

HIPERTRANSAMINASEMIA

Autores:

Luis Carlos Blesa Baviera
CS Valencia Serrería II
lcblesa@gmail.com

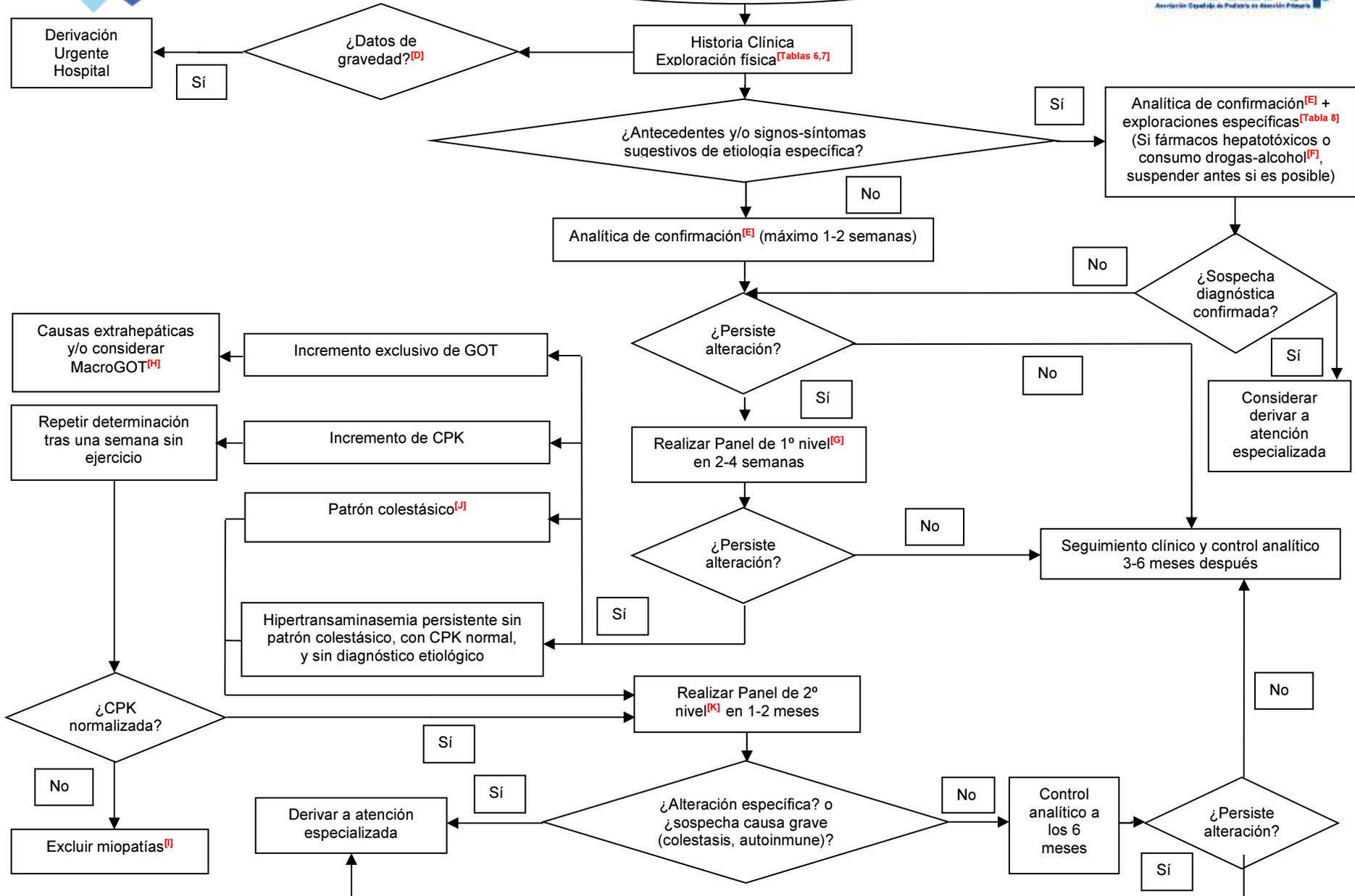
Ana María Vegas Álvarez
Hospital Río Hortega Valladolid
amvegasa@saludcastillayleon.es

María Rosa Albañil Ballesteros
CS Cuzco Fuenlabrada (Madrid)
mralba100@hotmail.com

Como miembros del Grupo de Trabajo en Gastroenterología y Nutrición de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (Gastro-Nutri AEPAP).

Cómo citar este artículo: Blesa Baviera LC, Vegas Álvarez AM, Albañil Ballesteros MR, . Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Hipertransaminasemia. AEPap. 2016 (en línea). Disponible en algoritmos.aepap.org

HIPERTRANSAMINASEMIA
[A, B, C]



A. Hipertransaminasemia

- Elevación de transaminasas (aminotransferasas) séricas por encima del límite superior de la normalidad (LSN), en general, > 40-45 U/L (> 80 U/L para el caso de la aspartatoaminotransferasa o AST en < 1 año)^{1,2}. Se define como crónica cuando se prolonga \geq 6 meses.
- Los valores pueden variar en función de: laboratorio de referencia (tipo de técnica y forma de realización de la misma), condiciones de extracción de la muestra, edad, sexo, índice de masa corporal y raza del paciente, realización de ejercicio previo, existencia de macroenzimas, hemólisis, daño muscular o traumatismo previo^{2,3}; además, dado el rango de normalidad de cualquier prueba de laboratorio, hasta un 5% de personas sanas pueden tener un valor alterado^{3,4}.
- Pese a ello, toda hipertransaminasemia debe considerarse como marcador potencial de patología, principal pero no exclusivamente hepática, y ser interpretada en el contexto clínico del paciente^{2,4}. Debe ser confirmada y seguida hasta su normalización o diagnóstico de la causa que la motiva. El listado de las causas de hipertransaminasemia se puede ver en las **Tablas 1, 2, 3, 4 y 5**.
- Limitaciones como marcador de daño hepático⁴:
 - Sensibilidad alta pero no total, pues pacientes con hepatopatías, incluso graves, pueden tener valores normales o fluctuantes con elevación intermitente.
 - Especificidad moderada, pues presenta diversas causas extrahepáticas y, además, hay que considerar la posible ausencia de patología.
 - Más que un diagnóstico específico, sugiere, junto con otros marcadores bioquímicos (ver apartado B), un tipo de afectación hepática: hepatocelular, con predominio de la elevación de transaminasas sobre otras alteraciones, o colestásica, con elevación predominante de los marcadores de colestasis sobre la hipertransaminasemia.
 - 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^{4,5}: leve (< 5 x LSN), moderada (= 5-10 x LSN) e intensa (> 10 x LSN). Su curso evolutivo y los valores de otros marcadores hepáticos determinarán la gravedad.

B. Parámetros bioquímicos de valoración hepática (o perfil hepático)

- Marcadores de citólisis o lesión hepatocelular: Transaminasas intracelulares -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-⁶, su elevación indica lisis de hepatocitos (o de otras células que las contengan) o aumento de la permeabilidad de sus membranas^{2,3,4,5,6}.
 - Glutámico-oxalacético transaminasa (GOT) o aspartatoaminotransferasa (AST): Localización citosólica (80%) y mitocondrial (20%). Se encuentra también en corazón, músculo esquelético, riñón, páncreas, pulmón, cerebro, leucocitos y hematíes, lo que supone menor especificidad hepática.
 - Glutámico-pirúvico transaminasa (GPT) o alaninaaminotransferasa (ALT): Localización citosólica exclusiva. Se encuentra también, aunque en menor cantidad, en corazón y músculo, lo que supone mayor especificidad hepática.
 - La relación AST/ALT (GOT/GPT) no es excesivamente concluyente, pero un valor > 1 sugiere mayor daño hepático (afectación también mitocondrial y no solo citosólica), y un valor < 1 aumenta la especificidad hepática.
- Marcadores de colestasis o estasis biliar: Elevación de los valores séricos de fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa (GGT), 5'-nucleotidasa, bilirrubina directa y/o ácidos biliares.
- Marcadores de síntesis hepática: La disminución de los valores séricos de la albúmina y/o de los factores de coagulación sugiere disminución de la función hepática, aunque hay que valorar otras posibles causas (síndromes pierde-proteínas, déficit de vitamina K...) ⁴.

C. Causas frecuentes de hipertransaminasemia en atención primaria^{2,3,5,6}

1. Hepatitis virales mayores (ver apartados **L, M, N, O y P**)

2. Hepatitis virales menores y otras causas infecciosas (ver apartado **Q**)
3. Alteraciones tiroideas (ver apartado **R**)
4. Hígado graso (ver apartado **R**)
5. Ingesta de fármacos y sustancias hepatotóxicos (ver apartado **F**)
6. Macrotransaminasemia (ver apartado **H**)
7. Miopatías (ver apartado **I**)
8. Patologías gastrointestinales: Enfermedad celíaca y fibrosis quística del páncreas (ver apartados **S y T**)
9. Hepatitis autoinmune (ver apartado **U**)
10. Metabólicas: Déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson y hemocromatosis (ver apartados **V, W y X**)

Los antecedentes y/o síntomas sugestivos de etiología específica pueden verse en las **Tablas 6 y 7**, así como las exploraciones a solicitar en función de la sospecha específica diagnóstica en la **Tabla 8**.

D. Datos de gravedad ^{2,3}

- Sugestivos de hepatopatía grave-fallo hepático:
 - Clínicos: alteración del estado general, cualquier grado de encefalopatía (alteración del comportamiento y/o estado de consciencia), coagulopatía activa (petequias-equimosis), ascitis como debut o descompensación de la previa
 - Bioquímicos: alteración de la coagulación (disminución de la actividad de protrombina o Índice de Quick, prolongación del tiempo de protrombina), hipoglucemia, hipoalbuminemia marcada, desequilibrio electrolítico.
- Colestasis en el lactante:
 - Con datos sugestivos de hiperbilirrubinemia directa:
 - Clínicos: acolia-hipocolia, coluria
 - Bioquímicos: hiperbilirrubinemia directa > 2 mg/dl o > 20% de la total, hiperbilirrubinuria
 - Ictericia prolongada (> 2 semanas) en el neonato-lactante pequeño (salvo la secundaria a lactancia materna con disminución progresiva).
- Manifestaciones sugestivas de proceso tumoral: visceromegalias o masas palpables abdominales, otras...

E. Análítica de confirmación de la hipertransaminasemia ^{5,7,8,9}

- Ante una hipertransaminasemia detectada de forma casual, el siguiente paso es su confirmación (urgente si hay datos de gravedad o en un plazo máximo de 1-2 semanas). En general, dado que hay patologías que cursan con alteraciones mínimas e incluso ausentes en algunas de sus fases, es recomendable aprovechar esta extracción para conocer el resto de la función hepática, realizar serología por sus implicaciones epidemiológicas y ampliar el estudio en el caso de que la anamnesis y la exploración lo aconsejen. Se incluiría pues:
 - Perfil hepático completo: GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales, albúmina, glucemia, colesterol total, triglicéridos y estudio de coagulación.
 - Serología viral: debe orientarse según edad del paciente, datos conocidos o no del embarazo, origen geográfico y viajes, antecedentes de posible contagio parenteral, conductas de riesgo, estado de inmunización, epidemiología del entorno familiar o comunitario. En cualquier caso, y según estos antecedentes, deben poderse descartar infecciones del grupo TORCH, hepatitis A, B y C, e infecciones por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

- Otras determinaciones orientadas: urocultivo en lactante, ecografía abdominal si obesidad, otras exploraciones específicas según datos de historia y exploración (ver Tablas 6 y 7).
- Si la hipertransaminasemia es $< 2 \times$ LSN (límite superior de la normalidad), para algunos autores solo se determinarían transaminasas en esta analítica de confirmación.
- Si en la historia se identificara una causa potencial de daño hepático (ejercicio físico intenso, fármacos o drogas hepatotóxicos...), también debe realizarse analítica de confirmación en 1-2 semanas aunque la normalización de las cifras no sería esperable hasta un tiempo después de eliminar la causa: una semana si es por ejercicio físico, 4-8 semanas si es por fármacos-drogas...
- **Analítica de control:** Si no se confirma, debe realizarse un control en 3-6 meses por la posibilidad de que la elevación sea fluctuante ⁵.

F. Fármacos y drogas hepatotóxicos

- Muchos fármacos son capaces de producir daño hepático con hipertransaminasemia ^{10,11}. En población general los más frecuentemente implicados son paracetamol y amoxicilina-clavulánico. Hay que tener en cuenta además sustancias administradas sin prescripción médica, productos de herbolario o usados en medicina alternativa, sustancias utilizadas para aumentar el rendimiento deportivo, complementos dietéticos y sustancias de abuso ¹². Algunos pueden no ser percibidos por el paciente como potencialmente nocivos, concepto favorecido en ocasiones por su uso tradicional o por su forma de administración aparentemente inofensiva, por lo que al realizar la historia se ha de preguntar específicamente sobre ellos. El mecanismo de toxicidad puede ser dosis dependiente o no (reacción idiosincrásica) y puede cursar de forma variable desde aumento leve de transaminasas a fallo hepático. En general la toxicidad hepática es menor en niños que en adultos, salvo la causada por el ácido valproico.
- El consumo de alcohol puede ser causa de enfermedad hepática y se ha de considerar junto con otras sustancias de abuso, sobre todo en adolescentes. Analíticamente, una relación AST/ALT ≥ 2 , especialmente si coexiste con cifras elevadas de GGT, se considera sugestiva, aunque no exclusiva, de enfermedad hepática de etiología alcohólica ¹³. Si se identifica ingesta de fármacos, drogas o alcohol en un paciente con hipertransaminasemia, debe repetirse una determinación después de 6-8 semanas de suspender su administración.
- En la **Tabla 3** figuran muchos de los fármacos y sustancias potencialmente hepatotóxicos (para una relación exhaustiva de sustancias consultar referencias) ^{10,11,12,14,15}. Ante la sospecha de daño hepático secundario a fármacos u otras sustancias, se aconseja consultar con servicios de farmacovigilancia.

G. Panel de primer nivel para el estudio de hipertransaminasemia en atención primaria ^{5,7,8,9}

Una vez confirmada la hipertransaminasemia, y si no se ha obtenido un diagnóstico, debemos desde atención primaria ampliar el estudio (idealmente 2-4 semanas después). En ocasiones, si la hipertransaminasemia es relevante y no existe orientación diagnóstica (por la anamnesis o la exploración), estas pruebas pueden solicitarse directamente en la analítica de confirmación.

- Perfil hepático completo (igual que la de confirmación)
- Creatinfosfoquinasa (CPK)
- Metabolismo del Hierro: ferritina sérica e Índice de saturación de transferrina (IST)
- Estudio función tiroidea: TSH (y T₄ libre si TSH alterada)
- Proteinograma
- Estudio de enfermedad celíaca: anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA y cuantificación de IgA sérica
- Serología viral (igual que la de confirmación si no se ha realizado previamente)
- Ecografía abdominal (si no se solicitó previamente).

H. Causas extrahepáticas de hipertransaminasemia

Dado que AST y ALT están presentes en células de otros tejidos además del hepático, sus niveles pueden aumentar en procesos extrahepáticos (Tabla 2). Destacamos, además de las miopatías (ver apartado I):

- **Hemólisis**⁵: La hemólisis da lugar a elevación de cifras de transaminasas y aumento de bilirrubina. Puede deberse a procesos de origen congénito o adquirido y se detecta en el hemograma con cuantificación de reticulocitos, el examen de frotis periférico, el test de Coombs directo y las determinaciones de LDH y haptoglobina sérica.
- **Macrotransaminasemia**: La macro aspartato aminotransferasa es una macroenzima, un complejo de alto peso molecular formado por AST con otros componentes del plasma, por ejemplo inmunoglobulina IgG, o por autopóimerización. Debido a su alto peso molecular no puede ser filtrado por el glomérulo renal y aumenta en el plasma. Aparece más frecuentemente en adultos y asociada a enfermedades neoplásicas o autoinmunes, pero puede verse también en niños, en los que es más frecuentemente un proceso benigno y puede explicar hasta un tercio de casos con elevación exclusiva de AST. En estos pacientes debe considerarse este diagnóstico en fases iniciales del estudio. Como cribado diagnóstico, puede utilizarse el porcentaje de AST precipitada con polietilenglicol (%PPA) y el diagnóstico se confirma con electroforesis. También se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁶.

I. Miopatías como causa de hipertransaminasemia^{17,18,19}

El músculo esquelético contiene tanto AST como ALT, por lo que en situaciones en que se produce daño muscular, tal como ejercicio intenso o enfermedades musculares, puede observarse elevación de las mismas. Puede tratarse de procesos inflamatorios o por depósito, pero la mayoría son miopatías de causa genética. Se estima que hasta el 7% de pacientes afectados de distrofia muscular pueden presentar aumento de transaminasas previo a la aparición de los síntomas propios de la enfermedad, por lo que la enfermedad muscular debe considerarse como causa posible de hipertransaminasemia en fases iniciales del estudio de un paciente que no presenta otros datos de enfermedad hepática, para no demorar su diagnóstico y tratamiento, así como evitar exploraciones innecesarias. En la historia y exploración debe buscarse alteraciones de la marcha, caídas, dolor muscular, hipertrofia o debilidad y la determinación de CPK debe incorporarse precozmente a la batería de estudios realizados al paciente.

Es posible ver elevación de transaminasas en otras patologías como anorexia nerviosa²⁰.

J. Patrón colestásico

Colestasis: síndrome de disfunción hepática en el que existe una alteración del flujo biliar. En la infancia puede ser consecuencia de un grupo heterogéneo de enfermedades. Se caracteriza por la retención y acumulación en el hígado y en la sangre de sustancias que normalmente son excretadas en la bilis (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, etc.). Clínicamente cursa con ictericia, decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria^{21,22}. Analíticamente se define por la elevación en sangre de la bilirrubina directa o conjugada (> 2 mg/dL o mayor del 20% de la bilirrubina total) y de los ácidos biliares séricos; suele asociar elevación de GGT y fosfatasas alcalinas^{21,22,23}. La actitud diagnóstico-terapéutica es muy diferente según nos encontremos ante un recién nacido o lactante pequeño (especialmente si es menor de 2 meses) o ante un niño por encima de esa edad^{24,25}.

1. **Colestasis neonatal y del lactante.**- Incidencia 1/2.500-5.000 recién nacidos. En esta edad nunca debe considerarse un proceso benigno. Se debe descartar una colestasis mediante la determinación de bilirrubina directa en todo recién nacido con ictericia prolongada (> 2 semanas) salvo los alimentados con lactancia materna en quienes dicho estudio sería demorable hasta las 3 semanas de vida si pueden ser controlados de forma fiable y no hay datos patológicos en la historia o en la exploración física^{24,25}. Las causas son múltiples y pueden clasificarse en función de diversos parámetros (Tabla 4). En el recién nacido o lactante sin patología neonatal las causas son, por orden de frecuencia, la atresia biliar extrahepática, el déficit de alfa-1-antitripsina y el síndrome de Alagille y la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)²⁶. En niños con patología neonatal importante como la prematuridad, la causa más frecuente es la inmadurez asociada a diferentes causas como: cardiopatía, infección, cirugía, nutrición parenteral, etc. La intervención precoz puede mejorar el pronóstico, por lo que el objetivo principal es completar la evaluación diagnóstica o, al menos,

excluir la atresia de vías biliares antes de los 45-60 días de vida, ya que el tratamiento quirúrgico precoz mejorará su pronóstico a largo plazo, así como diagnosticar precozmente aquellas entidades con tratamiento específico (galactosemia, tirosinemia...). Por tanto, se aconseja el ingreso hospitalario para un proceso diagnóstico más rápido. Los datos de la historia clínica y el examen físico pueden servir de guía para el proceso diagnóstico del lactante con colestasis²⁴ (Tabla 7).

2. **Colestasis del niño mayor**²⁵.- Cuadro clínico: ictericia, hipocolia-acolia, coluria, prurito, dolor abdominal. Síntomas inespecíficos como la astenia pueden presentarse meses antes de la aparición de los síntomas objetivos de colestasis. Las causas se detallan en la Tabla 5. De forma general las podemos dividir en tres grupos etiológicos:
- Secundaria a lesión hepatocelular: predominan la elevación de transaminasas y, si es suficientemente grave, la insuficiencia hepática (hipoalbuminemia, coagulopatía) sobre la elevación de GGT y fosfatasa alcalinas. Hay que tenerlas en cuenta aunque en la mayoría de estas enfermedades la ictericia no es la forma más común de presentación. El siguiente paso diagnóstico se hará en función de la historia clínica familiar y personal realizando pruebas de segundo nivel (ver apartado K).
 - Secundaria a afectación de la vía biliar: predominan los datos de colestasis sobre la elevación de transaminasas. El siguiente paso diagnóstico será realizar pruebas de imagen (ecografía hepatobiliar, TAC, colangiopancreatografía -CPRE-).
 - Sin afectación hepatobiliar: Función hepática normal (Síndrome de Dubin Johnson y Síndrome de Rotor).

K. Panel de segundo nivel para el estudio de hipertransaminasemia en atención primaria^{5,7,8}

Si tras las pruebas realizadas en el primer nivel persiste la hipertransaminasemia, sin asociar datos de gravedad y no tenemos un diagnóstico etiológico, deberemos realizar (aproximadamente 1-2 meses después) las pruebas de segundo nivel disponibles en atención primaria, que nos permitirán diagnosticar el resto de las causas más frecuentes y revalorar un posible agravamiento de la lesión hepática. La disponibilidad de las diferentes pruebas recomendadas en este panel de 2º nivel puede variar de unos centros a otros, según los laboratorios y los protocolos de los hospitales de referencia. Se incluyen en este nivel:

- Perfil hepático completo (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalinas, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales, albúmina, glucemia, colesterol total y triglicéridos, estudio de la coagulación)
- Alfa-1-antitripsina
- Ceruloplasmina sérica
- Cobre en sangre y urinario (orina de 24 horas)
- Cuantificación de inmunoglobulinas: IgA, IgG e IgM
- Autoanticuerpos: anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA), anticuerpos antimicrosoma de hígado-riñón (anti-LKM)
- Test del sudor (si disponible desde atención primaria)
- pH, gasometría e ionograma
- Cuerpos reductores en orina (si es posible solicitarlos)
- AST precipitada con polietilenglicol (%PPA)
- Ecografía-doppler hepatobiliar-abdominal (si no se ha hecho antes)

Para finalizar el estudio diagnóstico etiológico se requerirán pruebas que no están accesibles habitualmente para el pediatra de atención primaria y que se solicitarán en atención hospitalaria. Algunas de ellas son: estudio metabólico completo con ácidos biliares, aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y en orina, cuerpos reductores en orina, gammagrafía hepatobiliar, TC abdominal, colangiorresonancia magnética, CPRE, biopsia hepática, estudio genético (cariotipo, estudio de fenotipos como el de alfa-1-antitripsina, HLA), biopsia de médula ósea, etc.

L. Generalidades de las hepatitis virales agudas producidas por virus hepatotropos mayores (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) ^{27,28}

- La hipertransaminasemia suele ser $> 10 \times$ LSN (límite superior de la normalidad). La elevación es brusca antes del inicio sintomático, permanecen elevadas unos días o pocas semanas y descienden también rápidamente (en los casos no cronificados). Relación GOT/GPT < 1 . Los valores no se correlacionan en general con la gravedad, pero valores extremadamente elevados sí sugieren hepatitis fulminante.
- Asocian hiperbilirrubinemia sobre todo directa; salvo en los casos poco frecuentes de hepatitis colestásica, los valores de fosfatasa alcalina y GGT suelen ser normales; solo en los casos graves se afectan los valores de glucemia y de tiempo de protrombina.
- Periodo prodrómico (o preictérico) inespecífico con febrícula, malestar general, anorexia, vómitos, diarrea, artralgias y mialgias, que suelen remitir salvo la anorexia al comenzar el periodo sintomático o de estado (cuando lo haya), caracterizado por la ictericia (con hipo-acolia y coluria), aunque también existen formas anictéricas, y la astenia, con hepatomegalia posible; la duración de la ictericia es variable, en general 1-2 semanas, aunque en ocasiones se prolonga ≥ 1 mes; el periodo de convalecencia depende de la edad y la gravedad de la hepatitis previa, en general 2-4 semanas. Existen formas recurrentes (con o sin expresión clínica) y prolongadas no crónicas, así como abortivas o inaparentes en que ni siquiera presentan síntomas prodrómicos, detectables exclusivamente por serología. La aparición de exantemas tipo Gianotti-Crosti es típica de VHB. En la mayoría de las hepatitis por el VHC y en una proporción variable de las hepatitis por el VHB, la infección se cronificará (ver hepatitis crónicas en los apartados correspondientes).

M. Hepatitis A ^{27,28,29,30}

Virus ARN bicatenario de la familia Picornavirus, con varios genotipos pero con un único serotipo, de transmisión fecal-oral, periodo de incubación 15-50 días, eliminación fecal desde 1-2 semanas antes hasta 1 semana después del periodo sintomático. Infección muy frecuente en los primeros años de la vida en países en desarrollo, se traslada a edades mayores conforme aumenta el desarrollo económico del país. Suele ser asintomática a edades tempranas, la sintomatología y la tasa de hepatitis grave o de fallo hepático agudo aumentan con la edad. Nunca se cronifica. La detección serológica de IgM anti-VHA+ (desde antes del periodo sintomático hasta 3-6 meses después) confirma el diagnóstico. La elevación tardía indefinida de IgG anti-VHA confiere inmunidad permanente.

N. Hepatitis B ^{27,28,29,30}

Virus ADN de la familia Hepadnavirus, con diversos genotipos que presentan implicación variable geográfica y pronóstico-terapéutica, de transmisión parenteral a través de la exposición percutánea o de las mucosas a sangre o fluidos corporales (saliva, semen, secreciones vaginales, leche, sudor, lágrimas u orina); la fuente más relevante a nivel mundial es la transmisión vertical madre-hijo; la vía postransfusional es hoy día prácticamente nula con los procedimientos realizados en nuestro medio. Periodo de incubación prolongado (50-180 días), la contagiosidad depende de la presencia del VHB en la sangre, indefinida en los casos de hepatitis crónica y de estado de portador. Alta incidencia y prevalencia a nivel mundial, con mayor control desde la implantación en la mayoría de países de la vacunación universal. España se encuentra dentro de las regiones de endemidad intermedia (2-7% de portadores). El riesgo de cronificación es inverso a la edad de adquisición ($> 95\%$ en recién nacidos, 10% en escolares y adultos). El antígeno de superficie AgHBs se detecta desde el comienzo del periodo de incubación y desaparece al final del periodo de estado, pero permanecerá indefinidamente en los casos crónicos y en los estados de portador (su positividad en suero por un periodo superior a 6 meses define la infección crónica por VHB). El anticuerpo AchBs aparece tardíamente (3 meses) y su presencia es signo de curación; la inmunidad que origina es indefinida. El anticuerpo frente al antígeno core AchBc indica contacto con el VHB, pero su significación es ambivalente (detección posible tanto en hepatitis agudas como crónicas). El antígeno AgHBe se correlaciona con replicación viral activa, siendo indicativo, aunque no único, de contagiosidad. El anticuerpo AchBe aparece tardíamente (5-6 meses) en los casos curados de hepatitis aguda. El ADN-VHB se detecta mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y valora directamente el grado de replicación viral.

❖ La **hepatitis crónica por VHB** ^{31,32} cursa generalmente asintomática, pero con riesgo de complicaciones graves futuras (cirrosis y hepatocarcinoma) en torno al 15-40%. Presentan diferentes fases secuenciales atribuidas a cambios en la capacidad de reconocimiento inmunológico del huésped: fase de alta replicación (AgHBS+, AgHBe+, carga viral elevada $\geq 10^5$ copias o UI/ml, hipertransaminasemia e inflamación hepática); fase de inmuneliminación (descenso de carga viral, AgHBe-, “seroconversión” con aparición de AchBe+, disfunción e inflamación hepáticas mayores); fase de baja replicación o estado de portador inactivo (AgHBS+, AgHBe-, AchBe+, carga viral baja variable, incluso indetectable, disfunción e inflamación hepáticas ausentes o mínimas); reactivación posible (carga viral nuevamente elevada, disfunción e inflamación hepáticas) tras un tiempo variable, por virus salvaje (con reversión al estado AgHBe+), o, mucho más frecuente, por mutación viral, denominada hepatitis crónica AgHBe- (con mantenimiento de AchBe+); y resolución de la infección (0,5% anual, con negativización de AgHBs).

O. Hepatitis C ^{27,28,29,30}

Virus ARN monocatenario de la familia Flavivirus, con diversos genotipos y numerosos subtipos con implicación pronóstico-terapéutica, de transmisión parenteral, con especial importancia de la transmisión vertical madre-hijo (riesgo estimado 4-7%, menor que en el VHB, mayor en los casos asociados a infección concomitante por VIH); el VHC se ha identificado en la leche materna, pero no se ha demostrado la transmisión de la enfermedad; la vía sexual o por contacto personal con enfermos es muy baja; existen casos esporádicos sin vía de contagio identificada. La infección aguda es generalmente asintomática. En un 80-85% de pacientes la infección se cronificará. Los anticuerpos IgM anti-VHC aparecen 20-150 días tras la infección, antes de su aparición solo la identificación del ARN-VHC mediante PCR detectará la infección. A pesar de los altos títulos de anticuerpos, detectables indefinidamente los IgG, estos no tienen poder neutralizante y la infección persistirá en la mayoría de las ocasiones. La negativización del ARN-VHC indica resolución de la infección. La infección crónica por VHC se define en pediatría por la persistencia de ARN-VHC+ durante más de 3 años. En niños nacidos de madre VHC+, se detectarán anticuerpos IgG antiVHC transplacentarios maternos durante 12-15 meses; su presencia más allá de los 18 meses de edad o la positividad de 2 viremias en el mayor de 2 meses separadas al menos 3-4 meses entre sí, definen la transmisión vertical madre-hijo.

❖ La **hepatitis crónica por VHC** ^{32,33} cursa generalmente asintomática pero con disfunción hepática variable: hipertransaminasemia leve a intensa, continua o fluctuante con periodos de normalidad; carga viral variable siempre detectable (su valor no influye ni en el curso evolutivo, ni en la cifra de hipertransaminasemia ni en el grado de daño hepático en la biopsia); e inflamación hepática de bajo grado con fibrosis progresiva. Es causa excepcional de hepatopatía grave en la infancia, pero con riesgo de cirrosis en la edad adulta.

P. Hepatitis D y E ^{27,28,30}

- **Hepatitis D.-** Viroide defectivo ARN monocatenario, para su replicación requiere la infección concomitante (coinfeción) o previa (sobreinfección) por el VHB. Su mecanismo de transmisión es similar al VHB. La detección del anticuerpo IgM antiVHD indica infección reciente y de antiVHD (IgG-IgM) infección aguda o crónica.
- **Hepatitis E.-** Virus ARN monocatenario de la familia Calicivirus, de transmisión fecal (humana y animal)-oral, causante de epidemias con afectación predominante de adultos jóvenes, de especial gravedad en embarazadas. En pediatría afecta fundamentalmente a niños mayores-adolescentes. Ocasiona una infección aguda y autolimitada, nunca se cronifica. La detección del anticuerpo IgM antiVHE indica infección reciente y de IgG antiVHE infección antigua.

Q. Otras causas infecciosas ^{27,28,30}

- **Hepatitis producidas por virus hepatotropos menores.-** Los causantes pueden ser diversos virus con manifestaciones predominantes sistémicas y/o extrahepáticas, pero con tropismo hepático relevante, por lo que secundariamente producirán afectación hepática, en general hipertransaminasemia transitoria leve-moderada. Los más relevantes son el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el virus herpes simple (VHS), el virus varicela-zóster (VVZ) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero también pueden producir hipertransaminasemia otros como parvovirus, adenovirus, paramyxovirus...

- **Infecciones bacterianas y parasitarias.**- Las sepsis pueden producir hipertransaminasemia como manifestación hepática en el contexto de afectación multisistémica. Otras infecciones no virales con afectación hepática habitual son la brucelosis, la leptospirosis, la fiebre tifoidea y la toxoplasmosis.
- **Infecciones sistémicas o locales en lactantes y niños pequeños.**- Hipertransaminasemias leves transitorias pueden observarse en infecciones respiratorias o gastrointestinales, generalmente virales (adenovirus, virus respiratorio sincitial, rotavirus, echovirus...), aunque también hay que considerar la *Salmonella* o la infección urinaria en lactantes por *Escherichia coli*.

R. Alteraciones tiroideas e hígado graso ³⁴

- **Alteraciones tiroideas.**- Hipertransaminasemia descrita tanto en hipo- como en hipertiroidismo, sin claro mecanismo de producción.
- **Hígado graso: Esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica.**- Depósito graso (lípidos simples: triglicéridos y ácidos grasos) exclusivamente hepático, frecuentemente, aunque no siempre, vinculado a obesidad (38% de adolescentes obesos) e insulinorresistencia, de mecanismo patogénico multifactorial que incluye factores genéticos. Situación similar se produce cuando existe alteración de la oxidación de los ácidos grasos, como ocurre por ejemplo con el consumo excesivo de alcohol. Causa más frecuente e infradiagnosticada de enfermedad hepática crónica en adolescentes de países desarrollados. En la esteatosis simple aparecen vesículas lipídicas intrahepatocitarias; en la esteatohepatitis la rotura de la envoltura vesicular provoca reacción necroinflamatoria, con peor pronóstico, pues puede evolucionar a fibrosis y acabar en cirrosis. La hipertransaminasemia progresiva leve es generalmente asintomática, en ocasiones astenia y dolor abdominal (difuso o referido a hipocondrio derecho), con hepatomegalia difícil de palpar por la frecuente obesidad asociada. El diagnóstico inicial es ecográfico y definitivo tras biopsia hepática en los casos precisos.

S. Enfermedad celíaca ^{35,36,37}

En niños con enfermedad celíaca las elevaciones de transaminasas son comunes al momento del diagnóstico (30 a 54%), sobre todo en pacientes que presentan síntomas clásicos de la enfermedad; en ocasiones puede ser la única manifestación que permita el diagnóstico precoz. En la mayoría de los pacientes las transaminasas se normalizan tras la exclusión del gluten y su origen es probablemente una activación inespecífica del sistema inmune intrahepático frente a un intestino con permeabilidad anormal de antígenos. Con menos frecuencia el cuadro corresponde a una hepatitis autoinmune (alrededor del 1% de los pacientes celíacos). Estos últimos probablemente representen un subgrupo diferente, con predisposición genética particular, y deben recibir tratamiento inmunosupresor para controlar la hepatopatía. Por último, existen pacientes celíacos con hipertransaminasemia y esteatosis hepática como única expresión, por lo que debería excluirse la enfermedad celíaca en todo niño con aumento de transaminasas, no obeso y con signos de esteatosis en la ecografía o biopsia.

T. Fibrosis quística ³⁸

La enfermedad hepatobiliar es cada vez más común en los pacientes con fibrosis quística por el aumento de la expectativa de vida. La prevalencia de hepatopatía se estima entre un 17-38%. Amplio espectro de manifestaciones desde alteración funcional asintomática y hepatoesplenomegalia como más frecuentes hasta cirrosis terminal. Otras presentaciones incluyen la colecistitis y la colelitiasis. El 30% de los pacientes tienen niveles elevados de transaminasas y/o fosfatasa alcalina de importancia clínica no clara. Otras posibles causas de ictericia en la fibrosis quística son los casos con colestasis neonatal (menos del 2%), colelitiasis (1-27%), colangitis esclerosante (menos del 1%) o estenosis del colédoco (menos del 2%). Se ha asociado el desarrollo de hepatopatía severa con el antecedente de íleo meconial neonatal o los casos con insuficiencia pancreática. Habitualmente la hepatopatía comienza en la infancia con un pico de incidencia en la adolescencia y caída posterior.

U. Hepatitis autoinmune ^{39,40}

La hepatitis autoinmune es un proceso crónico necroinflamatorio progresivo del hígado, de etiología desconocida, caracterizado por una marcada hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes que definen dos tipos diferentes: ANA y ASMA para el tipo 1 y anti-LKM1 para el tipo 2. Puede existir cualquier elevación de transaminasas, que suele ser importante, sin elevación marcada de la fosfatasa alcalina. La incidencia es mayor en mujeres que en hombres (proporción de 3-4 a 1), que afecta en particular a la edad prepuberal y adolescente, aunque puede ocurrir en todas las edades. La presentación clínica es muy variable, con formas “agudas” caracterizadas por el aumento significativo de transaminasas y grados variables de ictericia y hepatomegalia, en el 30-50% de los pacientes y, en una proporción similar, se observan formas menos evidentes, con síntomas inespecíficos, por lo que debe haber un alto índice de sospecha diagnóstica, sobre todo ante niñas con hipertransaminasemias moderadas no filiadas, en las que deberemos remitirlas a atención especializada para no demorar su diagnóstico y tratamiento, incluso con autoanticuerpos negativos (10-15% al diagnóstico). La asociación con otras enfermedades autoinmunes se observa en el 20-30% de los pacientes o su familia inmediata, y su presencia contribuye a sospechar el diagnóstico.

V. Enfermedad de Wilson ^{41,42}

Trastorno hereditario del metabolismo del cobre de herencia autosómica recesiva (cromosoma 13). Se desconoce el defecto básico, pero se acepta el acúmulo de cobre en hígado y otros tejidos como el mecanismo responsable de las consecuencias clínico-patológicas de la enfermedad. En niños predomina la afectación hepática (95%) frente a otras posibles manifestaciones (SNC, etc.). Puede justificar disfunción hepática tan pronto como a los 2 años de edad. Presentación clínica muy variada por lo que debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de cualquier hepatopatía (crónica o fulminante). La mayoría de los casos pediátricos son asintomáticos o con síntomas inespecíficos en el momento del diagnóstico. Poco frecuente es la presentación con síntomas como ictericia, hepatoesplenomegalia o ascitis. Destacar en la presentación fulminante la desproporción que suele existir entre los valores muy elevados de bilirrubina sérica y la fosfatasa alcalina baja. El aumento de las inmunoglobulinas puede ser un elemento de confusión en el diagnóstico diferencial con la hepatitis autoinmune. En ocasiones, la presencia de anemia hemolítica puede orientar el diagnóstico, especialmente en las formas agudas. Para el diagnóstico se utilizan como despistaje la determinación de la cifra de ceruloplasmina en sangre (reducida en un 88% de los casos), y de la excreción urinaria de cobre (incrementada en un 81%). La presencia de anillos de Kayser-Fleischer en el examen ocular sugiere el diagnóstico. El diagnóstico definitivo lo da la biopsia hepática con el hallazgo de exceso de cobre en tejido hepático (por encima de 250 µg/g tejido seco) y el estudio genético (mutaciones del gen ATP7B).

W. Déficit de alfa-1-antitripsina (α1-AT) ^{43,44}

Afecta a 1/2.000 RN vivos, de los cuales un 10-20% desarrollará una hepatopatía de grado variable durante la infancia. Una mutación en el cromosoma 14 condiciona la producción de una α1-AT anómala con acúmulo intrahepatocitario como posible mecanismo patogénico. Presenta varios fenotipos, expresión de 2 alelos codominantes, de los que el PiZZ es el que con más frecuencia se asocia al déficit marcado y a la enfermedad. En el 50% de los casos la hepatopatía debuta como una colestasis en los primeros meses de vida, con hipocolia e incluso acolia y sin coagulopatía. Es frecuente el antecedente de bajo peso al nacer. El diagnóstico de sospecha se establece con cifra baja de α1-AT en sangre (menor de 100 mg/dl) y confirmación mediante determinación de fenotipo compatible (PiZZ) por electroforesis y demostración por inmunohistoquímica de acúmulo de α1-AT en tejido hepático; en algunos laboratorios, además, es posible la determinación del genotipo de α1-AT.

X. Hemocromatosis ⁴⁵

Trastorno del metabolismo del hierro en el que se produce acúmulo de hierro en el organismo. Puede ser hereditario (la mayoría de transmisión autosómica recesiva) o adquirido (anemias crónicas graves, sobrecarga férrica transfusional). La mayor parte de las hemocromatosis hereditarias se manifiestan en la edad adulta y se deben a mutación del gen HFE (Hemocromatosis hereditaria tipo 1). La hemocromatosis tipo 1 es una de las enfermedades hereditarias más comunes en la población blanca occidental afectando a 1/400 individuos. Se han identificado otros trastornos genéticos no-HFE que aunque son infrecuentes cursan con manifestaciones clínicas más precoces y graves que la forma clásica, como la hemocromatosis juvenil o tipo 2 (entre primera y tercera década de la vida) y la hemocromatosis neonatal, que cursa con un

cuadro de insuficiencia hepática grave. El hígado es el órgano que primero y más constantemente se afecta. Inicialmente, la afectación hepática puede manifestarse por hepatomegalia y moderada elevación de las aminotransferasas, pero las alteraciones analíticas son escasas. La función hepática puede mantenerse hasta fases avanzadas de la enfermedad. También puede haber diabetes mellitus, miocardiopatía, hipogonadismo hipogonadotrófico, artritis e hiperpigmentación cutánea. La posibilidad de hemocromatosis juvenil debería considerarse en pacientes que presentan determinadas alteraciones hormonales (hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes), así como alteraciones del ritmo cardíaco y/o de las pruebas funcionales hepáticas de causa no determinada. La forma más común de detección de la hemocromatosis hereditaria tipo 1 es la elevación del índice de saturación de la transferrina (IST, > 50% en varones y > 45% en mujeres) y de la ferritina (> 300 ng/ml en varones y > 250 ng/ml en mujeres); en estos casos puede realizarse la valoración del contenido de hierro en hígado mediante RMN. El estudio genético ha facilitado la detección de esta enfermedad en fase presintomática en individuos con factores de riesgo como cuando existen familiares de primer grado.

Tabla 1. Causas de hipertransaminasemia

Extrahepáticas: Tabla 2		
Hepáticas		
Infecciosas	Hepatitis agudas (L , M , N , O , P)	A, B, C, D, E
	Hepatitis crónicas (N , O)	B, C
	Sistémicas con especial tropismo hepático (Q)	VEB, CMV, VHS, VVZ, VIH, Toxoplasma
	Sepsis y bacteriemias (Q)	Brucelosis, leptospirosis, fiebre tifoidea
	Otras infecciones sistémicas y locales, especialmente en lactantes y niños pequeños (Q)	Respiratorias y gastrointestinales virales (adenovirus, VRS, parvovirus, echovirus, rotavirus y otros), GEA por <i>Salmonella</i> , ITU
Inmunitarias	Hepatitis autoinmune (U), colangitis autoinmune	
	Hepatopatía asociada a otras enfermedades inmunitarias: colagenosis y otras	
Tóxicas-farmacológicas	Tabla 3	
Metabólicas	Déficit de alfa-1-antitripsina (W)	
	Enfermedad de Wilson (V)	
	Hemocromatosis (X)	
	Galactosemia	
	Fructosemia	
	Tirosinemia	
	Glucogenosis	I, III, IV, VI, IX
	Lipidosis	Gaucher, Nieman-Pick
	Trastornos oxidación ácidos grasos	
	Porfirias	
	Otras	
Asociadas a otras patologías digestivas	Enfermedad celiaca (S)	
	Fibrosis quística (T)	
	Enfermedad inflamatoria intestinal crónica	
Obesidad	Esteatosis hepática (R)	
Isquémicas-vasculares	Bajo gasto cardíaco, obstrucción arterial hepática o venosa portal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome Budd-Chiari	
Neoplásicas	Primarias	Hepatoblastoma
	Secundarias	Neuroblastoma, linformas, leucemias, metástasis
Hepatobiliares	Tablas 4 y 5	
Traumáticas	Trauma obstétrico (hematoma subcapsular), trauma abdominal	
Cromosómicas	Síndrome de Turner	
Miscelánea	Amiloidosis, sarcoidosis, síndrome de Reye, intolerancia a proteínas de la leche de vaca en lactantes	
Variantes de la normalidad		

AST: Aspartatoaminotransferasa; ALT: Alaninaaminotransferasa; VRS: Virus respiratorio sincitial; GEA: Gastroenteritis aguda; ITU: Infección del tracto urinario; VEB: Virus Epstein-Barr; CMV: Citomegalovirus; VHS: Virus herpes simple; VVZ: Virus varicela zóster; VIH: Virus inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Causas extrahepáticas de hipertransaminasemia

Enfermedades musculares	Distrofias de Duchenne y Becker (1: 4.700), caveolinopatías (1:14.000-1:120.000), distrofias de miembros y cinturas, polimiositis, dermatomiositis, miopatías metabólicas (glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle)
Otras causas de afectación muscular	Traumatismos, quemaduras, cirugía, práctica intensiva de ejercicio
Enfermedades cardíacas	Miocardiopatías, miocarditis, pericarditis, infarto
Enfermedades hemolíticas	Esferocitosis, anemia falciforme, déficit de piruvato-kinasa, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia hemolítica microangiopática, hemoglobinuria paroxística nocturna, eritropoyesis ineficaz en déficits de B ₁₂ , ácido fólico y hierro
Nefropatías	
Alteraciones tiroideas	Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Insuficiencia suprarrenal	
Anorexia nerviosa	
MacroAST	

Tabla 3. Fármacos y drogas hepatotóxicos

Fármacos		Sustancias de abuso y tóxicos	Sustancias de herbolario
Analgésicos, antipiréticos	AINEs, paracetamol, AAS, diclofenaco	Alcohol Cocaína, MDMA, éxtasis, fenciclidina Disolventes y pegamentos Pesticidas Tetracloruro de carbono	Hierba de San Juan Efedra Genciana (flores de Bach) Hierbas chinas Valeriana Cartilago de tiburón
Antibióticos, antifúngicos y antivirales	Ampicilina, amoxicilina-clavulánico, estolato de eritromicina, tetraciclinas, isoniazida, rifampicina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, clindamicina Ketoconazol, fluconazol Zidovudina y fármacos anti-VIH		
Antiepilépticos	Ácido valproico, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital		
Inmunosupresores	Ciclosporina, metotrexate, azatioprina, 6-mercaptopurina		
Hormonas	Anticonceptivos orales, estrógenos, corticoides, danazol, anabolizantes Hormona del crecimiento		
Vitaminas y minerales	Vitamina A, sulfato de hierro		
Antipsicóticos	Clorpromacina, risperidona		
Anti-acné	Etretinato		
Antidiabéticos orales	Sulfonilurea		
Antitiroideos	Propiltiouracilo		
Estatinas	Sinvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina		
Antihipertensivos	IECA, labetalol, nifedipino, diltiazem		
Antiarrítmicos	Amiodarona		
Anestésicos			
Anticoagulantes	Heparina		
Biológicos	Infliximab		
Salicilatos	5-aminosalicilato		

Este listado no es exhaustivo, ante sospecha de daño hepático se aconseja consultar con servicios de Farmacovigilancia. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; AAS: Ácido acetilsalicílico; VIH: Virus inmunodeficiencia humana; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; MDMA: metilendioximetanfetamina.

Tabla 4. Causas de colestasis en el neonato y el lactante

<p>Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)</p> <p>Afectaciones graves neonatales con hipoxia o hipoperfusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock • Cardiopatía congénita/Insuficiencia cardiaca <p>Obstrucción biliar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atresia biliar extrahepática • Quiste de colédoco • Síndrome de la “bilis espesa” - litiasis (nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoimmunización u otra causa, fibrosis quística, dieta absoluta prolongada) • Masas: cálculos, tumores <p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección congénita: TORCH • Viral: citomegalovirus, herpes simple 1 y 2, humano tipo 6, varicela, rubéola, adenovirus, enterovirus (virus Coxsackie y Echo), parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana. • Virus hepatotropos mayores (infrecuente) • Bacteriana: <ul style="list-style-type: none"> - Infección del tracto urinario, sepsis: por acción directa colestásica de toxinas bacterianas (más en Gram negativos) o por comprometer la infección directamente el hígado y/o la vía biliar (hidrops vesicular, colecistitis) - Listeriosis, tuberculosis • Parasitaria (malaria) 	<p>Déficit hormonal (hormonas tiroideas, GH, cortisol, panhipopituitarismo)</p> <p>Tóxicos (síndrome alcohólico fetal, medicaciones, nutrición parenteral total)</p> <p>Cromosopatías: trisomías 21, 18 y 22</p> <p>Hepatopatías por trastornos intrínsecos (idiopáticos o genéticos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de hepatitis neonatal idiopática • Síndrome de escasez ductal no sindrómica • Fibrosis hepática congénita con quistes del conducto biliar (Enfermedad de Caroli) • Síndrome de Alagille: escasez ductal sindrómica por mutación JAG1 • Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP): CIFP1, CIFP2, CIFP3 • Alteraciones metabólicas <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de α1-antitripsina ^(W) - Fibrosis quística ^(T) - Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono: Galactosemia, Fructosemia, Glucogenosis tipo IV - Alteraciones de la síntesis o en el transporte de ácidos biliares - Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos: Tirosinemia - Alteraciones en el ciclo de la urea: Deficiencia de arginasa - Alteraciones en el metabolismo de los lípidos: Enfermedad de Niemann-Pick, Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Wolman - Alteraciones mitocondriales (cadena respiratoria) - Alteraciones peroxisomales: Síndrome de Zellweger, Enfermedad de Refsum - Alteraciones en el metabolismo de los metales: Hemocromatosis neonatal, Síndrome de Menkes - Otros defectos metabólicos
--	--

Tabla 5. Colestasis del niño mayor

Por lesión hepatocelular	Autoinmune: hepatitis autoinmune ^(U) , colangitis esclerosante primaria
	Infecciones: hepatitis viral ^(L,M,N,O,P,Q) , sepsis ^(Q)
	Hepatitis por tóxicos y fármacos ^(Tabla 3)
	Trastornos en los conductos biliares intrahepáticos: síndrome de Alagille, escasez ductal no sindrómica de los conductos biliares intrahepáticos
	Hepatopatías de base metabólica: enfermedad de Wilson ^(V) , déficit de alfa-1-antitripsina ^(W) , fibrosis quística ^(T) , hemocromatosis ^(X) , enfermedades mitocondriales
	Trastornos endocrinos: hipotiroidismo ^(R)
	Nutrición parenteral total
	Colestasis intrahepática familiar progresiva
	Infiltración tumoral (hepáticos primarios o metástasis), síndrome hematofagocítico
	Enfermedad injerto contra huésped (trasplante médula ósea)
Otros: alteraciones vasculares, síndrome de Budd-Chiari, hemangiomas, insuficiencia cardíaca e hipoperfusión, anomalías cromosómicas	
Por patología biliar (obstrucción)	Quiste del colédoco, colelitiasis, colecistitis calculosa o acalculosa, pancreatitis, tumores de la vía biliar, colangitis esclerosante primaria, parásitos (<i>Ascaris lumbricoides</i>)
Sin afectación hepatobiliar	Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor

Tabla 6. Antecedentes y síntomas-signos a investigar sugestivos de etiología específica

Datos historia o exploración	Etiología posible sugerida
<i>Periodo neonatal-lactante pequeño</i>	Infecciones (TORCH, ITU, sepsis, otras) hepatobiliares precoces (AVBEH), metabólicas (déficit α -1-antitripsina, galactosemia), traumáticas (obstétrico), farmacológicas (por patología perinatal), colestasis por nutrición parenteral prolongada, neoplásicas
<i>Periodo lactante mayor-preescolar</i>	Infecciosas (TORCH, hepatitis víricas, otras), digestivas (EC, FQ), metabólicas (tirosinemia, fructosemia, lipoidosis, glucogenosis)
<i>Periodo niño mayor-adolescente</i>	Infecciosas (hepatitis víricas), obesidad, tóxica-farmacológica, autoinmunes, digestivas (EC, FQ, EIIC), metabólicas (déficit de α -1-antitripsina, enfermedad de Wilson)
Embarazo, parto, periodo perinatal	Infecciones TORCH, patología neonatal, técnicas realizadas
Historia de transfusiones, cirugía, tatuajes, piercings	Infecciones transmisibles vía parenteral
Conductas de riesgo	Infecciones transmisibles vía parenteral, tóxicos hepáticos
Lugar de nacimiento, residencia o viaje internacional	Infecciones endémicas y/o sin vacunación en países implicados
Vacunaciones	Infecciosas
Enfermedades recientes o actuales, entorno epidemiológico familiar-comunitario	Infecciosas
Traumatismo o ejercicio intenso	Afectación muscular
Medicación	Farmacológicas
Consumo de tóxicos	Tóxicas
Antecedentes familiares	Metabólicas, autoinmunes, infecciosas (VHB, VHC, VIH), digestivas (EC, FQ, EIIC)
Sexo femenino	Hepatitis autoinmune
Ictericia, coluria, hipo-acolia, prurito	Hepatobiliar (colestásicas, hepatitis víricas)
Signos de sangrado	Gravedad
Distensión abdominal, dolor abdominal	Metabólicas, neoplásicas
Hepatoesplenomegalia	Neoplásicas, infecciosas, metabólicas, hipertensión portal
Estado nutricional, índice de masa corporal	Obesidad, digestivas, enfermedades crónicas
Fenotipo peculiar, dismorfias	Metabólicas, Síndrome de Alagille
Alteraciones oculares, retraso psicomotor	Infecciones TORCH, metabólicas
Marcha, tono muscular	Miopatías-mioneuropatías
Arañas vasculares, eritema plantar, xantomas, acropaquias, ascitis	Cronicidad

TORCH: Toxoplasma-Rubéola-Citomegalovirus-Herpesvirus; ITU: Infección tracto urinario; AVBEH: Atresia vías biliares extrahepática; EC: Enfermedad celíaca; FQ: Fibrosis quística; EIIC: Enfermedad inflamatoria intestinal crónica; VHB: Virus hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C; VIH: Virus inmunodeficiencia humana.

Tabla 7. Historia y hallazgos físicos a considerar en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos y lactantes con colestasis

Historia Clínica	Implicación diagnóstica
Antecedentes familiares de problemas similares (padres o hermanos) o consanguinidad	Riesgo de herencia autosómica dominante o recesiva (CIFP, síndrome de Alagille, fibrosis quística, déficit de alfa-1 antitripsina, metabolopatías...). Hermanos fallecidos en periodo neonatal (galactosemia, tirosinemia, hemocromatosis)
Infección materna gestacional	Infección connatal (infecciones TORCH, otras...)
Ecografías prenatales (hallazgos: sí/no)	Quistes del colédoco y anomalías intestinales (p.ej. quistes de duplicación) que pueden causar ictericia
Incompatibilidad ABO y/o Rh	Hemólisis
Peso al nacimiento	El BPEG implica afectación fetal y va en contra de la atresia de vías biliares
Infección neonatal incluyendo ITU, sepsis e infección viral	Se asocian a menudo a hiperbilirrubinemia directa
Ganancia ponderal	Trastornos metabólicos: pueden causar anorexia, fallo de medro e ictericia. Panhipopituitarismo
Tipo de alimentación (lactancia materna o fórmula)	Dieta con lactosa (galactosemia), fructosa (fructosemia)
Clínica digestiva: vómitos y deposiciones (meconio y ritmo)	Vómitos: trastornos metabólicos, estenosis piloro, obstrucción intestinal (atresia, páncreas anular) Retraso en la eliminación de meconio: fibrosis quística, hipotiroidismo Diarrea: infección, trastorno metabólico, fibrosis quística, CIFP Deposiciones decoloradas arcillosas: obstrucción biliar
Clínica neurológica	Irritabilidad: puede asociarse a algunos trastornos metabólicos Letargia ("lactante maravilloso", "duerme todo el tiempo"): hipotiroidismo, panhipopituitarismo
Cribado neonatal	Hipotiroidismo, tirosinemia, fibrosis quística...
Color de la orina	Orinas oscuras: hiperbilirrubinemia conjugada
Color de las deposiciones	Pálidas o color arcilla; colestasis, descartar la obstrucción
Sangrado excesivo	Coagulopatía, déficit de vitamina K
Hallazgos físicos	Implicación diagnóstica
Estado general y constantes vitales	Afectación del estado general (infección connatal, galactosemia, tirosinemia, fructosemia, hepatitis viral grave, infección bacteriana). Habitual buen estado general en resto de causas.
Estado nutricional y datos antropométricos	Infección connatal (infecciones TORCH, otras...)
Piel	Hematomas, petequias, erupciones
Cara y cuello	Fenotipo peculiar (síndrome de Alagille, panhipopituitarismo, alteraciones cromosómicas) Examen ocular con lámpara de hendidura: embriotoxon posterior, cataratas
Tórax	Neumonía: infección neonatal Fallo cardíaco: hepatopatía congestiva, Soplo cardíaco que evidencie cardiopatía congénita (Alagille) Alteraciones esqueléticas: vértebras en mariposa
Abdomen	Distensión, ascitis, vasculatura de la pared abdominal, tamaño y consistencia del hígado (hepatomegalia firme en atresia biliar), tamaño y consistencia del bazo (aumentado en atresia biliar, enfermedades de depósito, déficit de alfa-1 antitripsina), masas, hernia umbilical.
Exploración neurológica	Estado general, vigor, tono y simetría.

CIFP: Colestasis intrahepática familiar progresiva. TORCH: Toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpesvirus. BPEG: Bajo peso para la edad gestacional. ITU: Infección tracto urinario.

Tabla 8. Exploraciones específicas según sospecha etiológica

Sospecha etiológica	Exploraciones complementarias
Enfermedades hemolíticas y cardíacas ^(H)	Hemograma con recuento reticulocitario, haptoglobina, LDH, bilirrubina y fracciones, test de Coombs directo, troponina I, ECG, estudios específicos*
Macrotransaminasemia ^(H)	Porcentaje de AST precipitada con polietilenglicol*, electroforesis*
Miopatías y mioneuropatías ^(I)	Creatinquinasa, aldolasa, EMG*, biopsia muscular*
Alteración tiroidea ^(R)	Determinación sérica de TSH y T ₄ libre
Infección grupo TORCH ^(Q)	Serología grupo TORCH
Gastroenteritis por <i>Salmonella</i> ^(Q)	Coprocultivo
Infección tracto urinario en lactante ^(Q)	Urocultivo
Infecciones respiratorias y gastrointestinales ^(Q)	Estudios específicos según patógeno
Hepatitis A-B-C-D-E ^(L,M,N,O,P)	Serología, determinación viral mediante PCR
VEB-CMV-VHS-VVZ-Toxoplasma ^(Q)	Serología
Hepatitis autoinmune ^(U)	Cuantificación de inmunoglobulinas, autoanticuerpos (ANA, ASMA, anti-LKM)
Déficit α -1-antitripsina ^(W)	Determinación de α -1-antitripsina sérica, proteinograma, fenotipo*
Enfermedad de Wilson ^(V)	Determinación de ceruloplasmina sérica, cupruria, biopsia hepática*, estudio genético*
Hemocromatosis ^(X)	Ferritinemia, IST, biopsia hepática*, estudio genético*
Galactosemia	Sustancias reductoras en orina (Clinitest), análisis enzimático específico (en hematíes)*
Fructosemia	Sustancias reductoras en orina, actividad fructoaldolasa B en hígado*, estudio genético específico*
Tirosinemia	α -fetoproteína, succinilacetona en sangre-orina*
Glucogenosis, lipidosis, trastornos oxidación ácidos grasos, porfirias	Estudios específicos*
Fibrosis quística ^(T)	Ionotest, fenotipos*
Enfermedad celíaca ^(S)	Anticuerpos específicos de clase IgA o IgG (antitransglutaminasa tisular, antiendomisio, antipéptidos desamidados de gliadina), tipaje HLA, cuantificación de IgA, biopsia intestinal*
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica	Reactantes, estudios de imagen*, endoscopia digestiva*, biopsia intestinal*
Obesidad ^(R)	Ecografía hepática
Isquémicas-vasculares	Ecodoppler abdominal-hepática*
Neoplásicas	Ecografía abdominal, otros estudios de imagen*, biopsia zona implicada*
Hepatobiliares	Ecografía hepatobiliar, otros estudios de imagen*
Traumáticas	Ecografía abdominal-hepática
Cromosómicas	Cariotipo

*Pruebas a realizar en nivel hospitalario. LDH: Láctico deshidrogenasa; ECG: Electrocardiograma; AST: Aspartato aminotransferasa; EMG: Electromiograma; TSH: Hormona tiroestimulante; T₄: Tetraiodotironina; TORCH: Toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpesvirus; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*); ANA: Anticuerpos antinucleares; ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso (*smooth muscle*); LKM: microsomas de hígado y riñón (*liver and kidney microsomal*); IST: Índice de saturación de transferrina; Ig: Inmunoglobulina; HLA: Antígenos de histocompatibilidad (*human leukocyte antigens*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dayaldasani A, Martínez-Costa C, Martínez-Zazo A, Navas V, Pedrón C. Anexo 3. Valores de referencia. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 989-91.
2. Lesmes L, Albañil R. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Aten Prim* 2013;6:35-42.
3. García-Martín M, Carbonero MJ. Hipertransaminasemia. En: Argüelles F, editor. Decisiones en gastroenterología pediátrica. Madrid: Ergon; 2013, p. 147-53.
4. Maldonado J. Valoración de la función hepática. En: Argüelles F, García-Novo MD, Pavón P, Román E, Silva G, Soja A, editores. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2011. p. 419-25.
5. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hipertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach. *World J Gastroenterol* 2013;19:2740-51.
6. García-Martín M, Zurita 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.
7. Albañil R, Carabaño I, Galiano MJ, Guerra ME, Manzanares J, Medina E y col. Hipertransaminasemia. En: Guías Conjuntas de Patología Digestiva Pediátrica Atención Primaria – Especializada 2008. Disponible en: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Hipertransaminasemia_2008.pdf.
8. 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;92:1109-12.
9. Iorio R, Sepe A, Gainnattasio A, Cirillo A, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disease. *J Gastroenterol* 2005;40:820-6.
10. Larson A. Drug-induced liver injury. Uptodate, 2014. [consultado 3-1-2015]. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>
11. Díaz A, De la Fuente S, Castiñeira C, Costa C. Hipertransaminasemia. Guías Clínicas Fisterra [en línea] [consultado el 28/1/2015]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertransaminasemia/>
12. Larson AM. Hepatotoxicity due to herbal medications and dietary supplements. Uptodate, 2014. [consultado 7-1-2015]. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-due-to-herbal-medications-and-dietary-supplements>
13. Friedman SL. Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic fatty liver disease and alcoholic cirrhosis. Uptodate 2015, [consultado 10-1-2015]. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcoholic-fatty-liver-disease-and-alcoholic-cirrhosis>
14. Vo HD, Xu J, Rabinowitz SS, Fisher SE, Schwarz SM. The liver in pediatric gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:288–299
15. Salerno M, Di Maio S, Ferri P, Lettieri T, DiMaria F, Vajro P. Liver abnormalities during growth hormone treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:149-51.
16. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, Palmieri D, Esposito M, Vitale D, et al. Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children. *J Pediatr* 2009;154:744-8.
17. 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;48:886-90.
18. McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127:e132–6.
19. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med* 2012;25:536–40.
20. Nagata JM, Park KT, Colditz K, Golden NH. Associations of elevated liver enzymes among hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 2015;166:439-43.
21. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev* 2012;33:291-302.
22. Frauca E, Muñoz G. Colestasis en el lactante. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 575-90.
23. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *J Pediatr* 2011;158:562–65.

24. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
25. De la Vega A, Frauca E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral* 2011;15:207-18.
26. Roberts E. The jaundiced baby. En: Kelly DA, ed. *Diseases of the liver and biliar system in children*. 2nd ed. Ed Blackwell Publishing; 2004. p. 35-73.
27. Codoñer P, Brines J. Hepatitis víricas agudas. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 381-96.
28. Marugán JM, Calvo C. Hepatitis agudas. *Pediatr Integral* 2011;15:238-45.
29. Jara P. Hipertransaminasemia. Hepatitis. En: Asociación Española de Pediatría. *Guías diagnóstico-terapéuticas en gastroenterología y nutrición pediátrica*. *Anales de Pediatría Continuada*. Barcelona: Elsevier Doyma; 2007. p. 60-70.
30. Infante D, Segarra O. Hepatopatía aguda. 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. 259-65.
31. Hierro L. Hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 397-408.
32. Hierro L, Vázquez M. Hepatitis crónica. *Pediatr Integral* 2011;15:246-55.
33. Jara P. Hepatitis crónica C. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 409-25.
34. Blanco M, Millán A, Ruiz-Moreno M. Enfermedad hepática por depósito de grasa. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 511-29.
35. Donat E, Ribes C, Polanco I. Enfermedad celíaca. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 123-35.
36. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419-26.
37. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
38. Katkin JP, Schultz K. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. Uptodate 2014. [Consultado 23 de enero de 2015]. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease?source=search_result&search=fibrosis+quistica&selectedTitle=4~150.
39. Camarena MC. Hepatitis autoinmune. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 427-38.
40. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Mei-Hwei C, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158-64.
41. De la Vega A. Enfermedad de Wilson. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 487-99.
42. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimaliva S, Vitek L, Martasek P, et al. Longterm follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011;31:83-91.
43. Gutierrez C, Balmaseda E. Déficit de α 1-antitripsina. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 3^a ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 501-10.
44. Teckman JH. α 1-Antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007;27:274-81.

45. Carnicer J. Hemocromatosis hereditaria. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 469-85.