

Abordaje de la hepatomegalia (primera parte)

Approach to hepatomegaly (first part)

Armando Quero Hernández^{1,2}

Ulises Reyes Gómez^{1,3}

Alejandro Quero Estrada³

Katy Lizeth Reyes Hernández³

Rubén Álvarez Solís¹

Rodrigo Juárez Velasco⁴

Gerardo López Cruz^{1,2}

Xochitl Balderas Cacho⁵

¹ Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED), capítulo Centro.

² Servicio de hemato-oncología del Hospital Civil "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca.

³ Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

⁴ Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste (URSE), Oaxaca.

⁵ Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Cono Sur.

Responsable de correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández, servicio de Hemato-oncología. Dirección: Calzada Porfirio Díaz, no. 400, colonia Reforma, C. P. 68040, Oaxaca de Juárez, Oaxaca. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx y/o reyes_gu@yahoo.com

RESUMEN

La hepatomegalia es un signo clínico que se identifica con relativa frecuencia durante la exploración física del paciente, rara vez es hallazgo causal y resulta más probable que se acuda a valoración médica por sintomatología abdominal. Su hallazgo puede representar un dato de enfermedad hepática propiamente, o bien, ser parte de un complejo sindromático de otras entidades sistémicas, con una gran variabilidad de características fisiopatológicas, clínicas, de tratamiento y pronóstico. Las causas tienen una frecuencia diferente: en menores de 1 año es común que se describan procesos infecciosos y metabólicos, mientras que en niños mayores sigue predominando causa infecciosa, seguida de las enfermedades neoplásicas y las enfermedades de depósito. El objetivo de la presente revisión es proponer una ruta diagnóstica para el profesional de la salud, ubicado en un primer y segundo nivel de atención médica, que le permita auxiliarlo en la identificación oportuna y optar por el mejor tratamiento para el paciente con hepatomegalia.

Palabras clave: abordaje, hepatomegalia, etiología, enfermedades infecciosas, neoplásicas, metabólicas, ruta diagnóstica.

Fecha de recepción: 20 de junio 2024

Fecha de aceptación: 13 de agosto 2024

ABSTRACT

Hepatomegaly is a clinical sign that is relatively frequently identified during the patient's physical examination. It is rarely a causal finding; it is more likely that they seek medical evaluation due to abdominal symptoms and this finding may represent a sign of liver disease itself or be part of a syndromic complex of other systemic entities, with a great variability in pathophysiological, clinical, treatment and prognostic characteristics. Their causes have a different frequency, so in children under 1 year of age it is common for them to describe infectious and metabolic processes. While in older children the infectious cause continues to predominate, followed by neoplastic diseases and storage diseases. The objective of the present review is to propose a diagnostic route for the health professional located at the first and second level of medical care, which allows him to assist in the timely identification and opt for the best treatment for the patient with hepatomegaly.

Keywords: approach, hepatomegaly, etiology, infectious, neoplastic, metabolic diseases, diagnostic route.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones de enfermedad hepática son diversas y los signos más frecuentes son ictericia, dolor abdominal, distensión abdominal, prurito, coluria, acolia y trastornos neurológicos. A su vez, los hallazgos habituales en la exploración física son hepatomegalia, ictericia, red venosa colateral, ascitis, eritema palmar e hipertensión portal. Las enfermedades sistémicas que en algún momento de su evolución comprometen al hígado son múltiples, por ejemplo, en el caso de hipotiroidismo congénito podemos observar ictericia prolongada desde una etapa temprana de la vida; en la diabetes mellitus puede condicionar hígado graso; los trastornos hemolíticos hereditarios se caracterizan por anemia, ictericia y hepato-esplenomegalia; los trastornos autoinmunes con hepatomegalia, colestasis transitoria y hepatitis autoinmune;

algunos trastornos del metabolismo pueden infiltrar órganos hematopoyéticos y manifestar, además de hepatomegalia, pancitopenia periférica.

Concepto

La hepatomegalia es el aumento del tamaño del hígado y se puede determinar por palpación y percusión del área de matidez de la zona hepática. En el neonato, el borde hepático se encuentra a 3 cm debajo de la línea costal, a nivel de la línea media clavicular. En los menores de 2 años, el reborde hepático está a 2 cm de la línea costal derecha y en mayores de 2 años no debe sobrelimitar el reborde costal derecho.¹

Epidemiología

Los datos epidemiológicos de hepatomegalia o hepatoesplenomegalia en nuestro país son escasos. Es posible que la frecuencia de los mismos quede registrada en la descripción de las patologías que les dan origen, sin embargo, Loredo y colaboradores (1989), así como Sotelo (1991) describieron 57 y 63 casos observados, respectivamente, sin predominio por género, con afectación mayor en la etapa preescolar y escolar. En orden de frecuencia, las causas principales fueron infecciosas, neoplásicas, metabólicas, hematológicas y de tipo congestivo.^{3,4} En varios países de América Latina, los datos descritos fueron similares a lo observado en la población infantil mexicana: los agentes infecciosos, virus de la hepatitis A, B, C, citomegalovirus, virus Ebstein Barr, VIH, asimismo, infecciones bacterianas brucelosis, tuberculosis, incluso parasitarias, fueron los causantes de hepatomegalia en 45 % de los casos. En los pacientes con hepatomegalia y que tienen asociada a fiebre y citopenia hematológica o leucocitosis con apreciación morfológica de blastos, se ha documentado leucemia aguda en un rango de 35 a 50 %.⁵ Por grupo de edad, tienen una frecuencia diferente: en menores de 1 año, es común que se describan procesos infecciosos y metabólicos. Mientras en niños mayores, sigue predominando la causa infecciosa, seguida de las enfermedades neoplásicas y las enfermedades de depósito.⁶

En un reporte de estudios histopatológicos de 450 biopsias hepáticas, en una cohorte de pacientes entre 1 mes y 15 años de edad, el hallazgo histológico más común fue cirrosis (26 %) de causa inespecífica, hepatitis neonatal (20 %), hígado graso (12 %), atresia biliar (10 %), enfermedad metabólica (6 %) y carcinoma hepatocelular (4 %).^{4,5} En los últimos años, los problemas de tipo metabólico cada vez son más frecuentemente descritos como causa de hepatoesplenomegalia.⁶

Historia clínica

La historia clínica y exploración física son fundamentales ante un paciente con hepatomegalia, auxiliada en una primera fase con estudios básicos de laboratorio y de imagen. En esta fase, será posible identificar si la lesión hepática tiene un patrón inflamatorio, necrótico, colestásico, infiltrativo o de exceso de depósito.

Antecedentes prenatales. Las infecciones congénitas son relativamente frecuentes, sobre todo las del complejo TORCH y, en particular, por los virus de la hepatitis y el citomegalovirus.^{6,7} A nivel posnatal, ictericia prolongada, incompatibilidad a grupo sanguíneo ABO y al factor Rh, anemia hemolítica autoinmune y el empleo de nutrición parenteral prolongada. Vómitos, diarrea, falta de medro y desequilibrio ácido base, afectación del neurodesarrollo y crisis convulsivas pueden ser originados por metabolopatías, que además de hepatomegalia causan insuficiencia hepática aguda, galactosemia, tirosinemia y enfermedades mitocondriales en etapa neonatal y enfermedad de Wilson en niños mayores, de lo que resulta necesario saber el resultado del tamiz metabólico ampliado.⁸

Antecedentes familiares. Resulta de importancia interrogar acerca de familiares con hepatopatía crónica, litiasis vesicular, esplenomegalia, colecistectomía y esplenectomía (están asociados a enfermedad hemolítica hereditaria).^{9,10} Otros como consanguinidad, abortos repetidos, enfermedades neurodegenerativas que están relacionadas con trastornos del metabolismo.

Padecimiento actual. Lo abordaremos desde una conceptualización etiológica, estrechamente relacionada con las principales causas en nuestro medio.

Inflamatorio. Investigar la presencia de fiebre, malestar general, pérdida del apetito, vómitos, dolor abdominal, sobre todo hepatomegalia, exantemas, coluria, acolia, adenopatía, artralgias. Asimismo, ingesta de medicamentos hepatotóxicos, antecedente de contacto con pacientes con infección viral (hepatitis), bacteriana (fiebre tifoidea), hongos (cándida) o parásitos (malaria).⁹

Metabolopatías. Revisten gravedad en la etapa neonatal. Indagar si después de horas o algunos días de nacido presentaron los siguientes síntomas inespecíficos: rechazo al alimento, succión débil, vómitos, apneas, hipotonía o aletargamiento. En niños mayores, interrogar sobre hipoglicemias intensas tras bre-

ve período de ayuno, a consecuencia de esta pueden presentarse crisis convulsivas con sus secuelas. Se identificarán también los casos de hepatomegalia masiva y detención del crecimiento. Y aquellos con disfunción hepática progresiva, evolucionan a cirrosis y fallecen antes de los cinco años (algunos tipos de glucogenosis).¹¹ En la enfermedad de Gaucher, se ha descrito hidrops fetal, hepatoesplenomegalia masiva, hipertensión portal y afectación neurológica severa, similar característica clínica ocurre en la enfermedad de Niemann Pick.¹²

Neoplasias. Las lesiones neoplásicas primarias del hígado más frecuentes son el hepatoblastoma, hepatocarcinoma y hemangiomas. El hepatoblastoma representa 80 % de los casos y suele afectar en la etapa de lactante, factores de riesgo son la prematuridad y el bajo peso para su edad gestacional. Suele ser asintomática a menos que llegue a tener un gran volumen, es cuando el paciente manifestará desconfort abdominal, ocasionalmente ictericia. El hepatocarcinoma afecta a niños mayores de 10 años, y tienen el antecedente de estar cursado alguna hepatopatía crónica que evoluciona a cirrosis (hepatitis B, hepatitis C, atresia de vías biliares, colestasis intrahepática, tirosinemia, glucogenosis). Los hemangiomas hepáticos, son lesiones benignas, pero pueden ocasionar hepatomegalia y ser sintomáticos cuando presentan fistulas intraparenquimatosas y riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Pueden cursar con anemia y trombocitopenia.¹³

El hígado puede ser infiltrado por neoplasias malignas extrahepáticas y condicionar hepatomegalia. La leucemia aguda, sobre todo la linfobástica, es la neoplasia hematológica más frecuente, suele ser un evento agudo, cuya manifestación clínica inicial es fiebre, dolor óseo, palidez progresiva, adenopatías periféricas y síndrome hemorrágico. Lesiones metastásicas también pueden presentarse, con énfasis en casos de linfoma, enfermedad de Hodgkin, rabdomiosarcoma, nefroblastoma.¹⁴

Obstrucción de las vías biliares. La obstrucción del flujo biliar condiciona hepatomegalia. La atresia biliar es la principal causa de colestasis neonatal, se presenta con ictericia tardía (alrededor de las dos semanas de vida) y datos clínicos de obstrucción biliar como acoilia, coluria y la hepatomegalia, que es el signo más precoz y constante.¹⁵

Congestión vascular. Se dividen en suprahepática: insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva crónica, trombosis de venas suprahepática (Síndrome de Budd-Chiari), cavernoma de la porta. Y

la infrahepática: enfermedad venooclusiva, fibrosis hepática congénita.¹⁶

Exploración física. La exploración física debe ser completa, ya que existe una gran diversidad de signos extrahepáticos que es orientadora para establecer el diagnóstico de la hepatomegalia. En su valoración se analizará su consistencia, homogeneidad de la superficie, como se percibe en proceso inflamatorio agudo o en enfermedades caracterizadas por depósito o infiltrativa por leucemia aguda. O bien, de aspecto anfractuoso o nodular, como en el hepatoblastoma o hepatocarcinoma. La hepatalgia aparece en hepatomegalia de causas agudas, por la distensión de la cápsula de Glisson, como en absceso hepático amebiano. En hepatopatía crónica, por lo general, se palpa un hígado indurado, indoloro, es frecuente observar telangiectasias o circulación colateral en la pared abdominal, eritema palmar, esplenomegalia, ascitis, edema periférico y acrop aquia o dedos en palillo de tambor. Son orientadores el hedor hepático (por hidroperamoniemia), olor de la orina a jarabe de arce, olor a pies sudados (acidemias orgánicas), olor a repollo (tirosinemia) u olor a ratón (fenilcetonuria).

En la piel, identificar si hay exantema, como ocurre en las infecciones virales o collagenosis. Lesiones hemorrágicas: petequias, equimosis en procesos infiltrativos neoplásicos o metabólicos, pero también puede ser por disfunción hepática. Huellas de rascado por la colestasis o hemangiomas. A nivel ocular, pueden observarse diferentes alteraciones como la mancha roja cereza característica de la lipodosis o coriorretinitis que es común en el paciente con el complejo TORCH, anillo de Kayser-Flescher en la enfermedad de Wilson, pigmentación de la retina y embriotoxon posterior en el síndrome de Alagille (cuadro 1).¹⁹

En la etapa neonatal y de lactante con hepatomegalia e ictericia, es posible que se identifique a un niño grave por la heterogeneidad de patologías que se pueden presentar. Deshidratación severa con desequilibrio hídrico-electrolítico y desequilibrio ácido-base cuando han presentado intolerancia a la vía oral, vómitos (tirosinemia, galactosemia, enfermedad de Wolman), además de insuficiencia hepática, renal y/o falla renal, diátesis hemorrágica, fallo de medro, encefalopatía y estado de choque. Otros signos son hiperpresión arterial, letargo e hipotonía.^{16,17}

Etiopatología

A continuación, se describen 6 categorías de causas de hepatomegalia. Con un comportamiento clínico muy variable, algunas de presentación aguda y fulmi-

Cuadro 1
Datos clínicos asociados a hepatomegalia y posibilidad diagnóstica

Síntomas y signos	Diagnóstico probable
Hepatalgia y fiebre	Hepatitis infecciosa, tóxica, medicamentosa, leucemia aguda, absceso hepático, insuficiencia cardíaca
Hepatomegalia "blanda"	Enfermedades de depósito, estasis, hígado graso
Hepatomegalia indurada	Gaucher, Nieman Pick, cirrosis, fibrosis hepática congénita
Hepatoesplenomegalia	Hipertensión portal, leucemia aguda, enfermedades de depósito, anemia hemolítica hereditaria
Ascitis	Hipertensión portal, Insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Budd- Chiari
Masa	Hemangioendotelioma infantil, hiperplasia nodular focal, hepatoblastoma, hepatocarcinoma
Vómitos, diarrea	Galactosemia, acidemias orgánicas, defectos de la oxidación de ácidos grasos, defectos del ciclo de la urea, glucogenosis
Olor característico	Olor de la orina a jarabe de arce, acidemias, tirosinemias, hiperammonemia, fenilcetonuria
Deterioro neurológico	Enfermedad de Zellweger, Gaucher, Niemann-Pick, gangliosidosis, mucopolisacaridosis, de Wilson
Cutáneos Exantemas Xantomas Hemangiomas	Infecciones virales, collagenosis Colestasis, causas de hipercolesterolemia Hemangiomatosis
Ojos Cataratas, anillo de Kayser-Fleischer Embriotoxon posterior Coriorretinitis Mancha roja cereza	Enfermedad de Wilson Alagille Síndrome TORCH Lipidosis

Fuente: modificado de Muñoz (2015).¹⁹

nante y otras de curso crónico.

1. Infecciosas y de fase aguda. Pueden ser congénitas o adquiridas y son de importancia las que integran el síndrome TORCH, responsables de importante morbilidad y mortalidad prenatal, perinatal y posnatal.

2. Metabólicas. En una frecuencia del 13 a 43 % de los casos, pueden manifestarse en las primeras semanas o meses de vida como la galactosemia, tirosinemia, desórdenes mitocondriales y, tardíamente, la enfermedad de Wilson.⁶

3. Tóxicos. Medicamentos hepatotóxicos, como el paracetamol y valproato de magnesio, radiaciones ionizantes y colagenopatías.¹⁸

4. Lesiones infiltrativas. Como los hemangiomas viscerales. Frecuentemente involucran al hígado y se asocian a un curso clínico agresivo: insuficiencia cardíaca congestiva, coagulopatía de consumo que se

desarrolla por lo común entre la 1.^a y la 16.^a semana de vida.¹⁹ El hepatoblastoma es la principal neoplasia maligna hepática en pediatría, se manifiesta en los primeros 3 años de vida, suele ser asintomática la mayor parte de las veces, mientras que el hepatocarcinoma suele desarrollarse en el paciente con antecedente de hepatopatía, por ejemplo, hepatitis C.²¹ En nuestro medio también debemos considerar a las entidades hemolíticas, sobre todo las formas homogéneas de los síndromes talasémicos y anemia de células falciformes, que por hematopoyesis extramedular causan hepatoesplenomegalia.

5. Enfermedades por depósito. Se caracterizan por deficiencia genética en la síntesis de enzimas lisosomales con afectación en diversos procesos bioquímicos, cuyos productos intermedios se acumulan en diversos órganos o tejidos y alteran su función celu-

Cuadro 2**Mecanismos etiopatogénicos causantes de hepatoesplenomegalia en pediatría**

Patogenia	Enfermedades
Inflamación	Infecciones: virales, bacterianas, micóticas. Complejo TORCH Síndrome hemofagocítico Toxicidad por fármacos Enfermedades autoinmunes
Infiltración	Tumores benignos hepáticos: teratoma, hemangiomas, hemangioendotelioma, hiperplasia nodular focal. Hamartoma mesenquimatoso, adenomas Tumores hepáticos malignos: hepatoblastoma, hepatocarcinoma Neoplasias malignas sistémicas: leucemia aguda linfoblástica, leucemia granulocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, linfomas. Neuroblastoma, rhabdomiosarcoma, nefroblastoma, histiocitosis. Síndrome linfohistiocítico hemofagocítico. Histiocitosis Hematopoyesis extramedular: anemia de células falciformes y síndromes talasémicos
Depósito	Glucógeno: glucogenosis, diabetes mellitus, nutrición parenteral, síndrome de Beckwith-Wiedemann Lípidos: Enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick Ácidos grasos: defectos de la oxidación de los ácidos grasos, nutrición parenteral, obesidad, diabetes mellitus, mucopolisacaridosis. Metales: enfermedad de Wilson, hemocromatosis Proteínas anormales: deficiencia de alfa-1-antitripsina
Congestión vascular	Entidades protrombóticas: deficiencia hereditaria de proteína C, S, antitrombina. Síndrome de Budd-Chiari. Otros, como el síndrome antifosfolípido. Insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva, cavernoma de la porta, fibrosis hepática congénita.
Obstrucción biliar	Colelitiasis , atresia de vías biliares, quiste del coléodo, colangitis esclerosante primaria. Tumores hepáticos, pancreáticos, duodenales. Nutrición parenteral prolongada. Síndrome de Alagille

Fuente: modificado de Pappo SP, et al (2015).²³

lar. La evolución de estas enfermedades es crónica y progresiva, la mayoría ocasionan infiltración de órganos hematopoyéticos, como hígado, bazo y ganglios linfáticos. Las sustancias que pueden depositarse en el hígado con glucógeno, lípidos, metales o proteínas anormales.^{8,11,12}

6. Congestión vascular. Ciertas entidades protrombóticas, como la deficiencia hereditaria de la proteína C, S y la antitrombina, o bien, las formas adquiridas, como sepsis, catéter intravascular, síndrome antifosfolípido, cáncer, asfixia perinatal, etc., pueden obstruir de manera parcial o total el flujo de la vena intrahepática, consecuentemente, se presenta congestión hepática y daño hepatocelular y el paciente manifestará hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia, esplenomegalia, edema de miembros inferiores. Se han reportado casos aislados en pediatría de personas entre los 10 y 15

años de edad, con predominio de afección a mujeres (cuadro 2).²²

DIAGNÓSTICO

Cuando el contexto clínico del paciente es de hepatopatía, es importante identificar si es de causa aguda e infecciosa, o bien, implica gravedad, sospecha de cáncer o se trata de un recién nacido. En este caso, requiere manejo intrahospitalario. En ambos grupos de pacientes se requieren estudios básicos de primer nivel:

Estudios de laboratorio. Citometría hemática con frotis de sangre periférica. Puede indicarnos datos de anemia hemolítica si hay anemia normocítica-normocrómica, reticulocitosis, drepanocitos, aumento de la bilirrubina indirecta, de la deshidrogenasa láctica

Cuadro 3

Tamaño del hígado normal, determinado en sentido longitudinal y a nivel de la línea media clavicular por edad y talla. Hepatomegalia se considera por arriba de 2 DE de la media

Talla en cm	Longitud (cm) +/-2DE
< 55	5.03 (+/- 1.64)
55-75	5.54 (+/- 2.12)
71-85	6.21 (+/- 1.68)
86-100	7.16 (+/- 1.70)
101-110	7.51 (+/- 1.32)
111-120	7.91 (+/- 1.91)
121-130	8.85 (+/- 2.02)
131-140	8.90 (+/- 2.06)
141-150	9.35 /+/- 1.36)
>150	10.5 (+/- 2.64)

Fuente: Allen RW, Whittle BS, Rainusso N (2018).¹⁶

y disminución de la haptoglobina. O bien en posible neoplasia hematológica si se observan blastos. En el paciente con hepatoesplenomegalia y pancitopenia periférica con reticulocitosis considerar hiperesplenismo y si presenta reticulocitopenia es orientador a enfermedad de depósito.

Pruebas de función hepática y las básicas de coagulación: tiempo de protrombina, parcial de tromboplastina, de trombina, determinación de fibrinógeno, con frecuencia señalan datos de:

- a) Disfunción hepática: hipoglicemia, hipoproteíne mia con inversión de la relación albúmina-globulina, prolongación de las pruebas de coagulación e hipofibrinogenemia.
- b) Colestasis: incremento de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, principalmente y de forma significativa el aumento de la gammaglutamil transpeptidasa > a 1000UI/L, discreto aumento de transaminasas y sin coagulopatía.
- c) Necrosis hepatocelular: alteración de las pruebas de coagulación en 100 % de los casos, por lo general, secundaria a deficiencia en la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (I, II, VII, IX, X), es común también la alteración funcional y cuantitativa de las plaquetas. Las enzimas hepáticas de necrosis (aspartato aminotransferasa y predominantemente la alanina aminotransferasa) están incrementadas.

Asimismo se describe la hiperamonemia, metabolito que se acumula por trastorno en su eliminación, es frecuente observarla en la insuficiencia hepática fulminante.

Química sanguínea, lactato y gasometría. En las enfermedades por depósito de manera general pueden ocurrir hipoglucemias, acidosis metabólica, trastornos electrolíticos, incremento del lactato, anemia, trastornos de la coagulación e infecciones intercurrentes.

Uroanálisis y cultivo. En la analítica urinaria, la hemoglobinuria o hemosiderinuria en caso de anemia hemolítica. Cetonuria en etiopatogenia metabólica. Cuerpos reductores positivos en galactosemia.^{8,10,12}

Estudio de imagen. Ultrasonografía Doppler abdominal. La ultrasonografía (USG) de abdomen representa el estudio de imagen inicial en la evaluación del paciente pediátrico con hepatomegalia, sobre todo el modo de flujo Doppler. A través de este estudio se identifica la forma y tamaño del hígado y del bazo, así como la distribución de las vías biliares, del sistema vascular hepático y esplénico. Logra identificar lesiones sólidas o quísticas, describe diversos patrones de ecoestructura y ecogenicidad, red venosa colateral, hipertensión portal, trombosis venosa, ascitis, que son datos muy comunes en el paciente con hepatomegalia.¹⁵ La importancia de la ecografía es que permite efectuar la diferenciación entre lesiones focales o difusas del hígado, identifica sus causas obstructivas, malformaciones vasculares o infiltrativas. Por exploración USG, se considera hepatomegalia si el diámetro longitudinal a nivel de la línea media clavicular es mayor a 2 DE de la media acorde a la edad y talla del paciente (cuadro 3).²⁴

REFERENCIAS

1. Ortega PE, Hoyos GR. Hepatomegalia en la infancia. Form Act Pediatr Aten Prim. 2009; 2(4): 202-7.
2. Loredo AA, Mata QLC, Carbajal RL, Villaseñor ZJ. Hepatoesplenomegalia de etiología desconocida: abordaje clínico para su diagnóstico en 57 casos. Bol Med Hosp Infant Mex. 1989; 46(1): 41-6.
3. Sotelo CN. Hepatoesplenomegalia de origen desconocido. Estudio de 63 casos. Gac Med Mex. 1991; 127(4): 321-6.
4. Pérez LA, Moneada W. Perfil epidemiológico del niño con hepatoesplenomegalia. Honduras Pediátrica. 2006; 26(3): 5-9.
5. Zarate Vergara A, Castro Salas U, Tirado Pérez I. Generalidades de un paciente afebril con hepatoesplenomegalia en pediatría. Revista Pediatría Electrónica. 2020; 17(2): 39-45.
6. Cofré F, Delpiano L, Yenís L, Reyes A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diag-

- nóstico y tratamiento pre y posnatal. Recomendaciones del comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. Rev Chilena Infectol. 2016; 33(2): 191-216.
7. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. Clin Perinatal. 2015; 42(1): 77-103. doi:10.1016/j.clp.2014.11.001
 8. González Amores Y, Casado Bernabeu A, García Cortéz M, Gómez Navarro E. Afectación hepática en las enfermedades sistémicas. RAPD ONLINE. 2018; 41(4): 193-203.
 9. Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Metabolic liver diseases presenting as acute liver failure in children. Indian Pediatr. 2016; 8(53): 695-701. doi: 10.1007/s13312-016-0913
 10. Janani S, Rodríguez V, Eapen KJ, Justin DK, Ronald S. Autoimmune hemolytic anemia in children: mayo clinic experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2016; 38(3): e120-4.
 11. Risinger M, Emberesh M, Kalfa TA. Rare hereditary hemolytic anemias: diagnostic approach considerations in management. Hematol Oncol Clin North Am. 2019; 33(3): 373-92. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.002
 12. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. World J Gastroenterol. 2007; 13(18): 2541-53.
 13. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice Ch, Froissart R. A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. Int J Mol Sci. 2017; 18(2): 441-71. doi: 10.3390/ijms18020441
 14. Venkatramani R, Spector GL, Giorgieff M, Tomilson G, Krailo M, Mologolowkin M, et al. Congenital abnormalities and hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) and the Utah population database (UPDB). Am J Med Genet. 2014; 164(9): 2250-5. doi: 10.1002/ajmg.a.3663
 15. Ortega Paez E, Hoyos Gurrea R. Hepatomegalia en la infancia. Form Act Pediatr Aten Prim. 2009; 2(4): 202-207.
 16. Allen RW, Whittle BS, Rainusso N. Pediatric solid tumors in children and adolescents: an overview. Pediatr Rev. 2018; 39(9): 444-53. doi: 10.1542/pir.2017-0268
 17. Bezerra AJ, Wells GR, Mack LC, Karpen JS, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century. Hepatology. 2018; 68(3): 1163-73. doi: 10.1002/hep.29905
 18. Expósito de Mena H, Torres Peral R. Guía de algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Hepatomegalia. AEPap; 2016.
 19. Muñoz BG. Hepatomegalia. Pediatr Integral. 2015; 3: 180-97.
 20. Chinsky MJ, Singh R, Ficicioglu C, Clara DM, Karnebeek V, Grompe M, Grant Mitchell, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genet Med. 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101
 21. Marinos P, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2(9): 670-9.
 22. Siu Ying AN, Kam Lun Hon, Wing Kwan AL, Leung A, Choi P. Hemangiomatosis: propranolol beyond infantile hemangioma. Case Rep Pediatr. 2016:9803975. Doi:10.1155/2016/9803975
 23. Pappo SP, Furman LW, Schultz AK, Ferrari A, Hellman L, Krailo DM. Rare tumors in children: progress through collaboration. J Clin Oncol. 2015; 33: 3047-3054.
 24. De Mena HE, Torres PR. Guía de algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Hepatomegalia. AEPap; 2016 (En línea). Disponible en: algoritmos. aepap.org