

Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en Pediatría

Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)



© 2022 ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-19230-35-5

- **Ignacio Ros Arnal¹**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
- **Joaquín Reyes Andrade²**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla.
- **María Mercadal Hally¹**
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Luis Carlos Blesa Baviera³**
Centro de Salud Serrería 2. Valencia.
- **Diana García Tirado¹**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Corporación Parc Taulí Hospital Universitario. Sabadell. Barcelona.
- **Samuel Hector Campuzano Martín²**
Centro de Salud Casco Vello. Vigo. Pontevedra.
- **Estela de la Calle Navarro¹**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Donostia. Gipuzkoa.
- **Ana María Vegas Álvarez³**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

¹Representante del Grupo de trabajo de Hepatología de la SEGHP.

²Representante del Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición de la SEPEAP.

³Representante del Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición de la AEPap.

Agradecimientos

Queremos agradecer el asesoramiento y colaboración en aspectos específicos del protocolo a la Dra. Planas Román del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, Barcelona), a la Dra. Navarro Jiménez del Servicio de Anatomía patológica del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), al Dr. Martínez Monseny de la Unidad de Genética Clínica del Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, Barcelona), a la Dra. García Jiménez de la Unidad de Neurometabolismo del Hospital Miguel Servet (Zaragoza) y al Dr. Quintero Bernabeu de la Unidad de Hepatología y trasplante hepático del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona).

RESUMEN

La hipertransaminasemia es un hallazgo frecuente en pediatría, que puede ser banal o reflejar patología grave potencialmente tratable. El objetivo de este documento es establecer, mediante la revisión de la evidencia disponible, un consenso para un adecuado enfoque práctico desde la detección de la hipertransaminasemia hasta completar su estudio en la edad pediátrica. Para ello, se constituyó un grupo de trabajo con participación de miembros de la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). Se establecieron 21 recomendaciones con el objetivo de que sirvan de utilidad en la práctica clínica habitual, tanto en atención primaria como hospitalaria.

PALABRAS CLAVES

Hipertransaminasemia, pediatría, consenso, algoritmo, diagnóstico.

ABSTRACT

Hypertransaminasemia is a frequent finding in pediatrics, which could reflect potentially treatable serious disease. The aim of this document is to establish, by reviewing the available evidence, a consensus for an adequate management of hypertransaminasemia, from its detection until the study is complete. To this end, a working group was formed with the participation of members of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP), the Spanish Association of Primary Care Pediatrics (AEPap) and the Spanish Society of Primary Care Pediatrics (SEPEAP). Twenty-one recommendations are established with a marked practical component that will be useful in hospital clinical practice and primary care.

KEY WORDS

Hypertransaminasemia, pediatrics, consensus, algorithm, diagnosis.

Abreviaturas

- AMA: anticuerpos antimitocondriales
- ANA: anticuerpos antinucleares
- Anti-LC-1: anticuerpos anti citosol hepático tipo 1
- Anti-LKM-1: anticuerpos microsomales de hígado y riñón tipo 1
- Anti-SLA: anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles
- APLV: alergia proteínas de la leche de vaca
- BH: biopsia hepática
- CDT: transferrina deficiente en carbohidrato (*Carbohydrate Deficient Transferrin*)
- CMV: citomegalovirus
- CPK: creatinfosfoquinasa
- GEA: gastroenteritis aguda
- GGT: gamma-glutamil transferasa
- GOT: glutámico-oxalacético transaminasa
- GPT: glutámico-pirúvico transaminasa
- HAI: hepatitis autoinmune
- HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
- HTRA: hipertransaminasemia
- Ig: inmunoglobulina
- ITU: infección del tracto urinario
- LAL: lipasa ácida lisosomal
- LDH: láctico deshidrogenasa
- NAFLD: hígado graso no alcohólico (*Non-alcoholic fatty liver disease*)*
- p-ANCA: anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo con patrón perinuclear
- SMA: anticuerpos antimúsculo liso
- TORCH: toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH
- TSH: hormona estimulante de la tiroides
- T4L: tiroxina libre
- VEB: virus Epstein-Barr
- VHA, VHB, VHC, VHD, VHE: virus de hepatitis A, B, C, D, E.
- VHS: virus herpes simple
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VVZ: virus varicela-zoster

*Se emplea el acrónimo en inglés, por estar ampliamente extendido su uso.

En ausencia de acrónimo aceptado para hipertransaminasemia, se consensó emplear HTRA para el documento.

La HTRA es un hallazgo frecuente en la práctica clínica pediátrica. La HTRA aparece en ocasiones en contexto de datos clínicos sugestivos de enfermedad hepática, pero sobre todo al formar parte del perfil bioquímico de muchas extracciones que se realizan por otro motivo¹. En nuestro medio, en muchas ocasiones estas alteraciones analíticas no son correctamente evaluadas, sobre todo si los valores no son muy elevados². Existe la sensación de que estas alteraciones son temporales y debidas a problemas transitorios como infecciones menores o toma de fármacos y no a un problema crónico ya sea hepático o extrahepático. La realidad es que muchas de estas alteraciones persisten en el tiempo cuando se realiza un control adecuado, con etiologías concretas potencialmente tratables¹⁻³.

El objetivo de este documento, es establecer mediante el consenso de pediatras expertos tanto de atención primaria como de gastroenterología y hepatología, los pasos a seguir desde la primera analítica con HTRA hasta completar el proceso diagnóstico, incluyendo lo más exhaustivamente posible, las diferentes posibilidades que pueden aparecer, los análisis o pruebas radiológicas a solicitar, la secuencia temporal o la indicación de pruebas invasivas. No se ha contemplado en la elaboración de este documento el estudio del paciente con colestasis aislada o asociada a la HTRA, el proceso diagnóstico de cada patología específica una vez sospechada, el tratamiento de las diferentes causas de HTRA ni el manejo de la insuficiencia hepática o del fallo hepático agudo.

Grupo de trabajo

Se decidió establecer un grupo de trabajo para la elaboración del documento, conformado por 8 miembros, incluyendo representantes de atención especializada, representando a la SEGHN (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) y de atención primaria, en representación de la AEPap (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria) y SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria).

Preguntas clínicas

Se establecieron 14 preguntas clínicas, sobre aspectos generales de la HTRA y fundamentalmente en relación con todo el proceso diagnóstico de la HTRA, tratando de responder, al qué hacer, cuándo y cómo, desde la detección inicial hasta completar el estudio. Los miembros del grupo de trabajo se distribuyeron para su revisión en función de la experiencia y ámbito laboral de los participantes.

Preguntas:

1. ¿Qué son las transaminasas? Definición de hipertransaminasemia.
2. ¿Qué indica un aumento de transaminasas?
3. ¿Cuáles son las causas de HTRA?
4. ¿Qué es lo primero a valorar ante una HTRA?
5. ¿Cuáles son los datos de alarma y cuál es la actitud a seguir ante ellos?
6. ¿Cuándo hay que hacer el primer control ante la detección de HTRA?
7. ¿Cuáles son las pruebas de primer nivel en una HTRA?
8. ¿Cuáles son las pruebas en el segundo y tercer escalón/niveles del estudio sistemático de HTRA?
9. Tras la evaluación y confirmación de la HTRA ¿En cuánto tiempo debe realizarse el estudio de la HTRA?
10. ¿Cuándo se debe derivar al especialista en Gastroenterología/Hepatología la presencia de HTRA persistente?
11. ¿Qué otras entidades se deben considerar de manera individual dentro del estudio de HTRA?
12. ¿Cuál es el papel del estudio genético en la HTRA?
13. ¿Cuándo se debe realizar una biopsia hepática?
14. ¿Qué información nos puede dar la BH?

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en Pubmed , que incluía enero 2010 a enero 2020, con búsqueda “*liver test*” “*liver disease*” acotando a 0-18 años, “*aminotransferase*” “*hypertransami-*

nasemia” acotado de 0-18 años sin límite temporal. Igualmente se realizó la búsqueda “*genetic liver disease*” “*histology liver disease*” para cualquier edad y sin límite temporal. Se hizo una segunda búsqueda de enero 2020 a septiembre 2020 siguiendo la misma metodología que en la primera. Se seleccionaron los títulos que pudieran ser relevantes, añadiendo al gestor bibliográfico Zotero 5.0, para uso compartido entre los miembros. Cada miembro añadió artículos específicos sobre temas concretos no incluidos en la búsqueda sistemática, si los considero relevantes. De los artículos que ofrecían dudas sobre el contenido, se revisaron los resúmenes, eliminando los que no fueron pertinentes. Finalmente se incluyeron 248 artículos, de los que se obtuvo el artículo completo y se consideraron relevantes para el protocolo 113 de ellos.

Elaboración del documento (Figura 1)

Las preguntas clínicas fueron respondidas (cada pregunta fue contestada por dos miembros del grupo) en base a la evidencia disponible y con el objetivo de establecer un estudio diagnóstico ordenado de la hipertransaminasemia.

Sobre cada pregunta se realizó, una declaración, un fundamento con la evidencia disponible y recomendaciones prácticas. No se ha realizado una revisión sistemática ni un metaanálisis de las pruebas de estudio.

Estos documentos fueron compartidos con el resto de miembros del grupo a través de la plataforma Google Drive®.

Se realizaron 5 revisiones completas del documento por todos los miembros del grupo de trabajo, proponiendo las modificaciones que se consideraron pertinentes. Igualmente tras cada una de las revisiones, se realizó una reunión virtual a través de la plataforma Gotomeeting®, cedida por la SEGHN y Zoom®, entre todos los miembros del grupo de trabajo, para analizar las diferentes propuestas sobre las que existiera controversia.

Todas las recomendaciones que aparecen en el documento han sido consensuadas y aceptadas por los miembros del grupo (consenso informal).

P1. ¿Qué son las transaminasas? Definición de hipertransaminasemia

Declaración. Las transaminasas son enzimas intracelulares presentes en los hepatocitos y otras células. Las dos más relevantes son: glutámico-oxalacético transaminasa (GOT) o aspartato aminotransferasa (AST) y glutámico-pirúvico transaminasa (GPT) o alanina aminotransferasa (ALT).

La hipertransaminasemia (HTRA) representa la elevación de sus niveles séricos por encima del límite superior de normalidad (LSN) de una muestra sana y representativa de la población estudiada. Los valores inapropiadamente bajos del LSN pueden conducir al sobrediagnóstico. Por el contrario, los límites demasiado elevados disminuyen la sensibilidad para detectar enfermedad.

Fundamento. Las transaminasas o aminotransferasas son enzimas intracelulares que catalizan la transferencia reversible del grupo α -amino de los aminoácidos aminados (ácido aspártico en la AST y alanina en la ALT al grupo α -ceto del ácido ceto-glutámico). Dos son importantes: GOT o AST y GPT o ALT, cuyas diferencias son⁴⁻⁹:

- AST: localización mitocondrial (80%) y citosólica (20%). Se encuentra también de forma relevante en corazón, músculo esquelético, riñón, páncreas, pulmón, cerebro, leucocitos y hematíes, lo que supone menor especificidad hepática. Vida media más corta (18 horas).
- ALT: localización citosólica exclusiva. Se encuentra también en corazón, músculo y otras localizaciones, aunque en mucha menor cantidad, lo que supone mayor especificidad hepática. Vida media más larga (48 horas).

Existe un amplio rango intra e interindividual. Sus valores séricos dependen, entre otros, de numerosos factores: laboratorio de referencia (tipo de técnica y forma de realización), condiciones de extracción de la muestra, edad, sexo, índice de masa corporal, raza, ritmo circadiano, existencia de macroenzimas, realización de ejercicio, daño muscular o traumatismo previo, hemólisis o consumo de medicaciones, alcohol o café^{5,7,10-18}. Como las transaminasas son variables de distribución normal, un 2,5% de personas sanas pueden tener un valor por encima de “lo normal”^{11,19,20}.

La HTRA representa la elevación de los niveles séricos de una o las dos transaminasas principales, que refleja la lisis de las células que las contienen (hepatocitos y otras) o aumento de la permeabilidad de sus membranas^{1,4,5,9,10,20}. Se consideran patológicos los valores por encima del LSN^{4,11,21}, a menudo definido como el percentil 95 o 97,5 de los valores obtenidos de una muestra sana y representativa de la población.

En la población pediátrica, por extrapolación del límite clásico en adultos, se ha utilizado habitualmente > 40 U/L, pero, los valores referidos por distintos autores, con poblaciones de referencia muchas veces demográficamente distintas^{12,13,18,22-28}, son relativamente diferentes y variables entre ellos (Tabla 1). La mayoría de autores los dividen por rangos de edad y/o sexo. Para otros autores, los intervalos continuos de referencia (definidos por una gráfica de percentiles 2,5 a 97,5 en función de la edad), pueden ser más apropiados en pediatría, dada la ausencia de puntos de corte fisiológicamente sensibles.

Los valores inapropiadamente bajos del LSN pueden conducir al sobrediagnóstico, con la consecuente utilización de recursos sanitarios y procedimientos diagnósticos inapropiados¹¹. Por tanto, para algunos autores, los valores límite que desencadenan un estudio clínico deben ser más elevados. Sin embargo, los límites demasiado elevados disminuyen la sensibilidad para detectar enfermedad. Hay un considerable entrecruzamiento entre poblaciones sanas y enfermas, lo que dificulta la obtención de puntos de corte con sensibilidad y especificidad apropiadas¹⁴.

Los puntos de cortes de ALT para población europea sana están estratificados por edad y sexo¹². Para algunos autores, en la adolescencia, los valores habituales son demasiados altos y pierden sensibilidad cuando se utiliza como cribado inicial para la detección de esteatosis hepática o hepatitis crónica por VHC, por lo que deberemos fijar un punto de corte de normalidad más bajo en estas circunstancias¹².

Los valores de AST solo son evaluados por algunos autores, existiendo entre ellos, al igual que con la ALT, relativa variabilidad en las cifras de normalidad, estableciéndose valores diferentes en función de la edad^{18,24,27}. Los valores también son ligeramente más altos en varones que en mujeres, pero la mayoría de los autores no dan valores diferenciados entre sexos, salvo en algunos casos en adolescentes.

- *Recomendamos estratificados por edad y sexo, los siguientes puntos de corte de ALT para población sana europea: para menores de 18 meses > 60 U/L en niños y > 55 U/L en niñas, y para mayores de 18 meses > 40 U/L en niños y > 35 U/L en niñas. Para el cribado inicial de esteatosis hepática o hepatitis crónica por VHC en el adolescente, se proponen los siguientes valores de ALT: 26 U/L en niños y 22 U/L en niñas.*
- *Proponemos estratificados por edad, los siguientes puntos de corte de AST: > 65 U/L para menores de un año, > 55 U/L de 1 a 4 años, > 50 U/L de 5 a 8 años y > 40 U/L de 9 a 18 años.*

P2. ¿Qué indica un aumento de transaminasas?

Declaración. La valoración del nivel de transaminasas es muy accesible en la práctica clínica. La HTRA puede revelar una multitud de causas, muchas de ellas hepatopatías de diversa gravedad. Toda HTRA debe considerarse como marcador potencial de patología y ser interpretada en el contexto clínico del paciente.

Fundamento. La determinación del nivel de transaminasas es asequible, barata y utilizada rutinariamente en la práctica clínica siendo la prueba más sencilla para evaluar el daño hepatocitario^{5,7}. La HTRA puede revelar una gran variedad de causas, incluidas hepatopatías de diversa gravedad. Aunque muchas son transitorias e incidentales, toda HTRA debe considerarse como marcador potencial de patología y ser interpretada en el contexto clínico del paciente. En consecuencia, cualquier HTRA debe ser confirmada y seguida hasta su normalización o diagnóstico de la causa que la motiva^{5,10,20,29}.

Las limitaciones de la HTRA como marcador de daño hepático son^{1,5,7,9,20,29}:

- Sensibilidad alta pero no total, pues pacientes con hepatopatías, incluso graves, pueden tener valores normales o fluctuantes con elevación intermitente.
- Especificidad moderada, ya que entre sus causas también hay diversas extrahepáticas y, en ocasiones, refleja valores altos de la distribución normal sin correlato patológico.
- No existe correlación fiable entre grado de elevación y gravedad-pronóstico. Pese a ello, las cifras muy elevadas suelen asociar daño extenso, por lo que se divide arbitrariamente en 3 grados: leve

(< 5 x LSN), moderada (= 5-10 x LSN) y muy elevada (> 10 x LSN). Su curso evolutivo y los valores de otros marcadores hepáticos determinarán la gravedad.

- La elevación aislada o desproporcionada de AST suele ser debida a causas extrahepáticas: extracción dificultosa, hemólisis, rhabdomiólisis, etc. También puede ser debida a la formación de macroAST (complejo macroenzimático formado por la unión de AST con inmunoglobulinas)⁶.

Además de las transaminasas, disponemos de la determinación de diferentes parámetros bioquímicos para la valoración hepática, conocidos globalmente como perfil hepático completo (Tabla 2).

La relación AST/ALT no es un dato diagnóstico excesivamente concluyente, pero un valor < 1 aumenta la especificidad hepática.

P3. ¿Cuáles son las causas de HTRA?

Declaración. Las causas de HTRA en los niños son múltiples, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio. El origen puede ser hepático (por enfermedades del hígado y de las vías biliares o por enfermedades sistémicas que cursen con afectación hepática) o extrahepático.

Fundamento. Las causas de HTRA son numerosas^{9,10,29,30} (Tablas 3 y 4) y varían en la literatura según las características de la muestra estudiada, los criterios de inclusión, las pruebas diagnósticas realizadas y el tiempo de seguimiento^{3,31-33}.

La causa más frecuente de elevación aguda, en general de grado leve-moderado y con normalización dentro de los 6 primeros meses, son las infecciones víricas, en lactantes de origen respiratorio o gastrointestinal, y en niños más mayores por VEB y CMV³. También hay que pensar en un posible origen farmacológico o tóxico (Tabla 5), sobre todo si su consumo está relacionado temporalmente^{10,29}. Entre los más frecuentes se encuentran los antibióticos y anticonvulsivantes. En niños mayores y adolescentes considerar tóxicos como alcohol y drogas. Otras causas menos frecuentes son las isquémicas-vasculares y los traumatismos.

La causa más frecuente de HTRA persistente de origen hepático, en niños mayores y adolescentes, es el hígado graso no alcohólico (NAFLD) relacionado con sobrepeso/obesidad^{3,34}.

Otras causas son los trastornos metabólicos y genéticos como la enfermedad de Wilson y el déficit de alfa-1-antitripsina, la hepatitis autoinmune y las alteraciones biliares (colelitiasis y quistes del colédoco)³. Entre las enfermedades sistémicas están la enfermedad celíaca y la disfunción tiroidea, mientras que entre las de origen extrahepático destacan las miopatías³⁵⁻³⁷.

Las hepatitis virales A, B, C, D y E son poco habituales en nuestro medio.

La HTRA puede ser de origen hepático y/o extrahepático. Se recomienda una búsqueda activa escalonada en función de la edad y las causas más frecuentes, tanto hepáticas como extrahepáticas.

P4. ¿Qué es lo primero a valorar ante una HTRA?

Declaración. La HTRA aislada como hallazgo casual en un paciente asintomático es relativamente frecuente. Los síntomas y signos sugestivos de hepatopatía son generalmente inespecíficos, pero, en ocasiones, pueden indicarnos alguna etiología específica. Por otra parte, hay manifestaciones claramente indicativas de gravedad.

Fundamento. Ante la detección de un paciente con HTRA, deberemos basar nuestra actitud en 3 pilares: una anamnesis detallada, una exploración física exhaustiva y un control analítico para confirmar su existencia^{4,38}.

Aunque muchos pacientes están asintomáticos debemos ser meticulosos ya que, en ocasiones, apreciamos datos que nos informan sobre la etiología o la gravedad del proceso (**Tabla 6**)^{9,10,29,38}. Los antecedentes familiares, perinatales, crecimiento y desarrollo, exceso de peso o fallo de medro, patologías asociadas, consumo de sustancias o fármacos, realización de ejercicio intenso, análisis previos o síntomas sistémicos deben ser recogidos^{29,38}. La exploración física deberá ser detallada por aparatos, ya que existe una amplia variedad de enfermedades extrahepáticas que pueden acompañarse de HTRA, con especial atención a la relación entre HTRA y miopatías^{1,29,38}.

A nivel de pruebas complementarias, nuestro primer paso diagnóstico es confirmar la HTRA^{9,10,37,39}. Aunque, con frecuencia, la HTRA se resuelve de forma espontánea^{33,38}, esta puede ser la única manifestación de una enfermedad hepática y debe ser investigada siempre hasta su normalización o diagnóstico etiológico^{8,29}.

Otra cuestión por aclarar es el número de parámetros a solicitar en esta etapa. Debido a que existen altas tasas de normalización analítica tras su repetición¹, en algunos casos podría valorar repetirse solamente la bioquímica hepática por un concepto de costo-efectividad. Sin embargo, a causa de las dificultades que supone la realización de sucesivas extracciones en pediatría, suele utilizarse este control analítico para conocer la función hepática e investigar las causas más frecuentes y aquellas sospechadas por la anamnesis y la exploración física^{29,38}.

- *Proponemos realizar una adecuada anamnesis y exploración física que nos permitirá, en ocasiones, orientar la sospecha diagnóstica y valorar la presencia de manifestaciones de gravedad.*
- *Recomendamos que toda HTRA, aunque en ocasiones sea transitoria, se considere como factor potencial de patología, se sitúe en el contexto clínico del paciente y se evalúe inicialmente con un perfil hepático completo (Tabla 2).*

P5. ¿Cuáles son los datos de alarma y cuál es la actitud a seguir ante ellos?

Declaración. Tras el hallazgo en un paciente pediátrico de HTRA, una vez realizada la historia clínica y la exploración física, es importante descartar la presencia de patologías que precisen una derivación urgente a un centro hospitalario, debido a la morbimortalidad que puedan conllevar.

Es fundamental descartar los signos y síntomas de alarma, tanto en un primer momento, como en el seguimiento evolutivo de los pacientes y por otra parte, su presencia puede ser de gran ayuda a la hora de seleccionar e individualizar las pruebas complementarias a realizar, con el beneficio que eso conlleva para obtener un diagnóstico definitivo en el menor tiempo posible.

Fundamento. Todas las guías de actuación ante una HTRA en edad pediátrica, coinciden que los pacientes que precisan de una atención urgente son aquellos que presentan datos indicativos de hepatopatía grave o de colestasis en lactante menor de dos meses, ya que son las principales causas de morbimortalidad^{10,29,30,40}. Algunos autores²⁹ también incluyen en tercer lugar la sospecha de datos sugestivos de proceso tumoral (visceromegalias, masa palpables abdominales...). Los datos sugestivos de **hepatopatía grave y de colestasis en el lactante** pueden ser clínicos y bioquímicos (**Tabla 7**).

El **fallo hepático agudo** (FHA) es un cuadro complejo en pacientes sin patología hepática previa conocida, caracterizado por la incapacidad del hígado de cumplir sus funciones de biosíntesis, regulación y detoxificación, que con frecuencia conduce a un rápido deterioro clínico potencialmente muy grave⁴¹. Debido a que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente, en cuanto aparezcan signos de encefalopatía (grado II o superior), disfunción renal tributaria de diálisis, inestabilidad hemodinámica o compromiso respiratorio, el tratamiento debe realizarse en unidades de cuidados intensivos^{34,42-44}, y valorar si cumple las indicaciones de traslado a un hospital con capacidad para realizar trasplante hepático: presencia de encefalopatía, hipoglucemia, insuficiencia renal, o INR > 2,5⁴⁵.

- *Recomendamos evaluar en todas las visitas los datos de alarma que indiquen la necesidad de una derivación urgente a un centro hospitalario (hepatopatía grave, colestasis del lactante o sospecha de proceso tumoral). La colestasis del niño (no lactante) deberá ser valorada de forma preferente.*
- *En caso de sospecha de FHA, recomendamos valorar ingreso en una unidad de cuidados intensivos y traslado a un centro con programa activo de trasplante hepático pediátrico.*

P6. ¿Cuándo hay que hacer el primer control ante la detección de HTRA?

Declaración. El tiempo para realizar el primer control analítico no está claramente definido en la literatura, y puede ser variable, ya que depende de cuál sea la causa más probable, la magnitud de las alteraciones analíticas y la presencia de datos de alarma.

Fundamento. Una parte importante de la HTRA detectadas son autolimitadas, pero existe mucha variabilidad en cuanto al tiempo de resolución, pudiendo ser de semanas a meses^{1,33,38}. No existe evidencia sobre el tiempo necesario para repetir el análisis, pero clásicamente se recomienda de 2 a 4 semanas ante una HTRA con exploración física normal y sin datos de alarma^{4,9,10,29,38,46}. Este tiempo deberá individualizarse ante situaciones temporales de HTRA (toma de fármacos o infusiones herbeales hepatotóxicas, infecciones, ejercicio intenso...) cuya resolución suele requerir más tiempo^{1,29}.

Ante la presencia de signos de alarma no deberemos esperar para confirmar la HTRA, ni demorar el estudio etiológico, realizándose de forma urgente (ver “Pregunta 5. ¿Cuáles son los datos de alarma y cuál es la actitud a seguir ante ellos?”).

- *Toda HTRA debe ser confirmada. Sugerimos confirmar la HTRA, en ausencia de datos de alarma, dentro de un periodo de 2 a 4 semanas desde su detección. Si existe la sospecha de una causa temporal específica, podemos demorar el control hasta incluso 8 semanas, si con ello esperamos resolver ese proceso transitorio. Siempre que existan datos clínicos y/o analíticos de gravedad el control se realizará de forma urgente.*

P7. ¿Cuáles son las pruebas de primer nivel en una HTRA?

Declaración. Ante una HTRA confirmada sin datos de alarma es importante la realización de estudios escalonados para evaluar de forma rigurosa la posibilidad de hepatopatía y plantear una orientación diagnóstica adecuada.

Fundamento. En un paciente con aumento de transaminasas, una vez descartados los signos y síntomas de alarma y realizada una detallada historia clínica y exploración física, se realizarán de manera escalonada las pruebas de laboratorio y exploraciones complementarias. En un primer nivel,

se completará el estudio con un perfil hepático completo, que comprende marcadores de lesión hepatocelular, de colestasis y de síntesis hepática^{9,29,30}. La realización de una ecografía abdominal es de utilidad para valorar la morfología hepática y de las vías biliares, siendo de provecho también en el estudio de adolescentes con sobrepeso u obesidad para orientar hacia la presencia de un hígado graso. El resto de pruebas a realizar en este nivel debe ir encaminado a descartar algunas de las causas más prevalentes de HTRA (infecciosas, metabólicas...), que nos permitan un diagnóstico precoz y un manejo adecuado (**Tabla 8**). El estudio serológico viral irá orientado en base a: edad del paciente, origen, viajes, antecedentes perinatales, estado de inmunización, conductas de riesgo y entorno epidemiológico familiar^{1,4,10}.

Algunas guías incluyen en este primer nivel la realización de alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina sérica y estudio de autoanticuerpos (ANA, ASMA, anti-LKM), pero habitualmente se incluyen en el panel de segundo nivel de estudio de HTRA¹⁹.

- *Tras su confirmación, o coincidiendo con esta, deben valorarse inicialmente las causas más frecuentes o relevantes de HTRA mediante análisis de sangre y estudio ecográfico (Tabla 8).*

P8. ¿Cuáles son las pruebas en el segundo y tercer escalón/nivel del estudio sistemático de HTRA?

Declaración. En el estudio de la HTRA persistente, una vez realizada las pruebas de primer nivel, se debe descartar patología autoinmune, infecciosa, errores innatos del metabolismo o la presencia de hígado graso no alcohólico. Muchas de estas enfermedades se presentan con HTRA con pocos o ningún otro dato añadido, en un niño aparentemente sano, por lo que, ante la ausencia de signos o síntomas que permitan orientar las pruebas, es fundamental continuar un estudio ordenado y sistemático en todos los casos.

Fundamento. Algunas **enfermedades metabólicas** pueden cursar con HTRA con pocos o ningún otro dato añadido. Fundamentalmente esta situación puede darse en la enfermedad de Wilson⁴⁷⁻⁴⁹, por encima del año de edad y en el déficit de alfa-1-antitripsina⁵⁰. Con menor frecuencia, la HTRA puede aparecer en el contexto de déficit de lipasa ácida lisosomal^{51,52}, generalmente junto con hipercolesterolemia o hepatomegalia; en los trastornos congénitos de la glicosilación, típicamente pero no necesariamente con afectación multisistémica^{53,54}; o en los defectos de síntesis de ácidos biliares, especialmente si se acompaña de colestasis con GGT normal⁵⁵⁻⁵⁷. Algunos de los defectos del ciclo de la urea escapan al cribado neonatal y pueden cursar con HTRA aislada^{58,59} y para el diagnóstico de estos, la medición de amonio en plasma, especialmente en niños, presenta muchos falsos positivos, siendo útil la demostración del aumento de glutamina en sangre⁶⁰.

En la actualidad, la **obesidad** es la principal causa de HTRA en el niño mayor y adolescente^{1,61}. La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) se ha convertido en una de las principales patologías hepáticas y de las primeras causas de trasplante hepático⁶². Aun así, hay que tener en cuenta que la presencia de HTRA en un niño con sobrepeso/obesidad no es diagnóstico de NAFLD, incluso en presencia de ecografía compatible, ya que es una enfermedad de exclusión^{61,63}.

La ecografía tiene una baja sensibilidad diagnóstica, sobre todo para esteatosis leve y moderada, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha de la misma en pacientes con factores de riesgo a pesar de una ecografía normal^{61,63}. Algunas técnicas como la resonancia magnética, la espectroscopia o la medida de la atenuación del ultrasonido (*controlled attenuation parameter*) asociado a elastografía, han sido validadas para el diagnóstico^{50,64,65}, si bien la disponibilidad es baja y la información que aportan no sustituye a la biopsia⁶¹.

La **hepatitis autoinmune** (HAI) y la colangitis esclerosante autoinmune (también llamado síndrome de solapamiento) se caracterizan por elevación de autoanticuerpos y elevación de IgG (aunque no de manera universal)^{66,67}. Existen dos tipos de HAI en función de la serología: tipo 1, la más frecuente, positiva para anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anti músculo liso (SMA) y tipo 2, con anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón (anti-LKM) y/o anticuerpos anti citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1)⁶⁶. Se consideran positivos niveles de AutoAc $\geq 1:20$ para ANA y SMA y $\geq 1:10$ para anti-LKM⁶⁸. También debe tenerse en cuenta la entidad conocida como hepatitis autoinmune seronegativa: en ausencia de elevación de autoanticuerpos y exclusión de otras causas de hepatopatía, con anatomía patológica típica de HAI y respuesta a corticoide⁶⁷.

Las patologías **infecciosas** habituales que pueden producir aumento de transaminasas de manera mantenida, en ausencia de otros síntomas, son las VHB y VHC⁶⁹. La aparición de anticuerpos VHC sucede a las 6 semanas de la infección, y pueden presentarse con aumento intermitente de las transaminasas⁷⁰. Del resto de virus hepatotropos principales, podemos esperar un aumento de transaminasas menos continuado. El virus de la hepatitis D se replica únicamente en situación de infección por virus hepatitis B crónica^{69,71}. Solo se han descrito niños con infección por VHE de más de 6 meses de duración en inmunocomprometidos⁷². La hepatitis A, no produce hepatitis crónica, pero puede producir elevación intermitente de transaminasas durante 6 meses⁷³.

La realización de **ecografía con Doppler** permite el diagnóstico de patologías que pueden cursar con HTRA que sean debidas a alteraciones en la vascularización hepática como son: el *shunt* portosistémico congénito⁷⁴ y la cavernomatosis portal. Además, es útil para hacer una valoración de la presencia de hipertensión portal⁷⁵.

- *Tras las pruebas de primer nivel, si persiste la HTRA no filiada, sugerimos estudio analítico de hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, déficit de lipasa ácida lisosomal, defectos de la síntesis de ácidos biliares, trastornos congénitos de glicosilación, defectos del ciclo de la urea y repetir serologías de virus de hepatitis B y C (Tabla 9).*
- *En el niño con ecografía compatible con esteatosis hepática y/o sobrepeso se recomienda seguir el protocolo específico de estas enfermedades para completar el estudio de HTRA.*
- *Ante una HTRA persistente sugerimos completar el estudio radiológico con ecografía doppler hepática para valorar la vascularización venosa y arterial del hígado (Tabla 9).*

P9. Tras la evaluación y confirmación de la HTRA ¿En cuánto tiempo debe realizarse el estudio de la HTRA?

Declaración. No existen trabajos específicos que avalen los tiempos de realización de controles en la HTRA. El contexto del paciente es muy importante para determinar la frecuencia y agilidad de realización de los controles analíticos para el estudio.

Fundamento. Como se ha comentado previamente, la magnitud de la HTRA no se correlaciona con el pronóstico⁷⁶. Por otra parte, una única determinación normal no descarta un problema hepático, ya que algunas enfermedades hepáticas pueden presentar un curso fluctuante⁷⁶.

Se suele presumir que muchas alteraciones son transitorias e incidentales. En adultos, un 84% de las HTRA persisten al año, y un 75% a los dos años⁷⁷. En pediatría, sobre todo en lactantes, existen más causas potenciales de daño hepático transitorio, como las infecciones o el uso de antibióticos^{33,78}. No obstante, el porcentaje de pacientes en los que persisten las transaminasas elevadas a los 6 meses de su detección se encuentra, según los estudios, entre un 27 y un 74%^{1,3}.

Generalmente se establece aleatoriamente la cifra de 6 meses para realizar estudio ampliado³. Este tiempo puede resultar demasiado prolongado para ser un indicador adecuado de la necesidad de completar estudio, pues algunas patologías pueden presentar elevaciones leves de transaminasas y producir un fallo hepático agudo^{1,48,54,66}.

- *Se aconseja realizar un control analítico a los 3-6 meses a los pacientes con HTRA inexplicada y resuelta inicialmente, evitando cerca de la extracción situaciones que puedan producir aumento de transaminasas secundarias (infección, medicación, ejercicio, etc.).*
- *En el paciente asintomático con HTRA, en ausencia de datos de alarma, proponemos la realización del estudio de primer y segundo nivel en los primeros 3-6 meses. Si persiste HTRA no filiada y asintomática, sugerimos realizar estudio completo (primer, segundo y tercer nivel) antes de 12 meses tras la detección de la HTRA.*

P10. ¿Cuándo se debe derivar al especialista en Gastroenterología/Hepatología la presencia de HTRA persistente?

Declaración. El estudio de la HTRA, como en cualquier patología, debe reflejar la continuidad asistencial existente en España. Cada comunidad autónoma y ciudad y, cada centro de primaria u hospitalario presentan unas características propias que hace que las recomendaciones se deban adaptar individualmente.

Fundamento. La organización asistencial de la Pediatría en España contempla la Pediatría de Atención Primaria y Pediatría Especializada^{79,80}. En España, la mayoría de los especialistas en hepatología pediátrica, se encuentran dentro de las unidades de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, excepto en algunos casos de unidades específicas de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico.

Este sistema de asistencia permite que, en los pacientes asintomáticos sin signos de alarma, las pruebas de primer nivel y, en función de las características de cada centro, las de segundo nivel, se realicen en atención primaria. Muchas de las pruebas de tercer nivel propuestas en este documento no pueden solicitarse en general a nivel de atención primaria.

Dentro de los signos de alarma comentados previamente, la presencia de colestasis en el paciente pediátrico tiene un pronóstico muy variable, de excelente a grave según su etiología⁴². Debido a que el tiempo es clave en relación al pronóstico de varias de las causas de colestasis, es necesaria una valoración por un pediatra gastroenterólogo/hepatólogo que pueda proporcionar el diagnóstico y tratamiento adecuado. Por otra parte, es importante destacar que no existe correlación entre la cifra de transaminasas y la gravedad del proceso^{29,39}, aunque HTRA muy elevadas (> 10 veces LNS) suelen indicar daño extenso y no debe demorarse su estudio etiológico⁸¹.

- *Los pacientes con colestasis asociada o HTRA muy elevadas (> 10 veces LSN) recomendamos que sean valorados de manera preferente por parte de un pediatra gastroenterólogo/hepatólogo.*
- *En ausencia de datos de alarma, indicamos derivar a Gastroenterología/Hepatología Pediátrica a los pacientes con HTRA con sospecha etiológica concreta que requieran diagnóstico o tratamientos específicos y a aquellos con HTRA sin filiar que requieran pruebas de tercer nivel. El lugar de realización de las pruebas de segundo nivel dependerá de la organización, experiencia y posibilidades de cada área.*

P11. ¿Qué otras entidades se deben considerar de manera individual dentro del estudio de HTRA?

Declaración. El estudio completo de una HTRA persistente en la edad pediátrica debería incluir de forma sistemática las pruebas citadas con anterioridad (primer, segundo y tercer escalón). Además de éstas, existen numerosas enfermedades que pueden presentarse con HTRA en determinadas circunstancias. El estudio de estas patologías debería evaluarse de manera individualizada y dirigida, en función de la edad, el contexto, la sintomatología asociada o los hallazgos añadidos.

Fundamento:

- **Errores innatos del metabolismo (EIM).** Los EIM pueden tener una presentación muy variable a nivel hepático, desde signos clínicos inespecíficos como hepato-esplenomegalia con o sin elevación de transaminasas hasta pacientes con síndrome colestásico, insuficiencia hepática aguda y/o encefalopatía^{54,82}. Los signos de alarma que sugieren que la afectación hepática puede ser debida a errores innatos del metabolismo se incluyen en la **tabla 10**^{54,83}.

La enfermedad hepatocelular con elevación de transaminasas (**Tabla 11**) puede ser debido a un EIM^{54,83,84}. La gran mayoría de estas enfermedades cursan con otros datos asociados, como la presencia de colestasis, historia de hipoglucemias, fallo de medro, y sobre todo situación de descompensación hepática (ascitis, ictericia, encefalopatía) rápida y precoz⁵⁴. Muchas de las EIM se incluyen en los programas de cribado neonatal ampliado⁸², realizado actualmente en varias comunidades autónomas de España.

Además de las pruebas comentadas en apartados previos, el estudio individual de enfermedad metabólica en paciente con HTRA, puede incluir la determinación en orina de cuerpos cetónicos, cuerpos reductores y ácidos orgánicos en orina, además del estudio en sangre de metabolismo del hierro, aminoácidos, ácidos grasos libres, carnitina total y libre, acilcarnitinas, ácidos grasos de cadena muy larga y actividad de enzimas lisosomales.

- **Infecioso.** Muchas de las infecciones habituales en la infancia, gastrointestinales⁸⁵ o respiratorias³³, van a producir aumento transitorio de las transaminasas. Igualmente numerosas infecciones víricas sistémicas pueden incluir aumento de transaminasas⁸⁶ (como adenovirus, arbovirus, virus coxsackie, CMV, enterovirus, VEB, VHS, paramixovirus, rubéola o varicela-zoster), que son transitorias en el paciente inmunocompetente, pero pueden cronificarse en el paciente inmunocomprometido^{87,88}.

Además, son numerosas las infecciones no víricas crónicas que puede asociar aumento de transaminasas⁸⁶, entre las que se incluyen amebiasis, brucelosis, sífilis, síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (por clamidia o gonococo), histoplasmosis, leptospirosis o tuberculosis, generalmente dentro de una clínica más amplia.

A su vez, la mayoría de patología infecciosa importada (dengue, malaria, fiebre amarilla, enfermedad de Chagas, leishmaniosis o hidatidosis) puede cursar con aumento de transaminasas^{89,90}.

En lo que se refiere a los virus hepatotropos, recientemente se han descrito pacientes con anticuerpos anti VHC negativos y carga viral positiva e HTRA⁹¹. También se han descrito pacientes con VHB oculta, en los que se ha detectado ADN de VHB por PCR en pacientes HBsAg negativo⁹². Parece ser que este hecho es relativamente frecuente en áreas con alta prevalencia, en hijos de madres o padres con VHB crónica a pesar de profilaxis correcta^{93,94}. En adultos, se han descrito pacientes con HTRA o enfermedad hepática criptogénica por infección por VHB oculta⁹⁵.

- **Otras enfermedades que pueden cursar con HTRA.** La afectación hepática de la **fibrosis quística (FQ)** es frecuente y variada, desde HTRA aislada a cirrosis. La sospecha diagnóstica aumenta en presencia de manifestaciones digestivas (insuficiencia pancreática, estreñimiento, fallo de medro...) y pulmonares, especialmente en pacientes sin cribado⁹⁶.

El síndrome de **Shwachman-Diamond** también puede cursar con HTRA. Principalmente se presenta como disfunción pancreática exocrina y disfunción de la médula ósea, con neutropenia que puede ser cíclica, pero se han descrito casos de HTRA aislada⁹⁷.

Se describen en la literatura casos aislados de lactantes con HTRA aislada y normalización tras la retirada de **proteínas de leche de vaca**. Llama la atención en los casos descritos la ausencia de sintomatología digestiva. Se postula que la hipersensibilidad celular a la proteína de leche de vaca podría estar asociada no solo con daño intestinal, sino con una lesión hepática originada por los linfocitos T reactivos que se producen en esta entidad^{98,99}.

Otra entidad a valorar es la elevación aislada y sostenida de aminotransferasa por presencia de macroenzimas (**macrotransaminasemia**). Esta consiste en la elevación exclusiva de AST debido a la formación de macrocomplejos compuestos por inmunoglobulinas específicas y la enzima aminotransferasa. Su mayor peso molecular hace que su filtrado glomerular sea menor y se detecte la enzima aumentada en sangre¹⁰⁰. Se desconoce la prevalencia en niños de esta entidad y no existe evidencia de que produzcan ninguna enfermedad en la edad pediátrica aunque se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁰¹. Como cribado diagnóstico, puede utilizarse el porcentaje de AST precipitada con polietilenglicol (%PPA), confirmándose el diagnóstico mediante electroforesis.

Gracias a las nuevas técnicas de diagnóstico genético (ver “Pregunta 12. ¿Cuál es el papel del estudio genético en la HTRA?”) ha sido posible conocer nuevas enfermedades raras que pueden cursar con HTRA¹⁰².

- *Si existen datos compatibles con enfermedad metabólica y en función del tipo de cribado neonatal, de la clínica, la edad del paciente y las alteraciones analíticas, se indica realizar un estudio dirigido con la participación de un especialista en enfermedades metabólicas. En caso de sospecha de fibrosis quística se recomienda realizar test de cloro en sudor y, en función del resultado, estudio genético del gen CFTR.*
- *En niños pertenecientes a grupos de riesgo de VHB o VHC (inmunodeprimidos, pacientes procedentes de áreas con alta prevalencia e hijos de padres o madres portadores de VHB o VHC) a pesar de antígeno HBs o anticuerpos anti-VHC negativos, proponemos realizar PCR de ADN de VHB y PCR de ARN de VHC.*
- *En determinadas situaciones epidemiológicas, especialmente en el niño inmigrante, en el paciente con sospecha o inmunosupresión confirmada y como parte del estudio de una afectación sistémica, se debe ampliar la búsqueda de patología infecciosa en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.*
- *Ante la elevación aislada y mantenida de AST indicamos valorar la presencia de macro-AST.*

P12. ¿Cuál es el papel del estudio genético en la HTRA?

Declaración. Los estudios genéticos dirigidos hacia cualquier patología han aumentado exponencialmente en los últimos años. En el contexto de una HTRA mantenida sin diagnóstico establecido, el estudio genético tiene utilidad dentro de la práctica clínica. Las pruebas complementarias realizadas hasta el momento, el fenotipo del paciente y el análisis previo del caso con el genetista nos ayudarán en la elección del tipo de prueba a realizar.

Fundamento. En la actualidad, existen técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) que permiten detectar mutaciones puntuales o pequeñas pérdidas y ganancias intragénicas en muchos genes simultáneamente y a coste reducido. Suponen una herramienta más eficiente que los análisis genéticos previos basados en genes concretos (secuenciación tipo Sanger). Dentro de estas técnicas NGS existen diferentes técnicas:

- **Panel de genes diana:** secuenciación de regiones de kilobases de interés específico de un conjunto de genes limitado y usualmente relacionados entre sí¹⁰³. Se recomienda cuando se sospecha una enfermedad genética que sea causada por una lista determinada de genes candidatos. Presenta una mejor cobertura de los genes de interés, ahorrando tiempo y costes¹⁰⁴. Existen bases de datos (*Genetic Testing Registry*) que reúnen información de los paneles genéticos específicos y validados con la información suministrada por los diferentes laboratorios.
- **Exoma:** secuenciación de todas las regiones codificantes del genoma (los exomas). Existen diferentes formas de dirigir este estudio:
 - **Exoma clínico (EC):** estudio de los genes asociados con enfermedades conocidas. Algunos laboratorios desarrollan exomas clínicos para fenotipos concretos, a modo de paneles específicos (de HTRA, colestasis, cirrosis hepática...). También se puede dirigir la lectura a través de las características fenotípicas del paciente mediante el uso de nomenclatura HPO's (*Human Phenotype Ontology**)¹⁰⁵. Su principal característica es que se enfoca en un número de enfermedades compatibles con unas características clínicas (fenotipo) concretas. A diferencia de los paneles, cuando es negativo, se puede reanalizar y ampliar a exoma completo, lo que suponen un gran beneficio en coste-efectividad.
 - **Exoma completo o WES por sus siglas en inglés (Whole Exome Sequencing):** lectura de todo el exoma genético. Mejora el rendimiento diagnóstico en casos con un fenotipo incierto, con antecedentes probablemente heredables, pero no claros indicadores para el diagnóstico. La secuenciación completa del exoma puede suponer un desafío dado que detecta una gran cantidad de variantes de significado incierto, de difícil discriminación¹⁰⁴. Por ello, requiere de una relación estrecha entre genetista y clínico para su correcta interpretación. Además, es recomendable realizarlo con el estudio del exoma completo de los progenitores. No obstante, tiene aplicación en el diagnóstico y manejo de niños con enfermedad hepática de etiología indeterminada, con el potencial de mejorar tanto el tratamiento como el pronóstico y el asesoramiento a las familias de estos pacientes^{102,106}.
 - **Genoma completo (GC):** lectura de todo el ADN (intrones y exones). No utilizado en práctica clínica habitual por su elevado coste, pero empleado en investigación. En un futuro, con la reducción del coste de la técnica y la extensión de su uso en la práctica clínica, puede suponer una herramienta habitual para el diagnóstico de todo tipo de enfermedades de causa genética.

• *En el contexto de un paciente con HTRA mantenida sin diagnóstico etiológico, deberá realizarse un estudio genético con la colaboración del equipo de genetistas clínicos. En este tipo de pacientes, en los que la HTRA es el único signo guía, recomendamos la realización de un exoma clínico.*

*Vocabulario estandarizado de alteraciones fenotípicas. Desarrollado a partir de la literatura médica (orphanet, OMIM, DECIPHER).

P13. ¿Cuándo se debe realizar una biopsia hepática?

Declaración. La biopsia hepática (BH) consiste en la extracción de una muestra de tejido hepático para su examen histopatológico. Es fundamental para la valoración tanto diagnóstica como pronóstica de las enfermedades del hígado. Debido a que es un método intervencionista, se realiza después de una evaluación inicial exhaustiva y no invasiva que puede incluir la realización de elastografía hepática.

Fundamento. La BH, a pesar del desarrollo de otras técnicas menos invasivas, continúa siendo fundamental en la evaluación y manejo de las enfermedades del hígado¹⁰⁷. La HTRA mantenida es la principal causa de su realización en niños¹⁰⁸.

El método de elección para la realización de la BH es la aspiración con aguja fina. El procedimiento puede realizarse guiado o no por ecografía, aumentando con esta última la seguridad del procedimiento y mejorando el rendimiento de la prueba¹⁰⁹. Determinadas situaciones especiales pueden requerir el abordaje por vía transyugular o mediante laparoscopia. En general, la BH es un procedimiento seguro con tasas de complicaciones y riesgo de mortalidad bajos, que oscilan entre el 0 y el 0,6% en función de los estudios, siendo el riesgo de morbi-mortalidad más elevado en pacientes hemato-oncológicos¹⁰⁹.

Su utilidad en pacientes con HTRA mantenida se divide en dos supuestos. En aquellos pacientes en los que los exámenes analíticos y las pruebas de imagen orienten hacia una sospecha diagnóstica inicial, la BH puede ser útil en el diagnóstico definitivo, el pronóstico, la monitorización de la progresión y/o la respuesta al tratamiento (por ejemplo, en la hepatitis autoinmune)¹⁰⁷. En estas situaciones habrá que realizarla de forma más temprana en cuanto tengamos la sospecha clínica inicial. Sin embargo, en el caso de pacientes con HTRA de causa no establecida a pesar de la evaluación exhaustiva y sin clínica asociada, el momento de realizar una BH no está tan claramente establecido. Algunos autores han descrito que la utilidad de la biopsia en estos pacientes tiene bajo rendimiento diagnóstico (especialmente con la generalización del estudio genético) y consideran posponer la biopsia en estos casos hasta los 14-16 meses de evolución^{3,31}.

En los últimos años se han desarrollado técnicas para valorar la fibrosis hepática mediante elastografía, método que cuantifica de manera no invasiva la fibrosis hepática mediante la determinación de la velocidad de propagación de las ondas de ultrasonido (US) a su paso por el hígado. A medida que avanza la fibrosis, el tejido hepático se endurece y las ondas de US se propagan más rápidamente. En base a la velocidad de propagación de la onda, es posible determinar el grado de rigidez y, por tanto, la etapa de fibrosis hepática de forma no invasiva¹¹⁰. Existen varios tipos de elastografía por ultrasonido, siendo los principales para el estudio del hígado: TE, 2D-Shear-Wave elastography y pShear-Wave elastograph. A pesar de su desarrollo, su utilidad frente a la biopsia es limitado, dado que no contamos con valores de normalidad en pediatría ni valores específicos en diferentes patologías, además de no dar información complementaria (ver "Pregunta 14. ¿Qué información nos puede dar la BH?").

- *Sugerimos realizar BH (preferiblemente guiada por ecografía) entre los 12 y 18 meses de evolución de una HTRA asintomática mantenida, sin otros signos de alarma, con estudio etiológico previo no diagnóstico.*

P14. ¿Qué información nos puede dar la BH?

Declaración. La BH aporta información sobre las características histopatológicas específicas de diferentes enfermedades hepáticas. En el contexto de una HTRA mantenida, se recurre a esta prueba en los casos en los que no es posible establecer un diagnóstico etiológico mediante técnicas no invasivas. Además, es útil como herramienta para valorar el pronóstico de enfermedades hepáticas crónicas mediante diferentes índices de actividad histológica (inflamación, fibrosis, necrosis, esteatosis, etc.).

Fundamento. La correcta interpretación de la BH depende de varios factores: la recogida de suficiente muestra de tejido, la experiencia del anatomopatólogo y la comunicación multidisciplinar. Es importante informar al anatomopatólogo sobre los detalles clínicos críticos y los diferentes diagnósticos diferenciales para el triaje tisular apropiado y las pruebas de diagnóstico.

Los principales hallazgos histopatológicos^{107,111,112} que se pueden encontrar en una BH en contexto de una HTRA mantenida son:

- **Inflamación:** nos guiará en el diagnóstico según la localización (en el lobulillo en las hepatitis virales, en los espacios porta en las hepatitis autoinmunes y en los tractos portaes en la colangitis esclerosante) y el tipo de células inflamatorias. Puede aportar información diagnóstica en las hepatitis autoinmunes seronegativas. Además, permite evaluar la actividad de la enfermedad hepática.
- **Fibrosis:** su extensión permite evaluar la cronicidad y la gravedad de la afectación histológica. Existen diferentes escalas (Scheuer, Batts-Ludwig, METAVIR, Brunt et al. y Kleiner et al. e Ishak)¹¹³ para su estadificación que nos indicarán desde la ausencia de fibrosis hasta la cirrosis. No obstante, actualmente no existe consenso en la práctica clínica sobre una escala única en pediatría.
- **Esteatosis:** clásicamente se divide en macro (p. ej., hígado graso de etiología no alcohólica) y microesteatosis (p. ej., enfermedades mitocondriales o enfermedades de depósito lisosomal).
- **Depósito de sustancias:** glucógeno en las glucogenosis; cobre en la enfermedad de Wilson y en caso de colestasis crónica; proteínas anómalas como las inclusiones PAS positivas intrahepatocitarias en el déficit de alfa-1-antritripsina.

En el estudio anatomopatológico se pueden usar diferentes técnicas que ayudan al diagnóstico desde la tinción básica con hematoxilina-eosina, técnicas histoquímicas específicas de tinción (p. ej., tinción PAS para el déficit de alfa-1-antitripsina y las glucogenosis, reticulina y tricrómico para valoración de la fibrosis, rodamina para la identificación de cobre en la enfermedad de Wilson, método de Pearls para detectar depósitos de hierro, tinción para la succinato deshidrogenasa o citocromo C oxidasa en las enfermedades mitocondriales), técnicas inmunohistoquímicas (como en el BSEP en el caso de colestasis intrahepática familiar o inmunotinciones específicas para hepatitis como CMV) o la utilización de microscopía electrónica (p. ej., enfermedades peroxisomales)^{103,108}.

TABLA 1. Valores pediátricos de transaminasas según diferentes autores.

Autor (año)	Valores en U/L, según rango de edad y/o sexo			
Fraser (2007)	Adolescentes, chicos y chicas			
	ALT LSN = 30			
England (2009)	< 18 meses, niños	< 18 meses, niñas	> 18 meses, chicos	> 18 meses, chicas
	ALT LSN = 60	ALT LSN = 55	ALT LSN = 40	ALT LSN = 35
Lai (2009)	ALT p2,5-p97,5 = 8-38			
Schwimmer (2010)	Adolescentes chicos		Adolescentes chicas	
	ALT LSN = 26		ALT LSN = 22	
Rodo (2013)	6 meses-8 años, niños	6 meses-8 años, niñas	9-18 años, chicos	9-18 años, chicas
	ALT LSN = 23,4	ALT LSN = 17,4	ALT LSN = 30,6	ALT LSN = 30,6
	6-12 meses, niños y niñas	1-4 años, niños y niñas	5-8 años, niños y niñas	9-18 años, chicos y chicas
	AST LSN = 66	AST LSN = 55,8	AST LSN = 48	AST LSN = 43,2
Zierk (2015)	ALT y AST expresados en intervalos continuos de referencia, como gráfica de percentiles 2,5 a 97,5, en función de la edad			
Kliethermes (2017)	Adolescentes chicos		Adolescentes chicas	
	ALT LSN = 28		ALT LSN = 21-24	
Bussler (2018)	11 meses-16 años (varios rangos de edad), chicos y chicas			
	ALT LSN chicos = 29,9-38		ALT LSN chicas = 24,2-31,7	
	AST LSN chicos = 41,5-68,7		AST LSN chicos = 35,2-62,9	
Kim (2018)	Adolescentes chicos		Adolescentes chicas	
	ALT LSN = 33		ALT LSN = 25	
Liu (2019)	9 rangos de edad, diferencia sexo solo en adolescentes			
	ALT LSN = 39-56; AST LSN = 32-67			

ALT: alanina aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad; p: percentil; AST: aspartato aminotransferasa.

TABLA 2. Perfil hepático completo.**Marcadores de citolisis o lesión hepatocelular**

- Transaminasas: ALT y AST
- Otras, de menor rentabilidad diagnósticas: LDH, GGT y aldolasa

Marcadores de colestasis

- Fosfatasa alcalina (isoenzima hepática)
- GGT
- Bilirrubina directa
- Ácidos biliares séricos

Marcadores de síntesis hepática

- Glucemia
- Colinesterasa
- Albúmina
- Factores de coagulación

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LDH: láctico deshidrogenasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa.

TABLA 3. Causas de HTRA en pediatría con afectación hepática.

Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis aguda (A, B, C, D, E) y crónicas (B, C) • Sistémicas con tropismo hepático: VEB, CMV, VHS, VVZ, VIH, <i>Toxoplasma</i>. Sepsis y bacteriemias. Brucelosis, leptospirosis, fiebre tifoidea • Otras infecciones sistémicas y locales, especialmente en lactantes y niños pequeños: respiratorias y gastrointestinales virales (adenovirus, VRS, parvovirus, echovirus, rotavirus y otros), gastroenteritis por <i>Salmonella</i>, ITU
Inmunitarias	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante autoinmune • Asociada a otras enfermedades inmunitarias: colagenosis y otras
Tóxicas-fármacos	Ver tabla 5
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, galactosemia, fructosemia, tirosinemia, glucogenosis (I, III, IV, VI, IX), lipidosis (Gaucher, Nieman-Pick), trastornos beta-oxidación ácidos grasos, déficit de lipasa ácida lisosomal, trastornos congénitos de la glicosilación, defectos de la síntesis de ácidos biliares, defectos del ciclo de la urea, alteración del metabolismo de las lipoproteínas (HBL), porfirias, otras
Asociadas a patologías	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad celíaca, fibrosis quística, síndrome de Shwachman-Diamond, enfermedad inflamatoria intestinal crónica
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado graso no alcohólico (esteatosis hepática, esteatohepatitis)
Isquémicas-vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo gasto cardíaco, obstrucción arterial hepática o venosa portal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome Budd-Chiari
Neoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Primarias: tumores hepáticos (hepatoblastoma, hepatocarcinoma) • Secundarias: neuroblastoma, linfomas, leucemias, metástasis
Hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasis, quiste de colédoco • Cursan con patrón colestásico, precisan listado y estudio aparte
Traumáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma obstétrico (hematoma subcapsular), trauma abdominal
Cromosomopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Turner
Miscelánea	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis, sarcoidosis, síndrome de Reye, alergia a proteínas de leche de vaca (en lactantes). Enfermedades vasculares

VEB: virus Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; VHS: virus herpes simple; VVZ: virus varicela-zoster; VIH: virus inmunodeficiencia humana; VRS: virus respiratorio sincitial; ITU: infección del tracto urinario; HBL: hipobetalipoproteinemia.

*Aparecen en negrita las etiologías más frecuentes.

TABLA 4. Causas de HTRA en pediatría sin afectación hepática.

Aumento aislado de AST	<ul style="list-style-type: none"> Extracción dificultosa de la muestra (hemolisis) Enfermedades hemolíticas Enfermedades cardíacas (pericarditis, miocarditis, infarto agudo de miocardio) Macrotransaminasemia aislada
Aumento de AST y ALT	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades musculares y neuromusculares (AST > ALT): distrofias de Duchenne y Becker, caveolinopatías, distrofias de miembros y cinturas, polimiositis, dermatomiositis, miopatías metabólicas (glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle) Otras causas de afectación muscular: grandes traumatismos, quemaduras extensas, cirugía, ejercicio intenso Disfunción tiroidea: hipotiroidismo e hipertiroidismo Nefropatías. Insuficiencia suprarrenal Anorexia nerviosa. Malnutrición

Variantes de la normalidad

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

TABLA 5. Fármacos y sustancias que pueden causar un aumento de transaminasas.**Fármacos**

Analgésicos, antipiréticos	AINEs, paracetamol, AAS, diclofenaco
Antibióticos	Ampicilina, amoxicilina-clavulánico, macrólidos, tetraciclinas, isoniazida, rifampicina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, clindamicina
Antifúngicos	Ketoconazol, fluconazol
Antivirales	Zidovudina y otros fármacos anti-VIH
Antiepilépticos	Ácido valproico, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital
Inmunosupresores	Ciclosporina, metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina
Hormonas	Anticonceptivos orales, estrógenos, corticoides, danazol, anabolizantes, hormona del crecimiento
Vitaminas y minerales	Vitamina A, sulfato de hierro
Psicotrópicos	Clorpromazina, risperidona, metilfenidato
Anti-acné	Etretinato
Antidiabéticos orales	Sulfonilurea
Antitiroideos	Propiltiouracilo
Estatinas	Simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina
Antihipertensivos	IECA, labetalol, nifedipino, diltiazem
Antiarrítmicos	Amiodarona
Anestésicos	
Anticoagulantes	Heparina
Biológicos	Infliximab
Salicilatos	5-aminosalicilato

Sustancias de abuso y tóxicos

Alcohol

Cocaína, MDMA, éxtasis, fenciclidina

Disolventes y pegamentos, pesticidas, tetracloruro de carbono

Sustancias de herbolario y medicina alternativa

Hierba de San Juan, efedra, genciana (flores de Bach), hierbas chinas, valeriana, cartílago de tiburón

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetil salicílico; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina.

TABLA 6. Signos y síntomas a valorar en la anamnesis y exploración física.

Manifestaciones inespecíficas	Astenia, anorexia, náuseas, vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal
Datos de afectación hepática	Hepatomegalia, ictericia, acolia, coluria
Manifestaciones de hepatopatía crónica	Telangiectasias, eritema palmar, malnutrición, ascitis, esplenomegalia, circulación colateral, hemorragia digestiva
Rasgos dismórficos	Fenotipo característico (síndrome de Alagille)
Manifestaciones neurológicas	Irritabilidad, alteración del carácter, alteración del tono muscular, retraso psicomotor
Manifestaciones de afectación muscular	Alteraciones de la marcha, dolor muscular, hipertrofia o debilidad muscular

TABLA 7. Datos de alarma en una HTRA.**Hepatopatía grave**• **Datos clínicos:**

- Alteración del estado general
- Encefalopatía (alteración del comportamiento y del nivel de conciencia)
- Disfunción de síntesis (hematomas y sangrados en puntos de punción)
- Ascitis

• **Datos bioquímicos:**

- Alteración de la coagulación (INR > 1,5 y/o disminución de actividad de protrombina < 60%)
- Hipoglucemia (< 50 mg/dl)
- Hipoalbuminemia (albúmina < 3 g/dl)
- Desequilibrio electrolítico y del metabolismo ácido base

Colestasis en el lactante• **Datos clínicos:**

- Ictericia prolongada > 2 semanas (excepto la secundaria a lactancia materna con descenso progresivo)
- Acolia o hipocolia, coluria

• **Datos bioquímicos:**

- Hiperbilirrubinemia directa > 1 mg/dl

Proceso tumoral

- Masas palpables abdominales
- Visceromegalias

INR: ratio internacional normalizado.

TABLA 8. Pruebas de primer nivel ante una HTRA aislada.**Pruebas de primer nivel**

Perfil hepático	<ul style="list-style-type: none"> • AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada • Estudio de coagulación
Bioquímica general	<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia, proteínas totales, albúmina, colesterol total, triglicéridos, CPK
Patología infecciosa aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Serología viral orientada de hepatitis A, B, C, VEB, CMV, y en el lactante TORCH
Prueba de imagen	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía abdominal
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Función tiroidea (TSH y T4 libre) • Estudio enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa de tipo IgA) • Niveles de IgA total

En cualquier nivel o momento evolutivo, añadir peticiones sugeridas por la anamnesis, la exploración física y los resultados de peticiones previas

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; CPK: creatin fosfoquinasa; VEB: virus Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; TORCH: toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, herpes simple y VIH; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T4 libre: tiroxina libre; Ig: inmunoglobulina.

TABLA 9. Pruebas de segundo y tercer nivel.**Pruebas de segundo nivel**

Patología infecciosa	Repetir serologías hepatitis B y C. VIH
Autoanticuerpos	ANA, SMA, Anti-LKM-1
Otras	Ceruloplasmina sérica, alfa-1-antitripsina sérica, niveles de Ig séricas (IgA, IgM e IgG)*

Pruebas de tercer nivel

Autoanticuerpos	Anti-LC-1, Anti-SLA, AMA, p-ANCA
Metabólico	Aminoácidos en plasma (o amonio)**, gasometría venosa o capilar**, ácido láctico**, test de CDT, determinación de cobre en orina de 24 horas, actividad de LAL, ácidos biliares plasmáticos y/o en orina
Genético	Fenotipo de alfa-1-antitripsina
Prueba de imagen	Ecografía Doppler abdominal

En cualquier nivel o momento evolutivo, añadir peticiones sugeridas por la anamnesis, la exploración física y los resultados de peticiones previas

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; Anti-LKM-1: anticuerpos microsomales de hígado y riñon tipo 1; Ig: inmunoglobulinas; Anti-LC-1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 Anti-SLA: anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles; AMA: anticuerpos antimitocondriales; p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de patrón perinuclear; test de CDT: test de transferrina deficiente en carbohidrato; LAL: lipasa ácida lisosomal.

**Correlacionar con valores normales según edad. **Valorar realizarlas dentro de las pruebas de segundo nivel en el lactante.*

TABLA 10. Signos y síntomas que orientan hacia origen metabólico.

- Historia familiar sugestiva (abortos espontáneos recurrentes, muertes neonatales, síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad psiquiátrica, consanguinidad parental, fallo agudo hepático del embarazo o síndrome HELLP)
- Clínica recurrente en situaciones de catabolismo (fiebre, ayuno, ejercicio)
- Diarrea o vómitos recurrentes crónicos o fallo de medro
- Presencia de dismorfismos
- Aversión a ciertos tipos de alimentos
- Olor inusual de fluidos corporales
- Evidencia de afectación sistémica como hipotonía, retraso del desarrollo, crisis convulsivas, cataratas, atrofia óptica o afectación tubular renal

TABLA 11. Cuadros metabólicos que cursan con necrosis hepatocelular aguda o subaguda clasificados por edades típicas.

Lactantes < 3 meses	Hepatitis aloinmune neonatal, galactosemia, tirosinemia tipo I, defectos del ciclo de la urea, defectos de la cadena respiratoria, defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos, enfermedad de Niemann Pick tipo A y B, deficiencia de isomerasa de fosfomanosa (CDG Ib), déficit de lipasa ácida lisosomal
Niños 3 meses a 2 años	Intolerancia a la fructosa, tirosinemia tipo I, defectos de la betaoxidación de ácidos grasos, defectos del ciclo de la urea, enfermedad por depósito de ésteres de colesterol
Niños > 2 años	Enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, defectos de la betaoxidación de ácidos grasos, déficit de lipasa ácida lisosomal

Adaptado de García-Jiménez et al⁽⁸⁴⁾.

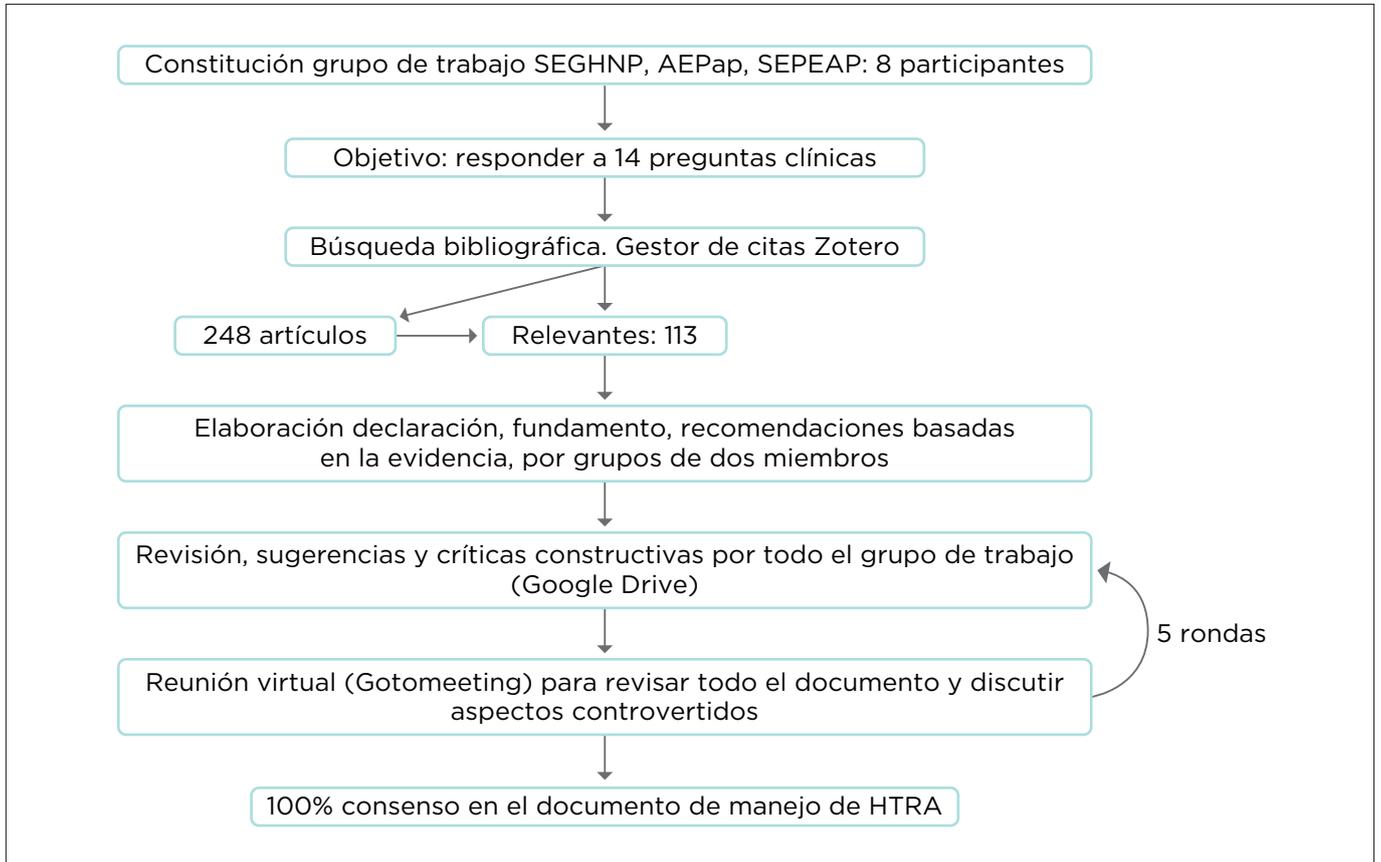


FIGURA 1. Metodología de trabajo para diseño del documento.

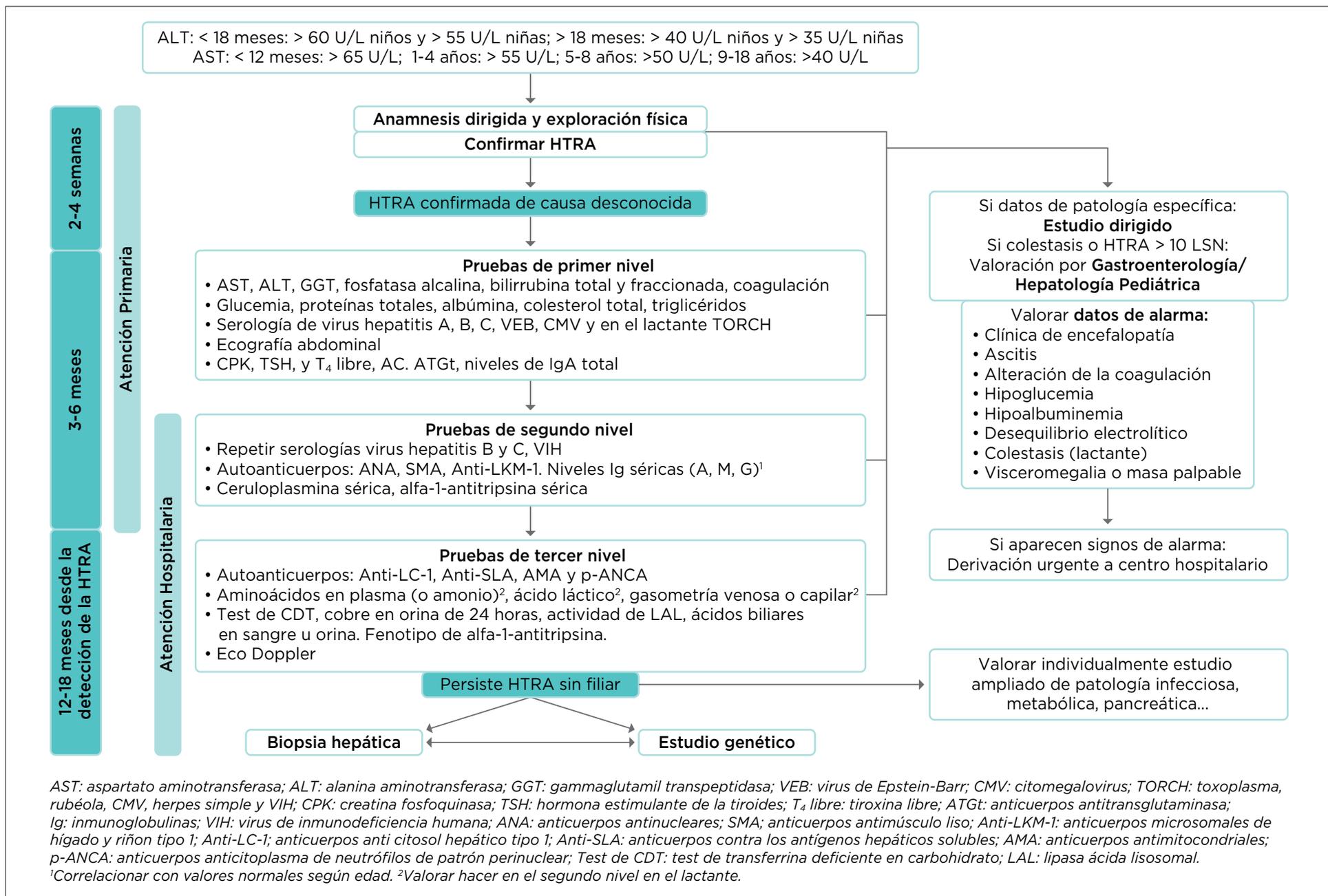


FIGURA 2. Algoritmo de manejo de HTRA.

1. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(18): 2740-51.
2. Fernández Ventureira V, Ros Arnal I, Rodríguez Martínez G, García Rodríguez B, García Romero R, Ubalde Sainz E. Evaluación del seguimiento de niños con hallazgo de hipertransaminasemia. *An Pediatría [Internet]*. 2020; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320302411>
3. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol*. 2005; 40(8): 820-6.
4. García Martín M, Zurita Molina A. Transaminasas: Valoración y significación clínica. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y Asociación Española de Pediatría. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Madrid: Ergon; 2010. p. 267-75.
5. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci*. 2014; 11(9): 925-35.
6. 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(1): 66.e1-66.e18.
7. Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(3): 332-9.
8. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(3): 259-62.
9. Marugán de Miguelsanz JM, Torres Hinojal MC, Alonso Vicente C. Aproximación diagnóstica al paciente con enfermedad hepática. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV(1): 6-14.
10. Lesmes Moltó L, Albañil Ballesteros MR. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2013; 6: 35-42.
11. Pacifico L, Ferraro F, Bonci E, Anania C, Romaggioli S, Chiesa C. Upper limit of normal for alanine aminotransferase: quo vadis? *Clin Chim Acta*. 2013; 422: 29-39.
12. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(1): 71-7.
13. Kliethermes S, Ma M, Purtell C, Balasubramanian N, Gonzalez B, Layden TJ, et al. An assessment of racial differences in the upper limits of normal ALT levels in children and the effect of obesity on elevated values. *Pediatr Obes*. 2017; 12(5): 363-72.
14. Parker ML, Adeli K, Lévy É, Delvin E. Are universal upper reference limits for alanine aminotransferase (ALT) appropriate for assessing pediatric liver injury? *Clin Biochem*. 2018; 53: 55-7.
15. Woo Baidal JA, Elbel EE, Lavine JE, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Oken E, et al. Associations of Early to Mid-Childhood Adiposity with Elevated Mid-Childhood Alanine Aminotransferase Levels in the Project Viva Cohort. *J Pediatr*. 2018; 197: 121-127.e1.
16. Stirnadel-Farrant HA, Galwey N, Bains C, Yancey C, Hunt CM. Children's liver chemistries vary with age and gender and require customized pediatric reference ranges. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015; 73(1): 349-55.
17. Adeli K, Higgins V, Secombe D, Collier CP, Balion CM, Cembrowski G, et al. National Survey of Adult and Pediatric Reference Intervals in Clinical Laboratories across Canada: A Report of the CSCC Working Group on Reference Interval Harmonization. *Clin Biochem*. 2017; 50(16-17): 925-35.
18. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2018; 68(4): 1319-30.
19. Al-Busafi SA, Hilzenrat N. Mild Hypertransaminasemia in Primary Care. *ISRN Hepatol*. 2013; 2013: 256426.
20. Maldonado Lozano J. Valoración de la función hepática. En: Argüelles Martín F, García Novo M, Pavón Relinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre E, editores. *Tratado de gastroenterología,*

- hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2011. p. 419-26.
21. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002; 137(1): 1-10.
 22. Lai DS, Chen SC, Chang YH, Chen CY, Lin JB, Lin YJ, et al. Pediatric reference intervals for several biochemical analytes in school children in Central Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108(12): 957-63.
 23. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology.* 2010; 138(4): 1357-64, 1364.e1-2.
 24. Rödöö P, Ridefelt P, Aldrimer M, Niklasson F, Gustafsson J, Hellberg D. Population-based pediatric reference intervals for HbA1c, bilirubin, albumin, CRP, myoglobin and serum enzymes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013; 73(5): 361-7.
 25. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem.* 2015; 61(7): 964-73.
 26. Kim JW, Lee KJ, Yang HR, Chang JY, Moon JS, Khang YH, et al. Prevalence and risk factors of elevated alanine aminotransferase among Korean adolescents: 2001-2014. *BMC Public Health.* 2018; 18(1): 617.
 27. Liu J, Dai Y, Lee Y, Yuan E, Wang Q, Wang L, et al. Pediatric reference intervals of liver and renal function tests from birth to adolescence in Chinese children as performed on the Olympus AU5400. *Clin Chim Acta.* 2019; 490: 142-6.
 28. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology.* 2007; 133(6): 1814-20.
 29. Blesa Baviera L, Vegas Álvarez A, Albañil Ballesteros M. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Hipertransaminasemia. AEPap. 2016 (en línea). Disponible en algoritmos.aepap.org.
 30. Albañil R, Carabaño I, Guerra M, Manzanares J, Medina E. Hipertransaminasemia. En: Guías Conjuntas de Patología Digestiva Pediátrica Atención Primaria – Especializada 2008 [Internet]. Disponible en: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Hipertransaminasemia_2008.pdf
 31. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I, et al. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child.* 2007; 92(12): 1109-12.
 32. Serdaroglu F, Koca T, Dereci S, Akcam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016; 16(2): 151-6.
 33. Jang M, Oh MS, Oh SC, Kang KS. Distribution of Diseases Causing Liver Function Test Abnormality in Children and Natural Recovery Time of the Abnormal Liver Function. *J Korean Med Sci.* 2016; 31(11): 1784-9.
 34. Mavis AM, Alonso EM. Liver disease in the adolescent. *Clin Liver Dis.* 2015; 19(1): 171-85.
 35. Vo HD, Xu J, Rabinowitz SS, Fisher SE, Schwarz SM. The liver in pediatric gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(3): 288-99.
 36. Agarwal J. It's time to ponder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29(8): 977.
 37. Veropalumbo C, Del Giudice E, Esposito G, Maddaluno S, Ruggiero L, Vajro P. Aminotransferases and muscular diseases: a disregarded lesson. Case reports and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48(10): 886-90.
 38. González Jiménez D, Santos Rodríguez PM. Hipertransaminasemia en Pediatría. *Bol Pediatr.* 2013; 53: 137-45.
 39. Costaguta A, Alvarez F. [The child with hypertransaminasemia: what's next?]. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(4): 369-74.
 40. Mann JP, Gallagher K, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: liver disease in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018; 103(4): 170-6.
 41. Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop. *Hepatology.* 2017; 65(3): 1026-37.
 42. 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(1): 154-68.
 43. Zeeshan M, Hamidi M, O'Keefe T, Hanna K, Kulvatunyou N, Tang A, et al. Pediatric Liver Injury: Physical Examination, Fast and Serum Transaminases Can Serve as a Guide. *J Surg Res.* 2019; 242: 151-6.
 44. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012; 55(3): 965-7.

45. López Ortega J, Bernabeu Quintero J, Valdovinos Renter L. PROTOCOLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA - FALLO HEPATICO FULMINANTE. Soc Fund Esp Cuid Intensiv Pediátricos. 2013; 23.
46. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Saggiocca L, Fargion S, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. Dig Liver Dis. 2008; 40(7): 585-98.
47. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. Arch Dis Child. 2020; 105(5): 499-505.
48. 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(2): 334-44.
49. Wiernicka A, Dądalski M, Jańczyk W, Kamińska D, Naorniakowska M, Hüsing-Kabar A, et al. Early Onset of Wilson Disease: Diagnostic Challenges. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(5): 555-60.
50. Shin J, Kim MJ, Shin HJ, Yoon H, Kim S, Koh H, et al. Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-PDFF as the gold standard. BMC Pediatr. 2019; 19(1): 112.
51. Camarena C, Aldamiz-Echevarria L, Polo B, Romero M, García I, Cebolla J, et al. Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management. Med Clin Barc. 2017; 148(9): 429.e1-429.e10.
52. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61(6): 619-25.
53. Marques-da-Silva D, Dos Reis Ferreira V, Monticelli M, Janeiro P, Videira PA, Witters P, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis. 2017; 40(2): 195-207.
54. Alam S, Sood V. Metabolic Liver Disease: When to Suspect and How to Diagnose? Indian J Pediatr. 2016; 83(11): 1321-33.
55. Setchell KDR, Heubi JE. Defects in Bile Acid Biosynthesis-Diagnosis and Treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43(1): S17.
56. Socha P, Vajro P, Lefeber D, Adamowicz M, Tanner S. Search for rare liver diseases: the case of glycosylation defects mimicking Wilson Disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014; 38(4): 403-6.
57. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. J Inherit Metab Dis. 2011; 34(3): 593-604.
58. Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, Blasco H, Maillot F. Liver involvement in urea cycle disorders: a review of the literature. J Inherit Metab Dis. 2017; 40(6): 757-69.
59. Ranucci G, Rigoldi M, Cotugno G, Bernabei SM, Liguori A, Gasperini S, et al. Chronic liver involvement in urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2019; 42(6): 1118-27.
60. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. Pediatr Clin North Am. 2018; 65(2): 231-46.
61. 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(2): 319-34.
62. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015; 148(3): 547-55.
63. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(5): 700-13.
64. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2015; 61(6): 1887-95.
65. Ferraioli G, Calcaterra V, Lissandrin R, Guazzotti M, Maiocchi L, Tinelli C, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 61.
66. 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(2): 345-60.

67. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso AM, Nastasio S, Johanet C, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(7): 785-91.
68. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004; 41(4): 677-83.
69. Chugh A, Maximos M, Perlman M, Gonzalez-Peralta RP. Viral Hepatitis in Children: A Through E. *Pediatr Ann.* 2016; 45(12): e420-6.
70. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet.* 2015; 385(9973): 1124-35.
71. Burke MD. Liver function: test selection and interpretation of results. *Clin Lab Med.* 2002; 22(2): 377-90.
72. Fischler B, Baumann U, Dezsofi 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(2): 288-94.
73. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician.* 2012; 86(11): 1027-34; quiz 1010-2.
74. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. *Hepatology.* 2020; 71(2): 658-69.
75. Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD - Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol.* 2018; 68(6): 1286-99.
76. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018; 67(1): 6-19.
77. Lilford RJ, Bentham L, Girling A, Litchfield I, Lancashire R, Armstrong D, et al. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study. *Health Technol Assess.* 2013; 17(28): i-xiv, 1-307.
78. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother.* 2013; 25(5): 255-72.
79. Gorrotxategi Gorrotxategi PJ, Valls Durán T, Sánchez Díaz MD, Peix Sambola MA, Suárez Vicent E, Junta Directiva de la AEPap. Influencia de las formas de organización en la asistencia a la población infantil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2018; 20: e39-53.
80. Ramos Fernández JM, Montiano Jorge JI, Hernández Marco R, García García JJ. Situación de la pediatría hospitalaria en España: informe de la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO). *Pediatr Barc.* 2014; 81(5): 326.e1-326.e8.
81. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J.* 2003; 79(932): 307-12.
82. McKiernan P. Metabolic liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36(3): 287-90.
83. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab.* 2019; 127(2): 117-21.
84. García-Jiménez M, Baldellou Vázquez A, López-Pisón J, Beltrán García S, Ruiz-Echarri Zalaya M. Patología hepática en las enfermedades metabólicas. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2014. p. 179-93.
85. Kucuk O, Ugras M, Bicer S, Col D, Giray T, Erdag GC, et al. Hypertransaminasaemia in children with viral gastroenteritis. *Infez Med.* 2016; 24(1): 32-7.
86. Kang KS. Abnormality on Liver Function Test. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013; 16(4): 225-32.
87. Riccardi N, Rotulo GA, Castagnola E. Definition of Opportunistic Infections in Immunocompromised Children on the Basis of Etiologies and Clinical Features: A Summary for Practical Purposes. *Curr Pediatr Rev.* 2019; 15(4): 197-206.
88. Lawler M, Naby F. Opportunistic Infections. En: *HIV Infection in Children and Adolescents [Internet].* 2020. p. 165-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7120925/>
89. Aguilera Alonso D, García-López Hortelano M. Patología tropical importada. *Pediatr Integral.* 2018; XXII(6): 271-81.
90. Horslen S. Phenotypes of Liver Diseases in Infants, Children, and Adolescents. *Dis Liver Child.* 2013: 107-31.
91. Pham TNQ, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver Int.* 2010; 30(4): 502-11.
92. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: Clinically significant or purely "occult"? *Hepatology.* 2001; 34(1): 194-203.

93. Shahmoradi S, Yahyapour Y, Mahmoodi M, Alavian SM, Fazeli Z, Jazayeri SM. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with hepatitis B vaccination and HBIG. *J Hepatol.* 2012; 57(3): 515-21.
94. Zhuge S, Ge C, Yang Y, Cui Y, Yue X, Zhang Z, et al. The prevalence of occult HBV infection in immunized children with HBsAg-positive parents: a hospital-based analysis. *Hepatol Int.* 2020; 14(4): 503-12.
95. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(39): 8720.
96. Koh C, Sakiani S, Surana P, Zhao X, Eccleston J, Kleiner D, et al. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology.* 2017; 66(2): 591-601.
97. Revert Lázaro F, Pérez Monjardín E, Pérez A. Hipertransaminasemia como manifestación del síndrome de Shwachman-Diamond. *Pediatr Barc.* 2006; 64(5): 481-4.
98. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction improved by elimination of cows' milk formulas. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16(5): 445-8.
99. Tuna Kirsaciloglu C, Hizal G, Kocabas CN. Transient hypertransaminasemia related to cow's milk protein antigen induced proctocolitis in infants. *Allergol Immunopathol Madr.* 2016; 44(3): 280-1.
100. Tameda M, Shiraki K, Ooi K, Takase K, Kosaka Y, Nobori T, et al. Aspartate aminotransferase-immunoglobulin complexes in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(10): 1529-31.
101. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, Palmieri D, Esposito M, Vitale DF, et al. Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children. *J Pediatr.* 2009; 154(5): 744-8.
102. Vilarinho S, Mistry PK. Exome Sequencing in Clinical Hepatology. *Hepatology.* 2019; 70(6): 2185-92.
103. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018; 103(5): 228-30.
104. Nicastro E, D'Antiga L. Next generation sequencing in pediatric hepatology and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018; 24(2): 282-93.
105. Groza T, Köhler S, Moldenhauer D, Vasilevsky N, Baynam G, Zemojtel T, et al. The Human Phenotype Ontology: Semantic Unification of Common and Rare Disease. *Am J Hum Genet.* 2015; 97: 111-24.
106. Vilarinho S, Choi M, Jain D, Malhotra A, Kulkarni S, Pashankar D, et al. Individual Exome Analysis in Diagnosis and Management of Pediatric Liver Failure of Indeterminate Etiology. *J Hepatol.* 2014; 61(5): 1056-63.
107. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol.* 2012; 19(4): 250-62.
108. Schady DA, Finegold MJ. Contemporary Evaluation of the Pediatric Liver Biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(2): 233-52.
109. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 408-20.
110. Andersen S, Ewertsen C, Carlsen J, Henriksen B, Nielsen M. Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children-A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(4): 389-99.
111. Rockey D, Caldwell S, Goodman Z, Nelson R, Smith A, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Biopsy. *Hepatology.* 2009; 49(3): 1017-44.
112. Czaja A, Carpenter H. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 898-907.
113. Almpanis Z, Demonakou M, Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis: "Something old, something new...". *Ann Gastroenterol.* 2016; 29(4): 445-53.