primer lugar, es fundamental realizar una buena anamnesis dirigida y exploración física. Esto permitirá identificar la existencia de algún dato de alarma o dirigir el estudio si se sospecha una patología en concreto.^{6,18}

Los datos de alarma son aparición de clínica de encefalopatía, ascitis, alteración de la coagulación, hipoglucemia, desequilibrio electrolítico, colestasis en un lactante o visceromegalia o masa palpable. En estos casos el paciente tendrá que ser remitido con derivación urgente a un centro hospitalario.

Además, habrá que remitir al paciente a gastroenterología/hepatología pediátrica en caso de presentar patrón colestásico, HTRA >10 LSN o para realizar las pruebas de segundo y tercer nivel si no se ha identificado etiología hasta entonces.

Si no ocurre ninguno de los supuestos anteriores, el estudio del paciente comenzará en el centro de salud por atención primaria quién deberá solicitar una analítica a las 2-4 semanas del hallazgo de HTRA para confirmar su persistencia dado que un gran número de ellas son autolimitadas.

Ante persistencia de HTRA se debe realizar las pruebas de primer nivel que son: Un perfil hepático a nivel analítico con marcadores de citólisis, colestasis y síntesis hepática (AST, ALT, GGT, FA, Bilirrubina total y fraccionada, coagulación), una bioquímica básica con perfil lipídico (glucemia, proteínas totales, albúmina, colesterol total, triglicéridos), serologías virales que se orientarán según antecedentes del paciente (en general virus de hepatitis A, B, C, VEB, CMV y en el lactante TORH). También se solicitará la realización de una ecografía abdominal, útil para valorar morfología hepática y de las vías biliares, descartar procesos tumorales o hígado graso no alcohólico en los adolescentes. Se descartará la celiacía (anticuerpos antitransglutaminasa y niveles de IgA total), enfermedades musculares con valores de CPK o alteraciones tiroideas (TSH, T4 libre).⁶ Además, en los lactantes se debe realizar urocultivo para descartar la infección urinaria.¹³

Las pruebas de segundo nivel se deberán realizar entre los 3 y 6 meses desde el hallazgo de HTRA y por parte de atención primaria o especializada. Estas consisten en repetir serologías de virus de hepatitis B y C, VIH, estudio analítico de hepatitis autoinmune (ANA, SMA, Anti-LKM1), niveles de inmunoglobulinas séricas (A, G, M), descartar enfermedad de Wilson con ceruloplasmina sérica y déficit de alfa 1 antitripsina valorando alfa1 antitripsina sérica.

Las pruebas de tercer nivel se realizarán a los 12-18 meses desde detección de HTRA por parte de atención hospitalaria. En esta ocasión se solicitará pruebas para etiologías menos frecuentes: autoanticuerpos AntiLC1, AntiSLA, AMA, p ANCA, aminoácidos en plasma, gasometría venosa o capilar, test de transferrina deficiente en carbohidrato, cobre en orina de 24 horas, actividad de lipasa ácida liposomal, ácidos biliares en orina, fenotipo de alfa 1 antitripsina y ecografía doppler.

En el caso de que persistiera HTRA sin filiar tras todas estas pruebas se valorará solicitar una biopsia hepática y un estudio genético.

No existen trabajos específicos que avalen los tiempos de realización de controles en la HTRA. El contexto del paciente es muy importante para determinar la frecuencia de su realización. Una única determinación normal no descarta un problema hepático ya que algunas enfermedades hepáticas pueden presentar un curso fluctuante.⁶

4. Hepatitis aguda grave

Para determinar la gravedad de la hepatitis aguda se deben considerar varios factores como la evolución del paciente, los marcadores de citólisis como las transaminasas y valores de otros marcadores hepáticos. Como ya se ha mencionado con anterioridad, no existe correlación fiable entre el grado de elevación de transaminasas y gravedad-pronóstico. Pese a ello, las cifras muy elevadas suelen asociar daño extenso y por eso se dividen en 3 grados: Leve (<5xLSN), moderada (=5-10x LSN) y muy elevada (>10x LSN). Este último grupo de HTRA muy elevadas se recomienda que sean valorados de manera preferente por parte de un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo.⁶

El fallo hepático agudo es un cuadro complejo en pacientes sin patología hepática previa conocida, caracterizado por la incapacidad del hígado de cumplir sus funciones de biosíntesis, regulación y detoxificación que con frecuencia conduce a un rápido deterioro clínico potencialmente muy grave.²⁵

Las causas más frecuentes de la hepatitis aguda grave son por etiología infecciosa, autoinmune, tóxico-medicamentosa, metabólica o etiología desconocida.

A nivel mundial, la infección por el virus de la hepatitis A se considera desde hace tiempo la causa más prevalente de hepatitis aguda en niños. Sin embargo, su prevalencia varía según la zona geográfica y las tasas de vacunación. Por ejemplo, en Estados Unidos tras la introducción de la vacuna entre 1995 y 2007 se redujo un 92% de hepatitis agudas por VHA en menores de 15 años. Otro virus con alta prevalencia es VHE, sobre todo en países en desarrollo, ya que está relacionada con el lugar de residencia y el nivel socioeconómico. Además de los patógenos hepatotropos, otros virus como VEB, CMV, virus del herpes simple, el adenovirus y el coxsackievirus también pueden causar insuficiencia hepática aguda grave en niños, especialmente en aquellos con trastornos de inmunodeficiencia. Otras infecciones no virales como amebiasis, histoplasmosis, leptospirosis y brucelosis producen potencialmente hepatitis agudas graves en niños.

La hepatitis autoinmune pediátrica cada vez es más prevalente. En estados Unidos se ha estimado una incidencia anual de 0,4 por cada 100.000 niños.

Otra causa de hepatitis aguda grave es la tóxico-medicamentosa. En los países desarrollados el fármaco más frecuente causante de la hepatitis aguda grave es el paracetamol seguido por los medicamentos antituberculosos y antiepilépticos.

En cuanto a los recién nacido y lactantes suele estar causada por enfermedades metabólicas hereditarias como enfermedad de Wilson, la deficiencia de alfa 1 antitripsina, la tirosinemia, la enfermedad por almacenamiento de glucógeno etc.

A pesar de haber realizado multitud de investigaciones profundas y exhaustivas sobre la etiología de la hepatitis aguda grave pediátrica y el fallo hepático agudo, junto con la promoción continua de cribado metabólico y vírico, no se puede encontrar una causa definitiva en una parte sustancial de los casos.^{25,26}

4.1. Alerta médica de aumento de hepatitis aguda grave de causa desconocida en 2022

El día 15 de abril de 2022 Reino Unido (RU) notificó a la OMS una alerta médica y social tras la detección de 10 casos de hepatitis aguda grave sin causa filiada en edad pediátrica^{27,28}. El artículo refería que parecía ser más prevalente en menores de 10 años y que todos ellos presentaban hipertransaminasemia grave, con valores de ALT y/o AST mayor o igual a 500 UI/L, siendo la elevación de ALT más frecuente.

Ante la alerta a nivel mundial todos los países comenzaron a registrar los casos de similares características. Además, se comenzó una campaña informativa en los medios de comunicación como la televisión, periódico o las redes sociales, para concienciar a la población de cuando acudir a valoración médica. Informaban de los síntomas más frecuentes como vómitos, dolor abdominal, ictericia y orina oscura, del número de casos en los diferentes lugares y de posibles recomendaciones para evitar el contagio como el lavado de manos.^{29,30}

El 14 de septiembre de 2022 se había recogido 1296 casos de hepatitis de origen desconocido en 37 países del mundo. 55 pacientes requerían o recibieron trasplante hepático y 29 pacientes fallecieron. La incidencia más alta fue en Estados Unidos con 364 casos, seguido de Reino Unido con 277 casos, Méjico con 140 casos, Brasil con 88 casos y Japón con 85 casos.²⁶

Hasta el 24 de noviembre de 2022, se notificaron en Europa 572 casos en 22 países diferentes. Casi la mitad de los pacientes, 280 de 572 casos, se encontraron en Reino Unido. Se sospechaba un vínculo epidemiológico entre ellos. De los 320 casos de los que se dispone de esta información, 24 (7,5 %) recibieron un trasplante hepático.

La principal hipótesis causal se encuentra entorno a la infección por Adenovirus, habiéndose asociado de forma muy significativa a los casos de Reino Unido ³¹ y a un porcentaje importante de los casos detectados en el resto del mundo (46,7% = 372/797)²⁶. Sin embargo, en las biopsias realizadas no se han observado inclusiones víricas ni presencia de dicho virus.³² Otras hipótesis son que sea una variante nueva de SARS-CoV2, una secuela de la infección por dicho virus o una nueva situación que se generó tras el aislamiento de la pandemia COVID 19.³³ También se postula la teoría de un adenoasociado 2 (AAV2) u otro agente emergente o una toxina, medicación u exposición ambiental.^{34, 35}

En España se comenzó la vigilancia de esta entidad desde el momento de la alerta. Establecieron tres definiciones de caso:

- Confirmado: ALT >500 UI/l, <10 años, no A-E ni causa metabólica/genética/congénita/mecánica/autoinmune/tóxico conocido/fallo multiorgánico
- Posible: ALT >500 UI/l, 11-15 años, no A-E ni causa metabólica/genética/congénita/mecánica/autoinmune/tóxico conocido/fallo multiorgánico.
- Epi-Linked: persona con hepatitis aguda no A-E, contacto con caso confirmado.²⁸

El protocolo de actuación en los casos descritos planteaba que ante cualquier paciente con elevación de ALT>X10LSN (>500 UI/L) estable se debía comenzar un estudio etiológico.

Como primer nivel se debía realizar las siguientes pruebas complementarias:

- Ecografía abdominal con Doppler (primeras 24 horas)

- Análisis de sangre con hemograma, coagulación (si INR >1,5 con clínica de encefalopatía o INR >2 que no responde a vitamina K IV a 0,2 mg/kg se debía hacer un manejo específico en cada centro de insuficiencia hepática aguda; también describía hipofrinogenemia habitual en estos casos), bilirrubina total y directa, ALT, AST, GGT, FA, LDH, proteínas totales, albumina (referían frecuente hipoalbuminuria en estos pacientes), urea, creatinina, ionograma, gasometría, CPK. Estudio infeccioso con hemocultivo, serologías (IgM/IgG VHA, AgHBs, IgG VHC, ELISA VIH, IgM/G VHE), PCR sangre completa: CMV, VEB, adenovirus, PCR en plasma: enterovirus, VHS1-2, VVZ, PCR SARS-CoV2 en frotis nasofaríngeo, saliva o heces, Array respiratorio (si disponible en el centro) y recoger Plasmoteca (si disponible en el centro).
Si el estudio infeccioso es negativo: Alfa1-antitripsina (niveles y fenotipo), cobre y ceruloplasmina, autoinmunidad: Inmunoglobulinas, ANA, anticuerpos hepatitis autoinmune (antimúsculo liso liso, anti-LKM, anti-SLA, antiLC1), IgG anti-transglutaminasa, colesterol, triglicéridos, ferritina, saturación de transferrina, TSH, T4 y niveles de paracetamol en sangre (si sobreingesta)
- Sedimento de orina

En función de los hallazgos del primer nivel, se debía valorar solicitar las pruebas del segundo nivel: PCR plasma: VHB, VHC, parvovirus B19, VHH6, VHH7, VHE; Array fecal (en caso de negatividad del resto de estudios); Sialotransferrina; Acilcarnitinas en plasma; Estudio metabólico: amonio, lactato, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos y cuerpos reductores en orina; Reserva DNA en sangre

Como prueba complementaria de tercer nivel se recomendaba individualizar la realización de biopsia hepática.

Las muestras se debían enviar a Madrid según recomendaciones del Servicio de Vigilancia Epidemiológica donde se notificaran los casos.³⁶

En 2022, hasta el 23 de diciembre de 2022, momento en el que se terminó la vigilancia epidemiológica en España, se habían detectado 61 casos en investigación, sin relación entre ellos y sin vínculo epidemiológico en 12 de las 17 comunidades autónomas (CCAA). Edad menor o igual a 10 años en 49 de los casos. Tres casos fueron trasplantados, dos de ellos fallecieron después del trasplante, el tercer trasplantado tuvo evolución favorable y hubo un tercer fallecido que no fue trasplantado. En las CCAA y el Centro Nacional de Microbiología se han realizado las investigaciones microbiológicas y de metagenómica. De los 42 casos analizados se han detectado 11 casos positivos para virus herpes y 18 casos positivos para adenovirus (42,8%), hecho que hace que por el momento no se haya encontrado causa común clara. Las tendencias se han mantenido estables en 2022, sin observarse ningún aumento ni ningún otro evento relevante en relación con

esta alerta creada, motivo por el que, por el momento, se termina la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.³⁷

Justificación del tema elegido

La hepatitis aguda de origen desconocido es un tema muy actual y por la que surgió una alerta médica mundial en 2022. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de más datos e investigación para esclarecer la incidencia de esta enfermedad y sus características.

Para entender los posibles hallazgos de la actualidad debemos conocer la situación de la que se parte tanto en nuestro medio como a nivel global en general.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar los cambios de incidencia de hepatitis aguda grave de causa desconocida en nuestro medio durante el periodo de alerta sanitaria (1 enero al 23 diciembre 2022), con respecto a años previos.

Como objetivos secundarios:

- Evaluar los cambios de incidencia de hepatitis aguda grave por cualquier causa en nuestro medio durante el año 2022, año de la alarma médica con respecto a años previos.
- Comparar los cambios de incidencia de hepatitis aguda grave de causa desconocida en nuestro medio durante la pandemia del COVID 2019-2022 con respecto a años previos
- Describir la etiología de las hepatitis agudas graves en pediatría en nuestro medio en la última década
- Estudiar la realización de pruebas complementarias solicitadas de los profesionales ante las hipertransaminasemia aguda grave de origen desconocido.
- Comparar la realización de pruebas complementarias en los casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida en nuestro medio durante el año 2022, año de la alarma médica con respecto a años previos.

Material y métodos.

1. Diseño del estudio y recogida de datos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Para ello se ha seleccionado una muestra de pacientes entre 2012 y 2022 con edades comprendidas entre 0 y 16 años que habían presentado niveles de AST y/o ALT igual o por encima de 500 UI/L.

Se analiza el año 2022 como año de la alerta médica y posible cambio de situación y los diez años anteriores, hasta 2012 incluido, como situación de referencia.

La población estudiada es de 0 a 16 años ya que la alerta fue en edad pediátrica, aunque más frecuente en menores de 10 años.

El punto de corte de AST y/o ALT igual o por encima de 500 UI/L surge porque establecen estos límites como condición indispensable para pertenecer al grupo surgido de hepatitis aguda grave de origen desconocido.

Dado que el objetivo es conocer la situación de nuestro medio, los pacientes son pertenecientes al Sector II de Zaragoza (Zaragoza, España), incluido dentro del Servicio Aragonés de Salud (SALUD). Este Sector II está formado por los diferentes centros de atención sanitaria:

- Atención Primaria: Centros de Salud de Campo de Belchite, Canal Imperial-San José Sur, Canal Imperial-Venecia, Casablanca, Fernando el Católico, Fuentes de Ebro, Independencia-Puerta del Carmen, Hermanos Ibarra (consultorio), La Almozara, Las Fuentes Norte, Parque Roma, Rebolería, Sagasta-Miraflores, Sagasta-Ruiseñores, San José Centro, San José Norte, San Pablo, Sástago, Seminario, Torre Ramona y Torrero-La Paz.
- Centro de Especialidades: C.M.E. San José y C.M.E. Ramón y Cajal.
- Hospital: Hospital Universitario Miguel Servet.
- Salud Mental: Unidad de Salud Mental Rebolería, Unidad de Salud Mental Romareda-Casablanca, Unidad de Salud Mental Torrero-La Paz, Unidad de Salud Mental Madre Vedruna-Miraflores, Unidad de Salud Mental Sagasta-Ruiseñores, Unidad de Salud Mental Las Fuentes, Unidad de Salud Mental San José-Norte y Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil Muñoz-Fernández.

El servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza (Zaragoza, España) que reúne y analiza la totalidad de las peticiones solicitadas en el Sector Sanitario II de Zaragoza extrajo los datos de todas las analíticas sanguíneas que cumplieran las condiciones comentadas anteriormente (AST y/o $ALT \geq 500$ en pacientes entre 0-16 años entre 2012 y 2022). Además, se encargó de contabilizar el número total de analíticas realizadas con determinaciones de enzimas hepáticas solicitadas por el motivo que fuera, en ese periodo de tiempo en los pacientes pediátricos.

La determinación de las cifras de ALT y AST han sido llevadas a cabo mediante tecnología AU5800 de Beckman (con fosfato piridoxal).

Las analíticas que eran del mismo paciente se eliminaron. Los pacientes se anonimizaron respetando así la confidencialidad de los datos, por lo que cada sujeto ha sido representado por un número de orden según la fecha de realización de la analítica. Los datos se almacenaron en archivos de Microsoft Excel.

Posteriormente en cada paciente se ha investigado, mediante los episodios recogidos en la “Historia Clínica Electrónica” de la red intrahospitalaria “Intranet”, si la hepatitis aguda grave tenía una causa filiada y en caso de que no se encontrará que pruebas diagnósticas se habían realizado.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión:

- Pacientes con edad entre 0 y 16 años en el momento de la extracción sanguínea.
- Cifras séricas en la analítica sanguínea de AST y/o ALT ≥ 500 U/L.
- Analítica sanguínea con dicho aumento en las enzimas hepáticas realizadas entre el día 1 de enero de 2012 hasta el día 31 de diciembre de 2022.

Los criterios de exclusión:

- Pacientes mayores a 16 años en el momento de la extracción sanguínea.
- Cifras séricas en la analítica sanguínea de AST y/o ALT < 500 U/L.
- Elevación inicial de transaminasas séricas en un período de tiempo no comprometido entre el intervalo marcado (día 1 de enero de 2012 hasta el día 31 de diciembre de 2022, ambos inclusive).

3. Variables recogidas de los casos seleccionados

Las variables a estudio han sido analizadas mediante técnicas descriptivas y sus resultados presentados mediante tablas o gráficos adecuados para el tipo de variable. Los programas de base de datos estadísticos usados han sido Microsoft Excel e IBM SPSS Statistics.

Las variables principales son la hipertransaminasemia por encima de 500 UI/L y su diagnóstico etiológico clasificado en 8 grupos que resultan de una combinación realizada entre el protocolo de actuación de la alerta médica³⁶ y la clasificación de causas de HTRA mencionada¹⁸. De esta forma resulta más práctico para nuestro estudio.

Estos 8 grupos son: origen infeccioso (Virus hepatitis A, B, C, D, E, VEB, CMV, VIH, TORCH, infecciones respiratorias o gastrointestinales), origen autoinmune (Hepatitis autoinmune, colangitis autoinmune o hepatopatía asociada a otras enfermedades inmunitarias), origen tóxico-farmacológico (paracetamol, quimioterapia, nutrición parenteral...), origen metabólico (Glucogenosis tipo IX, trastornos de oxidación de ácidos grasos, enfermedad de Pompe...), origen de bajo gasto cardiaco (sepsis, cirugía extracorpórea...), origen mecánico (tanto hepatobiliares como litiasis como traumas abdominales u operaciones hepáticas) y origen genético (Duchenne, crisis vasoclusivas por anemia drepanocítica...).

Las variables secundarias son datos epidemiológicos como el sexo (Masculino/Femenino), la edad del paciente (fecha de nacimiento y fecha de la analítica sanguínea con primera determinación de HTRA) o el origen primera petición (ambulatorio/ consulta externa, urgencias o ingreso)).

Posteriormente se analizaron solo en grupo de hepatitis aguda grave sin causa filiada unas determinadas variables secundarias como si eran niños sanos previamente (Comorbilidad si/no y medicación habitual si/no y especificar) y la posible afectación de albumina y fibrinógeno que comentaban algunos estudios en el momento de la alerta médica. Además, se recopiló la realización o no de las pruebas complementarias recomendadas disponibles en nuestro hospital según el protocolo del momento de la alerta ³⁶ para poder establecer el diagnóstico de hepatitis aguda sin filiar: alteración en la coagulación (INR $\geq 1,5$ si/no). Ferritina (si/no). Perfil lipídico (si/no). Serologías (Virus hepatitis A, B, C, D, E, VEB, CMV, VIH, TORCH). TSH (si/no). Sedimento de orina (si/no). Hemocultivo (si/no). Ecografía abdominal (si/no). Autoanticuerpos (ANA, SMA, Anti-LKM1) (si/no). Ceruloplasmina (si/no). Alfa-antitripsina (si/no). Estudio de aminoácidos (si/no). Frotis nasofaríngeo para virus respiratorios (si/no) y especificar virus en caso de positividad. Biopsia hepática (si/no). Control analítico (si/no). Fecha del control con valores normales de transaminasas según su edad y sexo. Tiempo transcurrido hasta normalización de valores.

4. Estadística

Una vez recogido todos los datos se procede a analizarlos con los programas informáticos Microsoft Excel y IBM SPSS Statistics.

En primer lugar, se realiza gráficos con el número total de analíticas sanguíneas con determinación de transaminasas y número total de casos de hepatitis aguda grave por año. Se continua con un estudio descriptivo determinando media, mediana y desviación típica para la edad y porcentajes de alguna de las variables como sexo y origen de solicitud de las analíticas sanguíneas.

Posteriormente, se analiza si ha aumentado significativamente la incidencia de casos en 2022 respecto a la década anterior y para ello se realiza un test de Chi-cuadrado. La incidencia se calcula con los datos del número de casos de hepatitis aguda grave al año y el número de analíticas con determinaciones de enzimas hepáticas analizadas ese mismo año en población pediátrica en el laboratorio anteriormente mencionado. Además, se comparará de la misma manera, test de Chi cuadrado, tanto el periodo durante la pandemia del COVID 2019-2022 con respecto a años previos como el año con mayor incidencia con respecto al resto de años.

A continuación, se realizan las gráficas de los diferentes grupos etiológicos de hepatitis aguda grave. Se crean con el programa Microsoft Excel para ver la distribución de casos de diferentes etiologías del mismo grupo y/o su distribución a lo largo de los años analizados.

Siguiendo la misma estructura, se analiza al grupo de las hepatitis agudas graves sin causa filiada. Primero se realizan gráficos en programa Microsoft Excel para el número de casos totales e incidencia de este grupo. Luego, se analiza con IBM SPSS Statistics, si hay aumento significativo de la incidencia de casos de hepatitis aguda grave sin causa filiada en 2022 y años previos. Para ello, se usa el Test de Fisher ya que la muestra a estudio es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones para que la aplicación del test chi cuadrado sea adecuada. Estas condiciones son que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores a 5. Este test de Fisher se usará también para comprobar si hubo aumento de la incidencia entre el periodo del COVID y el resto de los años y para analizar si hay diferencia significativa en la forma de actuar de los profesionales ante una HTRA ≥ 500 UI/L entre varios periodos, el año 2022 de la alerta médica respecto a los años anteriores.

5. Consideraciones éticas

La participación de estos consistía en continuar con su proceso asistencial habitual, acudir a sus citas de control en caso de seguimiento clínico y continuar con los consejos aportados por su médico. Los datos se anonimizaron antes del análisis como ya se ha mencionado con anterioridad en el apartado de recogida de datos. El estudio retrospectivo fue aprobado por el comité de ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) con número de registro C.I. PI22/469

Resultados.

Se han registrado 189.632 analíticas con determinación de enzimas hepáticas en edad pediátrica (0 a 16 años) solicitadas por cualquier motivo entre 1 de enero de 2012 y 31 de diciembre de 2022 en el laboratorio del Hospital Miguel Servet del Sector II de Zaragoza (Gráfico 1). Destacar que el número de solicitudes de analíticas con transaminasas ha ido progresivamente en aumento en los años analizados, a excepción de 2020 con un pequeño descenso (año de pandemia), llegando a duplicarse las peticiones en los últimos años. En 2012 hubo 11467 solicitudes de analíticas con determinación de ALT y AST y en 2022 hubo 22604.

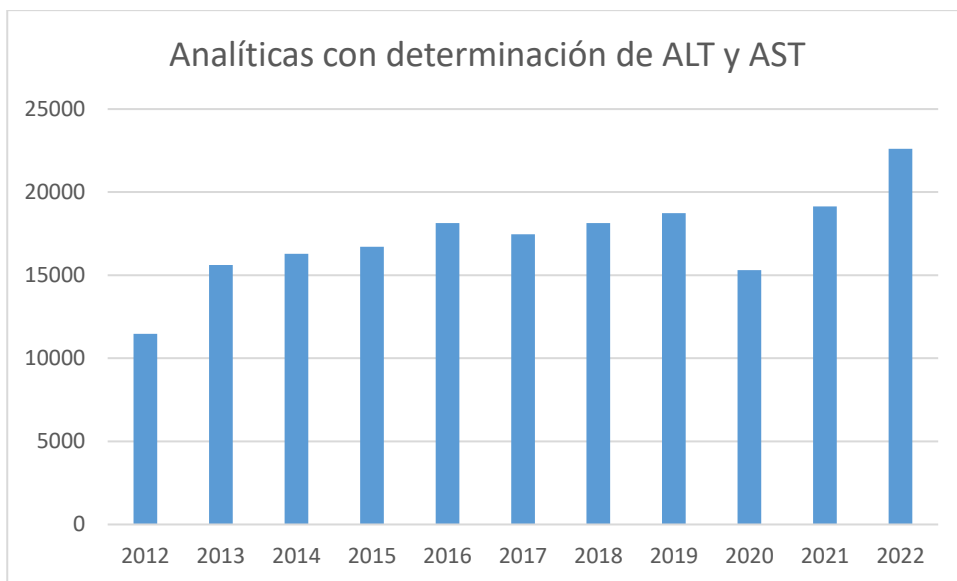


Gráfico 1: Número total de analíticas sanguíneas con determinaciones de transaminasas por año

De entre todas estas analíticas sanguíneas realizadas con determinación de enzimas hepáticas, 793 de ellas cumplen que AST y/o ALT ≥ 500 U/L. Las 793 analíticas corresponden a 364 pacientes distribuidos entre 2012 y 2022 (Gráfico 2). De igual forma que el número total de analíticas con transaminasas descendió en 2020, año de la pandemia COVID 19, también lo hizo el número de casos de hepatitis aguda grave.

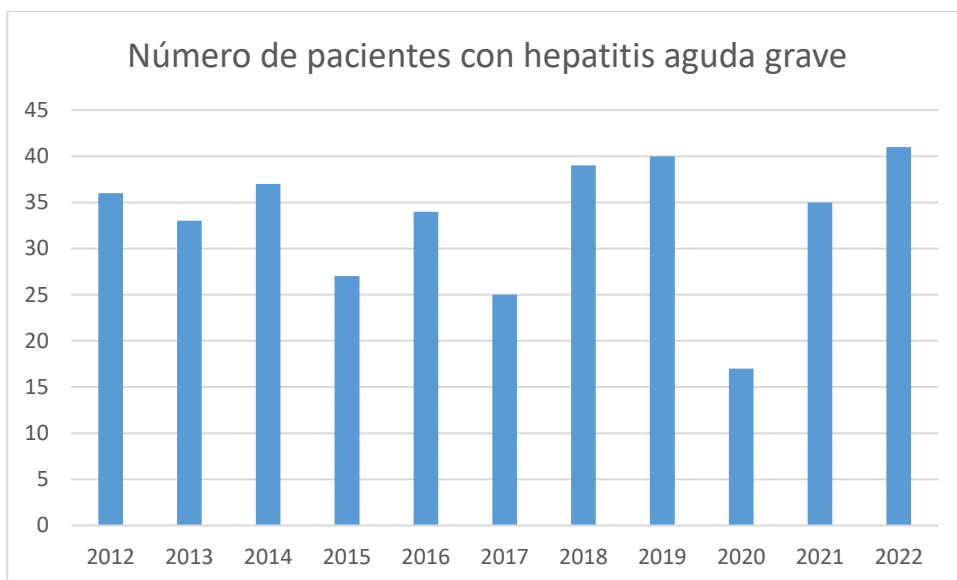


Gráfico 2: Número de pacientes total con hepatitis aguda grave por año

El origen de las analíticas de los 364 pacientes con hepatitis aguda grave es del 43,68% de pacientes hospitalizados, 20,07% desde consultas externas, 18,13% desde la unidad de urgencias, 17,37% desde atención primaria y 0,5% desde hospital de día.

La edad media es de $5,44 \pm 5,09$ años, siendo la mediana de 4 años. En cuanto al sexo, son 166 mujeres (45,60%) frente a 198 hombres (54,40%).

A continuación, se calcula la incidencia de hepatitis aguda grave encontrada en nuestro medio en los años analizados. Aunque los casos de hepatitis aguda grave sean más o menos similares en los respectivos años (a excepción de 2020, año de la pandemia), el número de niños investigados ha sido mucho mayor y por lo tanto la incidencia tiene tendencia descendente (Gráfico 3).

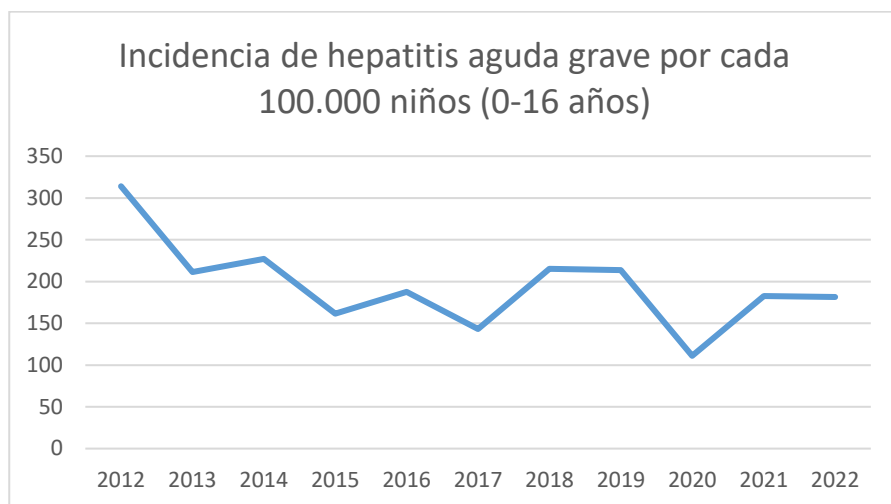


Gráfico 3: Incidencia de hepatitis aguda grave por cada 100.000 pacientes estudiados por años

Posteriormente, se realizan test estadísticos para comparar incidencias. En primer lugar, se comprueba si en 2022 hubo un aumento de incidencia de HTRA ≥ 500 UI/L respecto a los años anteriores (2021 al 2012 incluidos) (Tabla 1). El resultado del test es de $p=0,69$ por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula y concluimos que no hubo aumento de incidencia de hepatitis aguda grave en 2022 respecto a años previos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,150 ^a	1	,699		
Corrección de continuidad ^b	,094	1	,760		
Razón de verosimilitud	,152	1	,697		
Prueba exacta de Fisher				,739	,380
Asociación lineal por lineal	,150	1	,699		
N de casos válidos	189632				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 43,39.
 b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 1: Test Chi cuadrado entre incidencia de hepatitis aguda grave entre 2022 (año de la alerta sanitaria) y resto de años analizados (2012 al 2021).

Otra hipótesis que se postula trata de si la pandemia mundial del COVID 19 tuvo algún efecto o causa en esta entidad que se analiza. Por lo tanto, realizamos una prueba para ver si hubo aumento de incidencia en los años 2019 a 2022 respecto a años previos (Tabla 2). El resultado es que no hubo un incremento significativo de incidencia de hepatitis aguda grave en los años de pandemia.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,786 ^a	1	,181		
Corrección de continuidad ^b	1,646	1	,200		
Razón de verosimilitud	1,805	1	,179		
Prueba exacta de Fisher				,199	,100
Asociación lineal por lineal	1,786	1	,181		
N de casos válidos	189632				
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 145,48.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Tabla 2: Test Chi cuadrado entre incidencia de hepatitis aguda grave entre periodo pandemia (2019 a 2022) y resto de años analizados (2012 al 2018).

Por último, el año con mayor incidencia de hepatitis aguda grave fue en 2012 con 36 casos de HTRA ≥ 500 UI/L de 11467 analíticas con ALT y/o AST que eso supone una incidencia de 313,94 casos por cada 100.000 niños de 0 a 16 años. Se analiza (Tabla 3) y se demuestra que el incremento de incidencia de 2012 de hepatitis aguda grave fue estadísticamente significativo respecto al resto de años.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,481 ^a	1	,002		
Corrección de continuidad ^b	8,815	1	,003		
Razón de verosimilitud	8,043	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,003	,001
Asociación lineal por lineal	9,481	1	,002		
N de casos válidos	189632				
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 22,01.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Tabla 3: Test Chi cuadrado entre incidencia de hepatitis aguda grave en 2012 y resto de años analizados (2013 al 2022).

1. Análisis por grupos según etiología de hipertransaminasemia

De los 364 pacientes analizados, en 330 pacientes hay causa filiada de la hipertransaminasemia, 28 pacientes tuvieron una hepatitis aguda grave con normalización espontánea de transaminasas sin etiología filiada y 6 pacientes (1,65%) no se ha realizado estudio etiológico adecuado ni sea comprobado su normalización (2 pérdida de seguimiento, 2 por seguimiento inadecuado y 2 pacientes por hallazgo reciente pendiente de completar estudio).

Se analizan los grupos de pacientes según la etiología de la hipertransaminasemia:

- **Causa infecciosa:** 90 pacientes (24,73 %) presentaron causa infecciosa, siendo el gran protagonista el virus de Epstein Barr (VEB) con 51 casos (56,6%). Otros causantes fueron en 27 pacientes el virus de hepatitis A (VHA), en 1 paciente el virus de hepatitis B (VHB), en 11 pacientes el citomegalovirus (CMV), en 1 paciente el rotavirus y otro con miositis viral sin llegar a identificar virus. Destacar coinfección de CMV y VEB en dos pacientes.

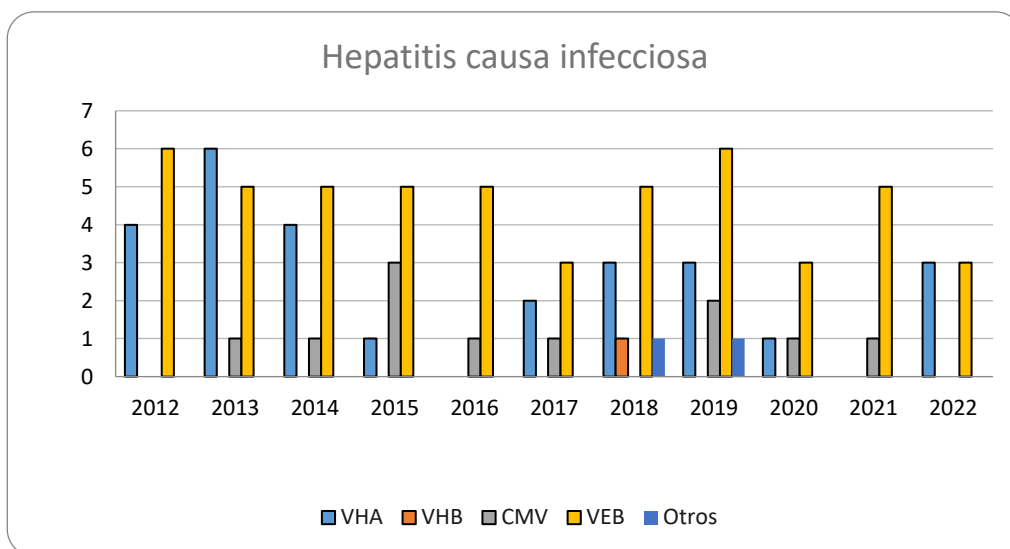


Gráfico 4: Hepatitis causa infecciosa por años

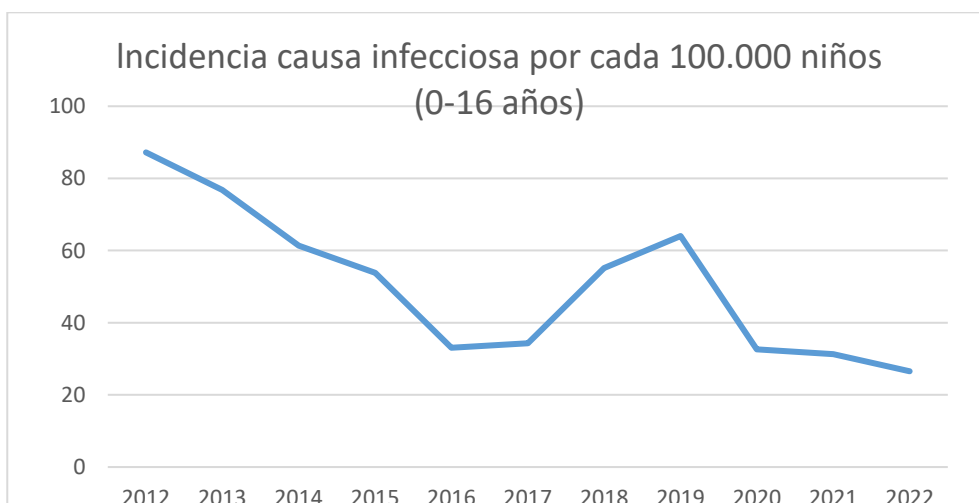


Gráfico 5: Incidencia de hepatitis aguda grave de causa infecciosa por cada 100.000 pacientes estudiados por años

- **Causa autoinmune (AI):** 17 pacientes (4,67%). Están incluidas en este grupo la hepatitis AI (7 pacientes, 41,17%), la pancreatitis AI (1 Paciente, 5,88%), Colangitis esclerosante AI (1 paciente, 5,88%) y enfermedades sistémicas AI como la celiaquía (3 pacientes, 17,64%), síndrome de activación macrofágica (2 pacientes, 17,64%) o la enfermedad inflamatoria intestinal (3 paciente, 17,64%).

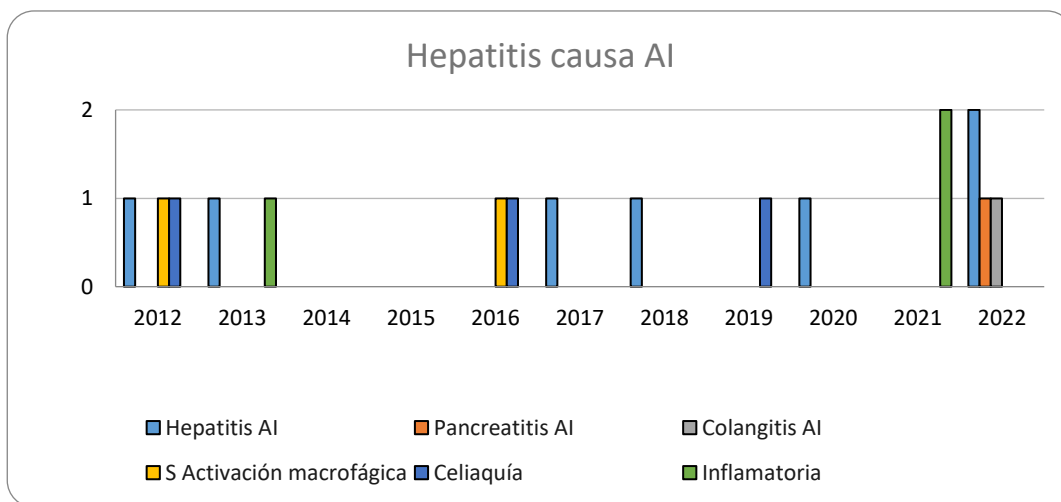


Gráfico 6: Hepatitis causa autoinmune por años

- **Causa tóxica-medicamentosa:** 77 pacientes (21,15 %). La mayoría de los casos de este grupo, en un 87,01% (67 pacientes) correspondían a toxicidad por fármacos quimioterápicos pautados en pacientes oncológicos. Tan solo se encontraron 6 casos de toxicidad por fármacos como paracetamol (2 casos), isoniacida (2 casos), metrotexato e hidroxiclороquina. Además de 4 pacientes con hipertransaminasemia grave y patrón de colestasis por nutrición parenteral prolongada.

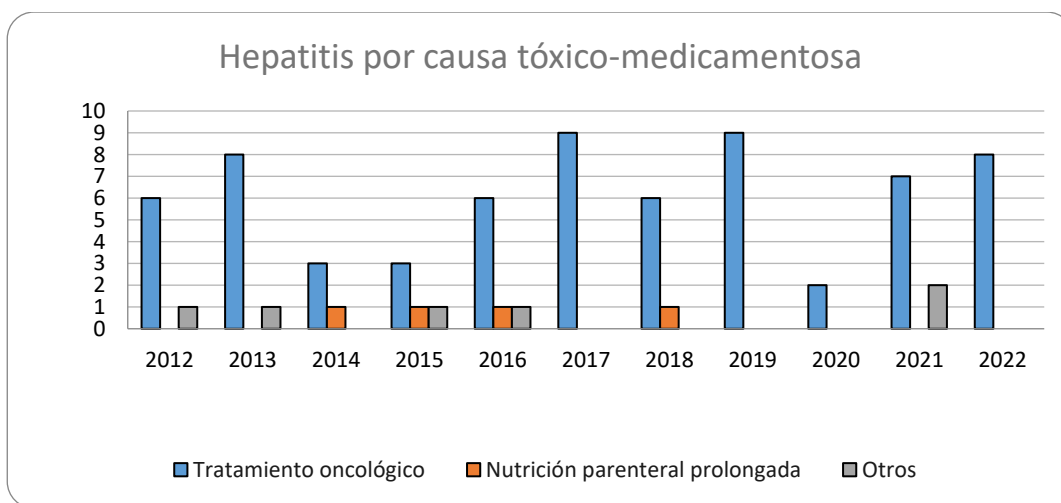


Gráfico 7: Hepatitis causa tóxica: pacientes oncológicos con quimioterapia versus otros fármacos por años

- **Causa metabólica:** 7 pacientes (1,92%) del total. Se trata de 2 pacientes con glucogenosis tipo IX, 1 paciente con enfermedad de Pompe, 1 paciente con déficit de CPT 1, 1 paciente con defecto de la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena larga y 2 pacientes en contexto de debut diabético grave.

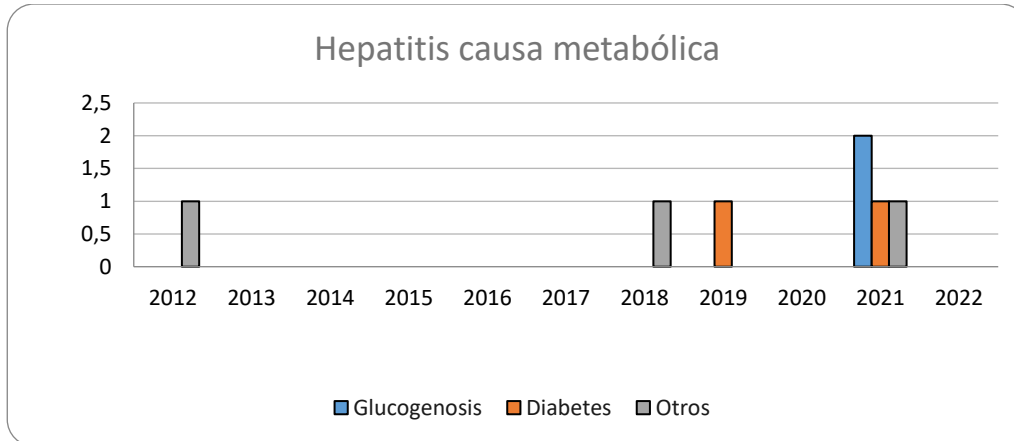


Gráfico 8: Hepatitis causa metabólica por años

- **Causa por bajo gasto cardíaco:** 86 pacientes (23,63%). En este grupo se incluye los pacientes con bajo gasto cardíaco, entre los que destacan 13 pacientes con clínica de sepsis (15,11%), 4 pacientes intervenidos con circulación extracorpórea (4,65%), 6 pacientes precisaron maniobras de RCP (6,97%) y 18 pacientes que tuvieron fallo multiorgánico (20,93%). Mención especial al grupo de 35 neonatos que padecieron hipoxia por bajo gasto con consecuencias como encefalopatía hipóxico-isquémica (40,69%).

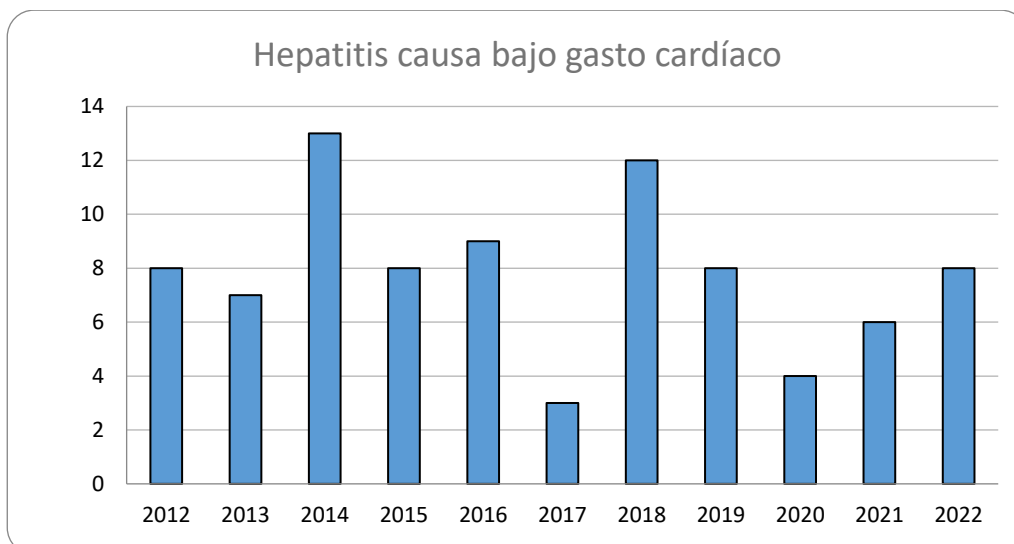


Gráfico 9 Hepatitis causa bajo gasto cardíaco por años

- **Causa mecánica:** 40 pacientes (10,99%). En este grupo se recogen causas obstructivas como litiasis en la vía biliar (12 pacientes, 30%, de ellos 7 padecían esferocitosis) o quistes/malformaciones en la misma (4 pacientes, 10%), o traumatismos abdominales (16 pacientes, 40%) o cirugías hepáticas (8 pacientes, 20%).

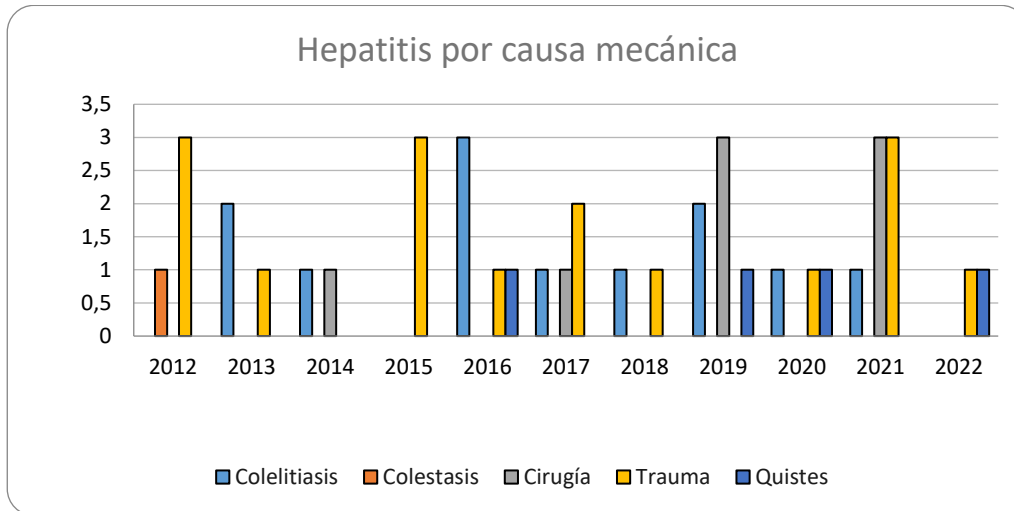


Gráfico 10: Hepatitis causa mecánica por años

- **Causa genética:** 13 pacientes (3,57%). La protagonista en este grupo es la enfermedad de Duchenne con 8 casos (61,53%), seguido por tres casos de crisis vasoclusivas por anemia drepanocítica y en minoría, con un caso respectivamente, por síndrome de Alagille o fibrosis quística.

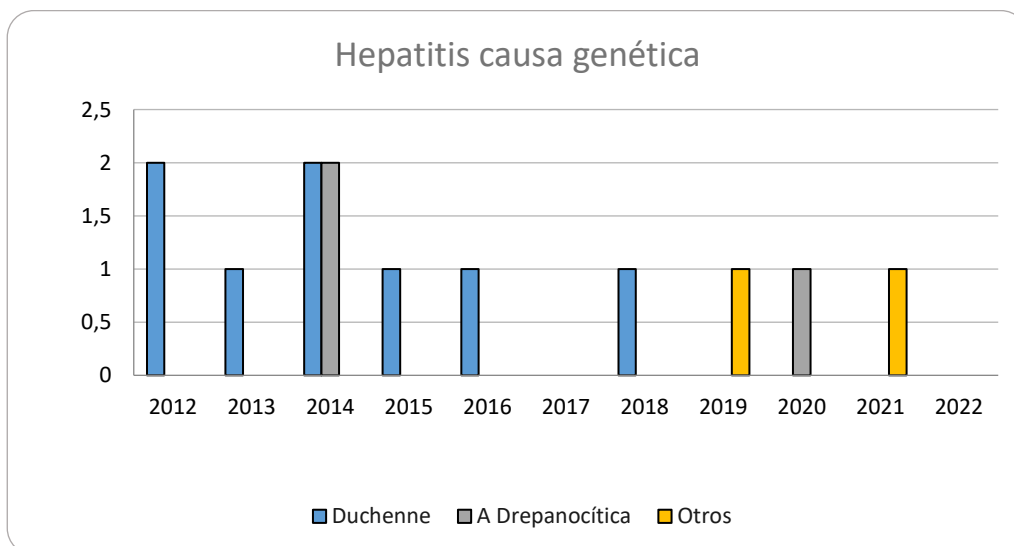


Gráfico 11: Hepatitis causa genética por años

- **Sin causa filiada:** 28 pacientes (7,69%) presentaron una hepatitis aguda grave sin etiología filiada con normalización espontánea de los valores de transaminasas para su edad y sexo.

Como resumen de las etiologías analizadas en este estudio se presenta este gráfico de sectores (Gráfico 12) donde de manera visual podemos comprobar que la causa infecciosa y tóxica se ponen en primer y segundo puesto respectivamente.

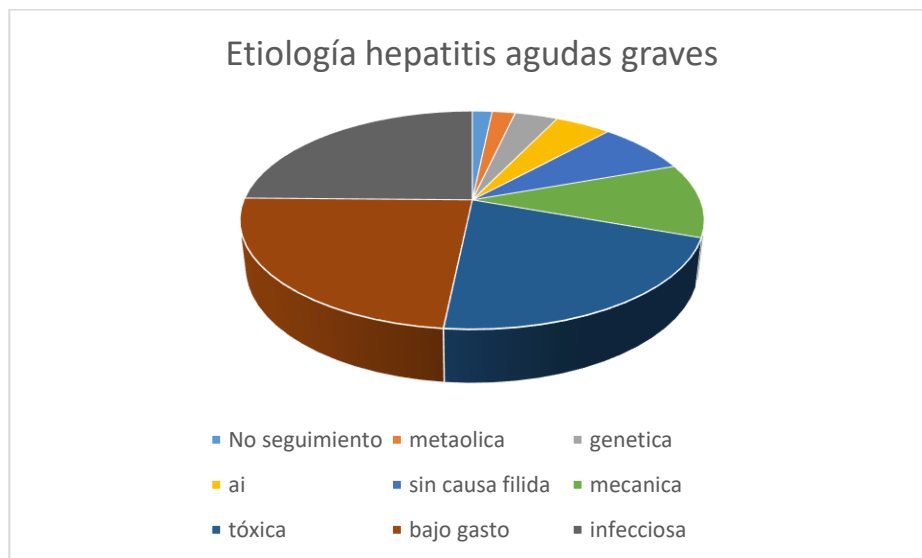


Gráfico 12: Frecuencia de las diferentes etiologías analizadas entre 2012 y 2022

2. Análisis grupo de hepatitis agudas graves sin etiología filiada con normalización espontánea de transaminasas.

Se procede a analizar más exhaustivamente este último grupo formado por 28 pacientes entre 2012 y 2022, ambos años incluidos, con hepatitis agudas graves sin etiología filiada (Gráfico 13). Cabe destacar que todos ellos tienen analítica posterior en la que se objetiva normalización espontánea de transaminasas para su edad y sexo con una media de 123 días que corresponde a 4 meses. No se han incluido pacientes en los que no se haya demostrado la normalización de las analíticas o que se encuentren en proceso diagnóstico en el momento actual.

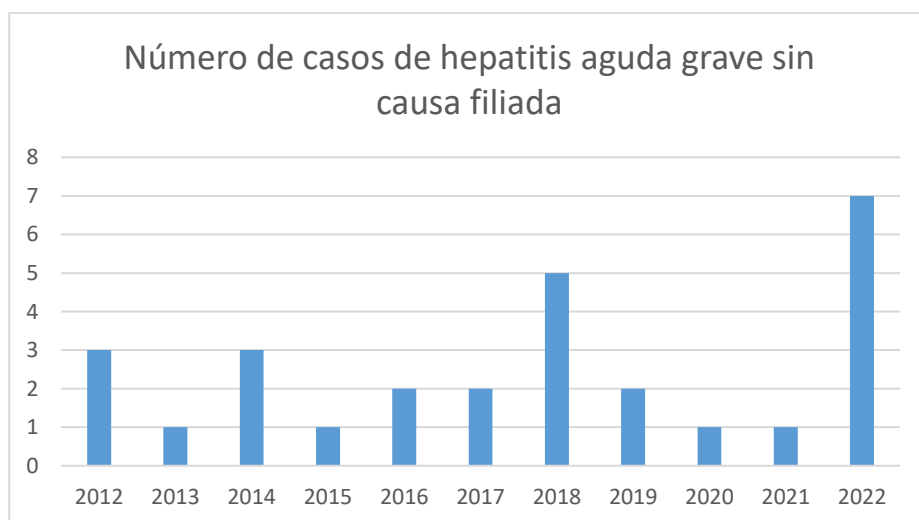


Gráfico 13: Número de pacientes total con hepatitis aguda grave sin causa filiada por año

Se expone el gráfico de la incidencia de hepatitis aguda grave sin causa filiada por cada 100000 niños (0 a 16 años) a lo largo de los años estudiados. El año con mayor incidencia de casos fue el 2022, seguido de cerca por 2018.

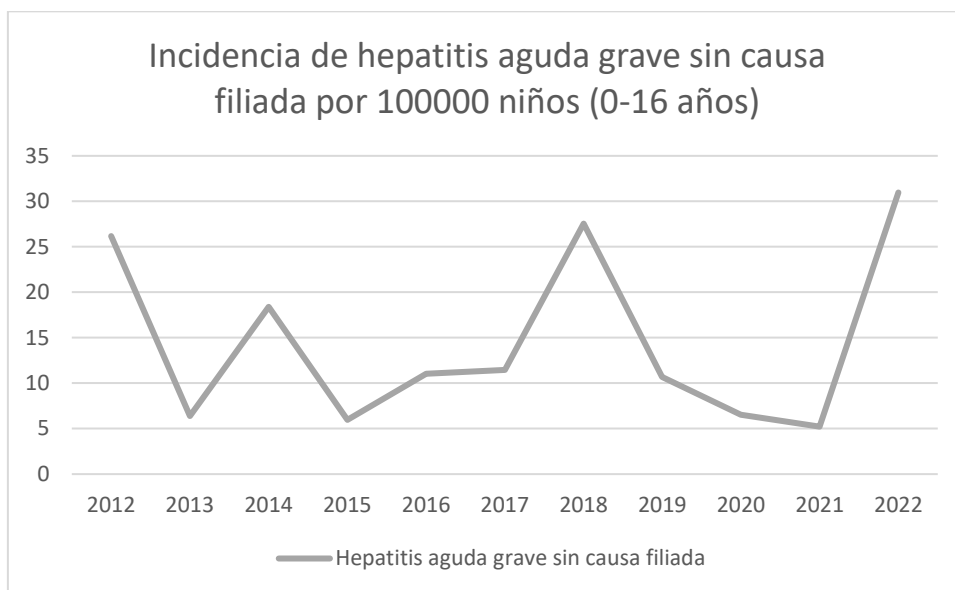


Gráfico 14: Incidencia de hepatitis aguda grave sin causa filiada por años

Se analiza si realmente hubo un aumento de la incidencia de casos de hepatitis aguda sin causa filiada en 2022, año de la alerta (Tabla 4). Dado que el grado de significación es igual a 0,42, menor a 0,05, podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa de que si hubo un aumento significativo en 2022 de hepatitis agudas graves sin causa filiada.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,563 ^a	1	,033		
Corrección de continuidad ^b	3,402	1	,065		
Razón de verosimilitud	3,618	1	,057		
Prueba exacta de Fisher				,042	,042
Asociación lineal por lineal	4,563	1	,033		
N de casos válidos	189632				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,34.
 b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 4: Test Chi cuadrado entre incidencia de hepatitis aguda grave sin causa filiada entre 2022 (año de la alerta sanitaria) y resto de años analizados (2012 al 2021).

Se compara de la misma manera que las hepatitis agudas graves si hubo incremento en la incidencia en las hepatitis agudas graves sin causa filiada durante los años de pandemia COVID 19 respecto a los años previos (Tabla 5). El test demuestra que no podemos rechazar la hipótesis nula

y, por lo tanto, se demuestra que no hay diferencias significativas entre la incidencia en periodo de pandemia y años anteriores.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,005 ^a	1	,941		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,005	1	,941		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,552
Asociación lineal por lineal	,005	1	,941		
N de casos válidos	189632				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11,19.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 5: Test Chi cuadrado entre incidencia de hepatitis aguda grave sin causa filiada entre periodo pandemia (2019 a 2022) y resto de años analizados (2012 al 2018).

Todos los casos fueron sobre niños sin comorbilidades y sin medicación de base a excepción de uno que padecía asma y toma de base budesónida inhalada.

La edad media de este grupo fue de 4,37 años con una desviación típica de $\pm 4,67$ años. La mediana de edad de 2,5 años y en el 78,57 % de los casos fueron menores a 10 años.

La media de ALT entre todos los pacientes de este grupo era de 1088,64 U/L (Incluyendo a 4 pacientes que solo tenían AST >500 U/L sin ALT alcanzando dichos niveles). Mediana de 635 U/L. Valor máximo de 7384 U/L que corresponde a la paciente con fallo hepático.

La media de AST fue de 1264,48 U/L, destacando que 14 de ellos tenían cifras <500 de AST a pesar de ALT >500 U/L. Mediana 519 U/L. Valor máximo de 16.658 U/L, mismo paciente que valor máximo de ALT.

En dos casos se encontró alteración del INR > 1.5. Una INR de 7,9 y encefalopatía por lo que cumplía criterios de fallo hepático. Además, se objetivo frotis nasofaríngeo positivo a adenovirus y se realizó trasplante hepático. El otro caso INR 1,7 que se fue corrigiendo con vitamina K intravenosa, por lo tanto, no se consideró fallo hepático.

Analizamos dentro de este grupo de hepatitis agudas graves sin causa filiada que tipo de pruebas de realizaron y si ha cambiado la actitud de los sanitarios respecto a solicitar dichas pruebas complementarias ante la alerta médica.

- **Coagulación:** En 24 de 28 pacientes se realizó una hemostasia para comprobar si la coagulación estaba alterada y como ya se ha comentado solo en dos pacientes el INR era superior a 1,5. Cabe destacar que en este año todos los pacientes tenían esta prueba. Sin embargo, en el test se demuestra que no hay diferencia significativa entre la actuación de 2022 respecto a años anteriores (Tabla 6).

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,556 ^a	1	,212		
Corrección de continuidad ^b	,389	1	,533		
Razón de verosimilitud	2,516	1	,113		
Prueba exacta de Fisher				,545	,292
Asociación lineal por lineal	1,500	1	,221		
N de casos válidos	28				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,00.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Tabla 6: Test chi cuadrado para realización de coagulación entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Ferritina:** En 25 de 28 pacientes se realizó la determinación de ferritina en la analítica. En 2022, los 7 pacientes tienen el estudio y entre 2012 y 2021 18 de 21 pacientes suponiendo un 85,71%. El test demuestra no hay diferencia estadísticamente significativa de la actuación entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,120 ^a	1	,290		
Corrección de continuidad ^b	,124	1	,724		
Razón de verosimilitud	1,843	1	,175		
Prueba exacta de Fisher				,551	,406
Asociación lineal por lineal	1,080	1	,299		
N de casos válidos	28				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,75.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Tabla 7: Test chi cuadrado para realización de coagulación entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Perfil lipídico:** En 24 de 28 pacientes se realizó un perfil lipídico en la analítica. En 2022 todos los pacientes tienen dicha determinación, sin embargo, entre 2012 y 2021 les faltó a 4 pacientes, eso hace que en este último grupo 80,95% tuvieran esta prueba. Con el test

estadístico se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,556 ^a	1	,212		
Corrección de continuidad ^b	,389	1	,533		
Razón de verosimilitud	2,516	1	,113		
Prueba exacta de Fisher				,545	,292
Asociación lineal por lineal	1,500	1	,221		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,00.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 8: Test chi cuadrado para realización de perfil lipídico entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Serologías:** En 23 de 28 pacientes se realizó serologías que resultaron negativas. En 2022 6 de 7 pacientes suponiendo un 85,71% y en el resto de los años, 17 de 21 pacientes suponiendo un 80,95%. Se realiza el test en el que se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,081 ^a	1	,776		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,084	1	,771		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,633
Asociación lineal por lineal	,078	1	,780		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,25.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 9: Test chi cuadrado para realización de serologías entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **TSH:** En 24 de 28 pacientes se realizó esta determinación de TSH en la analítica. En 2022 6 de 7 pacientes suponiendo un 85,71% y en el resto de los años 18 de 21 pacientes suponiendo un 85,71%. Con el test estadístico se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,708
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,00.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 10: Test chi cuadrado para realización de TSH entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Sedimento orina:** En 12 de 28 pacientes se realizó un análisis del sedimento de orina. En 2022 4 de 7 pacientes suponiendo un 57,14% y en el resto de los años 8 de 21 pacientes suponiendo un 38,09%. Con el test estadístico se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,778 ^a	1	,378		
Corrección de continuidad ^b	,194	1	,659		
Razón de verosimilitud	,772	1	,380		
Prueba exacta de Fisher				,418	,328
Asociación lineal por lineal	,750	1	,386		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,00.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 11: Test chi cuadrado para realización de sedimento orina entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Hemocultivo:** En 5 de 28 pacientes se recogió hemocultivo. En 2022 2 de 7 pacientes suponiendo un 28,57% y en el resto de los años 3 de 21 pacientes suponiendo un 14,28%. Con la prueba estadística se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,730 ^a	1	,393		
Corrección de continuidad ^b	,081	1	,776		
Razón de verosimilitud	,676	1	,411		
Prueba exacta de Fisher				,574	,367
Asociación lineal por lineal	,704	1	,401		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,25.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 12: Test chi cuadrado para realización de hemocultivo entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Ecografía abdominal:** En 19 de 28 pacientes se realizó una ecografía abdominal. En 2022 5 de 7 pacientes suponiendo un 71,4% y en el resto de los años 14 de 21 pacientes suponiendo un 66,66%. Con la prueba estadística se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,026 ^a	1	,872		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,026	1	,871		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,631
Asociación lineal por lineal	,025	1	,874		
N de casos válidos	29				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,17.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 13: Test chi cuadrado para realización de ecografía abdominal entre 2022 y resto de años.

- **Estudio de autoinmunidad:** En 13 de 28 pacientes se realizó el estudio de autoinmunidad. En 2022 3 de 7 pacientes suponiendo un 42,86% y en el resto de los años 10 de 21 pacientes suponiendo un 47,61%. Se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,048 ^a	1	,827		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,048	1	,827		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,588
Asociación lineal por lineal	,046	1	,830		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,25.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 14: Test chi cuadrado para realización de estudio de autoinmunidad entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Ceruloplasmina:** En 14 de 28 pacientes se realizó esta determinación de ceruloplasmina en la analítica. En 2022 3 de 7 pacientes suponiendo un 42,86% y en el resto de los años 11 de 21 pacientes suponiendo un 52,3%. Se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,190 ^a	1	,663		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,191	1	,662		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,500
Asociación lineal por lineal	,184	1	,668		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,50.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 15: Test chi cuadrado para realización de ceruloplasmina entre 2022 y resto de años.

- **Alfa-1 antitripsina (AAT):** En 10 de 28 pacientes se realizó esta determinación de AAT en la analítica. En 2022 3 de 7 pacientes suponiendo un 42,86% y en los años del 2012 al 2021 7 de 21 pacientes suponiendo un 33,33%. Se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,207 ^a	1	,649		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,204	1	,651		
Prueba exacta de Fisher				,674	,491
Asociación lineal por lineal	,200	1	,655		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,50.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 16: Test chi cuadrado para realización de AAT entre 2022 y resto de años (2012-2021).

- **Aminoácidos en plasma:** En 8 de 28 pacientes se realizó los aminoácidos en plasma. En 2022 2 de 7 pacientes suponiendo un 28,57% y en el resto de los años 6 de 21 pacientes suponiendo un 28,57%. Se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,694
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	28				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,00.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 17: Test chi cuadrado para realización de aminoácidos en plasma entre 2022 y resto de años

- **Frotis nasofaríngeo:** En 10 de 28 pacientes se realizó un frotis nasofaríngeo siendo todos negativos a excepción de 3 positivos en 2022, 2 positivos para adenovirus y 1 positivo a gripe tipo A. En 2022 5 de 7 pacientes suponiendo un 71,43% y en el resto de los años 5 de 21 pacientes suponiendo un 23,80%. Se comprueba que sí que hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ya que el grado de significación es menor a 0,05 y, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,185 ^a	1	,023		
Corrección de continuidad ^b	3,319	1	,069		
Razón de verosimilitud	5,070	1	,024		
Prueba exacta de Fisher				,063	,036
Asociación lineal por lineal	5,000	1	,025		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,50.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 18: Test chi cuadrado para realización de frotis nasofaríngeo entre 2022 y resto de años.

- **Biopsia hepática:** En 5 de 28 pacientes se realizó una biopsia hepática y todas ellas realizadas en el intervalo de 2012 a 2021, ninguna en 2022. Se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,029 ^a	1	,154		
Corrección de continuidad ^b	,730	1	,393		
Razón de verosimilitud	3,224	1	,073		
Prueba exacta de Fisher				,290	,207
Asociación lineal por lineal	1,957	1	,162		
N de casos válidos	28				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,25.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 19: Test chi cuadrado para realización de biopsia hepática entre 2022 y resto de años

De forma esquemática se muestra en este gráfico (Gráfico 15) los porcentajes del número de las pruebas realizadas a los pacientes en el año 2022 y otro grupo formado por los años 2012 a 2021 ambos incluidos.

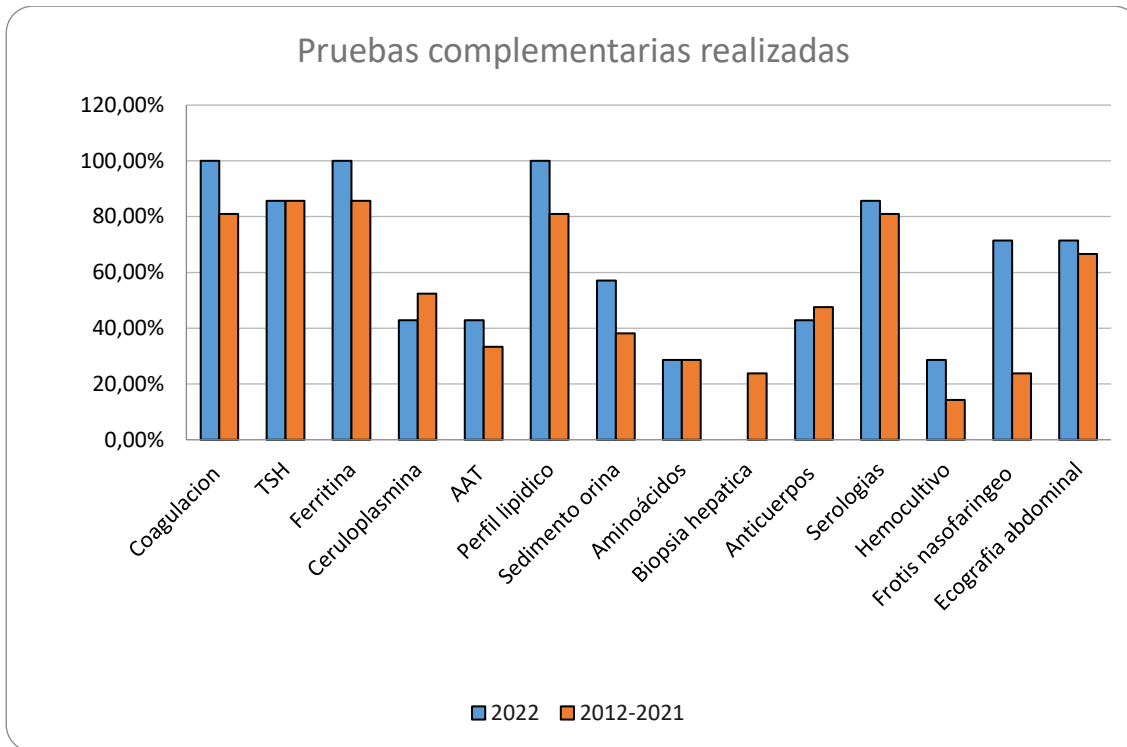


Gráfico 15: Comparación de porcentaje de pruebas complementarias realizadas entre 2022 y resto de años (2012-2021)

Discusión

El aumento de transaminasas en pacientes pediátricos asintomáticos o en el contexto de una sintomatología banal es un hallazgo frecuente en la actualidad. En numerosas ocasiones es un hecho inespecífico autolimitado sin repercusión¹⁷ pero también puede ser el primer signo clínico de una enfermedad hepática o extrahepática potencialmente grave. Por ello, se realizó un protocolo de actuación en 2022 desde la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP) indicando los pasos a seguir ante el hallazgo de HTRA.⁶

Para determinar la gravedad de la hepatitis aguda se deben considerar varios factores como la evolución del paciente, los marcadores de citólisis como las transaminasas y valores de otros marcadores hepáticos. No existe correlación fiable entre el grado de elevación de transaminasas y gravedad-pronóstico. Pese a ello, las cifras muy elevadas suelen asociar daño extenso. Los pacientes recogidos para este estudio pertenecen al grupo de HTRA muy elevada (>10x LSN) y se recomienda que sean valorados de manera preferente por parte de un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo.⁶ Lo cierto es que en el 82,63% de nuestros casos el origen de la analítica eran de ambiente hospitalario, sin embargo, un 17,37% procedían de atención primaria y no siempre se

derivó para valoración. Habrá que comprobar en unos años si después del protocolo creado cambia la actuación de los sanitarios.

En ese mismo año 2022 surgió una alerta sanitaria a nivel mundial por posible aumento de casos hepatitis aguda de causa desconocida en edad pediátrica. Motivo por el que también se realizó un protocolo de actuación para los profesionales sanitarios ante un posible caso de dicha posible epidemia. Según se describía, una condición indispensable era que AST y/o ALT fueran mayores o iguales a 500 U/L.³⁶

El objetivo principal de este estudio es comprobar si en nuestro medio, sector II de Zaragoza (España) realmente existió en el periodo de vigilancia epidemiológica de 2022 un aumento significativo en el número de casos de hepatitis graves de origen no filiado respecto a los 10 años previos. Para ello, se ha estudiado a todos aquellos pacientes entre 0 y 16 años que presentaron AST y/o ALT por encima o igual a 500 U/L entre 2012 y 2022.

Otros estudios, como los realizados por Kleine et al.³⁸ y Van Bleek et al.³⁹ también plantean como objetivo final el conocer la situación anterior a la alerta sanitaria para poder establecer valores de referencia con los que comparar. Ambos estudios realizaron una encuesta multicéntrica online para identificar los posibles casos que se habían detectado de hepatitis de causa desconocida hasta abril del 2022 y años anteriores, 3 y 5 años respectivamente. A diferencia de nuestro estudio que se limita a analizar nuestro medio, Sector II de Zaragoza, España, estos estudios mencionados intentan abarcar una gran población ya que los centros encuestados son de diferentes partes del mundo. Sin embargo, la metodología de recopilar los datos mediante este tipo de encuestas implica diferentes sesgos como el sesgo de autoselección, sesgo de derivación o sesgo de memoria entre otros. Sesgo de autoselección dado que solo se registran los datos de los centros que responden, perdiendo la información de los que no se obtiene respuesta. Sesgo de derivación pues en el estudio de Kleine et al.³⁸ todos los centros pertenecían al grupo "ERN RARE-LIVER" y, por lo tanto, puede que la muestra obtenida no represente a la población a estudio. Además, los resultados son dependientes de las estimaciones de los centros encuestados y en estudios retrospectivos como estos, existe el sesgo de memoria debido a diferencias en el recuerdo de hechos o experiencias previas de cada sanitario de los centros encuestados.

Existe lógicamente una imposibilidad de calcular la verdadera incidencia de hepatitis aguda, pues cabe la posibilidad de que algunos pacientes no se realizaran analítica. En nuestro caso, tratando de conseguir el dato más objetivo posible, se revisaron todas las analíticas realizadas en un Sector Sanitario, extrayéndose aquellas que presentaban objetivamente unas transaminasas por encima de 500 U/L. Dado el posible sesgo en la realización de un mayor o menor número de analíticas en los diferentes años, hemos calculado la incidencia de casos con respecto al número total de analíticas con determinación de transaminasas, asumiendo que suponen una proporción estable de

la realidad. Con esta metodología hemos evitado el sesgo de derivación (de hecho, un porcentaje de los casos no se valoró en el hospital) y el sesgo de mejoría. Sigue existiendo la posibilidad de que se estén perdiendo casos desconocidos, pero esta es mucho menor que con el simple recordatorio de casos.

No se ha podido demostrar aumento significativo de la incidencia de hepatitis aguda grave entre 2022 y los años anteriores. De hecho, el número de casos es similar, pero por la duplicación de número de analíticas con transaminasas solicitadas hace que la incidencia de casos tenga una tendencia decreciente lentamente progresiva. Siendo el año con más incidencia de hepatitis aguda grave el 2012 con diferencia estadísticamente significativa respecto al resto. Al analizar las causas de las hepatitis agudas graves, la causa más frecuente fue la infecciosa y esta presenta de igual forma una tendencia decreciente lentamente progresiva de su incidencia a excepción de un pequeño pico en 2018 y 2019 sin llegar a los niveles de 2012. Motivo al que se añade que 2012 tenga más incidencia de casos que el resto de los años. Sin embargo, no se ha encontrado publicaciones con datos objetivos de la incidencia de hipertransaminasemia con niveles muy elevados por cualquier causa en edad pediátrica para comparar nuestros resultados. Si bien, se sabe que las alteraciones del perfil hepático constituyen una de las anomalías más frecuentes en la práctica clínica tanto a nivel hospitalario como de atención primaria. Aunque, normalmente muestran elevación leve o moderada de transaminasas sin llegar a ser muy elevada ($>10 \times \text{LSN}$) como en el estudio.²⁴

Como se ha comentado anteriormente, la causa infecciosa es la causa más frecuente de las hepatitis agudas graves analizadas. Aunque a nivel mundial el virus más frecuente en estos casos es el VHA, en nuestro estudio ha sido el VEB. La literatura ya describe que esto sucede en los países desarrollados con mejores condiciones higiénicas y de vacunación.^{19,26} Las siguientes causas por frecuencia de hepatitis aguda grave han sido de origen por bajo gasto cardiaco y de origen tóxico-medicamentoso. Estas también forman parte de las causas habituales en la edad pediátrica de hepatitis aguda.¹⁸

El grupo de las hepatitis agudas graves sin causa filiada constituye un 7,7 % de los casos de nuestro estudio y se objetiva un aumento significativo de la incidencia en el año de la alerta médica, año 2022, respecto al resto de años analizados. Para que no haya un sesgo según el número de analíticas con transaminasas solicitadas ya que se duplicó en 2022 respecto a 2012 se ha realizado el estudio, como anteriormente se ha explicado, con la incidencia de casos. Además, para evitar incluir a casos que posteriormente puedan tener un diagnóstico etiológico filiado se han excluido del grupo a 6 pacientes. 4 pacientes por falta de seguimiento o seguimiento inadecuado y 2 pacientes que debutaron con HTRA grave en diciembre de 2022 con persistencia de cifras elevadas de las enzimas hepáticas y pendientes de completar las pruebas complementarias.

Se plantea dos posibilidades que falsearían este incremento de incidencia de hepatitis aguda sin causa filiada en este último año. La primera que el incremento se deba a que haya un estudio menos completo en los casos de hepatitis aguda grave y por eso se quede sin causa filiada y la segunda, que haya una mayor detección de estos casos de hepatitis aguda grave sin causa filiada por un cambio de actitud de los profesionales sanitarios al existir este estado de alarma. Para evaluarlo, se ha analizado las pruebas complementarias solicitadas en 2022 y el resto de los años, comprobando una solicitud similar de las mismas, sin objetivar ni diferencia ni aumento, a excepción de un aumento de solicitud del frotis nasofaríngeo.

Todo ello sugiere que podemos afirmar que en nuestro medio si que creemos que el motivo de la alarma de un aumento de casos hepatitis aguda grave de causa desconocida esta justificado y que se tendría que seguir con el seguimiento epidemiológico para conocer más sobre esta posible nueva entidad.

La etiología más defendida sobre todo por artículos del Reino Unido ³¹ es su relación con el adenovirus, motivo por lo que los profesionales realizaron más la técnica del frotis nasofaríngeo en 2022. Sin embargo, en nuestro estudio solo 2 casos resultaron positivos a dicho virus, aunque uno de ellos mostró fallo hepático y necesidad de trasplante hepático. Gravedad que describen los artículos^{33,34} pero que en nuestro medio solo ha presentado un paciente. Otra hipótesis sobre su etiología es su relación con el COVID 19. No se demuestra un aumento significativo de hepatitis aguda grave sin causa filiada entre el periodo pandemia por SARS-CoV2 (2019-2022) y años previos (2012-2018) como si ocurría en el estudio muy reciente de Leiskau et al.³³ Se trata de un estudio retrospectivo de dos centros transplantadores de Alemania que recoge la muestra a estudio de una base de datos con diagnóstico de hepatitis agudas graves (ALT o AST > 500 U/L) y/o fallo hepático sin causa conocida en pacientes de menos de 16 años. El periodo recogido en cada centro fue diferente, en uno desde el año 1990 y en el otro desde el año 2009, ambos hasta al 16 de mayo de 2022. Sus conclusiones apoyan a la asociación de hepatitis aguda grave de causa no filiada con la pandemia de COVID-19 y sus medidas de aislamiento tomadas o factores medio ambientales, desregulación inmune o aumento de fenómenos autoinmunes. Este estudio tiene sesgo de derivación pues se trata de dos centros terciarios que recogen los casos más graves de la zona, además con la alerta puede que haya incrementado las derivaciones a estos centros cuando antes se mantenían en los hospitales secundarios, dato que no se ha estudiado y puede que los casos estén aumentados por dicho motivo. Además, se encuentra diferencia en las pruebas diagnósticas y el tratamiento entre los dos centros y el tiempo transcurrido, por ejemplo, la mejoría en la técnica de detección del adenovirus. A parte, se analizó solo hasta el 16 de mayo, breve periodo de la alerta analizado para sacar conclusiones. Por lo tanto, nuestra opinión sobre la etiología de la hepatitis aguda de causa no filiada es que esta entidad no está asociada con el COVID ni el periodo

postpandemia pero tampoco hay una clara relación con el adenovirus. Se debe seguir investigando sobre las diferentes hipótesis de la misma.

Por último, cabe destacar que pruebas de primer nivel ^{6,36} y tan importantes como la coagulación o las serologías no se encuentran en todos los casos, faltan en 4 y 5 casos respectivamente, sin ser los mismos pacientes. El 55% procedían del centro de salud y el 45% de consultas externas solicitadas por otros motivos como un preoperatorio para una operación de fimosis. Esta falta de pruebas complementarias podría estar algo justificada si la normalización de las transaminasas fuera rápida y se parará el estudio etiológico, aunque está recomendado seriar más determinaciones por si se comporta como HTRA de curso fluctuante. Sin embargo, en el caso de la coagulación fue una media de normalización de 77 días, pero en los casos de falta de serologías era de 6 meses. Por ello, consideramos muy importante el insistir con protocolos y en formación para llegar a todos los profesionales y mejorar la calidad asistencial.

Conclusiones

En nuestro entorno no se ha podido demostrar un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de hepatitis aguda grave en 2022 respecto a años previos. La causa infecciosa es la causa más frecuente de hepatitis aguda grave de causa conocida mostrando una tendencia descendente a lo largo de los años analizados. Seguida de la causa por bajo gasto cardiaco y las intoxicaciones tóxico-farmacológicas.

Sin embargo, sí que se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de hepatitis aguda grave sin causa filiada como se avisaba en la alerta sanitaria de 2022. No se ha objetivado cambio en la actitud del profesional sanitario solicitando más o menos pruebas complementarias entre 2022 y resto de años analizados salvo por incremento de solicitud de frotis nasofaríngeo. No se ha podido establecer relación causal ni con el adenovirus ni con la pandemia COVID 19. Se necesitan más investigaciones prospectivas para determinar la causa, pero también la fisiología, epidemiología, clínica y tratamiento.

Bibliografía

1. Sibulesky L. Anatomía normal del hígado: Clinical Liver Disease, Vol. 2, No. S1, March 2013 *Recurso de enseñanza oficial de la AASLD*. Clin Liver Dis. septiembre de 2013;2(S4):S61Š-S63Š.
2. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Curr Biol. noviembre de 2017;27(21):R1147-51.
3. Manterola C, del-Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. Fundamentos para las Resecciones Hepáticas. Int J Morphol. diciembre de 2017;35(4):1525-39.
4. Marugán de Miguelsanz J, Torres Hinojal M, Alonso Vicente C. Aproximación diagnóstica al paciente con enfermedad hepática. Pediatr Integral. 2020;XXIV(1):6-14.
5. Moreira V, Garrido E. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2015;
6. Ros Arnal I, Reyes Andrade J, Mercadal Hally M, Blesa Baviera LC, García Tirado D, Campuzano Martín SH, et al. Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en pediatría: documento de consenso de Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). An Pediatría. mayo de 2022;96(5):448.e1-448.e11.
7. Suciú A, Abenavoli L, Pellicano R, Luzzá F, Dumitrascu D. Transaminases: oldies but goldies. A narrative review. Minerva Gastroenterol Dietol. 2020;66(3):246-51.
8. Kwo P, Cohen S, Lim J. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2020;112(1):18-35.
9. Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function test. UptoDate. 2023;
10. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. enero de 2018;67(1):6-19.
11. De la Vega A, Frauca Remacha E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico- terapéutica. Pediatr Integral. 2015;XIX(3):168-79.
12. Friedman LS. Test of liver's biosynthetic capacity (eg albumin, coagulation factors, prothrombine time). UptoDate. 2022.
13. Moltó LL. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. 2013.
14. Ratra S, Dhingra K, Sharma S. Levels of aminotransferases among schoolchildren in Jaipur, Rajasthan. Indian Pediatrics. 2021;58.
15. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. Hepatology. octubre de 2018;68(4):1319-30.
16. Gonzalez Jimenez D, Santos Rodríguez P. Hipertransaminasemia en pediatría. Bol pediatr. 2013;53:137-45.

17. Margen Rimón R, Shaoul R. Prolonged abdominal isolated aminotransferase levels in healthy children is a benign condition. *Acta Pediatrica*. 2021;110:668-72.
18. Blesa Baviera LC, Vegas Álvarez AM, Albañil Ballesteros MR. Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Hipertransaminasemia. *AEPap*. 2016;
19. Codoñer Franch P, de la Rubia Fernández L. Hepatitis virales y tóxicas. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª edición. Ergon; 2021. 409-432 p.
20. Molera Busoms C, Arcos Manchancos J. Hepatitis autoinmunes. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª edición. Ergon; 2021. 443-454 p.
21. de la Vega Bueno A, Carnicer de la Pardina J. Enfermedad de Wilson Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª edición. Ergon; 2021. 465-478 p.
22. González de Caldas Marchal R. Hígado graso en la infancia. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª edición. Ergon; 2021. 491-504 p.
23. Bustamante V, Arab J, Terc F. Aumento aislado y sostenido de aspartato aminotransferasa por presencia de macroe. *Rev Med Chil*. 2016;144(8):1078-82.
24. Fernández Ventureira V, Ros Arnal I, Rodríguez Martínez G, García Rodríguez B, García Romero R, Ubalde Sainz E. Evaluación del seguimiento de niños con hallazgo de hipertransaminasemia. *An Pediatría*. junio de 2021;94(6):359-65.
25. Salcedo Lobato, E, Mercadak Hally, M. Fallo hepático agudo. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;1:361-76.
26. Gong K, Xu X, Yao J, Ye S, Yu X, Tu H, et al. Acute hepatitis of unknown origin in children: A combination of factors. *Front Pharmacol*. 11 de noviembre de 2022;13:1056385.
27. Hepatitis of Unknown Cause in Children: What Parents Should Know | CDC [Internet]. 2022 [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/parents.html>
28. World Health Organization. Disease Outbreak News: Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland [Internet]. 2022 [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON368>
29. Martín T. Síntomas de la hepatitis infantil y como evitar el contagio. *Heraldo*. 21 de abril.
30. Entrevista a Jesús Quintero. Las claves de la hepatitis infantil aguda de origen desconocido: causas, relación con el covid y medidas de prevención. *ondacero*. 2022.
31. Kelgeri C, Couper M, Gupte GL, Brant A, Patel M, Johansen L, et al. Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. *N Engl J Med*. 18 de agosto de 2022;387(7):611-9.
32. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021–February 2022. 2022;71(18).
33. Leiskau C, Tsaka S, Meyer-Ruhnke L, Mutschler FE, Pfister ED, Lainka E, et al. Acute severe non-A-E-hepatitis of unknown origin in children – A 30-year retrospective observational study from north-west Germany. *J Hepatol*. mayo de 2023;78(5):971-8.

34. Patel N, Sethi Y, Kaka N, Kaiwan O, Gupta I, Shaheen RS, et al. Acute Hepatitis of Unknown Origin in Pediatric Age Group: Recent Outbreaks and Approach to Management. *J Clin Med*. 20 de diciembre de 2022;12(1):9.
35. Castillo Bejarano JI, Siller Rodríguez D. Nuevos horizontes en la hepatitis de origen desconocido. *Rev Latinoam Infectol Pedriátrica*. 2022;35(3):99-100.
36. SEGHN. Grupo de Trabajo de Hepatología. Protocolo de actuación ante la sospecha de Hepatitis Aguda Grave de causa desconocida. junio de 2022;
37. Ministerio Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y, Emergencias Sanitarias. Hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 16 años. Informe final de situación. España; 2022 dic.
38. De Kleine RH, Lexmond WS, Buescher G, Sturm E, Kelly D, Lohse AW, et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de mayo de 2022 [citado 23 de abril de 2023];27(19). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200369>
39. Van Beek J, Fraaij PL, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, et al. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de mayo de 2022 [citado 23 de abril de 2023];27(19). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370>

ANEXO 1: Puntos de corte en población europea pediátrica sana de transaminasas según edad y sexo

Tabla 20: Referencia de valores de normalidad de transaminasas según edad y sexo ⁶

GPT (U/l)	Masculino	Femenino
Lactantes (hasta 18 meses)	60	55
Niños	40	35
Adolescentes *cribado VHC crónica/Esteatosis	26	22

GOT (U/l)	Masculino/Femenino
<1 año	65
1-4 años	55
5-8 años	50
9-18 años	40

ANEXO 2: Causas hipertransaminasemia

Tabla 21: Causas hepáticas hipertransaminasemia¹⁸

Causas hepáticas de HTRA		
Infecciosas	Hepatitis agudas	A, B, C, D, E
	Hepatitis crónicas	B, C
	Sistémicas con especial tropismo hepático	VEB, CMV, VHS, VVZ, VIH, Toxoplasma
	Sepsis y bacteriemias	Brucelosis, leptospirosis, fiebre tifoidea
	Otras infecciones sistémicas y locales, especialmente en lactantes y niños pequeños	Respiratorias y gastrointestinales virales (adenovirus, VRS, parvovirus, echovirus, rotavirus y otros), GEA por Salmonella, ITU
Inmunitarias	Hepatitis autoinmune, colangitis autoinmune	
	Hepatopatía asociada a otras enfermedades inmunitarias: colagenosis y otras	
Tóxicas-farmacológicas	Tabla 23	
Metabólicas	Déficit de alfa-1-antitripsina	
	Enfermedad de Wilson	
	Hemocromatosis	
	Galactosemia	
	Fructosemia	
	Tirosinemia	
	Glucogenosis	I, III, IV, VI, IX
	Lipidosis	Gaucher, Nieman-Pick
	Trastornos oxidación ácidos grasos	
	Porfirias	
	Otras	
Asociadas a otras patologías digestivas	Enfermedad celíaca	
	Fibrosis quística	
	Enfermedad inflamatoria intestinal crónica	
Obesidad	Esteatosis hepática	
Isquémicas-vasculares	Bajo gasto cardíaco, obstrucción arterial hepática o venosa portal, insuficiencia cardíaca congestiva. Síndrome Budd-Chiari	
Neoplásicas	Primarias	Hepatoblastoma
	Secundarias	Neuroblastoma, linformas, leucemias, metástasis
Hepatobiliares	Colelitiasis, quiste de colédoco, otros	
Traumáticas	Trauma obstétrico (hematoma subcapsular), trauma abdominal	
Cromosómicas	Síndrome de Turner	
Miscelánea	Amiloidosis, sarcoidosis, síndrome de Reye, intolerancia a proteínas de la leche de vaca en lactantes	

Tabla 22: Causas extrahepáticas hipertransaminasemia¹⁸

Causas extrahepáticas de HTRA	
Enfermedades musculares	Distrofias de Duchenne y Becker (1:4.700), caveolinopatías (1:14.000-1:120.000), distrofias de miembros y cinturas, polimiositis, dermatomiositis, miopatías metabólicas (glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle)
Otras causas de afectación muscular	Traumatismos, quemaduras, cirugía, práctica intensiva de ejercicio
Enfermedades cardíacas	Miocardiopatías, miocarditis, pericarditis, infarto
Enfermedades hemolíticas	Esferocitosis, anemia falciforme, déficit de piruvato-kinasa, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia hemolítica microangiopática, hemoglobinuria paroxística nocturna, eritropoyesis ineficaz en déficits de B12, ácido fólico y hierro
Nefropatías	
Alteraciones tiroideas	Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Insuficiencia suprarrenal	
Anorexia nerviosa	
MacroAST	

Tabla 23: Fármacos y drogas hepatotóxicos más frecuentes¹⁸

Fármacos	
Analgésicos, antipiréticos	AINEs, paracetamol, AAS, declofenaco
Antibióticos, antifúngicos y antivirales	Ampicilina, amoxicilina-clavulánico, estolato de eritromicina, tetraciclinas, isoniazida, rifampicina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, clindamicina Ketoconazol, fluconazol Zidovudina y fármacos anti-VIH
Antiepilépticos	Ácido valproico, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital
Inmunosupresores	Ciclosporina, metotrexate, azatioprina, 6-mercaptopurina
Hormonas	Anticonceptivos orales, estrógenos, corticoides, danazol, anabolizantes Hormona del crecimiento
Vitaminas y minerales	Vitamina A, sulfato de hierro
Antipsicóticos	Clorpromacina, risperidona
Anti-acné	Etretinato
Antidiabéticos orales	Sulfonilurea
Antitiroideos	Propiltioracilo
Estatinas	Sinvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina
Antihipertensivos	IECA, labetalol, nifedipino, diltiazem
Antiarrítmicos	Amiodarona
Anestésicos	
Antocoagulantes	Heparina
Biológicos	Infliximab
Salicilatos	5-aminosalicilato

Sustancias de abuso y tóxicos

Alcohol
Cocaína, MDMA, éxtasis, fenciclidina
Disolventes y pegamentos
Pesticidas
Tetracloruro de carbono

Sustancias de herbolario

Hierba de San Juan
Efedra
Genciana (flores de Bach)
Hiberbas chinas
Valeriana
Cartílago de tiburón

ANEXO 3: Algoritmo diagnóstico hipertransaminasemia

Ilustración 1: Algoritmo diagnóstico HTRA⁶

