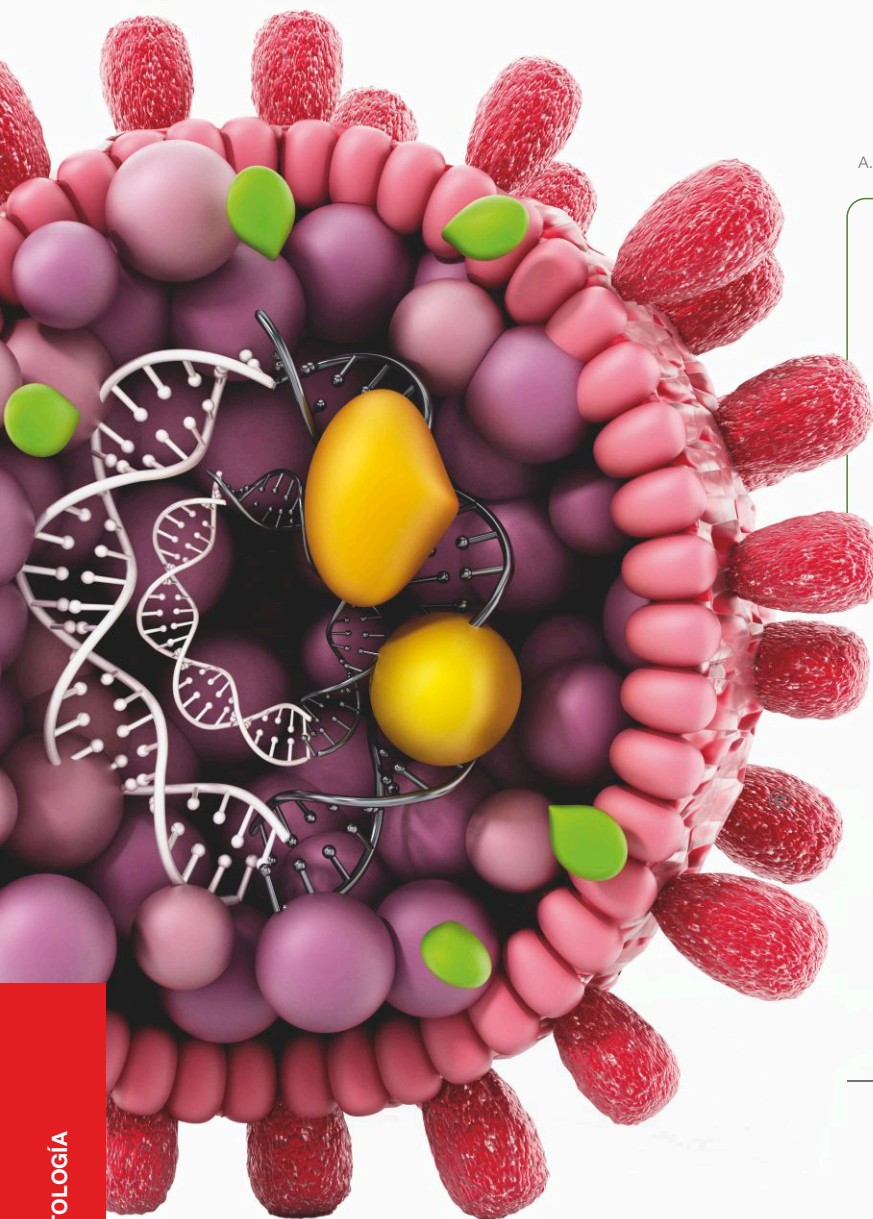



Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Sumario



HEPATOLOGÍA

Editorial	
Pediatría Integral. Treinta aniversario	04
<small>J. del Pozo Machuca</small>	
30 años de Pediatría Integral	
Novedades de las inmunizaciones en la edad pediátrica	06
<small>A. Dacosta Urbieto, Á. Manzanares Casteleiro, I. Rivero Calle, F. Martínón Torres</small>	
Temas de Formación Continuada (★)	
Diagnóstico en la enfermedad hepática	16
<small>M.J. Quiles Blanco, L. Fernández Tomé</small>	
<small>Disponible on-line también en inglés </small>	
Hepatitis infecciosas	25
<small>P. Alonso López, C. Alonso Vicente, J.M. Marugán de Miguelsanz</small>	
Hepatitis autoinmunes, metabólicas y otras hepatitis no infecciosas	38
<small>M. Alós Díez, E. Frauca Remacha</small>	
Tumores hepáticos	49
<small>E. Frauca Remacha, M. García Vega</small>	
Patología de la vía biliar	58
<small>M.D. Lledín Barbancho, M.J. Quiles Blanco</small>	
Trasplante hepático: indicaciones y cuidados postrasplante	69
<small>M. García Vega, M. Alós Díez</small>	
© El Rincón del Residente	
Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico	
<small>¿Solo una cefalea?</small>	
<small>B. Tomás Soldevilla, C. Martín Sobrino, T. González Campillo, P. Sánchez Ruiz</small>	
Neuropatía periférica progresiva y simétrica en un adolescente	77
<small>B. Servitje Verdaguer, R. Pérez Moreno, G. Olivé Cirera, R. Conti Degiorgis</small>	
© Viviendo el futuro de la Pediatría... hoy	77
<small>J.A. Soler Simón</small>	
© Terapia cinematográfica en la infancia y adolescencia	
Prescribir películas para entender el embarazo y parto	78
<small>J. González de Dios</small>	
© Historia de la Medicina y la Pediatría	
La enfermedad bronceada y la tuberculosis en la infancia	79
<small>V.M. García Nieto, M. Zafra Anta</small>	
Noticias	80

(★)





Directora Ejecutiva

Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria y Medicina de la Adolescencia. Sistema Nacional de Salud. Madrid

Subdirectores Ejecutivos

Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Pediatria de Atención Primaria. CS El Serral. Sant Vicents dels Horts. Barcelona
T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Pediatria. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Jefe de Redacción

Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma. Madrid

Exdirector J. del Pozo Machuca (1995-2009) Fundador

Consejo Editorial Editorial Board

S. Ammerman, MD, FAAP
Pediatria. Medicina de la adolescencia. FHCC Alliance Medical Center. Healdsburg, CA (EE.UU)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
Pediatria. Sociedad latinoamericana infectología Pediátrica. (República Dominicana)

J. Campistol Plana, MD, PhD
Neuropediatria. Hospital Universitario Sant Joan de Deu y Universidad de Barcelona. Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Cardiología pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
Oftalmología pediátrica. ICOPH. Clinica Saint Louis Poissy (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Amante Laffón. Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Institut Borja de Bioética. Universidad Ramon Llull. Hospital Sant Joan de Déu Terres de Lleida. Lleida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Pediatria. Servicio de E. Infecciosas y Patología Tropical. Hospital Universitario San Juan de Dios. Barcelona

M. García Boyano, MD
Pediatria de Atención Primaria. CS Bustarviejo. Madrid

V.M. García Nieto, MD, PhD
Nefrología pediátrica. Sistema Nacional de Salud. Santa Cruz de Tenerife. Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Pediatria de Atención Primaria. Fundación Prandi - SEPEAP. Valencia

G.A. Girard, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la adolescencia. Hospital José de San Martín. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Neuropediatria. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Urgencias de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca.

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Unidad de Reumatología pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

F. López Sánchez, PhD
Psicólogo Clínico. Cátedra Psicología Sexualidad. Universidad de Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Dermatología. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz. Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Pediatria. Director del Instituto Valenciano de Pediatría y Puericultura. Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS El Llano. Gijón. Universidad de Oviedo. Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Pediatria. Servicio Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico. Universidad de Valladolid. Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Pediatria. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario La Paz. Madrid

P. Moleiro, MD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

F. Moraga Llop, MD, PhD
Pediatria. Especialista en vacunas y E. infecciosas. Asesor Externo del Comité de Vacunas de la AEP y del Departamento de Salud de Cataluña. Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Ruber Internacional. Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia. Profesor de Psicología Educativa. Universidad Central de Ecuador. Quito (Ecuador)

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Pediatria. Servicio de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Pediatria. Unidad de Salud Medioambiental. Universidad Clinica Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

F.J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Pediatria Atención Primaria. CS de Pizarrales. Universidad Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Salamanca.

D. Rodríguez Álvarez, MD
Pediatria. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario La Paz. Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Collado Villalba. Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Pediatria. Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Universidad La Laguna. Tenerife. Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Psiquiatría. Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Vite. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago

F. Santos Simarro, MD, PhD
Pediatria. Diagnóstico Molecular y Genética Clínica. Hospital Universitario Son Espases. Mallorca

T. Silber, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia y Adulto Joven. Children's National Hospital. Washington DC. George Washington University. Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Endocrinología. Great Ormond Street Hospital for Children (GOSH) NHS Foundation. Londres (Inglaterra)

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente

C. Coronel Rodríguez

Vicepresidenta

B. Aguirrezabalaga González

Secretaria

M.C. Sánchez Jiménez

Tesorero

A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi

F. García-Sala Viguer

Asesor de la Junta Directiva

F.J. Pellegrini Belinchón

Presidentes de Honor

† F. Prandi Farrás
J. del Pozo Machuca

Vocales Nacionales

R. Mazas Raba

M.Á. Learte Álvarez

B. Pelegrín López

G. García Ron

G. de la Fuente Echevarría

Director de la WEB de la SEPEAP

J. López Ávila

Grupos de Trabajo

<https://sepeap.org/grupos/>

Traducciones al inglés English translations

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Univ. Niño Jesús. Madrid



En portada

La infección por el virus de la hepatitis B constituye un problema de salud pública mundial. El VHB es capaz de producir todo tipo de presentaciones (agudas, fulminantes y crónicas), según las condiciones basales y la edad del paciente en el momento del contagio. El diagnóstico se basa en la detección del HBsAg en suero a los pocos días tras la exposición y la positividad de los anti-HBc. La vacuna solo positiviza los anti-HBs. La vacuna ha demostrado una gran eficacia, disminuyendo la prevalencia de la infección y la incidencia de hepatocarcinoma en adolescentes y adultos.

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es



Miembro de la European Confederation of Primary Care Pediatricians

El objetivo de PEDIATRÍA INTEGRAL es desarrollar un programa integrado de formación continuada orientado, preferentemente, al PEDIATRA extrahospitalario y de Atención Primaria, así como a todos aquellos profesionales interesados en la Pediatría como pueden ser profesionales de otras especialidades médicas y los residentes en formación (MIR) de pediatría. PEDIATRÍA INTEGRAL es la Revista Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración.

PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o temas de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al editor (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Conven-

ción de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transaccional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 11/02/2025.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542

ISSN versión en línea: 2695-6640

SVP: 188-R-CM

Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción

secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad

publicidad@pediatriaintegral.es

Continuing Education Program in Community Pediatrics and Primary Care

Summary

Editorial


Pediatría Integral. Thirtieth anniversary 04
J. del Pozo Machuca

30 years of Pediatrics Integral

New developments in immunizations in the pediatric age group 06
A. Dacosta Urbieto, Á. Manzanares Casteleiro, I. Rivero Calle, F. Martínón Torres

Topics on Continuous Training in Paediatrics (★)

Diagnosis in liver disease 16
M.J. Quiles Blanco, L. Fernández Tomé

On-line version also available in English 

Infectious hepatitis 25
P. Alonso López, C. Alonso Vicente, J.M. Marugán de Miguelsanz

Autoimmune, metabolic and other non-infectious hepatitis 38
M. Alós Díez, E. Frauca Remacha

Liver tumors 49
E. Frauca Remacha, M. García Vega

Biliary tract pathology 58
M.D. Lledín Barbancho, M.J. Quiles Blanco

Liver transplantation: indications and post-transplant care 69
M. García Vega, M. Alós Díez

© The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

Just a headache?

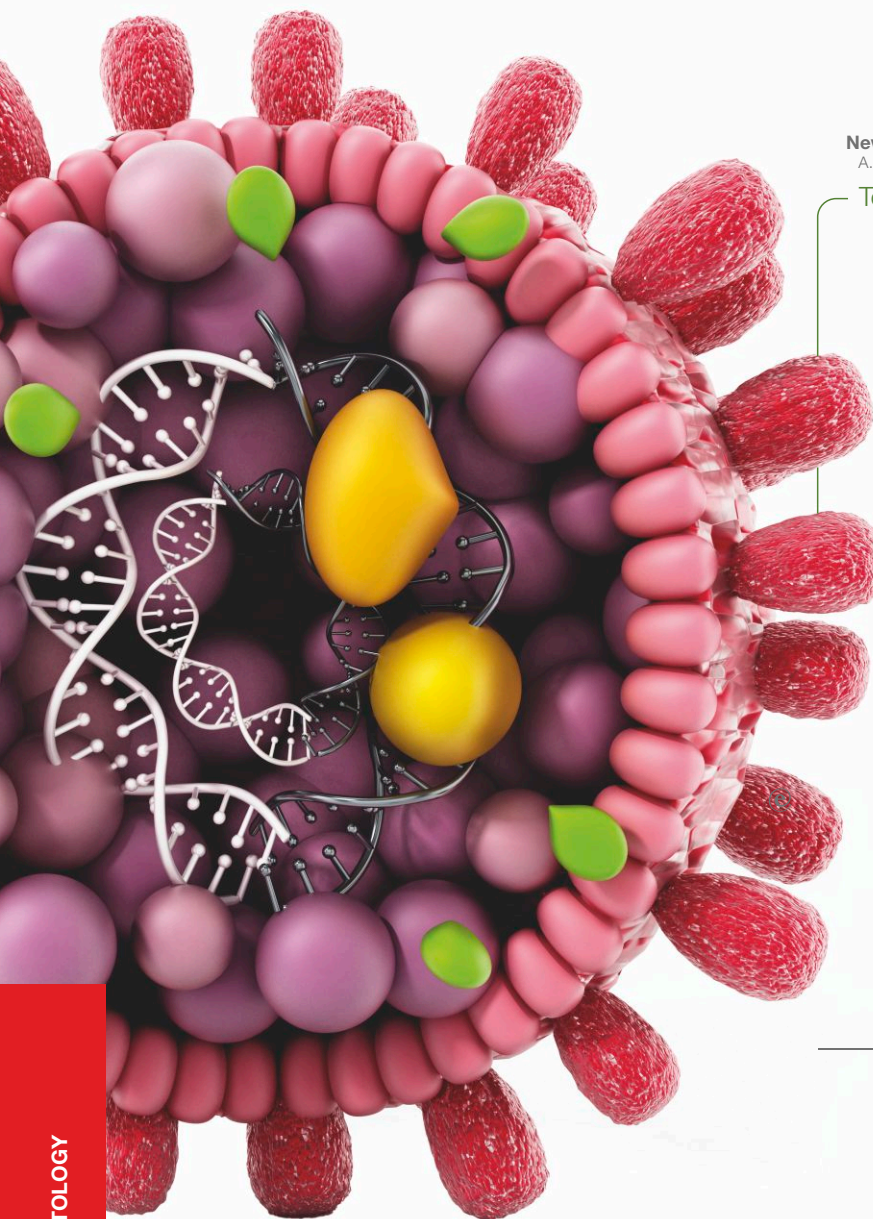
B. Tomás Soldevilla, C. Martín Sobrino, T. González Campillo, P. Sánchez Ruiz
Progressive and symmetric peripheral neuropathy in an adolescent 77
B. Servitje Verdaguier, R. Pérez Moreno, G. Olivé Cirera, R. Conti Degiorgis

© Living the future of Pediatrics... today 77
J.A. Soler Simón

© Film therapy in childhood and adolescence
Prescribing films to understand pregnancy and childbirth 78
J. González de Dios

© History of Medicine and Pediatrics
Tan disease and tuberculosis in infancy 79
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

News 80





J. del Pozo Machuca

Pediatra. Doctor en Medicina
Presidente de Honor de la SEPEAP
Fundador de Pediatría Integral

“ Que una revista científica, que además de en formato digital, persista en formato impreso durante 30 años, es algo impensable, dada la decadencia actual de la prensa escrita; y, además, que siga año tras año, con extraordinario éxito, y adquiriendo prestigio internacional es, como mínimo, laudable ”

Editorial

PEDIATRÍA INTEGRAL. TREINTA ANIVERSARIO

*“Estoy agradecido a todos los que me dijeron NO.
Es gracias a ellos que estoy siendo yo mismo”.*
Albert Einstein

Gracias, en primer lugar, a la Dirección de Pediatría Integral (PI), especialmente a la **Dra. Hidalgo** que, a estas alturas de mi vida, me haya hecho el gran honor de invitarme a escribir sobre recuerdos, valoración y evolución de una revista de Formación Continuada, de la que tuve la responsabilidad de su fundación y la dirección de la misma, desde su fundación hasta el año 2009.

Desde la atalaya del 1995, 30 años nos contemplan, y abundan tantos recuerdos en la memoria que, a veces, cuesta trabajo elegir los más significativos para escribir un texto coherente y exhaustivo que refleje la realidad en todas las dimensiones de los acontecimientos de una Revista Científica, comprometida con la Formación Continuada (FC) y coincidente con la evolución de los grandes avances técnicos que condicionan el desarrollo de las ciencias médicas en general y, en este caso, de una especialidad como la Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. De entrada, hemos de admitir que los proyectos de una formación continuada eficaz son el ideal para la actualización de los pediatras.

Para valorar suficientemente la necesidad de que existiera un medio eficaz que facilitara la FC y el reciclaje en general de cualquier profesional de las ciencias médicas y, en nuestro caso, muy especialmente la de tantos pediatras que ejercían precariamente la profesión por todo el territorio español alejados de Centros importantes de Salud y Hospitales de referencia (que vivían de espaldas a los profesionales que ejercían en los desprestigiados y denostados Ambulatorios), debemos remontarnos a finales del siglo XX. Existía, en aquel entonces, una medicina académica ajena, totalmente, a la realidad del ambiente psicosocial, familiar y escolar; mientras que el pediatra extrahospitalario, de forma cercana y pese a los escasos medios, desarrollaba su ejercicio profesional en contacto directo e integral con las familias y su entorno. En este contexto, se puede comprender lo difícil que podía ser fundar una Sección/Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria (SPEH), así como su revista específica, fuera de las estructuras hospitalarias y con la oposición reiterada de la propia **Asociación Española de Pediatría (AEP)** y de algunas **Sociedades Regionales**, que se manifestaban en contra durante las deliberaciones de la Junta Directiva de la AEP, donde se debatía su aceptación, e incluso de ciertas **Subespecialidades Pediátricas**, que empezaban a constituirse en la década de los 60 y que pugnaban por ser reconocidas.

La SPEH fue fundada en Puerto de la Cruz (Tenerife) el día 29 de octubre de 1984, durante la XVIII Reunión Anual de la **Asociación Española de Pediatría (AEP)**.

Los argumentos en contra de la fundación de la revista Pediatría Integral de la SPEH eran que su Órgano de Expresión tenía que ser **ANALES**

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.1>

ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA, “Órgano de Expresión de la propia AEP”. Finalmente, tras múltiples negociaciones, se consiguieron nuestros objetivos, como consta en el “Anuario 1998, Memoria 1995-98 de la AEP”, al que hacemos referencia, por la implicación que significa para la SEPEAP. Destacamos los siguientes puntos: “1) Reunión del 7 de julio de la Vicepresidencia, Dr. Del Pozo, y del Comité Ejecutivo, con los presidentes de las Sociedades y Secciones de Especialidades pediátricas. Reconocimiento oficial de Especialidades Pediátricas. Creación de un Comité de Acreditación de Especialidades; 2) Paso de la Sección de Pediatría Extrahospitalaria a Sociedad; 3) Fundación de la revista **Pediatría Integral**, Órgano Oficial de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria y Revista de Formación Continuada”. Como así recordábamos en la efeméride: HISTORIA DE LA SEPEAP. 30 AÑOS DESDE SU FUNDACIÓN (Pediatr Integral. 2015; XIX(3): 161-167; <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/historia-de-la-sepeap-30-anos-desde-su-fundacion/>).

En aquellas décadas, la formación continuada del pediatra era una de las áreas más desasistidas, tradicionalmente, por los distintos estamentos que pudieran y/o debieran tener responsabilidades en materia tan importante. Además, no existían planes de estudios organizados ni homologados que, consiguiendo un reciclaje adecuado, garantizaran una buena praxis. Como ya hemos comentado en el editorial referido: “De acuerdo con la *Confederation of European Specialists in Pediatrics (U.E.M.S.)*, considerábamos que era absolutamente indispensable mantener una adecuada actualización teórica y práctica, con actualización y perfección de técnicas previamente adquiridas, y adquisición de nuevos conocimientos acordes con los grandes avances en bioquímica, biología molecular, inmunología, nuevas técnicas de diagnóstico por imagen, desarrollo de nuevas vacunas, nuevas patologías y patologías emergentes”. No olvidemos que la Ciencia es dinámica, con avances que siguen aumentando a lo largo del siglo XXI, en distintas facetas de la misma, que pueden ir cambiando la vida de los seres humanos, como la Inteligencia Artificial, la Telemedicina, la Física Cuántica en relación con la medicina, y tantos otros logros que encontramos en discusión, en distintos foros científicos.

La FC es un proceso activo y continuo, como derecho y obligación de todo profesional de la salud, con objeto de actualizar, e incluso mejorar, los conocimientos, habilidades y aptitudes de los profesionales, para garantizar una buena praxis, que consiga la reducción de la mortalidad infantil, la mejoría en la calidad de vida y la prevención de enfermedades crónicas en el adulto desde edades tempranas. También razones ético-profesionales, legales y de autoestima personal. Dado que la FC estaba en manos de algunos Colegios Médicos y de las Sociedades Científicas, con la problemática y dificultades que entrañaba la FC presencial, en muchos aspectos (distancias, incompatibilidad de horarios, etc.) y como tampoco existía la posibilidad de una FC a través de formato digital, se acordó, por la Junta Directiva de la **Sección de Pediatría Extrahospitalaria**

de la AEP (SPEH), la posibilidad de editar una revista de Formación Continuada, que fuera de prestigio y solvencia, y que propiciara una adecuada formación. Ello requería una base estructural que lo posibilitara y se responsabilizara, como una Sociedad Científica y, en este caso, estimábamos que la propia **SPEH**, por su prestigio, sería garante científico y responsable de avalar todos sus contenidos, velando en la elección por la solvencia científica de los profesionales, autores de los distintos temas; responsabilizándose de la metodología y estructura en general. Además, debía contar con un Comité Editorial eficaz, de prestigio profesional, responsable de la publicación, de dirigir las actividades y de representar oficial y legalmente la publicación. El **Consejo Editorial** del volumen I número 1 quedó estructurado de la siguiente forma: al ser una **Sección de la AEP**, se incluyó estatutariamente, como Presidente de Honor, al Prof. J. Peña, Presidente de la AEP. El resto de dicho Consejo fue constituido por un Director Ejecutivo, Dr. J. Del Pozo Machuca, Presidente de la SPEH; dos Subdirectores Ejecutivos: Dr. A. González-Meneses, Secretario de la J. Directiva de la SPEH y el Dr. C. Marina, Vocal de la misma; y un Jefe de Redacción: al principio, el Dr. J. Morán, mientras que la Revista fue financiada por *Milupa*. Posteriormente, el Dr. J. Pozo Román, que, por su eficacia demostrada, mantiene dicha responsabilidad en la actualidad. Un **Consejo de Redacción**, formado por los Vocales de la SPEH: Doctores: M. Casanova Fernández (Cádiz); García Olivares (Murcia); A. Mondría (Valencia); F. Muñoz (S. Sebastián); y J. Revuelta (Santander). La **Consultoría Docente** fue constituida por: Prof. E. Borrajo (Comisión Nacional de Especialidades); Prof. Brines (Sección de Educación Pediátrica de la AEP); y Prof. Prandi (Presidente de Honor de la SPEH). Y un **Consejo Docente**, formado por los Presidentes de las Sociedades de Pediatría, miembros de la AEP: Dr. A. Baldellou (Aragón, La Rioja y Soria); Dr. J.M. Casasa (Cataluña); Dr. M. Cuesta (Balear); Dr. P. Cuadrado (Valencia); Prof. González Hachero (Andalucía Occidental y Extremadura); Prof. S. Málaga (Asturias, Cantabria y Castilla y León); Prof. M. Moro (Madrid y Castilla La Mancha); Dr. L. Ortega (Andalucía Oriental); Prof. M. Pajarón (Sureste); Prof. M. Pombo (Galicia); Dr. Suárez (Canaria. Sección La Palma); Prof. J.C. Vitoria (Vasco-Navarra); y A. Zurita (Canaria. Sección Tenerife). El **Consejo de Redacción** estuvo formado por los Vocales Regionales de Pediatría Extrahospitalaria: Dr. M. Adán (Aragón, La Rioja y Soria); Dr. J.L. Bonal (Andalucía Oriental); Dr. J. Bras (Catalana); Dr. M. Bujosa (Balear); Dr. O. Fernández (Vasco-Navarra); Dra. M. García Onieva (Madrid y Castilla La Mancha); Dr. E. Garnelo (Valenciana); F. Malmierca (Asturias, Cantabria y Castilla León); Dr. F. Moreno (Andalucía Occidental y Extremadura); Dr. A.M. Rodríguez (Galicia); y Dr. N. Torres (Canarias).

Se acordó, en principio, 4 números por volumen al año. Para el primer volumen, números 1 y 2, se eligió, como tema monográfico, **"Gastroenterología y Nutrición Pediátrica"** y, para los números sucesivos, se tuvo en cuenta lo aconsejado por la Sección de Educación Pediátrica de la AEP, del Consejo Nacional de Especialidades y de la *European Union of Medical Specialists* (U.E.M.S) y del propio Consejo Editorial, con referencia a contenidos mínimos en una adecuada formación continuada especializada.

En este primer número, también se insertó una sección de **NOTICIAS/ INFORMACIÓN**. Quizá interese evocar, como recuerdo histórico, la creación de distintas **Secciones Provinciales de Pediatría Extrahospitalaria**, hoy muchas de ellas desaparecidas o en vías de desaparecer, que fueron apoyo sólido de la SPEH, y que ejercieron una gran actividad docente. Cabe recordar que el 4 de abril de 1983 se constituyó, como pionera, en el Colegio de Médicos de Sevilla, la **Sección de Pediatría Extrahospitalaria**, como Sociedad Científica de dicha Institución. Posteriormente, se fueron fundando, sucesivamente, distintas Secciones provinciales.

Igualmente, se incluyó una sección de **CRÍTICA DE LIBROS**. En ella, el Dr. A. González-Meneses hacía una crítica muy favorable del libro "Pediatría Extrahospitalaria. Manual de diagnóstico y tratamiento. 2ª Edición". De los autores: Dras./Dres. M.T. Muñoz Calvo; M.I. Hidalgo Vicario; L.A. Rubio Roldán y J. Clemente Pollán. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid. 1994.

Pediatría Integral ha sido siempre muy dinámica y, de forma fehaciente, el éxito editorial que aseveramos al principio queda evidente revisando el

editorial de la Dra. M.I. Hidalgo Vicario, Directora Ejecutiva de la revista (Pediatr Integral. 2021; XXV(2): 53-55; <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-03/informe-anual-2020-sobre-pediatría-integral/>). En su Informe Anual 2020 sobre la revista: *"Pediatría Integral, órgano de expresión de la SEPEAP, mantiene su objetivo fundacional: mantener la Formación Continuada del pediatra Extrahospitalario y de Atención Primaria. El éxito de PI consiste en que se revisan y actualizan las diferentes materias cada cinco años. Desde 2016 se editan ocho números al año, que se envían en formato impreso, por correo postal, a los socios que lo solicitan; más el correspondiente resumen de los congresos, en formato digital"*.

Cabe resaltar que el prestigio progresivo de la revista se basa, primero, en la rigurosa selección de artículos y autores. Segundo, en la inclusión de nuevas secciones que han tenido una extraordinaria aceptación: **Regreso a las Bases**, donde se revisan aspectos básicos de la Pediatría; **El Rincón del Residente**, de gran utilidad para el Residente y para el pediatra de Atención Primaria, dando la posibilidad de hacerse socios gratuitamente durante los 4 años de la Residencia; **The Corner**, con el objeto de mejorar el inglés médico; **A Hombros de Gigantes**, con revisión bibliográfica de revistas pediátricas de prestigio internacional; **De interés especial**, con la publicación ocasional de originales por la Pediatría de Atención Primaria; y **otros secciones**, como Representación del niño en la pintura española, Crítica de libros, Cartas al editor y Noticias.

La Sociedad acaba de cumplir el 40 aniversario de su fundación, como recuerda el Dr. Cristóbal Coronel Rodríguez, Presidente de la Sociedad, en el editorial del número 1 de 2024: *"Han sido muchas vicisitudes, pero extraordinarios éxitos, en el devenir de una Sociedad Científica y de una revista de FC. Para poder conocer la historia de la SEPEAP, tendremos que remontarnos a finales de la década de los años 60 del pasado siglo XX, donde se prestaba una atención pediátrica precaria, en los Ambulatorios, con masificación y carencia de personal y del mínimo material de diagnóstico"*, como comentábamos en la efeméride: HISTORIA DE LA SEPEAP. 30 AÑOS DESDE SU FUNDACIÓN (Pediatr Integral. 2015; XIX(3): 161-167; <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/historia-de-la-sepeap-30-anos-desde-su-fundacion/>).

Cuando hacemos referencia a los grandes avances científicos en las ciencias médicas y su repercusión en la Pediatría, nos referimos a la posibilidad de diagnósticos más precoces y exactos, y a tratamientos más eficaces, así como intervenciones quirúrgicas más seguras, mínimamente invasivas y menos dolorosas. Los avances son con tal precisión que serían inimaginables no hace mucho tiempo. Sin embargo, es absurdo pensar que la tecnología solo aporta beneficios. Significa también un alejamiento del paciente como persona. Junto a otras circunstancias múltiples, como la masificación, falta de medios materiales, así como la mala gestión y planificación de la Atención Primaria. Los grandes avances técnicos referidos pueden influir, relativamente, en una deshumanización de la medicina. Esta puede surgir por distintos factores, tanto estructurales como individuales, que afectan a la relación entre pacientes, familiares y profesionales: la cosificación del paciente olvida, frecuentemente, los rasgos personales, sus sentimientos, temores, miedos y valores, por la ausencia de calor en una relación humana relajada con la familia y con el propio niño; y la falta de reconocimiento de la dignidad de la persona. Estos avances, a los que hacemos referencia, entre otros progresos de la ciencia médica, propician que, con frecuencia, se mire más a la tecnología que a la cara del enfermo.

Estimamos que, al hacer un recuerdo histórico, en el 30 aniversario de la fundación de una revista científica, con todas las vicisitudes que ello significó, es de justicia que, en este recuerdo, de forma expresa, deben figurar nominalmente todos los profesionales que, con tan extraordinario currículo científico, auténticos Maestros de prestigio internacional en aquellas décadas, de forma tan generosa, colaboraron en una revista novata de porvenir ignoto. Así mismo, como todos los que aceptaron formar parte de los distintos Comités.

A la vez que reitero mi agradecimiento a la Dra. Inés Hidalgo y a su equipo de dirección, expresamos nuestro orgullo porque **Pediatría Integral**, con la nueva dirección, sigue siendo el *"Buque insignia"* de la **SEPEAP**.



Aniversario

Pediatría Integral

Novedades de las inmunizaciones en la edad pediátrica

A. Dacosta Urbieto^{1,2,3,4}, Á. Manzanares Casteleiro^{1,2,3,4},
I. Rivero Calle^{1,2,3,4}, F. Martín Torres^{1,2,3,4}

¹Genetics, Vaccines and Pediatric Infectious Diseases Research Group (GENVIP). Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). La Coruña. ²WHO Collaborating Centre for Vaccine Safety. Santiago de Compostela. La Coruña.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

⁴Translational Pediatrics and Infectious Diseases. Hospital Clínico Universitario de Santiago (SERGAS) y Universidad de Santiago de Compostela (USC). La Coruña

Introducción

El primer calendario vacunal en España se diseñó en el año 1975. Entonces solo contaba con vacunas frente a 5 enfermedades (poliomielitis, tétanos, difteria, tosferina y viruela). A día de hoy, ya no solo incluye vacunas, sino otras formas de inmunización pasiva a través de anticuerpos monoclonales, siendo, por tanto, denominado calendario de inmunizaciones. Además, ha ido aumentando considerablemente el número de preparados; por lo que en la actualidad, permite que los pediatras y las familias protejan a la población pediátrica frente a 15 enfermedades⁽¹⁾.

Este hito, unido a las elevadas coberturas en nuestro país, solo se ha logrado gracias al trabajo fundamental de Pediatría y de enfermería de Atención Primaria, que han conseguido transmitir la importancia de la inmunización a sus pacientes y familias. En este artículo se describen las principales novedades en inmunización en Pediatría en los últimos años.

Anticuerpos monoclonales para la prevención del virus respiratorio sincitial (VRS)

El VRS es un virus de la familia *Pneumoviridae* de ARN monocatenario⁽²⁾. En pacientes pediátricos causa bronquiolitis, que se define como el primer episodio de sibilancias secundarias a infección viral en un paciente menor de 2 años. Junto con el metapneumovirus, causa aproximadamente el 50 % de los casos de esta enfermedad⁽²⁾. En su primer año de vida, 1 de cada 4 pacientes se infecta por el VRS, 1 de cada 7 precisa atención médica y 1 de cada 56 tiene que ingresar⁽³⁾. Por su importante carga de enfermedad, diseñar una vacuna frente al virus respiratorio sincitial ha sido, desde el descubrimiento del mismo, una prioridad.

La búsqueda de una vacuna efectiva frente al virus respiratorio sincitial se inicia en los años 60 del siglo pasado.

Se fabricó una vacuna inactivada en formalina que no solo no funcionó, sino que, a través de un fenómeno de “inmunidad aumentada”, facilitaba formas de enfermedad más grave en los vacunados cuando se exponían a la infección natural⁽²⁾.

El siguiente hito en la inmunización frente a VRS fue la introducción de palivizumab en 1998⁽²⁾ para la inmunización de niños de riesgo (prematuros, trisomía 21, cardiopatías, enfermedad pulmonar grave...) en los primeros 2 años de vida. Al ser un anticuerpo, ofrecía una protección pasiva, pero requería administración mensual debido a su corta vida media, estaba limitada a un grupo poblacional muy concreto y tiene un coste elevado, lo que ha limitado su implementación y el impacto en la salud pública, dejando fuera a los lactantes sanos, donde se produce la gran mayoría de los casos.

La aprobación de nirsevimab en el año 2022⁽⁴⁾, supuso un cambio en el paradigma de esta enfermedad. Es un anticuerpo monoclonal frente a la conformación pre-fusión de la proteína F del VRS. Además, mediante modificaciones en la región Fc del anticuerpo, se ha conseguido aumentar su vida media hasta los 5 meses, siendo necesaria una única administración en toda la temporada⁽⁵⁾. Además de tener una mayor afinidad de unión a la proteína F que el palivizumab, con una potencia casi 100 veces superior. Nirsevimab demostró en el ensayo clínico MELODY una eficacia del 74,5 % en la prevención de enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS que precisa atención médica en niños a término y pretérminos tardíos⁽⁴⁾.

En España, nirsevimab se empezó a administrar en la temporada 2023-2024 de forma universal a todos los recién nacidos desde septiembre, realizándose una recaptación de los niños nacidos desde marzo del año anterior hasta los 6 meses de edad de forma mayoritaria (la fecha varía entre comunidades autónomas, así como la población incluida en la cohorte de rescate), administrándose una dosis única. Solo en el País Vasco y Navarra se empleó una estrategia diferente, vacunando únicamente a los recién nacidos con condiciones de riesgo (prematuridad, enfermedad cardíaca o pulmonar, inmuno-

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.2>

deficiencia o inmunosupresión)⁽⁶⁾. Este año, como novedad, se ha empezado a vacunar con dos dosis a pacientes de alto riesgo >10 kg de peso, en su segunda temporada.

Numerosos estudios realizados post-comercialización de nirsevimab han demostrado una eficacia robusta y consistente con la demostrada en su desarrollo clínico. En España, donde se administraron más de 277.000 dosis con una cobertura media del 92 % en los nacidos durante la temporada y del 88 % en los nacidos antes de comenzar la misma. Un estudio del Ministerio de Sanidad junto a las CC. AA. recogió datos del sistema de vigilancia centinela de infecciones respiratorias agudas (SIVIRA) para estimar el impacto de la administración de nirsevimab a los niños nacidos a partir del 1 de abril de 2023 frente a hospitalizaciones por VRS entre las semanas 40 de 2023 y 8 de 2024, en comparación con lo que se hubiera esperado con referencia al mismo periodo en la temporada 2022/23. Se produjeron entre 9.364 y 9.875 hospitalizaciones menos de las esperadas, lo que corresponde a una reducción del 74 % al 75 %⁽⁷⁾. En el estudio NIRSEGAL realizado en Galicia, la administración de nirsevimab mostró una efectividad del 86,9 % frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior grave por VRS, del 69,2 % frente a cualquier causa de ingreso por infección respiratoria de la vía inferior y del 66,2 % frente a las hospitalizaciones por cualquier motivo, siendo la efectividad global del 82 %⁽⁸⁾. En un estudio retrospectivo en los Servicios de Urgencias de Pediatría de 9 regiones españolas⁽⁶⁾, se observó una reducción del 57,7 % de los casos de infección respiratoria del tracto inferior, del 59,2 % de los casos de bronquiolitis aguda y del 63,1 % en los ingresos hospitalarios y del 63,1 % en los ingresos en UCI de Pediatría. Los hospitales de las regiones que no inmunizaron a todos los menores de 6 meses al inicio de temporada, mostraron peores resultados⁽⁶⁾. En resumen, existe una evidencia amplia de su efectividad en distintos ámbitos de atención: hospitalización, Urgencias hospitalarias y Atención Primaria.

Por otro lado, existen otras medidas de prevención que han sido más recientemente aprobadas, como es la vacunación materna de VRS⁽⁹⁾, RSVPreF, destinada a la vacunación de la embarazada con el objetivo de, a través del paso de anticuerpos transplacentarios frente a la proteína F del VRS generados por la gestante tras la vacunación, proteger a los recién nacidos y lactantes hasta los 6 meses de edad frente a la enfermedad por VRS. En los ensayos clínicos, la eficacia vacunal frente a infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) grave por VRS fue del 81,8 % (en los primeros 90 días de vida y 69,4 % a los 6 meses), frente a IRTI por VRS atendida médicamente del 57,1 % en los primeros 90 días de vida y del 51,3 % hasta los 180 días, y frente a hospitalización del 67,7 % en los primeros 90 días de vida y del 56,8 % hasta los 180 días. No se detectaron señales alertas de seguridad en las participantes maternas ni en sus hijos durante un seguimiento de 24 meses. En España no estuvo disponible para la temporada 2023-2024, pero sí para la 2024-2025, aunque la recomendación del Ministerio de Sanidad para la próxima temporada para prevenir la enfermedad por VRS no la ha incluido como estrategia de salud pública en embarazadas. Esta vacuna, además de en Europa para su uso entre las 24 y 36 semanas de gestación, también ha sido aprobada en EE.UU., Canadá y Argentina para uso entre las 32 y 36 semanas, y en Reino

Unido entre las 28 y 36 semanas de gestación. La vacuna materna frente a VRS ha sido introducida como estrategia de prevención del VRS en Argentina y Reino Unido. Los datos preliminarmente comunicados desde Argentina sobre su efectividad arrojan estimaciones similares a las logradas con nirsevimab en términos de prevención de hospitalización por VRS, si bien las coberturas logradas, aunque elevadas, no han superado el 60 %.

Además, están en desarrollo nuevas vacunas destinadas al paciente pediátrico, como la vacuna de ARNm combinada con metapneumovirus⁽¹⁰⁾ o la vacuna intranasal atenuada de VRS⁽¹¹⁾. También otros anticuerpos monoclonales de vida media prolongada, algunos de ellos en fase avanzada de desarrollo, como clesrovimab, cuyos resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados, uno en fase 2b/3 finalizado y los provisionales del ensayo fase 3, fueron presentados en la ID Week 2024, la reunión anual conjunta de varias sociedades científicas de EE.UU. relacionadas con la infectología (16-19 de octubre, Los Ángeles, California) y la ACIP, el 23 de octubre de 2024⁽¹²⁾, con resultados muy prometedores, en la línea de los mostrados por nirsevimab en su desarrollo clínico.

Vacunación antigripal universal en niños de 6 a 59 meses

La gripe es una amenaza constante y, aunque en el niño puede cursar de forma subclínica, en ocasiones, puede ser de extrema gravedad⁽¹³⁾. Las tasas de hospitalización asociadas a la gripe varían según los grupos de edad, siendo más elevadas en los primeros meses de la vida. De hecho, en niños sanos menores de 2 años, las tasas de hospitalización son similares o incluso superiores a las de las personas de 65 a 79 años⁽¹³⁻¹⁵⁾. La morbilidad y mortalidad atribuible a la gripe es enorme, siendo responsable anualmente de la hospitalización de casi 900.000 niños menores de 5 años en todo el mundo^(13,16). Además, una importante proporción de los niños que ingresan por gripe no tienen ningún factor de riesgo conocido^(14,15). Al mismo tiempo, la gripe estacional es responsable de un gran número de visitas médicas en Atención Primaria (AP) y consumo de antibióticos, siendo los niños el factor fundamental en la cadena de transmisión de la enfermedad y constituyendo los principales vectores de la enfermedad⁽¹⁷⁾. En definitiva, la gripe no falta a su cita anual y en los niños es, además, motivo de un elevado consumo de recursos sanitarios. La enfermedad en la edad infantil tiene un notable impacto socioeconómico, ya que comporta un acusado absentismo escolar y, sobre todo, laboral en los padres, bien por enfermar contagiados por los hijos o bien por tener que cuidarlos mientras están enfermos, siendo además la principal fuente de transmisión a otros colectivos, especialmente los vulnerables⁽¹⁸⁾.

La principal medida preventiva frente a la gripe es la vacunación antigripal. La efectividad de la vacunación, en general alrededor del 60 % (en algunas temporadas, incluso superior), tiene resultados muy variables en distintas poblaciones, según el virus circulante cada temporada y la discordancia de este con las cepas contenidas en la vacuna, entre otros factores⁽¹⁹⁾. También existe diferencia en tanto se considere la eficacia frente a gripe confirmada, visitas a Urgencias, hospitalización y evitar el fallecimiento⁽²⁰⁾. Sin embargo, un aspecto relevante

Tabla I. Vacunas disponibles para población pediátrica en España en la temporada 2024-2025

Vacuna	Cepas incluidas	Tipo de vacuna	Edad	Administración
Fulcevac Tetra® (Seqirus) ⁽²⁹⁾	Cepa similar a A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09	Inactivada, preparada en cultivo celular	≥ 2 años	Intramuscular
	Cepa similar a A/Massachusetts/18/2022 (H3N2) (A/Sydney/1304/2022, wild type)			
	Cepa similar a B/Austria/1359417/2021 (B/Singapore/WUH4618/2021, wild type)			
	Cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016, wild type)			
Fluarix Tetra® (GSK) ⁽³⁰⁾	Cepa similar a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09	Inactivada, preparada en huevos de gallina embrionados	≥ 6 meses	Intramuscular
	Cepa similar a A/Thailand/8/2022 (H3N2): (IVR-237) derivada de A/Thailand/8/2022			
	Cepa similar a B/Austria/1359417/2021: (BVR-26) derivada de B/Austria/1359417/2021			
	Cepa similar a B/Phuket/3073/2013: (salvaje) derivada de B/Phuket/3073/2013			
Influvac Tetra® (Mylan) ⁽³¹⁾	Cepa similar a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)	Inactivada, preparada en huevos de gallina embrionados	≥ 6 meses	Intramuscular
	Cepa similar a A/Tailandia/8/2022 (H3N2) (A/California/122/2022, SAN-022)			
	Cepa similar a B/Austria/1359417/2021 (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)			
	Cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje)			
Vaxigrip Tetra® (Sanofi) ⁽³²⁾	Cepa similar a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09: (IVR-238)	Inactivada, preparada en huevos de gallina embrionados	≥ 6 meses	Intramuscular
	Cepa similar a A/Thailand/8/2022 (H3N2): A/California/122/2022 (SAN-022)			
	Cepa similar a B/Austria/1359417/2021: B/Michigan/01/2021			
	B/Phuket/3073/2013			
Fluenz® (AstraZeneca) ⁽³³⁾	Cepa similar a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 (A/Norway/31694/2022, MEDI 369815)	Atenuada, preparada en huevos de gallina embrionados	≥ 24 meses y < 18 años	Intranasal
	Cepa similar a A/Thailand/8/2022 (H3N2) (A/Thailand/8/2022, MEDI 370626)			
	Cepa similar a B/Austria/1359417/2021 (B/Austria/1359417/2021, MEDI 355292)			

en la consideración de la efectividad de la vacunación antigripal en el niño es el impacto de la misma en la población no vacunada⁽¹⁷⁾. Tal y como se ha demostrado en varios estudios, la vacunación de los niños sanos interrumpe la cadena de transmisión y protege indirectamente a otros miembros de la comunidad, incluidos aquellos más vulnerables, como los ancianos, personas inmunodeprimidas y menores de 6 meses⁽²¹⁻²³⁾.

Por todo ello, desde el año 2012, la OMS recomienda que los niños de 6 a 59 meses sean considerados una prioridad para esta vacunación⁽²⁴⁾. Algunas comunidades autónomas (Andalucía, Galicia y Murcia) iniciaron la vacunación antigripal en la infancia en la temporada 2022-2023. El 19 de diciembre de 2022, el Ministerio de Sanidad aprobó la

inclusión de la vacunación de los niños de 6-59 meses de edad frente a la gripe para la temporada 2023-2024⁽²⁵⁾. Los productos disponibles en la temporada 2023-24 se resumen en la tabla I⁽²⁶⁾. La pauta consta de una sola dosis a partir de los 6 meses de edad. Como novedad, este año únicamente los menores de 9 años con condiciones de riesgo deberán recibir dos dosis de vacunación antigripal, si es la primera vez que se vacunan.

El éxito de las vacunas depende de su aceptación real. La aceptación de la vacuna antigripal suele ser baja en comparación con otras vacunas sistemáticas; por ello, se han llevado a cabo distintas estrategias encaminadas a mejorar las coberturas. En la temporada 2022-2023, Murcia inició un programa

de vacunación intranasal en pacientes de 2 a 5 años en la escuela. La experiencia tuvo un alto nivel de aceptación por las familias, porque ayudaba a la conciliación laboral, mejorando el acceso a la vacunación⁽²⁷⁾. Otra estrategia se llevó a cabo en Galicia en la temporada 2022-2023, donde se aumentó el acceso a la vacunación a través de centros de vacunación masiva a nivel hospitalario con amplios horarios de apertura, durante los fines de semana y citas electrónicas flexibles, lo que permitió, entre otros factores, que Galicia alcanzase las coberturas vacunales más elevadas en nuestro país⁽²⁸⁾.

Novedades en la vacunación frente al neumococo

S. pneumoniae (neumococo) es una bacteria gram positiva encapsulada de la que se conocen más de 100 serotipos, definidos por su polisacárido capsular. Es la causa más frecuente de neumonía bacteriana en niños⁽³⁴⁾ y produce también otitis, mastoiditis, sepsis o meningitis. A pesar de los avances médicos del último siglo, el uso de las vacunas y la antibioterapia, la neumonía causó, en 2019, 740.180 muertes en menores de 5 años, lo que supone el 14 % de todas las muertes en este grupo de edad, y el 22 % de las mismas en los niños de 1 a 5 años⁽³⁵⁾. Se estima que, en 2019, *S. pneumoniae* provocó medio millón de muertes⁽³⁶⁾.

Dada la altísima carga de morbimortalidad asociada con esta bacteria, la vacunación frente a neumococo ha sido desde el inicio de la vacunología una prioridad⁽³⁵⁾. En España, la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC7V) se comercializó en 2001; posteriormente, se comercializaron, en 2009, la VNC10V y, en 2010, la VNC13V, que incluye los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Estas vacunas se introdujeron de forma heterogénea en las diferentes comunidades autónomas, en muchos casos fuera del calendario vacunal financiado, hasta que en 2015 el Ministerio de Sanidad acordó la introducción de la VNC13V en todas las comunidades antes de finales de 2016⁽³⁷⁾. Además, está disponible la vacuna polisacárida 23V, cuya recomendación estaba limitada a pacientes con factores de riesgo, dado que no produce memoria inmunológica y asocia poca inmunogenicidad en pacientes menores de 2 años.

Está ampliamente demostrada la eficacia de las vacunas neumocócicas conjugadas en la reducción de la enfermedad neumocócica, tanto invasiva como no invasiva⁽³⁸⁾. Esta eficacia

radica, además de en la protección individual, en la protección de grupo que produce. En España, se produjo una reducción mayor del 80 % en enfermedad neumocócica invasiva entre 2009 y 2019 en niños menores de 5 años⁽³⁹⁾. Sin embargo, con la introducción de las diferentes vacunas de neumococo, se ha visto un incremento de enfermedad neumocócica producida por los serotipos no vacunales, la denominada “enfermedad por reemplazo”⁽⁴⁰⁾. Además, la protección clínica frente a algunos serotipos vacunales es menor que frente a otros, y el impacto de la vacuna, por tanto, más limitado^(40,41). En España, en los últimos años, los serotipos más frecuentes son los serotipos 3, 24F y 8⁽³⁹⁾. Por todo ello, la búsqueda de nuevas vacunas que protejan más y mejor contra la enfermedad neumocócica sigue siendo una prioridad en la investigación biomédica.

Desde este año 2024, hay 2 nuevas vacunas conjugadas disponibles frente a neumococo: VNC15V⁽⁴²⁾ y VNC20V⁽⁴³⁾. VNC15V incluye, además de los serotipos incluidos en VNC13V, los serotipos 22F y 33F. VNC20V incluye, además de los incluidos en VNC15V, los serotipos 8, 10A, 11A, 12F y 15B. Se calcula que, en 2018, los serotipos incluidos en estas nuevas vacunas causaron un tercio y dos tercios, respectivamente, de las infecciones neumocócicas en Europa⁽⁴⁰⁾. El título de anticuerpos generado por estas vacunas es similar al generado por la VNC13V, mayor en la VNC15V comparada con la VNC20V, sobre todo en relación al serotipo 3⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, un posible aumento de los serotipos no vacunales tras la introducción de la VNC15V podría tener un efecto negativo en la población, que sería menor con la VNC20V⁽⁴⁵⁾. La elección de VNC15V o VNC20V pivota sobre el potencial efecto clínico diferencial que la mayor inmunogenicidad frente al serotipo 3 de la VNC15V pueda tener, o la mayor cobertura frente a serotipos que la VNC20V aporta. Actualmente, el comité asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda que la vacunación con la VNC13V se sustituya por las nuevas vacunas conjugadas en el lactante sano, aceptando 2 posibles esquemas de vacunación: 2 + 1 (2, 4 y 11 meses) con la VNC15V o 3 + 1 (2, 4, 6 y 11 meses) con la VNC20V. Además, se recomienda una dosis de VNC20V o una pauta secuencial de VNC15V + VNP23V en pacientes de riesgo⁽⁴⁶⁾. Las diferentes comunidades autónomas han optado por diferentes calendarios vacunales respecto al neumococo (Fig. 1 y Tabla II), algunas de ellas incluso manteniendo la VNC13V, por lo que en los próximos años una vigilancia

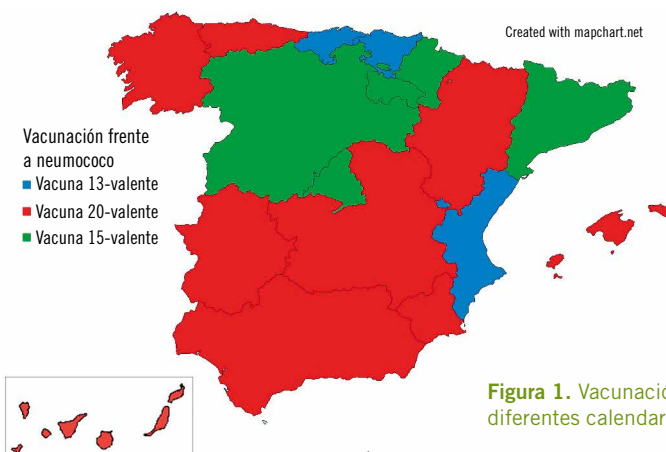


Tabla II. Indicaciones de vacunación frente a neumococo

Población	Vacuna	Pauta
Lactante sano	VNC15V	2 + 1 (2, 4 y 11 meses)
	VNC20V	3 + 1 (2, 4, 6 y 11 meses)
Población de riesgo	VNC20V	1 dosis
	VNC15V + VNP23V	Pauta secuencial

Figura 1. Vacunación frente a neumococo. Comunidades autónomas que han optado por diferentes calendarios vacunales respecto al neumococo. Created with MapChart.net.

epidemiológica exhaustiva será esencial para determinar la pauta vacunal que mejor se adapta a las características de nuestro país. Galicia y Murcia, además de sustituir VNC13V por VNC20V, han incluido de forma pionera una estrategia de rescate de niños en su segundo año de vida con VNC20V, lo que busca una mayor protección directa frente a los nuevos serotipos en ese grupo de edad, y podría acelerar la obtención de efectos indirectos frente a estos serotipos.

Introducción de las vacunas antimeningocócicas en el calendario vacunal

Neisseria meningitidis (meningococo) es una bacteria gram negativa de la que se conocen 12 serogrupos, causando 6 de ellos (A, B, C, W, Y, y X) la mayoría de las infecciones⁽⁴⁷⁾. La enfermedad meningocócica invasiva, en la que se incluyen la sepsis y la meningitis, tiene una elevada morbimortalidad: 1:6 pacientes fallecen y 1:5 de los supervivientes presenta secuelas⁽⁴⁷⁾. La distribución de los diferentes serogrupos varía en las diferentes áreas geográficas, siendo en Europa los serogrupos C y B los principales causantes de infección previa al inicio de la vacunación⁽⁴⁸⁾. En 2014, tras la introducción de la vacuna frente al serogrupo C en un gran número de países europeos, el serogrupo B era el responsable del 74 % de los casos de enfermedad meningocócica invasiva⁽⁴⁸⁾. En España, la situación es similar, produciendo el serogrupo B la mayoría de las infecciones meningocócicas en los últimos años⁽⁴⁹⁾. En la última década, se ha observado un aumento de enfermedad meningocócica causada por serotipos W e Y, principalmente entre adolescentes y personas de edad avanzada, y con presentaciones clínicas atípicas, como la afectación abdominal^(49,50).

En España disponemos, actualmente, de varias vacunas frente a meningococo:

- Vacuna frente a meningococo C: la primera, frente al serogrupo C, se introdujo en el año 2000 con una pauta a los 2, 4 y 6 meses. Posteriormente, se añadió una dosis de refuerzo al año de vida al ver que la reducción inicial en enfermedad meningocócica invasiva caía con el paso de los años⁽⁵¹⁾, y una dosis adicional en el adolescente. La enfermedad meningocócica por meningococo C se ha reducido de forma notable en nuestro país, siendo anecdótica en los últimos años, con 4 casos en lo que llevamos de 2024⁽⁴⁹⁾.
- Vacuna frente a meningococo B: desde 2015, en España está disponible para su venta al público la vacuna frente a meningococo B. Existen 2 vacunas disponibles frente al serogrupo B: Bexsero® (GSK), autorizada a partir de los 2 meses, y Trumemba® (Pfizer), a partir de los 10 años. En el caso de Bexsero®, se ha demostrado una eficacia >90 % en la reducción de la infección meningocócica invasiva por serogrupo B en regiones con amplias coberturas⁽⁵²⁾, y la reducción de la infección meningocócica por otros serogrupos en pacientes vacunados^(53,54). A pesar de que inicialmente no fuera recomendada por el Ministerio de Sanidad en nuestro país en lactantes sanos, por no ser considerada una medida coste-efectiva⁽⁵⁵⁾, las comunidades autónomas la fueron introduciendo desde 2019 de forma progresiva en sus calendarios vacunales y, desde 2023, está financiada a nivel nacional en pauta 2+1 en lactantes, en todas las comunidades autónomas.

- Vacuna tetravalente frente a meningococo A, C, W e Y: las vacunas meningocócicas tetravalentes contra los serogrupos ACWY están disponibles para su venta en farmacias desde 2017. Hay 3, todas conjugadas, 2 con toxoide tetánico (MenQuadfi y Nimenrix) y otra con toxoide diftérico (Menveo). Nimenrix está autorizada a partir de las 6 semanas, MenQuadfi a partir de los 12 meses y Menveo de los 2 años. El componente “C” de estas vacunas tetravalentes es equivalente en cuanto a la generación de inmunidad a las vacunas monovalentes, y puede sustituirlas en las pautas vacunales. Aunque los estudios de eficacia de estas vacunas son escasos, dada la baja incidencia actual de enfermedad meningocócica, se han podido demostrar niveles de anticuerpos altos tras la vacunación, con una disminución progresiva durante el primer año y una rápida respuesta tras las dosis de refuerzo, con títulos aceptables en los siguientes 5 años⁽⁴⁶⁾. Sí que se ha demostrado una disminución de enfermedad meningocócica por serogrupo W tras la introducción de la vacunación^(49,56). Esta vacuna está recomendada por la Asociación Española de Pediatría (AEP) con una pauta 1+1 (en vacunación sistemática), con otra dosis a los 12 años⁽⁵²⁾. Sin embargo, está implementada de forma desigual en el territorio nacional (Fig. 2) y, únicamente, la mitad de las comunidades autónomas siguen las recomendaciones de la AEP. Galicia fue pionera en la sustitución de la vacuna monovalente frente a meningococo C por la vacuna tetravalente, incluida la dosis de lactante, en una pauta de 4 meses-12 meses-12 años, esquema que ha sido incorporado ya por otras comunidades autónomas.
- Vacuna pentavalente frente a A, B, C, W e Y: actualmente está en desarrollo una vacuna meningocócica pentavalente (ABCWY) y otra acaba de ser autorizada en adolescentes por la FDA y EMA: Penbraya® (Pfizer), a partir de los 10 años de edad y que, de acuerdo a su desarrollo clínico, genera una inmunidad similar a la administración por separado de la vacuna tetravalente y la vacuna contra meningococo B, con un perfil de seguridad comparable, y que podría facilitar el cumplimiento del calendario vacunal⁽⁵³⁾. Esta vacuna no se ha incorporado a ningún calendario vacunal en Europa todavía, pero sí forma parte ya del calendario vacunal americano.

En nuestro país se ha conseguido, en gran medida, gracias al desarrollo e implementación de las vacunas frente a meningococo, una reducción significativa de los casos de enfermedad meningocócica, de 1.300 casos en 1999⁽⁵⁴⁾ a 198 casos durante el año 2024 (hasta el 3 de noviembre)⁽⁴⁹⁾. A pesar de esta baja incidencia, la tasa de letalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo cercana al 10 %⁽⁴⁹⁾, cifra que permanece estable desde hace décadas a pesar de los avances en detección precoz y tratamiento, por lo que es esencial continuar trabajando para optimizar la protección frente a esta enfermedad. En ese sentido, el siguiente paso lógico, en un contexto de avance hacia una España libre de meningitis, de acuerdo al plan 2030 establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), debería ser la vacunación del adolescente frente al meningococo B.

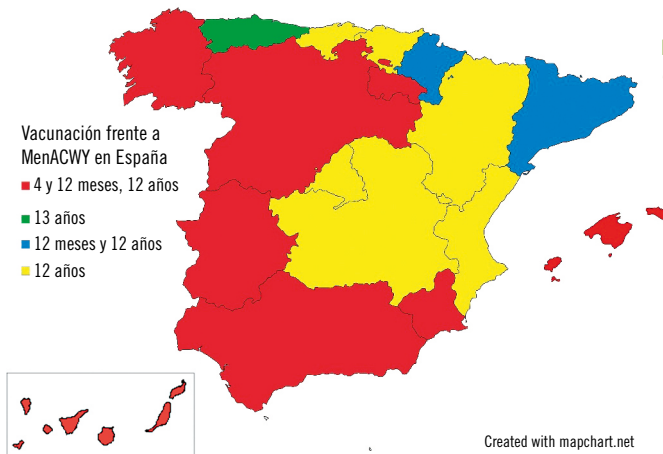


Figura 2. Vacunación frente a MenACWY en España.
Created with MapChart.net.

¿Qué hay de nuevo en la vacunación frente al VPH?

El virus del papiloma humano (VPH) es la causa más frecuente de infección de transmisión sexual (ITS) en el mundo. La relación causal existente entre el VPH y el cáncer de cuello uterino está plenamente establecida en función de evidencias epidemiológicas, microbiológicas, anatomopatológicas y estudios moleculares de alta sensibilidad⁽⁵⁷⁾. Se puede afirmar que la infección por VPH es la causa necesaria, aunque no suficiente. El VPH está implicado también en el desarrollo de otros cánceres perineales (vulva, vagina, ano), así como en cánceres de cabeza y cuello⁽⁵⁷⁾.

En la actualidad, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres en el mundo, causa unas 350.000 muertes (el 90 % de ellas en países de ingresos bajos o medios), y más del 95 % de los casos está causado por tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH), de transmisión sexual⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Eliminar el cáncer de cuello de

útero, es el objetivo global, capitaneado por la OMS⁽⁶¹⁾, y la vacunación sistemática frente al VPH, la piedra angular para lograrlo.

Las vacunas frente al VPH se autorizaron en España en octubre de 2007 y se incluyeron en los calendarios de las comunidades autónomas a lo largo de 2008. Sin embargo, no se incluyó la vacunación de varones en los calendarios oficiales hasta el año 2023⁽⁶²⁾. Esta es una novedad relevante y necesaria, puesto que la prevalencia de infección por VPH es mayor y más constante en varones⁽⁶³⁾ y hay varias razones que sustentan y apoyan la vacunación de varones al igual que en mujeres⁽⁶⁴⁾:

1. Fracción importante de casos en el varón de patología oncológica relacionada con el VPH. En nuestro medio, de todos los casos de patología oncológica relacionada con el VPH, una cuarta parte corresponde al varón.
2. El cáncer de cabeza y cuello y el cáncer anal están en aumento, sobre todo en varones.
3. El cáncer de cabeza y cuello está relacionado con el VPH.
4. No existen medidas alternativas de cribado del cáncer relacionado con VPH en varones (pene, anal, cabeza y cuello), como por el contrario ocurre con el cáncer de cérvix en mujeres.
5. La carga de enfermedad no oncológica en el varón también es considerable, ya que la mitad de los casos de verrugas genitales se dan en el varón.
6. La protección de grupo generada con la vacunación solo de chicas es incompleta para el varón.

Tabla III. Indicaciones de vacunación frente al VPH

Población	Número de dosis	
Vacunación sistemática de niñas y niños a los 12 años	1 dosis	
Captación de hombres y mujeres no vacunados hasta los 18 años (incluidos)	1 dosis	
Personas no vacunadas con determinadas situaciones de riesgo hasta los 45 años	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres	1 dosis en menores de 25 años
	Prostitución	2 dosis separadas 6 meses entre sí a partir de 26 años
	Síndrome de WHIM	
	VIH	
	Trasplante de órgano sólido	Tres dosis con pauta 0-1/2-6 meses
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	En pacientes con síndrome de WHIM debe incluir serotipos 6 y 11	
Cualquier situación de inmunosupresión que coexista con recomendaciones anteriores		
Mujeres, independientemente de la edad, que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+)	Tres dosis con pauta 0-1/2-6 meses La vacunación se realizará preferentemente antes del tratamiento de la lesión o, si no es posible, cuanto antes después de finalizar el tratamiento	

7. Mejora la protección de grupo en la mujer.
8. Ayuda a la erradicación global de la infección por el VPH.
9. Igualdad-equidad sexual: si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético incluir a ambos sexos en las recomendaciones.
10. Actualmente, las vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad, y hay 61 países que tienen incluida la vacunación sistemática frente al VPH en varones.

La segunda novedad es un avance relacionado con la efectividad de una dosis única de la vacuna contra el VPH y la planificación global para la eliminación del cáncer de cuello uterino mediante esta estrategia. En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que la vacuna contra el VPH podría usarse con una dosis única en personas de 9 a 20 años de edad fuera de ficha técnica⁽⁶⁵⁾. El primer país en aplicarlo fue Cabo Verde⁽⁶⁶⁾ en 2022. En el mismo año, el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI) en Reino Unido (UK)⁽⁶⁷⁾ también indicó que los menores de 25 años recibirían una dosis única y, a principios de 2023, Australia pasó a un esquema de dosis única⁽⁶⁸⁾ en los menores de 26 años (excepto en caso de inmunodepresión). Los estudios científicos que evalúan el potencial de protección contra el VPH con una sola dosis son prometedores, siguen en curso y generando datos^(66,69-75); por lo que otros países están utilizando actualmente un programa de dosis única o planean hacer la transición, incluidos varios programas de países financiados por GAVI⁽⁷⁶⁾, buscando una mejora sustancial de la aceptación de la vacunación y de sus costes. De hecho, recientemente, un amplio conjunto de entidades involucradas en la lucha contra el cáncer de cérvix ha firmado una declaración⁽⁷⁷⁾ llamando la atención sobre el potencial de la pauta de una sola dosis como elemento clave en salud pública.

España, se ha sumado a los países que recomiendan una dosis única. De manera que, según la actualización de vacunación frente al VPH realizada por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (julio 2024)⁽⁷⁸⁾, recomiendan un esquema de vacunación que se resume en la tabla III, y que las diferentes comunidades autónomas irán incorporando de manera progresiva en sus calendarios.

Conclusiones

Las principales novedades en inmunización descritas en este artículo quedan resumidas en la tabla IV. Gracias a los avances científicos, al desarrollo de nuevos candidatos vacunales y anticuerpos monoclonales, a la robusta evidencia de uso en vida real, a las recomendaciones de diversas sociedades científicas, al trabajo de la Ponencia de Vacunas y, de manera muy importante, a la labor de los pediatras españoles, el calendario español de inmunizaciones es cada vez más amplio y completo. Sin embargo, aún hay espacio para la mejora mediante la introducción progresiva de nuevas vacunas y la homogeneización de calendarios vacunales en todo el territorio nacional, consiguiendo que la protección, tanto individual como de la población, no dependa de la voluntad y posibilidad de adquisición de las vacunas por parte de los padres.

Tabla IV. Resumen de las principales novedades en inmunización

Vacuna/ Inmunización	Pauta
Nirsevimab (monoclonal frente a VRS)	1 dosis al nacimiento en los nacidos durante la temporada
	Recaptación de menores de 6 meses al inicio de la temporada
	Vacunación con dos dosis a pacientes de alto riesgo <24 meses durante la temporada
	Vacunación en prematuros <35 semanas en su primer año de vida
Gripe	Vacunación universal en mayores de 6 meses y menores de 5 años
	Introducción de la vacuna atenuada intranasal de los 2 a los 5 años
Neumococo	Introducción de la vacuna 15-valente en pauta 2+1 o 20-valente en pauta 3+1 durante el primer año de vida en sustitución de la vacuna 13-valente
	Vacunación secuencial 15-valente + 23 valente o únicamente de 20-valente en niños de riesgo
Meningococo	Vacunación frente a meningococo B en pauta 2+1 durante el primer año de vida
	Vacunación frente a meningococo ACWY en pauta 1+1 en el primer año de vida y a los 12 años (Galicia, Castilla y León, Extremadura, La Rioja, Canarias, Murcia y Baleares)
VPH-9	Vacunación con una única dosis a los 12 años en ambos sexos

Será importante evaluar el impacto de las nuevas medidas de vacunación y, en cualquier caso, dadas las diferencias reales que existen entre los calendarios vacunales en las diferentes comunidades autónomas, analizar el posible efecto diferencial de los distintos esquemas adoptados.

Declaración de intereses

Federico Martinón Torres ha actuado como investigador principal en ensayos clínicos aleatorizados de Ablynx, Abbot, Seqirus, Sanofi Pasteur, MSD, Sanofi Pasteur, Cubist, Wyeth, Merck, Pfizer, Roche, Regeneron, Jansen, Medimmune, Novavax, Novartis y GSK, con honorarios pagados a su institución. Federico Martinón Torres reporta una relación con GSK Vaccines SRL que incluye: consultoría o asesoría. Federico Martinón Torres reporta una relación con Pfizer Inc que incluye: consultoría o asesoría. Federico Martinón Torres reporta una relación con Sanofi Pasteur Inc que incluye: consultoría o asesoría. Federico Martinón Torres reporta una relación con Janssen Pharmaceuticals Inc que incluye: consultoría o asesoría. Federico Martinón Torres reporta una relación con MSD

que incluye: consultoría o asesoría. Federico Martín Torres reporta una relación con Seqirus Pty Ltd que incluye: consultoría o asesoría. Irene Rivero Calle ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi Pasteur, como subinvestigadora en ensayos clínicos de vacunas de Abbot, AstraZeneca, Enanta, Gilead, GlaxoSmithKline, HIPRA, Janssen, Medimmune, Merck, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Reviral, Roche, Sanofi y Seqirus; y como consultora en Advisory Board de GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi. Además, es miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Los autores restantes declaran que no tienen intereses financieros o personales que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido soporte del Convenio entre la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia y GENVIP-IDIS-2021-2024 (SERGAS-IDIS March 2021; Spain). Además, las actividades de los autores han sido parcialmente financiadas a través de: i) ISCIII: ReSVinext: PI16/01569, Enterogen: PI19/01090, OMI-COVI-VAC: PI22/00406 (F.M.-T.), cofinanciados FEDER, y ii) Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CB21/06/00103; to F.M.-T.).

Bibliografía

- Comité Asesor de Vacunas AEP. Calendarios de inmunización en España. 2024. En: Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Cap. 7. Disponible en <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7#3>.
- Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological Lessons from Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development. *Immunity*. 2019; 51: 429-42.
- Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023; 11: 341-53.
- Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022; 386: 837-46.
- Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med*. 2017; 9: eaaj1928.
- Andina Martínez D, Claret Teruel G, Gijón Mediavilla M, Cámara Otegui A, Baños López L, De Miguel Lavisier B, et al. Nirsevimab and Acute Bronchiolitis Episodes in Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics*. 2024; 154: e2024066584.
- Mazagatos C, Mendioroz J, Rumayor MB, Gallardo García V, Álvarez Río V, Cebollada Gracia AD, et al. Estimated Impact of Nirsevimab on the Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infections Requiring Hospital Admission in Children < 1 Year, Weeks 40, 2023, to 8, 2024, Spain. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18: e13294.
- Mallah N, Ares-Gómez S, Pardo-Seco J, Malvar-Pintos A, Santiago-Pérez MI, Pérez-Martínez O, et al. Assessment of effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab for prevention of hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants. The NIRSE-GAL study protocol. *Hum Vaccines Immunother*. 2024; 20: 2348135.
- Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1451-64.
- Snape MD, Ghamloush SS, Chen GL, Dhar R, Mithani R, Righi V, et al. 2655. Phase 1 Safety and Immunogenicity Results of Two Investigational mRNA Vaccines, mRNA-1345, a Respiratory Syncytial Virus Vaccine, and mRNA-1653, a Human Metapneumovirus and Parainfluenza Virus Type 3 Combination Vaccine in Seropositive Young Children. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10: ofad500.2266.
- Karron RA, Luongo C, Woods S, Oliva J, Collins PL, Buchholz UJ, et al. Evaluation of the Live-Attenuated Intranasal Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine RSV/6120/ΔNS2/1030s in RSV-Seronegative Young Children. *J Infect Dis*. 2024; 229: 346-54.
- Anushua Sinha. Clesrovimab (MK-1654): Pediatric Clinical Program. Presentation to the Advisory Committee on Immunization Practices. 2024.
- WHO. Influenza (Seasonal). 2023. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8: e497-510.
- Giacchetta I, Primieri C, Cavalieri R, Domnich A, De Waure C. The burden of seasonal influenza in Italy: A systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and mortality. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022; 16: 351-65.
- CDC. Influenza-associated pediatric mortality. 2024. Disponible en: <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/pepflooddeath.html>.
- Comité Asesor de Vacunas AEP. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2024-25. 2024. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/recomendaciones-de-vacunacion-frente-la-gripe-2024-25>.
- Aristegui Fernández J. Gripe en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 694-701. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-12/gripe-en-pediatria/>.
- Trombetta CM, Kistner O, Montomoli E, Viviani S, Marchi S. Influenza Viruses and Vaccines: The Role of Vaccine Effectiveness Studies for Evaluation of the Benefits of Influenza Vaccines. *Vaccines*. 2022; 10: 714.
- Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021; 11: a038430.
- Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afryie C, Van Aalst R, Chit A, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020; 38: 2893-903.
- Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: 1722-32.
- Sugaya N, Takeuchi Y. Mass Vaccination of Schoolchildren against Influenza and Its Impact on the Influenza-Associated Mortality Rate among Children in Japan. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 939-47.
- WHO. WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-seasonal-influenza-vaccination-recommendations-during-the-covid-19-pandemic>.
- Ministerio de Sanidad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2022. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe en población infantil de 6 a 59 meses. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_poblacionInfantil.pdf.

26. Comité Asesor de Vacunas AEP. Gripe. 2024. En: Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Cap. 26. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-26>.
27. Zornoza Moreno M, Pérez-Martín J, Robles Mañueco M. Parents and teachers' perspectives on a school-located influenza vaccination program: A pilot study in the Region of Murcia, Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 2024; 20: 2328406.
28. Ares-Gómez S, Mallah N, Pardo-Seco J, Nartallo-Penas V, Mirás-Carballal S, Rodríguez-Tenreiro-Sánchez C, et al. Improving Influenza Vaccine Acceptance in Children Leveraging on COVID-19 Vaccination Lessons. *Arch Bronconeumol*. 2023; 59: 531-3.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Flucelvax Tetra suspensión inyectable en jeringa precargada. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181325001/FT_1181325001.html.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Fluarix Tetra suspensión inyectable en jeringa precargada. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78568/FT_78568.html.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Influvac Tetra suspensión inyectable en jeringa precargada. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82600/FT_82600.html.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Vaxigrip Tetra suspensión inyectable en jeringa precargada. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81098/FT_81098.html.
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Fluenz suspensión para pulverización nasal. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241816001/FT_1241816001.html.
34. Bénet T, Sánchez Picot V, Messaoudi M, Chou M, Eap T, Wang J, et al. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 604-12.
35. WHO. Pneumonia in children. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
36. Ikuta KS, Swetschinski LR, Robles Aguilar G, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2022; 400: 2221-48.
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de Trabajo Vacunación frente a neumococo en GR 2015, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. 2015. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf.
38. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SplDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022; 40: 3963-74.
39. De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e3778-87.
40. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022; 28: 137-8.
41. Hernández S, Moraga-Llop F, Díaz A, De Sevilla MF, Ciruela P, Muñoz-Almagro C, et al. Failures of 13-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in Age-Appropriately Vaccinated Children 2-59 Months of Age, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26: 1147-55.
42. EMA. Vaxneuvance. 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance>.
43. EMA. Prevenar 20 (previously Apexxnar). 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20>.
44. Ryman J, Sachs JR, Yee KL, Banniettis N, Weaver J, Weiss T. Predicted serotype-specific effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 against invasive pneumococcal disease in children. *Expert Rev Vaccines*. 2024; 23: 60-8.
45. Choi YH, Bertran M, Litt DJ, Ladhani SN, Miller E. Potential impact of replacing the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with 15-valent or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in the 1 + 1 infant schedule in England: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2024; 9: e654-63.
46. Álvarez García FJ, Iofrió De Arce A, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Montesdeoca Melián A, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Pediatricians: 2024 recommendations. *An Pediatría Engl Ed*. 2024; 100: 34-45.
47. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020; 81: 483-98.
48. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine*. 2017; 35: 2034-41.
49. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Informe semanal de vigilancia epidemiológica en España nº 46. 2024. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/is_n-46-20241112_web-1.
50. Taha S, Deghmane AE, Taha MK. Recent increase in atypical presentations of invasive meningococcal disease in France. *BMC Infect Dis*. 2024; 24: 640.
51. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo SD. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005; 23: 4097-100.
52. Martínón-Torres F, Serra L, Safadi MAP. Protecting the most vulnerable age group: a review of MenACWY-TT immunogenicity and safety in infants. *Expert Rev Vaccines*. 2020; 19: 313-25.
53. Peterson J, Drazan D, Czajka H, Maguire J, Pregaldien JL, Seppä Ii, et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent meningococcal ABCWY vaccine in adolescents and young adults: an observer-blind, active-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23: 1370-82.
54. Navarro García R, Conde Rodelgo V, Herce Garraleta P, De Llano Reguera J, Gelardo Guirao MD. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Centro Nacional de Epidemiología (CNE). 2002. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/4977>.
55. Ministerio de Sanidad. Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB_2022.pdf.
56. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e609-19.
57. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1340-8.

58. Markowitz LE, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccination. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2023; 388: 1790-8.
59. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* 2023; 11: e197-206.
60. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-49.
61. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. WHO Publications; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
62. Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida_2023.pdf.
63. Giuliano AR, Salmon D. The Case for a Gender-Neutral (Universal) Human Papillomavirus Vaccination Policy in the United States: Point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 805-8.
64. Comité Asesor de Vacunas AEP. Virus del Papiloma Humano. 2024. En: Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Cap. 42. Disponible en: <https://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-42>.
65. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record.* 2022; 97(50): 645-72.
66. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine.* 2018; 36: 4774-82.
67. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>.
68. Mark Butler MP, Department of Health and Aged Care. Change to single dose HPV vaccine. 2023. Disponible en: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/change-to-single-dose-hpv-vaccine>.
69. Baisley K, Kemp TJ, Kreimer AR, Basu P, Changalucha J, Hildesheim A, et al. Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2022; 10: e1485-93.
70. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evid.* 2022; 1. EVIDoa2100056. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/evidoa2100056>.
71. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nat Med.* 2023; 29: 3224-32.
72. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, Pinto L, Mutani P, Indangasi J, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health.* 2022; 10: e1473-84.
73. Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, et al. Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine.* 2023; 41: 236-45.
74. KEMRI. Single-Dose HPV Vaccine Highly Efficacious over three years, New Study Finds (NCT03675256). 2023. Disponible en: <https://www.kemri.go.ke/single-dose-hpv-vaccine-highly-efficacious-over-three-years-new-study-finds/>.
75. Man I, Georges D, De Carvalho TM, Ray Saraswati L, Bhandari P, Kataria I, et al. Evidence-based impact projections of single-dose human papillomavirus vaccination in India: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 1419-29.
76. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine.* 2018; 36: 4823-9.
77. PATH, Cervical Cancer Action for Elimination (CCAIE), The Clinton Health Access Initiative, Inc. (CHAI), The Geneva Learning Foundation (TGLF), The Global Health Advocacy Incubator (GHAI), The International Vaccine Access Center, et al. A statement on the potential to reach more girls with one dose of HPV vaccines. 2023. Disponible en: https://media.path.org/documents/Reach_more_girls_with_one_dose_of_HPV_vaccines_WHA3.pdf.
78. Ministerio de Sanidad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_recomendaciones_vacunacion_estrategia1dosis.pdf.



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Diagnóstico en la enfermedad hepática

M.J. Quiles Blanco, L. Fernández Tomé

Facultativo Especialista Adjunto. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

Las enfermedades hepáticas en la infancia abarcan una amplia gama de patologías, que incluyen: colestasis, enfermedades metabólicas, autoinmunes, fibroquísticas, tumores e infecciones. El diagnóstico se basa en una anamnesis detallada y pruebas complementarias que permiten identificar la enfermedad, evaluar su pronóstico y respuesta al tratamiento. Las pruebas de laboratorio son fundamentales para detectar daño hepático, insuficiencia hepática o estudiar un paciente con colestasis. Los marcadores utilizados principalmente incluyen transaminasas AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), bilirrubina, GGT (gamma-glutamyl transferasa) y la coagulación como marcador de función hepática. Además, las técnicas de imagen y los estudios genéticos complementan el diagnóstico, permitiendo un manejo integral. El pediatra en Atención Primaria juega un papel crucial en la detección temprana y seguimiento de estas patologías, como en la ictericia prolongada o hipertransaminasemia persistente.

Abstract

Liver diseases in childhood encompass a wide range of conditions, including cholestasis, metabolic, autoimmune, fibro-cystic diseases, tumors, and infections. Diagnosis begins with a thorough medical history and complementary tests, allowing for disease identification, prognosis evaluation, and treatment response monitoring. Laboratory tests are essential to detect liver damage, liver failure, or cholestasis. Key markers include transaminases AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), bilirubin, GGT (gamma-glutamyl transferase) and clotting. Additionally, imaging techniques and genetic studies complement the diagnostic approach, enabling comprehensive management. Primary care pediatricians play a vital role in the early detection and follow-up of these conditions, such as prolonged jaundice or persistent hypertransaminasemia.

Palabras clave: Enfermedad hepática; Colestasis; Hipertensión portal; Daño hepático; Infecciones.

Key words: Liver disease; Cholestasis; Portal hypertension; Liver damage; Infections.

Introducción

Las enfermedades hepáticas en la infancia son muy diversas. Las podemos dividir en grandes grupos: colestasis, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades fibroquísticas, tumores

o infecciones⁽¹⁾. El diagnóstico siempre comienza con la historia clínica, añadiendo después las pruebas complementarias pertinentes. Estos test diagnósticos nos permiten realizar un despistaje de la enfermedad hepática, evaluar su pronóstico y su respuesta a tratamiento una vez se ha instaurado.

Historia clínica

La anamnesis completa y detallada es esencial para orientar el diagnóstico en pacientes con sospecha de enfermedad hepática, incluyendo antecedentes personales, familiares y gestacionales. La exploración física busca signos clínicos, como hepatoesplenomegalia o estigmas de hepatopatía.

La anamnesis detallada será fundamental para orientar las pruebas necesarias en un paciente con sospecha de hepatopatía: historia clínica completa con antecedentes personales y familiares, historia gestacional, ecografías y analíticas prenatales, tipo de parto, necesidad de reanimación, peso al nacer, cribado metabólico, auditivo,

OBJETIVOS

- Identificar y evaluar signos clínicos en la enfermedad hepática en el niño y realizar una anamnesis dirigida. Además, aprender qué pruebas solicitar según la sospecha.
- Interpretar resultados de pruebas de laboratorio para enfocar el diagnóstico de un niño con sospecha de hepatopatía.
- Establecer criterios de gravedad que impliquen referencia a un centro especializado, principalmente conocer e identificar los signos de alarma (encefalopatía, coagulopatía, hipertensión portal).

Autora de correspondencia: mjose.quiles@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.3>

Tabla I. Causas de hiperbilirrubinemia

Hiperbilirrubinemia no conjugada

- Mayor producción: anemia hemolítica, hematoma gigante y eritropoyesis ineficaz
- Alteración de la conjugación: ictericia fisiológica del recién nacido, síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar e hipotiroidismo

Hiperbilirrubinemia conjugada

- Alteraciones en la excreción: colestasis neonatal, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, nutrición parenteral y colestasis gravídica
- Obstrucción biliar: atresia de vía biliar y quiste de colédoco
- Defectos genéticos: síndrome de Alagille y déficit de alfa-1 antitripsina
- Otros: medicamentos, tóxicos, hepatitis, cirrosis y colangitis esclerosante primaria

curva pondoestatural, aversiones en la diversificación alimentaria y desarrollo psicomotor. Además, es importante conocer si existe antecedente de tratamiento farmacológico o productos de herbolario u homeopatía.

En cuanto a antecedentes familiares, se valorará la presencia de autoinmunidad en la familia, antecedentes obstétricos (prurito gestacional), antecedentes de malformaciones o muertes fetales, consanguinidad, cálculos o quistes en la familia, entre otros. Se deben orientar las preguntas según la sospecha.

Sobre la exploración física, destacar que en la hepatopatía crónica los signos clínicos aparecen tarde y no son específicos de una enfermedad concreta. La ictericia se observa en la hiperbilirrubinemia; a partir de 3 mg/dL se hace evidente en escleras. Las causas son diversas y no siempre tienen que ver

con enfermedad hepática (Tabla I). La eritrosis palmar o palmas hepáticas es un eritema punteado en las yemas de los dedos y en la región tenar e hipotenar por vasodilatación (Fig. 1). Las arañas vasculares pueden localizarse en cara, abdomen o dorso de las manos (Fig. 2). Datos de desarrollo de hipertensión portal, como complicación de la enfermedad, son: la detección de circulación colateral (vasos distendidos y marcados en hipocondrio y abdomen) y hepato o esplenomegalia (Fig. 3). Algunos pacientes, en la evolución de una hepatopatía avanzada, pueden presentar ascitis y acropaquias por la existencia de *shunts* arteriovenosos intrapulmonares. Los xantomas son depósitos de lípidos en cara y zonas de extensión, se ven en colestasis graves junto con lesiones de rascado por prurito⁽²⁾. Algunas enfermedades pueden presentar un fenotipo concreto (síndrome de Alagille, infecciones TORCH, hipopituitarismo, síndrome de Zellweger, trastornos de glicosilación) o presencia de soplo cardíaco. El 10 % de los pacientes con atresia de vía biliar pueden asociar *situs inversus* (formas “sindrómicas”), pudiendo variar la auscultación. La acantosis nigricans es un hallazgo frecuente en niños con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). La encefalopatía



Figura 1. La eritrosis palmar o palmas hepáticas es un eritema punteado en las yemas de los dedos y en las regiones tenar e hipotenar por vasodilatación.



Figura 2. Spider. Las arañas vasculares pueden localizarse en cara, abdomen o dorso de las manos.



Figura 3. Ascitis e ictericia junto con otros datos de hepatopatía crónica grave, como circulación colateral en paciente con atresia de vía biliar sin restablecimiento de flujo tras Kasai.

hepática es difícil de valorar, sobre todo en niños de menor edad; inicialmente, consiste en cambios sutiles en el comportamiento, pero a medida que avanza será más evidente la somnolencia y, en estadios finales, coma arreactivo. Se da en situaciones de fallo hepático agudo en niños previamente sanos o en hepatopatías crónicas que sufren una descompensación, como puede ser un episodio de sangrado digestivo o infección.

La hepatomegalia puede estar presente en enfermedades hepáticas y extrahepáticas. Los mecanismos etiopatogénicos implicados son: inflamación (infección, autoinmunidad), depósito (glucogenosis, obesidad), infiltración, congestión vascular y la obstrucción biliar.

La esplenomegalia se detecta en enfermedades que han desarrollado hipertensión portal, como hepatitis autoinmune, obstrucción extrahepática al flujo portal (cavernoma) o en enfermedades de depósito (glucogenosis y enfermedades lisosomales).

Laboratorio

El hígado realiza funciones clave en síntesis, almacenamiento y depuración, y su evaluación frecuentemente comienza con análisis que pueden ser inespecíficos. En Pediatría, es importante interpretar los valores en función de la edad.

El hígado es un órgano envuelto en importantes funciones en el organismo: síntesis, almacenamiento, excreción y depuración de numerosas sustancias. El diagnóstico de las enfermedades hepáticas comienza muchas veces en una extracción analítica donde poder valorar todas ellas. Cualquier parámetro analítico alterado debe ser analizado en el contexto concreto del paciente. En general, son inespecíficos y no determinan el tipo de hepatopatía, incluso un paciente con hepatopatía crónica se puede presentar con transaminasas normales. Otra posibilidad es la detección de una enfermedad sistémica sin implicación del hígado, aunque presente alteración en bioquímica hepática, como ocurre en situaciones de *shock* o hipoperfusión sistémica o en las infecciones respiratorias tan frecuentes en la infancia.

Es fundamental en Pediatría disponer de correctas referencias por edad para todos los parámetros analizados, por ejemplo: un neonato puede tener hasta cinco veces elevada la GGT sobre el límite del valor normal⁽³⁾.

Clásicamente, los parámetros que pueden ser analizados se clasifican según la información que dan sobre cómo está el hígado: si existe daño hepático, si hay insuficiencia hepática o si hay colestasis.

Daño hepático

Las transaminasas AST y ALT son enzimas hepáticas clave para evaluar el daño en el hígado; AST también se encuentra en otros tejidos, por lo que su elevación no es específica de daño hepático. ALT es más específica del hígado, y el análisis conjunto de ambas ayuda a identificar la causa y severidad del daño.

Transaminasas

Las transaminasas son enzimas intracelulares que catalizan la transferencia del grupo alfa-amino (NH₂) de aminoácidos aminados (AST: ácido

aspártico, ALT: alanina) al grupo alfa-ceto del ácido cetoglutárico.

AST se encuentra en más células además de en el hígado: músculo, corazón, riñón, páncreas, cerebro, leucocitos y eritrocitos. La elevación de AST, por tanto, no es específica y en el diagnóstico diferencial se debe solicitar creatinofosfoquinasa (CPK) para discriminar el origen muscular de la elevación de AST (si está elevada la CPK, sospecharemos esfuerzo físico excesivo o distrofia muscular, entre otros), o haptoglobina y LDH (lactato deshidrogenasa) por si es de origen eritrocitario.

La enzima ALT es más específica, se encuentra en el citosol del hepatocito. Ambas se deben estudiar de forma conjunta, ya que la proporción entre ambas puede orientar sobre la causa subyacente. AST está presente, además de en el citosol, en la mitocondria del hepatocito; su elevación puede implicar necrosis más grave. Una relación de transaminasas “invertidas” (AST mayor que ALT) indica un daño hepático más profundo.

Existen tablas con percentiles y variabilidad por sexo, pero en la práctica clínica se suele usar un punto de corte de 45 UI/L. No obstante, no hay una relación directa entre la cifra de transaminasas y la gravedad de la enfermedad subyacente. Las transaminasas se liberan a sangre tras el daño en la membrana del hepatocito y hay una mala relación entre el grado de necrosis en biopsias hepáticas y la elevación de transaminasas obtenidas.

El diagnóstico diferencial de una hipertransaminasemia asintomática incluirá: enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina, hepatitis virales, tóxicos, enfermedad autoinmune y fructosemia (Tabla II).

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es la causa más frecuente de enfermedad hepática en niños en EE.UU., dado el auge de la obesidad infantil: es importante su diagnóstico y seguimiento precoz por su alta prevalencia y su buena evolución con tratamiento

Tabla II. Causas de hipertransaminasemia*

HEPÁTICAS

- Infecciosas
 - Virus hepatotropos (hepatitis): VHA/VHB/VHC/VHE
 - Reactivas: virus intestinales/respiratorios, citomegalovirus y Epstein Barr
 - Bacterianas: infección de tracto urinario y salmonella
- Autoinmune
- Metabólicas: déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, fructosemia y tirosinemia
- Vasculares: trombosis portal, shunts, síndrome de Budd Chiari y congestivas (cardiopatía con insuficiencia cardíaca derecha)
- Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)
- Asociadas a enfermedad sistémica: celíaca, fibrosis quística y hematológicas
- Tóxicos
 - Fármacos: dosis-dependiente (paracetamol, valproico, fluconazol) o no dosis-dependiente (hipersensibilidad o variabilidad del citocromo P450)
 - Herbolarios/plantas: hierba de San Juan, genciana y setas
 - Drogas: cocaína, éxtasis y pegamento

EXTRAHEPÁTICAS

- Enfermedad muscular: miositis, traumatismo y quemadura extensa
- Hemólisis
- Alteraciones tiroideas y suprarrenales

SIGNOS DE GRAVEDAD

- Elevaciones >10 veces el valor normal de transaminasas
- Coagulopatía: INR >1,5 con encefalopatía o INR >2 sin encefalopatía
- Datos de hipertensión portal: esplenomegalia (analíticamente trombopenia), varices o circulación colateral en ecografía y ascitis
- Ictericia y/o aumento de GGT (gamma-glutaminal transferasa)

*En *negrita*, las causas principales. INR: Índice Internacional Normalizado; representa una manera de estandarizar los resultados del tiempo de protrombina, sin importar el método de análisis.

Tabla III. Diagnóstico diferencial en la esteatosis hepática pediátrica

<i>Enfermedades genéticas/metabólicas</i>	<i>Fármacos</i>	<i>Dieta</i>	<i>Infecciones</i>
Esteatosis hepática no alcohólica	Corticosteroides	Malnutrición proteica	Hepatitis C
Defecto de la beta-oxidación de los ácidos grasos y enfermedades mitocondriales	Metotrexato	Nutrición parenteral	
Abetalipoproteinemia	Amiodarona	Pérdida de peso quirúrgica	
Enfermedad de Wilson	Antipsicóticos	Abuso de alcohol	
Diabetes mellitus mal controlada	Antidepresivos		
Lipodistrofia	Antirretrovirales		
Déficit de citrina	Valproico		
Defecto de lipasa ácida lisosomal			

adecuado. La asociación con síndrome metabólico, cirrosis y hepatocarcinoma lo ha hecho una causa mayoritaria de indicación de trasplante en adultos^(4,5) (Tabla III).

Ante cualquier hipertransaminasemia, es importante realizar un seguimiento hasta asegurar la resolución analítica o el diagnóstico del paciente, aunque la mayoría de los casos tengan resolución espontánea, no anula la necesidad de estudio y seguimiento.

Los signos de gravedad asociados son: los valores más altos (diez veces el valor normal), asociar alteración de GGT y/o bilirrubina, presentar datos de insuficiencia hepática (coagulopatía o sangrados como epistaxis) o signos de hipertensión portal (esplenomegalia o trombopenia)⁽⁶⁾.

LDH

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) está presente en músculo cardíaco y esquelético, eritrocitos, riñón y cerebro. Se eleva en isquemia y hemólisis. En el caso de una elevación mantenida de LDH y fosfatasa alcalina, hay que descartar infiltración maligna del hígado.

Función de síntesis

La albúmina, principal proteína sanguínea sintetizada en el hígado, y los factores de coagulación son indicadores clave de la función hepática. Las lipoproteínas y la colinesterasa también ayudan a evaluar la gravedad y evolución de las hepatopatías.

Albúmina

La albúmina es la principal proteína de la sangre, está sintetizada únicamente en el hígado y tiene una vida media de 20 días; por tanto, niveles bajos suelen ser indicativos de patología crónica. El diagnóstico diferencial de la hipoalbuminemia incluirá la enteropatía pierde-proteínas, el síndrome nefrótico o la desnutrición grave. Sus funciones no solo incluyen regular la presión oncótica, tiene efecto inmunomodulador, antioxidante, estabiliza el endotelio y transporta diversas moléculas (incluyendo fármacos y toxinas).

Coagulación

El hígado sintetiza muchas proteínas de la cascada de la coagulación (procoagulantes y anticoagulantes): factores V, VII, IX, X, XI, protrombina y fibrinógeno. La vitamina K es necesaria en varias de las reacciones y la capacidad de almacenamiento del hígado es limitada; por ello, podemos ver en situaciones de déficit (colestasis o diarrea) que se alargue el tiempo de protrombina y el INR (índice internacional normalizado), pero se resolverá tras la administración intramuscular o intravenosa de vitamina K.

El fallo hepático agudo se define por un INR elevado (o tiempo de protrombina alargado y actividad de protrombina baja), pero hay un equilibrio entre los factores pro y anticoagulantes y, por tanto, no refleja el riesgo de sangrado ni la necesidad de recibir transfusión de hemoderivados. Es una situación crítica que necesita manejo en unidades de trasplante hepático infantil. Ante un valor de actividad de protrombina

disminuido o INR aumentado, se debe administrar vitamina K para valorar la reversibilidad del cuadro y, si no es así, referir a un centro especializado^(7,8).

El fibrinógeno bajo se puede ver en cuadros de coagulación intravascular diseminada o en hepatopatía avanzada. Existen enfermedades genéticas con mutaciones específicas que afectan a su síntesis: afibrinogenemia (herencia autosómica recesiva), disfibrinogenemia o hipofibrinogenemia (herencia autosómica dominante). El fibrinógeno puede elevarse como reactante de fase aguda.

El factor VIII no se sintetiza en el hígado, por tanto, sirve para diferenciar alteración en la coagulación debida a hepatopatía (factor VIII normal) de la debida a coagulación intravascular diseminada (factor VIII disminuido).

Lipoproteínas

El hígado sintetiza y metaboliza muchas de las lipoproteínas. En la colestasis hay un aumento en la síntesis de colesterol inducido por la regurgitación de fosfolípidos a la circulación plasmática. Además, se forma lipoproteína X, que es una forma anómala de LDL (lipoproteína de baja densidad).

En la hepatopatía no colestásica, la bajada en colesterol y lipoproteínas indica empeoramiento de la disfunción y peor pronóstico.

En el daño hepático agudo hay hipertrigliceridemia y aumento de LDL por descenso de la actividad de LCAT (lecitina colesterol acetil transferasa) y de la lipasa de triglicéridos.

Por otra parte, la alteración en las cifras de las lipoproteínas es inespecífica y no

permite discernir la causa de la hepatopatía. En las patologías que elevan mucho la cifra de colesterol aparecen xantomas, como en el síndrome de Alagille.

Colinesterasa

La colinesterasa (CHE) cataliza la hidrólisis de los ésteres de colina. Se sintetiza en hígado, páncreas e intestino delgado y, por ello, es indicativo de hepatopatía o de progresión de la misma, porque indica incapacidad en la síntesis de proteínas. Hay gran variabilidad interindividual, pero es útil para ver la progresión en analíticas sucesivas en el mismo paciente.

Puede estar disminuida también en desnutrición, insuficiencia cardíaca congestiva y en el déficit congénito de colinesterasa (se produce en el 4 % de la población).

Función detoxificadora

El hígado detoxifica el amonio mediante el ciclo de la urea. En casos de daño hepático, el amonio se acumula en sangre y afecta al cerebro, provocando encefalopatía en fallos hepáticos agudos o cirrosis descompensada.

Amonio

El amonio se sintetiza en el colon por la ureasa de las bacterias intestinales que degradan las proteínas de la dieta y su metabolización se produce en el hígado mediante el ciclo de la urea, convirtiéndose en urea y glutamina.

El daño hepático implica la liberación de amonio a sangre, produciendo un efecto deletéreo sobre el tejido cerebral. La encefalopatía hepática en niños tiene mala correlación con la cifra de amonio. Puede producirse en casos de fallo hepático agudo o en episodios de descompensación sobre cirrosis; por ejemplo, en un episodio de sangrado intestinal (descompensación aguda sobre enfermedad crónica: *acute-on-chronic*).

Otra causa de hiperamonemia es la presencia de *shunts* portosistémicos que pueden ser congénitos o aparecer en un hígado cirrótico con obstrucción a la entrada de sangre por la vena porta o en la enfermedad portosinusoidal.

Además, parte del amonio se sintetiza en el intestino delgado y el riñón, y puede ser inducido por ciertos fármacos, como el ácido valproico.

Daño en el flujo biliar

La colestasis es una disminución en el flujo biliar que acumula bilirrubina y otros compuestos en sangre y su diagnóstico implica evaluar bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA), GGT y ácidos biliares, entre otros. La bilirrubina conjugada elevada siempre indica daño hepático.

Se denomina colestasis a la situación en la que el flujo biliar está disminuido, dando lugar al acúmulo en plasma de ácidos biliares, colesterol y bilirrubina. En la biopsia hepática, se define por la presencia de pigmento biliar en los hepatocitos y conductos biliares⁽⁹⁾.

La colestasis está asociada con alteraciones complejas transcripcionales en los transportadores de sales biliares y enzimas que participan en la síntesis biliar. Es un campo de investigación en crecimiento, en el que se están describiendo nuevos genes implicados que ayudan a comprender el mecanismo molecular de las colestasis intrahepáticas familiares y a ofrecer nuevas dianas terapéuticas.

Bilirrubina

La bilirrubina es un pigmento derivado de la metabolización del grupo hemo de la hemoglobina de los eritrocitos destruidos en bazo, médula ósea e hígado, y una pequeña fracción tiene su origen en la destrucción de proteínas que contienen hemo: mioglobina, citocromos y peroxidasas. La bilirrubina no conjugada será introducida en el hepatocito, donde será conjugada con la enzima UDP (uridina difosfato) glucuroniltransferasa, siendo soluble y pudiendo ser excretada a la bilis por el canalículo biliar para posteriormente dar color a las heces.

La cifra de bilirrubina se verá alterada en patologías con colestasis o en

aquellas patologías con hígado insuficiente, en el cual el metabolismo de la misma estará también afectado.

La bilirrubina conjugada se une a albúmina y tiene mayor vida media, hasta 14 días; esto explica que, en procesos obstructivos reversibles, persista elevada una vez se han resuelto los mismos.

La hiperbilirrubinemia indirecta o no conjugada (liposoluble) se puede detectar en: hemólisis (ver LDH); síndrome de Crigler-Najjar (déficit congénito de UDP glucuroniltransferasa); síndrome de Gilbert (presente en el 5 % de la población sana, hiperbilirrubinemia en contexto de cuadro infeccioso o de estrés sin implicar hepatopatía crónica); o en la hiperbilirrubinemia fisiológica del recién nacido, que tiene un origen multifactorial en relación con la inmadurez hepática neonatal⁽¹⁰⁾. Cuando se sobrepasa la capacidad de transporte unida a la albúmina, la fracción libre atraviesa la barrera hematoencefálica, produciendo lesión cerebral (*kernicterus*).

La hiperbilirrubinemia conjugada se define por un valor de bilirrubina directa más del 20 % de la bilirrubina total o de más de 1 mg/dL si la bilirrubina total es <5 mg/dL. Indica siempre daño hepatobiliar y es siempre patológica. Se puede detectar en orina con tira reactiva de forma rápida y barata, puede ayudar, pero no se suele utilizar, porque factores externos, como pH o alteración tubular, pueden modificarlo. No se deben demorar los estudios en estos pacientes, ya que puede tener implicaciones pronósticas; por ejemplo, la detección y tratamiento precoz en la galactosemia, panhipopituitarismo o sepsis, en el caso de un neonato con colestasis antes de que aparezcan secuelas, o de una atresia de vía biliar o quiste de colédoco antes de que el daño sea irreversible. La cifra de bilirrubina no diferencia si la enfermedad es intra o extrahepática⁽¹¹⁾ (Tabla IV).

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina (FA) es un grupo de enzimas implicadas en metabolizar ésteres de fosfato a fosfato inorgánico, se encuentra en numerosas células: membrana canalicular del hepatocito, osteoblasto, borde en cepillo del enterocito, túbulo proximal renal, leucocitos y placenta. No está clara su función a nivel hepático. Una elevación

Tabla IV. Pruebas diagnósticas en hiperbilirrubinemia conjugada neonatal

- Ecografía abdominal
- Serología de hepatitis viral
- Serología de infecciones congénitas
- Urocultivo y hemocultivo
- Test de sudor
- Alfa-1 antitripsina
- Actividad galactosa-1-fosfato uridiltransferasa
- TSH, T4, ACTH y cortisol

Tabla V. Valores en percentil 97 (p97) de GGT (gamma-glutamil transferasa) y fosfatasa alcalina (FA) por sexo (UI/L)

Edad (años)	GGT p97	FA p97
0-1	178	370
1-3	21	334
4-6	21	316
7-12	24	329
13-17	36,6	363

aislada en FA en un niño en crecimiento (precisamente por su implicación en la síntesis de hueso) sin otros test hepáticos alterados no indica hepatopatía, existen tablas de percentiles con los valores normales por edad de FA⁽¹²⁾ (Tabla V).

Existe una entidad llamada hiperfosfatemia benigna de la infancia en la que permanece alterada semanas sin otra causa aparente (hasta 10 veces el valor normal), también puede verse elevada en diarreas. Habrá que hacer un control analítico posterior para comprobar normalidad y descartar otros datos que impliquen diferentes patologías (LDH en tumores, GGT en procesos obstructivos biliares).

GGT

La gamma glutamiltransferasa es una enzima que cataliza la transferencia de grupos glutamilo de péptidos, como glutatión, a otros aminoácidos. También está presente en muchas células:

riñón, páncreas, hígado, bazo, cerebro e intestino delgado; por tanto, de forma aislada es inespecífica. Ayuda a discriminar el origen hepático de una FA elevada. Los neonatos tienen valores más elevados, normalizándose alrededor de los 6-9 meses de edad (Tabla V).

Es una enzima inducible por fármacos y también estará elevada en procesos obstructivos de la vía biliar: atresia de vía biliar, colangitis esclerosante y síndrome de Alagille, entre otros. No diferencia entre procesos obstructivos intra o extrahepáticos. En las colestatosis intrahepáticas familiares, se emplea como clasificación tener GGT elevada o normal. Existe una entidad llamada colestatosis benigna recurrente (autosómica recesiva) que tiene un carácter intermitente, pudiendo durar el episodio de colestatosis y prurito semanas o meses. El locus es el mismo que el de la colestatosis intrahepática familiar por defecto

Tabla VI. Causas de colestatosis hepática por trastorno intrínseco

- **Atresia biliar extrahepática**
- **Síndrome de Alagille**
- **Colestatosis intrahepática familiar progresiva (CIFP):**
 - Defecto de FIC1
 - Defecto BSEP
 - Defecto MDR3
 - Defecto TJP2
 - Defecto de FXR
 - Defecto de miosina 5B (gen *MYO5B*)
 - Síndrome ARC
- **Error innato en la síntesis de ácidos biliares primarios**
- **Otras colestatosis:**
 - Enfermedades peroxisomales (Zellweger)
 - Colangitis esclerosante neonatal (DCDC2)
- **Deficiencia de alfa-1 antitripsina**
- **Fibrosis quística**
- **Enfermedad de Niemann-Pick C**
- **Malformaciones de vía biliar: quistes de colédoco**
- **Otras enfermedades metabólicas/genéticas o idiopáticas**, aunque la colestatosis no suele ser el síntoma principal: tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, hepatitis aloinmune neonatal, enfermedad de Wolman, linfocitosis hemofagocítica, enfermedad mitocondrial (DGUOK, MPV17, POLG) y déficit de citrina

de FIC1. A veces, se desencadena con el embarazo o con el empleo de anticonceptivos orales (Tabla VI).

Ácidos biliares

Los ácidos biliares se sintetizan en el hepatocito y son conjugados con glicina o taurina y excretados a la bilis para participar en la digestión de la grasa de la dieta. Además, activan receptores nucleares que participan en diversas funciones: controlan la homeostasis de la síntesis de los propios ácidos biliares y en el metabolismo de fármacos, lípidos y glucosa. Es un campo en expansión como diana farmacológica para varias enfermedades.

En la hepatopatía se altera el metabolismo de ácidos biliares por destrucción de la masa celular, disminución de su excreción y la aparición de *shunts* portosistémicos. El defecto congénito de la síntesis de ácidos biliares es una enfermedad con baja prevalencia que se diagnostica midiendo el nivel de los mismos en orina. No puede medirse si el paciente recibe ácido ursodeoxicólico.

Miscelánea

Globulinas séricas

Las globulinas séricas se clasifican según su migración en electroforesis:

- Alfa-1 que incluye, principalmente, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina y orosomucoide, todas actúan como reactantes de fase aguda.

En el déficit de alfa-1 antitripsina, además de la patología pulmonar en el adulto (enfisema precoz), en el niño se desarrolla hepatopatía por acúmulo de proteína mal plegada. Se relaciona con el genotipo, de forma que no todas las mutaciones producen enfermedad. La ceruloplasmina participa en el transporte de cobre en sangre y está baja en la enfermedad de Wilson.

- Alfa-2: incluye haptoglobina, también puede comportarse como reactante de fase aguda.
- Beta: las principales son transferrina y betalipoproteína.
- Gamma: las gammaglobulinas son IgG, IgM e IgA. En la hepatitis autoinmune hay hipergammaglobulinemia a expensas de IgG, están sintetizadas por linfocitos B, por lo que no son exactamente un indicador de función hepática.

Aminoácidos

La medición de aminoácidos en sangre y orina se emplea para el diagnóstico de defectos congénitos del metabolismo, como los defectos del ciclo de la urea, la tirosinemia o las acidemias orgánicas (metilmalónica, propiónica).

Autoanticuerpos

Aunque no se sintetizan en el hígado, en el diagnóstico diferencial de la hepatopatía es frecuente hacer el despistaje de enfermedades autoinmunes: antitransglutaminasa IgA, anti-LKM (anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón), anticitosol hepático (LC1), antinuclear (ANA) y antimúsculo liso⁽¹³⁾.

Alfa-fetoproteína

Marcador tumoral, sobre todo con especial relevancia en el hepatocarcinoma, aunque no siempre se eleva. Puede servir, además de para diagnóstico, para evaluar recidiva tras tratamiento.

Microbiología

El diagnóstico en la enfermedad hepática, en muchas ocasiones, va orientado a la infección viral en el niño sano o hijo de madre con infección por virus de la hepatitis B o C derivado desde maternidad. Por tanto, en la batería de pruebas diagnósticas se incluyen: serologías TORCH, citomegalovirus, virus Epstein Barr (VEB), hepatitis A, B, C y E. Las hepatitis agudas virales asocian mucha citolisis, pueden ser asintomáticas o presentarse como un cuadro inespecífico de dolor abdominal, vómitos y diarrea, no siempre asociando ictericia. Es importante vigilar la evolución clínica. Una complicación grave de la hepatitis viral es la hemofagocitosis linfocítica secundaria a VEB y, en ocasiones, el fallo hepático agudo.

Genética

En la actualidad, gracias a los avances en investigación, se incluyen las pruebas genéticas en escalones avanzados del proceso diagnóstico. El estudio de un gen en la sospecha de enfermedad nos permite evitar técnicas más invasivas, como biopsia de hígado, piel o músculo.

También son pruebas muy importantes para el estudio de familiares (hermanos, padres), por ejemplo, en déficit de alfa-1 antitripsina o enfermedad de Wilson.

En casos en los que no es fácil dilucidar el origen de la hepatopatía, se emplean paneles genéticos específicos de enfermedad hepática o que implican alteración en el hígado: transporte de ácidos biliares, fallo hepático agudo recurrente, fibrosis hepática por ciliopatías, errores congénitos del metabolismo o colestasis intrahepática familiar, entre otros.

Técnicas de imagen

- **Ecografía:** identifica malformaciones de la vía biliar o litiasis y tumores, o detecta signos de cronicidad, como ascitis, alteración en la ecogenicidad hepática, esplenomegalia, presencia de varices o alteración en los flujos arterial o venoso en el estudio Doppler.
- **Colangiografía:** en la patología autoinmune hepática se debe realizar para descartar afectación de vía biliar (colangitis esclerosante aislada o síndrome de solapamiento).
- **Elastografía:** técnica que informa del grado de fibrosis del hígado y de la proporción de grasa. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez. Tiene buena correlación con los resultados obtenidos por biopsia hepática⁽¹⁴⁾.

Técnicas invasivas

- **Biopsia hepática:** la anatomía patológica puede ayudar a diferenciar ciertas patologías: hepatitis autoinmune, donde se detectará hepatitis de interfase e infiltrado de células plasmáticas; enfermedad de Wilson, con cuantificación de cobre en tejido; defecto de alfa-1 antitripsina, con hallazgo de gránulos PAS positivo; o atresia de vía biliar, con colestasis y proliferación ductal. Con técnicas de inmunohistoquímica, se puede detectar la presencia o ausencia de transportadores del canalículo biliar y proteínas de membrana, permitiendo diagnosticar colestasis intrahepáticas familiares (BSEP, MDR3).
- **Endoscopia:** en niños con hipertensión portal avanzada con marcada

trombopenia, se realiza un programa de profilaxis primaria de sangrado con endoscopia y tratamiento en caso de hallazgo de varices (colocación de bandas).

- **Colangiografía intraoperatoria:** *gold standard* en el diagnóstico de la atresia de vía biliar, consiste en inyectar contraste en la vía biliar, permitiendo delimitar su anatomía. La colangiografía también puede servir como medida terapéutica en los casos de colestasis obstructiva o lactantes con síndrome de bilis espesa o litiasis.
- **Colangiografía transparietohepática:** punción ecoguiada del parénquima hepático realizada por radiólogos intervencionistas, para, a través de un radical biliar periférico, inyectar contraste y llegar a la vía biliar principal. Permite el tratamiento de complicaciones, principalmente en pacientes trasplantados: dilatación con balón y/o colocación de *stent*.

Función del pediatra en Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria será quien, muchas veces, manteniendo un alto grado de sospecha, sea capaz de diagnosticar un paciente con hepatopatía, como es el caso de una ictericia prolongada en un lactante. Al mes de vida, hasta 1/5 de los neonatos estarán ictericos por hiperbilirrubinemia indirecta en relación con lactancia materna, pero es importante descartar enfermedad hepática. A partir de los 15 días de vida se debe solicitar una analítica, discriminando entre bilirrubina directa e indirecta para su derivación precoz y ver las deposiciones en persona para asegurarse de la ausencia de acolia o hipocolia, ya que la descripción por parte de la familia puede ser errónea (v. Algoritmo 1 al final del artículo).

Igualmente, realizará el seguimiento de pacientes con hipertransaminasemia hasta que la analítica sea normal; en caso de no resolverse, se debe ampliar estudio y, si es necesario, derivar a un especialista en gastroenterología pediátrica o hepatología (v. Algoritmo 2 al final del artículo).

Los signos de alarma que se deben tener presentes son: encefalopatía, coagulopatía que no revierte con vitamina K, otros signos de insuficiencia hepática,

como hipoalbuminemia o hipoglucemia, o desarrollo de hipertensión portal (esplenomegalia o trombopenia).

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.* Jara P. Enfermedad hepática en el niño. Tile Von Spain. S.L. 2013.
- 2.* Lledín Barbancho D, Vecino López R. Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de la patología digestiva y hepatobiliar. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 66.e1-e18. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-01/exploraciones-clinicas-bioquimicas-y-tecnicas-de-imagen-en-la-valoracion-de-la-patologia-digestiva-y-hepatobiliar/>.
3. Lee Ng V. Laboratory Assessment of Liver Function and Injury in Children. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children*. Cambridge University Press; 2007. p. 163-76.
4. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 319-34.
5. Johansen L, BSPGHAN Liver Steering Group. UK Fatty Liver Disease Guideline. 2020.
- 6.* Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018; 103: 228-30.
- 7.* Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 773-805.
8. Baker A, BSPGHAN. Investigation and treatment of liver disease with acute onset. Local hospital protocol. 2013.
9. Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 1: 341-60.
10. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014; 134: e340-5.
11. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2017; 64: 154-68.
12. Heiduk M, Päge I, Kliem C, Abicht K, Klein G. Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles. *Clin Chim Acta*. 2009; 406: 156-61.
13. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66: 345-60.
14. Levitte S, Lee LW, Isaacson J, Zucker EJ, Milla C, Barth RA, et al. Clinical use of shear-wave elastography for detecting liver fibrosis in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2021; 51: 1369-77.
15. Ros Arnala 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 (SEGHN), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *Anales de Pediatría*. 2022; 96: 448.e1-e11.

Bibliografía recomendada

– Jara P. Enfermedad hepática en el niño. Tile Von Spain. S.L. 2013.

Manual de fácil lectura que sintetiza la patología hepática pediátrica y las indicaciones y complicaciones del trasplante hepático. Algunos avances terapéuticos, dado el año de publicación, no están incluidos, pero cuenta con grandes autores.

– Lledín Barbancho D, Vecino López R. Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de la patología digestiva y hepatobiliar. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 66.e1-e18. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-01/exploraciones-clinicas-bioquimicas-y-tecnicas-de-imagen-en-la-valoracion-de-la-patologia-digestiva-y-hepatobiliar/>.

Completo y clarificador artículo sobre la aproximación diagnóstica a un niño con sospecha de enfermedad hepática.

– Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018; 103: 228-30.

Breve y conciso artículo del centro de referencia inglés *King's College Hospital* sobre el manejo en Atención Primaria de un niño con posible hepatopatía, sintetizando los datos de alarma.

– Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 773-805.

Resumen del mayor registro de fallo hepático agudo en niños recogido, actualizando los protocolos diagnósticos con recomendaciones para optimizar el manejo y derivación precoz al centro de trasplante.

Caso clínico

Niño de 10 años que acude tras cuadro febril de 5 días de evolución, refiere dolor abdominal leve y sensación de astenia. Destaca en la exploración física: arañas vasculares en manos y esplenomegalia de tres traveses; peso: 35 kg p45; talla: 140 cm p51; IMC: 17,8 kg/m². Últimamente, ha tenido varias epistaxis y se han citado en otorrino privado, pero todavía no ha tenido la consulta.

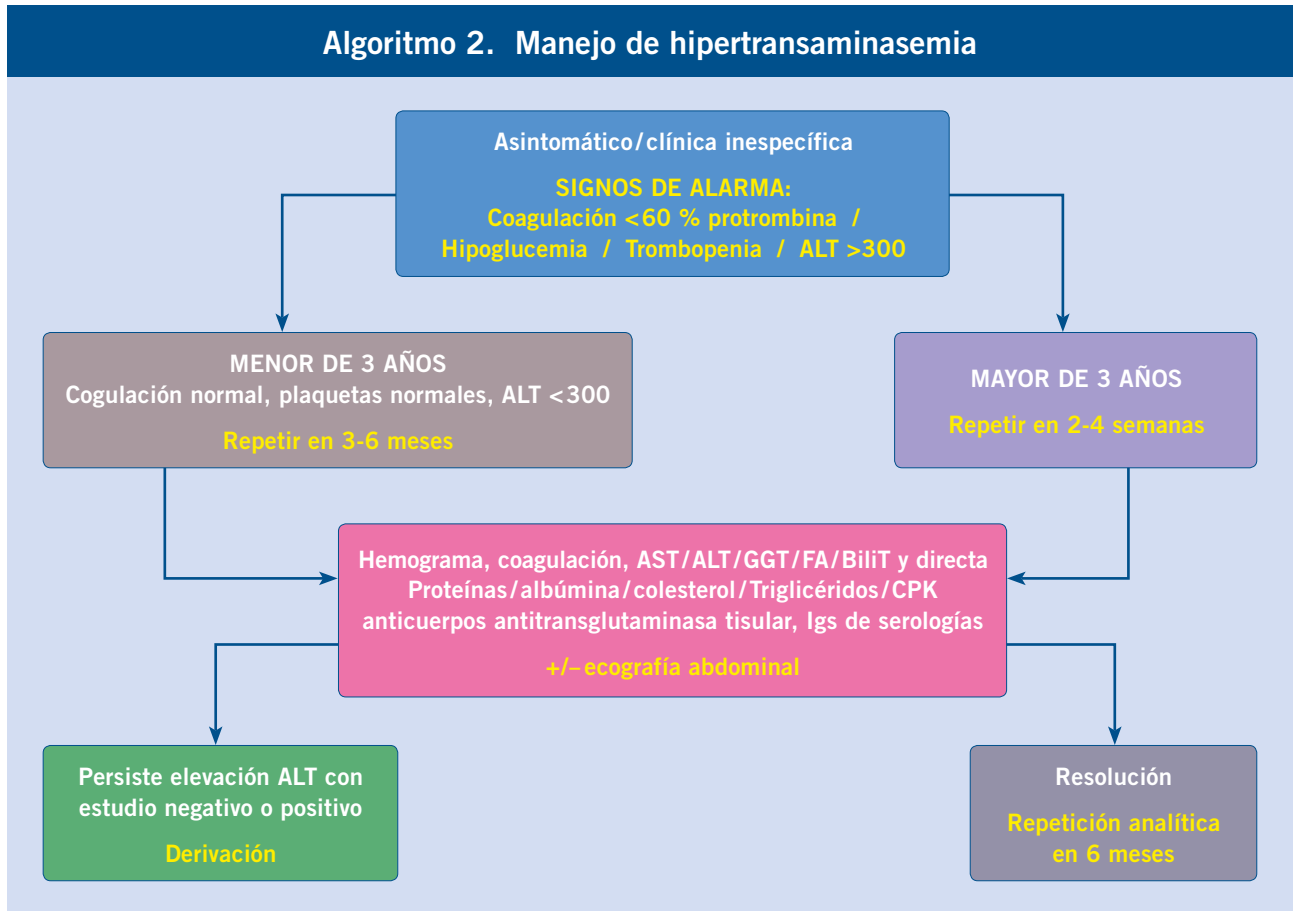
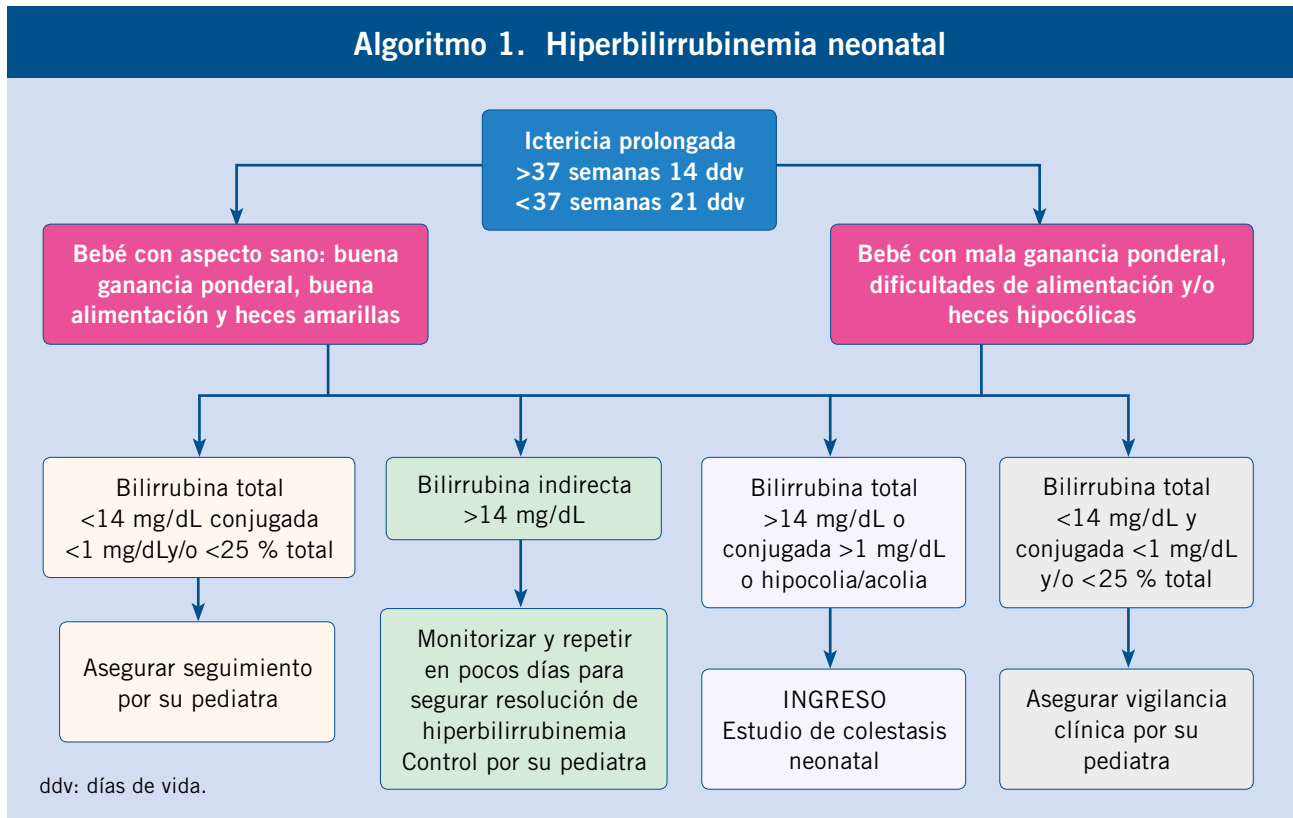
Analítica en Urgencias: AST: 259 UI/L; ALT: 122 UI/L; GGT: 44 UI/L; bilirrubina total: 1,2 mg/dL; actividad de protrombina: 55 %; plaquetas: 40 x 10³/μL.

Destaca en la exploración: distensión abdominal, esplenomegalia, circulación colateral y *spiders*.

Antecedentes personales: refieren que hace 2 años hicieron una primera analítica en Urgencias con hallazgo: AST: 313 UI/L; ALT: 602 UI/L; GGT: 71 UI/L; bilirrubina total: 0,6 mg/dL; directa: 0,2 mg/dL; plaquetas: 300 x 10³/μL. No extraída coagulación.

Al repetir el control a los 10 días en su centro de salud: AST: 199 UI/L; ALT: 229 UI/L; GGT: 49 UI/L; bilirrubina total: 0,7 mg/dL; directa: 0,2 mg/dL; actividad de protrombina: 90 %; plaquetas: 280 x 10³/μL y hallazgo de serología de parvovirus IgM positiva, pero no volvieron a hacer nuevos controles.

Antecedentes familiares: abuelo materno con artritis reumatoide y abuela paterna con diabetes mellitus tipo 2, resto sin interés.





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Diagnóstico en la enfermedad hepática

1. ¿Qué PRUEBAS evalúan la función hepática?
 - a. AST y ALT.
 - b. Albúmina y coagulación.
 - c. Bilirrubina.
 - d. CPK.
 - e. LDH.
2. ¿Cuál de las siguientes es indicación de DERIVAR a centro especializado en la sospecha de enfermedad hepática grasa no alcohólica?
 - a. IMC >28 kg/m².
 - b. Niño de dos años con hallazgo casual en ecografía de esteatosis.
 - c. Dieta pobre en fruta y verdura.
 - d. Antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2.
 - e. Analítica de control con ALT 35 UI/L.
3. Lactante de 4 semanas que acude a consulta de revisión con ictericia hasta tórax, lactancia materna exclusiva con escasa ganancia ponderal los últimos 15 días, ¿cuál es la actitud CORRECTA?
 - a. Citar para revisión con asesora de lactancia.
 - b. Pedir ecografía abdominal.
 - c. Derivar a Urgencias para extracción analítica, además de intentar ver una deposición o pedir que guarden un pañal (o fotografía).
 - d. La ictericia por lactancia materna es muy frecuente, hasta en el 20 % de los lactantes de un mes. No es preciso hacer nada más que revisión a los 2 meses.
 - e. Solicitar cultivo de orina y citar a resultados en dos semanas.
4. Niña de 11 años que acude porque en Urgencias le han detectado ictericia en contexto de cuadro cata-

rral. Realizada analítica con: AST: 77 UI/L; ALT: 91 UI/L; GGT: 104 UI/L; LDH: 200 UI/L; bilirrubina 8,5 mg/dL; directa: 0,4 mg/dL. Hemograma normal con 14,6 g/dL de hemoglobina y plaquetas 342 x 10³/μL. No tiene antecedentes de interés. En sucesivas revisiones se repite analítica y se objetiva bioquímica hepática normal con bilirrubina total de 2,05 mg/dL y directa de 0,7 mg/dL. ¿Qué es CIERTO en este síndrome?

- a. Está indicado hacer biopsia hepática.
 - b. La ecografía típica presenta heterogenicidad en el parénquima hepático.
 - c. En contexto de cuadro infeccioso o inflamatorio, puede existir alteración transitoria de la bioquímica hepática, pero nunca desarrollarán lesión hepática y no precisan seguimiento.
 - d. El patrón de colestasis haría necesario iniciar ácido ursodeoxicólico.
 - e. Siempre se solicita estudio genético.
5. Adolescente que acude a Urgencias con febrícula de 5 días, astenia e hiporexia. Analítica con AST 200 UI/L y ALT 300 UI/L. Linfocitos activados en hemograma, actividad de protrombina 75 % y en la exploración se detecta hepatoesplenomegalia. Señale la respuesta CORRECTA:
 - a. Si mantiene buen estado general, se puede citar de forma ambulatoria en unos días y repetir analítica para valorar bajada de transaminasas.
 - b. Esa cifra es criterio de ingreso.
 - c. Está pendiente el estudio etiológico, pero probablemente necesite hacerse una biopsia hepática.

- d. La elastografía nos dará mucha información sobre su patología de base.
- e. Hay que pautar aciclovir.

Caso clínico

6. En el caso clínico, ¿qué prueba/s NO sería necesaria realizar a continuación?
 - a. Inmunoglobulinas, antiLKM, ANA y antimúsculo liso.
 - b. Serología de enfermedad celíaca.
 - c. Serologías de virus hepatotropos.
 - d. Ecografía abdominal.
 - e. Estudio genético de hepatopatía.
7. ¿Qué HALLAZGOS encontraremos en la ecografía?
 - a. Hiperecogenicidad hepática, desarrollo de circulación colateral y bazo de 15 cm.
 - b. Esteatosis hepática.
 - c. Litiasis biliar.
 - d. Sin hallazgos relevantes.
 - e. Parénquima hepático normal con riñones con alteración de la diferenciación corticomedular.
8. Ante una alteración de transaminasas en Urgencias, señale la respuesta CORRECTA:
 - a. La mayoría de los niños las tienen y no se relacionan con patología hepática de base, por lo que no hay que repetir controles innecesarios.
 - b. Se debe asegurar seguimiento y control hasta ver bioquímica hepática normalizada.
 - c. No es necesario extraer coagulación dado el carácter benigno del cuadro.
 - d. Es preciso ingreso en todos los casos si AST o ALT >100 UI/L.
 - e. La elevación de bilirrubina concomitante es habitual y no comporta mayor riesgo.

Diagnosis in liver disease

M.J. Quiles Blanco, L. Fernández Tomé

Consultant. Pediatric Hepatology and Liver Transplant Service.
La Paz University Hospital. Madrid



Abstract

Liver diseases in childhood encompass a wide range of conditions, including cholestasis, metabolic, autoimmune, fibro-cystic diseases, tumors, and infections. Diagnosis begins with a thorough medical history and complementary tests, allowing for disease identification, prognosis evaluation, and treatment response monitoring. Laboratory tests are essential to detect liver damage, liver failure, or cholestasis. Key markers include transaminases AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), bilirubin, GGT (gamma-glutamyl transferase) and clotting. Additionally, imaging techniques and genetic studies complement the diagnostic approach, enabling comprehensive management. Primary care pediatricians play a vital role in the early detection and follow-up of these conditions, such as prolonged jaundice or persistent hypertransaminasemia.

Key words: Liver disease; Cholestasis; Portal hypertension; Liver damage; Infections.

Palabras clave: Enfermedad hepática; Colestasis; Hipertensión portal; Daño hepático; Infecciones.

Resumen

Las enfermedades hepáticas en la infancia abarcan una amplia gama de patologías, que incluyen: colestasis, enfermedades metabólicas, autoinmunes, fibroquísticas, tumores e infecciones. El diagnóstico se basa en una anamnesis detallada y pruebas complementarias que permiten identificar la enfermedad, evaluar su pronóstico y respuesta al tratamiento. Las pruebas de laboratorio son fundamentales para detectar daño hepático, insuficiencia hepática o estudiar un paciente con colestasis. Los marcadores utilizados principalmente incluyen transaminasas AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), bilirrubina, GGT (gamma-glutamyl transferasa) y la coagulación como marcador de función hepática. Además, las técnicas de imagen y los estudios genéticos complementan el diagnóstico, permitiendo un manejo integral. El pediatra en Atención Primaria juega un papel crucial en la detección temprana y seguimiento de estas patologías, como en la ictericia prolongada o hipertransaminasemia persistente.

Introduction

Liver diseases in childhood are very diverse. They can be divided into large groups: cholestasis, metabolic diseases, autoimmune diseases, fibrocystic diseases, tumors or infec-

tions⁽¹⁾. Diagnosis always begins with the clinical history, followed by the addition of the relevant complementary tests. These diagnostic tests allow us to screen for liver disease, assess its prognosis and its response to treatment once it has been started.

Medical history

A complete and detailed history is essential to guide the diagnosis in patients with suspected liver disease, including personal, family and pregnancy history. Physical examination looks for clinical signs, such as hepatosplenomegaly or stigmata of liver disease.

A detailed history is essential to guide the necessary tests in a patient with suspected liver disease: complete clinical history with personal and family history, pregnancy history, ultrasounds and prenatal tests, type of delivery, need for resuscitation, birth weight, metabolic and hearing screening, weight-height curve, aversions to dietary diversifica-

OBJECTIVES

- To identify and evaluate clinical signs of liver disease in children and to perform a targeted history. Additionally, another aim is to learn which tests to order based on suspicion.
- To be able to interpret laboratory test results so as to focus on the diagnosis of a child with suspected liver disease.
- To establish severity criteria that imply referral to a specialized center, mainly knowing and identifying the warning signs (encephalopathy, coagulopathy, portal hypertension).

Corresponding author: mjose.quiles@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.4>

Table I. Causes of hyperbilirubinemia**Unconjugated hyperbilirubinemia**

- Increased production: hemolytic anemia, giant hematoma and ineffective erythropoiesis
- Conjugation disorders: physiological jaundice of the newborn, Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar and hypothyroidism

Conjugated hyperbilirubinemia

- Changes in excretion: neonatal cholestasis, Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome, parenteral nutrition and cholestasis of pregnancy
- Biliary obstruction: biliary atresia and choledochal cyst
- Genetic defects: Alagille syndrome and alpha-1 antitrypsin deficiency
- Others: medications, toxins, hepatitis, cirrhosis and primary sclerosing cholangitis

tion and psychomotor development. In addition, it is important to know if there is a history of pharmacological treatment or herbal or homeopathic products.

Regarding family history, the presence of autoimmunity in the family, obstetric history (gestational pruritus), history of malformations or fetal deaths, consanguinity, stones or cysts in the family, among others, will be assessed. Questions should be directed according to the suspicion.

Regarding the physical examination, it should be noted that in chronic liver disease the clinical signs appear late and are not specific to a particular disease. Jaundice is observed in hyperbilirubinemia; when concentrations exceed 3 mg/dL it becomes evident in

the sclerae. The causes are diverse and are not always related to liver disease (Table I). Palmar erythrosis or hepatic palms is a dotted erythema on the fingertips and in the thenar and hypothenar region due to vasodilation (Fig. 1). Spider veins can be located on the face, abdomen or back of the hands (Fig. 2). Data indicating the development of portal hypertension, as a complication of the disease, are: the detection of collateral circulation (distended and marked blood vessels in the hypochondrium and abdomen) and hepato- or splenomegaly (Fig. 3). Some patients, in the course of advanced liver disease, may present ascites and clubbing due to the existence of intrapulmonary arteriovenous shunts. Xanthomas are lipid deposits on the face and in extension areas, seen in severe cholestasis together with itchy scratching lesions⁽²⁾. Some diseases may present a specific phenotype (Alagille syndrome, TORCH infections, hypopituitarism, Zellweger syndrome, glycosylation disorders) or the presence of a heart murmur. 10% of patients with biliary atresia may have *situs inversus* ("syndromic" forms), which may modify auscultation. Acanthosis nigricans is a



Figure 1. Palmar erythrosis or hepatic palms is a punctate erythema on the fingertips and in the thenar and hypothenar regions due to vasodilation.



Figure 2. Spider veins can be located on the face, abdomen or back of the hands.



Figure 3. Ascites and jaundice together with other signs of severe chronic liver disease, such as collateral circulation in a patient with biliary atresia without restoration of flow after Kasai.

frequent finding in children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hepatic encephalopathy is difficult to assess, especially in younger children; Initially, it consists of subtle changes in behavior, but as it progresses, drowsiness becomes more evident and, in the final stages, unresponsive coma. It occurs in situations of acute liver failure in previously healthy children or in chronic liver patients who suffer a decompensation, such as an episode of digestive bleeding or infection.

Hepatomegaly may be present in hepatic and extrahepatic diseases. The etiopathogenic mechanisms involved are: inflammation (infection, autoimmunity), storage (glycogenesis, obesity), infiltration, vascular congestion and biliary obstruction.

Splenomegaly is detected in diseases that have developed portal hypertension, such as autoimmune hepatitis, extrahepatic obstruction to portal flow (cavernoma) or in storage diseases (glycogenesis and lysosomal diseases).

Laboratory

The liver performs key functions in synthesis, storage and clearance, and its assessment often begins with analyses that may be nonspecific. In Pediatrics, it is important to interpret values based on age.

The liver is an organ involved in important functions in the body: synthesis, storage, excretion and purification of numerous substances. The diagnosis of liver diseases often begins with an analytical extraction where all of them can be assessed. Any altered analytical parameter must be analyzed in the specific context of the patient. In general, they are nonspecific and do not determine the type of liver disease; even a patient with chronic liver disease may present with normal transaminases. Another possibility is the detection of a systemic disease without liver involvement, although there may be an alteration in liver biochemistry, as occurs in situations of shock or systemic hypoperfusion or in respiratory infections so common in childhood.

It is essential in Pediatrics to have correct references by age for all the parameters analyzed, for example: a newborn can have GGT up to five times higher than the normal value limit⁽³⁾.

Classically, the parameters that can be analyzed are classified according to the information they provide about the state of the liver: whether there is liver damage, liver failure, or cholestasis.

Liver damage

AST and ALT are key liver enzymes for assessing liver damage; AST is also found in other tissues, so its elevation is not specific for liver damage. ALT is more specific to the liver, and the joint analysis of both helps to identify the cause and severity of the damage.

Transaminases

Transaminases are intracellular enzymes that catalyze the transfer of the alpha-amino group (NH₂) of amino acids (AST: aspartic acid, ALT: alanine) to the alpha-keto group of ketoglutaric acid.

AST is found in more cells than just the liver: muscle, heart, kidney, pan-

creas, brain, leukocytes and erythrocytes. Elevated AST is therefore not specific and the differential diagnosis should include creatine phosphokinase (CPK) to determine whether the AST elevation is of muscular origin (if CPK is elevated, we will suspect excessive physical effort or muscular dystrophy, among others), or haptoglobin and LDH (lactate dehydrogenase) in case it is of erythrocyte origin.

The ALT enzyme is more specific, being found in the cytosol of the hepatocyte. Both must be studied together, since the ratio between the two can provide information on the underlying cause. AST is present not only in the cytosol but also in the mitochondria of the hepatocyte; its elevation may imply more serious necrosis. An “inverted” transaminase ratio (AST greater than ALT) indicates more profound liver damage.

There are tables with percentiles and variability by sex, but in the clinical practice a cut-off point of 45 IU/L is usually used. However, there

is no direct relationship between the transaminase level and the severity of the underlying disease. Transaminases are released into the blood after damage to the hepatocyte membrane and there is a poor relationship between the degree of necrosis in liver biopsies and the elevation of transaminases obtained.

The differential diagnosis of asymptomatic hypertransaminasemia will include: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Wilson’s disease, alpha-1 antitrypsin deficiency, viral hepatitis, toxins, autoimmune disease and fructosemia (Table II).

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common cause of liver disease in children in the USA, given the rise in childhood obesity: its early diagnosis and monitoring are important due to its high prevalence and good outcome with appropriate treatment. The association with metabolic syndrome, cirrhosis and hepatocellular carcinoma has made it a major cause of transplant indication in adults^(4,5) (Table III).

Table II. Causes of hypertransaminasemia*

LIVER DISEASES

- Infections
 - Hepatotropic viruses (hepatitis): HAV/HBV/HCV/HEV
 - Reactive: intestinal/respiratory viruses, cytomegalovirus and Epstein Barr
 - Bacterial: urinary tract infection and salmonella
- Autoimmune
- Metabolic: alpha-1 antitrypsin deficiency, Wilson’s disease, fructosemia and tyrosinemia
- Vascular: portal thrombosis, shunts, Budd Chiari syndrome and congestive heart failure (heart disease with right heart failure)
- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- Associated with systemic disease: Celiac, cystic fibrosis and hematological
- Toxics
 - Drugs: dose-dependent (paracetamol, valproic acid, fluconazole) or non-dose-dependent (hypersensitivity or cytochrome P450 variability)
 - Herbs/plants: St. John’s wort, gentian and mushrooms
 - Drugs: cocaine, ecstasy and glue

EXTRAHEPATIC

- Muscle disease: myositis, trauma and extensive burn
- Hemolysis
- Thyroid and adrenal disorders

SIGNS OF SEVERITY

- Elevation >10 times the normal value of transaminases
- Coagulopathy: INR >1.5 with encephalopathy or INR >2 without encephalopathy
- Portal hypertension data: splenomegaly (thrombocytopenia in the analysis), varices or collateral circulation on ultrasound and ascites
- Jaundice and/or increased GGT (gamma-glutamyl transferase)

*In bold, the main causes. INR: International Normalized Ratio, which represents a way of standardizing the results of prothrombin time, regardless of the analysis method.

Table III. Differential diagnosis in pediatric hepatic steatosis

<i>Genetic/metabolic diseases</i>	<i>Drugs</i>	<i>Diet</i>	<i>Infections</i>
Non-alcoholic fatty liver disease	Corticosteroids	Protein malnutrition	Hepatitis C
Fatty acid beta-oxidation defect and mitochondrial diseases	Methotrexate	Parenteral nutrition	
Abetalipoproteinemia	Amiodarone	Surgical weight loss	
Wilson's disease	Antipsychotics	Alcohol abuse	
Poorly controlled diabetes mellitus	Antidepressants		
Lipodystrophy	Antiretrovirals		
Citrin deficiency	Valproic acid		
Lysosomal acid lipase defect			

In the case of any hypertransaminemia, it is important to monitor the patient until the analytical resolution or diagnosis is ensured. Although most cases resolve spontaneously, this does not eliminate the need for study and monitoring.

Associated signs of severity are: higher values (ten times the normal value), associated alteration of GGT and/or bilirubin, presenting data of liver failure (coagulopathy or bleeding such as epistaxis) or signs of portal hypertension (splenomegaly or thrombocytopenia)⁽⁶⁾.

LDH

The enzyme lactate dehydrogenase (LDH) is present in cardiac and skeletal muscle, erythrocytes, kidney and brain. It is elevated in ischemia and hemolysis. In the case of a sustained elevation of LDH and alkaline phosphatase, malignant infiltration of the liver must be ruled out.

Synthesis function

Albumin, the main blood protein synthesized in the liver, and coagulation factors are key indicators of liver function. Lipoproteins and cholinesterase also help to assess the severity and progression of liver disease.

Albumin

Albumin is the main protein in blood, it is synthesized only in the liver and has a half-life of 20 days; therefore, low levels are usually indicative of chronic pathology. The differential diagnosis of hypoalbuminemia will include

protein-losing enteropathy, nephrotic syndrome or severe malnutrition. Its functions not only include regulating oncotic pressure, it has immunomodulatory and antioxidant effects, it stabilizes the endothelium and transports various molecules (including drugs and toxins).

Clotting

The liver synthesizes many proteins of the coagulation cascade (procoagulants and anticoagulants): factors V, VII, IX, X, XI, prothrombin and fibrinogen. Vitamin K is necessary in several of the reactions and the liver's storage capacity is limited; therefore, in deficiency situations (cholestasis or diarrhea) prothrombin time and INR (international normalized ratio) are prolonged, but this will be resolved after the intramuscular or intravenous administration of vitamin K.

Acute liver failure is defined by an elevated INR (or prolonged prothrombin time and low prothrombin activity), but there is a balance between pro- and anticoagulant factors and, therefore, it does not reflect the risk of bleeding or the need for transfusion of blood products. It is a critical situation that requires management in pediatric liver transplant units. In the case of a decreased prothrombin activity value or increased INR, vitamin K should be administered to assess the reversibility of the condition and, if not, referral to a specialized center^(7,8).

Low fibrinogen levels can be seen in cases of disseminated intravascular coagulation or in advanced liver disease. There are genetic diseases with specific mutations that affect its synthesis:

afibrinogenemia (autosomal recessive inheritance), dysfibrinogenemia or hypofibrinogenemia (autosomal dominant inheritance). Fibrinogen levels can be elevated as an acute phase reactant.

Factor VIII is not synthesized in the liver, therefore, it is used to differentiate coagulation disorders due to liver disease (normal factor VIII) from those due to disseminated intravascular coagulation (decreased factor VIII).

Lipoproteins

The liver synthesizes and metabolizes many lipoproteins. In cholestasis, there is an increase in cholesterol synthesis induced by the regurgitation of phospholipids into the plasma circulation. In addition, lipoprotein X is formed, which is an abnormal form of LDL (low-density lipoprotein).

In non-cholestatic liver disease, a decrease in cholesterol and lipoproteins indicates worsening dysfunction and a worse prognosis.

In acute liver damage there is hypertriglyceridemia and increased LDL due to decreased activity of LCAT (lecithin cholesterol acetyl transferase) and triglyceride lipase.

On the other hand, the alteration in lipoprotein levels is nonspecific and does not allow the cause of the liver disease to be determined. Xanthomas appear in pathologies that greatly increase cholesterol levels, as in Alagille syndrome.

Cholinesterase

Cholinesterase (CHE) catalyzes the hydrolysis of choline esters. It is synthesized in the liver, pancreas and small

intestine and is therefore indicative of liver disease or its progression, because it indicates an inability to synthesize proteins. There is great interindividual variability, but it is useful to see the progression in successive analyses in the same patient.

It may also be decreased in malnutrition, congestive heart failure and congenital cholinesterase deficiency (occurs in 4% of the population).

Detoxifying function

The liver detoxifies ammonia through the urea cycle. In cases of liver damage, ammonia accumulates in the blood and affects the brain, causing encephalopathy in acute liver failure or decompensated cirrhosis.

Ammonium

Ammonium is synthesized in the colon by urease from intestinal bacteria that break down dietary proteins and is metabolized in the liver through the urea cycle, converting it into urea and glutamine.

Liver damage involves the release of ammonia into the blood, which has a deleterious effect on brain tissue. Hepatic encephalopathy in children has a poor correlation with ammonia levels. It may occur in cases of acute liver failure or in episodes of decompensation on cirrhosis; for example, in an episode of intestinal bleeding (acute decompensation on chronic disease: acute-on-chronic).

Another cause of hyperammonemia is the presence of portosystemic shunts that may be congenital or appear in a cirrhotic liver with obstruction to the entry of blood through the portal vein or in portosinusoidal disease.

In addition, some ammonia is synthesized in the small intestine and kidney, and can be induced by certain drugs, such as valproic acid.

Damage to bile flow

Cholestasis is a decrease in bile flow that accumulates bilirubin and other compounds in the blood. Its diagnosis involves evaluating bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), GGT and bile acids, among others. Elevated conjugated bilirubin always indicates liver damage.

Cholestasis is the condition in which bile flow is reduced, leading to the accumulation of bile acids, cholesterol and bilirubin in plasma. In liver biopsy, it is defined by the presence of bile pigment in hepatocytes and bile ducts⁽⁹⁾.

Cholestasis is associated with complex transcriptional alterations in bile salt transporters and enzymes involved in bile synthesis. This is a growing field of research, in which new genes involved are being described that help to understand the molecular mechanism of familial intrahepatic cholestasis and offer new therapeutic targets.

Bilirubin

Bilirubin is a pigment derived from the metabolism of the heme group of hemoglobin from erythrocytes destroyed in the spleen, bone marrow and liver, and a small fraction originates from the destruction of proteins containing heme: myoglobin, cytochromes and peroxidases. Unconjugated bilirubin will be introduced into the hepatocyte, where it will be conjugated with the enzyme UDP (uridine diphosphate) glucuronyltransferase, being soluble and able to be excreted into bile through the bile canaliculus to later give color to the feces.

The bilirubin level will be altered in pathologies with cholestasis or in those pathologies with an insufficient liver, in which the metabolism of the same will also be affected.

Conjugated bilirubin binds to albumin and has a longer half-life, up to 14 days; this explains why, in reversible obstructive processes, it remains elevated once the process has been resolved.

Indirect or unconjugated (lipid-soluble) hyperbilirubinemia can be detected

in: hemolysis (see LDH); Crigler-Najjar syndrome (congenital UDP glucuronyltransferase deficiency); Gilbert syndrome (present in 5% of the healthy population, hyperbilirubinemia in the context of an infectious or stress condition without involving chronic liver disease); or in physiological hyperbilirubinemia in the newborn, which has a multifactorial origin related to neonatal hepatic immaturity⁽¹⁰⁾. When the transport capacity bound to albumin is exceeded, the free fraction crosses the blood-brain barrier, causing brain injury (*kernicterus*).

Conjugated hyperbilirubinemia is defined by a direct bilirubin value greater than 20% of total bilirubin or greater than 1 mg/dL if total bilirubin is <5 mg/dL. It always indicates hepatobiliary damage and is always pathological. It can be detected in urine with a dipstick quickly and cheaply, but it is not usually used because external factors, such as pH or tubular alteration, can modify it. Studies should not be delayed in these patients, since it may have prognostic implications; for example, early detection and treatment in galactosemia, panhypopituitarism or sepsis, in the case of a newborn with cholestasis before sequelae appear, or biliary atresia or choledochal cyst before the damage is irreversible. The bilirubin level does not differentiate whether the disease is intra- or extrahepatic⁽¹¹⁾ (Table IV).

Alkaline phosphatase

Alkaline phosphatase (ALP) is a group of enzymes involved in metabolizing phosphate esters to inorganic phosphate. It is found in numerous cells: the canalicular membrane of the hepatocyte, osteoblast, brush border of the enterocyte, renal proximal tubule, leukocytes and placenta. Its function in the liver is not clear. An isolated elevation in ALP in a growing child (precisely because of its involvement in bone synthesis) without other abnormal liver tests does not indicate liver disease. There are tables of percentiles with normal values by age of ALP⁽¹²⁾ (Table V).

There is a condition called benign hyperphosphatasemia of infancy, in which the level remains elevated for weeks without any other apparent cause (up to 10 times the normal value). It can also be elevated in diarrhea. A sub-

Table IV. Diagnostic tests in neonatal conjugated hyperbilirubinemia

- Abdominal ultrasound
- Viral hepatitis serology
- Serology of congenital infections
- Urine culture and blood culture
- Sweat test
- Alpha-1antitrypsin
- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase activity
- TSH, T4, ACTH and cortisol

Table V. 97th percentile (p97) values of GGT (gamma-glutamyl transferase) and alkaline phosphatase (ALP) by sex (IU/L)

Age (years)	GGT p97	ALP p97
0-1	178	370
1-3	21	334
4-6	21	316
7-12	24	329
13-17	36.6	363

sequent analytical control will have to be carried out to verify normality and rule out other data that imply different pathologies (LDH in tumors, GGT in biliary obstructive processes).

GGT

Gamma glutamyltransferase is an enzyme that catalyzes the transfer of glutamyl groups from peptides, such as glutathione, to other amino acids. It is also present in many cells: kidney, pancreas, liver, spleen, brain and small intestine; therefore, in isolation it is nonspecific. It helps to discriminate the hepatic origin of an elevated ALP. Neonates have higher values, which normalize around 6-9 months of age (Table V).

It is a drug-inducible enzyme and will also be elevated in obstructive pro-

cesses of the biliary tract: biliary atresia, sclerosing cholangitis and Alagille syndrome, among others. It does not differentiate between intra- or extrahepatic obstructive processes. In familial intrahepatic cholestasis, the classification used considers elevated or normal GGT. There is an entity called benign recurrent cholestasis (autosomal recessive) that has an intermittent presentation, with episodes of cholestasis and pruritus lasting up to weeks or months. The locus is the same as that of familial intrahepatic cholestasis due to FIC1 defect. Sometimes, it is triggered by pregnancy or the use of oral contraceptives (Table VI).

Bile acids

Bile acids are synthesized in the hepatocyte and are conjugated with

glycine or taurine and excreted into the bile to participate in the digestion of dietary fat. In addition, they activate nuclear receptors that participate in various functions: they control the homeostasis of the synthesis of bile acids themselves and in the metabolism of drugs, lipids and glucose. It is an expanding field as a pharmacological target for various diseases.

In liver disease, bile acid metabolism is altered by destruction of cell mass, decreased excretion and the appearance of portosystemic shunts. Congenital defect of bile acid synthesis is a disease with low prevalence that is diagnosed by measuring the level of bile acids in urine. It cannot be measured if the patient receives ursodeoxycholic acid.

Miscellany

Serum globulins

Serum globulins are classified according to their migration in electrophoresis:

- Alpha-1 which mainly includes alpha-1antitrypsin, ceruloplasmin and orosomucoid; all of them acting as acute phase reactants.

In alpha-1 antitrypsin deficiency, in addition to lung disease in adults (early emphysema), liver disease develops in children due to the accumulation of misfolded protein. It is related to the genotype, so that not all mutations cause disease. Ceruloplasmin participates in the transport of copper in blood and is low in Wilson's disease.

- Alpha-2: it includes haptoglobin, which can also behave as an acute phase reactant.
- Beta: the main ones are transferrin and betalipoprotein.
- Gamma: gamma globulins are IgG, IgM and IgA. In autoimmune hepatitis there is hypergammaglobulinemia at the expense of IgG. They are synthesized by B lymphocytes, so they are not exactly an indicator of liver function.

Amino acids

Measurement of amino acids in blood and urine is used to diagnose congenital metabolic defects, such as urea cycle defects, tyrosinemia, or organic acidemias (methylmalonic, propionic).

Table VI. Causes of hepatic cholestasis due to intrinsic disorder

- **Extrahepatic biliary atresia**
- **Alagille syndrome**
- **Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC):**
 - FIC1 defect
 - BSEP defect
 - MDR3 defect
 - TJP2 defect
 - FXR defect
 - Myosin 5B defect (*MYO5B* gene)
 - ARC syndrome
- **Inborn error in the synthesis of primary bile acids**
- **Other cholestasis:**
 - Peroxisomal diseases (Zellweger)
 - Neonatal sclerosing cholangitis (DCDC2)
- **Alpha-1 antitrypsin deficiency**
- **Cystic fibrosis**
- **Niemann-Pick disease C**
- **Biliary tract malformations: choledochal cysts**
- **Other metabolic/genetic or idiopathic diseases**, although cholestasis is not usually the main symptom: tyrosinemia, galactosemia, hereditary fructose intolerance, neonatal alloimmune hepatitis, Wolman disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis, mitochondrial disease (DGUOK, MPV17, POLG) and citrin deficiency

Autoantibodies

Although they are not synthesized in the liver, in the differential diagnosis of liver disease it is common to screen for autoimmune diseases: anti-transglutaminase IgA, anti-LKM (microsomal type 1 antibodies of the liver and kidney), anti-hepatic cytosol (LC1), antinuclear (ANA) and anti-smooth muscle⁽¹³⁾.

Alpha-fetoprotein

Tumor marker, with special relevance in hepatocellular carcinoma, although not always elevated. It can be used, in addition to diagnosis, to evaluate recurrence after treatment.

Microbiology

Diagnosis of liver disease is often directed towards viral infection in healthy children or children of mothers with hepatitis B or C virus infection. Therefore, the diagnostic tests include: TORCH serologies, cytomegalovirus, Epstein Barr virus (EBV), hepatitis A, B, C and E. Acute viral hepatitis is associated with a high level of cytolysis, may be asymptomatic or present as a nonspecific picture of abdominal pain, vomiting and diarrhea, not always associated with jaundice. It is important to monitor the clinical course. A serious complication of viral hepatitis is lymphohistiocytotic hemophagocytosis secondary to EBV and, occasionally, acute liver failure.

Genetics

Nowadays, thanks to advances in research, genetic testing is included in advanced stages of the diagnostic process. The study of a gene in a suspected disease allows us to avoid more invasive techniques, such as liver, skin or muscle biopsy. They are also very important tests for the study of relatives (siblings, parents), for example, in alpha-1 antitrypsin deficiency or Wilson's disease.

In cases where it is not easy to determine the origin of the liver disease, specific genetic panels for liver disease or those involving alterations in the liver are used: bile acid transport, recurrent acute liver failure, hepatic fibrosis due to ciliopathies, congenital errors of metabolism or familial intrahepatic cholestasis, among others.

Imaging techniques

- **Ultrasound:** it identifies malformations of the bile duct or lithiasis and tumors, or detects signs of chronicity, such as ascites, alteration in hepatic echogenicity, splenomegaly, presence of varicose veins or alteration in arterial or venous flow in the Doppler study.
- **Cholangioresonance:** It should be performed to rule out biliary tract involvement (isolated sclerosing cholangitis or overlap syndrome) in autoimmune liver pathology.
- **Elastography:** a technique that provides information on the degree of fibrosis in the liver and the proportion of fat. The speed of propagation of the elastic wave is proportional to the stiffness. It has a good correlation with the results obtained by liver biopsy⁽¹⁴⁾.

Invasive techniques

- **Liver biopsy:** pathological anatomy can help differentiate certain pathologies: autoimmune hepatitis, where interface hepatitis of the liver will be detected as well as plasma cell infiltrate; Wilson's disease, with copper quantification in tissue; alpha-1 antitrypsin defect, with positive PAS granules; or biliary atresia, with cholestasis and ductal proliferation. Immunohistochemical techniques can detect the presence or absence of bile canaliculus transporters and membrane proteins, allowing the diagnosis of familial intrahepatic cholestasis (BSEP, MDR3).
- **Endoscopy:** in children with advanced portal hypertension with marked thrombocytopenia, a primary bleeding prophylaxis program is carried out with endoscopy and treatment in case of finding varices (placement of bands).
- **Intraoperative cholangiography:** the gold standard in the diagnosis of biliary atresia, it consists of injecting contrast into the biliary tract, allowing its anatomy to be delineated. Cholangiography can also serve as a therapeutic measure in cases of obstructive cholestasis or infants with thick bile syndrome or lithiasis.
- **Transparietohepatic cholangiography:** ultrasound-guided puncture

of the liver parenchyma performed by interventional radiologists to inject contrast through a peripheral biliary radical and reach the main biliary tract. It allows the treatment of complications, mainly in transplant patients: balloon dilation and/or stent placement.

Role of the Primary Care pediatrician

The primary care pediatrician will often be the one who, maintaining a high degree of suspicion, is able to diagnose a patient with liver disease, as is the case of prolonged jaundice in an infant. At one month of age, up to 1/5 of newborns will be jaundiced due to indirect hyperbilirubinemia related to breastfeeding, but it is important to rule out liver disease. From 15 days of life, an analysis should be requested, distinguishing between direct and indirect bilirubin for early referral and the stools should be seen in person to ensure the absence of acholia or hypocolia, since the description by the family may be erroneous (see Algorithm 1 at the end of the article).

Patients with hypertransaminasemia will also be monitored until the analysis is normal; if this does not resolve, further study should be carried out and, if necessary, referral to a specialist in pediatric gastroenterology or hepatology (see Algorithm 2 at the end of the article).

Warning signs that should be kept in mind are: encephalopathy, coagulopathy that is not reversed with vitamin K, other signs of liver failure, such as hypoalbuminemia or hypoglycemia, or development of portal hypertension (splenomegaly or thrombocytopenia).

Conflict of interest

There is no conflict of interest in the preparation of this manuscript nor source of funding.

Bibliography

The asterisks indicate the interest of the article in the opinion of the authors.

- 1.* Jara P. Liver disease in children. Enfermedad hepática en el niño. Tile Von Spain. S.L. 2013.

- 2.* Lledín Barbancho D, Vecino López R. Clinical, biochemical and imaging examinations in the assessment of digestive and hepatobiliary pathology. *Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de la patología digestiva y hepatobiliar*. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 66.e1-e18. Available at: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-01/exploraciones-clinicas-bioquimicas-y-tecnicas-de-imagen-en-la-valoracion-de-la-patologia-digestiva-y-hepatobiliar/>.
3. Lee Ng V. Laboratory Assessment of Liver Function and Injury in Children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children*. Cambridge University Press; 2007. p. 163-76.
4. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 319-34.
5. Johansen L, BSPGHAN Liver Steering Group. UK Fatty Liver Disease Guideline. 2020.
- 6.* Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018; 103: 228-30.
- 7.* Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 773-805.
8. Baker A, BSPGHAN. Investigation and treatment of liver disease with acute onset. Local hospital protocol. 2013.
9. Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Cholestasis in infants. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatrics*. 2023; 1: 341-60.
10. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014; 134: e340-5.
11. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2017; 64: 154-68.
12. Heiduk M, Päge I, Kliem C, Abicht K, Klein G. Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles. *Clin Chim Minutes*. 2009; 406: 156-61.
13. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66: 345-60.
14. Levitte S, Lee LW, Isaacson J, Zucker EJ, Milla C, Barth RA, et al. Clinical use of shear-wave elastography for detecting liver fibrosis in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2021; 51: 1369-77.
15. Ros Arnala I, Reyes Andrade J, Mercadal Hally M, Blesa Baviera LC, García Tirado D, Campuzano Martín SH, et al. Diagnostic management of hypertransaminasemia in pediatrics: consensus document of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHPN), the Spanish Association of Primary Care Pediatrics (AEPap), and the Spanish Society of Primary Care Pediatrics (SEPEAP). *Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en pediatría: documento de consenso de Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP)*. *Anales de Pediatría*. 2022; 96: 448.e1-e11.

Recommended bibliography

- Jara P. Liver disease in children. *Enfermedad hepática en el niño*. Tile Von Spain. S.L. 2013.

An easy-to-read manual that summarizes pediatric liver pathology and the indications and complications of liver transplantation. Some therapeutic advances, given the year of publication, are not included, but it features great authors.

- Lledín Barbancho D, Vecino López R. Clinical, biochemical and imaging examinations in the assessment of digestive and hepatobiliary pathology. *Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de la patología digestiva y hepatobiliar*. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 66.e1-e18. Available at: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-01/exploraciones-clinicas-bioquimicas-y-tecnicas-de-imagen-en-la-valoracion-de-la-patologia-digestiva-y-hepatobiliar/>.

A comprehensive and clarifying article on the diagnostic approach to a child with suspected liver disease.

- Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018; 103: 22830.

Brief and concise article from the British reference center King's College Hospital on the management in Primary Care of a child with possible liver disease, summarizing the alarming data.

- Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 773-805.

Summary of the largest registry of acute liver failure in children collected, updating diagnostic protocols with recommendations to optimize management and early referral to a transplant center.

Clinical case

A 10-year-old boy attended the clinic after a 5-day history of fever, mild abdominal pain complaint and feeling asthenia. The physical examination revealed spider veins on the hands and three centimeter splenomegaly. His auxology was: weight: 35 kg (45th centile), height: 140 cm (51st centile); BMI: 17.8 kg/m². He has recently had several episodes of epistaxis and has requested an appointment with a private ENT specialist, but has not yet had the consultation.

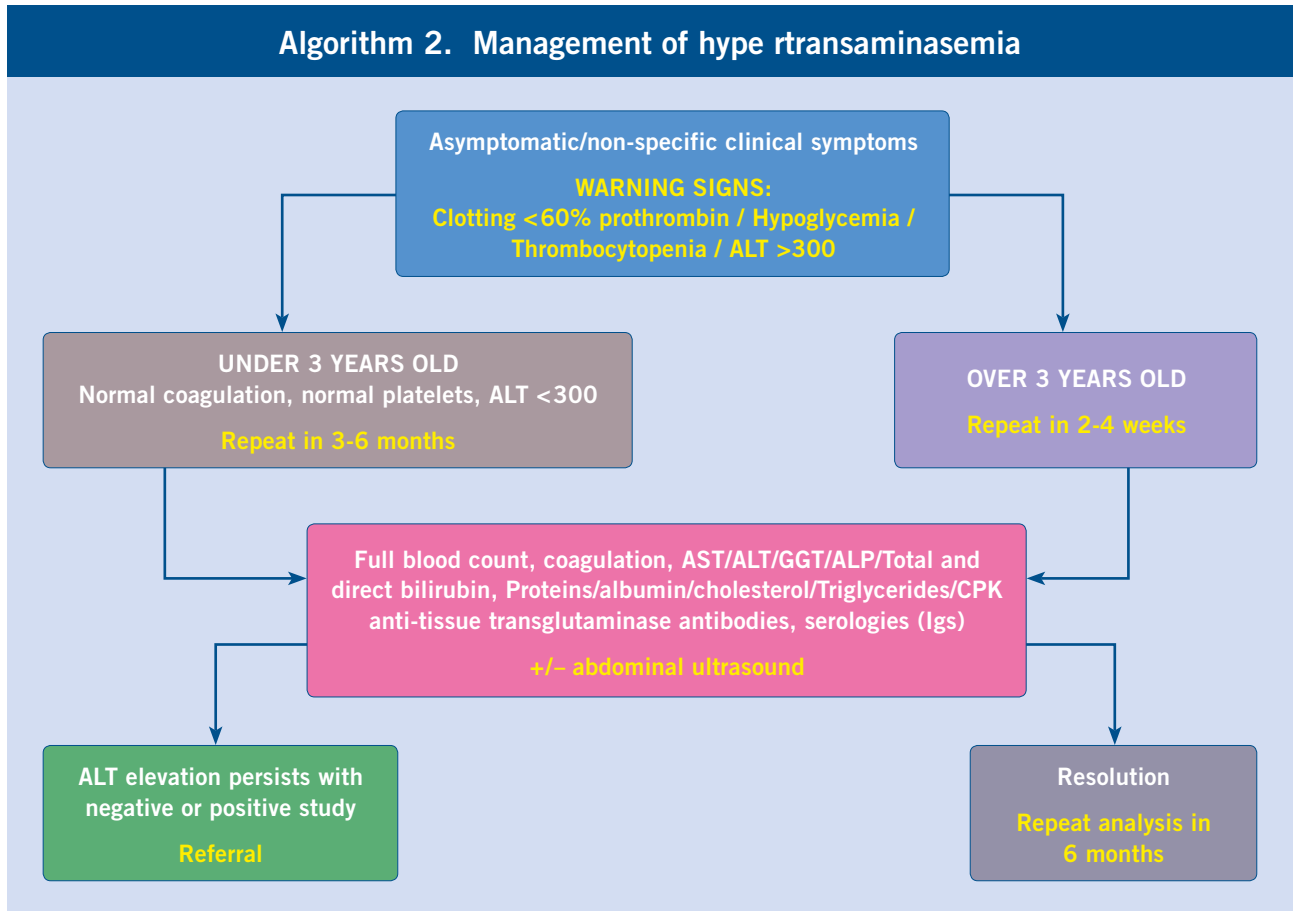
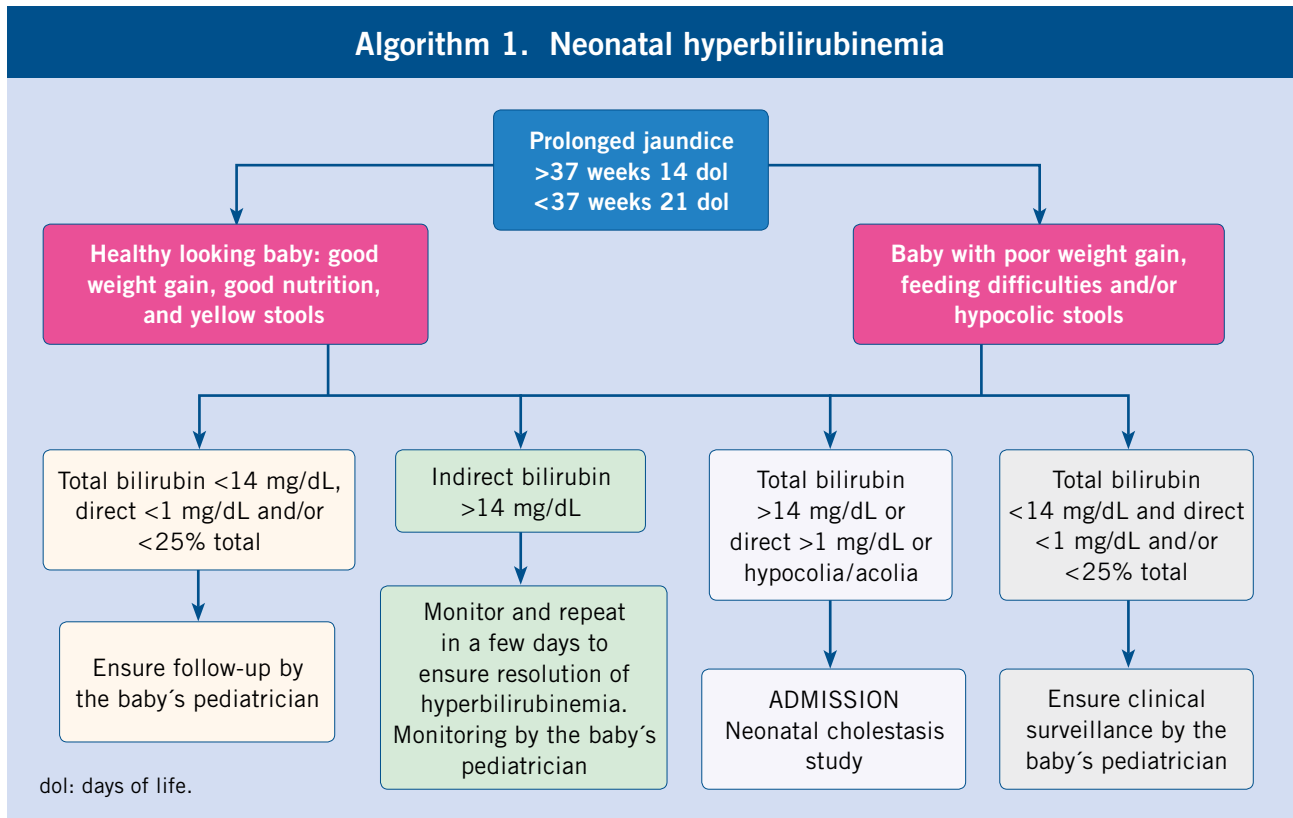
Emergency Room Laboratory results: AST: 259 IU/L; ALT: 122 IU/L; GGT: 44 IU/L; total bilirubin: 1.2 mg/dL; prothrombin activity: 55%; platelets: 40 x 10³/μL.

Highlights in the examination: abdominal distension, splenomegaly, collateral circulation and spider veins.

Personal history: Parents report that 2 years ago he had a first analysis in the Emergency Room with the following findings: AST: 313 IU/L; ALT: 602 IU/L; GGT: 71 IU/L; total bilirubin: 0.6 mg/dL; direct bilirubin: 0.2 mg/dL; platelets: 300 x 10³/μL. No clotting test was extracted.

Upon repeating the blood test 10 days later at the health care center: AST: 199 IU/L; ALT: 229 IU/L; GGT: 49 IU/L; total bilirubin: 0.7 mg/dL; direct bilirubin: 0.2 mg/dL; prothrombin activity: 90%; platelets: 280 x 10³/μL and positive parvovirus IgM serology was found, but no further controls were done.

Family history: maternal grandfather with rheumatoid arthritis and paternal grandmother with type 2 diabetes mellitus, the rest are of no interest to the case.





Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.

In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 70% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

Diagnosis in liver disease

1. What TESTS evaluate liver function?
 - a. AST and ALT.
 - b. Albumin and clotting.
 - c. Bilirubin.
 - d. CPK.
 - e. LDH.
2. Which of the following is an indication for REFERRING to a specialized center for suspected non-alcoholic fatty liver disease?
 - a. BMI >28 kg/m².
 - b. Two-year-old boy with incidental ultrasound finding of steatosis.
 - c. A diet low in fruit and vegetables.
 - d. Family history of type 2 diabetes mellitus.
 - e. Repeated blood analysis with ALT 35 IU/L.
3. A 4-week-old infant comes to a check-up consultation with jaundice reaching the thorax, exclusively breastfed with little weight gain in the last 15 days. What is the CORRECT approach?
 - a. Make an appointment for a review with a lactation consultant.
 - b. Order an abdominal ultrasound.
 - c. Refer to the Emergency Department for a blood analysis, in addition to trying to visualize a stool or asking parents to save a sample (or photograph).
 - d. Breastfeeding jaundice is very common, affecting up to 20% of one-month-old infants. Nothing more is needed than a check-up at 2 months.
 - e. Request a urine culture and schedule results in two weeks.
4. An 11-year-old girl came to the Emergency Room because she had been diagnosed with jaundice in the context of a catarrhal condition.

The blood analysis was carried out with the following values: AST: 77 IU/L; ALT: 91 IU/L; GGT: 104 IU/L; LDH: 200 IU/L; bilirubin 8.5 mg/dL; direct bilirubin: 0.4 mg/dL; normal blood count with hemoglobin 14.6 g/dL and platelets $342 \times 10^3/\mu\text{L}$. She has no relevant medical history. Subsequent check-ups showed a normal liver biochemistry with total bilirubin of 2.05 mg/dL and direct bilirubin of 0.7 mg/dL. What is TRUE about this syndrome?

- a. A liver biopsy is indicated.
 - b. The typical ultrasound shows heterogeneity in the liver parenchyma.
 - c. In the context of an infectious or inflammatory condition, there may be a transient alteration of liver biochemistry, but they will never develop liver damage and do not require monitoring.
 - d. The pattern of cholestasis would require initiation of ursodeoxycholic acid.
 - e. Genetic studies are always requested.
5. Adolescent who attends the Emergency Room with a 5-day history of low-grade fever, asthenia and hyporexia. Blood analysis shows: AST 200 IU/L, ALT 300 IU/L, activated lymphocytes in the blood count, prothrombin activity 75% and hepatosplenomegaly is detected in the examination. Indicate the CORRECT answer:
 - a. If the patient's general condition remains good, an outpatient appointment can be made in a few days and the analysis can be repeated to assess the drop in transaminases.
 - b. Those blood results are an admission criterion.
 - c. The etiological study is pending, but a liver biopsy will probably be required.

- d. Elastography will provide a lot of information about the underlying pathology.
- e. It is necessary to prescribe acyclovir.

Clinical case

6. In the clinical case, which test(s) would NOT be necessary to perform next?
 - a. Immunoglobulins, anti-LKM, ANA and anti-smooth muscle.
 - b. Celiac disease serology.
 - c. Serologies of hepatotropic viruses.
 - d. Abdominal ultrasound.
 - e. Genetic study of liver disease.
7. What FINDINGS will we find in the ultrasound?
 - a. Hepatic hyperechogenicity, development of collateral circulation and a 15 cm spleen.
 - b. Hepatic steatosis.
 - c. Biliary lithiasis.
 - d. No relevant findings.
 - e. Normal liver parenchyma and kidneys with altered corticomedullary differentiation.
8. In the event of abnormality of transaminases in the Emergency Department, indicate the CORRECT response:
 - a. It is present in most children and it is not related to underlying liver pathology, so no unnecessary controls need to be repeated.
 - b. Follow-up and repeated blood tests should be ensured until normalized liver biochemistry is seen.
 - c. It is not necessary to extract coagulation given the benign nature of the condition.
 - d. Admission is required in all cases if AST or ALT >100 IU/L.
 - e. Concomitant elevation of bilirubin is common and does not entail any increased risk.

Hepatitis infecciosas

P. Alonso López*, C. Alonso Vicente*,
J.M. Marugán de Miguelsanz**

*Pediatra Adjunto. **Jefe de Servicio de Pediatría
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátricos.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid



Resumen

Las hepatitis infecciosas en Pediatría se caracterizan por cuadros de inflamación hepática debidos exclusivamente a infecciones víricas, entre las que destacan las que producen una afectación sistémica con repercusión hepática, como el virus de Epstein Barr y el citomegalovirus. En la mayoría de estos casos, su presentación clínica tendrá un patrón agudo autolimitado de síntomas inespecíficos. Por otro lado, existe un amplio grupo de virus hepatotropos, de los cuales cinco de ellos (virus de la hepatitis A, B, C, D y E) son los responsables de la mayor carga mundial de hepatitis víricas, con la posibilidad de cronificación en algunos casos, así como de complicaciones a largo plazo en forma de cirrosis y hepatocarcinoma. Solo un pequeño porcentaje desarrollará un fallo hepático agudo, asociando riesgo de trasplante hepático e incluso la muerte del paciente. Su diagnóstico se basa en la combinación de estudios serológicos específicos y pruebas de detección del genoma viral. En los últimos años se han desarrollado importantes avances tanto en la prevención primaria (vacunas frente a hepatitis A y B) como en el tratamiento de las formas crónicas de hepatitis B y C (análogos de nucleótidos orales y antivirales de acción directa).

Abstract

Infectious hepatitis in pediatrics is characterized by symptoms of liver inflammation due exclusively to viral infections. Those that cause systemic involvement with hepatic repercussion such as Epstein Barr virus and cytomegalovirus stand out. In most of these cases, its clinical presentation will have an acute self-limiting pattern of nonspecific symptoms. On the other hand, there is a large group of hepatotropic viruses of which five of them (hepatitis A, B, C, D and E viruses) are responsible for the greatest global burden of viral hepatitis, with the possibility of chronification in some cases, as well as long-term complications like cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Only a small percentage will develop acute liver failure, associated with risk of liver transplantation and even death of the patient. Its diagnosis is based on the combination of specific serological studies and viral genome detection tests. In recent years, important advances have been made both in primary prevention (vaccines against hepatitis A and B) as well as in the treatment of chronic forms of hepatitis B and C (oral nucleotide analogues and direct-acting antivirals).

Palabras clave: Hepatitis infecciosas; Virus; Niños.

Key words: Infectious hepatitis; Viruses; Children.

OBJETIVOS

- Conocer las principales etiologías de las hepatitis infecciosas en Pediatría.
- Conocer las características epidemiológicas de los diferentes virus implicados, con el fin de promover las mejores medidas preventivas.
- Poder reconocer las diferentes presentaciones clínicas de las hepatitis infecciosas en Pediatría.
- Saber interpretar los resultados de las pruebas diagnósticas recomendadas en cada caso.
- Evaluar la necesidad de tratamiento específico en función de su etiología, así como de su evolución analítica.

Autor de correspondencia: palonsolo@saludcastillayleon.es
<https://doi.org/10.63149/j.pedint.5>

Introducción

Las hepatitis infecciosas suelen ser procesos benignos autolimitados en niños sanos, pero en pacientes inmunodeprimidos existe el riesgo de complicación hacia formas crónicas y fatales.

Las hepatitis infecciosas en Pediatría constituyen un grupo de patologías de etiología viral que producen inflamación del hígado. Los agentes virales más frecuentes son los que ocasionan un cuadro sistémico englobando cierto grado de afectación hepática, como son: el virus de Epstein Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV). El grupo de virus hepatotropos más específicos se asocia con la mayor carga mundial de hepatitis vírica, aunque, en su mayoría, no tienen un efecto citotóxico directo sobre el hepatocito, sino que la propia respuesta inmune de nuestro organismo es la que provoca el daño hepático. Aunque estos virus no están biológicamente relacionados⁽¹⁾ y su evolución clínica es

muy variable de unos tipos a otros, sí que comparten algunas características comunes, como veremos a continuación.

Hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en la infancia, con un pronóstico favorable en la mayoría de los casos.

Patogenia

Se trata de un virus de la familia *Picornaviridae* del género hepatovirus formado por una sola cadena de ARN, del que se han descrito hasta seis genotipos diferentes, pero solo un serotipo, lo que ha hecho posible la elaboración de una vacuna efectiva^(2,3).

A pesar de que el hígado es el sitio primario de replicación de este virus, el daño tisular no se produce por un efecto citopático directo, sino por la reacción inmune generada por el huésped a través de las células T CD8+, CD4+ y las *natural killer*. En algunos individuos aislados, si la respuesta inmune es exagerada, puede llegar a producirse un fallo hepático fulminante, pero en ningún caso se cronificará. La infección confiere al paciente inmunidad permanente⁽²⁾.

Epidemiología

Se diferencian dos patrones fundamentales: países en vías de desarrollo con alta endemicidad y exposición casi universal en la infancia versus países desarrollados con baja endemicidad y exposición tras viajes a países endémicos o brotes en guarderías.

Este virus resiste en el ambiente durante una hora a 60 °C, así como en alimentos poco cocinados. Se inactiva mediante una temperatura alta de cocción durante, al menos, cinco minutos, radiaciones ultravioleta y tratamiento con cloro o formaldehído.

Su principal vía de transmisión es la fecal-oral, por contacto directo con personas infectadas o a través del consumo de alimentos y/o agua contaminada. Es posible su detección en heces de personas infectadas durante meses, sobre todo en niños pequeños^(1,2).

En países con deficientes condiciones higiénico-sanitarias (endemicidad elevada), la mayoría de las infecciones ocurren en la primera infancia de forma asintomática, por lo que casi el 100 %

de la población presenta inmunidad en la primera década de la vida⁽³⁾.

En países con elevado nivel sociosanitario (endemicidad baja), los contagios se producen en viajeros no vacunados a zonas endémicas, ya sean por ocio o visitas a familiares de inmigrantes que viajan a sus países de origen; los brotes en guardería son otro foco de infecciones por contaminación de cambiadores.

Este último sería el caso de la población española, con una tasa de prevalencia que varía entre el 5 % en niños hasta un 15 % en adolescentes, con formas en general más graves a mayor edad, lo que viene resultando en una tasa de 25 casos por cada 100.000 habitantes⁽⁴⁾.

Existiría un tercer patrón de endemicidad intermedia en países que han mejorado sus condiciones higiénico-sanitarias, siendo los adolescentes y los adultos jóvenes los más susceptibles⁽⁵⁾.

Clínica y evolución natural

Su forma de presentación es edad dependiente, siendo generalmente asintomática en la primera infancia (menores de 6 años), mientras que más del 70 % de adultos manifiestan ictericia, hepatomegalia e hipertransaminasemia.

El riesgo de contagio es mayor durante las dos semanas previas a la ictericia y es mínimo una semana después; aunque, como hemos dicho, el virus puede ser excretado en las heces durante meses, sobre todo en neonatos y niños pequeños.

Solo el 10-30 % de los casos cursan con síntomas, siendo inicialmente muy inespecíficos: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y fiebre. Posteriormente, pueden aparecer signos de colestasis: coluria, hipocolia e ictericia. En la exploración física se suele apreciar una hepatomegalia leve, con o sin esplenomegalia y adenopatías asociadas.

A nivel analítico, primero se objetiva una elevación importante de transaminasas (>1.000 UI/ml) y, posteriormente, una hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina conjugada tras una semana del inicio de los síntomas. Los parámetros bioquímicos vuelven a la normalidad al cabo de dos o tres meses. La asociación de signos analíticos de coagulopatía es muy poco frecuente, pero, cuando aparecen, deberemos estar alerta ante la posibilidad del desarrollo de un

fallo hepático agudo (FHA), debido a una respuesta inmune desproporcionada, caracterizada por niveles bajos de viremia y altos de bilirrubina (excepcional: 0,015-0,5 %)⁽¹⁾.

Otras manifestaciones atípicas serían la colestasis persistente (solo en un 10 % de casos), los patrones bifásicos (hasta en el 25 % de casos sintomáticos con evolución favorable) y otras de mayor o menor frecuencia: artralgias, exantemas evanescentes, pancreatitis, glomerulonefritis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.

Diagnóstico

El diagnóstico específico en fase aguda se puede realizar tanto por detección de la serología específica en sangre (anticuerpos IgM frente al VHA) como por detección molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tanto en suero como en heces.

La hepatitis A no se puede diferenciar del resto de hepatitis infecciosas por las características clínicas o epidemiológicas, precisando su confirmación diagnóstica mediante la detección de anticuerpos tipo IgM específicos anti-VHA. Pueden estar presentes incluso antes del inicio de los síntomas, alcanzando su máximo nivel durante la fase ictericia y desapareciendo a los 4-6 meses, aunque pueden persistir a título bajo durante 12-14 meses⁽¹⁾.

Las inmunoglobulinas tipo IgG anti-VHA se detectan generalmente en la fase de recuperación y aumentan de manera inversa al descenso de las IgM. Las IgG persisten de por vida y proporcionan inmunidad permanente contra la enfermedad⁽⁶⁾ (Fig. 1).

El diagnóstico molecular mediante PCR podría ser utilizado para detectar el VHA en la fase aguda, tanto en suero como en heces, con una seguridad diagnóstica equivalente a la IgM anti-VHA⁽⁵⁾.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico, precisando un tratamiento exclusivamente de soporte: adecuada hidratación, reposo y antitérmicos.

En los casos de colestasis prolongada, puede ser necesaria la suplementación con vitaminas liposolubles.

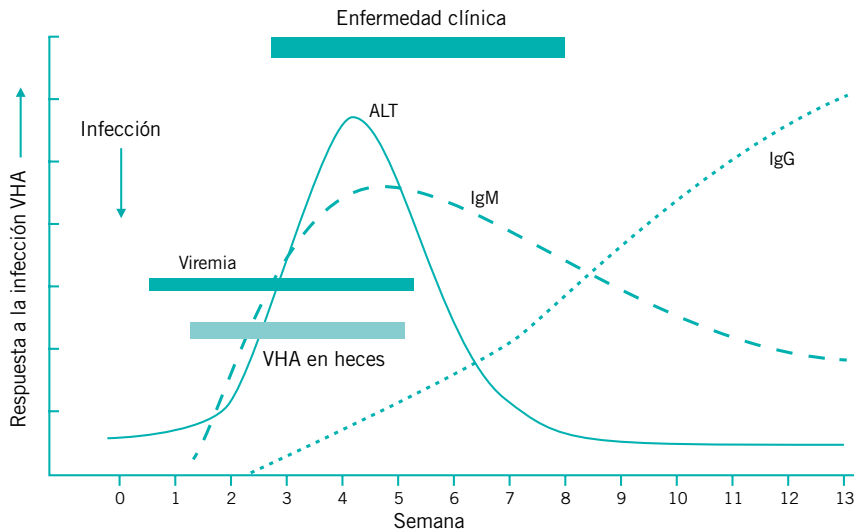


Figura 1. Evolución de la infección por virus de la hepatitis A. ALT: alanina aminotransferasa; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; VHA: virus de la hepatitis A. Fuente: López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. *Hepatitis víricas. Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 2: 219-43.

En todos los casos será conveniente realizar pruebas de coagulación para detectar pacientes que cumplan criterios de FHA: tiempo de protrombina (TP) >15 y/o *international normalized ratio* (INR) >1,5 con encefalopatía o TP >20 y/o INR >2 sin encefalopatía, que no responden a la administración de vitamina K. Estos pacientes deberán ser transferidos con celeridad al centro sanitario con experiencia en trasplante hepático más cercano.

Prevención

Los humanos son el único reservorio conocido del VHA, por lo que teóricamente podría ser erradicado mediante una estrategia de inmunización universal con su vacuna específica⁽⁵⁾.

Como medidas generales, se incluyen la mejora en las condiciones sociosanitarias de la población con la potabilización del agua y saneamiento, así como el lavado cuidadoso de manos.

Existen tanto medidas de inmunización pasiva (gammaglobulina polivalente en los primeros 14 días post-exposición) como activa (vacunas de VHA inactivados, tanto solas como en combinación: VHA + VHB); pero, hoy en día, la pasiva solo se utilizará en casos de alto riesgo de contagio: inmunodeprimidos o con hepatopatía crónica (siempre junto a la vacuna)⁽¹⁾.

La pauta de administración de la vacuna VHA es de dos dosis separadas

por vía intramuscular (0 y 6 meses). En el caso de la vacuna combinada VHA + VHB, se deberán administrar tres dosis (0, 1 y 6 meses). La edad mínima autorizada es de 12 meses (por interferencia de anticuerpos maternos transmitidos), salvo casos excepcionales de alto riesgo de contagio, pudiendo ser administrada entre los 6 y 12 meses de edad (dosis no contabilizada).

Se indica en población pediátrica perteneciente a colectivos de riesgo, como los siguientes: hepatopatías crónicas, candidatos a trasplante, síndrome de Down, infectados por VIH, viajeros a zonas endémicas y niños inmigrantes que visitan sus países de origen con endemicidad intermedia o alta. En el caso de viajeros, debe administrarse, al menos, dos semanas antes. En España solo está incluida en los calendarios de Cataluña, Ceuta y Melilla.

No estaría recomendada la profilaxis postexposición en contactos escolares de un único caso; solo en casos de brotes.

Los niños afectados no deben regresar al colegio hasta una semana después de la resolución de los síntomas y tras haber completado la profilaxis de todos los contactos.

Hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE) es el agente etiológico mayor de hepatitis de transmisión entérica no-A a lo largo de todo el mundo⁽⁴⁾.

Epidemiología

Se caracteriza por cuatro genotipos de diferente prevalencia geográfica, con dos vías de transmisión fundamentales: fecal-oral o por agua/comida contaminada.

El VHE es un virus RNA que pertenece a la familia de los “hepavirus”, siendo descritos cuatro genotipos diferentes según las áreas geográficas (tipo 3 más frecuente en Europa). Los genotipos 1 y 2 son responsables de casos endémicos y brotes epidémicos en países en vías de desarrollo, así como de casos en viajeros a zonas endémicas por consumo de agua contaminada. Los genotipos 3 y 4 infectan animales (cerdo, jabalí, ciervo) y los casos aparecen por consumo de carne poco cocinada (zoonosis). Prevenibles mediante el cocinado a temperatura superior a 70 °C mantenida más de 20 minutos.

La seroprevalencia aumenta con la edad, siendo aún mayor en países en vías de desarrollo. Los brotes se asocian habitualmente al genotipo 1 y las formas crónicas al genotipo 3 en pacientes inmunodeprimidos.

Clínica

Predominan las formas asintomáticas o agudas autolimitadas, pero se pueden producir formas graves y crónicas en pacientes inmunocomprometidos.

La mayor parte de los niños que contactan con el VHE no presentarán síntomas.

Los genotipos 1 y 2 pueden producir formas agudas autolimitadas muy similares a las hepatitis por VHA.

Existe la posibilidad de FHA (0,5-4 %), sobre todo en pacientes con hepatopatía de base y embarazadas en el tercer trimestre, con una tasa de mortalidad alta de hasta el 25 % (genotipos 1 y 2, sobre todo en la India)⁽¹⁾.

En nuestro medio, los genotipos 3 y 4 pueden producir hepatitis crónica, especialmente en trasplantados de órgano sólido o hematopoyético, inmunodeprimidos o infectados por VIH. Los del tipo 3 pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas, destacando las neurológicas (Guillain-Barré y neuritis braquial).

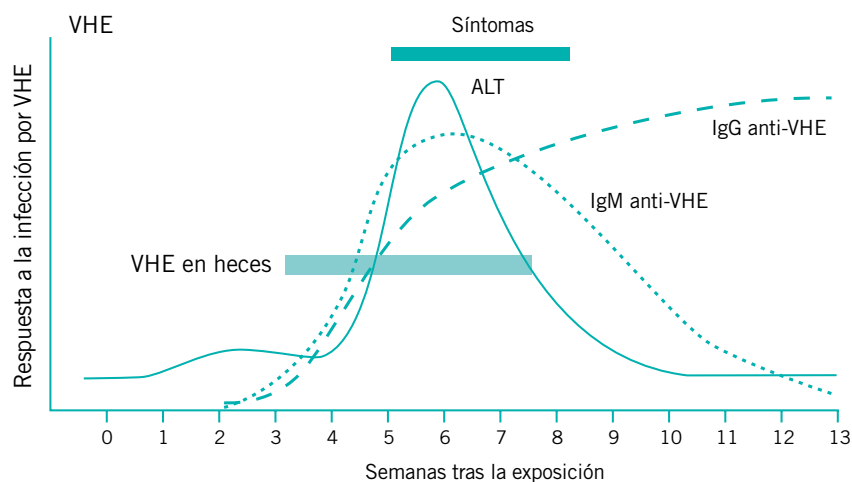


Figura 2. Evolución de la infección por virus de la hepatitis E. ALT: alanina aminotransferasa; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; VHE: virus de la hepatitis E. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/hepatitis/index.htm. Graphic 81261 v. 2.0.

Diagnóstico

Su diagnóstico resulta complicado porque suelen pasar desapercibidas, pero se debe sospechar en pacientes inmunodeprimidos con elevación de transaminasas.

En sus formas agudas, es posible la detección del ARN del virus en heces desde una semana antes del inicio de los síntomas hasta varios meses después (incluso años en inmunodeprimidos).

Las IgM e IgG se detectan a los pocos días del inicio del cuadro agudo, persistiendo las primeras en un tercio de los pacientes y las segundas en todos ellos.

En inmunodeprimidos con elevada sospecha, pero serología negativa, deberemos ampliar el estudio con PCR en sangre, ya que en estos casos muestra una mayor sensibilidad (Fig. 2).

Tratamiento

Solo estará indicado en las formas graves, crónicas o en pacientes inmunodeprimidos, mediante el uso de ribavirina.

La mayoría de las infecciones por VHE son autolimitadas y no precisan tratamiento específico, aparte de las medidas de soporte.

Sin embargo, todos aquellos pacientes que tengan riesgo de desarrollar FHA o que lo desarrollen deberán recibir como tratamiento de elección la ribavirina, ya que se ha visto que puede evitar la necesidad de trasplante, permitiendo una recuperación completa⁽⁷⁾.

Los pacientes inmunodeprimidos o trasplantados pueden ser manejados

inicialmente con un ajuste a la baja de su tratamiento inmunosupresor y controles mensuales de viremia; si a los tres meses no se consigue respuesta o no es posible ajustar más la inmunosupresión, se recomienda el inicio del tratamiento con ribavirina durante tres meses. Su persistencia en heces se asocia con recaída, aunque no nos aparezca en suero, siendo posible un nuevo ciclo de tratamiento con ribavirina durante otros seis meses.

Solo los pacientes trasplantados de hígado que no respondan a los ciclos de ribavirina deberán recibir tratamiento con interferón pegilado durante tres meses (v. Algoritmo 1 al final del artículo).

Prevención

Se basa en medidas higiénico-sanitarias, así como en el desarrollo e implementación de una vacuna específica.

Los viajeros a zonas endémicas deben evitar consumir agua no embotellada, alimentos de vendedores ambulantes, mariscos crudos o poco cocinados y productos cárnicos.

En China se comercializa una vacuna frente a la hepatitis E, pero no se encuentra autorizada en otros países.

Hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) tiene una distribución universal, lo que la convierte en un problema de salud pública mundial.

Patogenia

Se describen hasta diez serotipos distintos, predominando el A y el D en países mediterráneos, cada uno de ellos con diferente riesgo de cronicidad y respuesta al tratamiento.

El VHB pertenece a la familia de los *Hepadnaviridae*, describiéndose hasta diez serotipos diferentes (A-J) con una amplia distribución geográfica. En los países mediterráneos predominan el A y el D. Cada uno tiene sus propias características diferenciales, tanto a nivel de comportamiento clínico, como de evolución a la cronicidad y de respuesta al tratamiento.

El virus se compone de una envoltura lipoproteica externa que contiene el antígeno de superficie (HBsAg) y una interna que forma la nucleocápside o núcleo (*core*), donde se localiza el antígeno *core* (HBcAg). En el interior del núcleo se encuentra el genoma, que consiste en una doble cadena de ADN y una enzima ADN polimerasa inversa, responsable de la síntesis del ADN viral⁽⁸⁾.

El genoma codifica varias proteínas, entre las que destacan: HBsAg, HBcAg, antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y polimerasa viral. En el curso de la infección pueden aparecer mutaciones que modifiquen la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento⁽⁹⁾.

El VHB, al igual que el VHA, no es directamente citopático, por lo que la inflamación hepática que produce es secundaria a la respuesta inmune que genera el propio huésped.

Epidemiología

En los países de alta endemicidad, su principal vía de transmisión es la vertical, con un riesgo de cronicidad en periodo neonatal sin medidas profilácticas del 95 %.

Se describen como zonas de alta prevalencia (5-10 %): China, sudeste asiático, África y algunos países de Europa del Este. España se encuentra entre los países con baja prevalencia (1-2 %)⁽²⁾.

La principal vía de transmisión en las zonas endémicas es la vertical durante el periodo perinatal y la primera infancia. Las madres HBsAg+ tienen una alta capacidad de contagio y, en ausencia

de medidas profilácticas, en torno al 70-90 % de sus hijos se verán infectados. Los hijos de madres HBeAg- tendrán menor riesgo de contagio, pero en su defecto tendrán mayor riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante debido a una mayor probabilidad de virus mutados⁽¹⁰⁾.

Las formas crónicas en periodo neonatal suelen cursar de forma asintomática por el paso transplacentario del HBeAg materno que induce una falta de respuesta específica de los linfocitos T frente a los antígenos virales, no siendo capaz de reconocer el HBcAg expresado en los hepatocitos infectados⁽²⁾.

Clínica

El VHB es capaz de producir todo tipo de presentaciones (agudas, fulminantes y crónicas), en función de las condiciones basales y la edad del paciente en el momento del contagio.

Hepatitis B aguda

Su curso es variable en niños, desde infecciones asintomáticas hasta el FHA (en el 1 % de formas ictericas)⁽¹¹⁾.

En fase prodrómica pueden desarrollar un síndrome similar a la enfermedad del suero: artralgias y lesiones cutáneas (urticaria o púrpura); seguido de sín-

tomias constitucionales leves: anorexia, náuseas, vómitos, signos de colestasis y molestias en hipocondrio derecho. Pueden asociar acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti-Crosti: exantema maculopapuloso eritematoso no pruriginoso en cara y extremidades de unos quince días de duración.

Se objetiva una elevación de transaminasas y se detectan tanto el HBsAg como el ADN-VHB. Si evoluciona hacia la resolución, el antígeno se aclara y el ADN desaparece.

Hepatitis B crónica

Se define por la persistencia del HBsAg durante más de seis meses. A menor sintomatología inicial y menor edad, mayor riesgo de cronificación: 90 % en neonatos, 30 % entre 1-5 años y <5 % en adolescentes/adultos inmunocompetentes.

Los pacientes suelen estar asintomáticos y, ocasionalmente, presentan fatiga o anorexia. En torno al 1-10 %, pueden expresar manifestaciones extrahepáticas: panarteritis nodosa, glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa y acrodermatitis papular.

Se diferencian cuatro fases de infección activa (no necesariamente secuenciales) y una fase de curación funcional que describimos a continuación (Fig. 3); en *cursiva* se incluye la nueva nomen-

clatura propuesta por las guías de la *European Association for the Study of the Liver (EASL)* de 2017, basada en la cifra de ALT (infección o hepatitis) y en el HBeAg (positivo o negativo):

1. Fase de inmunotolerancia o de alta replicación (*infección crónica HBeAg positivo*): presencia de HBeAg, carga viral elevada (ADN-VHB >10⁵ copias/ml o >20.000 UI/ml) y ALT normal o ligeramente elevada. Es la típica y más prolongada en niños infectados, llegando a durar décadas en los casos de transmisión perinatal⁽²⁾.
2. Fase de inmunoeeliminación o inmunoinactividad (*hepatitis crónica B HBeAg positivo*): aclaramiento del HBeAg, ALT fluctuante con elevación previa a la seroconversión a anti-HBe y, al final, descenso de la carga viral (<2.000 UI/ml) con normalización de ALT. La seroconversión anual en Pediatría es menor que en adultos: 2-5 % vs. 5-16 % (cada año). Su prolongación en el tiempo aumenta el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC)⁽²⁾.
3. Fase de baja replicación o portador inactivo (*infección crónica por VHB HBeAg negativo*): HBeAg negativo, anti-HBe positivo, transaminasas normales o mínimamente alteradas

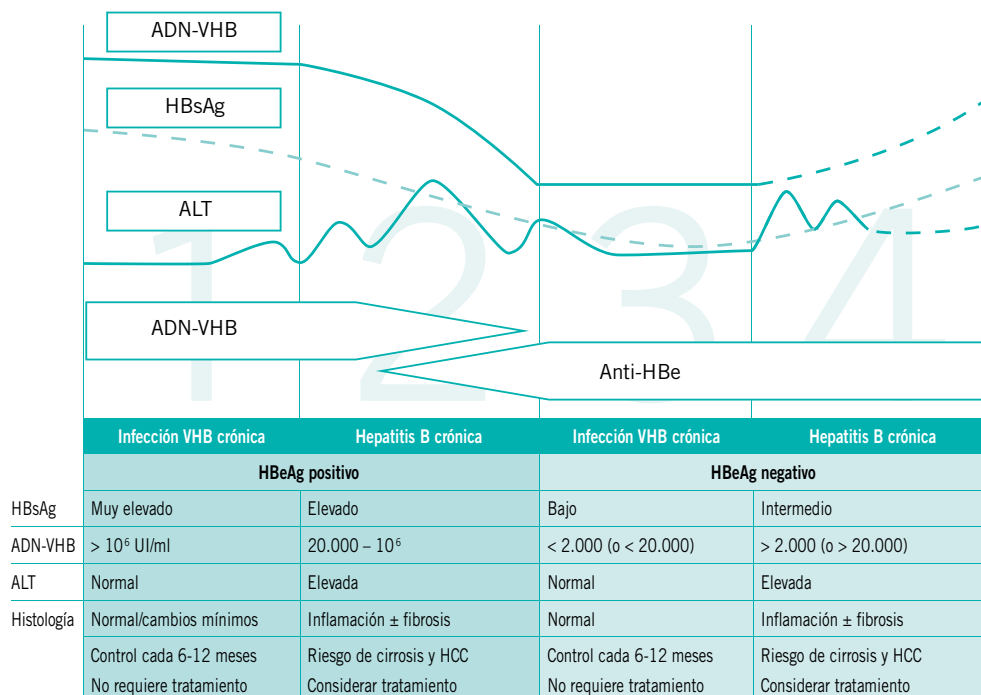


Figura 3. Evolución de la infección por virus de la hepatitis B.

ALT: alanina aminotransferasa; HCC: hepatocarcinoma; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

Fuente: López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 2: 219-43.

Tabla I. Marcadores serológicos de la hepatitis B en sus distintas fases

Situaciones	HBsAg	AntiHBs	AntiHBc	HBeAg	AntiHBe	Carga viral (copias/ml)	ALT
Vacunación	-	+	-	-	-	-	N
HB aguda	+	-	+	+	-	>10 ⁵	↑↑↑
HB resuelta	-	+	+	-	+/-	-	N
HB crónica - fase de inmunotolerancia	+	-	+	+	-	>10 ⁵	N
HB crónica - fase de inmunoeeliminación	+	-	+	+	-	Descenso	↑/↑↑
Portador inactivo	+	-	+	-	+	<10 ⁵	N/leve↑
HB crónica HBeAg+	+	-	+	+	-	>10 ⁵	↑↑
HB crónica HBeAg-	+	-	+	-	+	>10 ⁵	↑↑

ALT: alafina aminotransferasa; AntiHBc: anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B; antiHBe: anticuerpos frente al antígeno e de la hepatitis B; AntiHBs: anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B; HB: hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie; N: normal. Modificada de: Vega Bueno A, Lledín Barbancho MD. Hepatitis víricas. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 15-27. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/hepatitis-viricas/>.

y carga viral baja o indetectable (<2.000 UI/ml) de forma mantenida. El 1-3 % anual de los pacientes pueden negativizar el HBsAg, en general tras varios años de ADN-VHB persistentemente indetectable.

- Reactivación (*hepatitis B crónica HBeAg negativo*): progresión a fase de actividad inmune con HBeAg negativo por mutaciones en el virus, tanto de forma espontánea como en estados de inmunosupresión (raro en niños: 5 %); elevación tanto de la carga viral como de la ALT.
- Hepatitis B resuelta o en remisión (*fase HBsAg negativo*): con o sin anti-HBs, anti-HBc positivo, ALT en valores normales y niveles indetectables de ADN-VHB; posible detección del ccc-DNA (ADN circular cerrado covalentemente) en los hepatocitos (infección oculta), con riesgo de reactivación en inmunodepresión y de HCC si el genoma se integra en el hepatocito⁽²⁾.

Las complicaciones a largo plazo más temidas son el riesgo de desarrollo de cirrosis (1-5 % de los niños HBeAg+) y de hepatocarcinoma (<1 %). Se consideran factores de riesgo de cirrosis: la seroconversión antiHBe antes de los tres años con importante actividad necroinflamatoria y una fase de inmunoeeliminación prolongada⁽¹²⁾.

Diagnóstico y seguimiento

Se basa en técnicas serológicas, con la detección del HBsAg en suero a los pocos días tras la exposición y la positividad de los anti-HBc. La vacuna solo positiviza los anti-HBs.

Los primeros marcadores en detectarse en la fase aguda son el HBsAg y el HBeAg en suero, antes incluso del inicio de los síntomas. Posteriormente, se detectan los anti-HBc tipo IgM, indicando siempre una infección natural (nunca como respuesta vacunal). En caso de resolución de la infección, el HBsAg desaparece siendo sustituido por los anti-HBs.

Cuando el HBsAg se mantiene positivo durante más de seis meses y la carga viral es detectable, se considera evolución hacia la cronicidad. Se define carga viral muy elevada, valores por encima de 10⁵ copias/ml o 20.000 UI/ml (Tabla I).

Los recién nacidos con riesgo de exposición al virus deberán ser estudiados con la determinación del HBsAg a los 6-12 meses de vida para disminuir el riesgo de falsos positivos⁽¹²⁾.

Añadiremos al diagnóstico serologías ampliadas, incluyendo virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis C (VHC) y virus de hepatitis D (VHD). La alfa-fetoproteína se deberá solicitar cada 6 meses, tanto en fase de replicación baja como ante

sospecha de hepatopatía avanzada. La ecografía hepática se debe incluir al diagnóstico, con controles posteriores anuales⁽¹⁾. La elastografía de transición (Fibroscan®) no se encuentra aún validada en niños y adolescentes con hepatitis B crónica.

En la mayoría de los pacientes pediátricos se aconseja la realización de una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento para evaluar el grado de inflamación y/o fibrosis.

La frecuencia de las revisiones periódicas de estos pacientes dependerá de la fase en la que se encuentren (cada 3-4-6 meses).

Tratamiento

Los candidatos principales a recibir tratamiento son los afectados de hepatitis B crónica HBeAg+ con AST >60 UI/L y DNA-VHB >20.000 UI/ml de forma mantenida durante, al menos, 6-12 meses.

El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de cirrosis y HCC; para ello, se intenta alcanzar la seroconversión antiHBe mantenida, que incluye la supresión de la carga viral y la disminución de la inflamación hepática. En ocasiones, se consigue la seroconversión anti-HBs (1-6 % de niños), pero sin llegar a erradicar completamente la infección ante la persistencia del ccc-DNA en el núcleo de los hepatocitos.

La decisión de tratar dependerá de múltiples factores: edad del paciente, cifras de ALT, carga viral, HBeAg, lesión histológica, asociación de otra enfermedad e historia familiar de HCC (v. Algoritmo 2 al final del artículo). A nivel histológico, un mayor grado de inflamación periportal y portal en la biopsia hepática previa al tratamiento se correlaciona con una mayor probabilidad de seroconversión, así como cifras elevadas de ALT y carga viral baja⁽²⁾.

No todos los pacientes infectados por el VHB deberán ser tratados; con el objetivo de una mayor respuesta y evitar tratamientos prolongados, se recomiendan las siguientes indicaciones:

- HBeAg+ con ALT elevada, al menos 6 meses, carga viral >2.000 UI/ml y moderada inflamación/fibrosis o leve con historia familiar de HCC.
- HBeAg- con ALT elevada, al menos, 12 meses, carga viral >2.000 UI/ml y moderada inflamación/fibrosis o leve con historia familiar de HCC.
- Hepatitis B aguda grave o fulminante.
- Reactivación grave con ALT >10 veces la normalidad y carga viral detectable.
- Receptores de trasplante hepático por hepatitis B y receptores de injertos de donantes antiHBc+.
- HBsAg+ que van a recibir tratamiento inmunosupresor o citotóxico.
- Cirrosis, glomerulonefritis asociada a VHB, coinfección con VHC, VHD o VIH (incluso sin elevación de ALT, ADN-VHB ni daño histológico).

Los fármacos disponibles en la actualidad son el interferón alfa, su forma pegilada y los análogos de nucleótidos. La respuesta al tratamiento se define por niveles de carga viral indetectables y pérdida del HBeAg o normalización de la ALT o ambos.

Los primeros tienen un efecto inmunomodulador, con la ventaja de una duración finita de tratamiento (6-12 meses); pero, como inconvenientes, su administración es vía subcutánea y asocian numerosos efectos adversos: fiebre, fatiga, neutropenia, pérdida de peso, retraso del crecimiento, etc. Están

contraindicados en cirrosis descompensada, citopenia, trastornos autoinmunes, insuficiencia cardíaca o renal, enfermedad psiquiátrica y en trasplantados. La respuesta puede lograrse en los seis meses siguientes a su finalización, por lo que habría que esperar 6-12 meses antes de considerar otras terapias.

Los análogos de nucleótidos actúan inhibiendo la síntesis del ADN-VHB, pero no a nivel del ccc-DNA, por lo que no logran eliminar el virus de los hepatocitos infectados. Tienen la ventaja de administrarse por vía oral y con menos efectos adversos; pero, como desventaja, no se puede definir su duración con anterioridad, siendo recomendable su mantenimiento, al menos, doce meses tras la seroconversión y carga viral indetectable. El tenofovir y el entecavir constituyen, hoy en día, la mejor opción de tratamiento por su alta tasa de respuesta y menor probabilidad de resistencia, ya que poseen una alta potencia antiviral y una alta barrera genética (número de mutaciones necesarias para el desarrollo de resistencias farmacológicas). El hecho de ser tratamientos prolongados dificulta su adecuado cumplimiento a largo plazo y aumenta el riesgo de reactivaciones graves si se interrumpen de forma brusca.

Prevención

La vacuna de la hepatitis B ha demostrado una gran eficacia, disminuyendo la prevalencia de la infección y la incidencia de hepatocarcinoma en adolescentes y adultos.

Se basa fundamentalmente en la inmunización tanto activa (vacunas) como pasiva (inmunoglobulina específica frente a la hepatitis B = IGHB). Otras medidas preventivas incluyen el sexo con protección, no compartir jeringuillas, control de hemoderivados y cribado serológico en gestantes.

La vacuna es de tipo inactivada, desarrollada por ingeniería genética e induciendo respuesta seroprotectora (anti-HBs >10 UI/ml) en el 95 % de vacunados con tres dosis. Se comercializan en España tres formas de presentación: monovalente, combinada hexavalente o combinada bivalente (unida a la hepatitis A). A pesar de que, en la mitad de los casos, los anticuerpos se

pierden en un periodo entre los cinco y quince años posteriores, debido a la memoria inmunológica, la vacuna confiere protección a largo plazo. No sería necesario administrar dosis de refuerzo en niños y adultos inmunocompetentes, a pesar de la ausencia de anti-HBs. Solo se recomienda el control serológico postvacunal en grupos de riesgo: hijos de madres HBsAg+ (tras 1-2 meses de la dosis final), infectados por VIH, hemodializados y celiacos⁽²⁾.

El esquema de vacunación recomendado en lactantes incluye, al menos, tres dosis, más una extra en periodo neonatal si existe riesgo de transmisión vertical. La pauta de rescate para niños mayores y adolescentes no vacunados consta de tres dosis: 0, 1 y 6 meses; igual que para las formas combinadas de hepatitis A + B.

Ante un hijo de madre portadora del VHB (HBsAg+), se deben administrar una primera dosis de vacuna y una dosis de IGHB: ambas intramusculares, pero en diferente lugar anatómico, preferentemente en las primeras doce horas de vida. Tras completar la inmunización activa con cuatro dosis, deberemos realizar un control serológico uno o dos meses después (en torno a los 12-13 meses de vida):

- Si HBsAg negativo y anti-HBs >10 UI/ml, indica protección (no requiere más seguimiento).
- Si HBsAg negativo y anti-HBs <10 UI/ml, indica susceptibilidad: revacunar con 1 o 3 dosis y control serológico 1-2 meses después.
- Si HBsAg positivo, indica infección.

A pesar de las medidas preventivas anteriores, existe riesgo de transmisión vertical del 2-10 %, sobre todo en gestantes con alta carga viral (>200.000 UI/ml); en ellas, se recomienda tratamiento antiviral con tenofovir durante el tercer trimestre para prevenir la infección en el recién nacido. A los quince días de vida del niño, se aconseja realizar un control clínico y analítico, incluyendo hemograma, función renal, hepática, amilasa, lipasa y creatina-fosfoquinasa.

La lactancia materna no se encuentra contraindicada si se ha realizado una adecuada profilaxis, incluso aunque la madre haya precisado tratamiento antiviral⁽¹³⁾.

En caso de exposición accidental (sexual, pinchazo o salpicadura cutáneo-mucosa) en personas no vacunadas, con vacunación incompleta o con anti-HBs <10 UI/ml, se deberá administrar una dosis de IGHB junto a una dosis de vacuna y una segunda dosis vacunal al mes.

Hepatitis D

El VHD se trata de un virus defectuoso que precisa del VHB para su replicación, ya sea en forma de coinfección o de sobreinfección (la segunda con mayor riesgo de complicaciones graves).

Epidemiología

El virus delta se forma por una única cadena circular de RNA y una envoltura constituida por el HBsAg.

Las vías de transmisión son las mismas que las del VHB, pero la vía perinatal es poco frecuente, ya que es prevenible con la vacunación frente a VHB.

Si la infección se produce al mismo tiempo que la del VHB, hablaremos de coinfección y, si se produce en pacientes afectos de hepatitis B crónica, hablaremos de sobreinfección.

La infectividad máxima ocurre antes del inicio de los síntomas, con caída rápida posterior de su carga viral, pero la infectividad puede persistir, aunque el antígeno sea indetectable⁽¹⁾.

Clínica

En caso de coinfección, la enfermedad cursa de forma aguda y autolimitada, con riesgo de progresión a cirrosis en el 20 % de los casos.

La sobreinfección ocasiona una enfermedad aguda grave, evolucionando a hepatitis D crónica en el 90 % y cirrosis en el 70 % de los casos (tres veces mayor que en la infección aislada por VHB), asociando un mayor riesgo de HCC, así como de FHA (1 % vs. 5 %).

Diagnóstico

La infección se confirma con la detección del ARN-VHD y anticuerpos anti-VHD, junto a la serología frente a VHB. El ARN-VHD indica infección activa, aunque existe riesgo de falsos negativos, por lo que, en casos sospechosos, deberemos solicitar IgM anti-VHD.

La sobreinfección se confirma con anti-VHD positivo e IgM anti-HBc negativo.

Tratamiento

La terapia dirigida a la hepatitis B conlleva la resolución de la infección por el VHD.

En las formas crónicas de hepatitis D, el único tratamiento aprobado es el interferón pegilado, aunque la tasa de respuesta viral sostenida (ARN-VHD negativo tras seis meses de suspender el tratamiento) es solo del 25 %⁽¹⁾.

La prevención consiste en la vacunación frente a la hepatitis B.

Hepatitis C

El VHC se caracteriza por una gran variabilidad y potencial capacidad de mutación, con un elevado porcentaje de cronificación (70-80 %); pero, gracias a los nuevos antivirales de acción directa, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado enormemente con tasas de curación muy elevadas.

Epidemiología

La vía principal de transmisión del VHC en Pediatría es la vertical, generalmente asociada a la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como a otros factores perinatales.

El VHC se trata de un virus RNA monocatenario de la familia *flaviviridae*, conformado por múltiples proteínas estructurales y no estructurales, participando todas ellas en el proceso de replicación y confiriendo una gran variabilidad, así como potencial capacidad de mutación. Estas características estructurales han dificultado todo este tiempo el desarrollo de una vacuna eficaz⁽¹⁴⁾.

Se definen siete genotipos diferentes, siendo el tipo 1 el más frecuente a nivel mundial y el 1b el predominante en Europa.

En niños, la principal vía de transmisión es la vertical. El riesgo se duplica en madres coinfectadas con el VIH, pudiendo llegar a producirse una transmisión intraútero, así como en madres adictas a drogas (atribuido a un daño placentario). Existen otros factores que aumentan la probabilidad de contagio perinatal: carga viral materna elevada

(>10⁶ copias/ml), parto >4 horas, distocia, rotura de membranas >6 horas, monitorización fetal invasiva y genotipo *IL28B*⁽¹⁵⁾.

A pesar de todo, no existe autorización para el uso de antivirales de acción directa durante el embarazo, con el fin de disminuir la viremia materna en el momento del parto.

El tipo de parto (vaginal o cesárea) no modifica el riesgo de contagio, por lo que la cesárea programada no estaría indicada en todos estos casos. La lactancia materna no está contraindicada.

Aproximadamente, el 20 % de los niños infectados en periodo perinatal se curarán de forma espontánea en los primeros 3-4 años de vida, manteniendo anticuerpos durante el resto de sus vidas.

Los adolescentes presentan mayor riesgo de transmisión por consumo de drogas por vía parenteral, tatuajes o vía sexual.

Clínica

La hepatitis C es generalmente asintomática, con elevación de transaminasas como único hallazgo más frecuente y riesgo de cronificación en el 70-80 % de los casos.

La hepatitis C aguda en niños suele ser asintomática, aunque pueden presentar síntomas inespecíficos: letargia, fiebre, mialgias, elevación de transaminasas y hepatomegalia leve.

Las manifestaciones extrahepáticas son raras en la infancia, pero pueden asociarse fenómenos autoinmunes, siendo el más peculiar la presencia de anti-LKM1+ que se asocia con una mayor gravedad histológica⁽¹⁵⁾.

Un alto porcentaje de casos se va a cronificar, pero la progresión de la enfermedad es mucho más lenta que en adultos, siendo menos frecuentes las complicaciones a largo plazo como la cirrosis y el HCC.

Durante la fase crónica, también asintomática, podemos detectar tanto hepatomegalia como elevación intermitente de transaminasas.

Diagnóstico

La infección por VHC se diagnostica mediante la detección de anticuerpos anti-VHC y posterior confirmación mediante un estudio de PCR para ARN-VHC positivo.

El estudio de anticuerpos frente al VHC está indicado en las siguientes situaciones:

- Hijo de madre con infección por VHC a los 18 meses de vida.
- Exposición intrafamiliar.
- Procedencia de zonas de alta prevalencia.
- Signos y/o síntomas de hepatitis.
- Adolescentes encarcelados.
- Realización de tatuajes o *piercings* en malas condiciones sanitarias.
- Consumo de drogas por vía parenteral.
- Infección por VIH.
- Punción accidental o exposición de mucosas a sangre positiva para VHC.
- Abuso sexual.

Los anti-VHC aparecen en torno a la tercera semana del contagio y nos indican infección, pero no nos aclaran si es una forma aguda, crónica o si se ha resuelto.

Los anticuerpos maternos transplacentarios pueden persistir en el lactante hasta los 18 meses de vida, por lo que hasta entonces solo podremos confirmar la infección mediante ARN-VHC (v. Algoritmo 3 al final del artículo).

El ARN-VHC se detecta días después del contagio, indica infección activa y su negativización representa la curación. Se considera infección crónica la positividad de ARN-VHC durante más de tres años. Su estudio es imprescindible en pacientes inmunodeprimidos debido al riesgo de anticuerpos falsamente negativos.

Se debe completar el estudio de estos pacientes con las siguientes pruebas:

- Genotipo, útil para el diseño del tratamiento.
- Cuantificación de la carga viral, útil para la evaluación antes y durante el tratamiento, aunque no se relaciona con la gravedad o progresión de la enfermedad.
- Comorbilidad y coinfecciones (VIH o VHB), ya que es posible una reactivación del VHB con la terapia antiviral.
- Si manifestaciones infrecuentes (elevación de GGT o predominio de AST *vs.* ALT), realizar ecografía, elastografía (Fibroscan®) y biopsia hepática. La elastografía es una

Tabla II. Esquemas de tratamiento de la hepatitis C

Genotipo	Combinación antiviral	Duración	
		Sin cirrosis	Con cirrosis
Si naïve:			
1a/b, 4, 5 y 6	SOF/LED	12 semanas	12 semanas
	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
2 y 3	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
Pangenómico	SOF/VEL	12 semanas	12 semanas ^a
No respondedores a pegIFN-ribavirina, igual a naïve excepto:			
3	GLE/PIB	16 semanas	16 semanas
5 y 6	GLE/PIB	12 semanas	12 semanas

GLE: glecaprevir; LED: ledipasvir; PIB: pibentavir; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir.
^aDoce semanas en combinación con ribavirina. Modificada de: López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatri.* 2023; 2: 219-43.

técnica no invasiva que nos informa sobre el grado de fibrosis hepática y se describen cuatro grados: F0-1 = no fibrosis; F2 = fibrosis leve; F3 = moderada; F4 = severa/cirrosis. La biopsia hepática se reserva para casos con signos de alarma (alteración ecográfica, trombopenia o elevación de GGT) y elastografía sugerente de fibrosis grado F2 o más.

Tratamiento

La aparición de los antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado de forma muy significativa el pronóstico de estos pacientes, obteniendo tasas de curación muy elevadas.

El objetivo del tratamiento es la curación definitiva de la infección y, en consecuencia, evitar tanto la progresión de la enfermedad hepática como de sus complicaciones. Se define como respuesta viral sostenida o curación, a la viremia negativa a las doce semanas de finalizar el tratamiento con AAD, alcanzando tasas del 98-100 % con las nuevas combinaciones de fármacos. Sin embargo, esta curación de la infección no confiere inmunidad frente a reinfecciones por VHC en el futuro.

El gen *IL28B* está implicado en la respuesta al tratamiento frente al VHC, de tal forma que un único polimorfismo de un nucleótido puede influir tanto en su eliminación espontánea como en su respuesta a los diferentes fármacos⁽²⁾.

Los AAD se dirigen frente a diferentes partes del VHC, impidiendo su replicación. Los esquemas de tratamiento varían en función del tipo de genotipo viral y de la presencia o no de cirrosis, asociando dos fármacos con rangos de duración entre un mínimo de 8 y un máximo de 16 semanas. Algunos de ellos se definen como pangenómicos: eficaces frente a cualquier genotipo viral. En algunas ocasiones, será necesaria la asociación con ribavirina (Tabla II)⁽¹⁴⁾.

Las últimas recomendaciones de tratamiento publicadas por el Comité de Hepatología de la ESPGHAN tras la reciente aprobación del uso de nuevos regímenes de AAD en Pediatría por las agencias europeas y americana del medicamento se resumen en los siguientes apartados⁽¹⁶⁾:

- Indican tratamiento con AAD a todos los niños con hepatitis C crónica a partir de los 3 años, tanto si han sido tratados previamente con otros fármacos como si no.
- Se debe posponer el tratamiento de aquellos pacientes que no sean capaces de tragar las presentaciones disponibles.
- Recomiendan por igual los AAD pangenómicos como los genotipos dirigidos para el tratamiento de niños y adolescentes.
- Preferencia por los regímenes pangenómicos, sin ribavirina y de menor duración si están disponibles.

- Combinaciones recomendadas en niños y adolescentes, tanto sin cirrosis como con cirrosis compensada: glecaprevir/pibrentasvir; sofosbuvir/velpatasvir; y sofosbuvir/ledipasvir (todas ellas una vez al día).
- En casos con cirrosis descompensada, recomiendan su derivación a centros con mayor experiencia y, en ausencia de evidencia pediátrica, basarse en guías de adultos.

Prevención

No existe ninguna vacuna eficaz frente al VHC, por lo que las principales estrategias disponibles serán la educación y el asesoramiento.

Estos pacientes deben recibir las vacunas frente al VHA y VHB, no compartir objetos potencialmente contaminados con sangre, evitar consumo de alcohol, cannabis y fármacos hepatotóxicos, comportamientos de riesgo (compartir agujas y actividad sexual con múltiples parejas), así como la obesidad para minimizar la progresión de la enfermedad hepática.

Otras hepatitis virales

La gran mayoría de infecciones virales que manejamos en Pediatría pueden producir alteraciones hepáticas, generalmente en forma de cuadros leves de hepatitis, pero pueden llegar a evolucionar hacia formas fulminantes.

Entre ellas destacan las producidas por la familia de los herpesvirus:

- Virus herpes simple tipo 1 y 2: riesgo de infección diseminada con fallo hepático tanto en periodo neonatal como en inmunodeprimidos.
- Virus varicela-zóster.
- Citomegalovirus: cuadro de mononucleosis en primoinfecciones; riesgo de colestasis severa en formas congénitas e inmunodeprimidos.
- Herpes virus humano tipo 6, 7 y 8.
- Virus de Epstein-Barr (VEB): cuadro de mononucleosis en primoinfecciones; riesgo de síndrome proliferativo en inmunodeprimidos.

Otros virus que se ven asociados a cuadros de hepatitis son: parvovirus B19, adenovirus, enterovirus, parechovirus, rubeola, sarampión, etc.

Cabe recordar, en este momento, la alerta sanitaria que se notificó desde el Reino Unido, en abril de 2022, por un aumento de casos graves de hepatitis aguda de etiología desconocida en niños previamente sanos, lo que desencadenó una búsqueda global de casos y de sus posibles etiologías. A raíz de esta situación, en ese mismo país se realizó un estudio de casos y controles para investigar la posible asociación con la presencia de adenovirus en sangre y otros virus como el SARS-CoV-2. Como conclusiones, observan una asociación entre la viremia por el adenovirus 41F y la hepatitis aguda pediátrica, mientras que no identifican ninguna asociación para la seropositividad de anticuerpos frente al SARS-CoV-2. Estos resultados pueden servir de base para las recomendaciones de pruebas diagnósticas y manejo clínico en los casos de hepatitis aguda pediátrica de etiología desconocida⁽¹⁷⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

- Promocionar la prevención activa de las hepatitis prevenibles mediante la vacunación universal frente a la hepatitis B, así como recomendar la vacuna frente a la hepatitis A a todas sus familias con riesgo de contagio por viajes a regiones de alta prevalencia.
- Identificar todos sus pacientes con riesgo de transmisión vertical por el virus de la hepatitis B y C, por el elevado porcentaje de cronificación, realizando los controles serológicos en los intervalos de tiempo más adecuados.
- Vigilar de forma estrecha las hepatitis de presentación aguda por el riesgo de evolución hacia un fallo hepático fulminante, tanto por virus típicos hepatotropos (A y E) como por otros virus más habituales, considerados en general como benignos (VEB, CMV, etc.).
- Prevenir los comportamientos de riesgo de contagio en todos sus pacientes con hepatopatía de base o situación de inmunosupresión, en los que el desarrollo de una hepatitis infecciosa tendrá mayor riesgo de complicaciones tanto a corto como a largo plazo.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 2: 219-43.
- 2.** Vega Bueno A, Lledín Barbancho MD. Hepatitis víricas. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 15-27. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/hepatitis-viricas/>.
3. Codoñer Franch P, de la Rubia Fernández L. Hepatitis agudas (virales y tóxicas). *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 1: 253-63.
4. Marugán de Miguelsanz JM, Torres Hinojal MC. Hepatitis agudas. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 198-204. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/hepatitis-agudas/>.
5. Codoñer Franch P, de la Rubia Fernández L. Hepatitis agudas (virales y tóxicas). En: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica*. 5ª ed. Madrid. Ergon S.A.; 2021. p. 409-21.
6. Quirós-Tejera RE. Overview of Hepatitis A virus infection in children. En: *UpToDate*. 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children>.
7. Fischler B, Baumann U, Dezsöfi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, et al. Hepatitis E in Children: A Position Paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63: 288-94.
8. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1118-29. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004; 351: 351.
9. Cortés L, Domínguez M, Simón MA. Hepatitis B. En: *Problemas Comunes en la Práctica Clínica - Gastroenterología y Hepatología*, 2ª ed. Jarpyo. 2012; 53: 769-86.
10. Abdel-Hady M, Tong W. Viral hepatitis. En: *Deirdre A. Kelly ed. Diseases of the liver and biliary system in children*. Ed Deirdre A Kelly John Wiley & sons Ltd; 2017. p. 191-210.
11. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43: 559-87.
- 12.* Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol*

- Hepatol. 2019; 4: 466-76. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5: e4.
13. Cryer AM, Imperial Jc. Hepatitis B in pregnant women and their infants. Clin Liver Dis. 2019; 23: 451-62.
 14. Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. Curr Opin Pediatr. 2015; 27: 614-8.
 15. Jara P. Hepatitis crónica C. En: Sociedad Española de Gastroenterología (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5ª ed. Madrid. Ergon S.A.; 2021. p. 434-42.
 - 16.** Indolfi G, González-Peralta RP, Jonas MM, Sayed MH, Fischler B, Sokal E, et al; Hepatology Committee of the ESPGHAN. ESPGHAN recommendations on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024; 78: 957-72.
 - 17.* Mandal S, Simmons R, Ireland G, Charlett A, Desai M, Coughlan L, et al. Paediatric acute hepatitis of unknown aetiology: a national investigation and adenoviraemia case-control study in the UK. Lancet Child Adolesc Health. 2023; 7: 786-96.

Bibliografía recomendada

- López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. Protoc diagn ter pediatr. 2023; 2: 219-43. Amplio protocolo actualizado sobre el manejo de las hepatitis víricas agudas y crónicas, avalado por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, así como por la Asociación Española de Pediatría.
- Vega Bueno A, Lledín Barbancho MD. Hepatitis víricas. Pediatr Integral. 2020; XXIV: 15-27. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/hepatitis-viricas/>.
- Revisión extensa y detallada de las hepatitis víricas por parte de autoras expertas en Hepatología y Trasplante Hepático de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN).
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4: 466-76. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5: e4. Revisión y puesta al día de la infección por el virus de la hepatitis B, comparando la evolución y tratamiento entre adultos y niños.

- Indolfi G, González-Peralta RP, Jonas MM, Sayed MH, Fischler B, Sokal E, et al; Hepatology Committee of the ESPGHAN. ESPGHAN recommendations on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024; 78: 957-72. Documento de consenso realizado por un comité de expertos en hepatología de la sociedad europea ESPGHAN, acerca del tratamiento actualizado de los niños con hepatitis C crónica a partir de los 3 años de vida, incluyendo recomendaciones para aquellos pacientes que tienen limitado el acceso a todos los recursos disponibles en la actualidad.
- Mandal S, Simmons R, Ireland G, Charlett A, Desai M, Coughlan L, et al. Paediatric acute hepatitis of unknown aetiology: a national investigation and adenoviraemia case-control study in the UK. Lancet Child Adolesc Health. 2023; 7: 786-96. Estudio de casos y controles publicado a raíz de la alerta sanitaria en Reino Unido del 2022 sobre hepatitis agudas graves de etiología desconocida, encontrando asociación con un tipo específico de adenovirus (41F) y descartando su posible relación con el contacto previo con el SARS-CoV-2.

Caso clínico

Presentamos una recién nacida a término de peso adecuado para su edad gestacional, con los siguientes antecedentes perinatales: amniorraxis 10 horas previas, cesárea por fracaso de inducción, periodo neonatal sin precisar reanimación (Apgar 9/10), permaneciendo en la maternidad con su madre.

La exploración física neonatal se encuentra dentro de la normalidad en todo momento, con somatometría de peso, talla y perímetro cefálico en percentiles normales para su edad gestacional. Recibe lactancia materna exclusiva.

Como antecedentes maternos obstétricos, se trata de una madre con el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral, una interrupción voluntaria de embarazo previa, primera gestación controlada con ecografías normales en todo momento y tóxicos en orina positivos durante el tercer trimestre. En el estudio serológico rutinario: anti-VHC positivos y resto de serologías negativas, salvo rubeola inmune, asociando una PCR para ARN-VHC positiva ($>10^6$ copias/ml).

A los 3 meses de vida, se realiza un estudio analítico en nuestra paciente con los siguientes resultados: anti-VHC positivo y ARN-VHC negativo. Se repite el estudio a los 18 meses, manteniendo los mismos resultados, por lo que se deriva a atención especializada donde realizan seguimiento clínico y analítico. A los 3 años repiten las pruebas, objetivando persistencia de los anti-VHC+ y detección del ARN-VHC esta vez positiva.

La paciente permanece asintomática, con adecuado desarrollo ponderoestatural, sin signos de hepatomegalia a la palpación abdominal y con transaminasas normales en todos los controles.

En el estudio ampliado se descartan comorbilidades infecciosas: VIH y VHB negativos. Se incluyen pruebas de imagen con una ecografía hepática informada como dentro de la normalidad y una elastografía hepática sin signos de fibrosis (FO-1).

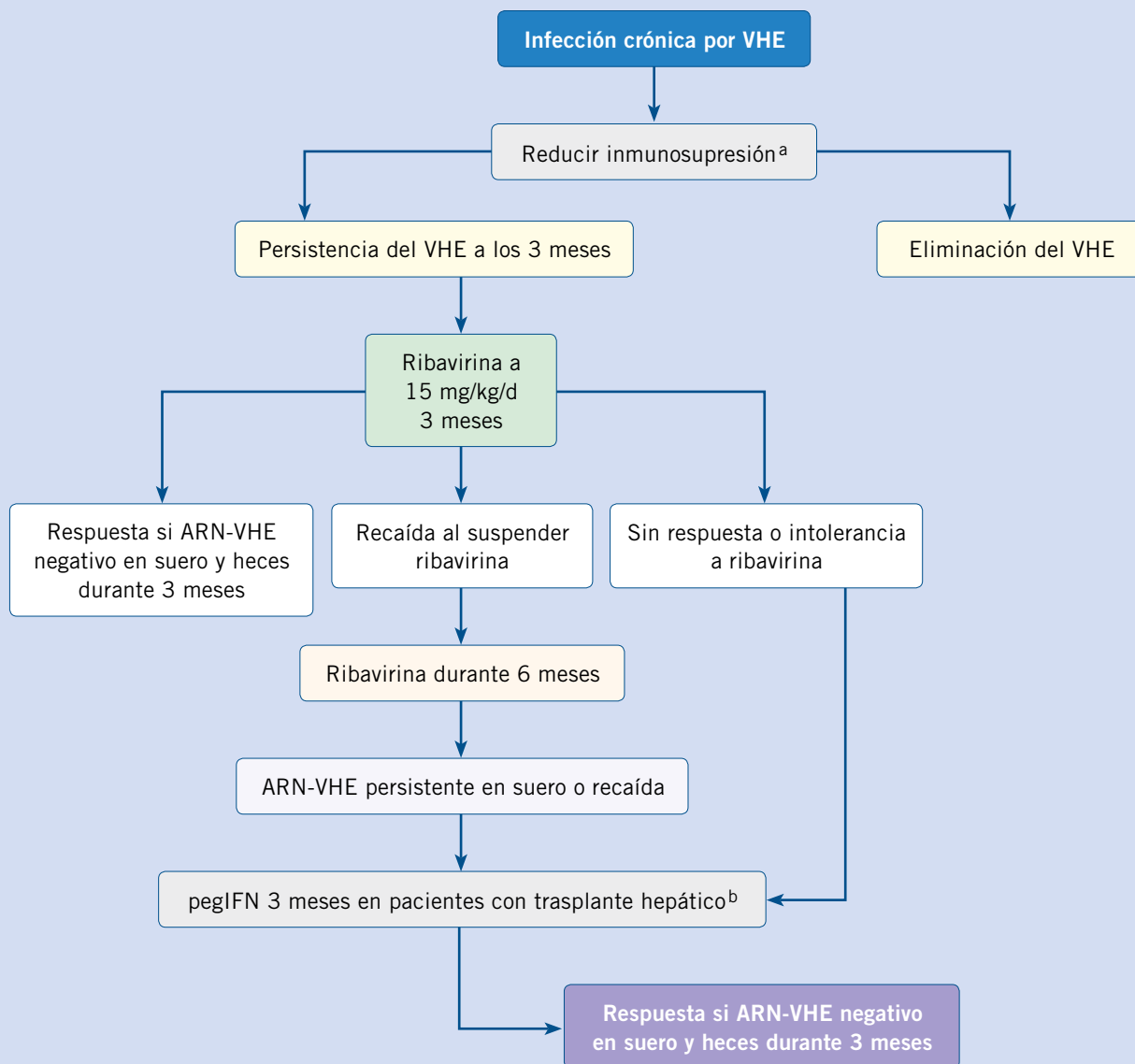


Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo 1. Tratamiento de la hepatitis E crónica



pegIFN: interferón pegilado; VHE: virus hepatitis E.

^aSe consigue la eliminación del virus en aproximadamente el 30 % de los pacientes.

^bNo hay terapia alternativa disponible en pacientes con otro tipo de trasplante. Modificado de: López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 2: 219-43.



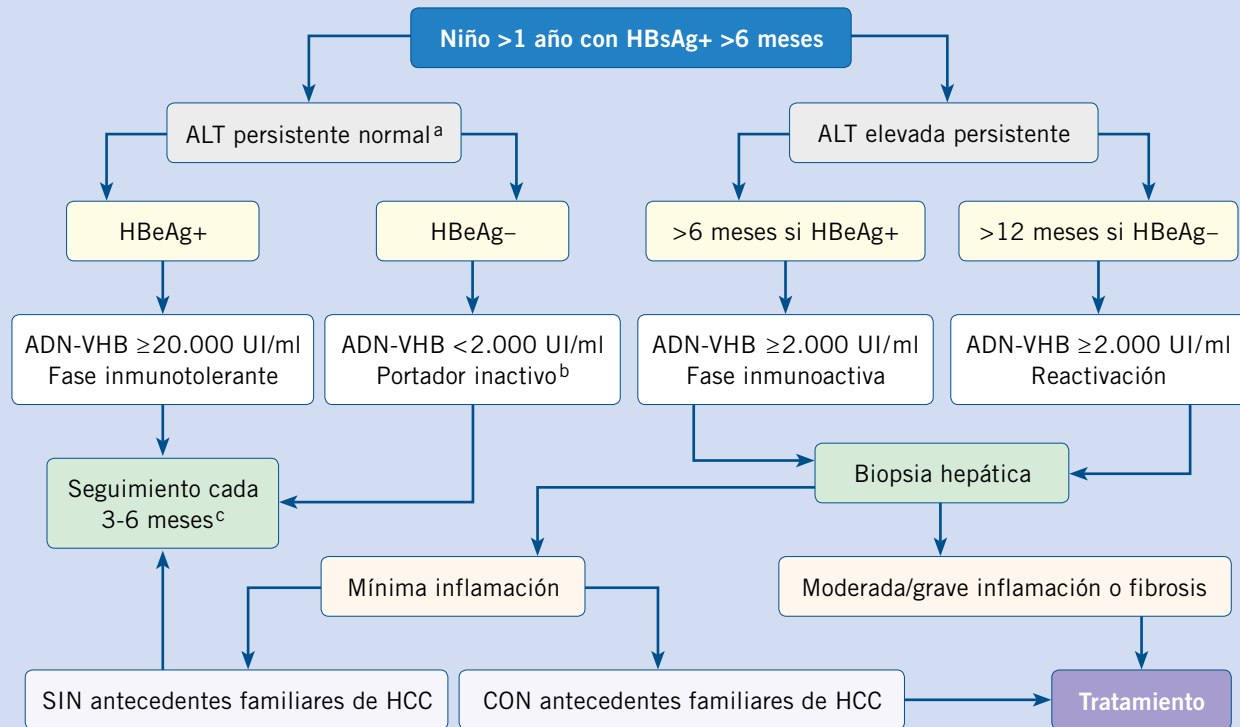
Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatruiintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

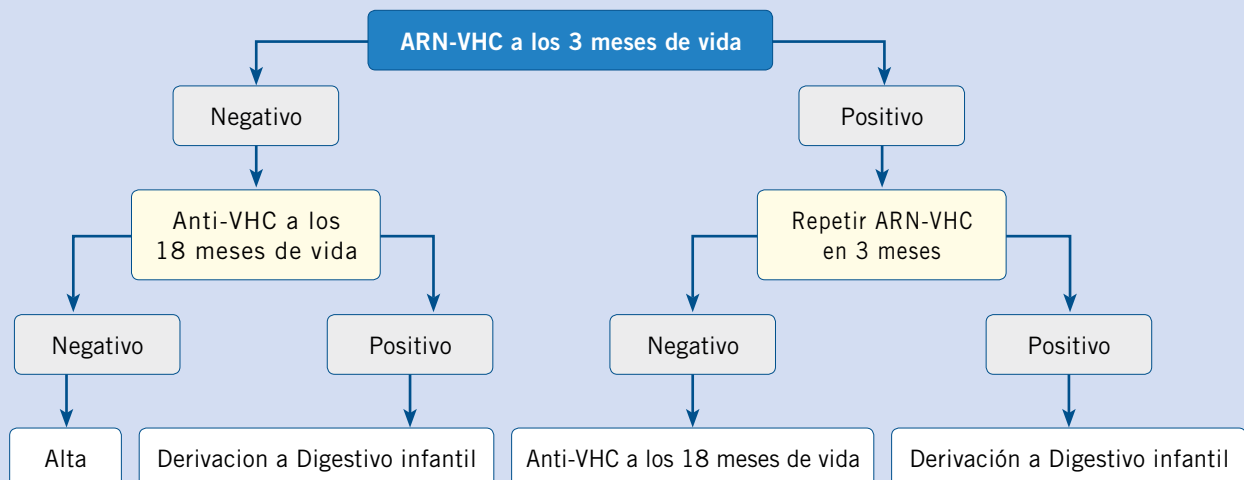
Algoritmo 2. Actuación en el niño con hepatitis B crónica



ADN-VHB: ADN virus de la hepatitis B; ALT: alanina aminotransferasa; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; HCC: hepatocarcinoma.

^aPersistentemente: al menos, durante cuatro meses. ^bSi ADN-VHB entre 2.000-20.000 UI/ml, se sugiere esperar unos meses. ^cCada 3 meses en fases de alta replicación con disfunción hepática; cada 6 meses en fase de infección crónica con bioquímica hepática normal. Modificado de: López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. *Hepatitis víricas. Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 2: 219-43.

Algoritmo 3. Actuación en hijo de madre de ARN-VHC positivo



Anti-VHC: anticuerpos frente al virus de la hepatitis C; ARN-VHC: ARN del virus de la hepatitis C; VHC: virus de la hepatitis C. Modificado de: López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. *Hepatitis víricas. Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 2: 219-43.



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hepatitis infecciosas

9. Respecto a la hepatitis A, señale la respuesta CORRECTA:

- Se considera una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en la infancia, con pronóstico favorable en la mayoría de los casos.
- Su vía de transmisión principal es la fecal-oral, por contacto directo con personas infectadas o por consumo de alimentos y/o agua contaminada.
- Su forma de presentación es edad dependiente, siendo generalmente asintomática en los menores de 6 años.
- Se diagnostica mediante la detección de los anticuerpos IgM específicos frente al VHA en suero y/o por PCR del ARN-VHA en suero o heces.
- Todas son ciertas.

10. Paciente de 10 años en seguimiento en vuestra consulta por una hepatitis B crónica, ya que presenta un HBsAg+ durante más de 6 meses. En la actualidad, asocia niveles elevados de ALT desde hace más de 4 meses, HBeAg+ durante más de 6 meses, ADN-VHB de 3.000 UI/ml y signos leves de inflamación en la biopsia hepática. Entre los antecedentes destaca un familiar en rama materna fallecido de hepatocarcinoma. Señale la respuesta CORRECTA:

- El paciente se encuentra en fase de inmunotolerancia del virus, ya que los niveles de carga viral no son muy elevados y no se objetivan importantes signos de hepatopatía en la biopsia.

- Deberemos continuar con el seguimiento del paciente, haciendo controles programados cada 6 meses para vigilar que no evolucione a una fase inmunoactiva de la infección.
- Solo en el caso de que tuviera signos de fibrosis en la biopsia hepática estaría indicado iniciar el tratamiento.
- Debido a la presencia de antecedentes familiares de hepatocarcinoma, en este caso se deberá iniciar el tratamiento, siendo los análogos de nucleótidos (tenofovir o entecavir) sus mejores opciones para la curación.
- Ninguna de las anteriores es correcta.

11. Si en el paciente anterior se produjera una sobreinfección por el virus de la hepatitis D, señale la respuesta INCORRECTA:

- El tratamiento sería el mismo dirigido frente al VHB, pudiendo llevar a la resolución de la hepatitis D asociada.
- En la hepatitis D crónica, el único tratamiento aprobado es el interferón pegilado durante, al menos, 48 semanas.
- La tasa de respuesta viral sostenida (ARN-VHD negativo a los 6 meses de suspender el tratamiento) es solo del 25 %.
- El riesgo de cirrosis y de complicaciones graves hubiera sido mayor en caso de haberse producido una coinfección VHB/VHD: contagio de ambos virus al mismo tiempo.
- a, b y c son correctas.

12. Respecto al algoritmo de manejo terapéutico de la hepatitis E crónica, señale la respuesta INCORRECTA:

- El descenso de la inmunosupresión se considera la primera opción terapéutica, consiguiendo la eliminación del virus en aproximadamente el 30 % de pacientes.
- Si después de tres meses la infección persiste, pautaremos ribavirina a 15 mg/kg/d durante tres meses.
- Deberemos confirmar la eliminación del virus con ARN-VHE negativo en suero y heces durante los tres meses siguientes.
- En caso de recaída al suspender la ribavirina, deberemos pautar un nuevo ciclo de ribavirina en esta ocasión durante seis meses.
- Si a pesar de todo la replicación del VHE persiste, pautaremos interferón pegilado durante tres meses en todos los pacientes trasplantados.

13. Paciente de 5 años que acude a nuestro servicio de Urgencias con clínica de fiebre, dolor abdominal, vómitos, diarrea y decaimiento de unas 48 h de evolución. A la exploración física, presenta un triángulo de evaluación pediátrica (TEP) alterado en apariencia con: palidez con signos de deshidratación leve/moderada, abdomen con hepatomegalia leve (1 cm sobre el reborde costal) y polo de bazo palpable, adenias cervicales bilaterales de aspecto benigno, orofaringe eritematosa con exudados blanquecinos y neurológico sin signos de focalidad. Se solicitan exámenes complemen-

tarios, destacando los siguientes resultados: estreptotest negativo, PCR viral en frotis faríngeo adenovirus +, gasometría con acidosis metabólica moderada, hemograma sin alteraciones significativas salvo trombopenia de $130.000/\text{mm}^3$, bioquímica con elevación moderada de transaminasas (10 veces los valores normales) y albúmina de 3 g/dl, reactantes de fase aguda negativos y estudio de coagulación básico con un tiempo de protrombina de 15 segundos e INR de 1,5 (resto normal). Ante los hallazgos descritos, ¿cuál sería tu SOSPECHA DIAGNÓSTICA y MANEJO INICIAL de este paciente?

- Sospecho una gastroenteritis vírica con deshidratación moderada, que precisa la administración de una pauta de rehidratación intravenosa rápida durante unas horas y, si mejoría clínica, plantearía el alta tras comprobar tolerancia oral a líquidos.
- Sospecho un síndrome mononucleósico por adenovirus, administrando una dosis de ondansetrón oral y tolerancia con suero oral hiposódico posterior; si buena respuesta, daría el alta para reposo y tratamiento sintomático en domicilio.
- Sospecho una hepatitis vírica por adenovirus, pero sin cumplir criterios de fallo hepático agudo; por lo que, tras rehidratación intravenosa y comprobación de adecuada tolerancia oral, le daría el alta, indicando los signos de alarma para cuando volver a Urgencias.
- Sospecho una hepatitis vírica por adenovirus con alteraciones analíticas que sugieren riesgo de fallo hepático agudo, por lo que iniciaría una sueroterapia intravenosa de rehidratación, pautaría una dosis de vitamina K intravenosa y le mantendría en observación en Urgencias, al menos, 12-24 horas para comprobar su evolución clínico-analítica.
- Sospecho un fallo hepático agudo por adenovirus, solicitando la derivación urgente a un centro de referencia con la posibilidad de trasplante hepático.
- Los anticuerpos transplacentarios maternos pueden persistir en la paciente hasta los 18 meses, por lo que hasta entonces no podemos confirmar la transmisión mientras el ARN-VHC sea negativo.
- La ausencia de síntomas y la normalidad de las transaminasas apoyan la posible curación espontánea de la paciente.
- Los resultados a los 3 años no confirman la infección mientras no se obtenga una biopsia hepática que demuestre la presencia del VHC.

Caso clínico

14. ¿Cuál de los siguientes factores perinatales de nuestro caso NO se asocia con un mayor riesgo de transmisión vertical del VHC?

- Parto por cesárea.
- Bolsa rota >6 horas.
- ARN-VHC materno $>10^6$ copias/ml.
- Parto >4 horas.
- Consumo de drogas durante la gestación.

15. Respecto al seguimiento de nuestra paciente, señale la respuesta CORRECTA:

- No parece posible que se haya producido una transmisión vertical.
- Mientras la paciente se mantenga asintomática en todo momento, no podemos catalogarla de hepatitis C crónica.

16. Respecto a las posibilidades terapéuticas de nuestra paciente, señale la respuesta INCORRECTA:

- Necesitamos conocer el genotipo del virus para poder elegir la pauta más adecuada en este caso.
- Si no tenemos disponible el estudio del genotipo viral, pautaríamos la combinación antiviral de sofosbuvir y velpatasvir durante doce semanas.
- Si el genotipo fuese el 2, la combinación antiviral indicada sería de glecaprevir y pibrentasvir durante ocho semanas.
- Se debería haber iniciado el tratamiento ya desde los 18 meses de vida ante la ausencia de aclaramiento de los anti-VHC.
- En caso de conseguir la curación de la infección, esta no proporciona inmunidad frente a reinfecciones posteriores por VHC.



Questionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hepatitis autoinmunes, metabólicas y otras hepatitis no infecciosas

M. Alós Díez*, E. Frauca Remacha**

*Facultativo Especialista de Pediatría. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil

**Jefe de Sección de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

Las causas más frecuentes de hepatitis no infecciosa son la hepatitis autoinmune y la tóxica. Su presentación clínica es similar a una hepatitis aguda viral, por lo que es muy importante la sospecha diagnóstica. En la hepatitis autoinmune, el diagnóstico y tratamiento precoz evitan la evolución a cirrosis o la necesidad de trasplante hepático. La afectación hepática por tóxicos o medicamentos supone una de las principales causas dentro del diagnóstico diferencial ante un paciente con disfunción hepática con hipertransaminasemia o síndrome colestático. En el caso de la hepatitis tóxica, su detección y suspensión del agente causal pueden evitar la progresión del daño hepático y, en casos como la hepatitis por acetaminofeno, permiten instaurar un tratamiento específico. Dada la idiosincrasia de algunos fármacos, requiere un alto índice de sospecha y, muchas veces, el diagnóstico se confirma tras la normalización de la función hepática tras la retirada del fármaco.

Abstract

The most common causes of non-infectious hepatitis are: autoimmune and toxic hepatitis. Its clinical presentation is similar to acute viral hepatitis, so diagnostic suspicion is very important. In autoimmune hepatitis, early diagnosis and treatment prevent the progression to cirrhosis or the need for liver transplantation. Liver involvement due to toxins or medications is one of the main causes in the differential diagnosis in a patient with liver dysfunction with hypertransaminasemia or cholestatic syndrome. In the case of toxic hepatitis, its detection and suspension of the causative agent can prevent the progression of liver damage, and in cases such as hepatitis due to acetaminophen, it allows specific treatment to be instituted. Given the idiosyncrasy of some drugs, a high index of suspicion is required and the diagnosis is often confirmed following normalization of liver function after drug withdrawal.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune; Hepatitis tóxica; Enfermedad de Wilson.

Key words: Autoimmune hepatitis; Toxic hepatitis; Wilson's disease.

OBJETIVOS

- Comprender la patogenia de la hepatitis autoinmune, así como las alteraciones analíticas, para poder realizar el diagnóstico y establecer el tratamiento adecuado.
- Actualización del algoritmo diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- Conocer las principales enfermedades metabólicas que presentan disfunción hepática.
- Actualización de la sospecha diagnóstica de enfermedad de Wilson, aproximación al diagnóstico y su tratamiento.
- Conocer la existencia de la hepatitis secundaria a fármacos.

Autora de correspondencia: maria.alos@salud.madrid.org
<https://doi.org/10.63149/j.pedint.6>

Introducción

La hepatitis es el cuadro clínico que asocia una elevación de aminotransferasas (AST/ALT) por encima de los rangos de normalidad. En muchas ocasiones, la hipertransaminasemia es el primer hallazgo de una hepatopatía subyacente. Las causas de hipertransaminasemia en la edad pediátrica son múltiples, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio. Las causas más frecuentes de hepatitis no infecciosa son la hepatitis autoinmune y la tóxica. El despistaje de ambas entidades junto a otras, como la enfermedad de Wilson o la posibilidad de una enfermedad metabólica subyacente, es prioritario ante un niño con hipertransaminasemia sin proceso reactivo intercurrente asociado. La presentación clínica de estas entidades es similar a una hepatitis aguda viral, por lo que es muy importante la sospecha diagnóstica. El inicio precoz del tratamiento adecuado permite un buen control y una buena supervivencia a largo plazo en el caso de la hepatitis autoinmune y en la enfermedad de Wilson. En el caso de la hepatitis tóxica, la sospecha diagnóstica es esencial para la retirada del fármaco, si es posible⁽¹⁻³⁾.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria hepática de etiología autoinmune; sin tratamiento, avanza a cirrosis e insuficiencia hepática. El despistaje de HAI es prioritario ante un niño con hipertransaminasemia. El inicio precoz del tratamiento adecuado permite un buen control y una buena supervivencia a largo plazo.

La incidencia de las hepatopatías autoinmunes está aumentando en los últimos años, principalmente en las sociedades desarrolladas. Suelen tener un curso crónico, pudiendo asociar brotes de actividad inflamatoria que generan daño hepatocitario. Según el autoanticuerpo detectado, se clasifican en: HAI tipo I (ANA o AML) o HAI tipo II (LKM-1 o LC-1) (ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; LKM: anticuerpos antimicrosomales tipo 1 de hígado y riñón; LC-1: anticuerpo anticitosol hepático tipo 1). Existe la hepatitis autoinmune seronegativa, también llamada HAI tipo III (presencia de disfunción hepática, hipergammaglobulinemia, datos en biopsia compatibles, pero autoanticuerpos negativos). Dada la posibilidad de solapamiento (*“overlap”*) con una colangitis esclerosante autoinmune, se aconseja realizar colangiografía a todos los pacientes^(4,5).

Epidemiología

Su incidencia anual en Europa puede variar de 0,7-2/100.000 habitantes/año, mientras que su prevalencia es de 4-25/100.000.

La incidencia es mayor en el sexo femenino (4:1) y se presenta en todas las edades y grupos étnicos.

En la actualidad, su diagnóstico es más frecuente debido a un aumento real de su incidencia y al mayor índice de sospecha diagnóstica.

Fisiopatología

El mecanismo por el que se induce el daño hepático continúa siendo una incógnita. La hipótesis principal sugiere que la enfermedad se inicia tras un desencadenante ambiental, en un paciente genéticamente predispuesto, provocando una respuesta inmunitaria dis-regulada.

La lesión hepática se inicia y perpetúa por una respuesta inmune frente a autoantígenos hepáticos con fallo en los mecanismos inmunorreguladores. En la lesión hepática están implicados autoantígenos, el complejo mayor de histocompatibilidad y los receptores α/β de los linfocitos T. El reclutamiento masivo de células proinflamatorias, mayoritariamente linfocitos T CD4 *helper*, seguidos por CD8, células

“natural killer” (NK), macrófagos, linfocitos B y células plasmáticas, reconoce dicho autoantígeno induciendo un efecto citotóxico en cascada.

El péptido del autoantígeno, abrazado por una molécula HLA clase II, es presentado por una célula presentadora de antígeno a un CD4 T *helper naive* (Th0), el cual se activa y desencadena una cascada de reacciones inmunes determinadas principalmente por las citoquinas: interleuquina 2 (IL-2) e interferón γ , las cuales provocarán el daño celular. Otras citoquinas implicadas en la citólisis de los hepatocitos son: la IL-1, el factor de necrosis tumoral α , la IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22 y el ligando de quimoquina CCL-20. Se conoce que existe un defecto de la inmunorregulación que afecta a las células T reguladoras, particularmente en el debut y durante los brotes de la enfermedad. Entre los factores ambientales desencadenantes, se han propuesto fármacos, virus (VHA, SARS-CoV2, sarampión, VEB) o la vacunación.

La mayor comprensión de los mecanismos involucrados en la patogénesis contribuirá al desarrollo de nuevos tratamientos, como la transferencia de linfocitos T reguladores autólogos expandidos y específicos de antígeno, para restaurar la tolerancia a antígenos hepáticos⁽⁵⁾.

Tabla I. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune

Parámetros	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico probable
Histología	– Hepatitis de interfase con actividad moderada o grave sin lesión biliar, granulomas o cambios sugestivos de otra etiología	Igual que para definitivo
Bioquímica	– Cualquier elevación de transaminasas, sobre todo si la fosfatasa alcalina no está marcadamente elevada – Concentración normal de cobre, ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina	Pacientes con alteraciones en cobre o ceruloplasmina, pero en los que se ha excluido enfermedad de Wilson
Inmunoglobulinas	– Gammaglobulinas séricas o cifra de IgG mayor de 1,5 veces su valor normal	Cualquier elevación de gammaglobulinas o IgG por encima de la normalidad
Autoanticuerpos	– Seropositividad para ANA, AML o anti-LKM1 a un título mayor de 1:20	Pacientes negativos para estos anticuerpos, pero seropositivos para otros anticuerpos hepáticos
Virus	– Sin marcadores de infección por virus de la hepatitis A, B y C	Igual que para definitivo
Otros factores etiológicos	– Consumo de alcohol menor de 25 g/día – Sin historia de exposición a fármacos hepatotóxicos	Consumo de alcohol menor de 50 g/día y sin exposición a fármacos hepatotóxicos

Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol. 1999; 31: 929-38).

Tabla II. Score diagnóstico ESPGHAN 2018 para hepatitis autoinmune (HAI) juvenil

Variable	Corte	Puntos	
		HAI	ASC
ANA y/o AML	≥ 1/20	1	1
	≥ 1/80	2	2
Anti LKM	≥ 1/10	1	1
	≥ 1/80	2	1
Anti-LC1	Positivo	2	1
Anti-SLA	Positivo	2	2
pANCA	Positivo	1	2
IgG	>VLN	1	1
	>1: 20 VLN	2	2
Histología de biopsia hepática	Compatible con HAI	1	1
	Típica de HAI	2	2
Ausencia de hepatitis virales (A, B, E, VEB), NASH, enfermedad de Wilson y hepatitis tóxicas	Sí	2	2
Presencia de otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas	Sí	1	1
Historia familiar de enfermedades autoinmunes	Sí	1	1
Colangio-RMN	Normal	2	-2
	Anormal	-2	2

Score ≥ 7: probable HAI; ≥ 8: HAI definitivo; Score ≥ 7: probable ASC; ≥ 8: ASC definitiva.

AML: anticuerpos anti-músculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; ASC: colangitis esclerosante autoinmune; HAI: hepatitis autoinmune; IgG: Inmunoglobulina G; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VEB: virus Epstein-Barr; VLN: valor límite de normalidad. Fuente: Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 345-60.

Genética

La hepatitis autoinmune tiene una asociación muy sólida con el locus (HLA)-DRB1 del antígeno leucocitario humano. Se sugiere que los pacientes con HAI tipo 1 y 2 tienen diferente base genética. La HAI tipo I se asocia al HLA DRB1*03, y también el HLA DRB1*04 predispone a dicha enfermedad en la población adulta, pero no en la edad pediátrica. La HAI tipo 2 se asocia al DRB1*07.

La hepatitis autoinmune tipo 2 puede formar parte de un desorden autosómico recesivo monogénico llamado síndrome

de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis crónica y distrofia ectodérmica)⁽⁵⁾.

Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune (Tablas I y II)

Requiere elevación de transaminasas y de IgG, autoanticuerpos positivos y criterios histológicos en la biopsia (hepatitis de interfase), junto con la exclusión de otras enfermedades que recuerdan a la hepatitis autoinmune, como la enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina, infección viral (virus de la hepatitis A, B, C, VEB) y fármacos⁽⁶⁾.

Clínica

Se debe sospechar en un niño con síntomas agudos o crónicos de hepatitis en ausencia de otras etiologías y, sobre todo, si en él o en sus familiares coexisten enfermedades autoinmunes.

La mayoría de los niños presentan al inicio una clínica similar a una hepatitis aguda icterica prolongada y un 10 % (sobre todo, pacientes LKM1 y menores de 2 años) debutan como fallo hepático agudo. El resto inician una clínica insidiosa de enfermedad hepática o, un pequeño porcentaje, se diagnostican de forma casual estando asintomáticos o en el seguimiento de una hipertransaminasemia.

Los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o la asociación en el mismo paciente de tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, celiaquía, vitiligo, déficit de IgA (40 % de las HAI tipo 2) o diabetes mellitus tipo 1 deben hacer sospechar HAI. Hasta un 40 % de los niños con HAI pueden tener enfermedad autoinmune extrahepática.

Excluidos los niños con debut como fallo hepático, la clínica es similar en la tipo 1 y en la tipo 2. La exploración física es normal en un 25 % de los pacientes. La hepatomegalia es el hallazgo más frecuente; la esplenomegalia puede indicar la existencia de una hepatopatía crónica. En la exploración física de los pacientes se puede apreciar ictericia. En los casos evolucionados se pueden apreciar estigmas de hepatopatía crónica^(6,7).

Bioquímica

Puede existir cualquier grado de elevación de transaminasas (AST/ALT), con o sin elevación de otros marcadores, como la fosfatasa alcalina o la gamma glutamil-transferasa (GGT), y puede acompañarse de colestasis. La concentración de gammaglobulinas séricas o IgG total suele ser mayor de 1,5 veces su límite superior. Hasta un 20 % de niños no muestran elevación de gammaglobulinas.

El hallazgo más frecuente es la elevación de AST y ALT. La elevación de gamma glutamil-transferasa (GGT), bilirrubina y fosfatasa alcalina (FA) suele ser menos marcada que en otras hepatopatías. En caso de que los marcadores de colestasis estén muy elevados, considerar la posibilidad de síndrome de solapamiento.

Es característica la elevación de gammaglobulinas séricas a expensas de IgG.

Los niveles de cobre, ceruloplasmina y alfa-1 antitripsina, así como las serologías de virus hepatotropos, deben ser normales.

Otras alteraciones bioquímicas, como el INR (índice internacional normalizado del tiempo de protrombina) alargado o la hipoalbuminemia, orientan a insuficiencia hepática^(3,6,7).

Autoanticuerpos

Seropositividad de ANA, AML a título mayor de 1:20 y de LKM y anti-LC1 mayor de 1:10 en niños, mediante inmunofluorescencia indirecta en sustrato fresco de roedores, que incluye riñón, hígado y estómago.

Los autoanticuerpos más típicos son los ANA, antimúsculo liso (AML) y anti-LKM y anti-LC1.

Los autoanticuerpos no son patognomónicos ni específicos de la enfermedad y su expresión puede variar en el curso de la hepatitis autoinmune. Un título bajo no excluye el diagnóstico ni uno alto lo confirma en ausencia de otros datos.

En niños se ha demostrado, en la evolución de la hepatitis autoinmune, correlación entre el grado de actividad de la enfermedad y el nivel de IgG y autoanticuerpos^(1,2,6,7).

Subclasificaciones

Hepatitis autoinmune tipo 1

Se asocia con ANA y anti-músculo liso (AML) positivo. Los ANA son poco específicos de HAI, porque también se elevan en otras entidades sistémicas de base autoinmune, en niños obesos y, en ocasiones, en hepatitis reactivas a procesos intercurrentes.

Un 30 % presentan AML, la mitad como único marcador serológico y la otra mitad junto a los ANA.

Hepatitis autoinmune tipo 2

La presencia de anti-LKM1 y/o de anti-LC1 define la HAI tipo 2. Los anti-LKM también se pueden encontrar en infección crónica por VHC.

Hepatitis autoinmune tipo 3 o seronegativa

La prevalencia de enfermedad celiaca en niños con HAI es del 19 % y, muchas veces, es seronegativa. Se trata de niños con alteración en la bioquímica hepática, niveles elevados de IgG y daños histoló-

gicos compatibles con HAI, habiendo excluido otras causas de disfunción hepática, pero sin positividad en los autoanticuerpos.

En todos los tipos de HAI se debe hacer cribado de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) mediante calprotectina fecal y de posible síndrome de *overlap* mediante colangio-RMN⁽⁶⁾.

Histología

La diana de la lesión es el hepatocito. Por tanto, existirá hepatitis con actividad moderada o grave con necrosis periportal, conocida como hepatitis de interfase, con o sin lesión lobular o necrosis en puentes centro-portal, siendo el infiltrado portal predominantemente linfoplasmocitario.

La hepatitis de interfase es el hallazgo típico de la hepatitis autoinmune, si bien no es patognomónico de la misma. Consiste en una infiltración densa de la placa limitante compuesta de linfocitos y células plasmáticas. En las formas agudas y durante los periodos de enfermedad activa, se puede encontrar una hepatitis panlobular con necrosis en puente. Otros datos sugestivos son las células de Kupffer y la formación de hepatocitos en rosetas. Si el daño en los conductos biliares es llamativo, es importante descartar un síndrome de solapamiento.

No deben existir lesiones biliares, granulomas, depósitos de cobre u otros cambios que sugieran otra etiología. Los hallazgos de ductopenia o colangitis destructiva añadida pueden apoyar el diagnóstico de colangitis esclerosante autoinmune descrito en niños (*“overlap”*). En niños con hepatitis autoinmune, principalmente HAI tipo 1, se recomienda realizar colangiorresonancia magnética para descartar síndrome de solapamiento. La presencia de sobrecarga de hierro o esteatosis sugiere diagnósticos alternativos, como hepatitis C, enfermedad de Wilson o toxicidad por fármacos. Existe algún grado de fibrosis en prácticamente todos los pacientes. La histología inicial es de cirrosis en la mitad de los niños (Tabla III)^(6,8).

Tratamiento

El objetivo de tratamiento de las HAI es prevenir la progresión de la enfermedad y obtener la remisión completa (estimada en >80 %); esto es, ausencia de síntomas, normalidad de transaminasas y mejoría de la inflamación histológica. El 50 % de los casos consigue además

normalizar niveles de IgG y negativización o títulos bajos de anticuerpos.

El tratamiento se debe iniciar en cuanto se establezca el diagnóstico. Una de las características de la hepatitis autoinmune es que la gran mayoría responde a la terapia inmunosupresora.

La pauta convencional se basa en metilprednisolona con o sin azatioprina (v. Algoritmo al final del artículo). Se inicia a 2 mg/kg/día (máx. 60 mg/día) con descenso gradual durante 6-8 semanas hasta dosis de mantenimiento (0,1-0,2 mg/kg/día o 2-4 mg/día). La azatioprina (1-2 mg/kg/día, máx. 100 mg/día), como ahorrador de corticoide, se añade tras la mejoría bioquímica inicial. Se debe monitorizar la evolución bioquímica de la HAI estrechamente para ajustar el corticoide, así como vigilar los posibles efectos adversos de la azatioprina (citopenias o pancreatitis bioquímica) (Tabla IV)^(1,2,6).

El tratamiento es indefinido dada la alta tasa de recaídas tras su retirada. Solo en una minoría de pacientes con rigurosa normalización clínica, bioquímica e histológica, se considera monoterapia con azatioprina, y un porcentaje bajo permite la retirada completa a largo plazo del tratamiento. Solo se puede plantear la retirada de tratamiento en casos seleccionados, nunca antes de los 2-3 años de haberlo iniciado y siempre que mantengan función hepática nor-

Tabla III. Score simplificado (descartado Wilson) para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

- Autoanticuerpos	
• ANA o AML >1:40	1
• ANA o AML >1:80 o LKM >1:40 o SLA/LP+	2
- IgG	
• >Normal	1
• >1,1 xVN	2
- Hepatitis viral: negativa	2
- Biopsia	
• Típica (HCA, rosetas, infiltrado linfoplasmocitario)	2
• Hepatitis (infiltrado portal)	1

≥6 probable / ≥7 definitiva
HCA: hepatitis crónica activa.

Tabla IV. Esquema de tratamiento de la hepatitis autoinmune con Metilprednisolona combinada con azatioprina

	Metilprednisolona		Azatioprina	
	Adulto (mg/día)	Niño #	Adulto (mg/día)	Niño (mg/kg/día)
Semana 1	30-40	1-2 mg/kg/día	50 mg o 1-2 mg/kg	1-2 mg/kg Máximo 100 mg
Semana 2	20-30	1-0,7 mg/kg/día	Igual	Igual
Semana 3	15	0,5 mg/kg/día	Igual	Igual
Semana 4	15	0,5 mg/kg/día	Igual	Igual
Hasta remisión	10	0,5 mg/kg Bajando a 0,1-0,2 mg/kg	Igual	Igual
Remisión	2,5-10	2,5-5 mg/día	Igual	Igual

Dosis máxima en niño es la indicada para adulto.
* En caso de utilizar prednisona habría que realizar la equivalencia respecto a metilprednisolona.

mal, IgG en rango y autoanticuerpos negativos o débilmente positivos, al menos, durante un año. Un 10 % de pacientes con hepatopatía muy evolucionada al diagnóstico requiere trasplante hepático evolutivamente.

Para el manejo de las recaídas, se aumentará de forma transitoria la dosis de metilprednisolona con posterior disminución progresiva, tras evidenciar mejoría del perfil hepático, hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Existen tratamientos de segunda línea para los fallos de inducción a la remisión como para los casos con recaídas frecuentes. Estos fármacos son, por orden de frecuencia: el micofenolato mofetil (MMF), seguido de los inhibidores calcineurínicos (tacrolimus)⁽⁹⁾.

- **Respuesta completa:** supone la desaparición de los síntomas y la normalización de la función hepática con gammaglobulinas en rango y negativización de los anticuerpos (ANA y AML <1:20, LKM y LC1 <1:10) durante el primer año tras el diagnóstico. Se considera, además, que dicha respuesta es mantenida si persiste durante, al menos, 6 meses con terapia de mantenimiento.
- **Recaída:** es el restablecimiento de la actividad de la enfermedad después de la inducción de remisión, bien al suspender el tratamiento o bien al intentar reducirlo. Ocurre hasta en el 40 % de los casos y los pacientes con recaída muestran mayor riesgo de progresión a cirrosis.

- **Fallo del tratamiento:** es el empeoramiento clínico o de laboratorio a pesar del tratamiento. Se produce en menos del 10 % de los niños. La respuesta incompleta se caracteriza por mejoría de la clínica, la función hepática e histología, pero sin llegar a la remisión. Estos casos son indicación de fármacos de segunda línea^(2,8).

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo (gen *ATP7B*) que condiciona un acúmulo progresivo de cobre en el hígado con extensión secundaria a otros tejidos. En la infancia predomina la clínica hepática, más frecuentemente en forma de disfunción leve (hipertransaminasemia) asintomática. El tratamiento con quelantes de cobre o sales de zinc normaliza la función hepática en los pacientes sin cirrosis.

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo (gen *ATP7B*) que condiciona un acúmulo progresivo de cobre en el hígado con extensión secundaria a otros tejidos. La prevalencia es de 1/30.000 personas. La instauración de un tratamiento precoz es vital porque mejora el pronóstico, por lo que siempre debe estar en el diagnóstico diferencial de una disfunción hepática^(3,10,11).

Clínica

La forma de presentación es muy heterogénea. En la infancia predomina

la clínica hepática en forma de disfunción leve (hipertransaminasemia en ausencia de síntomas), hepatopatía crónica (cirrosis, hepatomegalia, ascitis, varices esofágicas, ictericia) o fallo hepático agudo (asociado con frecuencia a hemólisis). En paralelo a la lesión hepática pueden aparecer síntomas neurológicos (disfunción extrapiramidal y cerebelosa), anillo de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica (Coombs directo negativo), tubulopatía por cobre, etc.^(10,11).

Diagnóstico

El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha. Se debe solicitar ceruloplasmina ante cualquier disfunción hepática. El estudio genético es una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha. Se debe solicitar ceruloplasmina ante cualquier disfunción hepática en niños mayores de 1 año. La ceruloplasmina baja (<20 mg/dL) es el test de mayor sensibilidad para el diagnóstico de sospecha. Otros hallazgos diagnósticos dependen del estadio avanzado de la enfermedad, como el cobre en orina de 24 horas elevado (>40-100 µg/día) y el cobre en suero. Los niños presintomáticos no suelen tener cupruria elevada. La biopsia hepática presenta datos de inflamación, fibrosis y esteatosis no específicos. El cobre en tejido hepático es la base del diagnóstico de certeza y requiere que el paciente no tenga colestasis; ya que, independientemente de la etiología, la colestasis aumenta el cobre intrahepático. Se obtienen dos cilindros conservados en fresco, procesados inmediatamente o congelados a -20 °C. El valor normal es <50 µg/g de tejido seco y el valor característico de EW es >250 µg/g. De esta forma, la biopsia sirve como criterio diagnóstico y del grado de severidad de la enfermedad (fibrosis)⁽¹¹⁾.

El estudio genético es una herramienta fundamental para el diagnóstico: variantes patogénicas en ambos alelos del gen *ATP7B* confirman el diagnóstico. El hecho de que no todas las posibles variantes asociadas a la enfermedad sean conocidas actualmente supone que en algunos pacientes con EW no se identifiquen. Además, permite el despistaje de la enfermedad en los familiares de primer grado^(10,11).

Tabla V. Hepatopatía metabólica. Enfermedades hepáticas de base genética debidas a defectos enzimáticos o en sistema de transporte que origina disfunción hepática o cirrosis

Enfermedad metabólica	Fisiopatología	Manifestación clínica	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Tirosinemia	<ul style="list-style-type: none"> – Déficit de fumarilacetoacético hidrolasa (FAH) (última enzima de la vía de degradación de la tirosina) 	<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad hepática (colestasis, coagulopatía ± elevación de transaminasas) – Tubulopatía tipo Fanconi – Nódulos de regeneración hepáticos (con/sin elevación de alfa-fetoproteína) 	<ul style="list-style-type: none"> – Ácidos orgánicos en orina: succinil-acetona en orina es patognomónica de la enfermedad – Aminoácidos en sangre: aumento de tirosina, metionina y fenilalanina – Estudio genético 	<ul style="list-style-type: none"> – Nitisinona (NTBC) 1 mg/kg/día. Después ajuste de dosis según nivel y resultados – Restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta – Hepatocarcinoma (HCC) → Trasplante hepático
Déficit de lipasa ácida lisosomal	<ul style="list-style-type: none"> – Trastornos por depósito de ésteres de colesterol y triglicéridos en la mayoría de los tejidos – Actividad deficiente de la enzima lipasa ácida lisosomal – Herencia autosómica recesiva (AR) 	<ul style="list-style-type: none"> – Lactante: insuficiencia hepática asociada a diarrea y calcificación suprarrenal (enfermedad Wolman) – Hipercolesterolemia y disfunción hepática – Hepatoesplenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> – Determinación de actividad enzimática de lipasa ácida en cultivo de fibroblastos o leucocitos – Estudio genético: mutaciones gen <i>LIPA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – Terapia de sustitución enzimática: sebelipasa alfa
Galactosemia	<ul style="list-style-type: none"> – Déficit de GALT 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia – Fallo hepático neonatal – Función hepática en rango – Hiperamoniemia 	<ul style="list-style-type: none"> – Actividad galactosa 1P uridil transferasa en eritrocitos – Estudio genético gen GALT 	<ul style="list-style-type: none"> – Dieta exenta de galactosa
Fructosemia	<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad AR por déficit de aldolasa B – Acúmulo de fructosa 1-P intracelular 	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperuricemia – Hiperlactatemia y acidosis – Hipertransaminasemia y aumento de bilirrubina – Disminución de factores de coagulación 	<ul style="list-style-type: none"> – Cuantificación de la enzima aldolasa B – Estudio genético 	<ul style="list-style-type: none"> – Dieta exenta de fructosa, sacarosa y sorbitol
Crigler-Najjar	<ul style="list-style-type: none"> – Defecto total o parcial de UDP-glucuroniltransferasa 	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperbilirrubinemia indirecta (>20 mg/dL) con alto riesgo de encefalopatía – Bilirrubina indirecta hasta 40 mg/dL durante ayuno o enfermedad – Función hepática normal – No colestasis 	<ul style="list-style-type: none"> – Estudio genético (mutación del gen <i>UGT1A</i> que condiciona una actividad nula o residual) 	<ul style="list-style-type: none"> – Fototerapia 10-12 horas/día – Fenobarbital – Trasplante hepático
Otras metabolopatías con afectación hepática	<ul style="list-style-type: none"> – Defectos congénitos de glicosilación de proteínas (CDG): el despistaje se realiza con la cuantificación de transferrina deficiente en carbohidratos y se confirma con estudio genético y enzimático. Tratamiento: manosa – Enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial: puede causar fallo hepático, sospecha: láctico elevado persistente (>2,5 micromol) relación láctica/pirúvico >20:1 mol/mol, aumento paradójico de cuerpos cetónicos o láctico tras ingesta o sobrecarga de glucosa – Niemann-Pick: defecto de esfingomielinasa (Niemann-Pick tipo A y B). Niemann-Pick tipo C (NPC): colestasis neonatal reversible, hepatoesplenomegalia y deterioro psicomotor – Defectos de β-oxidación: la oxidación de los ácidos grasos es una vía fundamental para la obtención de energía en situaciones de ayuno y ejercicio prolongado. Principales órganos afectados: corazón, hígado y músculo. Manifestación hepática: hepatomegalia, fallo hepático agudo y síndrome coleostático. Presentación hipoglucemia hipocetósica. Extraer transaminasas, amonio, CPK, lactato. Recoger ácidos orgánicos en orina y análisis de carnitina y acilcarnitinas en plasma. Diagnóstico de certeza: análisis enzimático y estudio genético. Tratamiento: evitar periodos de ayuno prolongado y restringir el aporte graso con un incremento de los carbohidratos – Glucogenosis IV (déficit de enzima ramificante). Afectación hepática y muscular. Hepatoesplenomegalia, cirrosis hepática, hipotonía y retraso en el crecimiento. Tratamiento trasplante hepático si no hay afectación neuromuscular. Glucogenosis tipo IX (déficit de fosforilasa quinasa 1b): hepatomegalia, distensión abdominal y retraso en el crecimiento. Hiperlipidemia y aumento leve de transaminasas. Curso benigno, mejoría con la edad. Raro: cirrosis. Tratamiento: evitar periodos de ayuno prolongado. Diagnóstico glucogenosis: determinación de actividad enzimática 			

Tratamiento

El tratamiento normaliza la función hepática en los pacientes sin cirrosis. Se utilizan quelantes de cobre en los casos sintomáticos y quelantes de cobre o sales de zinc (disminuyen la absorción intestinal de cobre) en los asintomáticos.

El tratamiento en la enfermedad de Wilson (EW) es de por vida y su objetivo es normalizar la función hepática en los pacientes sin cirrosis. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática al diagnóstico (tiempo de protrombina <50 %), el tratamiento consigue revertir la insuficiencia en el 50 % de los casos.

Se utilizan quelantes de cobre en los casos sintomáticos y quelantes de cobre o sales de zinc en los asintomáticos:

- **Quelantes de cobre:** D-penicilamina (20 mg/kg/día en 2-3 dosis) o trientina (20 mg/kg/día en 2-3 dosis). Vigilar efectos secundarios de D-penicilamina (exantema, citopenias, lupus, síndrome nefrótico) que indicarían cambio de tratamiento a trientina. Control de cumplimiento: cupruria de 24 horas elevada (200-500 µg/día).
- **Sales de zinc** (<50 kg, 75 mg/día en 3 dosis; >50 kg, 150 mg/día de zinc elemento). Control de cumplimiento: cupruria normal con zinc elevado en sangre y orina.

Se aconseja moderar el consumo de alimentos que contienen cobre (chocolate, frutos secos, moluscos, setas). Los pacientes requieren controles clínicos y analíticos cada tres-seis meses.

Los pacientes con hepatopatía avanzada que no responden a tratamiento médico y aquellos que debutan con fallo hepático ("Wilson fulminante") requieren trasplante hepático^(10,11).

Hepatitis metabólica (Tabla V)⁽¹²⁾

Ante el proceso diagnóstico de un paciente con disfunción hepática por una enfermedad metabólica, resulta útil partir de la alteración analítica inicial o predominante para establecer el diagnóstico diferencial.

Parámetros a valorar ante una sospecha de hepatitis metabólica⁽¹²⁾:

- Glucemia.
- Gasometría venosa o arterial.
- Lactato.

- Cetonemia.
- Amonio.
- Aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina.

Hepatitis tóxica

Introducción

Una de las funciones primarias del hígado es la biotransformación de fármacos, suplementos y productos de herbolario en compuestos que puedan ser metabolizados y excretados de forma segura por el organismo. Cuando esto no sucede así, se produce un daño hepático por tóxicos que puede ser predecible y dosis dependiente, como es el caso del acetaminofeno (la intoxicación por paracetamol) o idiosincrásico, no dosis dependiente. Estos últimos casos requieren de un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico y retirar el agente causal.

La afectación hepática por tóxicos o medicamentos supone una de las principales causas dentro del diagnóstico diferencial al evaluar a un paciente con hipertransaminasemia o síndrome colestásico. Su incidencia real en Pediatría se desconoce, ya que muchos casos son asintomáticos^(1,2,13,14).

Fisiopatología

El concepto de hepatitis tóxica engloba cualquier grado de afectación hepática, desde la elevación asintomática de transaminasas hasta el fallo hepático agudo.

El hígado metaboliza y excreta los fármacos en tres pasos:

- Fase 1 activación: el citocromo P450 inserta un residuo de oxígeno en la medicación, haciéndola más hidrosoluble y a la vez más tóxica.
- Fase 2 detoxificación: mediante conjugación del metabolito, aumenta la hidrosolubilidad y se neutraliza la toxicidad.
- Fase 3: excreción del producto hidrosoluble, se transporta al canalículo y se segrega a la bilis.

La mayoría de las veces, la hepatotoxicidad se produce por acumulación de metabolitos de fase 1, siguiendo un patrón de toxicidad intrínseca o idiosincrásica.

Desde un punto de vista conceptual, se pueden establecer tres categorías en las hepatitis tóxicas.

Los fármacos con hepatotoxicidad intrínseca causan daño hepático previsible, dosis dependiente y con periodos de latencia cortos (horas, días). El paradigma es el paracetamol (acetaminofeno) que se convierte por medio de las monooxigenasas del CYP 450 en NAPQI (N-acetil-p benzoquinona imina), que es neutralizada por el glutatión. En grandes dosis, si se sobrepasa la reserva de glutatión, la NAPQI daña los hepatocitos. La toxicidad del acetaminofeno puede ser revertida por la N-acetilcisteína que restaura la producción de glutatión⁽¹⁵⁾.

La mayoría del resto de fármacos causa hepatotoxicidad de forma idiosincrásica, no dosis dependiente, con un periodo de latencia variable (días, semanas). Suele deberse a variabilidad individual de las fases 1 y 2 como resultado de interacciones complejas por factores genéticos, edad, sexo, hormonas, estado nutricional y patología hepática previa (podría aumentar la toxicidad de fármacos debido a la disminución de su metabolismo y aclaramiento) con factores adquiridos (polimedicación, alcohol y tabaco) y respuesta de adaptación inmune asociado a HLA. Es menos frecuente que la intrínseca, pero son las que presentan la mayoría de fármacos⁽¹⁶⁾.

Más del 50 % de los fármacos que producen hepatotoxicidad es por causar disfunción mitocondrial. Los niños con mutaciones de enzimas mitocondriales tienen mayor susceptibilidad a este tipo de daño hepático. Los polimorfismos del gen *POLG* (gen gamma de la DNA polimerasa mitocondrial) se han asociado a fallo hepático por valproato.

La toxicidad idiosincrásica puede ser causada también por un mecanismo inmunoalérgico que asemeja a un daño autoinmune. Es el caso de minociclina, metildopa, diclofenaco, azitromicina, amoxicilina, valproato, fenitoína, lamotrigina e isoniazida. En estos casos, el metabolito de fase 1 se ligaría a proteínas del hepatocito, formando neoantígenos que, en algunos individuos, desencadenarán una respuesta inmune. Suelen tener un periodo corto de latencia, pueden detectarse autoanticuerpos (64 % en Pediatría) y, en el caso de la reintroducción del fármaco, la sintomatología reaparece de forma precoz. Es difícil de diferenciar de la hepatitis autoinmune. La ausencia de reactiva-

ción tras la retirada de la medicación inmunosupresora descarta la hepatitis autoinmune clásica.

En Pediatría, el principal grupo de fármacos causante de hepatitis tóxica son los antibióticos (50 % de los casos), seguido de los fármacos para el sistema nervioso central (antiepilépticos, medicación para el TDAH). Como fármaco aislado, el más

frecuente es la minociclina, empleada para el tratamiento del acné (13 % casos)^(13,14).

Clínica

El tiempo de latencia desde que se tomó la medicación y los síntomas es difícil de precisar; la toxicidad puede ocurrir incluso semanas después de suspender el fármaco.

Establecer un diagnóstico de certeza es complicado. Los pacientes pueden tener un curso subclínico con solo alteraciones de laboratorio. En muchas ocasiones, se trata de un diagnóstico de exclusión. En la evaluación clínica de un paciente con hipertransaminasemia o colestasis, realizar una anamnesis detallada que recoja la ingesta de medicación,

Tabla VI. Fármacos comunes implicados en daño hepático inducido por medicaciones en niños

Fármaco	Acetaminofeno	Amoxicilina/clavulánico	Valproato
Epidemiología	– 30.000 casos/año en EE.UU.	– 1,7/10.000 prescripciones – Causa por antibióticos más frecuente de hepatitis tóxica	– <2 a: 1/550-1/8.000 – 3-10 a: 1/6.000-1/12.000
Tipo de daño	– Intrínseco hepatocelular	– Idiosincrásico – Mixto colestático-hepatocelular	– Idiosincrásico – Hepatocelular
Latencia	– Corta	– Corta a moderada	– Moderada a larga
Mecanismo	– Radicales libres, depleción de glutatión	– Desconocido, inmunoalérgico – Asociación con haplotipos HLA	– Toxicidad mitocondrial
Clínica	– Anorexia, náuseas, vómitos, hipoglicemia, acidosis láctica, ictericia y encefalopatía	– Fiebre, astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y letargia	– Náuseas, vómitos, malestar, letargia, coagulopatía e ictericia
Histología	– Necrosis perivenular	– Eosinófilos, ductopenia	– Necrosis, esteatosis microvesicular y colestasis
Curso	– Fallo hepático: ingesta >150 mg/kg – Tratamiento: N-acetilcisteína en las primeras 8-10 h (nomograma Rumack-Matthew): 90 % recuperación – 5 % requiere trasplante hepático	– Daño detectado después de finalizar el tratamiento – Evitar volver a usar	– De leve a forma severa letal – Puede ayudar L-carnitina – Riesgo especial de fallo hepático en niños con hepatopatías mitocondriales
Fármaco	Minociclina	Isoniazida	Metrotexato
Epidemiología	– 1/10.000	– Hepatotoxicidad sintomática 0,1-8 % – Severa más frecuente en <5 años	– Datos limitados
Tipo de daño	– Idiosincrásico – Hepatocelular: hepatitis aguda por hipersensibilidad o datos de HAI	– Idiosincrásico – Hepatocelular	– Idiosincrásico – Hepatocelular
Latencia	– Moderada a larga	– Moderada a larga	– Larga
Mecanismo	– Desconocido, similar a autoinmune	– Desconocido, metabolito tóxico – Parcialmente inmunomediada	– Toxicidad directa
Clínica	– Fiebre, rash eosinofilia – Astenia, dolor articular e ictericia	– Elevación subclínica de transaminasas 10-20 % – Asintomática – Astenia, anorexia, náuseas, malestar, vómitos e ictericia	– Asintomático – Síntomas de cirrosis
Histología	– Similar a HAI – Puede haber fibrosis en cronicidad	– Similar hepatitis vírica	– Daño crónico: esteatosis, fibrosis y cirrosis
Curso	– Autolimitada: resolución 1-2 meses – Asocia autoanticuerpos – A veces, útiles esteroides	– Resolución gradual – Peor si se presenta >2 m de inicio – Rara progresión a fallo hepático, si se continua	– Seguimiento y monitorización

Latencia: corta: 3-30 días; moderada: 30-90 días; larga: >90 días. HAI: hepatitis autoinmune.

productos de herboristería y suplementos dietéticos. Se puede encontrar información actualizada de la toxicidad hepática de los diferentes fármacos en la web LiverTox: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

Cuando el daño es fundamentalmente de los hepatocitos, la clínica es muy similar a una hepatitis aguda viral con náuseas, vómitos, anorexia y aumento de transaminasas. Lo más frecuente es la afectación mixta de hepatocitos y colangiocitos, con clínica de hepatitis y síntomas colestáticos (ictericia y prurito). La enfermedad puede progresar a fallo hepático agudo. Algunos fármacos ocasionan importante daño endotelial y producen enfermedad venoclusiva con ictericia, hepatomegalia y ascitis. Cuando los metabolitos inducen una reacción inmunoalérgica, puede haber síntomas acompañantes de fiebre, rash, artralgias y edema facial^(13,14,16).

Diagnóstico

El diagnóstico de hepatotoxicidad es a menudo de exclusión, basado en la historia clínica, presentación, laboratorio y evolución.

Se debe descartar: hepatitis virales, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, causa metabólica y enfermedad mitocondrial; y en los casos que predominan los síntomas colestáticos: colangitis esclerosante y enfermedad pancreático-biliar.

En la mayoría de ocasiones, el diagnóstico se confirma con la normalización de la función hepática tras la retirada del fármaco o tóxico.

El papel de la biopsia hepática para establecer el diagnóstico es discutido; se reserva para casos seleccionados, principalmente orientada a descartar otras causas de enfermedad hepática, ya que no hay hallazgos patognomónicos de hepatotoxicidad. Se recomienda realizar biopsia en aquellos en los que no haya disminuido un 50 % la cifra de transaminasas en 1-2 meses, o un 50 % la cifra de bilirrubina en los 6 meses siguientes a la retirada del tóxico. Otra excepción sería para establecer el diagnóstico diferencial con una hepatitis autoinmune clásica. Es común observar necrosis hepatocelular, muchas veces acompañada de esteatosis con infiltrado de eosinófilos, en ocasiones prominente⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

Lo más importante del tratamiento es la retirada causal y el tratamiento de soporte. Solo es eficaz el tratamiento con N-acetilcisteína en el caso del paracetamol y la L-carnitina para el valproato.

Se ha probado el tratamiento empírico con corticoides en pauta corta, habitualmente 6 meses, en casos de colestasis progresiva y en curso clínico similar a una hepatitis autoinmune, pero la eficacia no ha sido probada. No se dispone de suficientes datos que avalen el uso de ácido ursodeoxicólico en los pacientes con patrón colestático.

En algunos casos se produce descompensación aguda, siendo causante de fallo hepático agudo en niños, sobre todo causado por paracetamol (acetaminofeno). Si se producen datos de fallo hepático (coagulopatía, encefalopatía o hipoglucemia), los niños deben ser remitidos rápidamente a un centro donde se realice trasplante hepático^(13,14).

En otros casos, la evolución es hacia una enfermedad hepática crónica, a pesar de la retirada del agente tóxico. En el resto de casos, se produce recuperación en un periodo de días a meses⁽¹⁸⁾.

En todos los pacientes con hepatitis tóxica, tanto idiosincrásica como intrínseca, se debe monitorizar la función hepática y el seguimiento clínico tras su retirada hasta la normalización de los valores analíticos y la desaparición de la sintomatología clínica. Evitar la reintroducción del fármaco sospechoso salvo no disponer de terapia alternativa eficaz en caso de riesgo vital y a menor dosis. La reintroducción del fármaco puede generar hepatotoxicidad de forma más precoz y grave, con mayor riesgo de fallo hepático agudo (Tabla VI)⁽¹⁸⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

Se debe tener en cuenta cualquier grado de elevación de transaminasas como posible indicador de enfermedad hepática. Es importante el seguimiento del paciente ante la detección de una elevación de transaminasas por cualquier contexto, hasta la resolución o el diagnóstico de la causa por parte de su pediatra de Atención Primaria. Es importante recordar que la hipertransaminasemia puede ser la manifestación

clínica inicial de una hepatopatía crónica no diagnosticada, como una hepatitis autoinmune o una enfermedad de Wilson, si persiste la hipertransaminasemia en el control evolutivo. Se debe remitir al especialista para realizar un estudio etiológico de disfunción hepática con ceruloplasmina, inmunoglobulinas, y autoanticuerpos. En la mayoría de las ocasiones, el pediatra de Atención Primaria es el primer contacto del niño con el sistema sanitario para poder detectar enfermedades hepáticas subyacentes y signos de alarma, así como manejo multidisciplinar con el especialista para detectar posibles brotes de enfermedad de base y complicaciones y monitorizar la adherencia al tratamiento.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.** Marugán de Miguelsanz JM, Torres Hinojal MC, Alonso Vicente C. Aproximación diagnóstica al paciente con enfermedad hepática. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 6-14. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/aproximacion-diagnostica-al-paciente-con-enfermedad-hepatica/>.
- 2.** 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 (SEGHPN), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *Anales de Pediatría*. 2022; 96: 448.e1-e11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.002>.
- 3.** Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. 4th ed. Cambridge University Press. 2014.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015; 63: 971-1004.
5. Camarena Grande C. Hepatitis no infecciosas. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 28-37. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/hepatitis-no-infecciosas/>.
- 6.** Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et

- al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 345-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001801>.
7. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 72: 671-722. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.31065>.
 - 8.** Samyn M, Indolfi G, Vergani D, Mieli-Vergani G; Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Liver Biopsy is Indicated before Attempting Treatment Withdrawal in Children with AIH: Commentary by the ESPGHAN HepCom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023; 77: e63-e64. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003858>.
 9. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, et al; European Reference Network on Hepatological Disease (ERN RARE-LIVER): International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Second-line and third-line for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 2020; 73: 1496-1506. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.023>.
 10. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47: 2089-111.
 - 11.** Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 334-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001787>.
 12. Jara P, Díaz MC, Hierro L, Camarena C, de la Vega Á, Frauca E, eds. Enfermedad hepática en el niño. Madrid: Tile Von Spain. 2014.
 - 13.** Amin MN, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 625-33.
 14. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019; 70: 1222-61.
 15. Shi Q, Yang X, Greenshaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF. Drug-Induced liver injury in children: Clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol.* 2017; 36: 365-79.
 16. Molleston JP, Fontana RJ, López MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: Results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 182-9.
 17. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 625-33.
 18. Zhu Y, Li Y, Wang J, Liu S, Wang L, Zhao Y, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. *Gut Liver.* 2015; 9: 525-33.

Bibliografía recomendada

- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 345-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001801>.
Artículo de posicionamiento realizado por un grupo de expertos y los miembros del Comité de Hepatología de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), centrado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad hepática autoinmune en el niño. Se revisan los artículos publicados en los últimos 30 años.
- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 72: 671-722. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.31065>.
Actualización de las guías clínicas de algoritmo diagnóstico y tratamiento en hepatitis autoinmune

Caso clínico

Niña de 12 años que consulta por ictericia conjuntival de 24 horas de evolución junto a cuadro de astenia de 1 mes de evolución con náuseas y dolor abdominal asociado. Afebril, deposiciones con color. No ha tomado paracetamol ni otros medicamentos. Sin ingesta de productos de herbolario.

Antecedentes familiares: madre con enfermedad de Graves y hermano con diabetes mellitus tipo 1. Sin ambiente epidémico familiar.

Exploración física: buen estado general. Ictericia generalizada. Bien nutrida. Sin circulación colateral ni otros datos de hepatopatía. Auscultación cardiopulmonar: rítmica, sin soplos. Buena entrada de aire bilateral. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, sin datos de irritación peritoneal. Hepatomegalia: 1-2 traveses. No se palpa bazo.

Se extrae analítica sanguínea y ecografía abdominal (con 4 horas de ayuno): analítica de sangre: hemoglobina: 12,6 g/dL; plaquetas: 269.000; leucocitos: 6.820. Coagulación: TP: 67 %; INR: 1,2; fibrinógeno: 114. Bioquímica: AST: 1.761 UI/L; ALT: 2.067 UI/L; LDH: 980 UI/L; GGT: 212 UI/L; Bili T: 7 mg/dL; Bili D: 5,1 mg/dL; amilasa: 88 UI/L; CPK: 48 UI/L; proteínas: 8,3 g/dL; albúmina: 3,8 g/dL. PCR: 10,7 mg/L.

Ecografía abdominal: hígado con aumento de ecogenicidad periportal, edema de pared vesicular y adenopatías en hilio hepático, todo ello en relación con cuadro de hepatitis. No se visualiza dilatación de vía biliar. Sin datos de hepatopatía.

Se trata de una hepatitis icterica sin datos de insuficiencia hepática, dado que el tiempo de protrombina (TP) mejora tras la administración de vitamina K. Las pruebas de laboratorio para estudio de disfunción hepática han resultado normales, salvo IgG 2.790 mg/dL con ANA + (1/160) y AML (1/320) y las serologías virales negativas. Se realiza biopsia hepática, cuyo resultado muestra lesiones histológicas características de autoinmunidad (hepatitis crónica activa con infiltrado portal de predominio linfocitario, presencia de células plasmáticas, rosetas y presencia de células inflamatorias [eosinófilos y neutrófilos]) y excluye otras patologías (ausencia de depósitos de cobre, no gránulos compatibles con alfa-1 antitripsina, no colestasis); además, no aporta datos compatibles con hepatopatía evolucionada (grado de fibrosis o cirrosis). Ante los resultados de la biopsia, se establece el diagnóstico de hepatitis autoinmune y se inicia tratamiento. En los controles evolutivos presenta transaminasas, GGT y bilirrubina normales, mantiene hipergammaglobulinemia, aunque en descenso, y negativiza los ANA.

de la Sociedad Americana de Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD).

- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and

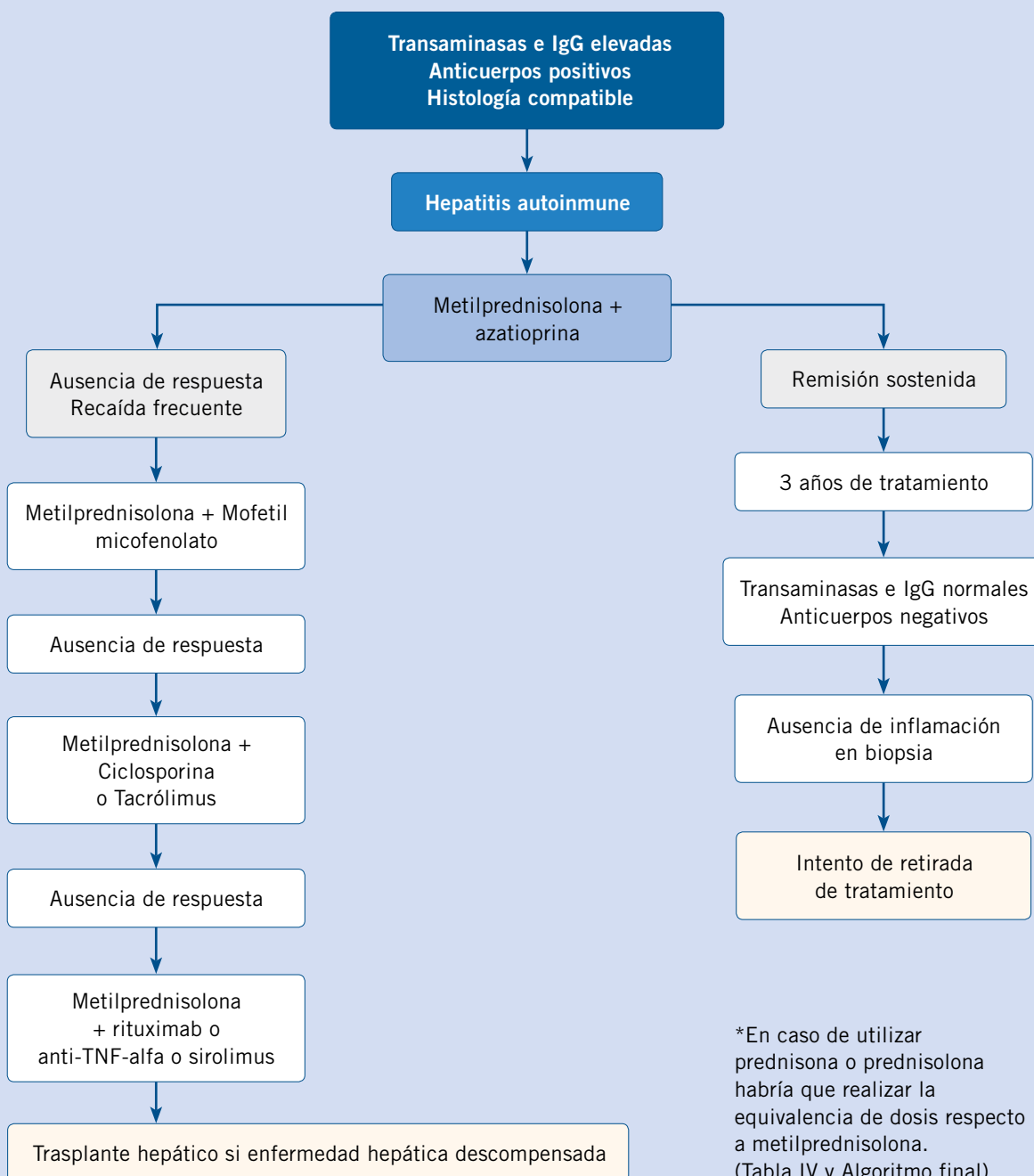
Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 334-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001787>.

Artículo de posicionamiento realizado por un grupo de expertos y los miembros del Comité de Hepatología de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), centrado en el

diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Wilson en el niño. Se revisan los artículos publicados en los últimos 25 años.

- Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 625-33. Revisión de la etiología, epidemiología, fisiopatología y tratamiento de la hepatitis tóxica en niños.

Algoritmo. Tratamiento en la hepatitis autoinmune en niños



*En caso de utilizar prednisona o prednisolona habría que realizar la equivalencia de dosis respecto a metilprednisolona. (Tabla IV y Algoritmo final).



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hepatitis autoinmunes, metabólicas y otras hepatitis no infecciosas

17. En la hepatitis autoinmune (HAI), todas son correctas EXCEPTO una:

- Algunos desarrollan fallo hepático fulminante (en especial, AML positivo y menor de 2 años).
- Se debe monitorizar la evolución bioquímica de la HAI estrechamente para ajustar el tratamiento indicado con corticoide, así como vigilar los posibles efectos adversos y detectar posibles recaídas.
- Según el autoanticuerpo detectado, se clasifican en: HAI tipo I (ANA o AML) o HAI tipo II (LKM) o hepatitis autoinmune seronegativa (HAI tipo III).
- Su incidencia va en aumento en sociedades desarrolladas.
- El objetivo de tratamiento de las HAI es prevenir la progresión de la enfermedad y obtener la remisión completa (estimada en >80 %); esto es, ausencia de síntomas, normalidad de transaminasas y mejoría de la inflamación histológica.

18. En la enfermedad de Wilson es CORRECTO que:

- La forma de presentación predominante en la infancia es la clínica neurológica.
- Es un trastorno autosómico recesivo (gen *ATP7B*) que condiciona un acúmulo progresivo de cobre en el hígado, con extensión secundaria a otros tejidos.
- El tratamiento en los casos sintomáticos se realiza con quelantes de zinc.

- Puede detectarse por una hiperbilirrubinemia indirecta con test de Coombs positivo.
- Se debe solicitar ceruloplasmina ante cualquier disfunción hepática. La ceruloplasmina elevada (>20 mg/dL) es el test de mayor sensibilidad.

19. La CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA en una hepatitis autoinmune (HAI) se basa en:

- La detección de autoanticuerpos en suero.
- Hallazgos compatibles en la biopsia hepática: hepatitis de interfaz, infiltrado portal linfocitario, rosetas, etc.
- La existencia de antecedentes personales o familiares de enfermedad autoinmune.
- Alteraciones compatibles en la colangio-RMN.
- Diagnóstico de exclusión de otras enfermedades que recuerdan a la hepatitis autoinmune: enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina, infección viral (virus de la hepatitis A, B, C) y fármacos.

20. Respecto a la hepatotoxicidad por paracetamol (acetaminofeno), señale la respuesta CORRECTA:

- Se produce de forma idiosincrásica.
- Suele cursar de forma asintomática.
- No tiene tratamiento eficaz.
- La toxicidad del acetaminofeno puede ser revertida por la N-acetilcisteína.
- Todos los pacientes se recuperan tras recibir tratamiento de soporte y eliminar el agente causal.

21. Respecto a la hepatitis tóxica, señale la respuesta CORRECTA:

- La toxicidad por valproato es más frecuente en niños mayores de 10 años que en menores de 2 años.
- No se inicia nunca tras la supresión del fármaco.
- En Pediatría, el principal fármaco causante es la minociclina, empleada para el tratamiento del acné.
- Los diuréticos son una causa frecuente de hepatitis tóxica en niños.
- No se ha descrito por amoxicilina-clavulánico.

Caso clínico

22. ¿Qué PRUEBAS solicitaría para intentar filiar el origen de la disfunción hepática?

- Estudio de autoinmunidad con ANA, LKM y AML y cribado de celiaquía.
- Serologías y PCR virales.
- Ceruloplasmina y cobre en suero.
- Alfa-1 antitripsina y CPK.
- Todas son correctas.

23. En cuanto al manejo de la hepatitis autoinmune, señale la respuesta CORRECTA:

- Metilprednisolona 2 mg/kg/día (máx. 60 mg/día) con descenso gradual durante 6-8 semanas hasta dosis de mantenimiento; añadirá azatioprina (1-2 mg/kg/día), como ahorrador de corticoide, desde el inicio.
- Metilprednisolona 2 mg/kg/día (máx. 60 mg/día) con descenso gradual durante 6-8 semanas

- hasta dosis de mantenimiento; añadiría azatioprina (1-2 mg/kg/día), como ahorrador de corticoide, tras la mejoría bioquímica inicial y descenso de bilirrubina.
- c. Metilprednisolona 2 mg/kg/día (máx. 60 mg/día) con descenso gradual durante 6-8 semanas hasta dosis de mantenimiento; añadiría micofenolato mofetilo, como ahorrador de corticoide.
- d. No se debe iniciar tratamiento hasta realizar estudio de extensión con colangio-resonancia y calprotectina como cribado de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- e. En caso de mala respuesta al tratamiento farmacológico con corticoide y azatioprina, con imposibilidad de disminuir el corticoide o recaídas frecuentes, se debe considerar el estudio como candidata a trasplante hepático como segunda opción.
24. En cuanto a la retirada de tratamiento en la hepatitis autoinmune, señale la respuesta CORRECTA:
- a. Se puede realizar de forma segura a partir del año si presenta función hepática normal.
- b. Se puede realizar en pacientes con transaminasas e IgG normales, con título negativo de autoanticuerpos y sin inflamación en la biopsia hepática, tras tres años de tratamiento.
- c. Se puede realizar sin repetir biopsia hepática.
- d. Nunca se produce recaída tras retirada de tratamiento.
- e. Solo se debe intentar en pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2.

XII CURSO MIR

FUNDACIÓN F. PRANDI

28 de marzo de 2025 · Formato presencial



SEDE:
L'ORÉAL ESPAÑA
C/ Alcalá, 546,
28007 Madrid.

PATROCINADO POR:

LA ROCHE POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

www.sepeap.org

Tumores hepáticos

E. Frauca Remacha, M. García Vega

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil.
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

La incidencia de los tumores hepáticos durante la infancia es baja. De entre los tumores benignos, el más frecuente es el hemangioma, mientras que el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma son los tumores malignos más frecuentes. En la mayoría de los casos, se va a detectar el tumor tras una ecografía, bien tras palpación de una hepatomegalia o bien en el contexto de un examen rutinario. El hemangioma presenta un ciclo natural de crecimiento y posterior involución, por lo que el tratamiento solo está indicado en aquellos casos sintomáticos. En los casos de un hepatoblastoma o hepatocarcinoma, la curación de la enfermedad pasa por la resección completa del tumor y tratamiento con quimioterapia adyuvante. La supervivencia de los niños con tumores hepáticos, especialmente en el caso del hepatoblastoma, ha mejorado significativamente tras la introducción de pautas de quimioterapia efectivas y definición de estrategias quirúrgicas, incluyendo el trasplante hepático, apropiadas en cada caso.

Abstract

The incidence of liver tumors during childhood is low. Among benign tumors, the most common is hemangioma, while hepatoblastoma (HB) and hepatocarcinoma (HCC) are the most common malignant tumors. In most cases, the tumor will be detected after an ultrasound, either after palpation of hepatomegaly or in the context of a routine examination. Hemangioma presents a natural cycle of growth and subsequent involution, so treatment is only indicated in symptomatic cases. In cases of hepatoblastoma or hepatocarcinoma, the cure of the disease involves complete resection of the tumor and treatment with adjuvant chemotherapy. The survival of children with liver tumors, especially HB, has improved significantly after the introduction of effective chemotherapeutic regimens and appropriate surgical approaches, including liver transplantation, resulting in an increase in the number of patients undergoing definitive tumor resection and a decrease in the incidence of postsurgical recurrences.

Palabras clave: Tumores hepáticos; Diagnóstico; Opciones terapéuticas; Supervivencia; Recurrencia.

Key words: Liver tumors; Diagnosis; Therapeutic options; Survival; Recurrence.

Introducción

Los tumores hepáticos infantiles son tumores relativamente infrecuentes, con una incidencia estimada de entre 0,5-2,5 casos por millón

de habitantes. Suponen, por otro lado, del 0,5 al 2 % de todas las neoplasias infantiles y el 4 % de los tumores sólidos en niños. De entre los diferentes tipos de tumores hepáticos que se diagnostican con cierta frecuencia en pacientes pediátricos (Tabla I), el hepatoblastoma, hepatocarcinoma y el hemangioma hepático infantil suman dos tercios de todos los casos aproximadamente^(1,2).

Tumores benignos

Hemangioma hepático infantil

Es el tumor hepático benigno más frecuente y un 90 % de los casos se diagnostican en los primeros meses de vida. Las pruebas de imagen son la base para el diagnóstico y solamente está indicado el tratamiento en aquellos casos sintomáticos.

Representa el tumor hepático más frecuente durante el primer año de vida y, de entre los benignos, el más frecuente en la infancia. Entre un 80 % y 90 % de los casos se manifiestan en los dos primeros meses de vida. Presenta un similar comportamiento biológico al del resto de hemangiomas infantiles de otras localizaciones, como la piel. Es importante su distinción de otras lesiones diferentes, como son el “hemangioma hepático del adulto” (malformación vascular que no involuciona) o del “hemangioendotelioma epitelioides” (tumor maligno con capacidad metastásica y excepcional en la infancia).

Es un tumor vascular benigno compuesto predominantemente por células endoteliales y pericitos, que carece de zonas sólidas sarcomatosas y de la

OBJETIVOS

- Conocer los distintos tipos de tumores hepáticos en niños.
- Conocer las variantes clínico-patológicas de cada tipo tumoral.
- Exponer los modos de presentación clínica y métodos diagnósticos.
- Presentar las diferentes posibilidades terapéuticas y el pronóstico de los tumores más frecuentes.

Autor de correspondencia:
esteban.frauca@salud.madrid.org
<https://doi.org/10.63149/j.pedint.7>

capacidad de invasión vascular (sinusoides, venas hepáticas o portales). Pueden ser lesiones únicas (55 %) o múltiples (45 %), afectando a uno o a los dos lóbulos hepáticos. Comparten con el resto de angiomias infantiles la existencia de tres fases en su ciclo vital: a) fase de alta proliferación y rápido crecimiento; b) fase de involución espontánea, con una duración de entre 5 y 10 años, en la que los fenómenos de apoptosis predominan sobre las mitosis, y se produce un reemplazo progresivo de las células endoteliales y pericitos características de la primera fase por estroma; y c) fase de tumor involucionado de forma definitiva, donde todo el tejido original ha sido sustituido por otro fibroso y graso.

En función del momento temporal de su desarrollo, la ISSVA (Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares) define dos subtipos:

1. Hemangioma congénito con inicio de la proliferación intraútero y desarrollo completo en el momento del nacimiento. En su involución se distinguen tres patrones: rápida en <2 años (RICH), parcial (PICH) y no involución (NICH).
2. Hemangioma infantil con inicio de proliferación al nacimiento y hasta los 6-12 meses. Involución progresiva hasta los 3-9 años.

Por otro lado, una segunda clasificación, con base en características de imagen, anatomopatológicas y en su comportamiento, diferencia tres subtipos

Tabla 1. Tumores hepáticos en niños	
Tumores epiteliales	
– Hepatocelulares:	<ul style="list-style-type: none"> • Benignos y condiciones <i>tumor-like</i>: <ol style="list-style-type: none"> a. Adenoma hepatocelular b. Hiperplasia nodular focal • Malignos: <ol style="list-style-type: none"> a. Hepatoblastoma b. Hepatocarcinoma
– Biliares:	<ul style="list-style-type: none"> • Benignos: <ol style="list-style-type: none"> a. Adenoma b. Hamartoma • Malignos: <ol style="list-style-type: none"> a. Colangiocarcinoma
Tumores mesenquimales	
– Benignos:	<ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma • Hamartoma mesenquimal
– Malignos:	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma embrionario • Rabdomyosarcoma • Vasculares: <ol style="list-style-type: none"> a. Angiosarcoma b. Hemangiendotelioma epitelioide

macroscópicamente diferentes: focal, multifocal y difuso (Fig. 1). Las lesiones focales son únicas, bien definidas, esféricas, y frecuentemente presentan áreas de necrosis o hemorragia central. En la RMN aparecen como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 respecto al parénquima hepático cir-

cundante. En la mayoría de los casos, se trata de lesiones asintomáticas, muchas de ellas descubiertas accidentalmente en una ecografía prenatal, y que involucionarán rápidamente en la mayoría de los casos (RICH), aunque están descritos casos con insuficiencia cardíaca (ICC) de alto gasto al nacimiento. El subtipo multifocal, cuyas múltiples lesiones esféricas presentan las mismas características radiológicas que las lesiones focales, es también asintomático en la mayoría de los casos, aunque también algunos pacientes pueden presentar una ICC debido a la presencia de *shunts* arterio o veno-venosos. En la mayoría de ocasiones, asocian hemangiomas cutáneos y, al igual que estos, presentan positividad inmunohistoquímica para el marcador endotelial GLUT-1 y un proceso involutivo similar de las lesiones. Por último, las lesiones difusas (hemangiomatosis hepática difusa) son aquellas que afectan a la práctica totalidad del parénquima hepático con incontables lesiones. Estos casos son, generalmente, clínicamente más severos debido a la gran hepatomegalia que presentan, con compromiso respiratorio por compresión torácica y de la cava inferior e incluso, en algunos casos, con desarrollo de un síndrome compartimental abdominal. Asocian, además, en un porcentaje de casos, un hipotiroidismo severo debido a la producción de iodotironina deiodinasa que inactiva la hormona tiroidea. Por el contrario y a diferencia de los tumores multifocales, y a pesar de su gran “masa tumoral”, es

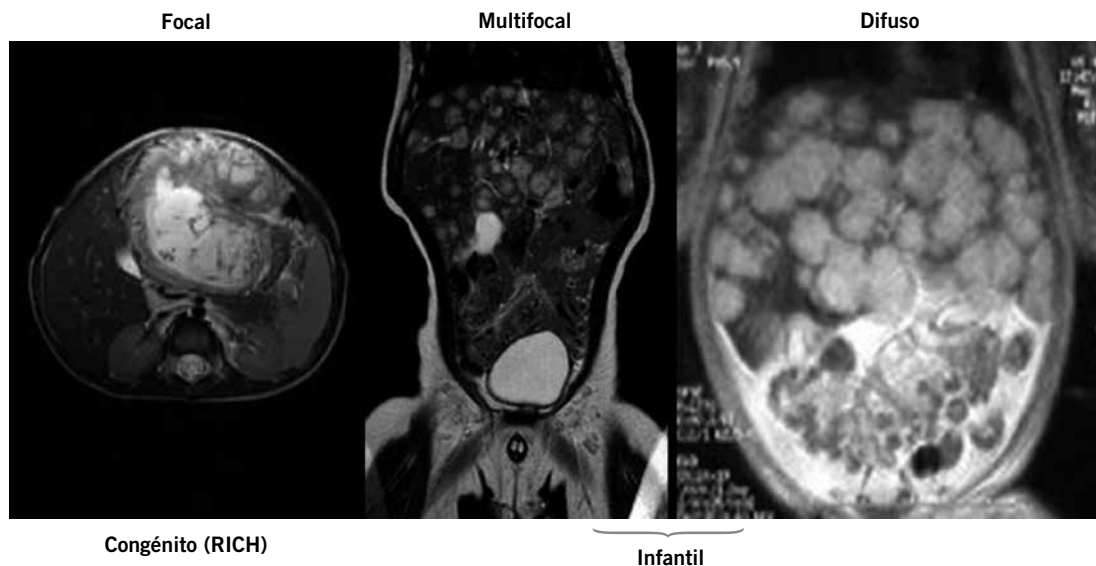


Figura 1. Hemangioma hepático: 3 patrones. Subclasificación 2007 (criterios radiológicos, comportamiento biológico). *RICH: patrón de involución rápida en <2 años.*

muy infrecuente que asocien una insuficiencia cardíaca de alto gasto⁽³⁾.

Microscópicamente, se diferencian dos patrones distintos, definidos por Dehner e Ishak: tipo I (más frecuente), con canales vasculares dilatados delimitados por una única capa de células plumosas endoteliales sobre un estroma fibroso; y tipo II (aproximadamente un 20 %), que consiste en canales vasculares con ramificaciones irregulares delimitados por células endoteliales pleomórficas e hiper cromáticas, a veces, en acúmulos. En ocasiones, un mismo tumor puede contener ambos patrones histológicos. En un 50 % de los casos, pueden verse grandes canales vasculares que recuerdan al hemangioma cavernoso.

Es fundamental, desde un punto de vista pronóstico y terapéutico, diferenciar este tipo de tumor de un angiosarcoma. No siempre es sencillo e incluso se han descrito casos con rasgos anatomopatológicos de ambos tipos tumorales coexistentes. No existe acuerdo en cuanto a si la presencia de un patrón tipo II representa una forma de angiosarcoma o, más probablemente, un simple cambio degenerativo del tumor. Se ha sugerido, como conveniente, un elevado índice de sospecha de lesiones malignas sarcomatosas en aquellos tumores vasculares de aparición tardía (por encima de los tres años de edad).

El debut clínico se produce habitualmente en los primeros meses de vida (un tercio aproximadamente durante el primer mes) y con discreta preferencia por el sexo femenino. En la mayoría de los casos sintomáticos, son la distensión o la palpación de masa abdominal los signos clínicos iniciales. Según datos del *Hepatic Hemangioma Registry*, sobre 123 casos de hemangioma multifocal o difuso, un 24 % desarrollaron ICC y un 33 % hipotiroidismo. Otros síntomas posibles son: escasa ganancia ponderoestatural, fiebre y, de forma excepcional, pueden presentar anemia/trombopenia por sangrado intratumoral o intraperitoneal, ictericia o fallo hepático. No es infrecuente la coexistencia de otras localizaciones tumorales, preferentemente en la piel (70 %), pulmonares, encéfalo u otros órganos. Está descrita una tasa de mortalidad en caso de tumores multifocales/difusos entre un 4 % y un 16 %.

No existe un patrón analítico característico, habiéndose señalado la ane-

mia (50 %), hiperbilirrubinemia (20 %) y elevación de transaminasas (32 %) como alteraciones más frecuentes. La cifra de alfa-fetoproteína en suero no está elevada para la edad que presentan la mayoría de estos pacientes, ya que se consideran normales hasta los seis meses de edad cifras posteriormente consideradas como elevadas.

Debido al elevado riesgo de sangrado que comporta la biopsia de estos tumores, el diagnóstico se realiza habitualmente en función de la combinación de rasgos clínicos (masa abdominal en lactante de menos de 3-6 meses, coexistencia de angiomas cutáneos...) y pruebas de imagen (ecografía Doppler, tomografía, angio-resonancia). Solamente debe asegurarse el diagnóstico mediante biopsia en aquellos casos de presentación "atípica", como tener edad mayor de un año o mostrar signos radiológicos diferentes a los habituales (lesión homogénea sólida con refuerzo centripeto). En los casos con *shunts* de alto flujo, es habitual y característica la reducción del calibre de la aorta distal al tumor por el alto grado de "robo" vascular que ocasiona.

No existe actualmente una pauta de tratamiento universalmente aceptada. En general, la decisión de tratamiento y la modalidad de este dependen de la presencia o no de síntomas al diagnóstico y del subtipo de lesión. En el caso de que el tumor sea focal o multifocal y asintomático, es razonable una actitud expectante en espera de la probable regresión tumoral. Por el contrario, en aquellos de estos casos con ICC, se ha demostrado necesario el tratamiento con fármacos con actividad antiangiogénica que acelere la involución tumoral, además de tratamiento de soporte con digoxina y diuréticos. Se añadirá tratamiento con hormona tiroidea en casos de hipotiroidismo^(4,5).

Actualmente, y en función de la eficacia en el tratamiento de angiomas cutáneos, se usa el propranolol (2 mg/kg/día oral) con muy buenos resultados (reducción del tamaño del tumor y mejoría/desaparición de los síntomas) y apenas efectos secundarios, por lo que representa la primera opción terapéutica en tumores multifocales y difusos^(6,7). Los corticoides (prednisona 2-3 mg/kg/día) representan la alternativa al propranolol en este tipo de tumores y en casos

en los que esté contraindicado. Por el contrario, en tumores focales sintomáticos, es el tratamiento de elección.

Alternativamente, se pueden contemplar otras opciones de tratamiento en casos seleccionados, como la resección/hepatectomía de lesión única accesible quirúrgicamente; la embolización de arteria hepática, en casos con un *shunt* de alto flujo e insuficiencia cardíaca; o incluso, el trasplante hepático en casos de angiomatosis difusa, en los que, a pesar de todas las demás medidas de tratamiento disponibles, el paciente permanece con síntomas y elevado riesgo vital.

Hamartoma mesenquimal

Segundo tumor benigno más frecuente. Diagnóstico habitual en niños menores de 2 años. En algunos casos, el tumor regresa espontáneamente, pero, en la mayoría de los casos, está indicada la resección.

Tras el hemangioma, es el segundo tumor benigno hepático más frecuente y representa entre el 6-8 % de todas las neoplasias hepáticas infantiles. Se presenta de forma típica antes de los 2 años de edad e incluso se han diagnosticado casos intraútero mediante una ecografía fetal rutinaria.

El primer síntoma suele ser la palpación de una masa hepática y, en fases más avanzadas, el crecimiento tumoral, que puede ser rápido, puede provocar compresión de la vena cava inferior, dificultades para la alimentación o incluso compromiso respiratorio. Se trata habitualmente de una neoplasia única y grande, localizada con más frecuencia en el lóbulo hepático derecho. Las pruebas de imagen (ecografía, TC) revelan una masa bien delimitada, poliquística, que contiene quistes de densidad baja, separados por tabiques sólidos y estroma, aunque en ocasiones, cuando dichos quistes son de pequeño tamaño, la apariencia del tumor es sólida y puede sugerir un tumor maligno, por lo que será necesaria la biopsia para el diagnóstico diferencial. Histológicamente, son tumores compuestos de células endoteliales mezcladas con tejido fibroso y mixoide, formando áreas sólidas y quísticas.

La evolución habitual en el tiempo es el crecimiento del tumor durante los primeros meses de vida para

posteriormente estabilizarse, continuar creciendo o regresar espontáneamente. Esta última posibilidad sustenta la opinión de no extirpar quirúrgicamente aquellos tumores asintomáticos frente a la más extendida de resección en todos los casos, sintomáticos o no, teniendo en cuenta la posibilidad, aunque infrecuente, de malignización de este tumor hacia un sarcoma embrionario. Se han publicado casos aislados de trasplante hepático en este tipo de tumor, quedando reservado como opción terapéutica para aquellos casos en que la resección quirúrgica no sea posible o fracase.

Otros tumores benignos

- **Adenoma hepático.** Tumor raro de incidencia mayoritaria en mujeres jóvenes en tratamiento con anticonceptivos. El tratamiento es la resección o la ablación con radiofrecuencia.
- **Teratoma hepático.** Muy infrecuente. Los escasos casos reportados muestran una incidencia predominante en niños menores de tres años. En estos casos, se describen rasgos de malignidad en casi la mitad de los mismos, por lo que deben ser resecados.

Tumores malignos

Hepatoblastoma

Es el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia y el 90 % de los casos se diagnostica en los primeros cinco años de vida. El diagnóstico de sospecha se basa en una prueba de imagen y lo confirma la biopsia del tumor. La curación pasa por la resección mediante hepatectomía o trasplante hepático y quimioterapia coadyuvante.

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia y supone, aproximadamente, el 1 % de todos los tumores pediátricos y alrededor del 75 % de los cánceres hepáticos en niños. Se le calcula una incidencia anual en los países occidentales de entre 0,5 y 1,5 nuevos casos por millón de niños menores de quince años. Afecta, fundamentalmente, a niños entre los 6 meses y 3 años de edad (90 % se diagnostica en los primeros 5 años de vida), aunque también han sido comunicados casos entre neonatos o adolescentes.

No se ha descrito la predilección racial del tumor y sí un predominio

masculino de entre 1,5:1 a 2:1 sobre el sexo femenino. Como factores de riesgo, se han reseñado la prematuridad o el peso bajo al nacimiento (<1.000 g), lo que podría ser la razón del aumento de incidencia del tumor en la última década.

Aunque la gran mayoría son esporádicos, se han comunicado casos familiares de hepatoblastomas asociados a entidades, como la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Beckwith Wiedemann, lo que sugeriría un cierto papel en la patogenia de estos tumores de los cromosomas 5 y 11, respectivamente. El análisis de las células de este tipo de tumor no ha mostrado un patrón determinado de anomalías citogenéticas. En general, se asume que los casos esporádicos de hepatoblastoma representan un tipo de tumor heterogéneo desde un punto de vista molecular. No se han establecido los mecanismos patogénicos responsables, aunque parece cobrar protagonismo la hipótesis de un incremento en la producción de un factor de crecimiento hepático por parte de fibroblastos y células endoteliales, tras el incremento en la producción de determinadas interleukinas por parte de las células tumorales. Se ha sugerido la posible inactivación de genes supresores tumorales (como el gen *APC* en cromosoma 5 que regula la vía beta-catenina o el p53), como posible mecanismo implicado en la patogenia tumoral.

Es un tumor embrionario en el sentido de presentar una diferenciación incompleta y derivarse de células *stem* hepáticas, con la potencialidad de convertirse en hepatocitos o células del epitelio biliar. Existen dos subtipos: a) tipo "epitelial", con tejido epitelial predominante con células embrionales, fetales o ambas; y b) tipo "mixto", con tejido mesenquimal (cartílago y osteoide) añadido a los elementos epiteliales. Hoy en día, se reconocen, a su vez, cinco subtipos "epiteliales" en función del grado de diferenciación celular: a) "fetal", muy diferenciado, recordando sus células a hepatocitos maduros (31 %); b) "embrional", pobremente diferenciado (19 %); c) "anaplásico" o indiferenciado de células pequeñas (3 %); d) "macrotrabecular", similar al hepatocarcinoma (3 %); y e) "colangioblástico". En referencia al pronóstico, parece el tipo "fetal" puro como

el más favorable; se asocia la indiferenciación histológica con un pronóstico desfavorable y en el tipo "mixto" una mayor presencia de tejido mesenquimal parece mejorar el pronóstico.

El debut clínico habitual es el descubrimiento de una masa abdominal asintomática en un niño pequeño. En estadios avanzados pueden presentar, además: pérdida de peso, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Un 5 % presenta ictericia. En la exploración física se objetiva una masa firme e irregular en cuadrante superior derecho del abdomen y que, en ocasiones, cruza la línea media del mismo. Un 20 % de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico, en la mayoría de los casos de localización pulmonar, aunque también se han descrito en el sistema nervioso central y en otras localizaciones. No son frecuentes las metástasis óseas ni la afectación de la médula ósea.

Entre los hallazgos de laboratorio destacan la anemia (70 %), trombocitosis (50 %) y, por encima de todas ellas, la elevación marcada de las cifras de alfa-fetoproteína (90 % de los pacientes), que la convierten en un marcador muy sensible, aunque inespecífico (puede aumentar en cualquier enfermedad hepática que asocie regeneración del hígado), para el diagnóstico. Asimismo, es muy útil como marcador de la respuesta al tratamiento y de la recurrencia tumoral. Es importante recordar que la alfa-fetoproteína en condiciones normales puede alcanzar niveles de hasta 25.000-50.000 ng/ml al nacimiento y no desciende hasta los niveles "adultos" de menos de 25 ng/ml hasta los 6 meses de vida.

Las técnicas de imagen juegan un papel de suma importancia tanto en el diagnóstico y estadiaje de estos tumores como en la decisión y seguimiento de su tratamiento. La ecografía es con frecuencia el medio diagnóstico inicial con la objetivación de una (o varias) masa bien definida, intrahepática, hiperecólica, sólida, no encapsulada, usualmente sin quistes, y en un 60-70 % de los casos localizada en el lóbulo derecho hepático y con un 35 % de pacientes con afectación de ambos lóbulos al diagnóstico. El escáner abdominal y la resonancia magnética confirman el hallazgo, además de permitir establecer la extensión tumoral y su vas-

cularización (Fig. 2). La biopsia del tumor es la única forma de confirmar plenamente el diagnóstico, por lo que se recomienda su realización en todos los casos, y se considera obligada en aquellos que no respondan al perfil clínico habitual (edad menor de 6 meses o mayor de 3 años o cifra de alfa-fetoproteína normal al diagnóstico).

Coexisten dos sistemas de estadiaje, aunque basados en las mismas variables (tamaño y extensión tumoral, posible invasión vascular y existencia de metástasis), para estadiar y estratificar el riesgo de los tumores hepáticos en niños. El propuesto por el *Children's Cancer Study Group* (CCSG) y el *Children's Oncology Group* (COG) y, desde 1990, un estadiaje adicional (PRETEXT) diseñado por SIOPEL (*International Childhood Liver Tumor Strategy Group*). Este último es el más utilizado en nuestro entorno europeo y está



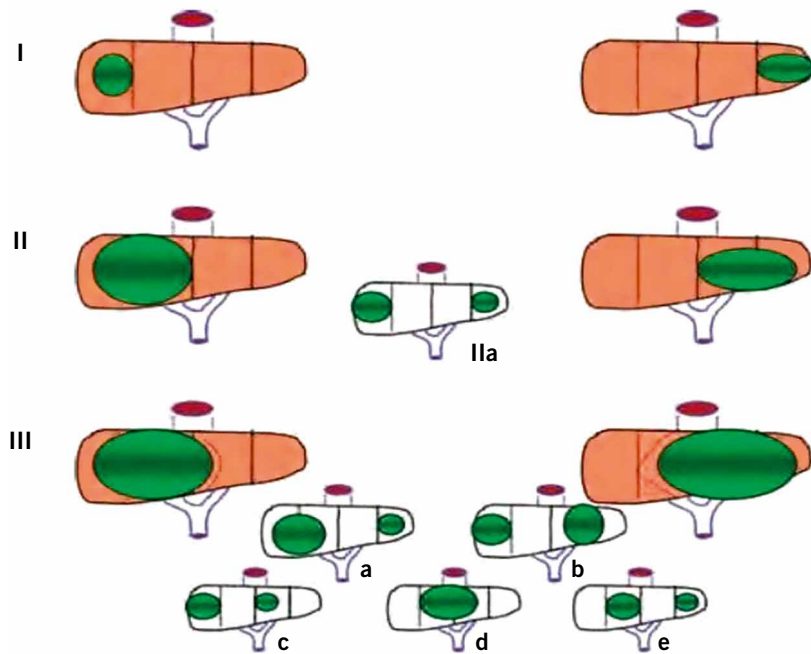
Figura 2. Hepatoblastoma.

basado en hallazgos preoperatorios mediante pruebas de imagen, dividiendo los tumores en cuatro categorías (frecuencia relativa de 4 %, 34 %, 29 % y 25 % para estadios I, II, III y IV, respectivamente) según el número de sectores hepáticos (lateral izquierda: segmentos 2 y 3; medial izquierda: segmentos 4a y 4b; anterior derecha: segmentos 5 y 8; y posterior derecha: segmentos 6 y 7) que ocupen, añadiendo a estas una letra según exista o no afectación de vena

cava o suprahepáticas (V), vena porta (P), extensión extrahepática abdominal (E), metástasis ganglios linfáticos (N), metástasis a distancia (M) y rotura tumoral/hemorragia intraperitoneal (H)⁽⁸⁾ (Fig. 3).

En cuanto al pronóstico, son criterios de riesgo: el estadio tumoral IV, la presencia de invasión vascular, la extensión ganglionar o metastásica, las formas histológicas más indiferenciadas, la normalidad en los niveles séricos de alfa-proteína y la mayor edad (>8 años) al diagnóstico (Tabla II). La aplicación de estas variables consigue una estratificación del riesgo (muy bajo/bajo/intermedio/alto) de los hepatoblastomas (Tabla II) que permite definir de forma individual el tratamiento más apropiado^(9,10).

La posibilidad real de curación del hepatoblastoma se basa en la resección completa del mismo, bien mediante una hepatectomía o mediante un trasplante



Estadio I: afectación de 1 sector (3 sectores adyacentes libres de tumor).

Estadio II: afectación de 2 sectores (2 sectores adyacentes libres de tumor) o tumores que afectan al lóbulo caudado.

Estadio III: afectación de 3 sectores (2 sectores no adyacentes libres de tumor).

Estadio IV: afectación de 4 sectores (ningún sector libre de tumor).

Crecimiento extrahepático: V (afectación de vena cava/vena suprahepática); P (vena porta); E (extensión extrahepática); M (metástasis a distancia); N (metástasis ganglionares); H (rotura/hemorragia peritoneal).

Figura 3. Estadiaje preoperatorio de hepatoblastoma y hepatocarcinoma (PRETEXT).

Tabla II. Hepatoblastoma: estratificación del riesgo (estudios SIOPEL)

Pacientes de alto riesgo (cualquiera de los siguientes criterios):

- Valor de alfa-fetoproteína en suero <100 µg/l
- Tumores más indiferenciados
- PRETEXT IV
- Edad >8 años
- Cualquier grado PRETEXT, si existe:
 - Extensión tumoral directa a diafragma u órganos adyacentes (E1)
 - Nódulos peritoneales (E2)
 - Rotura tumoral o hemorragia intraperitoneal (H1)
 - Existencia de metástasis a distancia (M1)
 - Existencia de metástasis ganglionares abdominales (N1) o extraabdominales (N2)
 - Afectación de la vena porta principal (P2) o de sus ramas izquierda o derecha (P1)
 - Afectación de 3 venas suprahepáticas y/o vena cava inferior

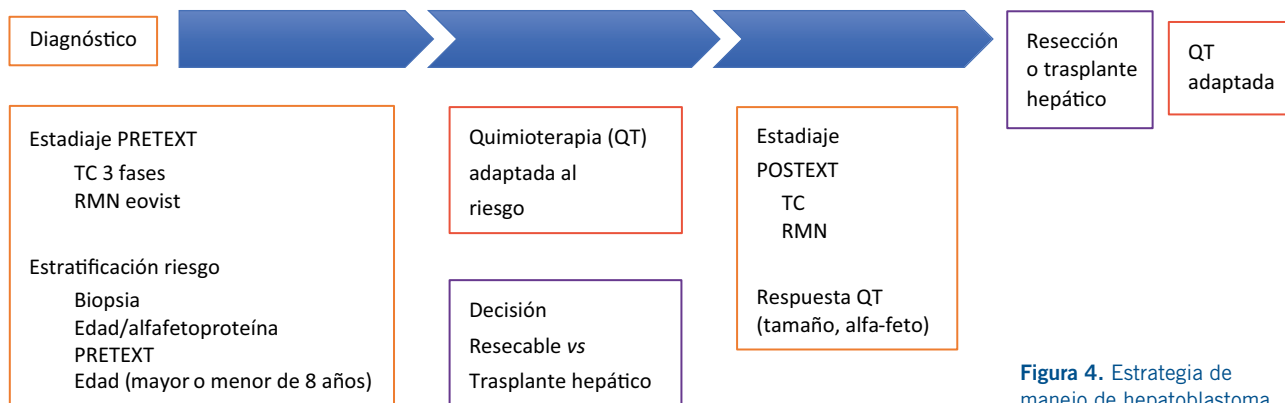


Figura 4. Estrategia de manejo de hepatoblastoma.

hepático en aquellos casos considerados como irresecables, y en el tratamiento coadyuvante con quimioterapia⁽¹¹⁻¹³⁾ (Fig. 4).

El esquema de tratamiento más aceptado recomienda el uso de quimioterapia preoperatoria, porque incrementa la posibilidad de resección completa (desde un 40-60 % hasta un 90 %) al reducir en muchos casos el tamaño tumoral y delimitar mejor su extensión y la postoperatoria.

En referencia a la pauta de quimioterapia, su objetivo es el de lograr la mayor eficacia, pero a costa de la menor toxicidad posible, lo que supone la adaptación de su intensidad (número de ciclos, fármacos incluidos, dosis y frecuencia) basándose en el índice de “riesgo” establecido para cada caso.

En aquellos casos que tras el tratamiento con quimioterapia se mantienen como irresecables (extensión tumoral hepática PRETEXT IV o tumores PRETEXT II-III “centralmente localizados” con afectación de estructuras vasculares hepáticas principales) y no existe evidencia de extensión extrahepática, la única posibilidad de tratamiento es el trasplante hepático⁽¹⁴⁾. La necesidad de trasplante en este tumor se estima entre un 8-10 % y los resultados muestran una tasa de supervivencia global por encima del 80 %, la cual es comparable con la obtenida tras el tratamiento quirúrgico convencional de aquellos tumores considerados como resecables. Los resultados han sido significativamente mejores cuando se ha indicado el trasplante de forma primaria en el momento del diagnóstico frente al trasplante de “rescate” tras una resección tumoral incompleta o recaída de la enfermedad tras dicha intervención

(supervivencia libre de enfermedad del 82 % y 30 %, respectivamente). La presencia de metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico, si estas desaparecen tras la quimioterapia o son resegadas, no contraindicaría el trasplante, ya que se han obtenido supervivencias de entre el 58 % y 80 % tras el mismo. Estrategias, como la utilización de injertos hepáticos de donante vivo o la priorización de estos pacientes dentro de la lista de espera, reducen el riesgo de recidiva o metástasis postquimioterapia.

La necesidad y el tipo de quimioterapia post-resección o trasplante dependen del nivel de riesgo estimado para cada caso. Su uso ha reducido la tasa de recurrencia de la enfermedad.

A modo de conclusión, el pronóstico de estos tumores viene marcado por la presencia o no de aquellos factores que condicionan su resecabilidad (extensión tumoral, localización extrahepática, invasión vascular, multifocalidad...), estimándose globalmente en un 75 % aproximadamente la posibilidad de curación actual de este tipo de tumor.

Hepatocarcinoma (HCC)

Tumor hepático muy agresivo con una media de 12 años al diagnóstico de los casos sobre hígado sano, aunque también puede desarrollarse sobre cirrosis en niños más pequeños. El pronóstico depende del diagnóstico temprano y de la posibilidad de resección mediante hepatectomía o trasplante hepático.

Tumor de alta malignidad que se desarrolla fundamentalmente en niños mayores (edad media al diagnóstico de 12 años con un 65 % por encima de los diez años de edad) y escasa incidencia (0,24-0,65 caso por millón/año).

A diferencia de los adultos, con una práctica totalidad de casos que se desarrollan sobre cirrosis, en la infancia, un 35-40 % de los casos son tumores primarios sobre hígado sano.

En áreas de alta prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), la incidencia de HCC secundario ha sido históricamente más alta, pero se ha reducido en un 70-80 % tras la introducción de la vacunación sistemática frente al virus. En nuestro medio, la prevalencia de hepatocarcinoma a largo plazo (10-20 años) en niños con hepatitis crónica por VHB es alrededor del 1 %. Otras enfermedades hepáticas a las que se asocia este tipo de tumor:

- **Enfermedad hepática con cirrosis:**
 - Tirosinemia tipo I.
 - Colestasis familiar progresiva: especial riesgo en los tipos 2 (defecto BSEP) y 4 (defecto TJP2).
 - Otras: atresia biliar, síndrome de Alagille, déficit de alfa-1 antitripsina. Glucogenosis 3 y 4.
- **Enfermedad hepática sin cirrosis:**
 - Infección crónica por VHB (26-53 % de los HCC son sin cirrosis).
 - Glucogenosis tipo 1.
 - *Shunts* portosistémicos.

En la mayoría de tumores primarios, la presentación clínica es en forma de dolor abdominal o detección de una masa abdominal; mientras que en los casos en los que el tumor se desarrolla sobre una cirrosis, son los signos, clínicos o analíticos, derivados de esta los que dominan el cuadro. En dos tercios de los pacientes existe un aumento de alfa-fetoproteína al diagnóstico, y al igual que en el hepatoblastoma, sirve

como marcador de respuesta al tratamiento. Las metástasis más frecuentes son pulmonares o de ganglios linfáticos regionales y pueden estar ya presentes en el momento del diagnóstico (31 % y 18 %, respectivamente)⁽¹⁵⁾.

La biopsia hepática es el método de confirmación diagnóstica. Histológicamente, se distinguen dos variantes: (a) el patrón anaplásico o epitelial (75 % de casos), de células más grandes que los hepatocitos normales, con hiper cromasia nuclear, dispuestas en trabéculas anchas, pleomorfismo celular con frecuentes células gigantes y ausencia de hematopoyesis; y (b) patrón fibro lamelar (25 %), con células grandes, eosinofílicas en trabéculas separadas por un estroma fibroso lamelar. Esta variante aparece casi invariablemente en adolescentes-adultos jóvenes, sin cirrosis subyacente, con frecuencia no asocia aumento de alfa-fetoproteína y, aunque inicialmente, y en función de la experiencia en pacientes adultos, se consideró como un mejor pronóstico que la variante anaplásica, este hecho no se ha confirmado posteriormente en niños.

El sistema de estadiaje que parece más útil, al igual que sucede con el hepatoblastoma, es el preoperatorio PRETEXT (Fig. 3). La ecografía, el escáner y la resonancia magnética abdominal habitualmente delimitan la masa y pueden definir las posibilidades de reseccabilidad (Fig. 5). Es habitual que aquellos tumores sobre cirrosis se diagnostiquen en fases precoces (PRETEXT I-II), ya que son pacientes en seguimiento por su enfermedad hepática, mientras que los HCC primarios lo sean en fases tardías (PRETEXT III-IV).

La única opción curativa, al igual que sucede con el hepatoblastoma, se basa en la resección quirúrgica completa del tumor, bien sea mediante realización de hepatectomía en aquellos casos considerados como reseccables, o trasplante hepático en el caso de tumores considerados irreseccables y siempre con el requisito de ausencia de extensión extrahepática de la enfermedad⁽¹⁶⁾. Además, el trasplante debería ser el tratamiento de elección en todos aquellos HCC que asienten sobre una cirrosis, independientemente de que dicha enfermedad reúna o no criterios de trasplante en el momento del diagnóstico del tumor, ya que se resolverán tanto el tumor como dicha enfermedad subyacente.

Incluso en aquellos casos de tumores primarios considerados como reseccables, está actualmente abierta la discusión en cuanto a que el trasplante hepático tenga mejor resultado, en cuanto a supervivencia, frente a la resección mediante hepatectomía parcial.

En pacientes pediátricos, no están claramente definidos los criterios tumorales que contraindiquen el trasplante por alto riesgo de recidiva posterior al mismo, a diferencia de lo que ocurre en pacientes adultos, en los que para la selección de receptores aplican los criterios de Milán (tumores únicos menores de 5 cm o hasta 3 tumores menores de 3 cm o tumor de hasta 7 cm en hígado sano). Datos de registros europeo (ELTR) y norteamericano (UNOS) muestran una supervivencia postrasplante en niños del 53,5 % y 57,6 % a 5 años, respectivamente. Series pequeñas de pacientes han reportado una supervivencia postrasplante a 5 años del 72-83 % en pacientes con HCC que excedían los criterios de Milán.

Se han identificado como factores de riesgo para la recurrencia postrasplante: invasión vascular, tamaño, multifocalidad, trasplante de rescate tras resección fallida y el HCC primario sin enfermedad de base, dado su habitual diagnóstico más tardío.

El resto de opciones disponibles de tratamiento no son curativas. La quimioterapia pre-resección (PLADO: cisplatino, carboplatino y doxorubicina) obtiene una respuesta parcial en menos del 50 % de casos y no incrementa significativamente la reseccabilidad del tumor. Otra opción es el sorafenib, que inhibe el receptor de factor de crecimiento endotelial y Raf kinasa con efecto antiproliferativo/antiangiogénico.

En estos momentos, está activo un estudio (*Pediatric Hepatic International Tumor Trial*), donde se evalúa la eficacia de quimioterapia asociada a sorafenib pre-resección o trasplante en tumores irreseccables o metastásicos y, por otra parte, la quimioterapia post-resección o trasplante en tumores primarios sin enfermedad de base y cuyos resultados no están disponibles actualmente.

El pronóstico del HCC en niños ha mejorado sustancialmente en las dos últimas décadas hasta alcanzar una tasa de supervivencia actual del 60-80 % a 5 años. Los principales factores para esta mejora de los resultados son una detección más precoz y el desarrollo de la técnica quirúrgica y el trasplante hepático, incluyendo el acortamiento de los tiempos de espera en lista, bien mediante la realización de trasplante de donante vivo o *split* o mediante la priorización en la lista de estos pacientes.

Sarcoma hepático

Tumores muy raros y de alta malignidad con tasas bajas de supervivencia. En algunos casos, los resultados de las pruebas de imagen pueden ser superponibles a un hemangioma, lo que obliga a la biopsia para su diagnóstico diferencial. No existe un tratamiento definido.

Angiosarcoma hepático

Tumor vascular de muy escasa incidencia y alta malignidad. Edad media de presentación entre los tres y cuatro años. La presentación clínica habitual

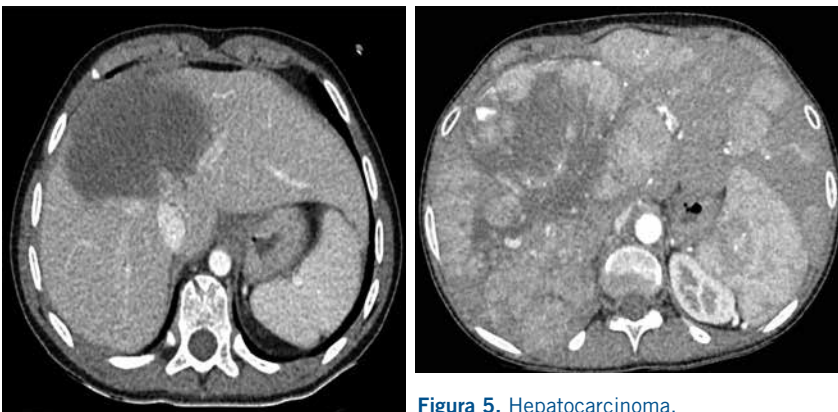


Figura 5. Hepatocarcinoma.

es la de distensión abdominal que puede asociar ictericia, dolor abdominal o disnea. A diferencia de otros tumores vasculares, no suelen asociar un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva. Al diagnóstico, suelen ser tumores grandes con afectación de ambos lóbulos difusamente o con múltiples lesiones. Microscópicamente, es un tumor de células fusiformes de estirpe endotelial. Metastatiza a ganglios linfáticos, suprarrenales, pleura y pulmón. Las pruebas de imagen muestran lesiones hipodensas y heterogéneas, por contener zonas de necrosis y hemorragia, semejantes a las imágenes de un hemangioma hepático infantil. En ocasiones, es difícil el diagnóstico diferencial con este último, y debe sospecharse un angiosarcoma en todo teórico hemangioma que evoluciona progresando de forma inusual o que se diagnostica en un niño mayor de 3-4 años. Su gran malignidad y capacidad de crecimiento determinan un pronóstico muy pobre con una supervivencia global por debajo de los dos años. En su tratamiento se han usado diferentes medidas terapéuticas que incluyen: resección, quimioterapia, radioterapia e incluso trasplante, pero su rareza impide que se haya podido establecer una pauta definida.

Sarcoma embrionario (sarcoma primario)

Es un tumor hepático primitivo, infrecuente, indiferenciado y, generalmente, diagnosticado a partir de los 6-7 años. Algunos estudios sugieren su relación con el hamartoma mesenquimal, bien como polos opuestos en un mismo espectro o bien como un estadio evolutivo posterior de este. Macroscópicamente, aparece como un tumor grande, sólido pero con áreas quísticas. Tradicionalmente, considerado de muy mal pronóstico, en años recientes la combinación en su tratamiento de quimioterapia o radioterapia previa y resección quirúrgica posterior ha permitido alcanzar tasas de supervivencia de hasta un 80 % a los 4 años.

Rabdomiosarcoma de la vía biliar

Tumor extremadamente raro que aparece casi exclusivamente durante la infancia (con frecuencia, en menores de 5 años). Debut clínico con ictericia, hepatomegalia, coluria e hipocolia.

El diagnóstico se hace por biopsia, en algunos casos a través de una colangiografía endoscópica retrógrada o transparietohepática. Pobre supervivencia en general, aunque se han reportado casos con buena evolución tras quimioterapia y radioterapia y subsiguiente resección y quimioterapia posterior a esta.

Función del pediatra de Atención Primaria

En la mayoría de los casos, los tumores hepáticos son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, siendo la palpación de una hepatomegalia el primer paso para su diagnóstico. Por este motivo, es en el ámbito de la Atención Primaria donde se establece la sospecha por parte del pediatra en las revisiones de rutina del niño sano o ante la consulta por dolor abdominal o molestias digestivas. En el caso de la detección de una hepatomegalia dura, es necesaria la remisión urgente del paciente para la realización de una primera prueba de imagen (ecografía) que establezca el diagnóstico de un tumor hepático. La tipificación histopatológica, la definición del tratamiento y el mismo se realizan en el ámbito hospitalario; mientras que, en el seguimiento posterior, la intervención combinada de especialista (hepatólogo u oncólogo pediátrico) y pediatra de Atención Primaria, este último en los aspectos de seguimiento pediátrico (nutrición, vacunas, desarrollo psicomotor, etc.), diagnóstico y tratamiento de enfermedades intercurrentes (infecciones) y detección de posibles complicaciones o efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad tumoral. En referencia a los hemangiomas es importante ante la detección de angiomas cutáneos grandes o muy numerosos la búsqueda de lesiones viscerales / hepáticas mediante prueba de imagen (ecografía).

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol*. 2007; 16: 195-203.
2. Meyers R, Hiyama E, Czauderna P, Tiao GM. Liver Tumors in Pediatric Patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2021; 30: 253-74.
3. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 62-7.
4. Iacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor CC 3rd, Blei F, Fishman DS, Hammill A, et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring. *J Pediatr*. 2018; 203: 294-300.e2.
5. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al; Subcommittee on the Management of Infantile Hemangiomas. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019; 143: e20183475. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>.
6. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr*. 2010; 157: 340-2.
7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 735-46.
8. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007; 37: 123-32.
9. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, Chen Z, Katzenstein HM, Malogolowkin MH. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 1016-22.
10. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling GJ, Plaschkes J, Perilongo G, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1245-52.
11. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, Aronson D, Brugieres L, Brock P, et al; International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 411-21.

12. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2584-90.
 13. Otte JB. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 360-71.
 14. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant.* 2005; 9: 557-65.
 15. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, et al; Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2798-804.
 16. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: 744-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ptr.12144>.
- Bibliografía recomendada**
- Meyers R, Hiyama E, Czauderna P, Tiao GM. Liver Tumors in Pediatric Patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021; 30: 253-74. Revisión actualizada y amplia de los diferentes tumores hepáticos en la infancia. Extensa bibliografía sobre el tema.
 - Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al; Subcommittee on the Management of Infantile Hemangiomas. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019; 143: e20183475. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>. Primera guía de práctica clínica de la *American Academy of Pediatrics (AAP)* sobre el manejo de los hemangiomas infantiles en su localización cutánea o visceral.
 - McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: 744-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ptr.12144>. Análisis riguroso de los resultados de la hepatectomía *versus* el trasplante hepático en el número importante de tumores incluidos en el registro de cáncer SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*).
 - Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, et al; Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2798-804. Estudio prospectivo sobre hepatocarcinoma del grupo de expertos en el contexto de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica.

Caso clínico

Niño de 5 meses que consulta por episodios de llanto y haber notado los padres que el abdomen en su zona superior derecha está duro. No presenta otra sintomatología.

Antecedentes perinatales sin interés. Curva de peso y talla normal. Sin antecedentes familiares de interés.

Exploración física: buen estado general. Bien nutrido. Palidez cutánea. Auscultación cardíaca sin soplos. Auscultación pulmonar: buena ventilación bilateral. Abdomen blando y depresible. No doloroso. Se palpa una hepatomegalia de tres traveses de dedo, de consistencia dura y borde irregular. No se palpa bazo. Sin adenopatías. Neurológico normal.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Tumores hepáticos

25. Uno de los siguientes tumores hepáticos NO es benigno:

- a. Hemangioma difuso.
- b. Hepatoblastoma epitelial.
- c. Hiperplasia nodular focal.
- d. Adenoma hepático.
- e. Hamartoma mesenquimal.

26. En el caso de los hemangiomas hepáticos, las siguientes respuestas son correctas SALVO UNA de ellas:

- a. Se trata de un tumor hepático benigno con proliferación de células del endotelio vascular.
- b. Se distinguen tres formas clínicas de hemangiomas hepáticos: focal, multifocal y difusa.
- c. El diagnóstico de hemangioma precisa de una biopsia hepática con resultado compatible.
- d. Solo aquellos casos sintomáticos deben ser tratados.
- e. El tratamiento actual de primera línea es el propranolol.

27. Señale la respuesta CORRECTA, en el caso de los hepatoblastomas:

- a. Es el segundo tumor hepático en frecuencia por detrás del hepatocarcinoma.
- b. El pronóstico es peor en el caso de los tumores histológicamente más diferenciados, como el tipo fetal.
- c. El 90% de los hepatoblastomas se diagnostican por encima de los 5 años de edad.
- d. La alfa-fetoproteína en sangre está elevada en todos los casos y es, junto al resultado de las pruebas de imagen, la base del diagnóstico.

e. La curación del tumor se basa en la resección completa del mismo con la posibilidad de quimioterapia como tratamiento coadyuvante en dependencia de la estimación individualizada del riesgo tumoral.

28. El hepatocarcinoma (HCC) en niños. Señale la respuesta CORRECTA:

- a. Es más frecuente en niños pequeños (edad media al diagnóstico, 3 años).
- b. El 90% de los casos son sobre cirrosis.
- c. En nuestro medio, el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo el principal factor etiológico.
- d. La biopsia es necesaria para la confirmación diagnóstica.
- e. Las metástasis más frecuentes son las óseas.

29. En referencia al pronóstico y tratamiento del HCC, señale la respuesta INCORRECTA:

- a. Aquellos casos sin enfermedad hepática subyacente o primarios tienen mejor pronóstico.
- b. De cara a un diagnóstico precoz, es esencial la realización de alfa-fetoproteína y ecografías periódicas en pacientes con enfermedad hepática crónica con riesgo de displasia/carcinogénesis.
- c. El tamaño grande, la afectación vascular y la existencia de metástasis son factores de mal pronóstico.
- d. El tratamiento se basa en la resección tumoral completa más quimioterapia coadyuvante.
- e. El trasplante hepático es el tratamiento indicado en los casos

con cirrosis subyacente y en los casos primarios irresecables.

Caso clínico

30. Ante el cuadro clínico referido, ¿QUÉ prueba/s le parece indicada/s realizar?

- a. Hemograma y coagulación.
- b. Ecografía abdominal.
- c. Perfil hepático, bioquímica, gasometría.
- d. Alfa-fetoproteína.
- e. Todas ellas.

31. Una vez confirmada por ecografía la existencia de una tumoración hepática, probablemente un hepatoblastoma, ¿qué pruebas serían PRIORITARIAS en este momento?

- a. Ninguna, ya que lo prioritario es iniciar tratamiento cuanto antes.
- b. Biopsia hepática.
- c. Biopsia hepática + TAC de tórax/abdomen.
- d. TAC tórax/abdomen.
- e. Biopsia hepática + TAC de abdomen.

32. Establecido el estadio y el grado de riesgo (tumor grande central con afectación vascular), se diseña el tratamiento de forma individualizada. ¿Cuál de las siguientes estrategias sería la INDICADA en este caso?

- a. Resección tumoral (hepatectomía parcial).
- b. Quimioterapia con resección posterior (hepatectomía parcial).
- c. Quimioterapia intensa.
- d. Resección + quimioterapia posterior.
- e. Quimioterapia + trasplante hepático + quimioterapia posterior.

Patología de la vía biliar

M.D. Lledín Barbancho,
M.J. Quiles Blanco

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil.
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

La patología de la vía biliar en la edad pediátrica es muy poco frecuente. Se trata de un grupo muy amplio y heterogéneo de entidades (Tabla I), para muchas de las cuales no disponemos de un tratamiento médico eficaz que cambie el curso natural de la enfermedad. En algunas patologías es fundamental el diagnóstico rápido, ya que la demora puede suponer un rápido deterioro del paciente, en ocasiones, con daños irreversibles. En este capítulo se han clasificado según su patogenia en: 1) colangiopatías debidas al daño inflamatorio en los conductos biliares por la activación de los colangiocitos por múltiples estímulos, centrándonos en la atresia de vías biliares; 2) alteraciones en la embriología de la vía biliar que originan vías biliares anómalas, con escasez ductal como dato predominante, como en el síndrome de Alagille, o con fibrosis peribiliar y formación de quistes a diferentes niveles del árbol biliar que caracterizan a las enfermedades hepáticas fibroquisticas; y 3) obstrucción de la vía biliar por cálculos biliares, una patología cada vez más diagnosticada, debido al número creciente de ecografías abdominales realizadas en la población infantil por otros distintos motivos.

Abstract

The pathology of the biliary tract in pediatric patients is very uncommon. It includes a broad and heterogeneous group of conditions, many of which lack effective medical treatments that alter the natural course of the disease. For some conditions, rapid diagnosis is crucial, as delays can lead to swift patient deterioration, sometimes resulting in irreversible damage. This article categorizes these conditions by pathogenesis into: 1) Cholangiopathies caused by inflammatory damage to the bile ducts, where cholangiocytes are activated by multiple stimuli, with a focus on biliary atresia; 2) Developmental abnormalities of the biliary tract, resulting in anomalous bile ducts with ductal paucity as a predominant feature, such as in Alagille syndrome, or with peribiliary fibrosis and cyst formation at various levels of the biliary tree, as seen in fibro-polycystic liver diseases; and 3) Biliary tract obstruction due to gallstones, a condition increasingly diagnosed as a result of the rising number of abdominal ultrasounds performed in pediatric populations for various reasons.

Palabras clave: Atresia biliar; Síndrome de Alagille; Enfermedades hepáticas fibroquisticas; Cálculos biliares; Pediatría.

Key words: Biliary atresia; Alagille syndrome; Fibro-polycystic liver diseases; Gallstones; Pediatrics.

OBJETIVOS

- Destacar los datos clínicos que orientan al diagnóstico de colestasis en los primeros meses de vida.
- Comprender la etiopatogenia de las distintas alteraciones de la vía biliar en la infancia.
- Conocer las características clínicas más destacadas de las patologías con alteración del desarrollo embriológico de las vías biliares.
- Conocer los tratamientos disponibles para los pacientes con colestasis y prurito.

Autora de correspondencia: dolores.lledin@salud.madrid.org
<https://doi.org/10.63149/j.pedint.8>

Introducción

La colestasis se define tradicionalmente por un aumento en los niveles séricos de bilirrubina directa (>1 mg/dL), elevación en las concentraciones de gamma-glutamil transferasa y de los ácidos biliares en sangre.

La patología de la vía biliar es rara en la edad pediátrica. La etiología es muy diversa, ya que una amplia variedad de defectos congénitos, alteraciones metabólicas y causas hereditarias, entre otras, pueden producir cuadros de diferente evolución y gravedad (Tabla I). Generalmente, cursa con un cuadro de colestasis, que se define tradicionalmente por un aumento en los niveles séricos de bilirrubina directa (>1 mg/dL)⁽¹⁾, elevación en las concentraciones de gamma-glutamil transferasa (GGT) y de los ácidos biliares en sangre. Enfermedades poco frecuentes, como los trastornos de la síntesis de ácidos biliares o la colestasis intrahepática familiar progresiva, pueden cursar con valores normales de los ácidos biliares y de GGT. Además, en algunas ocasiones podemos encontrarnos cifras de

bilirrubina en sangre normal con valores de GGT y/o ácidos biliares elevados y déficit de vitaminas liposolubles⁽²⁾.

Los primeros meses de vida suponen un momento clave, porque un gran abanico de enfermedades hepáticas debutan en este periodo con signos de colestasis: ictericia, coluria, hipocoliocolia y, más tardíamente, desnutrición, hepatoesplenomegalia y prurito. Es fundamental identificar los primeros síntomas de manera precoz durante las revisiones realizadas por el pediatra de Atención Primaria, con el fin de iniciar el estudio de forma urgente, ya que una intervención temprana puede prevenir la progresión irreversible hacia una cirrosis en algunas enfermedades, como la atresia biliar, y evitar serias complicaciones, como la coagulopatía por deficiencia en la absorción de vitamina K y/o el riesgo neurológico asociado a la hipoglucemia e hiperamoniemia, entre otras⁽³⁾.

El diagnóstico precoz de una ictericia colestásica resulta particularmente difícil, ya que durante las primeras semanas de vida puede superponerse con la ictericia fisiológica del recién nacido. Por ello, en todo recién nacido con ictericia prolongada de más de 15 días o más de 21 días si es alimentado con lactancia materna, se debe descartar un cuadro de colestasis mediante la determinación de la bilirrubina directa en una muestra de sangre⁽¹⁾.

En los recién nacidos prematuros o con patologías neonatales, la causa más

común de colestasis es la inmadurez hepática asociada a otras comorbilidades, como la nutrición parenteral, el uso de antibióticos, cardiopatías o enterocolitis. En el caso de recién nacidos sanos sin patología previa, las causas más frecuentes incluyen: la atresia de vías biliares (AB), el déficit de alfa-1 antitripsina, el síndrome de Alagille (SA) y el grupo de colestasis intrahepática familiar⁽⁴⁾. Cuadros infecciosos, como las infecciones de orina, bacteriemias, virus herpes y citomegalovirus (CMV) son causas tratables que se deben considerar, pero que pueden coexistir con las otras causas citadas anteriormente y que no deben retrasar la derivación al médico especialista⁽⁵⁾ (v. Algoritmo 1 al final del artículo).

Colangiopatías

En todo RN que presente ictericia a las 2 semanas de vida o a las 3 semanas, si recibe lactancia materna, se le debe realizar una analítica para determinar la cifra de bilirrubina directa. Si esta es mayor de 1 mg/dl, se debe derivar a las consultas de Atención Especializada para ampliar los estudios.

Atresia biliar

La atresia biliar, aunque es una enfermedad rara con una incidencia en nuestro medio de alrededor de 1:15.000 recién nacidos vivos, debemos pensar siempre en ella debido a que el periodo para realizar una cirugía de derivación (hepatopuertoenterostomía o cirugía de

Kasai) con éxito que evite la progresión de la enfermedad hacia una cirrosis terminal tiene un rango muy estrecho, debiéndose operar idealmente en los primeros 60 días de vida. Después de este periodo, el éxito de la operación disminuye de manera significativa.

Patogenia y clasificación

La AB es una colangiopatía rápidamente progresiva. La activación de los colangiocitos intraútero, en respuesta a distintas causas (tóxicos, virus, vasculares...) y/o en individuos con cierta predisposición genética, produce una reacción inflamatoria que activa las células estrelladas periductales, iniciándose el proceso de fibrosis, conocido como "proliferación ductal" (*ductular reaction*). La enfermedad progresa rápidamente hacia una fibrosis hepática, obstrucción y destrucción de los conductos biliares. Si no realizamos ninguna intervención, la esperanza de vida es de 2-3 años.

En la patogénesis de la AB se han involucrado factores genéticos que afectan al correcto funcionamiento de los cilios (*PKDILL1*, entre otros)⁽⁶⁾, factores epigenéticos, infecciones (CMV, rotavirus, reovirus), factores inmunológicos, alteraciones vasculares, distintos tóxicos y defectos en la morfogénesis. Por lo que no podemos decir que la AB es una entidad patológica única, sino que se trata de un fenotipo común a diferentes etiologías (una o varias combinadas)⁽⁷⁾.

La AB puede presentarse de forma aislada (80-90 %) o asociada a otras malformaciones, forma sindrómica. Generalmente, esta última tiene defectos de la lateralidad y alteraciones esplénicas (BASM: siglas en inglés de *biliary atresia with splenic malformations*). Según la zona anatómica de la vía biliar afectada, se clasifica en: tipo 1, si afecta al colédoco; tipo 2, si afecta al conducto hepático común; y tipo 3 (80 %), que cursa con una fibrosis de la placa biliar y afectación de la vía biliar intrahepática y tiene peores resultados tras la cirugía de Kasai. Existe un subtipo denominado "forma quística" que asocia un quiste próximo al conducto hepático común y que, en ocasiones, tiene un diagnóstico prenatal. Esta forma tiene mejores resultados tras el Kasai.

Presentación clínica

La tríada clínica típica de los niños con AB es: ictericia, coluria y acolia.

Tabla I. Clasificación de la patología biliar en Pediatría

Categoría	Enfermedad
Anomalías anatómicas congénitas	<ul style="list-style-type: none"> - Quiste de colédoco - Agenesia de vesícula biliar - Duplicación de vesícula - Vesícula septada - Páncreas <i>divisum</i>
Colangiopatías	<ul style="list-style-type: none"> - Atresia biliar
Alteración en el desarrollo embrionario	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Alagille - Ciliopatías: enfermedad fibroquística hepática
Ocupación de la luz biliar	<ul style="list-style-type: none"> - Colelitiasis - Bilis espesa - Coledocolitiasis - Hemobilia
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> - Rabdomiocarcinoma - Colangiocarcinoma
Otras	<ul style="list-style-type: none"> - Colangitis esclerosante primaria - Síndrome de Overlap

Generalmente, son recién nacidos a término con adecuado estado nutricional en las primeras fases de la enfermedad. Con el tiempo, presentan hepatoesplenomegalia, ascitis y malnutrición⁽³⁾.

Tal como se ha mencionado previamente, la ictericia observada coincide temporalmente con la ictericia fisiológica del recién nacido y por la lactancia materna, lo que complica la detección temprana de un posible cuadro de colestasis. La acolia en muchas ocasiones puede pasar desapercibida para los padres e incluso para el personal sanitario. En algunos países están disponibles tarjetas de colores y aplicaciones móviles para identificar la acolia-hipocolia. Otra medida para intentar diagnosticar precozmente a estos pacientes sería realizar un *screening* mediante la determinación de la bilirrubina directa sérica en las primeras 24-48 horas a todos los recién nacidos; un valor superior a 1 mg/dl obligaría a ampliar el estudio⁽⁸⁾. Otros trabajos publicados valoran la determinación de los ácidos biliares, en concreto del ácido taurocolato, en gotas de sangre seca⁽⁹⁾, y la determinación de oxisteroles urinarios⁽¹⁰⁾. Todavía ninguna de estas medidas está implementada en nuestro medio.

Diagnóstico

Entre las pruebas de imagen empleadas para el diagnóstico, destaca la ecografía abdominal que, realizada por radiólogos expertos, tiene una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 93 % para el diagnóstico de AB. Generalmente, muestra unos hallaz-

gos típicos: signo de la cuerda y/o vesícula atrófica o ausente tras, al menos, 4 horas de ayuno, pero estos datos no siempre son tan evidentes. Otros, como la presencia de *situs inversus*, anomalías esplénicas, porta preduodenal, apoyan el diagnóstico de las formas BASM. Otras pruebas, como la elastografía, la colangio-RM y la colangiografía endoscópica retrógrada, pueden ayudar al diagnóstico, pero no están disponibles en muchos centros⁽¹¹⁾.

La biopsia hepática preoperatoria queda reservada para los casos dudosos, siempre que no retrase la cirugía en espera de los resultados. Tiene una alta sensibilidad, cercana al 90 %⁽¹²⁾. Los hallazgos típicos son la proliferación ductal, tapones de bilis, expansión de los tractos portales y fibrosis, pero no son específicos de la AB y dependen de la edad del paciente⁽¹³⁾.

La colangiografía intraoperatoria, realizada por vía laparoscópica o cirugía abierta, es considerada la prueba *“gold standard”* para el diagnóstico.

Se están estudiando diversos biomarcadores para el diagnóstico de la AB. La proteína MMP-7 (metaloproteinasa-7 de la matriz) sérica es la más prometedora; sin embargo, aún se requieren más estudios para estandarizar el procesamiento de las muestras y establecer un punto de corte que permita implementar su uso en la práctica clínica⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico diferencial con otros cuadros de colestasis neonatal se expone en el algoritmo 2⁽⁴⁾ (v. al final del artículo). En la actualidad, los estudios genéticos basados en los paneles gené-

ticos (NGS: siglas en inglés de *next-generation sequencing*) son una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico de las colestasis neonatales, permitiendo estudiar un importante número de genes simultáneamente con un bajo coste y en un menor tiempo.

Tratamiento y nuevas perspectivas terapéuticas

El tratamiento no ha experimentado cambios significativos desde los años 80. En pacientes menores de 3 meses sin cirrosis avanzada, se realizará una portoenterostomía de Kasai, consistente en una resección de la vía biliar extrahepática y anastomosis de un asa intestinal en Y de Roux a la placa biliar. La cirugía es considerada eficaz si el flujo biliar se restablece, definido por una bilirrubina sérica menor de 2 mg/dL en los 3 meses siguientes. Pero, a pesar del éxito del Kasai, la enfermedad continúa progresando en distinto grado hacia una hepatopatía crónica. Según datos publicados, aproximadamente el 50 % de los pacientes requerirán un trasplante de hígado dentro de los 2 años y solo el 30 % alcanzarán los 18 años sin trasplante⁽¹⁵⁾.

Entre los factores que influyen en el éxito de la cirugía de Kasai, el más importante es la edad del paciente; por lo tanto, se deben implantar medidas para detectar la colestasis en las primeras semanas de vida, como hemos comentado anteriormente.

En el postoperatorio del Kasai se emplean corticoides, antibióticos profilácticos y/o ácido ursodeoxicólico dependiendo de los Centros. Es fundamental optimizar la nutrición en estos pacientes con fórmulas enriquecidas con MCT (triglicéridos de cadena media) y con aumento del aporte calórico, además del aporte de vitaminas liposolubles. Un adecuado estado nutricional disminuye la morbi-mortalidad de los niños que precisarán un trasplante hepático⁽¹⁶⁾ (Tabla II).

En la evolución, los pacientes tienen un riesgo elevado de padecer colangitis ascendentes de repetición, que empeoran el pronóstico al acelerar la progresión a cirrosis. Se debe siempre sospechar esta patología si el paciente presenta: fiebre, ictericia, exantema urticariforme, cambio del color de las deposiciones o dilataciones biliares en la ecografía. Se debe ser

Tabla II. Requerimientos nutricionales en pacientes con colestasis

Nutrición	Necesidades diarias
Energía	130 % de los requerimientos basales
Proteínas	20-30 % de los aportes
Carbohidratos	40-60 % de los aportes
Grasas	30-50 % del total de calorías. Relación MCT/LCT = 30/70 %
Vitamina A	<10 kg: 5.000 UI/día >10 kg: 10.000 UI/día
Vitamina D	Colecalciferol (vitamina D3): 2.000-5.000 UI/día
Vitamina E	Liposolubles (α-tocoferol): 25-50 UI/kg/día Hidrosolubles (tocoferolan): 15-25 UI/kg/día
Vitamina K	1-5 mg/día

agresivo en el tratamiento de las colangitis, requiriendo en la mayoría de las ocasiones antibioterapia intravenosa⁽¹⁷⁾. Otras complicaciones que pueden presentar estos pacientes son las derivadas de la hipertensión portal, como descompensaciones ascíticas en el contexto de infecciones, y sangrado digestivo en forma de hematemesis o melenas.

Actualmente, se están realizando múltiples ensayos clínicos con diversos fármacos para mejorar la supervivencia con el hígado propio en los pacientes que restablecen el flujo biliar. Entre los fármacos en estudio están: ácido obetícolico, N-acetilcisteína, inmunoglobulinas, inhibidores del transporte de ácidos biliares ileal (IBAT), G-CSF, rituximab, mitomicina C, benzafibratos, cenicriviroc (agente antiinflamatorio y antifibrótico) y el trasplante de hepatocitos e infusión de células madre, entre otros⁽¹⁸⁾. Más recientemente, se han publicado trabajos estudiando cómo la microbiota intestinal puede influir en la evolución de los pacientes⁽¹⁹⁾.

Alteraciones en el desarrollo embriológico de la vía biliar

Síndrome de Alagille

Es una enfermedad multisistémica con distinta afectación en diferentes órganos.

Es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante con penetrancia variable, en donde hasta un 60 % son mutaciones “*de novo*”. Tiene una incidencia aproximada de 1/30.000 recién nacidos vivos. Las mutaciones se localizan en el gen *JAG1* en el 94 % de los casos, o en el gen *NOTCH2* en el 2,5 %. Estos genes codifican proteínas que intervienen en la señalización de la vía Notch, crucial en la regulación del desarrollo celular durante la vida embrionaria. El defecto en estas vías de señalización conduce a una vasculopatía, que es el mecanismo patogénico inicial de la afectación de los diferentes órganos.

Por lo tanto, el síndrome de Alagille es una enfermedad multisistémica con distinta afectación en diferentes órganos (Tabla III).

A nivel hepático, se caracteriza por una escasez ductal que conduce a un cuadro colestático. Los niños debutan con colestasis neonatal (85 % de los

Tabla III. Criterios diagnósticos del síndrome de Alagille

Órgano afectado-frecuencia	Hallazgos patológicos
Hígado (75-100 %)	– Escasez ductal – Colestasis
Corazón (85-98 %)	– Estenosis de ramas pulmonares periféricas. Lo más frecuente – Atresia pulmonar – Defecto septal – Tetralogía de Fallot
Esqueleto (33-87 %)	– Vértebras en mariposa, hemivértebras y espina bífida oculta
Renal (19-73 %)	– Anomalía de la unión ureteropélvica – Acidosis tubular renal
Ojos (56-88 %)	– Embriotoxón posterior, retinopatía pigmentaria...
Características faciales (70-98 %)	– Frente amplia, ojos hundidos, fisura palpebral elevada, orejas prominentes, nariz recta, barbilla puntiaguda (cara triangular)...
Vascular (4-38 %)	– Aneurismas intracraneales, enfermedad de Moya-Moya, aneurismas intraabdominales, anomalías renovasculares...

casos). La evolución es variable, dependiendo del grado de afectación de los conductos biliares. Algunos niños tienen una mejoría espontánea, con estabilización de la colestasis durante la infancia, evolucionando hacia una disfunción leve y distinto grado de prurito; en cambio, en otros pacientes se acompaña de complicaciones, como malnutrición, hipovitaminosis, xantomas, prurito refractario y fracturas óseas⁽²⁰⁾. Aproximadamente, un 30 % evolucionan a cirrosis con desarrollo de hipertensión portal, precisando generalmente un trasplante hepático en los primeros 5 años de vida⁽²¹⁾. En el estudio internacional GALA, realizado en 29 países con una cohorte de 1.184 niños con síndrome de Alagille que debutaron con colestasis neonatal, observaron que un 50 % precisaron un trasplante hepático antes de los 18 años. Las indicaciones del trasplante hepático fueron prurito intratable, fracturas óseas recurrentes, retraso del crecimiento e hipertensión portal⁽²²⁾.

Clásicamente, el diagnóstico se sustentaba en criterios clínicos, pero, en la actualidad, se basa en la realización de estudio genético de las mutaciones. Hasta la fecha, no se ha encontrado una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo, por lo que se piensa que deben existir modificadores de la

enfermedad que condicionan distinta gravedad⁽²¹⁾.

El tratamiento, en general, consiste en medidas nutricionales con fórmulas enriquecidas en MCT y aporte de vitaminas liposolubles (A, E, D y K), así como tratamientos dirigidos a aliviar el prurito: ácido ursodeoxicólico, fenobarbital, rifampicina, antihistamínicos y los nuevos fármacos IBAT (inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales). Todavía son necesarios más datos para poder establecer si estos nuevos tratamientos modificarán el curso de la enfermedad, disminuyendo la necesidad de trasplante hepático en el futuro. Otra medida quirúrgica dirigida a disminuir el prurito es la realización de una derivación biliar parcial externa, actualmente prácticamente en desuso desde la introducción de los IBAT⁽²³⁾.

Dado que la vía biliar continúa modelándose hasta el año de edad, se están estudiando en modelos animales tratamientos modificadores de la enfermedad. Entre las sustancias estudiadas están los agonistas del receptor NOTCH, que aumentarían la expresión de SOX9, disminuyendo la gravedad de la patología y el empleo de tratamientos con oligonucleótidos antisentido para reducir los niveles de la proteína Poglut1 y así mejorar la señalización mediada por el ligando JAG1⁽²⁴⁾.

Enfermedad fibroquística hepática

Este término hace referencia a un conjunto de enfermedades hepáticas producidas por el desarrollo anómalo de la placa ductal, una estructura embrionaria que da origen a los conductos biliares. En la actualidad, este grupo de trastornos se incluye en un grupo más amplio de enfermedades denominado ciliopatías.

Las ciliopatías se dividen en móviles y no móviles. Las ciliopatías no móviles presentan un defecto en las proteínas ciliares encargadas de las interacciones intercelular y con la matriz, cruciales para el desarrollo, regeneración, reparación y homeostasis de los tejidos.

La enfermedad fibroquística hepática se clasifica, dependiendo del nivel anatómico de la vía biliar afectada, en (de menor a mayor calibre): complejo de von Meyenburg, fibrosis hepática congénita (FHC) que afecta a pequeños conductos intrahepáticos; enfermedad de Caroli, con quistes a nivel de los conductos intrahepáticos más grandes conectados directamente con el árbol biliar; y síndrome de Caroli (SC), cuando coexiste la enfermedad de Caroli con la FHC. Puede existir solapamiento entre ellas⁽²¹⁾.

Además, pueden asociar quistes en otros órganos, como el riñón y páncreas, y alteraciones nerviosas y oculares, entre otras. Hasta en un 40 %, la FHC y el SC se asocian con la enfermedad poliquística autosómica recesiva renal, debida a mutaciones en el gen *PKHD1*. Este gen codifica una proteína, fibrocistina, que se expresa en el epitelio biliar y renal, cuya misión es mantener la estructura tridimensional tubular. La proteína mutada produce un acortamiento de los cilios, alterando la estructura de los colangiocitos y del epitelio renal. Otras mutaciones en diferentes genes (*TMEM67* y *ZFYVE19*) producen cuadros de solapamiento, como el síndrome de Meckel (FHC, quistes renales, microcefalia, defectos cardiacos) y el síndrome de Bardet-Biedl (FHC, afectación renal, retinitis pigmentaria e hipogonadismo)⁽²⁵⁾. La afectación renal y hepática sigue un curso independiente.

Las características específicas de la FHC y la enfermedad y síndrome de Caroli se detallan en la tabla IV.

En la actualidad, no existe un tratamiento efectivo para revertir o enlentecer el curso de la enfermedad. Se deben tra-

tar las complicaciones asociadas, como el sangrado digestivo y las colangitis.

Quiste de colédoco

Es una anomalía de la unión pancreático-biliar que produce una dilatación del colédoco y/o vías biliares principales. Dependiendo de la localización, del segmento de la vía biliar afectada y de la forma (fusiforme o quística), se clasifican en 5 tipos (Fig. 1). El tipo I (85 %) y el IV (10 %) son los más frecuentes y los que con mayor probabilidad se asocian a malignidad⁽²⁶⁾.

Puede debutar como una colestasis neonatal o, de forma más insidiosa, como dolor abdominal recurrente, predisposición a la formación de cálculos biliares y, en ocasiones, de forma brusca, como una peritonitis biliar por rotura del quiste. Un 15 % son diagnosticados en las ecografías prenatales y hasta un 20 % en la edad adulta. El diagnóstico se realiza por ecografía, precisando, a veces, una colangio-RM para confirmar el diagnóstico (Fig. 2).

El tratamiento es siempre quirúrgico mediante la realización de una hepatoenterostomía en Y de Roux. No se debe demorar la cirugía para evitar

Tabla IV. Características de la fibrosis hepática congénita y enfermedad de Caroli

	Fibrosis hepática congénita (FHC)	Enfermedad de Caroli (EC) Síndrome de Caroli (SC)
Frecuencia	- 1:20.000. Autosómico recesivo (AR)	- 1:1.000.000. AR
Patogenia	- Se asocia con afectación renal (40 %)	- EC aislada - El SC asocia FHC y afectación renal
Clínica	- Muy variable - Hepatoesplenomegalia - Leve alteración: patrón de colestasis con ↑GGT - Hipertensión portal: hiperesplenismo y sangrado digestivo. Puede asociar cavernomatosis portal - Colangitis recurrentes - Riesgo de colangiocarcinoma	- Quistes conectados con el árbol biliar: colestasis, colangitis recurrentes, abscesos y litiasis intrahepáticas - La EC no suele presentar hipertensión portal, a diferencia del SC - Riesgo de colangiocarcinoma
Manifestaciones extrahepáticas	- Displasia quística renal - Quistes pancreáticos - Polidactilia - Anomalías cerebrales de la línea media - Degeneración retiniana, iris y coloboma	- Displasia quística renal - Quistes pancreáticos - Polidactilia - Anomalías cerebrales de la línea media - Degeneración retiniana, iris y coloboma
Diagnóstico	- Ecografía - TAC-RM - Biopsia hepática	- Ecografía - TAC-RM
Tratamiento	- Sangrado digestivo: ligadura con bandas, TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular), <i>shunt</i> quirúrgicos - Beta-bloqueantes no selectivos: se cuestiona su uso - Trasplante hepático +/- renal	- Colangitis: antibioterapia intravenosa - Litiasis: ácido ursodeoxicólico y esfinterotomía - Resección, si enfermedad localizada - Trasplante hepático +/- renal

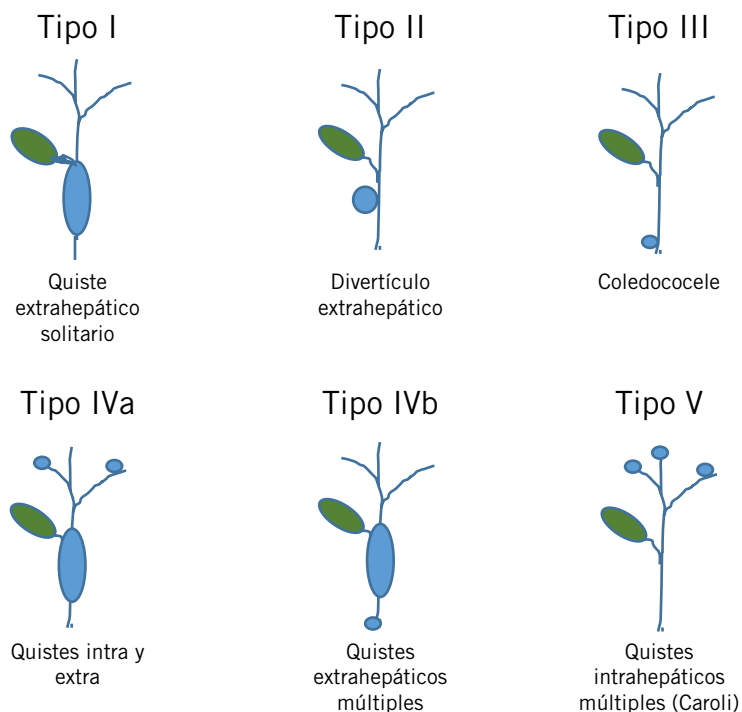


Figura 1. Clasificación de Todani de los quistes de colédoco.

la aparición de colangitis, pancreatitis, fibrosis hepática y cirrosis. Estos pacientes tienen más riesgo en la edad adulta de desarrollar colangiocarcinoma.

Enfermedades con obstrucción de la vía biliar extrahepática

Litiasis biliar

El tratamiento se realiza en función de la edad del paciente, la sintomatología, la patología asociada y la localización, tamaño y composición de los cálculos.

La presencia de cálculos en la vía biliar es infrecuente en Pediatría, pero su diagnóstico está aumentado debido al número creciente de ecografías abdominales realizadas en la población infantil por distintos motivos.

Dependiendo de la composición del cálculo, se clasifican en pigmentarios, de colesterol o mixtos. En el niño predominan los cálculos pigmentarios, formados por bilirrubina y carbonato cálcico. Estos suelen ser pequeños, múltiples y radiopacos hasta en un 50 %. Los cálculos de ésteres de colesterol son radiotransparentes y son más frecuentes en la edad adulta por patologías, como la obesidad, hipercolesterolemia, resecciones intestinales, etc. Los cálculos mixtos

están formados por sales cálcicas y un 10-30 % de colesterol⁽²⁷⁾.

La patogenia es multifactorial, donde intervienen mecanismos que alteran la composición normal de la bilis y la motilidad de la vesícula biliar. Entre los factores de riesgo más frecuentes figuran: patología grave que precise ayuno prolongado y uso de nutrición parenteral, como grandes prematuros, cirugía abdominal importante (enterocolitis necrotizante, síndrome de intestino corto), cirugía cardíaca e infecciones de la vía biliar (*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*), entre otros. Otras causas que se deben valorar son las enfermedades hematológicas (esferocitosis hereditaria, hemoglobinopatías...), alteraciones genéticas (déficit de MDR3, genes

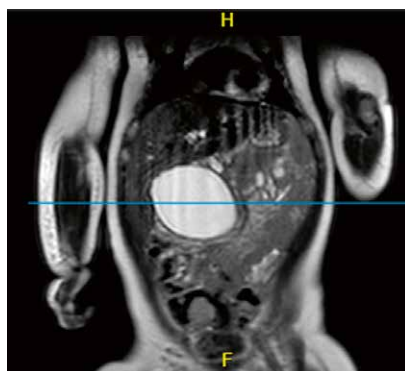


Figura 2. Quiste de colédoco.

LITH, etc.), uso de determinados fármacos (furosemida, cefalosporina de 3ª generación). En niños escolares y adolescentes, lo más frecuente es su asociación con historia familiar de cálculos y enfermedades hemolíticas, obesidad, fibrosis quística y enfermedad de Crohn con afectación ileal⁽²⁸⁾.

Lo más frecuente es que el niño se encuentre asintomático. Durante la evolución, pueden presentar clínica de cólico biliar, ictericia obstructiva, pancreatitis, colecistitis aguda, crónica, colangitis y, rara vez, perforación y peritonitis. La ecografía es el principal método diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad (Fig. 3). Otros métodos diagnósticos son la radiografía de abdomen y colangio-RM para casos no concluyentes y con anomalías asociadas de la vía biliar (Fig. 4).

El tratamiento se realiza en función de la edad del paciente, la sintomatología, la patología asociada y la localización, tamaño y composición de los cálculos. A edades tempranas, si el paciente se encuentra asintomático, generalmente se opta por una actitud expectante con revisiones periódicas, ya que, en algunas circunstancias, los cálculos pueden disolverse o eliminarse espontáneamente al intestino y se asocia con un bajo riesgo de complicaciones⁽²⁷⁾.



Figura 3. Litiasis biliar.



Figura 4. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

Tabla V. Tratamientos para el prurito asociado a colestasis

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Observaciones
Ácido ursodeoxicólico	Colerético, ↑ ácidos biliares hidrofílicos, ↑ expresión de transportadores canaliculares MDR3 y BSEP	10-20 mg/kg/día en 2-3 dosis	Vómitos, diarrea y dolor abdominal
Antihistamínicos	Antagonistas de los receptores de la histamina H1	1-2 mg/kg/día en 2-3 dosis	Somnolencia, boca seca, <i>rash</i> . Riesgo de depresión respiratoria (altas dosis)
Rifampicina	Agonista del receptor pregnano X: aumenta las proteínas transportadoras y enzimas detoxificantes, como el citocromo P450	5-10 mg/kg/día cada 12 horas, máx. 600 mg/día	Hepatitis, coloración roja de fluidos corporales (orina, sudor, lágrimas), trombocitopenia, anemia hemolítica, reacción de hipersensibilidad idiosincrásica, alteración del metabolismo de otros fármacos por inducción del citocromo P450
Inhibidores IBAT	Inhibidor competitivo del transportador de sales biliares ileal: disminuye el <i>pool</i> de ácidos biliares y aumenta su eliminación en heces	Odevixibat: inicio 40 µg/kg/día, dosis única. Se puede aumentar a 120 µg/kg/día. Cápsulas Maralixibat: inicio 190 µg/kg/día, dosis única. Dosis de mantenimiento: 380 µg/kg/día. Suspensión oral	Síntomas gastrointestinales: diarrea, dolor abdominal y elevación de transaminasas
Fenobarbital	Aumento de la actividad glucuronil transferasa, aumenta el aclaramiento de bilirrubina	5-10 mg/kg/día en 2-3 dosis	Depresión del sistema nervioso central y vómitos
Resincolestiramina	Quelante de sales biliares a nivel intestinal	0,25-0,5 g/kg/día en 2-4 tomas, máx. 8 g al día. Separado de las comidas	Interfiere con la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Estreñimiento, impactación
Naltrexona	Antagonista de los receptores opiáceos	0,25-0,5 mg/kg cada 24 horas, máx. 50 mg/dosis	Síntomas de abstinencia a opiáceos (náuseas, diarrea, irritabilidad)
Sertralina	Antagonista de la recaptación de serotonina	Inicio: 1 mg/kg cada 24 horas. Aumentar a 4 mg/kg/día	Cefalea, insomnio y diarrea
Ondansetrón	Antagonista de la recaptación de serotonina	0,1-0,2 mg/kg/día	Mareo, estreñimiento. Prolongación del intervalo QT

µg: microgramo; g: gramo; IBAT: transportador ileal de los ácidos biliares; kg: kilo; máx.: máximo; mg: miligramos.

El tratamiento médico con ácido ursodeoxicólico (dosis de 10-15 mg/kg/día) no está claramente establecido en Pediatría. Se indica en casos de barro biliar y en cálculos de colesterol pequeños. Tiene un efecto colerético, aumentando el flujo biliar y desplazando los ácidos biliares endógenos. Si tras seis meses de tratamiento no obtenemos respuesta, se debe suspender. En los casos en que resulta eficaz, existe riesgo de recidiva tras la suspensión⁽²⁹⁾. Los agonistas del receptor FXR, como el ácido obeticólico, se están empleando en adultos para tratar los cálculos de colesterol, pero todavía no existe indicación en Pediatría.

El tratamiento quirúrgico se reserva a los casos complicados (colecistitis, pancreatitis...) con cálculos numerosos, grandes o con factores de riesgo asociados. Se puede realizar un abordaje por laparotomía o por laparoscopia, realizándose generalmente, además, colecistectomía⁽²⁸⁾. En Pediatría, el uso de la litotricia mediante ondas de choque para desintegrar el cálculo es muy escaso y solo en casos muy seleccionados.

La colangiografía endoscópica retrógrada es el tratamiento de elección en el caso de que el cálculo se localice en el colédoco. La limitación más importante es que no se dispone del aparatado adecuado para neonatos y lactantes.

En estos casos, la colangiografía percutánea transparietohepática o transcística es una opción⁽²⁷⁾.

Otros

Colangitis esclerosante primaria

Es una enfermedad muy rara en Pediatría (1: 100.000 niños), pero muy grave por el carácter progresivo de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento médico eficaz. Tiene una etiología multifactorial: predisposición genética, exposición ambiental, disbiosis de la microbiota y disregulación inmune.

Afecta a niños mayores, aunque la edad de comienzo es muy variable, incluso

presentándose en neonatos, y su curso es insidioso, lo que puede retrasar el diagnóstico. Suele presentarse como un cuadro de colestasis con evolución a fibrosis hepática progresiva e hipertensión portal. Hasta en dos tercios pueden presentar en la evolución una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa), por lo que se considera que en la patogenia debe influir la traslocación bacteriana del intestino que activaría a los colangiocitos.

Existe un subgrupo que presenta características compartidas con la hepatitis autoinmune tipo 1, con autoanticuerpos positivos y hepatitis de interfase en la biopsia hepática. Esta entidad se denomina colangitis esclerosante autoinmune (CEA) o síndrome de Overlap, aunque es un término todavía no aceptado universalmente en el campo de la medicina de adultos.

El diagnóstico se realiza mediante colangiografía o colangio-resonancia, apreciándose imágenes de arrosamiento de la vía biliar intrahepática con dilataciones saculares, estenosis múltiples y una porción extrahepática muy irregular.

Existe un subtipo que solo presenta alteraciones en la biopsia hepática sin datos en la colangio-RM que se denomina “de pequeño ducto”; en hasta un 20 % de estos pacientes, la enfermedad progresa hacia la forma de grandes ductos. Esta forma en Pediatría es menos agresiva.

El tratamiento se basa en el empleo de ácido ursodeoxicólico. En el caso de la CEA, se añadirá tratamiento con corticoides +/- azatioprina. Se debe tratar adecuadamente la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que se ha correlacionado con un mejor pronóstico. Se debe evitar la cirugía biliar, ya que influye negativamente en la evolución. Datos publicados por el grupo de trabajo de CEP pediátrica en 781 niños: el 30 % de los niños a los 10 años de edad necesitó un trasplante con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta el trasplante de hígado de 4 años. Desgraciadamente, el trasplante hepático no es curativo y un tercio de los pacientes recurrirá en los 5 años siguientes⁽²¹⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

Es fundamental destacar el papel del pediatra en el diagnóstico de los neona-

tos con colestasis. Debe estudiarse siempre a todo neonato con ictericia de más de 15 días o 21 días si toma lactancia materna. La única manera de descartar una colestasis es la determinación de la bilirrubina directa en sangre. Otro dato que debemos investigar en todo lactante con ictericia es el color de las deposiciones. Se debe preguntar a los padres, haciendo hincapié en que nos detalle el color de las heces, mostrándoles diferentes repertorios de colores (desde mostaza a blanco-yeso). En caso de hipocolia o acolia, se debe derivar urgentemente (Algoritmo 2).

El prurito es un síntoma muy típico de las colestasis crónicas y, en ocasiones, el tinte icterico no es apreciable. Se debe estar alerta cuando consultan por un prurito intenso que interfiere con el descanso y la actividad diaria.

Se debe sospechar una fractura ósea en los niños con colestasis en caso de deformidad de los miembros, irritabilidad, etc.

Además, el pediatra debe estar familiarizado con los tratamientos empleados en los pacientes con colestasis para realizar un estrecho seguimiento nutricional y conocer los efectos colaterales de los diferentes fármacos que reciben (Tabla V).

Por último, los pacientes con hepatopatía crónica pueden consultar por ascitis, sangrado digestivo y episodios de colangitis que precisen una derivación rápida a un Centro Hospitalario.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.** Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 154-68.
2. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and

therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr.* 2024; 36: 524-36.

3. De la Vega A, Frauca E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral.* 2015; XIX: 168-79. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/sindrome-colestatico-actitud-diagnostico-terapeutica/>.
- 4.** Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 1: 341-60.
5. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg.* 2020; 29: 150945.
6. Berauer JP, Mezina AI, Okou DT, Sabo A, Muzny DM, Gibbs RA, et al. Identification of Polycystic Kidney Disease 1 Like 1 Gene Variants in Children with Biliary Atresia Splenic Malformation Syndrome. *Hepatology.* 2019; 70: 899-910.
7. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 342-52.
8. Harpavat S, García-Prats JA, Anaya C, Brandt ML, Lupo PJ, Finegold MJ, et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements. *JAMA.* 2020; 323: 1141-50.
9. Zhou K, Lin N, Xiao Y, Wang Y, Wen J, Zou GM, et al. Elevated bile acids in newborns with Biliary Atresia (BA). *PLoS One.* 2012; 7: e49270.
10. Konishi KI, Mizuochi T, Takei H, Yasuda R, Sakaguchi H, Ishihara J, et al. A Japanese prospective multicenter study of urinary oxysterols in biliary atresia. *Sci Rep.* 2021; 11: 4986.
11. Dike PN, Mahmood N, Harpavat S. Recent advances in the use of ultrasound and related techniques in diagnosing and predicting outcomes in biliary atresia. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33: 515-20.
12. Wehrman A, Lee CK. The cholestatic infant: updates on diagnosis and genetics. *Curr Opin Pediatr.* 2022; 34: 491-5.
13. Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 167-75.
14. Pandurangi S, Mourya R, Nalluri S, Fei L, Dong S, Harpavat S, et al. Diagnostic accuracy of serum matrix metalloproteinase-7 as a biomarker of biliary atresia in a large North American cohort. *Hepatology.* 2024; 80: 152-62.
15. Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermezi B, et al. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69: 416-24.
16. Lledín MD, Parrón-Pajares M, Morais A, Hernández-Oliveros F, Botella-Carretero JI, Hierro L. Impact of muscle mass on the prognosis of liver transplantation for infants with biliary atresia. *Front Pediatr.* 2022; 10: 1093880.

17. Calinescu AM, Madadi-Sanjani O, Mack C, Schreiber RA, Superina R, Kelly D, et al. Cholangitis Definition and Treatment after Kasai Hepatopuertoenterostomy for Biliary Atresia: A Delphi Process and International Expert Panel. *J Clin Med*. 2022; 11: 494.
18. Fligor SC, Hirsch TI, Tsikis ST, Adeola A, Puder M. Current and emerging adjuvant therapies in biliary atresia. *Front Pediatr*. 2022; 10: 1007813.
19. Feng S, Cheng Y, Sheng C, Yang C, Li Y. Biliary atresia: the role of gut microbiome, and microbial metabolites. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024; 14: 1411843.
20. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerker N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 148-56.
- 21.** Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric Cholestatic Diseases: Common and Unique Pathogenic Mechanisms. *Annu Rev Pathol*. 2024; 19: 319-44.
22. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*. 2023; 77: 512-29.
23. Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. Paediatric research sets new standards for therapy in paediatric and adult cholestasis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024; 8: 75-84.
24. Thakurdas SM, López MF, Kakuda S, Fernández-Valdivia R, Zarrin-Khameh N, Haltiwanger RS, et al. Jagged1 heterozygosity in mice results in a congenital cholangiopathy which is reversed by concomitant deletion of one copy of Poglut1 (Rumi). *Hepatology*. 2016; 63: 550-65.
25. Tidwell J, Wu GY. Heritable Chronic Cholestatic Liver Diseases: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2024; 12: 726-38.
- 26.** Eiamkulbutr S, Tubjareon C, Sanpavat A, Phewplung T, Srisan N, Sintusek P. Diseases of bile duct in children. *World J Gastroenterol*. 2024; 30: 1043-72.
- 27.** Díaz Fernández C, Ponce Dorrego MD. Colelitiasis. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 214-23. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/colelitiasis/>.
28. Escobar Castro H, García Novo MD, Olivares P. Litiasis biliar en la infancia: actitudes terapéuticas. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60: 170-4.
29. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, Calacoci M, Pastore M, Francavilla R. Management of cholelithiasis in Italian children: A national multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 1383-8.

Caso clínico

Motivo de consulta: paciente de 2 meses de edad remitido por su pediatra por cuadro de ictericia e hipocolia desde el nacimiento. Sin ganancia de peso en la última semana. Lactancia materna exclusiva. Afebril.

Antecedentes familiares: tercer hijo de padres no consanguíneos, sin prurito durante la gestación. Sin antecedentes familiares de interés.

Antecedentes personales: embarazo controlado de curso normal. Edad gestacional: 38 semanas. Peso RN: 2.800 g. Apgar 9/10. Pruebas metabólicas normales. Eliminación de meconio en las primeras 24 horas. Lactancia materna exclusiva. Deposiciones claras desde el nacimiento (Fig. 5).

Exploración física: ictericia ++, fenotipo llama la atención: ojos algo hundidos y mentón prominente, masas musculares blandas. Auscultación cardio-pulmonar: se ausculta soplo sistólico II/IV, buena entrada de aire bilateral. Abdomen: sin circulación colateral, hígado a 2 traveses de consistencia aumentada, mínimo polo bazo. Neurológico: fontanela normotensa, leve craneotabes. Genitales masculinos normales.

Se realiza analítica: hemograma normal. Coagulación: actividad de protrombina: 79 %. Bioquímica: colesterol total: 233 mg/dl (<200); colesterol HDL: 22 mg/dl (>40); colesterol LDL: 189 mg/dl (<160); triglicéridos: 234 mg/dl (<150); proteínas totales: 5,4 g/dl (5,7-8,0); albumina: 4,0 g/dl (3,5-5,2); calcio total: 10,1 mg/dl (8,8-10,8); fosfato: 5,7 mg/dl (4,0-7,0); LDH: 773 U/l (<975); AST: 208 U/l (15-60); ALT: 307 U/l (<45); GGT: 285 U/l (12-122); fosfatasa alcalina: 579 U/l (82-203); colinesterasa: 5.974 U/l (4.620-11.500); amilasa: 16 U/l (28-100); urato: 4,4 mg/dl (3,5-7,2); creatinina: 0,60 mg/dl (0,20-1,00); bilirrubina total: 13,10 mg/dl (0,30-1,20); bilirrubina conjugada: 7,10 mg/dl; glucosa: 89 mg/dL; gasometría: sin alteraciones; vitamina D en suero (calcidiol): 5 ng/ml (15-100); vitamina A: 0,52 ug/ml (0,30-0,60); proteína transportadora del retinol: 1,10 mg/dl (3,00-6,00); prealbumina: 1,80 mg/dl (18,00-40,00); cociente vitamina A/RBP: 3,5 (0,8-1,2); vitamina E: 5,00 ug/ml (7,00-15,00).

Ecografía: hígado de tamaño, morfología y ecogenicidad normal. Porta en el hilio de 4-5 mm, con flujo hepatopeto de 23 cm/s. Arteria hepática con IR (índice de resistividad) de 0,72. Vía biliar no dilatada. Vesícula biliar tras 5 horas de ayuno, poco distendida, con una longitud de 1,8 cm (límite de la normalidad: 1,5 cm). Riñones de tamaño (5,1 cm) y grosor parenquimatoso normales. Leve aumento de la ecogenicidad cortical. Sin ascitis (Fig. 6).

Se amplía estudio con: urocultivo: *E. coli*; alfa-1 antitripsina: valores normales. Galactosa 1-fosfato-uridil transferasa: se observa actividad normal. Serología CMV y sífilis en sangre: negativo. Hormonas tiroideas (TSH y T4): normales. Cortisol: normal. Ácidos biliares sangre: 88,10 umol/L (<10 umol/L).



Figura 5.

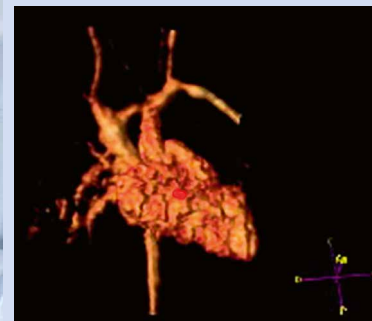


Figura 6.

Bibliografía recomendada

- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 154-68.

Guías elaboradas por las Sociedades Europea y Americana de Gastroenterología Pediátrica, donde se exponen las recomendaciones para reducir el tiempo de diagnóstico de enfermedades hepáticas pediátricas, incluida la atresia biliar, para intentar mejorar el pronóstico.

- Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 1: 341-60.

Revisión reciente de las colestasis en Pediatría, avalada por la Sociedad Española de Pediatría. Expone las patologías más frecuentes, además de algoritmos de actuación en nuestro medio.

- Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric Cholestatic Diseases: Common and Unique Pathogenic Mechanisms. *Annu Rev Pathol.* 2024; 19: 319-44.

Artículo donde se exponen los mecanismos patogénicos de las enfermedades colestásicas en Pediatría y los modelos experimentales para su estudio.

- Eiamkulbutr S, Tubjareon C, Sanpavat A, Phewplung T, Srisan N, Sintusek P.

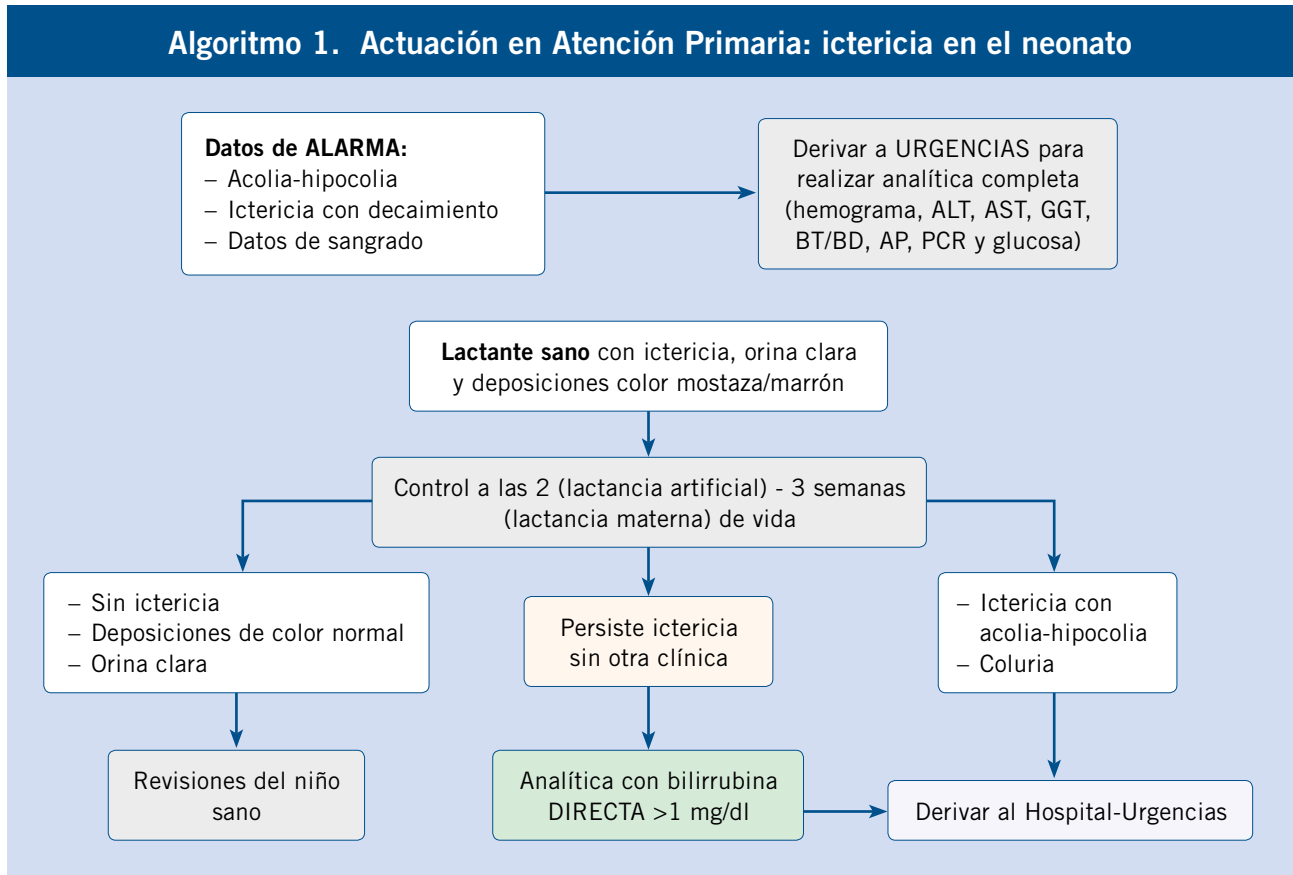
Diseases of bile duct in children. *World J Gastroenterol.* 2024; 30: 1043-72.

Este artículo ofrece una concisa revisión de las patologías biliares en la edad pediátrica, mostrando interesantes casos clínicos para una mejor comprensión.

- Díaz Fernández C, Ponce Dorrego MD. Colelitiasis. *Pediatr Integral.* 2015; XIX: 214-23. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/colelitiasis/>.

Excelente revisión publicada en esta revista, que explica con detalle el diagnóstico y manejo de las litiasis biliares en el campo pediátrico. Además, incluye un caso clínico con imágenes muy ilustrativas de las posibles complicaciones.

Algoritmo 1. Actuación en Atención Primaria: ictericia en el neonato

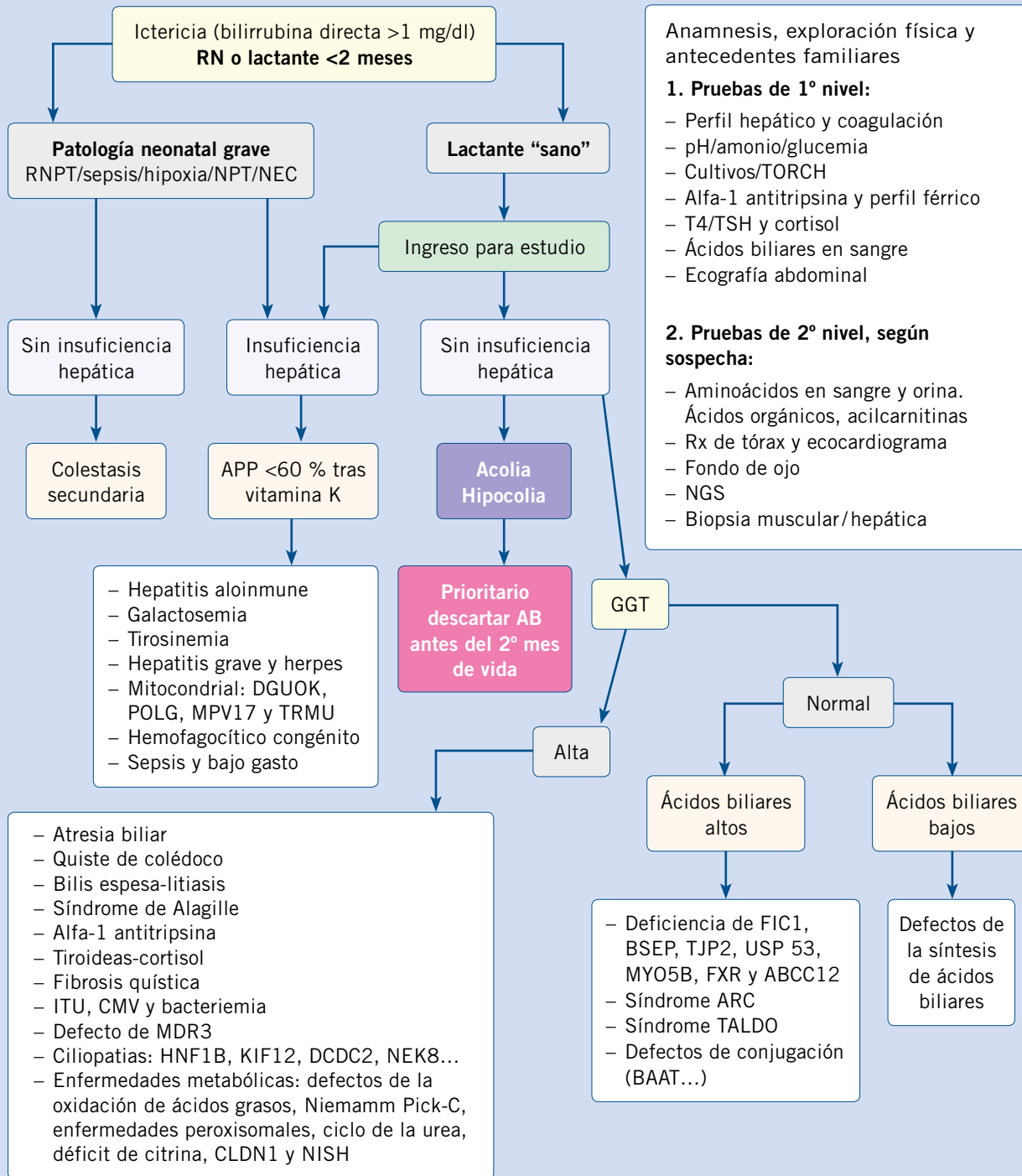


Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo 2. Colestasis



AB: atresia biliar; ABCC2: proteína de la subfamilia ATP *binding cassette* 2; APP: actividad de protrombina; ARC: artrogriposis, disfunción renal y colestasis; BAAT: ácido biliar-CoA amino ácido N-aciltransferasa; BSEP: bomba exportadora de sales biliares; CLDN1: claudina 1; CMV: citomegalovirus; DCDC2: proteína 2 con doble dominio de cortina; DGUOK: deoxyguanosina quinasa; FIC1: colestasis intrahepática familiar 1; HNF1B: factor nuclear 1B hepático; ITU: infección de orina; KIF12: miembro 12 de la familia kinesina; MDR3: *multidrug resistance protein* 3; MPV17: proteína 17 interna mitocondrial; MYO5B: miosina 5B; NEC: enterocolitis necrotizante; NEK8: *never in mitosis gene A related kinase* 8; NGS: *Next Generation Sequencing*; NISH, ictiosis-colangitis esclerosante; NPT: nutrición parenteral total; POLG: DNA polimerasa gamma; RN: recién nacido; RNPT: recién nacido pretérmino; TALDO1: transaldolasa 1; TJP2: *tight junction protein* 2; TRMU: tRNA mitocondrial 2-tiouridilasa; USP53: ubiquitina específica peptidasa 53. Modificado de: Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 1: 341-60.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Patología de la vía biliar

33. Señale la respuesta CORRECTA respecto a la atresia biliar:

- Los niños generalmente están muy afectados al debut, presentando un importante fallo de medro.
- En la actualidad, la atresia biliar se considera una entidad con una etiopatogenia única.
- Se debe valorar iniciar el estudio de colestasis en todo neonato con cifras de bilirrubina directa mayor de 1 mg/dl.
- La ecografía abdominal muestra hallazgos típicos y es considerada la prueba diagnóstica "gold standard" si se realiza por radiólogos expertos.
- Si tras la cirugía de Kasai se consigue el restablecimiento del flujo biliar, en raras ocasiones el paciente precisará un trasplante hepático a lo largo de la evolución.

34. Señale la respuesta INCORRECTA respecto al síndrome de Alagille:

- Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable.
- Presenta afectación en múltiples órganos, siendo las malformaciones cardíacas junto con los sangrados intracraneales y la propia enfermedad hepática las principales causas de muerte de los pacientes con síndrome de Alagille.
- Más del 90 % de los pacientes va a precisar un trasplante hepático en la infancia.

- Los nuevos fármacos inhibidores de la recaptación de sales biliares intestinales han demostrado ser eficaces para disminuir el prurito en estos pacientes.
- El tratamiento nutricional con fórmulas enriquecidas con triglicéridos de cadena media (MCT) y vitaminas liposolubles es prioritario en todos los pacientes.

35. Señale la respuesta CORRECTA respecto a la enfermedad fibroquística hepática:

- La enfermedad fibroquística hepática es debida a alteraciones en las proteínas de los cilios móviles.
- Generalmente, asocia quistes en otros órganos como riñón y páncreas.
- El debut se caracteriza por el desarrollo de un cuadro de hipertensión portal de rápida evolución en los primeros años de vida.
- Si el paciente requiere un trasplante renal y, además, presenta colangitis de repetición, lo más adecuado es realizar un trasplante secuencial, realizando en primer lugar el trasplante renal.
- Es imprescindible la realización de una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. Se observarían los datos típicos: *ductus* biliares anómalos en el espacio porta y anomalías en las ramas de las venas porta.

36. Niño de 6 meses asintomático en el momento actual. Tiene como antecedentes prematuridad y cuadro de enterocolitis con cuadros repetidos de sepsis y necesidad

de nutrición parenteral durante el periodo neonatal. Se realiza una ecografía abdominal en ese momento, apreciándose pequeñas imágenes hiperecogénicas móviles en vesícula biliar compatible con litiasis biliar. Señale la actitud más ADECUADA:

- Se debe realizar un estudio genético para descartar un déficit de MDR3.
- Es indicación realizar una colecistectomía al tratarse de un paciente de riesgo por el antecedente de prematuridad y sepsis de repetición.
- Se debería valorar el tratamiento con ácido ursodeoxicólico y realizar control ecográfico tras 6 meses de tratamiento.
- Es necesaria la realización de una colangio-RM para descartar malformaciones asociadas de la vía biliar.
- Si tras el tratamiento con ácido ursodeoxicólico persisten los cálculos, se debe programar una colecistectomía sin demora, debido al riesgo elevado de migración del cálculo al colédoco.

37. Paciente de 3 años que consulta por dolor abdominal de un mes de evolución, acompañándose de vómitos de repetición. En la ecografía se aprecia una dilatación fusiforme del colédoco de 3,3 cm x 4,5 cm y dilatación de los conductos intrahepáticos. Todas las respuestas son correctas EXCEPTO UNA:

- Se trata de un quiste de colédoco tipo IVa.
- En la analítica se pueden apreciar datos de colestasis.

- c. Puede complicarse con un cuadro de pancreatitis.
- d. Se debe esperar hasta la edad adulta para operarle y así evitar la realización de una coledocoyunostomía con Y de Roux.
- e. Tiene un riesgo aumentado de un 10-20 % de desarrollo de colangiocarcinoma en todos los tipos y en torno a un 3 % después de la escisión quirúrgica.

Caso clínico

38. Respecto al diagnóstico diferencial, todas las respuestas son correctas EXCEPTO UNA:

- a. La analítica y la ecografía son compatibles con una atresia biliar.
- b. Entre las causas que se deben descartar, se encuentra el panhipopituitarismo, que cursa con hipotiroidismo y que no se detecta en las pruebas del talón.
- c. Lo más probable es que se deba a una infección de orina y no sea necesario ampliar más el estudio.
- d. La cifra de ácidos biliares descarta los cuadros de error de la síntesis de los ácidos biliares.
- e. Se debe valorar la posibilidad de un síndrome de Alagille, ya que

tiene un fenotipo que nos llama la atención y un soplo cardiaco.

39. Dada la edad del paciente y al no poder descartar con certeza una atresia biliar, se realiza una biopsia hepática por vía percutánea, al mes y medio de vida, en la que se observa: tejido hepático que muestra su estructura general bien conservada. Los espacios porta son de tamaño y morfología normales, existiendo una dotación de conductos biliares dentro de límites normales. Se acompaña de un mínimo componente inflamatorio. A nivel de parénquima, se observa la existencia de una marcada colestasis, tanto intrahepatocitaria como canalicular de predominio perivenular, con ocasional transformación de los hepatocitos en células sincitiales multinucleadas. Tejido hepático con signos de inmadurez, intensa colestasis de tipo intrahepático. Ausencia de patología biliar. Con este informe, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Es compatible con una atresia biliar, por lo que hay que realizar un Kasai con rapidez.
- b. Se descarta un síndrome de Alagille, porque no apreciamos escasez ductal.

- c. Es probable un déficit de alfa-1 antitripsina.
- d. Se descarta una atresia biliar.
- e. Lo más probable es que se trate de un déficit de MDR3.

40. A continuación, se amplía el estudio realizando una Rx de tórax, donde se aprecian vértebras de mariposa a nivel de T7-T8. El estudio de ecocardiograma informa estenosis grave de ramas periféricas de las arterias pulmonares y se amplía el estudio con RM. Se amplía con un fondo de ojo, apreciándose embriotoxón posterior. Se solicita estudio genético, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Alagille con mutación en heterocigosis en el gen *JAG1 de novo*. ¿Cuál de los siguientes tratamientos NO sería necesario en la evolución en este paciente?

- a. Fórmulas enriquecidas con MCT.
- b. Aporte de vitaminas hidrosolubles.
- c. Tratamiento con ácido ursodeoxicólico.
- d. En la evolución puede precisar rifampicina, fenobarbital o IBAT.
- e. Trasplante hepático.



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Trasplante hepático: indicaciones y cuidados postrasplante

M. García Vega, M. Alós Díez

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil.
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

En los últimos años, las habilidades técnicas y quirúrgicas en torno al trasplante hepático han mejorado mucho. La mejora en los cuidados previos al trasplante, la selección de pacientes, la preservación de órganos y el seguimiento postrasplante han contribuido a la consecución de excelentes resultados en la supervivencia y la calidad de vida. Esto, junto con los avances en el campo de la inmunosupresión, ha confirmado el trasplante como tratamiento de elección para pacientes con enfermedad hepática terminal, con una esperanza de vida inferior a 1 año, insuficiencia hepática aguda, tumores hepáticos no resecables y enfermedades metabólicas con participación hepática. Las mejoras en las tasas de supervivencia y la calidad de vida a largo plazo dependerán de las modificaciones de los regímenes actuales de inmunosupresión, ya sea por la adquisición de tolerancia al injerto o por el desarrollo de terapias personalizadas. Son pacientes que van a precisar seguimiento a largo plazo, con monitorización regular de la función hepática, los niveles de inmunosupresión, el crecimiento y desarrollo y el estado nutricional y psicosocial. La atención multidisciplinar, con una comunicación eficaz entre el médico de Atención Primaria y el equipo de trasplantes, es crucial para optimizar los resultados.

Abstract

In recent years, technical and surgical skills surrounding liver transplantation have greatly improved. Improved pre-transplant care, patient selection, organ preservation and post-transplant follow-up have contributed to excellent survival and quality of life outcomes. This, together with advances in the field of immunosuppression, has confirmed transplantation as the treatment of choice for patients with end-stage liver disease and a <1-year life expectancy, acute liver failure, non-resectable liver tumors and metabolic diseases with hepatic involvement. Improvements in survival rates and long-term quality of life will depend on modifications of current immunosuppression regimens, either through the acquisition of graft tolerance or the development of personalized therapies. These are patients who will require long-term follow-up, with regular monitoring of liver function, immunosuppression levels, growth and development, nutritional and psychosocial status. Multidisciplinary care, with effective communication between the primary care physician and the transplant team, is crucial to optimize outcomes.

Palabras clave: Trasplante hepático; Atresia biliar; Inmunosupresión; Tacrolimus.

Key words: Liver transplantation; Biliary atresia; Immunosuppression; Tacrolimus.

OBJETIVOS

- Conocer las principales indicaciones de trasplante hepático y los protocolos de seguimiento.
- Estudiar las recomendaciones en cuanto a promoción de actividades preventivas, como vacunaciones, dieta, ejercicio y educación sexual.
- Tener nociones sobre la terapia inmunosupresora, prestando especial atención a las posibles interacciones con otras medicaciones.
- Conocer las complicaciones más frecuentes que pueden acontecer en el periodo postrasplante.
- Saber identificar aquellas situaciones que requieran atención hospitalaria o contactar con el equipo del centro trasplantador.

Autora de correspondencia: marta.garcia.vega@salud.madrid.org
<https://doi.org/10.63149/j.pedint.9>

Introducción

El trasplante hepático pediátrico sigue siendo el tratamiento *gold standard* para hepatopatías agudas y crónicas y múltiples metabolopatías. A día de hoy, ha mejorado mucho la supervivencia, gracias a los avances en técnicas quirúrgicas y en la inmunosupresión.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal, hepatopatía crónica con mala calidad de vida y determinadas enfermedades metabólicas con riesgo de deterioro de otro órgano (cerebro, riñón).

En los últimos años ha mejorado mucho la supervivencia a largo plazo, tanto del paciente como del injerto, siendo superior al 90 % al año y del 75 % a los 15-20 años⁽¹⁾.

Esto ha sido gracias a los avances en técnicas quirúrgicas, las mejoras en el manejo perioperatorio de las complicaciones hepáticas, el soporte nutricional y en los regímenes de inmunosupresión⁽²⁻⁴⁾.

Estudio del candidato a trasplante. Indicadores pronósticos y evaluación

En el estudio de candidato, inicialmente deberá confirmarse el diagnóstico y la necesidad de trasplante.

Se solicitarán pruebas cruzadas con grupo sanguíneo, serologías [citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), toxoplasmosis, sífilis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)] y valoración por parte de Neurología y Cardiología.

En la hepatopatía en estado terminal, aparecerán defectos de síntesis (con alargamiento del tiempo de protrombina e hipoalbuminemia), dificultad para controlar el sangrado por varices, ascitis, desnutrición, síndrome hepatopulmonar y osteodistrofia. El fallo hepático agudo tiene sus propios criterios de indicación de trasplante que varían también en función de la etiología^(4,5).

En EE.UU. se emplea el *score* PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*) en

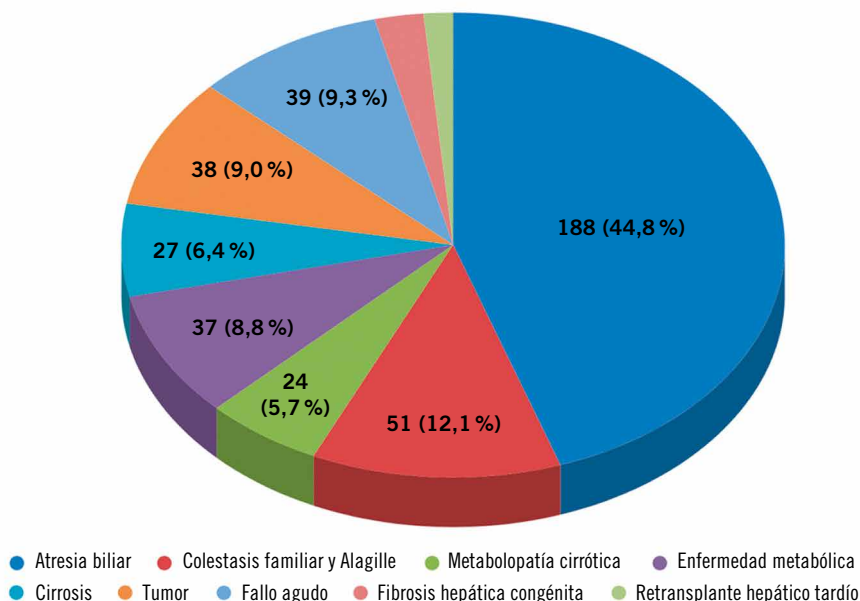


Figura 1. Indicaciones de trasplante hepático pediátrico en el Hospital Universitario La Paz, en el periodo 2003-2022 (n = 450).

menores de 12 años, que evalúa el riesgo de mortalidad a 90 días sin trasplante e incluye la cifra de bilirrubina, el INR (índice internacional normalizado para el tiempo de protrombina), la albúmina, la edad <1 año y el retraso de crecimiento. Sin embargo, este *score* no se emplea habitualmente en España, dada la tendencia a infraestimar el riesgo de mortalidad en los menores de 2 años⁽⁶⁾.

Indicaciones y contra-indicaciones de trasplante hepático (Tabla I y Fig. 1)⁽⁷⁾

Los procesos que conducen a la indicación de trasplante incluyen un

elevado riesgo de mortalidad debido a la hepatopatía y sus complicaciones en los próximos 12 meses, riesgo de daño de otros órganos que puede prevenirse con el trasplante, un daño neurológico reversible o una inaceptable calidad de vida consecuencia de la hepatopatía (por prurito refractario o retraso de crecimiento). Las complicaciones presentes en las enfermedades hepáticas crónicas se deben principalmente al desarrollo de hipertensión portal^(5,7).

La principal indicación de trasplante en la infancia es la atresia de vías biliares (en torno al 45 % en nuestra serie), a pesar de la mejora del cribado, el diagnóstico y la portoenterostomía de Kasai^(6,8,9).

Tabla I. Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático en Pediatría	
Indicaciones:	<ul style="list-style-type: none"> Hepatopatía crónica descompensada y sus complicaciones (ascitis refractaria, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatopulmonar y síndrome hepatorenal) Fallo hepático agudo que cumpla los criterios de trasplante Hipertensión portal refractaria a tratamiento médico y endoscópico Prurito refractario Colangitis recurrente en colangiopatías Retraso grave del crecimiento a pesar de optimización del manejo nutricional Tumores hepáticos irresecables Metabolopatías que pueden curarse o mejorar con trasplante
Contraindicaciones:	<ul style="list-style-type: none"> Infección extrahepática activa y descontrolada Malignidad extrahepática Enfermedad cardiopulmonar severa e incorregible Afectación neurológica severa Enfermedad multisistémica progresiva, como las enfermedades mitocondriales

Tipos de trasplante. Técnicas quirúrgicas. Lista de espera

La escasez de donantes sigue siendo un gran problema, pero se ha visto mitigada gracias a técnicas quirúrgicas innovadoras, como los programas de donante vivo o la técnica *split*.

En la actualidad, la probabilidad de recibir un órgano en el primer año para un niño en lista de espera se sitúa en torno al 60 %, similar a la de la población adulta, pero la mediana de los tiempos en lista de espera (>60 días) es mayor. La priorización pediátrica en la asignación de órganos con el desarrollo de mejores sistemas de estratificación

del riesgo sigue siendo uno de los objetivos para reducir la mortalidad infantil en lista de espera⁽⁵⁾.

La escasez de donantes sigue siendo un gran problema, pero se ha visto mitigada gracias a técnicas quirúrgicas innovadoras⁽¹⁰⁾.

Según el donante, el injerto puede ser:

- De donante cadáver (muerte encefálica o en asistolia controlada): injerto entero, lóbulo izquierdo (S II-III y IV), segmento lateral izquierdo (S II-III) o *split* (bipartición hepática).
- De donante vivo relacionado: lóbulo izquierdo, segmento lateral izquierdo o lóbulo derecho⁽⁴⁾.

La baja disponibilidad de órganos y la morbimortalidad en lista de espera han hecho que se renueve el interés por los trasplantes ABO incompatibles. Los niños hasta los 2 años tienen bajos niveles de anticuerpos anti-A y anti-B (la producción de isohemaglutininas empieza sobre los 4-7 meses y alcanzan los niveles de adulto a los 4-7 años), y en este grupo etario se han obtenido resultados comparables a los trasplantes ABO compatibles⁽¹¹⁾.

Seguimiento del paciente trasplantado hepático en consultas externas: recomendaciones

El seguimiento a largo plazo y el manejo multidisciplinar son cruciales para optimizar los resultados. Se tiene que monitorizar de forma regular la función hepática, el crecimiento y desarrollo y el estado nutricional y psicosocial⁽¹²⁾.

- **Anamnesis:** medicación/adherencia, procesos intercurrentes, datos de toxicidad (poliuria, polidipsia, nicturia, temblor). Síntomas compatibles con síndrome linfoproliferativo (respiración nasal, ronquido, diarrea...).
- **Exploración física:** síndrome de Cushing, hipertrichosis, nutrición, hipertrofia adenoamigdal y masas.
- **Control analítico** cada 3 meses, que incluya: hemograma, perfil hepático, coagulación, albúmina, colesterol, creatinina, iones, gases, PCR cuantitativa CMV y VEB y monitorización de niveles de tacrolimus.
- **Doppler hepático** cada 12 meses, más frecuente en caso de patología biliar o vascular.
- **Recomendaciones:**
 - Evitar fármacos que interactúen con los inmunosupresores (ver tabla VI). Los cuadros de diarrea pueden aumentar el nivel.
 - Vigilar situaciones que puedan favorecer la deshidratación. Fluidoterapia precoz. Evitar paracetamol, AINEs y nefrotóxicos. Prevenir insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés.
 - Mantener **profilaxis contra CMV y VEB** 6 meses postrasplante y de *Pneumocystis jiroveci* 6-12 meses.
 - Se recomiendan controles periódicos por odontólogos. Son frecuentes: caries, gingivitis y malposición dental. La ciclosporina causa hipertrofia gingival. Estará indicada **profilaxis antibiótica** en caso de manipulaciones invasivas.
 - Evitar el contacto con personas enfermas. Insistir en la higiene de manos. Tomar la fruta pelada,

verdura y carne cocinada. En caso de viajar, tomar agua embotellada y no tomar hielo. Evitar los baños en agua dulce.

- **Vacunación:** a partir del 4º mes postrasplante, puede continuar el calendario vacunal habitual, sabiendo que **NO PUEDE RECIBIR VACUNAS DE VIRUS VIVOS** (varicela, triple vírica, rotavirus, BCG, fiebre amarilla, fiebre tifoidea oral, polio oral y la vacuna de influenza atenuada intranasal). Algunos estudios recientes sugieren que la vacunación con la triple vírica es segura y recomendable debido a los brotes de sarampión en los últimos años y a las menores tasas de vacunación en algunos países. Es importante asegurar protección frente al virus de hepatitis A y B, con control IgG VHA y Anti-HBs, revacunar si negativo. En otoño se recomienda vacunación antigripal al paciente y a la familia (se puede administrar a partir del mes postrasplante si coincide con epidemia de gripe). Los convivientes sí pueden recibir vacunas de virus vivos (excepto la polio oral y la antitifoidea oral)^(3,8,13,14).

Complicaciones postrasplante hepático

Las complicaciones más frecuentes que pueden acontecer en el periodo postrasplante incluyen: riesgo de rechazo, infecciones, síndrome linfoproliferativo, riesgo aumentado de otros tumores, complicaciones biliares y vasculares y disfunción renal (Tablas II y III)^(11,15).

Tabla II. Complicaciones postrasplante hepático

Tempranas	Tardías	
<ul style="list-style-type: none"> – Disfunción primaria del injerto – Daño de preservación: isquemia-reperfusión – Complicaciones vasculares: sangrado (5-10 %), trombosis – Complicaciones biliares (5-30 %) – Rechazo: hiperagudo, agudo y crónico – Infección: bacteriana, fúngica y vírica – Complicaciones respiratorias – Toxicidad farmacológica 	<p>Relacionadas con el injerto</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rechazo agudo y crónico – Complicaciones vasculares – Complicaciones biliares – Hepatitis autoinmune <i>de novo</i> – Recurrencia de la enfermedad – Infección vírica – Síndrome linfoproliferativo 	<p>No relacionadas con el injerto</p> <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia renal – Infecciones – Síndrome linfoproliferativo – Malignidad – Retraso en el desarrollo y crecimiento – Osteoporosis – Diabetes – Hiperlipidemia – Anemia – Afectación en la esfera biopsicosocial

Tabla III. Complicaciones postrasplante hepático en el periodo 2018-2020 en el Hospital Universitario La Paz (n = 87 niños)

Complicación	Nº de pacientes	
Infección bacteriana o fúngica	36 (41,4 %)	Mayoría peritoneal (21/36)
Trombosis arterial	3 (3,4 %)	
Fuga biliar	11 (12,6 %)	11 reoperación precoz
Estenosis biliar	16 (18,3 %)	3 reoperación tardía, 13 tratamiento percutáneo
Estenosis portal	7 (8 %)	Tratamiento: angioplastia
Rechazo agudo	7 (8 %)	
Virus de Epstein-Barr sintomático (retirada de inmunosupresión)	1 (1,1 %)	
Neoplasia	2 (2,2 %)	Sarcoma de Kaposi 1, recaída de hepatocarcinoma 1

Rechazo

El rechazo agudo puede ocurrir entre los días 5 y 10 postrasplante hasta en un 20-50 % de los casos, y se manifiesta con sintomatología inespecífica, como febrícula y dolor abdominal, y con elevación de transaminasas. El 5-10 % experimentará rechazo crónico, que cursa con disfunción hepática persistente que conduce a colestasis progresiva. Los factores de riesgo para un rechazo crónico son: la presencia de una enfermedad autoinmune de base, la etnia afroamericana, la infección por CMV y una inmunosupresión deficiente. Se debe realizar biopsia hepática para su diagnóstico, y el tratamiento consiste en la administración de bolos de esteroides, cambio a tacrolimus si el paciente estaba recibiendo ciclosporina, asociar micofenolato o administrar basiliximab en caso de no obtener respuesta con los tratamientos anteriores⁽⁷⁾.

Infecciones

Tras el trasplante, son vulnerables a diversas infecciones debido a su estado de desnutrición, el uso de múltiples antibióticos de amplio espectro, a la inmunosupresión y a los numerosos focos de infección (drenajes, vías centrales, etc.). Debemos recordar que, en inmunodeprimidos, las infecciones pueden tener una escasa expresión clínica^(1,3,7).

- **Infecciones bacterianas:** más frecuentes en el primer mes. Especialmente con gramnegativos, estreptococos y enterococos. Se traducen en infeccio-

nes abdominales, sepsis por catéter, infecciones pulmonares, infección urinaria y de la herida quirúrgica.

- Las **infecciones fúngicas** también son relativamente frecuentes en el primer mes postrasplante, siendo las más frecuentes la *Candida albicans* y el *Aspergillus*.
- Entre el 1^{er} y 6^o mes postrasplante, son más frecuentes las infecciones por oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii*, CMV y VEB.
- En etapas posteriores, predominarán las **infecciones víricas**:
 - El citomegalovirus es el agente infeccioso más frecuente en el periodo postrasplante. La infección puede deberse a una reactivación de un CMV latente en el receptor o por la transmisión de CMV a través del injerto. Puede cursar de forma asintomática, pero también provocar complicaciones graves, incluyendo hepatitis, neumonitis y complicaciones gastrointestinales. Se diagnostica a través de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de DNA de CMV, y para su profilaxis y tratamiento son efectivos el ganciclovir y valganciclovir.
 - Virus de Epstein-Barr: puede cursar de forma asintomática, como mononucleosis, o desencadenar un síndrome linfoproliferativo (PTLD). Reciben profilaxis con ganciclovir intravenoso y, posteriormente, valganciclovir oral.

- Virus influenza: está indicado tratamiento con oseltamivir.
- Varicela zóster: iniciar tratamiento con aciclovir, con estrecho control clínico, pues en casos graves pueden precisar ingreso para tratamiento intravenoso.
- Herpes simple: tratamiento con aciclovir.

Síndrome linfoproliferativo (PTLD)

Afecta al 5-10 % de los trasplantados. Se divide en no destructivo, PTLN polimórfico y monomórfico y PTLN linfoma de Hodgkin clásico. Es el resultado de una inmunodeficiencia causada por los inmunosupresores, que provoca una reducción en la actividad de las células T y proliferación linfocítica. Los factores de riesgo incluyen la ausencia de infección por VEB previa al trasplante, edad <1 año y cantidades superiores de inmunosupresión. Hasta el 70 % de los pacientes son VEB+, por lo que la monitorización de su carga viral permite disminuir la inmunosupresión cuando se observan cargas virales elevadas (lo que, en ocasiones, precede al desarrollo de PTLN). La clínica es muy variada y se necesita un alto grado de sospecha. Los datos de alarma son: cuadros de mononucleosis infecciosa, adenopatías, hipertrofia amigdalar con clínica de obstrucción (ronquido), diarrea, fiebre prolongada, neumonitis, anorexia, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia. El diagnóstico definitivo es histopatológico. El tratamiento incluye la reducción o suspensión de la inmunosupresión, anticuerpos anti-CD20 (rituximab), cirugía, radioterapia y quimioterapia⁽⁷⁾.

Riesgo aumentado de otros tumores

Por una menor inmunovigilancia tumoral, respuesta crónica a la inflamación y daño de DNA por las medicaciones. Es importante la protección solar, por el riesgo aumentado de melanoma y otros cánceres en la piel⁽⁸⁾.

Complicaciones biliares y vasculares a corto y largo plazo

- La anastomosis biliar habitual en niños es la hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. La estenosis biliar afecta al 5-25 % de los trasplantes. Las manifestaciones habituales son disfunción del injerto con GGT

Tabla IV. Efectos secundarios de la inmunosupresión

Corticoides	Inhibidores de la calcineurina	Micofenolato
<ul style="list-style-type: none"> – Fenotipo de Cushing – Hipertensión arterial – Hirsutismo – Osteoporosis – Hiperlipemia – Diabetes – Cataratas – Alteraciones neurológicas (insomnio, euforia, depresión) – Retraso del crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> – Neurotoxicidad (temblor, cefalea, convulsiones, insomnio) – Nefrotoxicidad – Hipertensión arterial – Hiperlipidemia – Diabetes: <ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus: miocardiopatía hipertrófica y alergia a alimentos • Ciclosporina: aumento del vello corporal, hiperplasia gingival, malposición dental y ginecomastia 	<ul style="list-style-type: none"> – Supresión de la médula ósea (leucopenia, anemia, plaquetopenia) – Síntomas digestivos (dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos)

elevada o colangitis recurrente. Pueden precisar dilatación con balón mediante colangiografía transparietohepática. Si hay riesgo de colangitis, precisan antibioterapia oral prolongada. A veces, precisa cirugía o, incluso, trasplante.

- Las trombosis de la arteria hepática y de la vena porta, poco frecuentes, pueden requerir trasplante hepático urgente.
- La estenosis de la anastomosis portal puede requerir angioplastia mediante portografía directa. En los casos de trombosis crónica se indica intervención quirúrgica (*shunt* de Rex o derivación mesoportal).

Disfunción renal

Los inhibidores de la calcineurina son nefrotóxicos y contribuyen a la disfunción renal *de novo*, aguda y crónica, postrasplante. Además, determinadas condiciones preexistentes pueden poner en peligro la función renal, como el síndrome de Alagille, la fibrosis hepática, el uso de quimioterápicos nefrotóxicos o determinados errores innatos del metabolismo, como la tirosinemia. En consecuencia, pueden presentar disminución del filtrado glome-

ular y tubulopatía, precisando, en muchas ocasiones, suplementos de bicarbonato o magnesio y siendo necesario el uso de antihipertensivos. En el seguimiento será importante monitorizar la función renal y la tensión arterial. Es fundamental detectarlo precozmente para añadir otros inmunosupresores, como micofenolato o sirolimus, que permitan disminuir la dosis de anticalcineurínicos^(3,8).

Inmunosupresión. Interacciones farmacológicas. Situaciones que pueden modificar los niveles. Profilaxis de insuficiencia suprarrenal. Tolerancia al injerto

Los protocolos de inmunosupresión más habituales incluyen tacrolimus y esteroides. Algunos fármacos de uso frecuente, como macrólidos o antifúngicos, inhiben el citocromo P450, produciendo un aumento importante de los niveles de tacrolimus y ciclosporina, que pueden alcanzar rango tóxico.

Los protocolos de inmunosupresión van a variar en función del centro tras-

planteador. En general, incluyen tacrolimus (inhibidor de la calcineurina) y esteroides. Además, en el momento de la reperfusión del injerto, se administra una dosis elevada de metilprednisolona y, en los días 1 y 4 postrasplante, se administra basiliximab (anticuerpo monoclonal anti-IL-2)^(1,3,7).

En los pacientes con mayor riesgo de afectación renal se puede asociar micofenolato mofetil para reducir el nivel de tacrolimus. En los pacientes que presenten efectos secundarios debidos al tacrolimus, se optará por cambiar a ciclosporina (Tabla IV). En algunos casos seleccionados se empleará el sirolimus como inmunosupresor^(1,3,7).

Presentaciones y formas de administración (Tabla V). Monitorización. Interacciones farmacológicas

Los médicos especialistas se encargarán del ajuste de la inmunosupresión.

El nivel de inmunosupresión deseado es mayor en los primeros meses postrasplante, cuando hay más riesgo de

Tabla V. Presentaciones y formas de administración de la inmunosupresión

Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> – Presentación granulada para suspensión oral (sobres): Modigraf, cada 12 horas – Presentación de liberación prolongada (cápsulas): Advagraf, dosis única por la mañana 	Debe tomarse siempre respetando ayuno, 1 hora antes y 1 hora después. La dosificación se ajusta en función del nivel valle (extraído antes de la dosis)
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> – Cápsulas (Sandimmun Neoral) y solución pediátrica, cada 12 horas 	No precisa ayuno. La dosificación se hace en función del nivel pico deseado, extraído a las 2 horas de la administración
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> – Dosis matutina única diaria o en días alternos (dependiendo del momento del trasplante) 	

rechazo. A largo plazo, el objetivo es mantener al paciente con la mínima inmunosupresión necesaria para mantener una función hepática normal, reduciendo los efectos secundarios.

Es importante valorar las posibles interacciones de nuevos fármacos con su tratamiento habitual (Tabla VI). Se evitará el uso de claritromicina/azitromicina, ya que aumentan los niveles séricos de anticalcineurínicos. Su uso se restringe a casos seleccionados y disminuyendo temporalmente la dosis de inmunosupresor que reciben. Se evitará también el uso de metoclopramida por el riesgo de distonía⁽⁴⁾.

Riesgo de insuficiencia suprarrenal

Considerar riesgo de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que reciben corticoides de forma crónica, si presentan patología concomitante severa o se van a someter a cirugía. Se debe aumentar la dosis de forma transitoria y volver a la dosis previa en cuanto se solucione la situación de estrés⁽³⁾.

Tolerancia al injerto

Se está estudiando la posibilidad de suspender la terapia inmunosupresora sin que esto afecte a la función normal del injerto. Sin embargo, aún no se ha integrado en la práctica clínica, porque no se dispone de biomarcadores que permitan anticipar qué pacientes podrían desarrollar dicha tolerancia al injerto. Además, debe tenerse en cuenta que una función hepática adecuada sin terapia inmunosupresora no descarta la presencia de daño histológico. Muchos centros realizan biopsias hepáticas por protocolo en el seguimiento, donde se evidencia la presencia de hepatitis y fibrosis a pesar de presentar unos niveles de transaminasas normales^(5,7).

Alteraciones metabólicas. Nutrición. Crecimiento, retraso puberal y obesidad

Muchos receptores de trasplante hepático padecerán diabetes, hipertensión, dislipidemia y obesidad, por lo que presentan mayor riesgo cardiovascular⁽⁸⁾.

- **Crecimiento y rehabilitación nutricional:** la ganancia de peso se recupera totalmente en pacientes con

Tabla VI. Fármacos de uso habitual que interfieren con los anticalcineurínicos: tacrolimus y ciclosporina

Fármacos que aumentan los niveles séricos:

- Eritromicina, claritromicina y azitromicina
- Fluconazol, itraconazol y voriconazol
- Lopinavir, nelfinavir y ritonavir
- Nifedipina, verapamil y diltiazem
- Alopurinol
- Omeprazol y lansoprazol
- Metoclopramida y propafenona
- Metilprednisolona
- Uvas y zumo de uvas

Fármacos que disminuyen los niveles séricos:

- Fenobarbital y fenitoína
- Rifampicina e isoniazida
- Anfotericina y caspofungina
- Sulfadiacina
- Trimetoprim iv
- Octreótido
- Primidona

adecuada función del injerto, a pesar de presentar malnutrición previa al trasplante. También hay una recuperación de la talla.

- **Obesidad:** la proporción de receptores de trasplante hepático adultos con obesidad es próxima al 30 %. Muchos presentan diabetes (30 %), hiperlipidemia (60 %) e hipertensión (60 %), por lo que presentan mayor riesgo cardiovascular.
- **Metabolismo endocrino y óseo:** la producción reducida de hormonas sexuales antes del trasplante, especialmente en adolescentes, puede afectar al crecimiento y retrasar la pubertad. Pueden presentar: baja masa ósea, fracturas, raquitismo, anomalías en la columna vertebral y retraso de crecimiento. Los factores de riesgo incluyen: una edad mayor al trasplante, sexo masculino, fracturas previas al trasplante, bajo peso y dosis acumuladas de esteroides. Conviene monitorizar el calcio, fósforo (P), vitamina D y hormona paratiroidea por lo menos 2 veces/año y asegurar unos aportes suficientes de calcio y P, especialmente

en niños con tacrolimus, que puede causar pérdida de P.

En los pacientes que presentaban osteopenia previa al trasplante, debería monitorizarse la presencia de escoliosis y, en los mayores de 5 años, las fracturas⁽⁸⁾.

Motivos de consulta en Urgencias o Atención Primaria

En inmunodeprimidos, las infecciones pueden tener una escasa expresión clínica. Conviene evitar situaciones que pueden desencadenar insuficiencia renal aguda o agravar la disfunción renal preexistente^(1,16).

- **Fiebre:** la medicación inmunosupresora puede modificar la respuesta inflamatoria, por lo que los signos y síntomas pueden ser más sutiles. Dependiendo del momento del trasplante y del grado de inmunosupresión, pueden presentar mayor riesgo de enfermedades oportunistas. En pacientes con estenosis biliar con fiebre, sobre todo si asocian disfunción del injerto, debería descartarse colangitis. El rechazo agudo también puede cursar con fiebre. En función de los antecedentes, la anamnesis y la sintomatología, se orientarán las pruebas diagnósticas a realizar. Generalmente, se solicitará un estudio analítico (hemograma, coagulación, bioquímica: GOT, GPT, GGT, bilirrubina total y directa, iones, incluyendo P y Mg, PCR, PCT), hemocultivo y se valorarán otros estudios bacteriológicos (frotis faríngeo, urocultivo, etc.). Se recomienda, como antitérmico, el uso de metamizol, evitando el uso de paracetamol (por riesgo de toxicidad hepática) y de ibuprofeno (por vasoconstricción renal).
- **Vómitos y diarrea:** ante la presencia de vómitos, recordar la posibilidad de obstrucción intestinal por bridas. Importante asegurar una adecuada hidratación, en ocasiones, mediante fluidoterapia intravenosa, dado que puede agravarse la insuficiencia renal y la exploración no suele reflejar el grado de deshidratación. Los vómitos pueden bajar los niveles de inmunosupresión y la diarrea subirlos⁽⁴⁾.

- **Infecciones respiratorias:** valorar la etiología vírica (VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus, norovirus, CMV, VEB, etc.), bacteriana y agentes oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, etc.). El tratamiento se pautará en función de la sospecha clínica.
- **Hemorragia digestiva:** puede presentarse en forma de hematemesis, melenas o rectorragias. Realizar siempre ecografía abdominal para comprobar la permeabilidad portal.

Adolescencia

En esta etapa deberemos reforzar la adherencia al tratamiento por el riesgo de incumplimiento terapéutico. También, promover la educación sexual y los hábitos saludables (ejercicio, evitar alcohol y drogas)⁽¹²⁾.

- **Adherencia al tratamiento:** la inmunosupresión es esencial para la supervivencia del injerto, y la adherencia al tratamiento es imprescindible. Durante la adolescencia existe un alto riesgo de incumplimiento terapéutico, siendo esta la principal causa de rechazo agudo. Los métodos para su control pueden ser subjetivos (reportes, entrevistas) u objetivos (niveles de medicación en sangre, observación del paciente, recuento de medicación). Estrategias para mejorar la adherencia incluyen simplificar los regímenes de tratamiento, abordar los factores de riesgo, usar intervenciones como los recordatorios (p. ej.: mensajes de texto, alarmas...) y el seguimiento más intensivo de los pacientes⁽¹²⁾.
- **Anticoncepción:** es importante insistir sobre el riesgo de enfermedades de transmisión sexual y de embarazo, especialmente en aquellas pacientes tratadas con mofetil micofenolato, por el riesgo de teratogenicidad. En el postrasplante inmediato, el método recomendado es el de barrera. Al año, y una vez bien establecida la inmunosupresión, pueden emplearse anticonceptivos orales o implantados.
- Alertar sobre la importancia de **evitar el alcohol y las drogas**.
- Incluir en **programas de transición** para evaluar el nivel de conocimiento de la enfermedad y el estado clínico,

la comprensión y adherencia a la medicación.

Calidad de vida

La calidad de vida postrasplante es similar a la de otras enfermedades crónicas e inferior a la de la población general. Esto se debe al complejo régimen de medicación, las frecuentes visitas y pruebas médicas y las hospitalizaciones. Además, la pérdida de actividades escolares y sociales puede afectar a la educación y al desarrollo social y neurocognitivo⁽¹²⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

La comunicación eficaz entre el médico de Atención Primaria y el equipo de trasplantes es imprescindible para optimizar los resultados. El pediatra de Atención Primaria tendrá un papel esencial desde el punto de vista preventivo, pues deberá encargarse de asegurar la correcta vacunación del paciente y sus convivientes, y de promover hábitos saludables en cuanto a dieta, ejercicio, educación sexual, etc.^(3,15).

Debe tener nociones básicas sobre los regímenes de medicación (prestando especial atención a las posibles interacciones que pueden presentar los inmunosupresores), las complicaciones más comunes y las infecciones. Será importante saber identificar aquellas situaciones que requieran atención hospitalaria.

Además, puede ayudar a identificar los factores que puedan modificarse para mejorar la calidad de vida y a reforzar la adherencia al tratamiento, especialmente en adolescentes.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.** Jara P (coord.), Díaz C, Hierro L, de la Vega Á, Frauca E, Muñoz G, et al. Manual de Trasplante Hepático Pediátrico. Madrid: Tile Von Spain. 2016.
2. Kerkar N, Lakhole A. Pediatric liver transplantation: a North American

perspective. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 10: 949-59.

- 3.** Hierro Llanillo L, Muñoz Bartolo G. Seguimiento del niño con hepatopatía crónica y trasplante. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 47-55. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/seguimiento-del-nino-con-hepatopatia-cronica-y-trasplante/>.
4. Guerrero Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
5. Ibáñez Pradas V, Cortés Cerisuelo M, Montalvá Orón E. Pediatric liver transplantation. *Cir Pediatr*. 2022; 35: 1-9.
6. Kathryn Smith S, Miloh T. Pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2022; 26: 521-35.
- 7*** Vimalasvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric liver transplantation: Selection criteria and post-transplant medical management. *Indian J Pediatr*. 2024; 91: 383-90.
- 8*** Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-Term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19: 798-825.
9. Ng V, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. For the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: Report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr*. 2012; 160: 820-6.
10. Andrés AM, López Santamaría M, Hernández F. Técnicas quirúrgicas. En: Paloma Jara, ed. *Tile Von Spain S.L.*; 2013. p. 799-819.
11. McLin V, Allen U, Bucuvalas J, Colledan M, Cuturi M-C, d'Antiga L, et al. Early and late factors impacting patient and graft outcome in pediatric liver transplantation: summary of an ESPGHAN monothematic conference. *JPGN*. 2017; 65: e53-9.
- 12.*** Hassan S, Ng VL, Aqul A. It takes a village: primary care of the pediatric liver transplant recipient. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31: 636-44.
- 13.** Vacunación en niños candidatos y receptores de trasplante hepático. En: Jara P, et al. *Manual de Trasplante Hepático Pediátrico*. Tile Von Spain S.L.; 2016. p. 123-35.
14. Suresh S, Upton J, Green M, Pham-Huy, Posfay-Barbe KM, Michaels MG, et al. Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018. *Pediatr Transplant*; 2019. p. 23.

15. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AMH, Calcaterra SM, Claria RS, et al. Long-term management of the liver transplant patient: Recommendations for the Primary Care Doctor. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1988-2003.
16. Vázquez Vázquez M, Hierro Llanillo L, Jara Vega P. Urgencias en el niño con trasplante hepático. En: *Urgencias en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.* Madrid: Ergon; 2011. p. 281-93.

Bibliografía recomendada

- Vimalesvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric liver transplantation: Selection criteria and post-transplant medical

management. *Indian J Pediatr.* 2024; 91: 383-90.

Revisión del panorama actual del trasplante hepático pediátrico, incluyendo las indicaciones, el momento de derivación para el trasplante, las técnicas quirúrgicas, los resultados y los problemas a largo plazo.

- Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpn SJ, Allen U, Green M, et al. Long-Term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19: 798-825.

Artículo en el que se abordan las indicaciones del trasplante y sus complicaciones. Se basa en una revisión de literatura mundial recientemente publicada sobre el tema, evaluación de políticas de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la experiencia de los autores en el tratamiento de niños con trasplante hepático.

- Hassan S, Ng VL, Aqul A. It takes a village: primary care of the pediatric liver transplant recipient. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31: 636-44.

Artículo cuyo objetivo es destacar aspectos clave en el cuidado del receptor de un trasplante pediátrico, involucrando a los pediatras de Atención Primaria y destacando su papel vital en la atención y tratamiento de esta población de pacientes.

Caso clínico

Acude a su consulta de Atención Primaria un lactante varón de 15 meses, con antecedente de trasplante hepático hace 7 meses por atresia de vías biliares sin restablecimiento del flujo. Presenta un cuadro de vómitos profusos, diarrea y dolor abdominal de 48 horas de evolución. Afebril. Ambiente epidémico familiar: hermano de 4 años con cuadro de gastroenteritis aguda, epidemia de rotavirus en la Escuela Infantil.

Exploración física: peso: 9 kg. TA: 100/65 mmHg; FC: 95 lpm; Sat O2: 97 %. Triángulo de evaluación pediátrica (TEP): alterado por afectación de la circulación (palidez mucocutánea y mucosas pastosas). Presenta un aceptable estado general, con leves datos de desnutrición. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, depresible, levemente doloroso a la palpación profunda de hipogastrio, con ruidos hidroaéreos aumentados, sin masas ni megalias. Sin signos de irritación peritoneal. Neurológico: normal.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Trasplante hepático: indicaciones y cuidados postrasplante

41. Indique la respuesta **INCORRECTA** respecto al trasplante hepático en edad pediátrica:
- Actualmente, la supervivencia es superior al 90 %.
 - La indicación más frecuente de trasplante en la infancia es el síndrome de Alagille y la colestasis intrahepática familiar.
 - En algunos casos, se puede recurrir al donante ABO incompatible.
 - El donante cadáver puede ser por muerte encefálica o en asistolia controlada.
 - La escasez de donantes se ha visto mitigada por la técnica *split* y el donante vivo.
42. ¿Cuál de las siguientes opciones sería una **CONTRAINDICACIÓN** para la realización de trasplante hepático?
- Enfermedad mitocondrial con afectación neurológica.
 - Hepatopatía crónica evolucionada que asocia síndrome hepatopulmonar.
 - Tumor hepático irreseccable sin extensión extrahepática.
 - Colangitis recurrente en colangiopatías.
 - Retraso grave del crecimiento.
43. Indique la respuesta **INCORRECTA** respecto a la inmunosupresión postrasplante hepático:
- Cuando se producen alergias múltiples o síntomas graves, está indicado el cambio a ciclosporina.
 - A partir del mes postrasplante, la dosis empleada de corticoides en estos pacientes es baja.
 - En caso de disfunción renal, se recomienda aumentar los niveles de tacrolimus.
 - Los protocolos de inmunosupresión en general incluyen tacrolimus, esteroides y, en los días 1 y 4 postrasplante, se administra basiliximab.
 - Una función hepática normal sin terapia inmunosupresora no descarta la presencia de daño histológico.
44. En todas las siguientes situaciones, **EXCEPTO EN UNA**, estaría indicado disminuir los niveles de tacrolimus por riesgo de aumento de los niveles sanguíneos:
- Tratamiento con fenitoína.
 - Tratamiento con azitromicina.
 - Diarrea.
 - Tratamiento con fluconazol.
 - Tratamiento con dosis elevadas de omeprazol.
45. Una de las siguientes afirmaciones respecto al síndrome linfoproliferativo (PTLD) tras el trasplante hepático es **INCORRECTA**:
- Son factores de riesgo la edad avanzada del receptor y la seronegatividad al trasplante.
 - Está en relación con la infección por virus Epstein-Barr.
 - La presentación clínica es muy heterogénea; se necesita un alto grado de sospecha.
 - Se divide en no destructivo, PTLD polimórfico y monomórfico y PTLD linfoma de Hodgkin clásico.
 - Son datos de alarma la respiración nasal, el ronquido o la diarrea.

Caso clínico

46. Indique cuál de las siguientes respuestas es **INCORRECTA** respecto al manejo de la gastroenteritis aguda en un paciente trasplantado hepático:
- Es importante evitar la depleción de volumen intravascular por el riesgo añadido de trombosis vascular del injerto.
 - Conviene ajustar los niveles de tacrolimus, ya que, en los cuadros que cursan con diarrea, disminuyen los niveles sanguíneos.
 - Tienen mayor riesgo de deshidratación y fallo prerrenal por la tubulopatía secundaria a los inmunosupresores.
 - A pesar de que la sospecha sea de un cuadro viral, en ocasiones, estará indicada la antibioterapia para evitar la translocación bacteriana.
 - En caso de fiebre asociada, el antitérmico más adecuado será el metamizol.
47. Señale la respuesta **INCORRECTA** respecto a los cuadros de vómitos y diarrea en el paciente trasplantado hepático:

- a. Ante la presencia de vómitos, recordar la posibilidad de obstrucción intestinal por bridas.
 - b. La exploración no suele reflejar el grado de deshidratación.
 - c. Los vómitos y la diarrea pueden subir los niveles de inmunosupresión.
 - d. Importante asegurar una adecuada hidratación, en ocasiones, mediante fluidoterapia intravenosa.
 - e. En caso de sospecha de obstrucción, se valorará la realización de una radiografía de abdomen en bipedestación.
48. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la vacunación de nuestro paciente y sus convivientes es CORRECTA?
- a. El hermano no puede recibir la vacuna de rotavirus por ser gemen vivo atenuado.
 - b. Es pronto para reiniciar el calendario vacunal tras el trasplante.
 - c. Los convivientes pueden y deben recibir todas las vacunas del calendario.
 - d. En otoño se recomienda vacunación antigripal al paciente y a la familia (se puede administrar a partir del mes postrasplante si coincide con epidemia de gripe).
 - e. No estará indicado revacunar en caso de anti-HBs negativo.



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



El Rincón del Residente



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: M. García Boyano*, M. Cid Sainz*,
P. Rodríguez Díaz**, I. Bulnes Rodríguez***

*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

**Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

***Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

¿Solo una cefalea?

B. Tomás Soldevilla*, C. Martín Sobrino*,
T. González Campillo**, P. Sánchez Ruiz**

*Residente de Pediatría. **Médico Adjunto de Pediatría.
Hospital General Universitario de Ciudad Real



Resumen

Una niña de 9 años, con sobrepeso y sin antecedentes significativos, presenta cefalea frontal opresiva de predominio matutino de dos semanas de duración. La exploración física es normal, pero se observa papiledema bilateral. No se asocian síntomas, como vómitos ni infecciones recientes.

Abstract

A 9-year-old girl with overweight and no significant medical history presents with a frontal, oppressive headache, predominantly in the morning, lasting for two weeks. The physical examination is normal, but bilateral papilledema is observed. No associated symptoms such as vomiting or recent infections are present.

Caso clínico

Una niña de 9 años con sobrepeso (IMC de 22,96 kg/m² [percentil 92]), sin antecedentes médicos de interés, presenta cefalea frontal opresiva, de predominio matutino, de dos semanas de evolución. La cefalea ha ocasionado algún despertar nocturno aislado y se acompaña de fotofobia y sonofobia leves, sin vómitos ni signos recientes de infección. La respuesta a los analgésicos habituales ha sido limitada. La exploración física general y neurológica es normal, con tensión arterial dentro de los valores esperados.

1. ¿Cuál de los siguientes es un signo de alarma de la cefalea?
 - a. Despertar nocturno.

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.10>

- b. Cefalea opresiva frontal.
 - c. Asociación de fotofobia, sonofobia y náuseas.
 - d. Mejoría con el descanso.
 - e. Ausencia de focalidad neurológica.
2. ¿Cuál de las siguientes no es una característica de la cefalea secundaria a hipertensión intracraneal?
 - a. Empeoramiento con el decúbito.
 - b. Empeoramiento con la defecación.
 - c. Escasa respuesta a analgesia convencional.
 - d. Empeoramiento con estímulos luminosos o sonoros.
 - e. Asociación de vómitos en escopetazo.

3. Se objetiva papiledema bilateral, que es confirmado por el Servicio de Oftalmología. Además, se comprueba que la agudeza visual en ambos ojos es del 100 %. La tomografía de coherencia óptica (OCT) revela un engrosamiento de las fibras del nervio óptico. ¿Qué prueba realizaría a continuación?
- Serología de meningococo.
 - Medición de la presión intracraneal mediante punción lumbar.
 - Prueba de imagen cerebral.
 - Potenciales evocados visuales.
 - PCR de SARS-CoV-2.
4. Se realiza una analítica general, que incluye hemograma, bioquímica y coagulación, sin hallazgos relevantes.

La paciente es ingresada y se lleva a cabo una angioRM cerebral, la cual no revela alteraciones significativas, salvo una asimetría en el drenaje venoso cerebral, que se considera un hallazgo incidental. No se observan signos de trombosis, ventriculomegalia ni otras anomalías que justifiquen una obstrucción al flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de imagen, ¿cuál es la siguiente prueba que debería realizarse?

- Determinación de amonio en sangre.
- Medición de la presión intracraneal mediante punción lumbar.
- TC cerebral.
- Prueba terapéutica con corticoides sistémicos.
- Electroencefalograma.

XII CURSO MIR

FUNDACIÓN F. PRANDI

28 de marzo de 2025 · Formato presencial



SEDE:
L'ORÉAL ESPAÑA
C/ Alcalá, 546,
28007 Madrid.

PATROCINADO POR:

LA ROCHE POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

www.sepeap.org

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: a. Despertar nocturno.

Comentario

El despertar nocturno es un signo clásico de alarma en cefaleas, típico de la hipertensión intracraneal (HTIC). En cualquier caso, un despertar nocturno aislado, como el que presenta nuestra paciente, no constituye un motivo de alarma por sí mismo, ya que también puede ocurrir en cefaleas de etiología benigna, como las secundarias a cuadros catarrales. La cefalea opresiva frontal y la ausencia de focalidad neurológica son características comunes de una cefalea tensional. La cefalea que asocia fotofobia, sonofobia, náuseas y síntomas vertiginosos es típica de la migraña común, por lo que no se considera un dato de alarma. La opción d puede generar dudas, ya que la mayoría de las cefaleas mejoran en alguna medida con el descanso. Sin embargo, las cefaleas tensionales son las que responden mejor al descanso, a menudo, incluso más que a los analgésicos habituales.

Pregunta 2. Respuesta correcta: d. Empeoramiento con estímulos luminosos o sonoros.

Comentario

El empeoramiento de la cefalea con estímulos luminosos y sonoros es característico de la migraña. Tanto el decúbito como las maniobras de Valsalva (como toser, orinar o defecar) aumentan la presión intracraneal (PIC), lo que agrava la cefalea. La cefalea por HTIC no responde a la analgesia convencional, precisando tratamiento específico. Aunque la tríada clásica de la HTIC (cefalea, vómitos y papiledema) no está siempre presente, los vómitos, típicamente proyectivos, matutinos y sin estar precedidos de náuseas, son uno de los signos más característicos de la HTIC.

Pregunta 3. Respuesta correcta: c. Prueba de imagen cerebral.

Comentario

Aunque la paciente no muestra claros signos de alarma en la anamnesis (el predominio matutino es el único dato de alarma estricto, el resto son menos evidentes y podrían corresponder a una migraña común), el papiledema es un indicador indirecto de HTIC. Su presencia justifica la realización de neuroimagen para descartarla, especialmente si hay clínica asociada, como en este caso⁽¹⁾. La resonancia magnética (RM) con estudio vascular es la prueba de elección, aunque si el plazo de tiempo para obtenerla no es razonablemente corto, podría realizarse TC con contraste. Ante signos sugerentes de HTIC, no se debe realizar una punción lumbar sin haber descartado previamente lesiones con efecto masa, debido al riesgo de herniación cerebral. El diagnóstico de meningitis no se realiza con serología, precisa de análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, la paciente no muestra signos clínicos de meningitis. Los potenciales evocados visuales no son una prueba de rutina, pero pueden ser útiles en casos de disminución de agudeza visual, como en la neuritis óptica. La cefalea en el contexto de una infección por SARS-CoV-2 suele responder a la analgesia convencional y, a menudo, se acompaña de síntomas respiratorios.

Pregunta 4. Respuesta correcta: b. Medición de la presión intracraneal mediante punción lumbar.

Comentario

Una vez descartadas las causas graves de HTIC, se puede plantear la medición invasiva de la presión de apertura del LCR mediante punción lumbar y utilización de manómetro. Las metabopatías pueden producir HTIC y edema cerebral, pero la paciente no presenta otra alteración a nivel sistémico y antes deberían descartarse otras patologías más prevalentes. Aunque el TC cerebral permite una mejor visualización de algunas entidades concretas (como hemorragias), la RM presenta una mayor sensibilidad en la mayoría de las patologías cerebrales. Los corticoides sistémicos, aunque pueden tener su utilidad en el tratamiento de la HTIC, por ejemplo, en el edema vasogénico inducido por lesiones con efecto de masa, no están indicados de rutina, especialmente en pacientes estables, con neuroimagen normal y en los que el proceso diagnóstico aún no se ha completado. Los cuadros de inicio agudo de HTIC pueden producir crisis epilépticas, pero no es el caso de la paciente que presentamos.

Evolución

Se realizó una punción lumbar sin incidencias, obteniendo una presión de apertura del LCR aumentada a 29 cmH₂O. Los resultados de la citobioquímica, el cultivo y la PCR múltiple del LCR no mostraron alteraciones. Como complicación, el paciente desarrolló una cefalea postpunción, que presentó una mejoría progresiva en los días siguientes. Ante la clínica compatible y el aumento de la presión de apertura del LCR, se confirmó el diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática (HII). Se inició entonces tratamiento con acetazolamida, con respuesta parcial, requiriendo asociación con furosemida para el adecuado control de los síntomas, lo que resultó en una mejoría de la cefalea y la resolución del papiledema.

Discusión

La PIC fluctúa fisiológicamente durante el día, y sus valores normales varían según la edad. Un aumento sostenido de la PIC produce el fenómeno de HTIC. Las causas de la HTIC son diversas e incluyen: procesos que generan un incremento del volumen cerebral, como lesiones ocupantes de espacio o edema cerebral de diferentes etiologías; aumento del volumen sanguíneo, que puede deberse a hipertensión arterial maligna u obstrucción del flujo venoso; aumento del volumen del LCR; y alteraciones en la relación entre contenido y continente, como la craneosinostosis^(2,3).

La presentación clínica de la HTIC varía según la causa y el tiempo de instauración. La cefalea es uno de los síntomas principales, característicamente matutina y exacerbada con maniobras de Valsalva, a menudo acompañada de despertares nocturnos. La tríada clásica de cefalea, vómitos (generalmente matutinos y proyectivos) y papiledema puede estar presente completa o parcialmente. En lactantes, puede producirse un aumento del perímetro cefálico o abombamiento de la fontanela. En casos graves, puede desarrollarse la tríada de Cushing (hipertensión arterial, bradicardia y patrón respiratorio irregular), lo cual es un signo de emergencia que indica un riesgo inminente de herniación cerebral. Además, la disminución del nivel de conciencia es

Tabla I. Criterios diagnósticos de la hipertensión intracraneal idiopática (HII)

Requeridos para el diagnóstico de HII	<p>A. Papiledema</p> <p>B. Examen neurológico normal (excepto por el papiledema y/o parálisis VI par craneal)</p> <p>C. Neuroimagen (RM cerebral con contraste) normal salvo por los signos indirectos de hipertensión intracraneal (HTIC)</p> <p>D. Composición normal del LCR</p> <p>E. Presión de apertura del LCR elevada: >25 cmH₂O en adultos y >28 cmH₂O en niños >8 años no sedados ni obesos (si no >25 cmH₂O, y en <8 años >20 cmH₂O)</p>
Diagnóstico de HII sin papiledema	<p>– Sin papiledema: el paciente debe cumplir los criterios B-E más parálisis uni- o bilateral del VI par craneal</p> <p>– Sin papiledema, sin parálisis del VI par: si cumplen, al menos, 3 de los siguientes criterios de neuroimagen (signos indirectos de HTIC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silla turca vacía • Aplanamiento de la cara posterior de los globos oculares • Aumento de los espacios periópticos, con o sin tortuosidad del nervio óptico • Estenosis del seno transversal
Diagnóstico definitivo de HII	Si se cumplen los criterios A-E
Diagnóstico probable de HII	Si el paciente cumple con los criterios A-D, pero la presión de apertura del LCR es menor a lo esperado

Fuente: Felipe A, Del Toro M. Hipertensión intracraneal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022; 1: 135-44.

otro signo de alarma, debido al descenso de la perfusión cerebral por el aumento de la presión del LCR^(2,4).

El diagnóstico de HTIC se fundamenta en una historia clínica detallada y una exploración neurológica completa. Es relativamente frecuente evidenciar alteraciones en la movilidad de los nervios oculomotores, especialmente en el VI y VII par, y menos típicamente en el IV. El fondo de ojo y la campimetría pueden revelar información importante, como la presencia de papiledema, que se observó en nuestra paciente, así como alteraciones en el campo visual^(2,5). Ante la sospecha de HTIC, es fundamental realizar pruebas complementarias, siendo la RM cerebral (preferiblemente con contraste para descartar trombosis de senos venosos) la más indicada; se reserva la tomografía computarizada para situaciones de emergencia o cuando no hay disponibilidad de RM⁽⁴⁾.

Tras descartar las causas potencialmente más graves, con una analítica de sangre normal, una presión arterial adecuada y estudios de neuroimagen sin alteraciones, se puede considerar la medición invasiva de la PIC mediante punción lumbar y análisis de la presión de apertura del LCR con manómetro, lo que es esencial para el diagnóstico de HII, como se realizó en nuestra paciente^(2,6). El valor normal de presión

de apertura del LCR en niños es inferior a 20 cmH₂O, y se considera patológica por encima de 28 cmH₂O en decúbito lateral (25 cmH₂O en adultos)⁽⁷⁾. Los criterios diagnósticos de la HII se encuentran en la tabla I.

Aunque el mecanismo de la HII es desconocido, se sospecha que está relacionado con alteraciones en la dinámica del LCR. Su mayor incidencia se produce en mujeres con sobrepeso en edad reproductiva; sin embargo, en Pediatría esta asociación se limita a niñas postpuberales. A pesar de ser poco frecuentes y de tener una fisiopatología poco conocida, existen causas que podrían provocar HII (*pseudotumor cerebri* secundario), como el déficit de vitamina A, el uso de ciertos fármacos (p. ej.: AINEs, tetracilinas, retinoides), el lupus eritematoso sistémico o el hipoparatiroidismo^(2,4,8).

El tratamiento busca el alivio sintomático y la prevención de la atrofia del nervio óptico que podría resultar de una HTIC mantenida. La reducción de peso en pacientes con obesidad será una de las piedras angulares del tratamiento. La terapia farmacológica consiste en el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida (como fue el caso de nuestra paciente) o el topiramato, ya sea en monoterapia o combinados con diuréticos de asa. Durante su uso es recomendable la monitorización de electrolitos y del equilibrio ácido-base, precisando, en ocasiones, la suplementación con potasio o bicarbonato. El uso de corticoides sistémicos en ciclos cortos, en adición a la acetazolamida, se reserva para pacientes con compromiso visual severo en el momento del diagnóstico^(2,4). Hasta un 20 % de los pacientes pueden sufrir una recaída en los tres años posteriores al diagnóstico, por lo que precisan un seguimiento cercano y multidisciplinar⁽⁴⁾.

Palabras clave

Cefalea; Hipertensión intracraneal; Papiledema; Seudotumor cerebral.

Headache; Intracranial hypertension; Papilledema; Pseudotumor cerebri.

Bibliografía

- Sánchez A, Muñoz S, Arruga J. Protocolo diagnóstico-terapéutico del papiledema. *Annals d'Oftalmología.* 2010; 18: 138-47.
- Felipe A, Del Toro M. Hipertensión intracraneal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022; 1: 135-44.
- Álvarez N, González A, Málaga I. Cefalea en el niño y el adolescente. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022; 1: 115-24.
- Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 1986-93.
- Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol.* 2017; 66: 32-43.
- Grasa C, Oros M, Lapuente R, Ballesteros M, Zafra M. Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico. Varón con cefalea y diplopía. *Pediatr Integr.* 2013; XVII: 525-8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-09/caso-clinico-mir-haz-tu-diagnostico-varon-con-cefalea-y-diplopi/>.
- Aguado del Hoyo A, Sánchez Pérez M, Ruiz Martín Y. Neuroimagen infantil. En: Verdú A, García A, Arriola G, Martínez B, Aguilera S, De Castro P. *Manual de Neurología Infantil.* 3ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2024. p. 92-102.
- García P, De Castro FJ, Asensio JF, Paniagua JC, Framiñán A. Hipertensión intracraneal idiopática, caso clínico: hallazgos en RM y revisión de la literatura. *Rev chil radiol.* 2005; 11: 138-41.

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Neuropatía periférica progresiva y simétrica en un adolescente

B. Servitje Verdaguer*, R. Pérez Moreno*,
G. Olivé Cirera**, R. Conti Degiorgis***

*Residente de Pediatría. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

**Facultativo Especialista en Pediatría. Departamento de Neurología
Pediatría. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Unidad de Investigación
en Neuroinmunología Pediátrica, Institut de Recerca Biomèdica August Pi i
Sunyer. Barcelona. ***Facultativo Especialista en Pediatría. Departamento de
Infectología Pediátrica, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. Barcelona



Resumen

Exponemos el caso de un niño de 13 años que consultó en varias ocasiones en Urgencias por dolor en los pies bilateral, de características urentes y fluctuantes, con mala respuesta a la analgesia oral, que progresó hasta presentar una distribución en guante y calcetín.

Abstract

We present the case of a 13-year-old boy who consulted several times in the Emergency Department for bilateral foot pain that was burning and fluctuating in nature, with a poor response to oral painkillers. The condition progressed to a stocking-glove distribution.

Caso clínico

Un niño de 13 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, acudió a Urgencias quejándose de dolor urente en ambos pies, fluctuante, con varias exacerbaciones diarias de minutos de duración. El dolor había comenzado 24 horas antes. Había sido diagnosticado de bronconeumonía 3 días antes y estaba recibiendo tratamiento con salbutamol inhalado y azitromicina oral. En el momento de la visita, no presentaba fiebre ni ningún otro síntoma asociado, salvo tos residual.

Las constantes vitales eran normales. El examen musculoesquelético no mostró alteraciones, y la exploración neurológica era asimismo normal. No se encontraron tampoco otros hallazgos físicos de interés.

Se realizó una analítica, en la cual no se observaron alteraciones en los parámetros solicitados (hemograma, ionograma, equilibrio ácido-base, perfil hepático, perfil renal, creatinafosfocinasa (CPK), coagulación, VSG y PCR).

En Urgencias, se administró analgesia endovenosa (paracetamol), con eficacia parcial.

El paciente consultó en Urgencias en dos ocasiones más, el tercero y el sexto día de clínica, debido a la progresión de los síntomas, con dolor de distribución en guante y calcetín, además de parestesias en la misma localización. Refería que el dolor mejoraba con frío local, empeoraba con el calor y con el contacto con el agua, y respondía parcialmente a

analgesia convencional. El quinto día de clínica se repitió la analítica, que también resultó normal.

1. ¿Qué tipo de neuropatía sugiere la clínica del paciente?
 - a. Mononeuropatía múltiple de fibra fina.
 - b. Mononeuropatía múltiple de fibra gruesa.
 - c. Polineuropatía de fibra fina.
 - d. Polineuropatía de fibra gruesa.
 - e. Neuropatía mixta.
2. ¿Cuáles de las siguientes entidades clínicas es más compatible con el cuadro clínico descrito?
 - a. Neuropatía diabética.
 - b. Neuropatía de causa infecciosa.
 - c. Síndrome de Guillain-Barré.
 - d. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
 - e. Neuropatía por déficit de vitamina B₁₂.
3. Teniendo en cuenta la sospecha clínica principal, ¿cuál de las siguientes opciones es menos correcta en el manejo del caso?
 - a. Retirada de salbutamol y azitromicina.
 - b. Prescripción de gabapentinoides o antidepresivos tricíclicos.
 - c. Analítica de sangre y pruebas de detección microbiológica.
 - d. Seguimiento ambulatorio.
 - e. Electromiograma y biopsia neural.

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.11>

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: c. Polineuropatía de fibra fina.

Comentario

Una neuropatía que afecta a un solo nervio es una mononeuropatía, como podría ser el síndrome del túnel carpiano o el síndrome del canal de Guyon, mientras que una neuropatía que afecta a más de un nervio puede ser una polineuropatía o una mononeuropatía múltiple. La diferencia entre estas dos entidades radica en que la polineuropatía se considera un proceso difuso que implica diferentes nervios, generalmente distales y de manera simétrica y progresiva, mientras que la mononeuropatía múltiple es un proceso que afecta a varios nervios en distintas localizaciones, habitualmente de manera secuencial y con asimetría anatómica⁽¹⁻³⁾.

Las fibras gruesas (fibras A-alfa) se encargan de las funciones motoras, vibratorias y propioceptivas, de modo que su lesión supone debilidad muscular, pérdida de reflejos profundos y alteración de la percepción de vibración y posición. Por el contrario, las fibras finas (fibras A-delta y fibras C) se encargan de las funciones autonómicas y de la percepción del dolor y la temperatura; por lo tanto, su afectación implica dolor característicamente urente, parestesias y alteración de la percepción térmica, además de disfunción autonómica en algunos casos, con función motora y reflejos osteotendinosos preservados^(1,2,4).

La presentación clínica suele ser suficiente para diferenciar el tipo de neuropatía. Por la distribución distal y simétrica, en guante y calcetín, además de las características neuropáticas del dolor y la preservación de la fuerza y los reflejos, la clínica del paciente sugiere una polineuropatía de fibra fina^(1,2).

Pregunta 2. Respuesta correcta: b. Neuropatía de causa infecciosa.

Comentario

De entrada, se pueden descartar la neuropatía diabética y la neuropatía por déficit de vitamina B₁₂, ya que tanto la ausencia de antecedentes patológicos y de otras manifestaciones clínicas asociadas, como el curso agudo de la enfermedad del paciente son incongruentes con estos diagnósticos^(2,5).

En segundo lugar, la opción de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es incompatible con el caso. Esto es así, dado que, si bien es cierto que se presenta como una neuropatía distal simétrica con debut frecuente en la infancia (generalmente, en las dos primeras décadas de la vida), se trata de una enfermedad hereditaria con predominio de la afectación motora por encima de la sensitiva, que cursa con deformidad progresiva de los pies y alteración de la marcha⁽⁵⁾.

Además, aunque es cierto que la enfermedad del paciente comparte algunos datos clínicos con el síndrome de Guillain-Barré, como el hecho de ser una polineuropatía aguda simétrica y progresiva, el cuadro clínico del paciente no es concordante con este diagnóstico: el síndrome de Guillain-Barré se presenta con síntomas motores, arreflexia ascendente y, en ocasiones, con ataxia⁽⁵⁾.

En último lugar, la neuropatía secundaria a infección es una entidad causada principalmente por VHB, VHC, VIH,

lepra o sepsis grave, aunque también se ha descrito en asociación con otros microorganismos (VEB, VHS, VVZ, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de la rubéola, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), y normalmente se presenta como una polineuropatía de fibra fina, con gravedad variable⁽⁵⁻⁷⁾.

Por otro lado, la neuropatía secundaria a fármacos se asocia comúnmente con antirretrovirales, estatinas o quimioterapia, pero, en algunos casos, se ha relacionado con flecainida y con antibióticos. En este caso, sería otra posibilidad compatible, descrita para azitromicina y salbutamol, aunque muy infrecuente⁽⁵⁾.

El antecedente de neumonía atípica en un adolescente, junto con la presentación clínica descrita, llevó a sospechar la posibilidad de una infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Se ha descrito que aproximadamente el 5 % de las infecciones por esta bacteria en pacientes hospitalizados cursan con manifestaciones neurológicas, con un espectro muy variable, que va desde manifestaciones leves del sistema nervioso periférico hasta encefalitis graves⁽⁷⁻⁹⁾.

Pregunta 3. Respuesta correcta: e. Electromiograma y biopsia neural.

Comentario

Una neuropatía periférica de inicio agudo es una patología infrecuente en Pediatría, que puede ser una manifestación de una patología subyacente grave, por lo cual debe ser orientada etiológicamente y seguida para observar su evolución^(2,3). En este caso, debido a la clínica leve y la ausencia de signos de alarma (dolor sin respuesta a analgésicos, debilidad muscular progresiva y ascendente, alteración de la marcha, incoordinación para la deglución, afectación de la musculatura respiratoria o inestabilidad clínica), no habría criterios de hospitalización, por lo que se debería optar por un seguimiento ambulatorio estrecho⁽¹⁰⁾.

La indicación de realizar una analítica de sangre no es inadecuada, ya que permite descartar algunas causas de neuropatía periférica grave (hiperglucemia, déficits vitamínicos, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal). Además, las pruebas de detección microbiológica dirigidas son útiles si se sospecha una neuropatía secundaria a una infección, como en este caso.

La retirada de salbutamol y azitromicina también es una medida prudente, dado que ambos se han asociado con neuropatía periférica. Al mismo tiempo, el tratamiento sintomático del dolor neuropático con gabapentinoides o antidepresivos tricíclicos es adecuado.

Finalmente, el electromiograma podría plantearse de manera ambulatoria, ya que ayuda a clasificar la polineuropatía en axonal o desmielinizante y, por lo tanto, puede acotar el diagnóstico diferencial y modificar la actitud terapéutica. Sin embargo, la biopsia de nervio es excepcional en Pediatría y no estaría indicada en este paciente, ya que se reserva para casos de neuropatía grave y persistente sin orientación etiológica^(3,10).

Evolución

Se finalizó el tratamiento con azitromicina, dado que ya había completado la pauta, y se suspendió el tratamiento con

salbutamol. La detección microbiológica de *Mycoplasma pneumoniae* fue positiva mediante serología (IgM positiva), por lo que se consideró esta infección como la causa más probable de la neuropatía del paciente. Se pautó gabapentina para el manejo del dolor, junto con analgesia convencional, y se acordó seguimiento ambulatorio con Neurología Pediátrica.

Durante el seguimiento, no se observó progresión de la sintomatología ni cambios en el examen neurológico. El paciente refirió buena adherencia terapéutica durante la primera semana, con abandono posterior de la medicación ante la desaparición completa de los síntomas. No se indicaron otros estudios complementarios. Se acordó seguimiento ambulatorio con el pediatra de referencia, con buena evolución y sin otros síntomas hasta el momento actual.

Discusión

La neuropatía periférica adquirida es una condición con una incidencia desconocida en Pediatría, aunque muy infrecuente^(1,3). Se presenta clínicamente con pérdida sensitiva y/o motora, y se puede asociar a síntomas positivos (dolor urente, parestesias, etc.). Actualmente, las propuestas fisiopatológicas se pueden resumir en tres teorías: el daño neural directo, el daño neural indirecto, a través de mecanismos inmunológicos, y el daño vascular^(2,7). Aun así, el mecanismo patogénico no está bien establecido, pero se postula que probablemente sea multifactorial.

El conjunto de posibilidades etiológicas es muy amplio, dado que se trata de un cuadro clínico que ha sido relacionado con múltiples condiciones. Las causas más frecuentes de neuropatía periférica adquirida son: las enfermedades sistémicas (diabetes, hipotiroidismo, celiacía, insuficiencia renal, tumores, etc.), los fármacos (antimicrobianos, quimioterápicos, etc.) y las toxinas (arsénico, plomo, mercurio, etc.). Sin embargo, también deben considerarse otras posibilidades, como las infecciones (borreliosis, enfermedad de Chagas, lepra, difteria, rabia, etc.), las neuropatías inflamatorias (síndrome de Guillain-Barré o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), las enfermedades reumáticas (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, granulomatosis con poliangeítis, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Sjögren, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, etc.) y otras enfermedades^(1-3,10).

En la orientación diagnóstica, la herramienta más útil es una buena anamnesis, acompañada de un examen físico completo y exhaustivo en búsqueda de signos acompañantes. Las pruebas complementarias se deben pedir de forma razonada y secuencial, según la sospecha clínica. El electromiograma es un estudio muy útil en la mayoría de casos^(3,10).

El tratamiento y el pronóstico dependen, evidentemente, de la condición subyacente que cause la neuropatía periférica, con un rango extenso de posibilidades, que va desde la resolución completa de los síntomas sin intervención terapéutica, especialmente en casos de infecciones, hasta pronósticos más adversos y la necesidad de tratamiento intensivo, como en enfermedades sistémicas graves^(1,2).

Nuestro caso es relevante, debido a que la polineuropatía periférica que presentaba el paciente afectaba exclusivamente la sensibilidad, sin compromiso motor, lo cual es infrecuente

y se asocia con un mejor pronóstico^(3,4). Esto se debe a que la tasa de resolución sintomática es más alta en los casos con afectación sensitiva únicamente, y los signos de alarma que requieren un manejo más agresivo en las neuropatías periféricas suelen estar relacionados con el compromiso motor.

Además, resulta de interés por estar en probable relación con *Mycoplasma pneumoniae*, descrita como causa de neuropatía periférica, pero de manera mucho menos frecuente en comparación con otros microorganismos, como *Borrelia burgdorferi*, *Trypanosoma cruzi* o *Mycobacterium leprae*^(2,7-9). Se consideró esta posibilidad, tanto por la edad del paciente y por su antecedente de neumonía atípica como por el contexto epidemiológico actual, lo cual remarca la importancia de la anamnesis y del diagnóstico diferencial completo en cuadros clínicos como el presente.

Tanto la afectación puramente sensitiva como la sospecha de causa infecciosa, se pueden plantear como datos que permiten tratar el cuadro de manera expectante en un primer momento, sin realizar pruebas complementarias que sí que se indican en otros casos, como el electromiograma, además de poder optar por seguimiento ambulatorio estrecho, sin necesidad de ingreso ni de medidas terapéuticas invasivas. Aun así, hay que tener en mente que la polineuropatía periférica adquirida sensitiva requiere un buen diagnóstico diferencial y una alta sospecha clínica, especialmente en caso de síntomas progresivos o de signos de alarma⁽¹⁰⁾.

Palabras clave

Neuropatía periférica; *Mycoplasma pneumoniae*; Neumonía atípica.

Peripheral neuropathy; *Mycoplasma pneumoniae*; *Atypical pneumonia*.

Bibliografía

1. Barrell K, Smith AG. Peripheral neuropathy. *Med Clin North Am*. 2019; 103: 383-97.
2. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020; 102: 732-9.
3. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral neuropathy: A practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90: 940-51.
4. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 934-44.
5. Wilmshurst JM, Ouvrier RA, Ryan MM. Peripheral nerve disease secondary to systemic conditions in children. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1756286419866367.
6. Boegle AK, Narayanaswami P. Infectious neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2023; 29: 1418-43.
7. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and treatment of neurologic diseases associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2751.
8. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol*. 2009; 41: 159-66.
9. Smith R, Eviatar L. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: diverse spectrum of diseases. A report of six cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000; 39: 195-201.
10. Siao P, Kaku M. A clinician's approach to peripheral neuropathy. *Semin Neurol*. 2019; 39: 519-30.



Viviendo el futuro de la pediatría... hoy

El objetivo de este nuevo apartado es realizar entrevistas a servicios, secciones, grupos de trabajo, responsables, etc., que lleven a cabo proyectos novedosos para mejorar la asistencia y humanización de la atención pediátrica, cómo se han desarrollado y cómo se puede acceder a ellos o implantarlos en otros Centros de AP u hospitales.

Entrevista a “Yo Cuento”, un laboratorio teatral con chicos y chicas con enfermedad neurológica: “el arte como tratamiento”

*Entrevistador: Jose A. Soler Simón
Entrevistados: Elena González Alguacil
y Víctor Soto Insuga*

El arte es una forma distinta y hermosa de canalizar emociones y sentimientos, especialmente en personas que padecen enfermedades. Muchos son los ejemplos en la literatura, la pintura, la música y las artes escénicas de personas que exteriorizan y comparten sus experiencias relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, pocas veces tenemos la oportunidad de conocer de primera mano cómo trabajan, su desarrollo artístico, los niños que padecen enfermedades crónicas. Esto es lo que, desde el año 2021, los neuropediatras Víctor Soto y Elena González, del hospital Niño Jesús (Madrid), junto con Lucía Miranda (directora teatral y dramaturga, *CrossBorder Project*) e Inés Enciso (gestora cultural), organizan con niños y niñas con enfermedades neurológicas. *Yo Cuento* es un laboratorio teatral, un medio para dar voz y visibilidad a un grupo de niños y niñas que tienen mucho que contarnos.

Pregunta: Buenos días, Víctor y Elena, ¿nos podéis contar cuándo y cómo nació el proyecto?

Respuesta: Este proyecto empezó más como un plan. Como es habitual, nace de cosas que ocurren a tu alrededor y que prenden si estás atento. En una guardia, conocimos en la urgencia a un chico que se llama Javier. Javier tiene una enfermedad neurológica progresiva que cursa con epilepsia-hemiparesia y migrañas muy incapacitantes con tal grado de dolor que necesita una perfusión de lidocaína. Pues bien, le conocimos esperando a ingresar en Urgencias, y estando “tirado” en la cama por la cefalea, nos dio una tarjeta suya en la que aparecía su cuenta de Instagram para que la gente pudiera ver los espectáculos de magia que él hacía. Su madre me contó que en sus ingresos hospitalarios permanecía en la cama con un dolor de cabeza horrible, pero que solo salía de la cama cuando iba al teatro (del hospital Niño Jesús) a hacer algún truco de magia para los niños ingresados. Nosotros sabíamos que ahí había un plan, “algo” que teníamos que hacer. Sabíamos que, en neurología infantil, hay una parte en la atención a



los pacientes que tiene que ver con el estado de ánimo y la motivación a la que no estábamos llegando, y éramos conscientes de que nos faltaba algo, una chispa, un motor, que hiciera que pudiéramos atenderles de forma global. Y Javi nos estaba apuntando claramente la pista: el desarrollo artístico tenía que formar parte del abordaje terapéutico de estos chicos.

Pregunta: ¿Seguisteis algún modelo para su creación?

Respuesta: Pues no teníamos ningún modelo. Desde hacía años, hacíamos en el hospital alguna obra de teatro en la que participábamos varios servicios (del hospital) y algunos niños ingresados o que veíamos en consulta. Ellos siempre participaban, pasara lo que pasara, y a los niños les gustaba actuar. Y ahí había una magia, una fuerza, algo que sabíamos que funcionaba, pero que no sabíamos canalizar. Así que fuimos a buscar a gente que hace magia de verdad (aparte de Javier). Entonces, contactamos con la madre de otro paciente que seguimos en consulta con una enfermedad neurológica, la madre de Mateo, que yo creo que es uno de los personajes principales de esta historia. Y conocimos a Inés Enciso, gestora cultural y pionera en el desarrollo de proyectos inclusivos en cine y teatro de nuestro país. Nosotros le planteamos esta idea; teníamos una necesidad, y es que los chavales con enfermedad neurológica tienen muy poco acceso al ocio, con una incapacidad de poder desarrollarse de manera artística

y de poder contar su historia, y creíamos que el teatro podía ayudar. Y así se lo planteamos. En dos semanas tuvimos un proyecto que era la unión de dos mundos: la medicina y el arte. Queríamos intentar hacer un “laboratorio teatral” en el que los actores fueran los propios chavales, y lo iban a llevar a cabo con los profesionales que merecían, es decir, con profesionales de la dramaturgia, de las artes escénicas, “arte-educadores” y directores de teatro profesionales. De esta forma, cada dos martes, a lo largo de un año, les iban a dar clases de teatro e iban a recoger sus historias, las cuales no se suelen contar (*suelen ser personajes secundarios de sus vidas*, como nos dijo algún padre). La verdad es que la idea era tomarnos en serio que se merecían tener un lugar donde “contar”, por lo que la mejor forma era con profesionales: profesionales de las artes escénicas, enseñando teatro, y profesionales de la medicina, aprendiendo nuevas formas de relacionarnos. Y para contar todo eso que se estaba generando, conocimos a Lucía Miranda, la cuarta pata de esta mesa, una de nuestras mejores dramaturgas y directoras teatrales actuales, que organizó, a partir de estas clases, una obra de teatro el primer año (El Circo Parifón, 2022), y es quien coordina desde entonces toda la parte artística. Necesitábamos, además, la complicidad de gente que se creyera esto y supiera lo importante que es, porque esto es un proyecto que nace muy pegado a la tierra. Y por eso, las doctoras Anna Duat y María Luz Ruiz-Falcó, nuestras dos jefas de neurología, nos abrieron las puertas y nos dijeron “adelante”.

Pregunta: Esta historia es conmovedora... ¿Qué queráis conseguir en la atención al paciente pediátrico?

Respuesta: El desarrollo artístico de los niños con enfermedad neurológica consigue una mejora en determinados aspectos. Lo vimos el primer año, y el segundo año hicimos un estudio *ad hoc* mediante escalas de neuropsicología para medir el antes y el después de la actividad. Pasamos escalas de calidad de vida, autoestima, ansiedad y sociabilidad, y vimos que, de forma estadísticamente significativa, los 20 chicos que hicieron el laboratorio teatral, al final del año, habían mejorado el estado de ánimo, su bienestar emocional, la calidad de vida y aspectos de comunicación, como la resolución de conflictos. No hay nada más científico que el arte. Por eso, queríamos medir el impacto de forma objetiva para poder validar y demostrar que era una terapia real y eficaz, muy lejos de la pseudociencia. Eso era lo que buscábamos y lo que hemos conseguido medir.

Pregunta: ¿Por qué lo considerarías necesario?

Respuesta: Porque la medicina llega hasta donde llega y necesitamos algo más que ofrecer para conseguir un manejo holístico del paciente. Y hay tanto en lo que podemos meternos como médicos... Por ejemplo, hace dos años hicimos un extra: aparte de este proyecto, queríamos trabajar la estigmatización de la enfermedad neurológica. Por eso, desde el mismo proyecto de “Yo Cuento”, creamos un grupo aparte que se llama *Sin Banquillos*, cuyo objetivo es reducir el estigma en los pacientes con epilepsia. Durante tres meses juntamos a 10 chicos con epilepsia que cuentan sus historias a otros 10 chicos sin epilepsia, y mediante sesiones de teatro colectivo comparten sus vivencias. De todo eso, se hizo una dramaturgia que se representó mediante un formato de teatro-foro ante más de 300 personas en la Escuela Libre de Enseñanza. Esta vez se evaluó el impacto entre el público antes y después de la representación. Se demostró que el 95 % de las personas del público reconocían que había mejorado su conocimiento acerca de la epilepsia; después, tenían menos estigma

hacia la enfermedad y se sentían “más preparados para atender una crisis epiléptica” tras ver la obra.

Pregunta: ¿En qué tipo de hospitales del ámbito nacional/comunitario sería oportuno que existiera?

Respuesta: El objetivo siempre ha sido poder crear una nueva herramienta replicable. Demostrar que el desarrollo artístico de los pacientes con enfermedad neurológica mediante las artes escénicas produce una mejoría en ciertos aspectos clínicos, y creemos que tenemos la evidencia científica como para decir que es una técnica validada, igual que otras técnicas basadas en arte (como la musicoterapia). La idea ahora es que esto lo use quien quiera, escribiendo la metodología del proyecto y que se pueda replicar. Ya lo hemos contado en varios hospitales, tanto en España como fuera (en Uruguay se llama el *Efecto Mariposa*).

Pregunta: Nos quedamos entonces esperando esa metodología para poder replicarlo, ¿no? Y otra pregunta, algo que quizá interese mucho a los lectores, ¿es posible participar de forma activa en vuestro proyecto?

Respuesta: Siempre se puede participar. Y lo que realmente esperamos es que esto prenda la mecha en otros hospitales, que cada uno pueda desarrollarlo en su ámbito. Un aspecto fundamental es que la mejora se produce, no solo en los chavales, sino también en los médicos y los artistas que lo desarrollan. Esta sinergia la vemos en nosotros mismos; por ejemplo, somos conscientes de que tras cuatro años hemos mejorado muchísimo la capacidad de escucha, de relación y de comprensión de las historias que nos cuentan nuestros pacientes y sus familiares. De hecho, la idea, en los próximos años, es crear la figura del mediador artístico en los hospitales, para organizar y mejorar la forma de medir estas técnicas. Pero, por favor, visitadnos en nuestra página web: <https://yocuentoteatro.com> e Instagram.

Pregunta: Si pudieras volver al principio, ¿harías algo de otra forma?

Respuesta: No creemos. De hecho, es que pensamos que estamos “en el principio”. Que esto acaba de empezar. Tuvimos la suerte de encontrar a dos personas que hacen magia, como son Lucía Miranda e Inés Enciso. Pero estamos convencidos de que hay más. Que hay muchas personas con ganas de colaborar y crear. Por eso, para poder hacer algo terapéutico con arte, hay que buscar a los profesionales, a los que se dedican a ello. Al igual que no mandaríamos a operar a nadie con una persona que ha visto un tutorial sobre operaciones en Internet, si queremos generar un impacto real mediante intervenciones artísticas, debemos aliarnos con gente que sepa de esto. Y de verdad que lo raro es que no hayamos generado antes esta sinergia arte-medicina. Hay muchísima gente del mundo del arte que quiere apoyar en la mejora de la salud de los niños con enfermedades neurológicas. Es solo abrir las puertas.

Pregunta: Ya para terminar, ¿cómo os definiríais?

Respuesta: Nos definiríamos como “aquellos que creemos en una sociedad diversa, que necesita que todo el mundo pueda contar sus historias”. Somos unos convencidos de la revolución de los márgenes.

Muchas gracias por esta entrevista, y mucha suerte.
¡Os veremos en los escenarios!



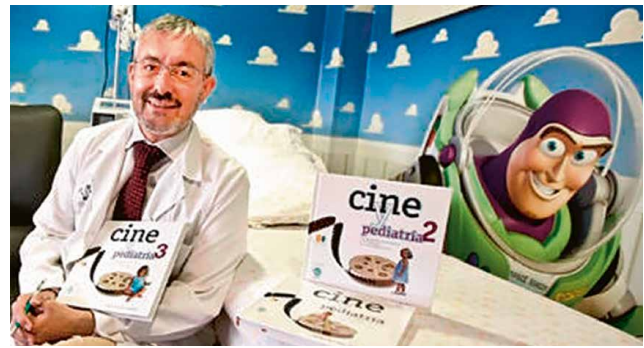
Terapia cinematográfica en la infancia y adolescencia

Pediatría Integral inicia esta nueva sección para poner en relación la ciencia (pediátrica) con el arte (cinematográfico), y hacer del séptimo arte un instrumento más para cimentar la arteterapia en nuestro día a día. El objetivo, es prescribir películas de cine que todo pediatra pudiera ver para mejorar en ciencia y conciencia en nuestra práctica clínica habitual, tanto en temas médicos como sociales. Prescribir películas argumentales bajo la observación narrativa para extraer todas las emociones y reflexiones posibles. Para ser mejores médicos pediatras. Y, quizás, por qué no, para ser mejores personas.

Prescribir películas para entender el embarazo y parto

J. González de Dios

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Alicante. Autor del proyecto "Cine y Pediatría"



El embarazo y parto en el mundo

El embarazo y el parto son procesos profundamente humanos y universales que, aunque son compartidos por mujeres de todas las culturas y regiones, están moldeados por las realidades sociales, económicas, políticas y culturales de cada contexto. Y en cuya comprensión y abordaje cabe considerar los siguientes puntos:

- El embarazo y parto como experiencia universal y diversa. Y ello porque, a pesar de ser un fenómeno biológico universal, el embarazo y el parto se viven de manera única según el lugar, la cultura y las creencias. En algunas comunidades, el embarazo está rodeado de rituales, tabúes y tradiciones que buscan proteger a la madre y al bebé, mientras que en otras se ve como un proceso más clínico y médico.
- El embarazo y parto como marcador de desigualdades en salud materna. Las estadísticas muestran profundas desigualdades en la atención al embarazo y al parto. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las mujeres en países de ingresos bajos y medios se enfrentan a mayores riesgos de complicaciones y mortalidad materna y neonatal debido a la falta de acceso a atención médica de calidad, infraestructuras adecuadas y personal capacitado. Mientras que en algunos lugares las mujeres pueden elegir entre diferentes métodos de parto, en otros no tienen acceso a servicios básicos como una consulta prenatal.
- El embarazo y parto como impacto emocional y psicológico. Porque el embarazo y el parto no son solo eventos físicos, sino también transformaciones emocionales y psicológicas. Sin embargo, en muchas partes del mundo, las mujeres se enfrentan a presiones sociales o familiares que minimizan sus emociones, especialmente en contextos donde ser madre es visto como una obligación más que una elección.
- El parto respetado vs. parto medicalizado. Es un debate que está sobre la palestra desde hace mucho tiempo. Porque en algunos países existe una creciente tendencia hacia el parto respetado, que prioriza los deseos de la mujer, su comodidad y la conexión con su cuerpo y su bebé. En contraste, en otros contextos, el parto está excesivamente medicalizado, con cesáreas innecesarias o procedimientos invasivos que pueden afectar la experiencia de la madre.
- El papel de la comunidad y la familia en el embarazo y parto. En muchas culturas, el embarazo y el parto son eventos comunitarios en los que las familias y las comunidades tienen un papel activo en el cuidado de la madre. Esto puede ser un apoyo vital, pero también puede ser una fuente de estrés si las expectativas sociales son abrumadoras.
- El embarazo y parto ante los desafíos en diferentes partes del mundo. Desafíos contemporáneos en relación con la migración y desplazamiento, con el avance de la tecnología en beneficio de la salud materna y fetal o el impacto en el acceso a servicios básicos en zonas vulnerables.

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.12>

En la mayoría de los lugares del planeta Tierra, el embarazo no es una elección, sino una obligación. Y, desafortunadamente, la muerte materna se percibe como un hecho natural. Todavía queda mucho por hacer para alcanzar los ocho Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), fijados en el año 2000 por los 189 países miembros de las Naciones Unidas, y que son problemas de la vida cotidiana que se consideran graves y/o cruciales: 1) erradicar la pobreza y el hambre; 2) lograr la enseñanza primaria universal; 3) promover la igualdad de género y la autonomía de la mujer; 4) reducir la mortalidad infantil; 5) mejorar la salud materna; 6) combatir el VIH/SIDA, el paludismo y otras enfermedades; 7) garantizar la sostenibilidad del medio ambiente; y 8) fomentar una alianza mundial para el desarrollo. De ellos, el quinto objetivo es “mejorar la salud materna” y marca dos metas claras: reducir un 75 % la tasa de mortalidad materna entre 1990 y 2015; y lograr para 2012 el acceso universal a la salud reproductiva.

Pero la lucha contra la mortalidad materna se ha estancado desde 2015. Al ritmo actual, la humanidad tardará 55 años en lograr el objetivo fijado de reducir el número de muertes a lo establecido por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en sus ODM. Y es que, según la ONU en un comunicado del año 2023, cada dos minutos muere una mujer en el mundo por problemas en el embarazo o el parto⁽¹⁾. Estos nuevos datos muestran importantes retrocesos para la salud materna en muchas partes del mundo y subrayan que persisten enormes disparidades en el acceso a la atención de salud.

Porque cada día nacen en el mundo más de 350.000 niños y niñas. Y cada año se producen cerca de 300.000 muertes maternas en todo el mundo en relación con el embarazo y el parto. El número promedio anual de nacimientos durante un año por cada 1.000 habitantes (también conocida como tasa bruta de natalidad) está liderado en la última década por los países del Tercer Mundo, siendo los 10 primeros puestos para estos países de África: Níger (50 nacimientos por 1.000 habitantes), Uganda (47), Malí (45), Zambia (44), Burkina Faso (43), Etiopía (43), Somalia (42), Burundi (41), Malawi (40) y Congo (40). En esta lista de nacimientos, el primer país de Asia es Afganistán (39), el primer país de América es Guatemala (26) y el primer país de Europa es Irlanda (16). Y los países con menores tasas de natalidad se sitúan en algunos países asiáticos (Taiwán, Corea del Sur y Singapur) y algunos países mediterráneos (Italia, España y Portugal). No es difícil imaginar que la gran mayoría de nacimientos ocurren en países del Tercer y del Segundo Mundo, donde estos embarazos y partos no ocurren con las condiciones sanitarias y sociales que conocemos en los países desarrollados del Primer Mundo.

El camino de la maternidad a través de la gestación y el parto es algo ineludiblemente asociado a nuestras vidas y son varios los pensamientos inspiradores al respecto: “*Antes de concebirte ya te quería. Antes de que nacieras ya te amaba. Antes de que tuvieras una hora de nacido ya moría por ti. Este es el milagro del amor de madre*” (Maureen Hawkins); “*Tomar la decisión de tener un hijo es trascendental. Se trata de decidir que tu corazón caminará siempre fuera de tu cuerpo*” (Elisabeth Stone); “*Un bebé es algo que llevas dentro de ti durante nueve meses, en tus brazos durante tres años y en tu corazón hasta el día que te mueras*” (Mary Mason).

El embarazo y parto como inspiración del arte, también del cine

El embarazo y el parto, como experiencias universales y profundamente transformadoras, han sido desde tiempos inmemoriales una fuente inagotable de inspiración para artistas y cineastas. Estas etapas de la vida, cargadas de simbolismo, emociones y cambios físicos, han sido representadas de diversas maneras a lo largo de la historia del arte (principalmente en la pintura y escultura), ofreciendo una mirada rica y compleja sobre la condición humana que refleja las creencias y valores de cada época.

Porque en la Antigüedad, el embarazo y el parto eran frecuentemente asociados con la fertilidad, la creación y la divinidad, y en muchas culturas se representaban a diosas embarazadas como símbolo de la vida y la renovación (sirva de ejemplo la Venus de Willendorf). Ya durante el Renacimiento, los artistas comenzaron a representar el cuerpo femenino de manera más realista y detallada, incluyendo el embarazo, que era visto como un estado de belleza y plenitud. En el arte moderno y contemporáneo, el embarazo y el parto han sido abordados desde perspectivas más personales y subjetivas, donde los artistas han explorado temas como la maternidad, la identidad femenina y el cuerpo en transformación.

Y dentro de las artes, también el séptimo arte ha ofrecido una amplia variedad de representaciones del embarazo y el parto. Desde dramas conmovedores (como *Hijos de los hombres* de Alfonso Cuarón, 2006; *Un lugar donde quedarse* de Sam Mendes, 2009) hasta comedias ligeras (como *Nueves meses* de Chris Columbus, 1995; *Lío embarazoso* de Judd Apatow, 2007; o la trilogía interpretada por John Travolta y Kirstie Alley de *Mira quién habla*, *Mira quién habla también* y *Mira quién habla ahora*), pasando por películas documentales, las diferentes historias han explorado tanto los aspectos físicos como emocionales de estas experiencias, donde algunos temas han sido recurrentes: el embarazo y parto como un viaje hacia la maternidad lleno de cambios físicos, psicológicos y emocionales; el cuerpo femenino gestante como un símbolo de fertilidad y creación; el parto como una experiencia dolorosa y transformadora que marca un antes y un después en la vida de una mujer; el vínculo entre la pareja y entre la madre y su hijo; entre otros. Ciertamente es que no son temas pediátricos en sí, pero sí están muy vinculados con la Pediatría, pues son el paso previo a ese producto tan maravilloso y mágico como es la vida de un recién nacido, un tema que ya abordamos en su momento desde Cine y Pediatría⁽²⁾.

Y es así que, desde esta sección de Terapia cinematográfica, hoy proponemos un recorrido por 7 películas argumentales sobre distintos enfoques del embarazo y parto en el mundo. Porque también hay películas en que este tema no se trata para entretener, sino para concienciar, y estas son las películas argumentales seleccionadas. De cada película ofreceremos una breve ficha de la película y nuestros protagonistas, destacaremos las emociones y reflexiones que podremos extraer, y enunciaremos algunas frases “de cine” para el recuerdo que se derivarían de “prescribir” ese film. Estas películas son, por orden cronológico de estreno:

- *El primer grito* (*Le premier cri*, Gilles de Maistre, 2007)⁽³⁾, para tener una visión global de la preparación del nacimiento en diferentes culturas del mundo.
- *No llores, mujer* (*No Woman, No Cry*, Christy Turlington, 2010)⁽⁴⁾, para acercarnos al problema del embarazo en el mundo.
- *Un feliz acontecimiento* (*Un heureux événement*, Rémi Bezançon, 2011)⁽⁵⁾, para aproximarse a la maternidad como experiencia transformadora de la mujer y la familia.
- *Néixer* (*Nacer*) (*Néixer*, Ana Victoria Pérez, 2012)⁽⁶⁾, para concienciarnos del valor del parto respetado, principalmente patente en el primer mundo.
- *Madre* (Mabel Lozano, 2013)⁽⁷⁾, para reivindicar el hecho diferencial de la maternidad.
- *Fragmentos de una mujer* (*Pieces of a Woman*, Kornél Mundruczó, 2020)⁽⁸⁾, para sufrir la experiencia de la pérdida inesperada de un recién nacido en el parto.
- *Mamífera* (Liliana Torres, 2024)⁽⁹⁾, para conocer el sentimiento de una mujer que no desea la maternidad.

Siete películas argumentales para disponer de una visión poliédrica del embarazo y parto en el mundo a través de diferentes géneros (del documental a la ficción) y desde distintas filmografías.

PRESCRIPCIÓN 1

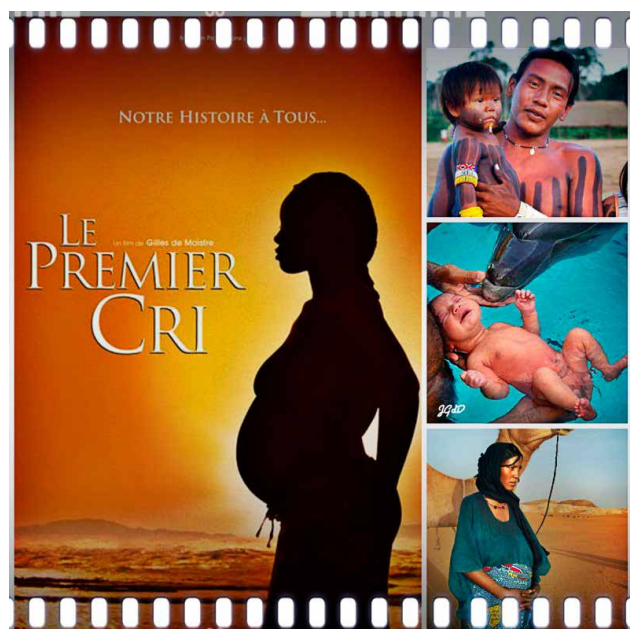
El primer grito (Gilles de Maistre, 2007)

Ficha técnica

Título: *El primer grito*. Título original: *Le premier cri*.

Dirección: Gilles de Maistre. País: Francia. Año: 2007.

Duración: 100 min. Género: Documental.



Prescripción 1. *El primer grito* (Gilles de Maistre, 2007).

Reparto: Documental (diez mujeres embarazadas de diferentes partes del mundo y su experiencia en el parto).

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Sandy en Francia, Elizabeth en Siberia, Sunita en la India, Mané en el Sáhara, Yuyiko en Japón, Majtonré en Brasil, Kokoya en Kenia, Vanessa en Canadá, Gaby, Christina y Pilar desde México, entre otras.

Frases de cine

- “*Cuenta el Talmud que, mientras permanece en el vientre de su madre, un niño posee todo el saber acumulado en sus vidas anteriores. Por eso, antes del nacimiento, aparece un ángel que sella el labio del afortunado con un dedo, conminándolo así a mantener ese saber en secreto. La intervención angelical deja una huella en el rostro del bebé: la pequeña hendidura entre el labio superior y la base de la nariz. En ese preciso instante, el niño ingresa a la vida olvidándolo todo... y grita por primera vez...*”.
- “*En cada rincón del mundo, el acto de dar a luz es un puente entre la naturaleza y la cultura*”.
- “*Más allá de las diferencias culturales o sociales, todas las madres comparten la misma esperanza: dar la bienvenida a la vida con amor*”.

Síntesis argumental

Película documental que cubre la crónica de diez partos registrados en Francia, EE.UU., México, Brasil, Nigeria, Tanzania, Japón, Vietnam, India y Siberia el 29 de marzo de 2006, día de eclipse solar. Porque *El Primer Grito* nos muestra una visión global del mundo sobre el nacimiento, la preparación de las mujeres en las diferentes culturas, desde un parto acuático asistido por delfines en México hasta un parto en el desierto por los Tuaregs. Así mismo, nos muestran los diferentes rituales ancestrales alrededor del parto, junto con la tecnología en las sociedades occidentales.

Y es así como durante la película acompañaremos durante 48 horas las vivencias de diferentes madres y de diferentes partos en distintos países y distintos continentes, ya que cada una de estas mujeres representa una realidad social y cultural, con un rostro diferente del mundo: Sandy en Francia, un embarazo habitual en nuestro entorno, con los cursos parto y un parto hospitalario con atención médica; Elizabeth en Siberia, en donde la ginecóloga toma la decisión de realizar una cesárea; Sunita en la India conmueve, porque después del parto conoce que su bebé es una mujer y su rostro de decepción es profundo, pues la India es una sociedad patriarcal más, donde el ser mujer es indicio de inferioridad; Mané de los Tuareg es una historia que estremece, sobre todo el hecho de que en su cultura se obliga a las mujeres a ir a parir al desierto, sobre la arena, porque las tiendas se reservan para los hombres; Yuyiko en Japón nos muestra como el parto natural es posible y comparte ese acto tan maravilloso y mágico del nacimiento con su hija; Majtonré de los Kayapo y Kokoya de los Masái son ejemplos de parto natural, no sin dificultades, no sin paradojas, porque quizás no todo es natural; Gaby, Christina y Pilar de México, también nos muestran una historia que impresiona, sobre todo los partos

en la piscina recibiendo a sus recién nacidos alrededor de delfines; Vanessa desde Quebec, una mujer que lucha por su decisión de recibir a su hijo en casa sin partera y sin ninguna intervención médica, algo excepcional.

Emociones y reflexiones

Una película documental que sacude y emociona profundamente, dando una visión global de las diferentes prácticas actuales para recibir al ser humano... y que permite relativizar y reflexionar sobre las posiciones demasiado estancas en la forma y manera en que hemos de nacer. Y es así que *El Primer Grito* es un gran documento, tanto por su calidad cinematográfica como por su interés antropológico, tanto por su fuerza testimonial como por su capacidad para darle al nacimiento un significado poético, estético y universal.

Si a estas virtudes de la película le sumamos la banda sonora de Armand Amar, entonces se convierte en una pequeña joya. Porque Armand Amar nació en Jerusalén, se crió en Marruecos y, posteriormente, se ha instalado en Francia, por lo que nadie mejor que él, influenciado por tres culturas tan diferentes como la hebrea, la islámica y la occidental, para reflejar musicalmente un espíritu de concordia y entendimiento entre sonoridades diametralmente opuestas. Una magnífica B.S.O. donde destacamos una canción nuclear: "A New Born Child", interpretada por una cantante tan comprometida como Sidnead O'Connor, es una canción que bien puede ser una dedicatoria a todos los profesionales (ginecólogos, matronas, pediatras, enfermeras...) que ayudan a hacer realidad esta experiencia cada día, pero, especialmente, dedicada a las madres, mujeres cuyo protagonismo es diario.

PRESCRIPCIÓN 2

No llores, mujer (Christy Turlington, 2010)

Ficha técnica

Título: *No llores, mujer*. Título original: *No Woman, No Cry*.

Dirección: Christy Turlington. País: EE.UU. Año: 2010.

Duración: 53 min. Género: Documental.

Reparto: Documental (mujeres embarazadas de diferentes partes del mundo).

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Janet en Tanzania, Mónica en Bangladesh, Jennie, matrona en EE.UU., etc.

Frases de cine

- "El día que nació mi hija fue el día más importante de mi vida, pero también de gran preocupación. Pues mientras yo tuve los cuidados que precisé, muchas mujeres no cuentan con ello".
- "Cada minuto una mujer muere por una complicación relacionada con la gestación, pero la mayoría de estas muertes pueden ser prevenidas".
- "Todo lo que hemos pasado, cada lágrima, nos ha hecho más fuertes. No llores por lo que no puedes cambiar, sonríe por lo que puedes construir".



Prescripción 2. *No llores, mujer* (Christy Turlington, 2010).

Síntesis argumental

La top model Christy Turlington sufrió complicaciones durante el parto de su primer hijo, al que logró sobrevivir por encontrarse en EE.UU. y tener seguro médico. Eso le salvó la vida, pero a partir de ese momento se planteó qué pasa con las mujeres que carecen de seguro, aquellas que carecen de medios sanitarios, que tienen muy lejos el hospital, o simplemente aquellas que no quieren ir al hospital porque no está bien visto en su comunidad. Su preocupación por la mortalidad materna la llevó a visitar diferentes países alrededor del mundo y a crear la organización "Every Mother Counts". Así como a filmar la película documental *No llores, mujer* (*No Woman, no cry* en su título original, rememorando la mítica canción de reggae de Bob Marley & The Wailers).

No llores, mujer, nos cuenta los problemas que encuentran las mujeres en el embarazo en países del Tercer mundo (Tanzania, en África; Bangladesh, en Asia), del Segundo mundo (Guatemala, en Centroamérica) y del primer mundo (EE.UU., en Norteamérica). Cuatro mujeres embarazadas en diferentes países del mundo se enfrentan a los retos y dificultades que supone su gestación. Y cómo cada una de ellas afrontará la situación desde posiciones muy diferentes, posiciones marcadas por el entorno cultural, social y sanitario de su país. Un debut valiente tras la cámara de Christy Turlington, en una película que pretende alertar sobre las barreras que dificultan el acceso a una salud reproductiva de calidad a mujeres de todo el mundo.

Emociones y reflexiones

Las dificultades que sufrió Turlington durante su propio parto la llevaron a concienciarse sobre esta cuestión y poco después emprendió este proyecto solidario, en el que se nos descubre que la mayoría de las mujeres que viven un embarazo lo viven en países subdesarrollados y deben enfrentarse a condiciones sanitarias precarias o falta de recursos. Estos son los ejemplos de Tanzania, Bangladesh y Guatemala; el caso de

EE.UU. es diferente: allí el problema es el dinero, porque en la primera potencia económica mundial, para aquellas personas con dificultades económicas y que carecen de seguro médico, el embarazo es también una situación de auténtico riesgo, pues no existe cobertura sanitaria pública en ese ámbito. Sea como sea, el mensaje es contundente: cientos de miles de mujeres al año mueren por complicaciones en el parto. Y algunos otros datos escalofriantes nos muestra el documental: Janet es una masái que tiene que caminar ocho kilómetros hasta la clínica para dar a luz, en un país como Tanzania donde hay un tocólogo para 2,5 millones de personas y una de cada 22 mujeres mueren en el embarazo o parto; Mónica tiene que dar a luz en casa debido a que en Bangladesh se considera una vergüenza ser atendidas en los hospitales, por lo que la mayoría dan a luz en sus propios hogares con ayuda de parteras tradicionales, muchas de ellas sin ninguna formación; Guatemala es un país donde el aborto es un delito, incluido en caso de violación e incesto, pero donde se practican 65.000 abortos al año en condición de riesgo; EE.UU. es una superpotencia en la que una de cada cinco mujeres en edad de procrear no tienen seguro médico, por lo que este país tiene el dudoso honor de ser el país desarrollado con la mayor tasa de mortalidad materna.

Es *No llores, mujer*, una película denuncia, una película con conciencia. Una película que nos muestra que muchas muertes maternas podrían evitarse. Que el alumbramiento es especialmente arriesgado en el sur de Asia y en el África subsahariana y que sigue existiendo una gran brecha en el mundo entre las áreas rurales y urbanas en cuanto a la atención adecuada en el parto.

PRESCRIPCIÓN 3 *Un feliz acontecimiento* (Rémi Bezançon, 2011)

Ficha técnica

Título: *Un feliz acontecimiento*. Título original: *Un heureux événement*.

Dirección: Rémi Bezançon. País: Francia. Año: 2011.

Duración: 107 min. Género: Comedia dramática.

Reparto: Louise Bourgoin, Pio Marmaï, Josiane Balasko, Thierry Frémont, Gabrielle Lazure.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Bárbara (Louise Bourgoin) y Nicolás (Pio Marmaï), una pareja que experimenta el camino de tener su primer hijo.

Frases de cine

- *“Mi cuerpo estaba insensible. No sentía nada, solo vergüenza. Enfermeras, médicos, comadronas, tocólogos, todos me habían tocado de forma mecánica. Y ahora todo estaba desacralizado. Mi sexo ya no era sexual. Ahora era un lugar de paso, desgarrado, cosido, descosido, sin llegar a cicatrizarse”.*
- *“La verdad es que dar a luz significa desgarrarte y coserte con hilo y aguja”.*
- *“La maternidad me acorraló, me sacó de quicio, me enfrentó a lo más absoluto: amor, sacrificio, ternura, abandono. Me*



Prescripción 3. *Un feliz acontecimiento* (Rémi Bezançon, 2011).

dislocó, me transformó. ¿Por qué no me lo había dicho nadie? ¿Por qué no se habla de eso?”.

Síntesis argumental

Ser madre es toda una experiencia de supervivencia cuya magnitud trasciende la postal familiar prototipo y cuya única certeza es su carácter siempre imprevisible. Con estas premisas y tras conocer la novela “Un heureux événement”, escrita en el año 2005 por Éliette Abécassis, el director Rémi Bezançon nos regala la película *Un feliz acontecimiento*.

Arranca la película, en los créditos de inicio, con el sonido de una noche de placer (orgasmo incluido) y la inmediata imagen cenital de una joven en sus últimos meses de gestación. A partir de ahí, el recuerdo de cómo ha pasado, con el primer encuentro de la pareja y el enamoramiento, todo aderezado de continuos guiños cinéfilos a través de las películas que alquilan en el videoclub. Y cómo los nueve meses de ese embarazo que se prometían felices comienzan a narrarse como una carrera de fondo: las visitas al ginecólogo, el decirlo a la familia (o no), el comentarlo en el trabajo (o no), la búsqueda del nombre del próximo hijo (o hija), los ejercicios parto, las contracciones, la monitorización y el parto..., la temida depresión postparto y las dudas sobre si serás una buena madre, el estrés de los primeros días, el temido cólico del lactante y las decenas de libros de puericultura de autoayuda, el cansancio y la sensación de que nada se hace bien, las dudas como pareja y un largo etcétera.

Y si bien el espectro meramente técnico de *Un feliz acontecimiento* funciona en conjunto correctamente, lo que realmente impulsa a la película es la entrega de Louise Bourgoin, radiante en su recorrido de arriba abajo, de abajo a arriba, como hija, como novia, como amante, como esposa, como madre...

Emociones y reflexiones

Una película que trata de reinventarse visualmente, especialmente recomendable para padres primerizos, en donde se

nos presenta la visión íntima de una maternidad sincera y sin tabúes. Una experiencia que transforma la vida de la pareja, especialmente la de la madre. Y es así que *Un feliz acontecimiento* es una película simple y sencilla que nos habla de algo tan complejo y profundo como es el cómo sobrevivir al viaje de la maternidad.

PRESCRIPCIÓN 4

Néixer (Ana Victoria Pérez, 2012)

Ficha técnica

Título: *Néixer* (*Nacer*). Título original: *Néixer*.

Dirección: Ana Victoria Pérez. País: España. Año: 2012.

Duración: 60 min. Género: Documental.

Reperto: Documental (madres, padres, ginecólogos, matronas, pediatras, enfermeras, psicólogos, doulas, antropólogos, etc.).

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: protagonistas reales, como José María Paricio, nuestro compañero pediatra.

Frases de cine

- “La maternidad es una experiencia que te cambia la vida, en muchos sentidos; en sentido literario, emocional y, en algunos casos también, profesional”.
- “Creo que es importante la manera en que llegamos al mundo. Es importante para el bebé, para la madre y para todos los que intervienen en el parto”.
- “Es importante quitar el cartel de ‘nacido para intubar’ en los recién nacidos...”.

Síntesis argumental

Néixer (*Nacer*) es una película realizada con el objetivo de mostrar un material audiovisual actualizado sobre el parto



Prescripción 4. *Néixer* (Ana Victoria Pérez, 2012).

hoy en día y que, de alguna forma, entronca con una polémica universal: parto hospitalario frente a parto domiciliario, parto intervencionista frente a parto respetado. El documental muestra (y no oculta, dado el perfil de sus colaboradores) una clara orientación hacia un parto planteado desde un punto de vista respetuoso con las madres, acorde con el momento de intimidad, delicadeza y vulnerabilidad de la mujer en este momento vital. Una película que da protagonismo a la parturienta, respetando su proceso fisiológico y la capacidad innata de su cuerpo de vivir esa experiencia sin intervenciones innecesarias, que afecten a corto y largo plazo su salud y su estabilidad emocional.

Una película en la que paseamos por la visión de ginecólogos, matronas, pediatras, enfermeras, psicólogos, antropólogos, doulas y, sobre todo, madres y padres. A través de ellos conoceremos de primera mano cómo se desarrollan los partos de un modo más humanizado y cómo apoyar las pautas de la Estrategia de Humanización del Parto Normal que, paulatinamente, se está implantando en los paritorios de España desde el año 2009. El documental es didáctico y tiene buen tono y tino para abordar con respeto este tema, si bien no muestra todo el espectro de las posibles “realidades” del embarazo, parto y periodo neonatal, sino la cara más amable del parto que en la película se denomina “respetado”. Un documental realizado en la Comunidad Valenciana, pero que no es diferente a otras realidades de nuestro país y otros países.

Emociones y reflexiones

Esta película documental apoya dos principios: la autonomía de la embarazada (y de los padres) para elegir el modo de parir y la prevención cuaternaria (evitar el exceso de diagnóstico, tratamiento y prevención sanitario). Y es por ello un documental alrededor del embarazo y parto que no dejará indiferente y que permitirá una polémica abierta y un coloquio constructivo. Coloquio que debe plantear un reto principal: conjugar los dos principios fundamentales de la atención sanitaria del siglo XXI (humanización y seguridad) con las mejores pruebas científicas.

Néixer, verbo valenciano que significa nacer, es una mirada bella y reflexiva sobre el parto. Y lo hace enlazando experiencia y ciencia, aportaciones lúcidas y testimonios conmovedores, historias vivas y descubrimientos científicos. Y lo desarrolla con un guion bien documentado, personajes y secuencias ágiles con una estética cuidada y un adecuado fondo musical. Y es verdad que en el documental “nacen”, como los bebés, las intuiciones, los cuestionamientos, las emociones, las dudas y las polémicas. Nacer se convierte, entonces, en algo más que un verbo.

Porque *Néixer* es puro cine documental que se convierte en arte, ciencia y conciencia, en emociones y reflexiones. Y es cine bueno para todos, en donde la conclusión que aceptamos es que no existe una forma de parir universal, pero sí hay una tendencia clara en la obstetricia y perinatología: un parto hospitalario humanizado y seguro que combine máxima calidad con la mínima cantidad de intervenciones y en el lugar más cercano al paciente. Es decir, procurando respetar las preferencias de la familia (beneficencia y autonomía), sin iatrogenias (no maleficencia) y siendo coste-efectivo (justicia).

PRESCRIPCIÓN 5

Madre (Mabel Lozano, 2013)

Ficha técnica

Título: *Madre*. Título original: *Madre*.

Dirección: Mabel Lozano. País: España. Año: 2012.

Duración: 81 min. Género: Documental.

Reperto: Documental (cinco madres en proceso de gestación).

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Irene Villa, Alejandra Garrido, Ruth Sarabia, Ruth Florentino y Alicia Mederos, mujeres entre 19 y 49 años que narran su experiencia alrededor de la gestación.

Frases de cine

- “Lo que más me sorprendió del embarazo fueron los cambios hormonales que vinieron con él, me costaba reconocerme”.
- “Lo que más me sorprendió del embarazo fue que, al verme la gente, me felicitaba por la calle y algunos preguntaban si era consciente de que ese niño iba a ser de alguna forma el nieto de muchos españoles”.
- “Lo que más me sorprendió del embarazo fue mi buen estado físico. Me bajaron los niveles de colesterol y los controles analíticos parecían de una chica de 20 años, ¡no he estado mejor en mi vida!”.

Síntesis argumental

Madre sigue el proceso de gestación de cinco mujeres de diferentes geografías de España, de diferentes ámbitos sociales y orígenes, con el objeto de autoretratar los diferentes cambios físicos y emocionales, la cotidianidad y los momentos extraordinarios que atraviesa una mujer embarazada. Y para esta película documental utiliza la técnica de autofilmación, pues ellas

mismas han ido registrando su interior y su exterior con unas pequeñas cámaras, el día a día de su embarazo o de su proceso de adopción, con un resultado final: un retrato emocionante y lleno de vida sobre la maternidad bajo distintos modelos de conseguir llegar a tener un hijo (una mujer que vive su embarazo con una discapacidad física importante, otra que pasó su gestación lejos de su tierra y de los suyos, una mamá que adoptó a su hijo en Rusia, una mujer de 49 años que decidió someterse a una FIV y una adolescente de 19 años que desea tener un hijo).

La película se divide en cinco partes, para cada una de estas protagonistas: “El triunfo de la vida” (Irene Villa, 33 años, madre de Carlos), quien todos recordamos como a los 12 años sufrió un grave atentado terrorista de ETA, en el que perdió las dos piernas y tres dedos de una mano; “De repente llega alguien que es más importante que todo” (Alejandra Garrido, 39 años, madre de Martín), mamá inmigrante, chilena, actriz y directora de teatro; “Hay hijos que nacen del vientre y otros que nacen del corazón” (Ruth Sarabia, 37 años, madre de Alex), mamá adoptiva, cuyo hijo nació en Rusia; “Siempre dije que quería ser mamá antes de los veinte años” (Ruth Florentino, 19 años, madre de Kevin), quien quería contar como es la maternidad para las adolescentes; “Este regalo que me hace la vida” (Alicia Mederos, 49 años, madre de Saulo y Omar), mamá primípara de mellizos casi en la cincuentena gracias a una técnica de fertilización *in vitro*.

Mabel Lozano es una directora comprometida en toda su filmografía con temas vitales para la sociedad. Y cabe decir que los ingresos por esta película documental fueron destinados a Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos, fundación que tiene como objetivo apoyar la investigación sobre las causas por las que entre un 3 y un 6 % de los niños recién nacidos tienen malformaciones y otros defectos congénitos y difundir las medidas que permiten favorecer que los niños nazcan sanos, así como atender, sin coste alguno, a las familias que tienen niños afectados y necesitan información sobre el problema de sus hijos. Esto y mucho más es Fundación 1000, un proyecto liderado por las investigadoras (y amigas) María Luisa Martínez-Frías y Eva Bermejo desde el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Emociones y reflexiones

Madre es ante todo la reivindicación del hecho diferencial de la maternidad, de que cada madre es un proyecto vital único y diferente. Porque está claro que con películas así, madre no hay más que una... (aunque sean muchas y cada una un universo magnífico).

Porque *Madres* invita al espectador a reflexionar sobre el significado profundo de la maternidad, no solo desde una perspectiva romántica, sino también desde un ángulo realista y crítico, entendiendo las complejidades que rodean su rol en diferentes contextos sociales. Y a partir de su visionado se puede reflexionar y debatir sobre aspectos como la experiencia de la maternidad como un viaje diverso y complejo, el empoderamiento femenino, el poder del amor maternal frente al sacrificio personal y social y, quizás también, romper con estereotipos tradicionales alrededor de la gestación, parto y maternidad (que incluye maternidades no biológicas, solitarias o en circunstancias inesperadas).



Prescripción 5. *Madre* (Mabel Lozano, 2013).

PRESCRIPCIÓN 6**Fragmentos de una mujer (Kornél Mundruczó, 2020)**

Ficha técnica

Título: *Fragmentos de una mujer*. Título original: *Pieces of a Woman*.

Dirección: Kornél Mundruczó. País: Canadá. Año: 2020.

Duración: 126 min. Género: Drama.

Reparto: Vanessa Kirby, Shia LaBeouf, Ellen Burstyn, Molly Parker, Iliza Shlesinger.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Martha (Vanessa Kirby) y Sean (Shia LaBeouf), una pareja de Boston.

Frases de cine

- “El latido no sube como es debido. Si sigue así, tocará pedir ayuda y trasladarla... Necesito una ambulancia. Es un parto en casa”.
- “No hay hipótesis sobre la causa de la muerte. En la autopsia forense hicimos análisis histológicos, toxicológicos y microbiológicos para ver si había infecciones previas, anomalías cromosómicas o irregularidades en la placenta. Solo hemos determinado que a la niña le faltó oxígeno. En dos tercios de estos casos no hallamos explicaciones satisfactorias... Ya se ha imputado a la matrona y pronto habrá un dictamen médico”.
- “Esa mujer no quiso hacerle ningún daño a mi hija. Aquella noche solo quería traer un bebé sano al mundo. Y no creo que tú tengas la culpa. No creo que tenga la culpa. Y te doy las gracias. Lo que pasó quizás tenga una causa, pero no lo averiguaremos en esta sala. Y pedir que se me compense, o pedir dinero, es como decir que se me puede compensar, y no es así. No puedo recuperarla. No hay dinero, veredicto ni sentencia que me devuelva lo que... ¿Cómo voy a pasarle este dolor a otra persona? Hay alguien que ya ha sufrido. Sé que no es lo que ella quería. Mi hija no vino a este mundo, aunque fuera por tan poco, para eso. Y eso es todo. Gracias”.

Síntesis argumental

El director húngaro Kornél Mundruczó y su pareja, la actriz húngara (devenida en guionista) Kata Wéber, suman fuerzas en el séptimo arte para regalarnos una película fundamentada en su experiencia al perder un hijo durante el embarazo. Trasladan su historia a una joven pareja de Boston, Martha (increíble Vanessa Kirby) y Sean (irreconocible Shia LaBeouf), quienes esperan su primera hija y cuya vida cambia radicalmente tras morir la recién nacida durante un parto en casa y por la supuesta negligencia cometida por una matrona, a la que posteriormente denuncian ante los tribunales.

Una película narrada en ocho fragmentos (ocho fechas en el calendario) durante medio año, ese camino del calvario que es la superación del dolor de unos padres por la pérdida inesperada de un hijo, cuando el sueño se trunca y viene la pesadilla. Y donde Martha tiene que recomponer su relación con su pareja, con su familia, su entorno laboral y consigo misma. Y cada fecha comienza con la imagen cambiante del Charles River en



Prescripción 6. *Fragmentos de una mujer* (Kornél Mundruczó, 2020).

las sucesivas estaciones en el estado de Massachusetts, donde se nos va mostrando los fragmentos de esa mujer que ahora es Martha.

Emociones y reflexiones

Fragmentos de una mujer no solo es un estudio emocional y psicológico de la pérdida inesperada de un hijo (en este caso, un recién nacido), sino también un recordatorio de la fragilidad y fortaleza humana. Y en donde brotan un buen número de emociones y reflexiones: el duelo como un proceso único y diferencial (tal como vemos en la pareja), allí donde cabe conjugar el rol de la familia y las expectativas sociales, donde la aceptación no significa olvidar, y donde son clave la resiliencia (para poder seguir adelante) y el perdón (como elemento de liberación).

Otro tema que cabe no obviar es el dilema de cuál es el mejor lugar para nacer, el domicilio o un hospital. Cabe decir que el parto domiciliario, en nuestro entorno, como poco, implica: 1) selección de casos basada en una ausencia de criterios de riesgo durante el embarazo (hipertensión, placenta previa, fetos con crecimiento intrauterino retrasado, patologías médicas como diabetes, cardiopatía, etc.); 2) una concienciación muy seria y personal de los futuros padres, debidamente informados, de lo que supone el embarazo primero y un parto en domicilio después; 3) la disponibilidad, con seguridad, de unos medios domésticos aceptables (alimentación, habitaciones, duchas, limpieza...), además de un apoyo por parte del entorno familiar más cercano (pareja, padres, etc.); 4) la existencia de una red asistencial de profesionales altamente cualificados apoyados por otra capaz de acudir en cuanto surge un problema. Y todos ellos se dieron en esa larga primera escena de *Fragmentos de una mujer*, pero es preciso ser sinceros y reconocer que, incluso en nuestras mismas ciudades del mundo desarrollado, hay un alto porcentaje de mujeres y casos donde estas exigencias no se dan.

Por tanto, la mujer (y el núcleo familiar), debidamente informada, elegirá su forma de parto y seguramente lo hará buscando la mayor de las garantías en seguridad para ella y su neonato. Pero aun así, la posibilidad de un accidente obstétrico (cuyo nombre de “accidente” marca lo brusco e inesperado de la situación en muchas ocasiones) hace que puedan ocurrir situaciones cuya solución es más complicada en un hogar que en un centro sanitario. Eso debió pensar Martha, nuestra protagonista, cuando reflexionó en el juicio sobre lo que pasó.

Y por ello *Fragmentos de una mujer* da mucho de sí, no solo en lo cinematográfico, sino en las reflexiones que nos traslada. Cine con mayúsculas, experiencias en mayúsculas.

PRESCRIPCIÓN 7 *Mamífera* (Liliana Torres, 2024)

Ficha técnica

Título: *Mamífera*. Título original: *Mamífera*.

Dirección: Liliana Torres. País: España. Año: 2024.

Duración: 89 min. Género: Drama.

Reparto: María Rodríguez Soto, Enric Auquer, Ruth Llopis, Anna Alarcón, Mireia Aixalá.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Lola (María Rodríguez Soto) y Bruno (Enric Auquer), una pareja de Barcelona.

Frases de cine

- “Estoy embarazada”.
- “Hay dos formas de hacer la interrupción del embarazo: farmacológica y quirúrgica. Ahora os lo explico... ¿Cuál es la razón por la que queréis interrumpir el embarazo?, ¿motivos económicos, de salud...?”.
- “¿Tú crees que puede ser una familia sin hijos?”.

Síntesis argumental

Son bastantes las películas sobre la maternidad, pero escasas aquellas donde se plantea el no querer esa maternidad. Y es así que la película *Mamífera* aborda de manera profunda y conmovedora la maternidad desde la perspectiva de quien no desea tener hijos. Y la historia se centra en Lola, una artista y profesora universitaria treintañera que vive una relación feliz y estable con Bruno, su pareja, y ha decidido no ser madre. Todo cambia cuando descubre un embarazo inesperado que revoluciona todos sus planes. Y durante los tres días que tienen que esperar hasta que llegue su cita en la clínica para abortar, Lola se acerca a sus amigas y su familia con la intención de reafirmar su decisión. Y ahí comienza su hégira para intentar salir de dudas...

Una película compleja que parte de la propia experiencia de su directora, Liliana Torres, quien “nunca ha deseado ser madre”.

Emociones y reflexiones

Mamífera aborda de manera reflexiva el tema de la maternidad y la libre elección de no ser madre. Y aborda distintos temas clave, especialmente esa decisión de no ser madre



Prescripción 7. *Mamífera* (Liliana Torres, 2024).

enfrentándose a las expectativas y presiones de la sociedad y su entorno familiar, así como la deconstrucción de estereotipos femeninos (de forma que la realización de la mujer no dependa de su decisión de procrear) y el cuestionamiento del instinto materno.

Porque *Mamífera* aporta visibilidad a un grupo que a menudo se queda al margen de las narrativas populares: las mujeres que eligen no ser madres. Al hacerlo, contribuye a diversificar las representaciones femeninas en el cine y a abrir un diálogo más inclusivo. Y es así de correcto, con un pequeño matiz que cabe no olvidar en esta historia: Lola, nuestra protagonista, ha realizado dos abortos voluntarios por ese motivo. Y eso es más que un matiz desde la ética de la vida. Este viaje personal, combinado con las leyes que imponen un periodo de espera antes de una interrupción del embarazo, profundiza en los conflictos internos y externos que rodean el tema de la autonomía reproductiva.

Colofón a las películas para entender el embarazo y parto

La representación de la maternidad a través del embarazo y el parto en el cine ha sido un tema recurrente que ofrece múltiples perspectivas sobre una experiencia profundamente humana y cargada de significado cultural. Y en las siete películas argumentales hemos podido recorrer la transformación física y emocional del embarazo y parto, con el cuerpo de la mujer como campo de batalla, así como la idealización de la maternidad frente a la experiencia real (en distintos países y culturas), planteando también temas como la maternidad como una decisión personal y las maternidades no tradicionales. Una mezcla entre películas documentales y películas de ficción, estas oscilando entre el drama y la comedia.

Pero, aparte de estas películas argumentales seleccionadas, desde el proyecto Cine y Pediatría podemos enumerar algu-

nas otras películas al respecto desde diferentes nacionalidades, como la francesa *Bebés* (*Bébé*, Thomas Balmes, 2010)⁽¹⁰⁾, la colombiana *Nacer. Diario de maternidad* (Jorge Caballero Ramos, 2012)⁽¹¹⁾, la estadounidense *Qué esperar cuando estás esperando* (*What to Expect When You're Expecting*, Kirk Jones, 2012)⁽¹²⁾, la española *Los días que vendrán* (Carlos Marques-Marcet, 2019)⁽¹³⁾ o la japonesa *Madres verdaderas* (*Asa ga kuru*, Naomi Kawase, 2020)⁽¹⁴⁾. Y también la gestación y maternidad aparece como un elemento nuclear en los argumentos de otras películas como *La semilla del diablo* (*Rosemary's Baby*, Roman Polanski, 1968)⁽¹⁵⁾, *Leonera* (Pablo Trapero, 2008)⁽¹⁶⁾ o *Tully* (Jason Reitman, 2018)⁽¹⁷⁾.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Cada dos minutos muere una mujer por problemas en el embarazo o el parto: organismos de las Naciones Unidas. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/23-02-2023-a-woman-dies-every-two-minutes-due-to-pregnancy-or-childbirth--un-agencies>.
- González de Dios J, Martínez González C, Ruiz Lázaro PJ. Embarazo y parto en el cine (I) Emociones y reflexiones. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2013; 15: 375e177-e188.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (220). “El primer grito”... no será el último. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2014/03/cine-y-pediatria-220-el-primer-grito-no.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (149). “No llores, mujer”... y espero que no vivas sola el embarazo y sus consecuencias. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2012/11/cine-y-pediatria-149-no-llores-mujer-y.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (172). “Un feliz acontecimiento”, sobrevivir a la maternidad. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2013/04/cine-y-pediatria-172-un-feliz.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (177). “Néixer”, donde nacer es mucho más que un verbo. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2013/06/cine-y-pediatria-177-neixer-donde-nacer.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (225). “Madre”... no hay más que una (y son muchas). Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2014/05/cine-y-pediatria-225-madre-no-hay-mas.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (576). “Fragmentos de una mujer”... tras la pérdida inesperada de su recién nacido. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2021/01/cine-y-pediatria-576-fragmentos-de-una.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (779). “Mamífera” y el deseo de no querer ser madre. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2024/12/cine-y-pediatria-779-mamifera-y-el.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (69). Con “Bebes” aprendemos las peculiaridades del comportamiento infantil. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2011/05/cine-y-pediatria-69-con-bebes.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (154). “Nacer-Diario de maternidad”, porque cada nueva vida puede tener la magia de Belén. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2012/12/cine-y-pediatria-153-nacer-diario-de.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (246). “Qué esperar cuando estás esperando”, guía para embarazadas y primeros padres. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2014/09/cine-y-pediatria-246-que-esperar-cuando.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (495). “Los días que vendrán”... tras nueve meses de embarazo. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2019/07/cine-y-pediatria-495-los-dias-que.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (650). “Madres verdaderas”, la madre de Hiroshima. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2022/06/cine-y-pediatria-650-madres-verdaderas.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (623). Las grietas de la maternidad en “La semilla del diablo”. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2021/12/cine-y-pediatria-623-las-grietas-de-la.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (218). “Leonera”, maternidad entre rejas. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2014/03/cine-y-pediatria-218-leonera-maternidad.html>.
- González de Dios J. *Cine y Pediatría* (445). “Tully”, la maternidad no siempre es glamurosa. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2018/07/cine-y-pediatria-445-tully-la.html>.



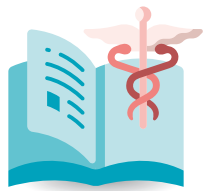
Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (24). La enfermedad bronceada y la tuberculosis en la infancia

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**

*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*.

**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP.

Prólogo

“El comienzo de la enfermedad es insidioso, ora se realice en plena salud, ora durante el curso de una tuberculosis visceral, como la tisis pulmonar, la peritonitis tubercular (sic) u otra cualquiera, sin dar grandes señales que puedan descubrir su presencia. Lo que primeramente llama la atención del observador es el aspecto sucio y obscuro de las partes descubiertas, coloración que la familia atribuye en un principio a la falta de limpieza o al influjo de los rayos solares, pero bien pronto se dan cuenta de la realidad cuando el pigmento invade todo el cuerpo y se va presentando hasta en la boca; el color varía entre el amarillo terroso y el negro, y es más obscuro al nivel de las regiones que están fisiológicamente más pigmentadas, como la areola del pezón, los genitales externos, las regiones umbilical, axilar y pubiana; algunas veces la pigmentación es parcial y forma manchas extensas, islotes, fajas que dan al cuerpo un aspecto atigrado y manchado, el cual desaparece pronto a medida que se aproximan estas placas, por efecto de la confluencia de esos elementos aislados; los cabellos pueden volverse negros, pero las uñas permanecen intactas; en la mucosa bucal se ven manchas apizarradas, parecidas a las que ofrecen ciertos perros de casta.

Al mismo tiempo los enfermos sienten una debilidad y una astenia extraordinarias, el apetito disminuye o se pierde, el enflaquecimiento hace progresos; con frecuencia se presentan entonces crisis intestinales dolorosas, vómitos y diarrea; la anemia se acentúa cada vez más y la caquexia llega a un grado extraordinario; se han registrado también el edema de las extremidades inferiores, anasarca, ascitis y albuminuria; la fiebre falta a veces o por lo menos es moderada, el pulso es pequeño y frecuente y la respiración es más veloz, pues Hensch ha llegado a contar ochenta respiraciones por minuto en un enfermo. La muerte puede sobrevenir durante el coma, o en un síncope, o durante las convulsiones. Los niños conservan hasta el último momento toda su lucidez y no deliran.

La duración varía, lo mismo puede prolongarse la enfermedad varios años que terminarse en pocos meses; pero el

pronóstico es fatal, pues los casos que se han publicado como terminados por la curación, antes bien pueden atribuirse a errores de diagnóstico”(1).

Así definía el pediatra francés Jules Comby (1853-1947) en su *Tratado de las enfermedades de la infancia* de 1907 las características clínicas de la enfermedad bronceada en la edad pediátrica, es decir, de la enfermedad de Addison. En realidad, este autor en sus ocho casos de adultos estudiados y diagnosticados de la nueva enfermedad no nombró la tisis.

Thomas Addison (1793-1860)

Thomas Addison nació en Longbenton, cerca de Newcastle, en 1793. Estudió Medicina en la Universidad de Edimburgo, graduándose en el año 1815 (Fig. 1). El tema de su “tesis” fue *Dissertatio medica inauguralis quaedam de syphilide et hydrargyro complectens* (Disertación médica sobre la sífilis y el mercurio).

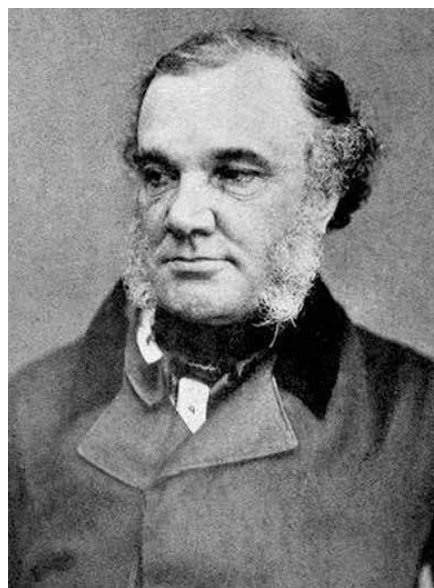


Figura 1.
Thomas Addison
(1793-1860).
Disponibile en:
[https://litfl.com/
thomas-addison/](https://litfl.com/thomas-addison/)

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.13>



Figura 2. *Guy's Hospital* de Londres. Disponible en: <https://www.magnoliabox.com/products/guys-hospital-southwark-london-1645600>.

justa y lógica inferencia -una inferencia, que donde se observan estos hechos concurrentes, podemos pronunciar con considerable confianza, la existencia de cápsulas suprarrenales enfermas.

La enfermedad se presentó en todos los casos con el mismo carácter general, siguió un curso similar y, con apenas una sola excepción, fue seguida, después de un periodo variable, por el mismo resultado fatal. Se presenta en ambos sexos, generalmente, pero no exclusivamente, más allá del periodo medio de la vida, y hasta donde sé en la actualidad, principalmente en personas de una

constitución algo grande y voluminosa, y con una marcada tendencia a la formación de grasa. Se acerca de una manera tan lenta e insidiosa, que el paciente difícilmente puede fijar una fecha de su primera sensación de ese languidecimiento, que pronto se volverá tan extremo. El rostro se pone pálido, el blanco de los ojos se vuelve perlado, el cuerpo general flácido más que atrofiado; el pulso quizás grande, pero notablemente suave y compresible, y ocasionalmente con una ligera sacudida, especialmente bajo la más mínima excitación; hay una creciente indisposición al esfuerzo, con una sensación incómoda de desmayo o falta de aliento al intentarlo; el

Comenzó a ejercer la profesión en Londres junto al dermatólogo Thomas Bateman. Ingresó después en el *Guy's Hospital* (1817), siendo contratado como médico ayudante en 1824, y como profesor de materia médica tres años después. En 1835 fue aceptado como conferenciante adjunto de Richard Bright en la Cátedra de Medicina⁽²⁾. Se dedicó muy intensamente, inicialmente, al estudio de un cuadro clínico de un tipo de anemia, que después se llamaría *anemia perniciosa* y, también, *anemia de Addison*. Sus “ademanes pomposos, vocabulario cuidadosamente selecto, así como un aspecto físico impresionante, imponían un gran respeto a los estudiantes. Sus exámenes minuciosos y su capacidad de análisis le valieron notable consideración por parte de sus colegas”⁽³⁾. En el *Guy's Hospital* (Fig. 2), Thomas Addison coincidió en el tiempo con personajes tan conocidos como Richard Bright y Thomas Hodgkin. Addison sufrió muchos episodios de depresión grave. El 29 de junio de 1860 se suicidó.

El 15 de marzo de 1849, Addison pronunció un discurso ante la *South London Medical Society*. Describió los síntomas de una anemia espontánea inexplicable e informó que, en tres casos, las disecciones de los cadáveres mostraron alteraciones en las glándulas suprarrenales. En 1855, publicó una monografía en la que, a partir de ocho casos, expuso la clásica descripción del cuadro clínico de la insuficiencia de la corteza de la glándula suprarrenal. Por el extraño cambio de color de la piel hacia el color marrón, se mencionó también como “la enfermedad bronceada”.

En su monografía titulada *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*, Addison escribió algunos de los siguientes párrafos⁽⁴⁾ (Fig. 3):

“Difícilmente se discutirá que en el momento actual, las funciones de las cápsulas suprarrenales y la influencia que ejercen en la economía general son casi o totalmente desconocidas... Ahora me atrevo a publicar los pocos hechos relacionados con el tema que han caído dentro de mi propio conocimiento; creyendo como lo hago ahora, que estos hechos coincidentes, en relación entre sí, no son meras coincidencias casuales, sino que son tales que admiten una inferencia

constitución algo grande y voluminosa, y con una marcada tendencia a la formación de grasa. Se acerca de una manera tan lenta e insidiosa, que el paciente difícilmente puede fijar una fecha de su primera sensación de ese languidecimiento, que pronto se volverá tan extremo. El rostro se pone pálido, el blanco de los ojos se vuelve perlado, el cuerpo general flácido más que atrofiado; el pulso quizás grande, pero notablemente suave y compresible, y ocasionalmente con una ligera sacudida, especialmente bajo la más mínima excitación; hay una creciente indisposición al esfuerzo, con una sensación incómoda de desmayo o falta de aliento al intentarlo; el

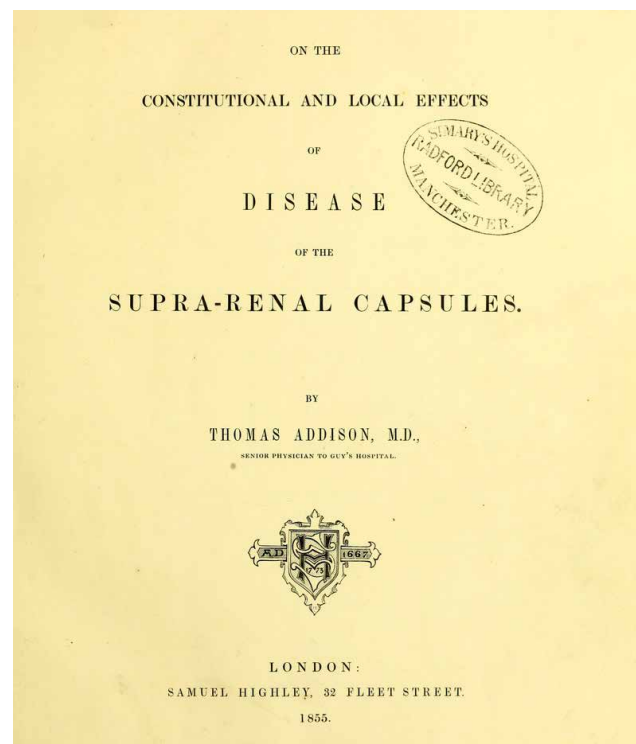


Figura 3. Portada del libro de Thomas Addison⁽⁴⁾.

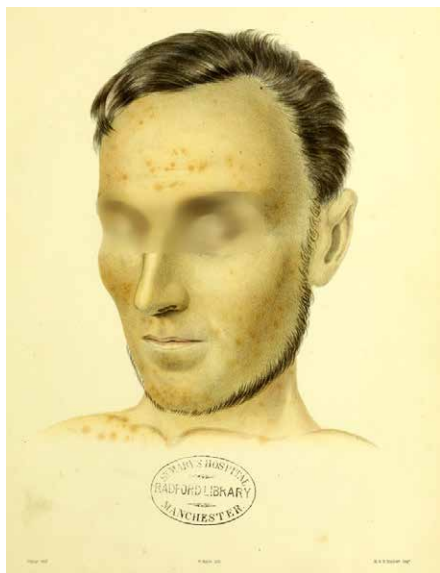


Figura 4. "Cabeza de Thomas C"⁽⁴⁾.

corazón palpita con facilidad; toda la superficie del cuerpo presenta un aspecto blanquecino, liso y ceroso; los labios, las encías y la lengua parecen exangües; el apetito falla; sobreviene una languidez y un desmayo extremos, produciendo falta de aliento y palpitaciones el más insignificante esfuerzo o emoción; probablemente se percibe un ligero edema en los tobillos; la debilidad se vuelve extrema, el paciente ya no puede levantarse de su cama, la mente divaga ocasionalmente, cae en un estado postrado y semi-aletargado, y finalmente expira.

Descubrimos una coloración muy notable y, por lo que sé, característica en la piel, lo suficientemente marcada como para haber llamado la atención del paciente mismo, o de los amigos del paciente. Esta coloración impregna toda la superficie del cuerpo, pero la cara, el cuello, las extremidades superiores, el pene y el escroto y en la flexión de las axilas y alrededor del ombligo. Se puede decir que presenta un aspecto sucio o ahumado de color ámbar oscuro o castaño; y en un instante la piel se oscureció tan universalmente y tan profundamente, que, de no ser por sus rasgos, el paciente podría haber sido confundido con un mulato (Figs. 4 y 5).



Figura 5. "Melanodermia del dorso y palma de la mano en la enfermedad de Addison. En el centro, una mano normal" (Marañón)⁽⁶⁾.

Con, quizás, una sola excepción, la enfermedad, en mi propia experiencia, resistió todos los esfuerzos curativos, y tarde o temprano terminó fatalmente. Al examinar los cuerpos de estos pacientes después de la muerte, no he podido descubrir ninguna lesión orgánica que pudiera ser apropiada o razonablemente asignada como causa adecuada de consecuencias tan graves.

Los rasgos principales y característicos del estado mórbido... ocurre en conexión con una condición patológica de las cápsulas suprarrenales" (Figs. 6 y 7)⁽⁴⁾. Es de destacar la alta calidad de los dibujos publicados en la monografía del Dr. Addison, de los que hemos reproducido tres de ellos.

La continuación de la historia

El mismo año 1855, el clínico parisino Armand Trousseau (1801-1867) propuso la denominación de "morbus Addison". Al año siguiente, el fisiólogo francés Charles Brown-Séquard (1817-1894) demostró que la eliminación de las glándulas suprarrenales en animales de experimentación se continuaba con la muerte. En 1891, William Osler (1849-1919), célebre internista canadiense, combatió con éxito la enfermedad de Addison mediante la administración de un extracto de glándulas suprarrenales (*"the use of the suprarenal extract*

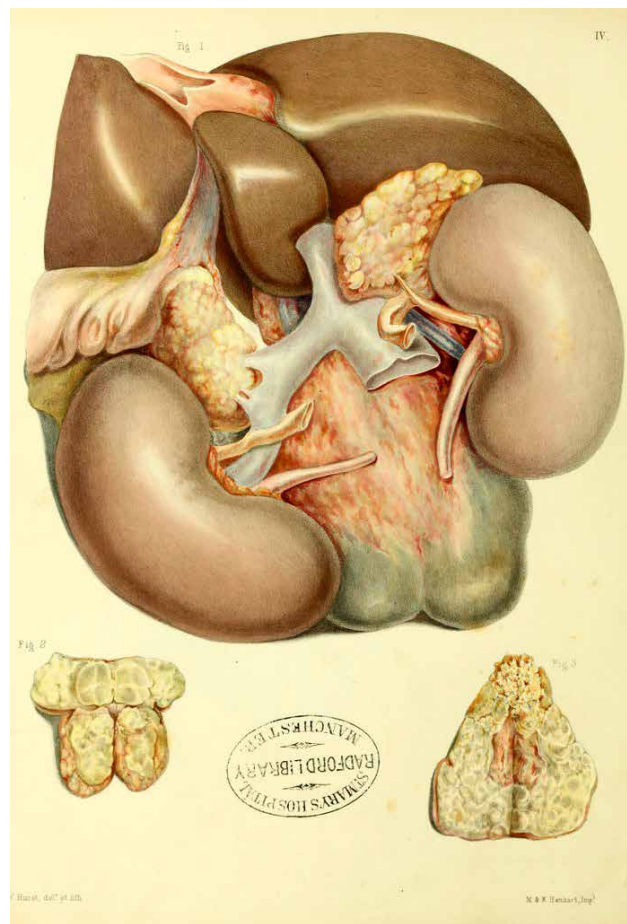


Figura 6. "El hígado de Henry P., con las cápsulas suprarrenales enfermas in situ. En la parte inferior: secciones de las cápsulas suprarrenales enfermas"⁽⁴⁾.

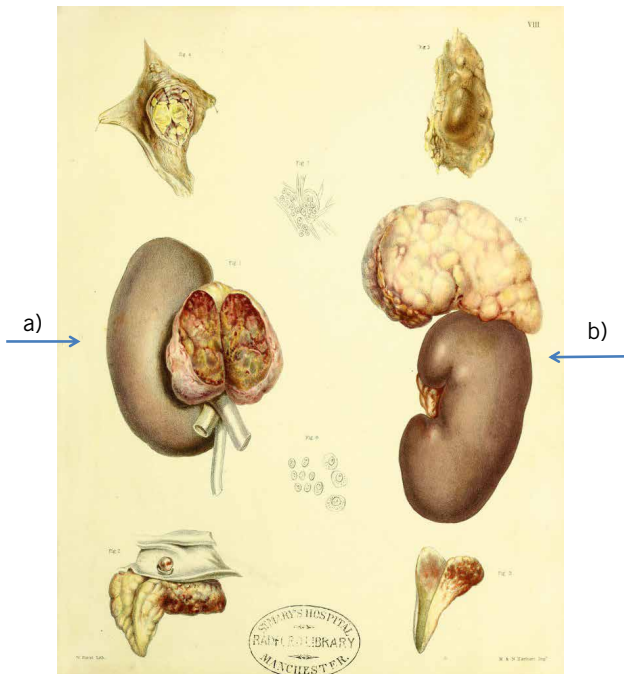


Figura 7. a) “El riñón izquierdo y la cápsula suprarrenal enferma de Elizabeth L”. b) “Riñón y cápsula suprarrenal enferma de William G”⁽⁴⁾.

cures Addison's disease in the same remarkable way that the thyroid extract relieves of myxoedema”⁽⁵⁾.

La enfermedad bronceada en los niños

Siguiendo con la descripción de Jules Comby: “Más rara en la infancia que en la edad adulta la enfermedad de Addison, puede observarse, sin embargo, en los niños que pasado su destete, en los de la segunda infancia y en los llegados a la adolescencia, pues se conocen de ella más de 30 observaciones auténticas. Excepcional antes de los siete u ocho años, la caquexia addisoniana se encuentra principalmente en las proximidades de la pubertad, a los doce, a los trece o a los catorce años; es algo más frecuente en los niños que en las niñas”⁽¹⁾. Gregorio Marañón y Fernández Noguera, en el libro publicado en 1949 basado en su experiencia recogida a partir de 400 casos de enfermedad de Addison, escribieron que “en la niñez es afección rara. Atkinson ha reunido (1936) en la literatura solo 40 casos de niños addisonianos. Nosotros hemos visto solo 25 casos (13 por 100) entre los diez y veinte años y ninguno menor de diez años”⁽⁶⁾. Esta reducción de casos de la enfermedad asociada a tuberculosis a finales de los años 40 es posible que tuviera relación con la introducción en 1924 de la vacuna BCG en España⁽⁷⁾.

“Aparte de dos o tres casos de cáncer, de atrofia y de falta congénita de una u otra cápsula suprarrenal, puede decirse que la tuberculosis es casi siempre la causa de la enfermedad de Addison. ¿Cómo se produce esta coloración bronceada? Según Mühlmann, la *pirocatequina*, una sustancia tóxica contenida en las cápsulas suprarrenales, produce una auto-intoxicación cuando los filetes nerviosos simpáticos están enfermos; entonces esa sustancia circula por la sangre, se

pone obscura al contacto con el aire y engendra esa astenia, esas perturbaciones digestivas y esa caquexia de la cual mueren los enfermos. Cuando se hace la autopsia a los niños muertos por la enfermedad de Addison, encuéntrase, además de diversas tuberculosis viscerales, como tisis pulmonar, adenopatías caseosas del mediastino y del mesenterio, la infiltración granúlica, la caseificación, el reblandecimiento y la destrucción de las cápsulas suprarrenales... el examen de la piel descubre una acumulación de pigmento en la red de Malpighio (Fig. 8), pigmento que puede invadir el sistema piloso, las mucosas, las serosas, los ganglios, las vísceras y las cápsulas mismas. Muchos son, efectivamente, los estados morbosos que pueden acompañarse de melanodermia. El arsénico, dado a dosis exageradas o prolongadas, produce a veces una pigmentación notable de las extremidades y de las uñas; la caquexia palúdica imprime a la piel una coloración obscura, que recuerda la enfermedad bronceada; las intoxicaciones producidas por el nitrato de plata y el plomo, se diferenciarán con facilidad”⁽¹⁾.

Tratamiento

Ya hemos indicado que en 1891, William Osler trató pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria a enfermedad de Addison mediante la administración de un extracto de glándulas suprarrenales⁽⁵⁾. Se comenzaron a emplear productos glandulares de diversa índole y obtenidos con distintas técnicas, más o menos rudimentarias, como glándula total fresca, extractos secos o glicerizados y aplicados por todas las vías. En 1903, Adams publicó una estadística de 97 casos tratados con estos extractos, los cuales, por contener la “sustancia medular”, poseían, en su mayoría, un efecto de incremento de la presión arterial⁽⁶⁾. En el libro de Comby puede leerse que “a un niño de catorce años le he visto yo comerse todos los días una cápsula suprarrenal de cordero, cruda, picada, y tolerarla perfectamente”⁽¹⁾.

A pesar del tratamiento opoterápico, el pronóstico debió ser infausto, puesto que la estreptomocina se descubrió en 1943 y, como hemos comentado recientemente en un artículo sobre el tema, debió estar disponible en España a partir de 1948⁽⁷⁾. Además, la tuberculosis no era la única causa

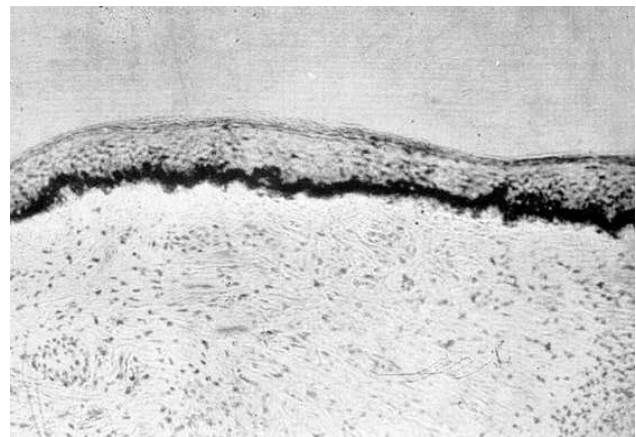


Figura 8. “Piel de addisoniano a débil aumento. Fuerte pigmentación de las capas inferiores del cuerpo mucoso y de la hilera basal” (Álvarez Cascos)⁽⁶⁾.

infecciosa de insuficiencia suprarrenal. La enfermedad se asoció, por ejemplo, con sífilis, paludismo, gripe o procesos parasitarios⁽⁶⁾.

En el año 1929, Swingle y Pfiffner lograron producir extractos alcohólicos de corticales suprarrenales sin la medular, capaces de conservar la vida en animales decorticados. Poco después, empiezan a publicarse resultados satisfactorios obtenidos en la clínica con el empleo de estos extractos. El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y, en concreto, de la existencia de pérdida salina asociada a la insuficiencia suprarrenal, permitió a Loeb, en 1933, introducir el tratamiento con cloruro sódico. En 1937, Tadeus Reichstein (1897-1996) sintetizó la desoxicorticosterona, hormona que, en lo sucesivo, constituyó el fundamento de la terapéutica de la enfermedad junto al cloruro sódico⁽⁶⁾. Reichstein junto a Edward Calvin Kendall y Philip Showalter Hench realizaron sendos trabajos sobre las hormonas de la corteza suprarrenal, que culminaron con el aislamiento de la cortisona y el descubrimiento de su valor terapéutico en el tratamiento de la artritis reumatoide. Por estos estudios, los tres autores recibieron conjuntamente en 1950 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina⁽⁸⁾.

Epílogo

En la actualidad, el pediatra está más familiarizado con los casos de insuficiencia corticosuprarrenal secundaria a defectos en la esteroidogénesis, como los de la 21-hidroxilasa, 11-hidroxilasa y 17-hidroxilasa. La insuficiencia suprarrenal asociada a tuberculosis ha pasado a la historia, aunque, en los últimos años, se han publicado algunos casos, especialmente en adultos^(9,10). También, cada vez es menos frecuente el temible síndrome de Waterhouse-Friderichsen, causado por una hemorragia suprarrenal masiva en pacientes con meningococemia fulminante. Un artículo publicado en *Anales de Pediatría* resumió las distintas formas de presentación de la enfermedad de Addison en la infancia⁽¹¹⁾.

Escribir sobre la etiología y características de la insuficiencia suprarrenal en la actualidad no es el objetivo de esta publicación, pero nos parece interesante culminarla con la explicación del mecanismo de la hiperpigmentación. A medida que la función de las glándulas suprarrenales decae y la producción de cortisol es insuficiente, la retroalimentación negativa resultante conduce a un aumento de la producción de proopiomelanocortina, una prohormona sintetizada principalmente en las células corticotropas de la adenohipófisis que se escinde

para formar ACTH, hormona estimulante de melanocitos (MSH), endorfina y lipotropina. El aumento de MSH estimula a los melanocitos a incrementar la síntesis de melanina, lo que provoca un aumento de la pigmentación de la piel. La *pirocatequina* pasó a la historia.

Bibliografía

1. Comby J. Enfermedades de los órganos génito-uritarios. Enfermedad bronceada. En: Tratado de las enfermedades de la infancia, ed. esp. Barcelona: Salvat editores; 1907. p. 609-11.
2. Fresquet JL. Thomas Addison (1793-1860). Disponible en: <https://www.historiadelamedicina.org/addison.html>.
3. Lyons AS, Petrucelli RJ. El siglo XIX (el comienzo de la medicina moderna). Las escuelas médicas y los clínicos. Londres y Edimburgo. En: Historia de la medicina, ed. esp. Barcelona: Ed. Doyma; 1984. p. 516.
4. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. London: Samuel Highley. 1855. Disponible en: <https://addisons.org.au/wp-content/uploads/2018/12/8-Disease-of-the-Supra-renal-Capsules.pdf>.
5. Osler W. On six cases of Addison's disease with the report of a case greatly benefited by the use of the supra-renal extract. *International Medical Magazine*. 1896.
6. Marañón G, Fernández Noguera J. La enfermedad de Addison (estudio de 400 casos). Madrid. Espasa-Calpe. 1949.
7. García Nieto VM, Zafra Anta M. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (22). La tuberculosis en la infancia en la posguerra española. *Publicaciones sobre el tema en dos revistas pediátricas nacionales*. *Pediatr Integral*. 2024; XXVIII: 345.e1-e8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2024-07/enfermedades-pediaticas-que-han-pasado-a-la-historia-22-la-tuberculosis-en-la-infancia-en-la-posguerra-espanola-publicaciones-sobre-el-tema-en-dos-revistas-pediaticas-nacionales/>.
8. Anónimo. Tadeus Reichstein. Biographical. En: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam: Elsevier Publishing Company. 1964. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/reichstein/biographical/>.
9. Repiso Moreno M, Daroca Pérez R, Elizondo Pernaut MJ, Jiménez Bermejo F. Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis. *SEMERGEN*. 2003; 29: 329-32.
10. Flores Orellana JL, Foronda Ríos JL, Flores Prado ML, Soria Flores C, Foronda Ríos MO. Enfermedad de Addison asociada a tuberculosis pulmonar: reporte de un caso. *Rev Cient Cienc Med*. 2012; 15: 53-6.
11. Royo Gómez M, Olmos Jiménez MJ, Rodríguez Arnao MD, Roldán Martín MB. Enfermedad de Addison. Formas de presentación en *Pediatría*. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78: 405-8.



Aniversario

Pediatría Integral



Actualización bibliográfica

Hematuria en la infancia, ¿qué hay que saber?

Godse A, Tse Y, Kokumo A, Harkensee C. Haematuria in children. *BMJ*. 2024; 387: e072501. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/387/bmj-2022-072501>.

Este artículo es útil, porque proporciona una guía práctica y detallada sobre el manejo de la hematuria en niños, un síntoma que puede generar preocupación tanto en padres como en médicos. A continuación, algunas razones clave de su utilidad:

1. Clarificación de causas comunes y raras: el artículo explica que, aunque la hematuria puede ser alarmante, las causas en niños suelen ser benignas y transitorias. Ayuda a diferenciar entre condiciones graves (como enfermedades renales o trastornos autoinmunes) y casos más comunes e inofensivos, como infecciones urinarias o hematuria idiopática.
2. Orientación sobre cuándo derivar al especialista: proporciona pautas claras sobre cuándo es necesario referir a un pediatra o a un especialista en nefrología o urología. Esto es crucial para evitar investigaciones innecesarias o intervenciones prematuras, y para asegurar que los casos graves reciban atención oportuna.
3. Enfoque en la evaluación clínica y pruebas: el artículo detalla las pruebas iniciales que deben realizarse en Atención Primaria (como análisis de orina, pruebas de función renal y ecografía) y cómo interpretar sus resultados. Esto facilita a los médicos de Atención Primaria tomar decisiones informadas sobre el manejo de los pacientes.

4. Prevención de diagnósticos erróneos o exceso de pruebas: aborda la controversia sobre la investigación de la hematuria no visible (microscópica), destacando que la mayoría de los casos son benignos y no requieren un seguimiento intensivo. Esto ayuda a reducir el riesgo de sobrecargar al sistema de salud con pruebas innecesarias y proporciona tranquilidad a los padres.
5. Orientación sobre condiciones raras: también destaca condiciones raras pero importantes, como el síndrome de Alport o la infección por *Schistosoma haematobium*, que pueden causar hematuria. Esto ayuda a los médicos a estar alertas ante posibles diagnósticos inusuales, especialmente en niños con antecedentes familiares o antecedentes de viajes.

En resumen, el artículo es útil porque ofrece un enfoque equilibrado y basado en la evidencia para el diagnóstico, la evaluación y el manejo de la hematuria en niños, lo que mejora la toma de decisiones clínicas y optimiza la atención al paciente.

Grupo de trabajo de Actualizaciones
Bibliográficas de la SEPEAP

Actualización bibliográfica

¿Son igual de precisas las pruebas de cribado para infecciones del tracto urinario?

Shaikh N, Campbell EA, Curry C, Mickles C, Cole EB, Liu H, et al. Accuracy of Screening Tests for the Diagnosis of Urinary Tract Infections in Young Children. *Pediatrics*. 2024; 154: e2024066600. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2024-066600>.

El siguiente estudio tiene como objetivo comparar la precisión de diversas pruebas para detectar piuria y evaluar el impacto de estas pruebas en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario (ITU) en niños.

Se incluyeron niños de 1 a 36 meses de edad que se sometieron a sondaje vesical por sospecha de ITU en tres centros pediátricos. Utilizando el cultivo de orina positivo como estándar de referencia, se comparó la sensibilidad de cinco métodos para evaluar la piuria:

1. Esterasa leucocitaria en tira reactiva.
2. Recuento de glóbulos blancos mediante microscopía manual.
3. Enumeración automatizada de glóbulos blancos por citometría de flujo.
4. Enumeración automatizada de glóbulos blancos con imágenes digitales y reconocimiento de partículas.

Se incluyó a un total de 4.188 niños. Entre los niños febriles, la sensibilidad de las 2 modalidades más ampliamente disponibles,

la prueba de la esterasa leucocitaria y la enumeración automatizada de glóbulos blancos mediante imágenes digitales, tuvieron valores de sensibilidad del 84 % (intervalo de confianza del 95 %, 0,80-0,87) y del 75 % (intervalo de confianza del 95 %, 0,66-0,83), respectivamente.

Un hallazgo importante es que aproximadamente el 20 % de los niños febriles menores de 36 meses no presentaron piuria, a pesar de tener un cultivo positivo. Esto plantea varios interrogantes sobre la necesidad de piuria para diagnosticar una ITU, sugiriendo que los criterios diagnósticos actuales podrían requerir revisión.

Estos resultados son significativos para los médicos, ya que pueden influir en la elección de las herramientas diagnósticas y mejorar la identificación y tratamiento de ITUs en esta población.

Grupo de trabajo de Actualizaciones
Bibliográficas de la SEPEAP

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de Pediatría Integral.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de Pediatría Integral.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

CALENDARIO SALIDA NÚMEROS PEDIATRÍA INTEGRAL - Curso VIII (2025-2029)

Volumen XXIX - 2025

NÚMERO	TEMA	FECHA SALIDA N°	FECHA FINAL test acreditación <i>online</i>
1 enero-febrero	Hepatología	28 febrero	30 junio 2025
2 marzo	Nutrición I	30 marzo	30 julio 2025
3 abril-mayo	Nutrición II	30 mayo	30 septiembre 2025
4 junio	Endocrinología I	30 junio	30 octubre 2025
5 julio-agosto	Endocrinología II	30 agosto	30 diciembre 2025
6 septiembre	Neurología I	30 septiembre	30 enero 2026
7 octubre-noviembre	Neurología II	30 noviembre	30 marzo 2026
8 diciembre	Vacunas	30 diciembre	30 abril 2026

Temas del próximo número

Volumen XXIX - 2025 - Número 2

“Nutrición 1ª parte”

1. Alimentación en el niño hasta los dos años de edad
2. Nutrición en el preescolar y escolar
3. Nutrición en la adolescencia
4. Importancia de la microbiota intestinal
5. Dietas vegetarianas y otras dietas alternativas

Regreso a las Bases

Dificultades técnicas en la lactancia materna



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

39 CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA, SEPEAP

IV CONGRESO INTERNACIONAL

HISPANO-LUSO DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA



Sevilla

16-18 OCTUBRE 2025

BARCELÓ SEVILLA CONVENTION CENTER



SECRETARÍA TÉCNICA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting

Castelló, 128, 7ª Planta | 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.congresosepeap.org