



ORIGINAL

Hipertransaminasemia grave durante la alerta de hepatitis aguda de origen desconocido de 2022

Ana Martín Costa^{a,*}, Ignacio Ros Arnal^b, Ruth García Romero^b, Gerardo Rodríguez Martínez^c y Beatriz García Rodríguez^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, España

^d Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 9 de noviembre de 2023; aceptado el 29 de agosto de 2024

PALABRAS CLAVE

Hepatitis aguda de origen desconocido;
Hipertransaminasemia;
Pediatría;
Etiología;
Incidencia

Resumen

Introducción: La repercusión de los casos de hepatitis aguda grave sin causa filiada (HASCf) de la alerta médica de 2022 en edad pediátrica es muy poco conocida.

Material y métodos: Estudio observacional de incidencia, etiología y clínica de hipertransaminasemia (HTRA) aguda analíticamente grave (ALT y/o AST \geq 500 U/l) en pacientes pediátricos (0 a 16 años) en un sector sanitario del 2012 al 2022, comparando los periodos de la alerta de HASCf o periodo del SARS-CoV-2 con los años previos.

Resultados: La incidencia de HTRA grave por cualquier motivo es de 195,28 por cada 100.000 analíticas, mientras que en el periodo de alerta de HASCf fue de 181,38 y durante la pandemia por SARS-CoV-2 166,09, sin diferencias estadísticas.

Las hepatitis sin filiar suponen un 7,42% de los casos y normalizaron transaminasas en $126 \pm 99,4$ días. En el periodo de la alerta de HASCf existe una tendencia no significativa a una mayor incidencia, como ocurrió en 2012 y 2018. Estos casos presentan significativamente más fiebre, vómitos y síntomas catarrales y cifras más bajas de albúmina y fosfatasa alcalina. Un paciente precisó de trasplante hepático.

Conclusiones: En nuestro medio, ni durante la alerta de HASCf ni durante la pandemia SARS-CoV-2, apareció un aumento significativo en la incidencia de HTRA analíticamente grave por cualquier causa en general o sin filiar. En el periodo de alerta de HASCf se objetiva un patrón clínico con más síntomas infecciosos inespecíficos, por lo que no podemos descartar una mayor prevalencia de un agente infeccioso diferente a los habituales, pero sí que este provocara un cambio en la epidemiología.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamartincosta96@hotmail.com (A. Martín Costa).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.012>

1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute hepatitis of unknown origin;
Hypertransaminasaemia;
Paediatrics;
Aetiology;
Incidence

Severe hypertransaminasaemia during the acute hepatitis of unknown origin alert of 2022

Abstract

Introduction: The impact of acute severe hepatitis of unknown origin in children (SHIC) subject to a medical alert in 2022 medical alert is poorly understood.

Material and methods: Observational study of the incidence, aetiology and clinical presentation of acute hypertransaminasaemia (HTRA) with laboratory values in the severe range (ALT and/or AST ≥ 500 U/l) in paediatric patients (age 0 to 16 years) in one health care zone from 2012 to 2022, comparing the periods of the SHIC alert and the SARS-CoV2 pandemic with previous years.

Results: The incidence of severe HTRA of any cause was 195.28 per 100 000 blood tests, with an incidence of 181.38 in the SHIC alert period and 166.09 during the SARS-CoV-2 pandemic, without statistically significant differences.

Hepatitis of unknown origin accounted for 7.42% of total cases and transaminase levels normalised in 126 days (SD, 99.4). During the SHIC alert period there was a nonsignificant trend towards a higher incidence, as occurred in 2012 and 2018. In this group of cases, there was a significant increase in the presence of fever, vomiting and upper respiratory symptoms and lower levels of albumin and alkaline phosphatase. One patient required a liver transplant.

Conclusions: In our setting, there was no significant increase in the incidence of severe HTRA of any aetiology or of unknown source during either the SHIC alert or the SARS-CoV2 pandemic. In the SHIC alert period, a clinical pattern emerged characterised by an increase in nonspecific infectious symptoms, so we cannot rule out a higher prevalence of an infectious agent different from the usual involved pathogens, but it did not cause a significant change in epidemiological trends.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El día 15 de abril de 2022 Reino Unido notificó a la OMS una alerta tras la detección de 10 casos de hepatitis aguda grave sin causa filiada (HASCf) en edad pediátrica^{1,2}, con hipertransaminasemia (HTRA) grave con ALT y/o AST ≥ 500 UI/l, especialmente menores de 10 años.

Ante la alerta a nivel mundial se comenzó una campaña divulgativa tanto a nivel científico como social^{3,4} y se comenzaron a registrar los casos de similares características en todo el mundo. Durante el 2022 se notificaron más de 1200 casos pediátricos, siendo Estados Unidos el país con más casos. En Europa la mitad de los casos reportados fueron por parte del Reino Unido⁵.

En España se inició a través del centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias⁶ una investigación epidemiológica, con recogida de casos sospechosos retrospectiva, incluyendo los casos con un valor de transaminasas mayor de 500 UI/l sin causa filiada y con criterios de ingreso, desde el 1 de enero de 2022 y, prospectiva a partir de la alerta (abril de 2022) hasta el 28 de diciembre de 2022. Durante este periodo se registraron en España 63 casos, sin vínculo epidemiológico entre ellos⁷.

La principal hipótesis causal se encuentra en torno a la infección por Adenovirus, habiéndose asociado de forma concomitante de manera muy significativa en los casos de Reino Unido y en un porcentaje importante en casos del

resto del mundo⁵. Sin embargo, esta teoría no se ha podido demostrar⁸. Otras hipótesis están relacionadas con el SARS-CoV-2 (una nueva variante, una secuela de la infección pasada o la situación de aislamiento que se generó durante la pandemia)^{9,10} o con un virus adenoasociado 2 (AAV2)¹¹ u exposición ambiental^{12,13}.

Más allá de la presencia de HTRA grave y de su asociación epidemiológica, la alarma estuvo motivada por la posible aparición de fallo hepático asociado y atribuido a este fenómeno, registrándose globalmente 55 pacientes que requirieron o recibieron trasplante hepático, 3 de ellos en España y 29 pacientes que fallecieron, con 2 casos en nuestro país^{5,7}.

La verdadera incidencia de estos casos de hepatitis aguda no se ha establecido, pues los registros se han centrado en los casos clínicamente graves con criterios de ingreso y en comparaciones en centros trasplantadores con los registros de años previos^{9,14}. Dado que se ha establecido una hipótesis causal con un vector infeccioso, sería razonable que existiera un aumento de casos de hepatitis aguda analíticamente grave pero que no han requerido ingreso hospitalario.

El objetivo de este trabajo es evaluar de una manera objetiva si durante el periodo de alerta de HASCf se ha producido un cambio de incidencia, etiología o clínica de HTRA analíticamente grave¹⁵, especialmente aquellas en las que no se ha filiado el origen de las mismas.

Material y métodos

Estudio comparativo de HTRA analíticamente grave¹⁵ entre el periodo de alerta de HASCF (1 de enero al 28 de diciembre del 2022), y los 10 años previos (1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2021), con análisis específico de datos clínicos y analíticos de los casos de HASCF entre ambos periodos¹⁶.

También se compararon los mismos parámetros entre el periodo de pandemia de SARS-CoV-2 en España (1 de febrero de 2020 al 31 de diciembre de 2022) y los 8 años previos (1 de enero de 2012 al 31 de enero de 2020).

Se analizaron todos los casos de HTRA (AU5800 de Beckman con fosfato piridoxal) analíticamente grave (ALT y/o AST \geq 500 UI/l)¹⁵ en pacientes pediátricos (0-16 años) realizadas en el Servicio de Bioquímica Clínica de un hospital de tercer nivel que recoge todas las analíticas de 21 Zonas Básicas de Salud en el periodo a estudio, del 1 de enero 2012 al 31 diciembre 2022.

Se calcularon el número de casos nuevos, excluyendo las analíticas de pacientes tras la primera determinación con HTRA grave, los pacientes que presentaban hepatopatía diagnosticada previamente, y en el grupo de pacientes sin causa filiada, aquellos en los que no se realiza seguimiento hasta normalización o que continúan estudio etiológico.

Igualmente se registraron el número de analíticas en este periodo en las que se determina las transaminasas con cualquier resultado en el mismo periodo y grupo de edad. Se calculó la incidencia acumulada anual, mediante el cociente de casos nuevos de HTRA analíticamente grave sobre el total de analíticas realizadas en cada periodo.

De los pacientes con HTRA grave se revisó la historia clínica para determinar la etiología de la misma y se clasificaron en 8 grupos etiológicos que resultan de una combinación realizada entre el protocolo de actuación de la alerta médica¹⁶ y la clasificación de causas de HTRA¹⁷: 1) Origen infeccioso: virus hepatitis A, B o C (VHA, VHB, VHC), virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) o Rotavirus, sin incluir pacientes con infección adenovirus o SARS-CoV-2; 2) Bajo gasto cardiaco: sepsis, hipoxia al nacimiento con encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria, intervenciones con circulación extracorpórea, fallo multiorgánico; 3) Tóxico-farmacológico: quimioterapia, paracetamol, isoniazida, metotrexato, hidroxiquina y nutrición parenteral prolongada; 4) Mecánica: litiasis biliar, quistes o malformaciones en vía biliar, traumatismos abdominales y cirugías hepáticas; 5) Autoinmune: hepatitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante autoinmune, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de activación macrofágica; 6) Genético: Duchenne, anemia drepanocítica, síndrome de Alagille y fibrosis quística; 7) Metabólico: glucogenosis tipo IX, enfermedad de Pompe, déficit de CPT 1, defecto de la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena larga y debut diabético grave; 8) Grupo sin causa filiada.

El grupo sin causa filiada se refiere a pacientes en los que el estudio etiológico realizado no demostró una causa de la HTRA y que se controlaron hasta la normalización analítica. En este grupo se recogió la sintomatología que motivó la analítica y los datos analíticos, las pruebas complementarias realizadas y la evolución analítica hasta la normalización^{15,16}.

Para el análisis estadístico se comprobó si las muestras seguían una distribución normal y se emplearon, en función de la normalidad, los test chi cuadrado/test de Fisher, t de Student/U de Mann-Whitney mediante el paquete estadístico SPSS versión 20.0, estableciendo como nivel de significación $p < 0,05$.

El Comité de Ética en Investigación Clínica de Aragón (CEICA) emitió un dictamen favorable (CI PI22/469) a la realización del presente estudio el 30 de noviembre de 2022.

Resultados

Se registraron 189.632 analíticas con determinación de enzimas hepáticas en edad pediátrica (0 a 16 años) solicitadas por cualquier motivo en el periodo de estudio en el laboratorio de un hospital de tercer nivel.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, se han recogido en todo el periodo 793 HTRA analíticamente graves que corresponden a 364 pacientes.

La edad media de los 364 pacientes en el momento de la primera analítica con HTRA grave es de $5,44 \pm 5,09$ años, siendo la mediana de 4 años. En cuanto al sexo, son 166 mujeres (45,60%). El origen de las analíticas: 44,18% de pacientes hospitalizados, 20,07% desde consultas externas, 18,13% desde urgencias hospitalarias y 17,37% desde atención primaria.

Al comparar los datos demográficos y analíticos de los pacientes con HTRA grave en el periodo de alerta de HASCF con los años previos (tabla 1), se comprueba que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

En el conjunto de la muestra, la incidencia de HTRA grave por cualquier motivo es de 195,28 por cada 100.000 analíticas con determinación de transaminasas, mientras que en el periodo de alerta de HASCF es de 181,38/100.000 y durante la pandemia SARS-CoV-2, de 166,09/100.000.

Al comparar los diferentes periodos, se demuestra que sí que hubo un incremento estadísticamente significativo en 2012 respecto al resto de años, sin encontrarse diferencias significativas entre el periodo de alerta de HASCF o la pandemia por SARS-CoV-2 y los años previos (fig. 1).

De los 364 pacientes analizados con HTRA analíticamente grave, en 331 pacientes hay causa filiada de la HTRA. Seis pacientes (1,65%) no se incluyen en ningún grupo por pérdida de seguimiento antes de la normalización (4) o por encontrarse en estudio (2), y 27 pacientes tuvieron una hepatitis aguda grave con normalización espontánea de transaminasas sin etiología filiada en la práctica clínica (7,42%).

Se analizan los grupos etiológicos creados y ordenados según frecuencia de mayor a menor: 25% origen infeccioso (destacando VEB como el gran protagonista seguido de VHA), 23,63% bajo gasto cardiaco (siendo relevante el grupo de neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria), 21,15% tóxico-farmacológico (la gran mayoría quimioterapia), 10,99% mecánica, 4,67% autoinmune, 3,57% genético, 1,92% metabólico.

Al comparar la incidencia de cada una de las etiologías entre ambos periodos analizados no se demuestran diferencias significativas (fig. 2).

Se procede a analizar más exhaustivamente el grupo formado por 27 pacientes sin causa filiada. Todos ellos tienen analítica posterior en la que se objetiva normalización

Tabla 1 Comparativa de pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave en el periodo de la alerta de HASCF y el resto de los años analizados (2012-2021)

	Resto (2012-2021)	Periodo de alerta de HASCF	p
Edad en años (media y DT)	5,59 ± 5,12	4,23 ± 4,69	0,054
Sexo	45,8% F, 54,2% M	44% F, 56% M	0,816
ALT (U/l)	834,02 ± 983,96	999,22 ± 1206,18	0,163
AST (U/l)	863,02 ± 1204,5	1398,84 ± 2720,77	0,119
Casos nuevos de HTRA analíticamente grave	323	41	0,699
Analíticas con determinación ALT/AST	167.028	22.604	

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DT: desviación típica; HASCF: hepatitis aguda grave sin causa filiada; HTRA: hipertransaminasemia.

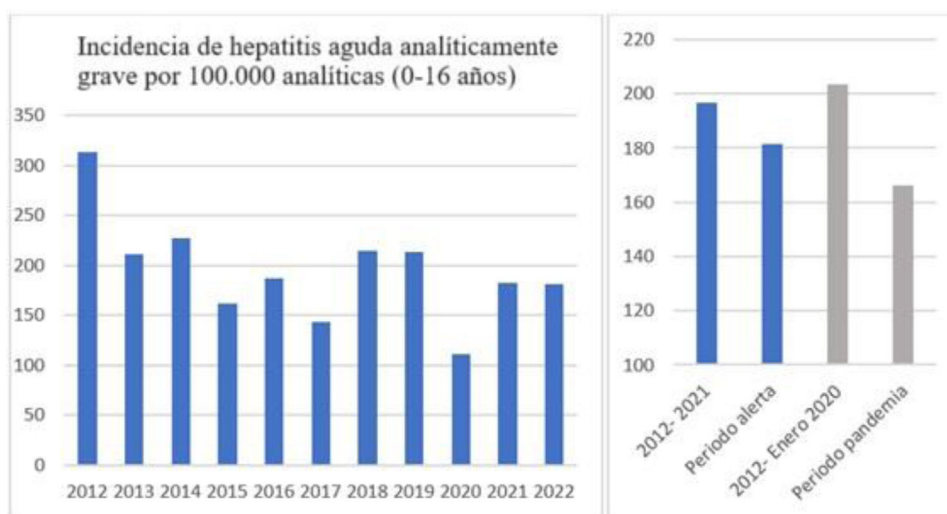


Figura 1 Incidencia de hepatitis aguda analíticamente grave por 100.000 analíticas en los diferentes años y comparativa entre el periodo de la alerta de HASCF y el periodo pandemia SARS-CoV-2 y el resto de los años analizados.

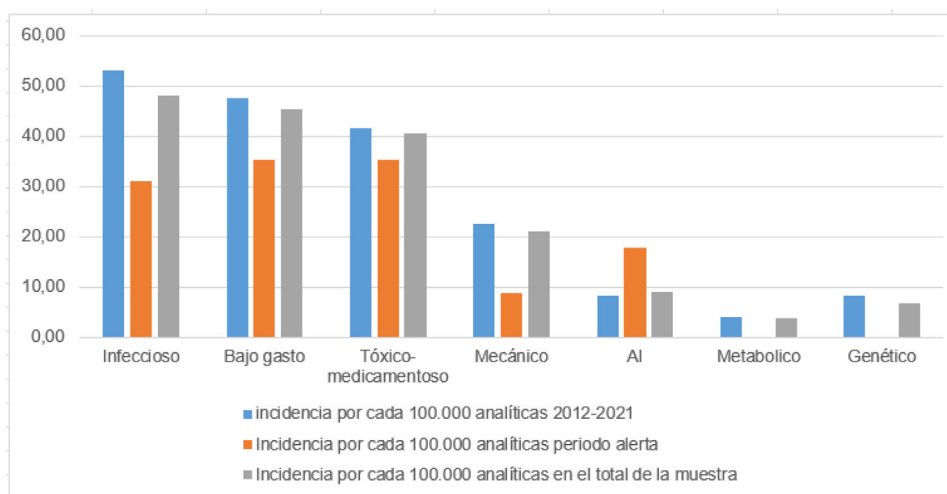


Figura 2 Incidencia de HTRA analíticamente grave según grupos etiológicos por cada 100.000 analíticas con comparativa entre periodo de la alerta de HASCF y el resto de los años analizados e incidencia del número total de la muestra.

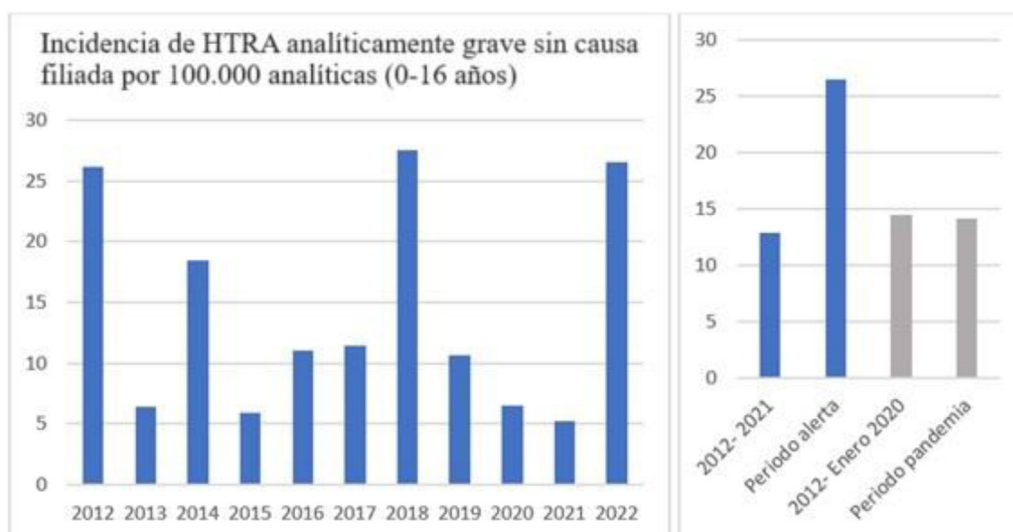


Figura 3 Incidencia de HTRA analíticamente grave sin causa filiada por 100.000 analíticas en los diferentes años y comparativa entre el periodo de la alerta de HASCF y el periodo pandemia SARS-CoV-2 y el resto de los años analizados.

espontánea de transaminasas para su edad y sexo con una media de $126 \pm 99,4$ días. La incidencia anual es de 14,17 casos por cada 100.000 analíticas con determinación de transaminasas, mientras que en el periodo de alerta de HASCF es de 26,54.

Al realizar una valoración por años, el año con mayor incidencia fue el 2018, sin diferencias significativas. Pese a que durante el periodo de alerta de HASCF existe un aumento de incidencia, este no es estadísticamente significativo ($p=0,098$) incluso comparando el periodo de mayor prevalencia a nivel mundial (marzo-junio) con el resto de los años estudiados. Tampoco existen diferencias significativas de incidencia durante la pandemia SARS-CoV-2 con respecto a los años previos (fig. 3).

Todos los casos de este grupo de etiología no filiada son sobre niños sin comorbilidades y sin medicación de base. La edad media de este grupo es de $4,45 \pm 4,73$ años, con una mediana de 3 años, siendo el 75% de los casos menores de 10 años.

En 2 casos se encuentra coagulopatía. El primero cumplía criterios de fallo hepático en 2022, se objetivó frotis nasofaríngeo positivo a adenovirus y se realizó derivación a centro trasplantador y trasplante hepático. El otro caso fue en 2012, un paciente con coagulopatía que no precisó trasplante y mostraba síntomas de ictericia, coluria y astenia.

Los casos sin filiar del periodo de alerta de HASCF no difieren significativamente en cuanto a edad de presentación, sexo y marcadores analíticos con respecto a los años previos, excepto cifras menores de fosfatasa alcalina y albúmina en el periodo de alerta de HASCF (tabla 2).

En cuanto a la clínica, hay diferencias estadísticamente significativas consistentes en más vómitos, síntomas catarrales y fiebre en el periodo de la alerta de HASCF. En 2022 hubo un aumento no significativo de porcentaje de ingreso hospitalario.

Finalmente, se evaluó el porcentaje de solicitud de las diferentes pruebas complementarias por parte de los profesionales sanitarios durante el periodo de alerta de HASCF y el

periodo previo, sin demostrarse un cambio estadísticamente significativo (fig. 4).

Discusión

El impacto real de la alerta HASCF es difícil de valorar. Nuestro trabajo analiza la HTRA analíticamente grave de la población pediátrica en un sector de salud para tener un registro homogéneo de años previos al periodo de la alerta de HASCF o periodo del SARS-CoV-2 que permita comparar la repercusión de la manera más objetiva posible.

Dos trabajos^{14,18} trataron de analizar mediante el uso de encuestas, enviadas a redes de trabajo o miembros de sociedades científicas europeas, si se demostraba un aumento de HASCF en centros hospitalarios, en el momento de la declaración de la alerta sanitaria de HASCF. Van Beek et al.¹⁸ refieren un aumento subjetivo de incidencia en algunos países, entre los que se encuentra España, mientras que De Kleine et al.¹⁴, trabajo realizado sobre unidades de hepatologías más específicas, no describen un claro aumento de incidencia de hepatitis aguda grave o de fallo hepático.

Estos estudios^{14,18} realizados con premura, cuando surgió la alerta sanitaria de HASCF, diseñados para conocer la situación epidemiológica y poder establecer el grado de gravedad, lógicamente presentan importantes sesgos metodológicos, como el de participación, de selección o de memoria.

Una aproximación con menos sesgos es la realizada en Alemania⁹ analizando los pacientes por hepatitis o fallo hepático en los últimos 30 años en dos grandes unidades específicas de hepatología pediátrica. En este trabajo, con un gran porcentaje de casos con fallo hepático agudo, se objetiva un aumento de casos desde el año 2019, con una posible asociación a la pandemia SARS-CoV-2.

Uno de los problemas de los trabajos realizados es que se centra en pacientes graves hospitalarios, lo que implica que han sido diagnosticados y derivados a centros de referencia, en principio debido a su gravedad clínica. Está

Tabla 2 Comparativa de pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave sin causa filiada en periodo de la alerta de HASCF y el resto de los años analizados (2012-2021)

	Resto (2012-2021)	Periodo de alerta de HASCF	p
<i>Edad en años (media y DT)</i>	4,84 ± 5,15	3,08 ± 2,73	0,792
<i>Sexo</i>	5 F, 16 M	2 F, 4 M	0,502
<i>ALT (U/l) (media y DT)</i>	843,52 ± 513,63	2042,83 ± 2695,16	0,683
<i>mediana</i>	795	581	
<i>AST (U/l) (media y DT)</i>	723,52 ± 905,83	3187,83 ± 6600,70	0,770
<i>mediana</i>	616	581	
<i>GGT (U/l)</i>	96,47 ± 111,59	98,25 ± 73,97	0,754
<i>FA (U/l)</i>	517,41 ± 718,57	177 ± 28,58	0,007
<i>Bilirrubina total (mg/dl)</i>	2,37 ± 4,86	1,16 ± 0,84	0,233
<i>Albumina (g/dl)</i>	4,18 ± 0,31	3,77 ± 0,40	0,029
<i>Fibrinógeno (g/l)</i>	3,37 ± 0,64	4,44 ± 1,85	0,108
<i>INR</i>	1,1 ± 0,24	1,37 ± 0,81	0,225
<i>Días hasta normalización</i>	122,86 ± 99,48	137,83 ± 107,63	0,376
<i>Casos nuevos de HTRA analíticamente grave</i>	21	6	0,098
<i>Analíticas con determinación ALT/AST</i>	167.028	22.604	
<i>Clínica</i>			
Dolor abdominal	14,3%	33,3%	0,303
Diarrea	14,3%	33,3%	0,303
Vómitos	4,8%	50%	0,025
Ictericia	19%	0	0,341
Síntomas catarrales	4,8%	66,6%	0,004
Fiebre	14,3%	83,3%	0,004
Estanca ponderal	0	16,6%	0,222
Encefalopatía aguda	0	16,6%	0,222
Astenia	9,5%	16,6%	0,598
Odinofagia	19%	16,6%	0,341
Petequias	4,8%	16,6%	0,778
Asintomático	23,8%	0	0,252
Trasplante hepático	0	16,6%	0,222
<i>Control</i>	Cds 5 Hosp 16	Cds 2 Hosp 4	0,502
<i>Ingreso</i>	28,6%	66,6%	0,112

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Cds: Centro de salud; DT: desviación típica; F: sexo femenino; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HASCF: hepatitis aguda grave sin causa filiada; Hosp: Hospital; HTRA: hipertransaminasemia; INR: tiempo de protrombina; M: sexo masculino.
En negrita, resultados estadísticamente significativos (p < 0,05).

claro que todos los pacientes con fallo hepático precisarán una valoración hospitalaria, pero es muy probable que muchos de los niños con HTRA grave sin datos de fallo hepático agudo no sean derivados a un centro con programa de trasplante¹⁵. Dada la falta de confirmación etiológica y sobre todo patogénica de estas hepatitis, es posible que un número importante de casos no estuvieran incluidos en estos trabajos.

Nuestro estudio valora si, en nuestro medio, se ha producido un aumento de incidencia de HTRA grave independientemente de la presencia de síntomas de gravedad o de fallo hepático asociado.

Existe lógicamente una limitación de calcular la verdadera incidencia de hepatitis aguda, pues cabe la posibilidad de que algunos pacientes no se realizaran analítica¹⁹. En nuestro caso, tratando de conseguir el dato más objetivo posible, se ha calculado la incidencia de HTRA grave no conocida previamente, sobre el total de las analíticas realizadas

en un sector sanitario, independientemente del origen de las mismas.

En nuestro trabajo no se ha demostrado una variación significativa de la incidencia de hepatitis aguda analíticamente grave durante el periodo de alerta de HASCF y los 10 años anteriores. Tampoco se ha encontrado diferencias analizando específicamente los meses de mayor incidencia global y nacional de HASCF^{7,20} ni durante la pandemia SARS-CoV-2 en general.

Valorando el conjunto de la muestra (2012-2022) se objetiva un aumento de casos en un año previo (2012). En conjunto, el origen infeccioso fue el origen filiado más frecuente. A nivel mundial el virus más frecuente en estos casos es el VHA, en el conjunto de nuestra muestra ha sido el VEB, tal como sucede en países con mejores condiciones higiénicas y de vacunación^{5,21}. La segunda etiología por frecuencia ha sido el grupo con bajo gasto y la tercera el origen tóxico-medicamentoso, causas habituales en la edad pediátrica de

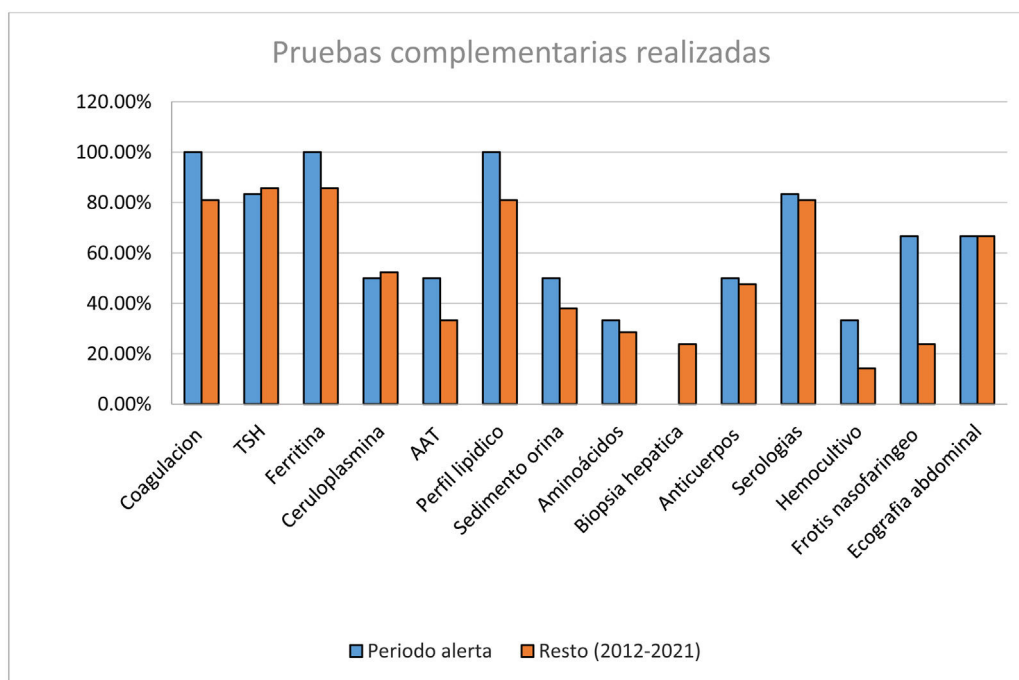


Figura 4 Pruebas complementarias realizadas en pacientes con HTRA aguda grave sin causa filiada comparando el periodo de alerta de HSCF con el resto de años analizados. TSH: tiotropina, AAT: alfa 1 antitripsina.

hepatitis aguda¹⁷. No hay diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia según los diferentes grupos etiológicos entre el periodo de la alerta de HSCF y el resto de años analizados.

En base al estudio realizado, que recoge la práctica clínica habitual, en el total de los casos de los años estudiados, en menos de una décima parte de los casos no se consiguió filiar la etiología de la HTRA analíticamente grave, produciéndose en ellos una resolución espontánea. Existe una tendencia a una mayor tasa de incidencia de casos no filiados, en el periodo de alerta de HSCF de 2022, pero esta no es significativamente estadística y se observa también en otros periodos anuales sin relación con la alerta sanitaria de HSCF. En este grupo no se ha descartado necesariamente cualquier etiología, pues el estudio no se completó en algunos pacientes, probablemente por la normalización analítica espontánea. Para ponderar si la valoración diagnóstica fue similar en el periodo de alerta, se recogen las pruebas complementarias solicitadas, comprobando un número de solicitudes de cada prueba similar a los años previos.

En nuestra serie, el único paciente que presentó fallo hepático agudo de etiología no filiada, que precisó derivación a centro trasplantador y trasplante hepático en el mismo, siendo además positivo en adenovirus, apareció en el periodo de alerta. Este dato no es lógicamente interpretable a nivel estadístico, pero, según los datos recogidos por la Organización Nacional de Trasplantes²², en España no se produjo durante el año 2022 un cambio en el número de pacientes pediátricos trasplantados o en lista de trasplante.

En nuestra serie, durante el periodo de alerta de HSCF, los pacientes con HTRA grave presentaron una mayor

proporción de hipoalbuminemia, síntomas catarrales, fiebre y vómitos sin necesidad de una mayor hospitalización. Sin embargo, no hubo aumento de casos de coagulopatía, astenia, dolor abdominal o ictericia, que era la clínica más relacionada con la infección por adenovirus^{12,23}, pero que tampoco aparecen en los pacientes con HSCF del registro de Portugal⁴.

Conclusiones

En conclusión, en nuestro entorno, ni durante la alerta epidémica de HSCF, en particular, ni durante la pandemia del SARS-CoV-2 en general, se ha objetivado un aumento de incidencia de HTRA analíticamente grave. Aunque existe una tendencia a una mayor incidencia de casos de HTRA grave sin filiar en relación con el periodo de alerta de HSCF, esta no es significativa y aparece igualmente en otros periodos anuales estudiados en nuestra población.

En nuestro trabajo, sí que hemos encontrado un patrón clínico diferente en las hepatitis no filiadas, con más síntomas infecciosos inespecíficos durante el periodo de alerta de HSCF, por lo que no podemos descartar una mayor prevalencia de un agente infeccioso diferente a los habituales.

Financiación

Esta investigación no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hepatitis of Unknown Cause in Children: What Parents Should Know | CDC [Internet]. 2022 [consultado 23 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/parents.html>.
2. World Health Organization. Disease Outbreak News: Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland [Internet]. 2022 [consultado 23 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON368>.
3. Martín T. Síntomas de la hepatitis infantil y como evitar el contagio. *Heraldo*. 21 de Abril 2022.
4. Grau-Pujol B, Vieira Martins J, Goncalves I, Rodrigues F, De Sousa R, Oliveira D, et al. Task Force for a rapid response to an outbreak of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children in Portugal in 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 21 de septiembre de 2023 [consultado 4 Oct 2023];28(38). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.38.2300171>.
5. Gong K, Xu X, Yao J, Ye S, Yu X, Tu H, et al. Acute hepatitis of unknown origin in children: A combination of factors. *Front Pharmacol*. 2022;13:1056385.
6. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Alertas de salud pública de actualidad [Internet]. [consultado 1 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/home.htm>.
7. Ministerio Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 16 años. Informe final de situación. España; 2022 dic.
8. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children – Alabama, October 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:638–40.
9. Leiskau C, Tsaka S, Meyer-Ruhnke L, Mutschler FE, Pfister ED, Lainka E, et al. Acute severe non-A-E-hepatitis of unknown origin in children – A 30-year retrospective observational study from north-west Germany. *J Hepatol*. 2023;78:971–8.
10. Elbeltagi R, Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Toema O. May 2022 acute hepatitis outbreak, is there a role for COVID-19 and other viruses? *World J Hepatol*. 2023;15:364–76.
11. Grand RJ. Pathogenicity and virulence of human adenovirus F41: Possible links to severe hepatitis in children. *Virulence*. 2023;14:2242544.
12. Patel N, Sethi Y, Kaka N, Kaiwan O, Gupta I, Shaheen RS, et al. Acute Hepatitis of Unknown Origin in Pediatric Age Group: Recent Outbreaks and Approach to Management. *J Clin Med*. 2022;12:9.
13. Castillo Bejarano JI, Siller Rodríguez D. Nuevos horizontes en la hepatitis de origen desconocido. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2022;35:99–100.
14. De Kleine RH, Lexmond WS, Buescher G, Sturm E, Kelly D, Lohse AW, et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de mayo de 2022 [consultado 23 Abr 2023];27(19). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200369>.
15. Ros Arnal I, Reyes Andrade J, Mercadal Hally M, Blesa Baviera LC, García Tirado D, Campuzano Martín SH, et al. Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en pediatría: documento de consenso de Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *An Pediatr (Barc)*. 2022;96:448e1–11.
16. SEGHNP. Grupo de Trabajo de Hepatología. Protocolo de actuación ante la sospecha de Hepatitis Aguda Grave de causa desconocida. *Boletín SEGHNP*. 2022.
17. Blesa Baviera LC, Vegas Álvarez AM, Albañil Ballesteros MR. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. En: *Hipertransaminasemia*. AEPap; 2016.
18. Van Beek J, Fraaij PL, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, et al. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de mayo de 2022 [consultado 23 Abr 2023];27(19). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370>.
19. Fernández Ventureira V, Ros Arnal I, Rodríguez Martínez G, García Rodríguez B, García Romero R, Ubalde Sainz E. Evaluación del seguimiento de niños con hallazgo de hipertransaminasemia. *An Pediatr (Barc)*. 2021;94:359–65.
20. Ilic I, Ilic M. Multicountry outbreak of severe acute hepatitis of unknown origin in children, 2022. *Acta Pediatr*. 2023;11:1148–56.
21. Codoñer Franch P, de la Rubia Fernandez L. Hepatitis virales y tóxicas. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 5ª ed Ergon; 2021. p. 409–32.
22. Ministerio de Sanidad. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de donación y trasplante hepático en España 2022.
23. Pan L, Sun L, Asakawa T, Ben X, Lu H. Updated information regarding acute severe hepatitis of unknown origin in children: Viewpoints of and insights from pediatricians. *Biosci Trends*. 2023;17:68–72.