

ORIGINAL

Evaluación del seguimiento de niños con hallazgo de hipertransaminasemia

Víctor Fernández Ventureira^{a,*}, Ignacio Ros Arnal^a, Gerardo Rodríguez Martínez^b, Beatriz García Rodríguez^c, Ruth García Romero^a y Eduardo Ubalde Sainz^a

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

^b Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, Zaragoza, España

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

Recibido el 6 de marzo de 2020; aceptado el 4 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Hígado;
Función hepática;
Hipertransaminasemia
asintomática;
Enzima alanino
aminotransferasa

Resumen

Introducción: Las alteraciones del perfil hepático constituyen un hecho inespecífico propio de numerosas condiciones clínicas. Sin embargo, puede implicar la primera manifestación de una patología potencialmente grave en un paciente asintomático.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye todas las analíticas sanguíneas con elevación de alanino aminotransferasa (ALT) en pacientes pediátricos solicitadas en un sector sanitario en un período de 6 meses.

Resultados: Se registraron 572 analíticas correspondientes a 403 pacientes. Se excluyeron 98 pacientes con hipertransaminasemia ya conocida o comorbilidad. De los 305 restantes, el 22,6% se diagnosticaron de patología asociada a hipertransaminasemia, y de estos, se comprobó normalización en el 33,3%. De los 236 pacientes con hipertransaminasemia sin justificar se realizó un seguimiento en el 29%, encontrando patología hepática en 9 pacientes (13% del grupo). En el resto de la muestra no se comprobó analíticamente la evolución de las transaminasas ni la presencia de posible patología hepática. Los pacientes con cifras más elevadas se controlan mejor y antes que los que presentan cifras más bajas.

Conclusiones: En nuestra área, la mayoría de los niños sin enfermedad hepática aparente con hallazgo de ALT elevada no son adecuadamente controlados. Esto hace que se pierda una oportunidad única de diagnosticar y tratar precozmente una enfermedad hepática potencial en un gran número de niños. Todo niño con hipertransaminasemia inexplicada debe ser estudiado.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vfernandezventureira@gmail.com (V. Fernández Ventureira).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.019>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Liver;
Liver function;
Asymptomatic hypertransaminasaemia;
Alanine aminotransferase;
Enzyme

Evaluation of liver function tests in the paediatric patient

Abstract

Introduction: Although changes in liver function tests can be non-specific in numerous clinical conditions, they can be the first sign of a potentially serious disease in an asymptomatic patient. **Material and methods:** Retrospective cohort study, performed by reviewing the records of children of a reference hospital central laboratory with alanine aminotransferase enzyme (ALT) elevation during a 6 month aleatory period.

Results: 572 blood tests with serum ALT elevation corresponding to 403 patients had been assessed during the period studied. 98 patients were excluded for presenting abnormal liver test before the study period of comorbidity that could produce ALT elevation. The remaining 305 patients, 22.6% were diagnosed with a medical condition during the first blood test that explained the ALT elevation, although only 33.3% of them were followed up until verifying their normalization. Final study sample consists of 236 patients with abnormal liver test without apparent liver disease. Adequate follow-up was found only in 29% of them. From this group, 9 patients (13%) were diagnosed with liver disease. The rest of the sample were not properly monitored. In patients with higher serum ALT levels, follow-up was early and more appropriate. **Conclusions:** In our area, most children without apparent liver disease are not properly monitored. Therefore, an opportunity to diagnosis and treat a potential liver disease was lost in a great number of children. All children with unexplained hypertransaminasaemia must be studied.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las alteraciones del perfil hepático constituyen una de las anomalías más frecuentes objetivadas en la práctica clínica, tanto en el ámbito hospitalario como en las consultas de atención primaria. Su estudio de rutina ha conducido a observar un aumento en la incidencia de alteraciones en los niveles séricos de enzimas hepáticas, ya sea como hallazgo casual en un paciente asintomático o en el contexto de una sintomatología banal^{1,2}.

Su elevación constituye un hecho inespecífico propio de numerosas condiciones clínicas. Sin embargo, puede implicar la primera manifestación de una patología hepática potencialmente grave en un paciente aparentemente sano o ser secundaria a una patología extrahepática con importante significación^{1,3,4}.

Las causas etiológicas que producen un aumento de sus niveles son muy variadas, difiriendo en gran medida según la población estudiada. Aunque en adultos se la relaciona inicialmente con el consumo etílico o farmacológico, en la población pediátrica se observa predominantemente en el contexto de procesos infecciosos transitorios (locales o sistémicos, víricos o bacterianos)^{2,3,5,6}.

La ausencia de valores de referencia universales en niños y su dependencia con diversos factores (fase del crecimiento, sexo, edad, etc.) han conducido a la publicación de múltiples estudios en los últimos años que intentan orientar con puntos de corte variables entre sí. Por otro lado, tampoco existen guías clínicas definidas para el seguimiento y la evaluación de hipertransaminasemia en pediatría⁷⁻¹⁸.

Sin embargo, pese a su gran importancia, impresiona que la tendencia actual sea realizar un seguimiento insuficiente de estos pacientes a nivel global y en nuestro medio en

particular. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es analizar el seguimiento de pacientes con hipertransaminasemia sin enfermedad hepática aparente, no descrito previamente en población pediátrica.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio con diseño observacional descriptivo de carácter retrospectivo. Para ello se ha seleccionado una población formada por pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 15 años pertenecientes al área de salud II de Zaragoza (España), cuya población cubierta de 0 a 14 años es de 45.379 habitantes.

Para la selección de pacientes se ha escogido la enzima alanino aminotransferasa (ALT o GPT) por su mayor especificidad a nivel hepático, incluyendo a todos aquellos con niveles séricos por encima de unos puntos de corte predefinidos en función de su género y edad. Los valores de referencia han sido establecidos en función de los propuestos por Lamireau et al.¹⁸ en 2014, que engloba, a su vez, los estudios realizados por England et al.¹⁰ en 2009 y por Schwimmer et al.¹¹ en 2010, definiendo el límite superior de la normalidad en función de tres rangos de edad:

- 3 meses a 18 meses de edad: 60 UI/l en hombres y 55 UI/l en mujeres.
- 18 meses a 12 años de edad: 40 UI/l en hombres y 35 UI/l en mujeres.
- 12 años a 15 años de edad: 26 UI/l en hombres y 22 UI/l en mujeres.

Se han incluido la totalidad de los pacientes pertenecientes al área de salud elegida con elevación de ALT por encima

de los puntos de corte establecidos, solicitada por cualquier motivo desde el ámbito hospitalario o desde atención primaria, en un período de tiempo de 6 meses, comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 30 de junio de 2016. Se ha excluido a todos los pacientes cuya comorbilidad o plan terapéutico justifiquen la elevación sérica de ALT y a los individuos con elevación previa al período de tiempo seleccionado. Por lo tanto, la muestra final incluye todos los pacientes de un área de salud pediátrica con hipertransaminasemia sin enfermedad hepática aparente. Se valoraron y analizaron por separado aquellos pacientes en los que se ha alcanzado un diagnóstico etiológico con las pruebas o parámetros solicitados en la primera analítica sanguínea.

Los pacientes han sido seleccionados gracias al estudio de las analíticas sanguíneas analizadas por el servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España), encargado de analizar todas las analíticas del área sanitaria. La determinación de las cifras de alanina aminotransferasa ha sido llevada a cabo mediante tecnología AU5800 de Beckman (con fosfato piridoxal).

Sobre esta muestra se han revisado todas las analíticas realizadas con posterioridad a dichos pacientes y analizadas por cualquiera de los servicios de Bioquímica del Sistema Aragonés de Salud, mediante la revisión de la historia clínica electrónica, evaluando en primer lugar la persistencia de hipertransaminasemia, junto a otros datos de citólisis, colestasis, función hepática y estudio de posibles causas etiológicas.

Se ha considerado como adecuado seguimiento la realización de nuevos controles analíticos hasta la normalización de sus cifras o hasta encontrar una causa que lo justifique. Se considera inadecuado seguimiento la falta de control analítico desde el primer hallazgo hasta un período de seguimiento de 12 meses. Las guías clínicas recomiendan incluso un nuevo control tras la normalización de las cifras en los pacientes con hipertransaminasemia sin etiología filiada debido a la posibilidad de presentar un curso fluctuante^{3,4}. En este estudio no hemos valorado como inadecuada la ausencia de nueva comprobación tras la negativización.

Para el análisis estadístico se han empleado los test chi cuadrado, t de Student y ANOVA mediante el paquete estadístico SPSS versión 20.0, estableciendo como nivel de significación $p < 0,05$.

El Comité de Ética en Investigación Clínica de Aragón (CEICA) ha emitido un dictamen favorable a la realización del presente estudio.

Resultados

Se han valorado 572 analíticas sanguíneas con elevación sérica de ALT correspondientes a 403 pacientes de edad comprendida entre 3 meses y 15 años en el período de tiempo especificado. Hacen referencia al 8,4% de las analíticas que miden ALT y al 2,9% de la totalidad de analíticas analizadas por el servicio de Bioquímica del área sanitaria en dicho período de tiempo. Han sido excluidos 83 pacientes por presentar comorbilidad o plan terapéutico que pudiese justificar dicha elevación (tratamiento con quimioterapia, patología neuromuscular, hepatopatía crónica, postoperatorio inmediato, intoxicación por paracetamol, etc.) y 15 pacientes asintomáticos en estudio por

hipertransaminasemia previa al período seleccionado. Por lo tanto, en 305 pacientes no existía a priori justificación de la hipertransaminasemia. De estos, en 69 pacientes se pudo establecer un probable diagnóstico etiológico con los marcadores analíticos o pruebas complementarias realizadas simultáneamente (62,3% mononucleosis infecciosa, 20,3% miositis aguda postinfecciosa, 2,9% enfermedad celíaca, etc.).

Las guías clínicas recomiendan realizar un control de sus cifras una vez superado el episodio intercurrente para confirmar su normalización, ya que puede enmascarar un proceso subyacente. En nuestra muestra se observa que en los pacientes con un diagnóstico etiológico agudo solo se comprobaron hasta la normalización de sus cifras tras resolución del mismo en el 33,3%.

Por lo tanto, encontramos 236 pacientes sin elevación de ALT previa al período de tiempo estudiado ni aparente etiología o procedimiento terapéutico que lo justifique previa o durante la analítica sanguínea. El análisis se ha realizado sobre esta muestra.

El 47,5% son mujeres (112 pacientes), y en cuanto a la edad, el 3,4% tienen entre 3 y 18 meses (8 pacientes), el 58,5% entre 18 meses y 12 años (138 pacientes) y el 38,1% entre 12 y 15 años (90 pacientes). El origen de las peticiones procede de atención primaria en el 55,9% (132 pacientes), de consultas externas en el 33,1% (78 pacientes), de urgencias pediátricas en el 6,8% (16 pacientes) y desde ingreso hospitalario en el 4,2% (10 pacientes).

La elevación inicial de ALT fue inferior a dos veces el límite superior de la normalidad elegido en el 75,8% (179 pacientes), entre dos y cinco veces el límite en el 20,3% (48 pacientes) y superior a cinco veces en el 3,8% (9 pacientes).

En cuanto al motivo por el que se ha solicitado la analítica sanguínea inicial, es de carácter digestivo/nutricional en el 27,5% (65 pacientes), cuadro infeccioso agudo en el 16,9% (40 pacientes), como hallazgo en un control rutinario en el 9,7% (23 pacientes), como hallazgo preoperatorio en el 5,9% (14 pacientes) y por otros motivos en el 39,8% (94 pacientes).

En la población estudiada, el 24,57% (58 pacientes) estaban tomando algún fármaco prescrito por su pediatra durante los días previos a la extracción de la primera analítica sanguínea. Entre los medicamentos más frecuentes destacan los pertenecientes a la familia de los antiinfecciosos, principalmente amoxicilina oral (18 pacientes), amoxicilina-ácido clavulánico oral (12 pacientes) y penicilina oral (5 pacientes). No han podido ser contabilizados medicamentos exentos de prescripción médica (paracetamol, AINE, antitusivos, homeopatía, etc.).

Junto a parámetros de función hepática, se solicitaron otros parámetros o pruebas complementarias relacionadas con la búsqueda etiológica de hipertransaminasemia, como función tiroidea (48,3%, 114 pacientes), marcadores de celiaquía (27,1%, 64 pacientes), inmunoglobulinas séricas (22,5%, 53 pacientes), serologías (17,8%, 42 pacientes), ecografía abdominal (11%, 26 pacientes), autoanticuerpos (6,4%, 15 pacientes), ceruloplasmina (4,2%, 10 pacientes), cobre sérico (3,8%, 9 pacientes), alfa-1 antitripsina (3%, 7 pacientes), proteinograma (2,5%, 6 pacientes), cuerpos reductores en orina (0,8%, 2 pacientes), cobre en orina (0,4%, 1 paciente) o ecografía doppler (0,4%, 1 paciente).

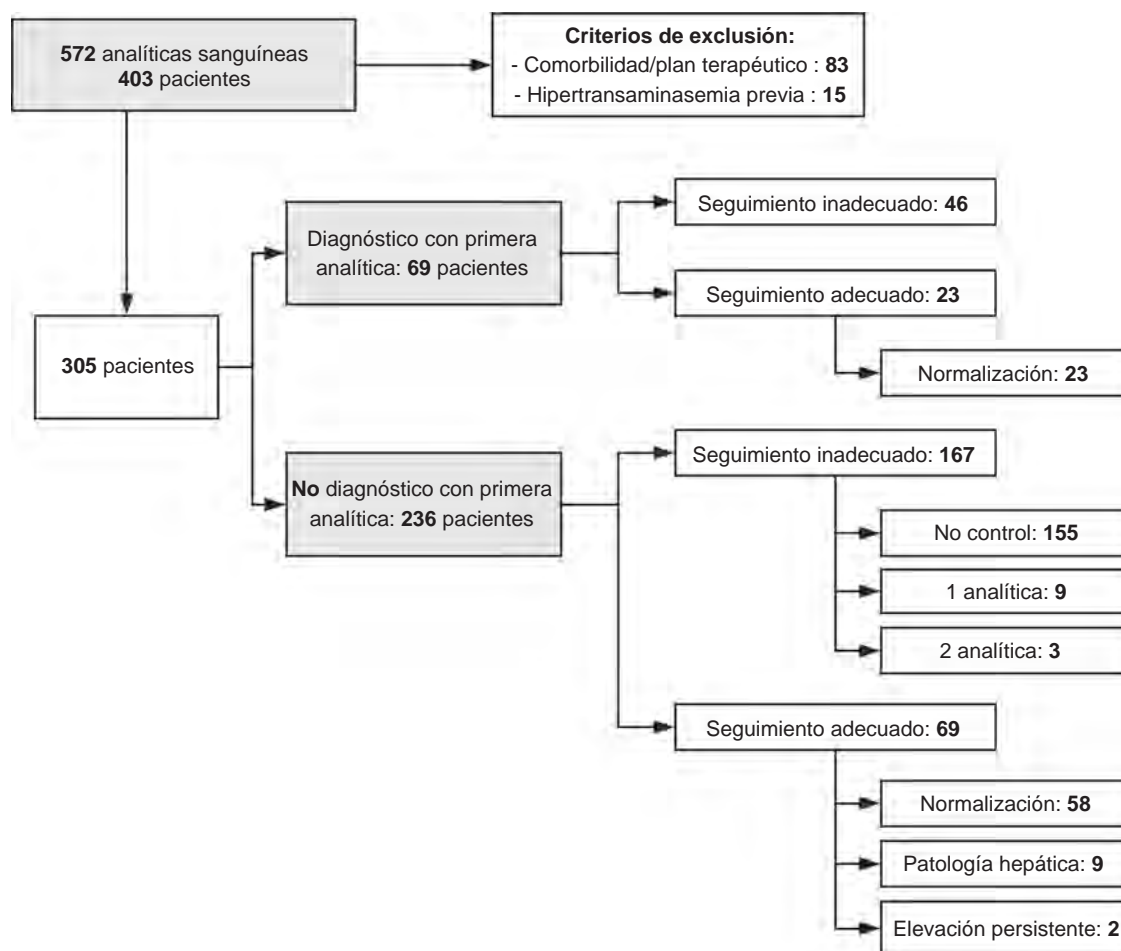


Figura 1 Descripción de la selección de los pacientes y su seguimiento.

De estos pacientes, se ha realizado un segundo control en el 34,3% de los casos (81 pacientes), y persistieron cifras elevadas en el 46,8% (37 pacientes). Sin embargo, en el 66,5% (157 pacientes) no se realizó un segundo control analítico durante los 12 meses siguientes al hallazgo analítico.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la realización de un control analítico, en aquellos pacientes en los que se solicitó fue inferior o igual a 30 días en el 40,7% (33 pacientes) y superior en el 59,2% (48 pacientes), con una media de 70,6 días (mediana de 46 días). El tiempo hasta la realización del siguiente control analítico es estadísticamente menor en pacientes con elevación de ALT superior a dos veces el límite superior de normalidad (79,9 + 66,2 días) frente a elevación inferior a dos veces el límite superior de normalidad (55,7 + 63,9 días) y en pacientes hospitalizados (75,03 + 77,3 días) frente a ambulatorios (66,7 + 60,3 días) ($p < 0,05$).

En conjunto, no se realizó un seguimiento adecuado en el 70,8% (167 pacientes) tras el hallazgo de hipertransaminasemia sin causa aparente. Por lo tanto, en nuestra muestra solo se realizó un seguimiento adecuado en el 29,2% de los pacientes (fig. 1).

Al analizar las variables que pudieran justificar el adecuado o inadecuado seguimiento no se ha encontrado asociación entre el adecuado seguimiento y la edad, el sexo, el origen de la petición o el antecedente de tratamiento

farmacológico, pero sí con el grado de elevación inicial de ALT (tabla 1).

Entre los pacientes con un adecuado seguimiento se ha alcanzado un diagnóstico que justifique la elevación de transaminasas séricas en el 13% (9 pacientes). Cuatro pacientes han sido diagnosticados con esteatohepatitis no-alcohólica, dos pacientes con hepatitis autoinmune, un paciente con poliquistosis hepatorenal, un paciente con hemangioma hepático y un paciente con hiperplasia nodular focal hepática. Por otro lado, durante el seguimiento de pacientes con niveles elevados persistentes destacan dos pacientes con hipertransaminasemia sin filiar pese a estudio completo (incluyendo biopsia hepática normal) (tabla 2).

Dos terceras partes de los pacientes con diagnóstico final de patología hepática presentaban cifras iniciales de ALT inferiores a dos veces el límite superior de la normalidad establecido, y en ningún niño las cifras iniciales eran superiores a cinco veces el punto de corte.

Discusión

La elevación sérica de enzimas hepáticas es un hallazgo casual, cada vez más frecuente, observado en analíticas sanguíneas solicitadas a pacientes asintomáticos o en el contexto de una sintomatología banal en la población

Tabla 1 Variables de la muestra en el momento de la primera analítica en total y en grupos según posterior seguimiento adecuado o inadecuado

	No seguimiento adecuado	Seguimiento adecuado	Total	p
Edad en años (media y DT)	9,48 + 4,75	8,16 + 4,95	9,9 + 4,84	0,057
Uso medicación (%)	21,6	31,9	24,6	0,099
Género mujer (%)	48,5	44,9	47,5	0,361
ALT < 2 veces LSN (%)	80,8	63,8	75,8 (del total de la muestra)	0,01
ALT > 2 veces LSN (%)	18	26,1	20,3 (del total de la muestra)	
ALT > 5 veces LSN (%)	1,2	10,1	3,8 (del total de la muestra)	
Origen analítica (AP/Hosp)	74,2/66,3	25,8/33,7	55,9/44,1	0,197

AP: atención primaria; DT: desviación típica; Hosp: hospitalaria (consultas externas, urgencias y hospitalización); LSN: límite superior de la normalidad; Origen analítica: procedencia de la primera analítica solicitada.

Tabla 2 Pacientes con diagnóstico que justifique hipertransaminasemia o no filiados pese a estudio completo

Diagnóstico	Edad	Elevación inicial de ALT	Motivo de solicitud	Origen
Esteatohepatitis no-alcohólica	14 años	< 2	Control hipopituitarismo	Consulta de Endocrinología
Esteatohepatitis no-alcohólica	9 años	2-5	Control talasemia	Atención primaria
Esteatohepatitis no-alcohólica	13 años	< 2	Obesidad inespecífica	Consulta de Endocrinología
Esteatohepatitis no-alcohólica	11 años	< 2	Dolor abdominal	Urgencias
Hepatitis autoinmune	2 años	2-5	Sospecha celiaquía	Consulta de Digestivo
Hepatitis autoinmune	20 meses	< 2	Vómitos	Atención primaria
Hemangioma hepático	13 años	< 2	Artralgia	Consulta de Reumatología
Poliquistosis hepatorenal	20 meses	2-5	Estancamiento ponderal	Atención primaria
Hiperplasia nodular focal hepática	11 años	< 2	Dolor abdominal	Atención primaria
Hipertransaminasemia sin filiar	6 meses	2-5	Control onfalocelo intervenido	Consulta Neonatología
Hipertransaminasemia sin filiar	20 meses	> 5	Diarrea prolongada	Atención primaria

pediátrica^{3,4}. Su aumento es un hecho inespecífico, propio de numerosas condiciones clínicas, pero puede ser el primer signo clínico de una enfermedad hepática potencialmente grave en progresión. Por ello es importante un seguimiento de sus cifras que confirme su normalización o que inicie un estudio más amplio para determinar su etiología. El objetivo del presente estudio consiste en analizar el seguimiento en la práctica clínica actual de pacientes pediátricos con hipertransaminasemia en nuestro medio. Para ello se ha seleccionado un periodo de 6 meses lo suficientemente distante en el tiempo para que haya dado tiempo a realizar todo el posible estudio de hipertransaminasemia.

Los niveles séricos considerados normales en la población pediátrica no han sido específicamente establecidos. Los estudios focalizados en este tema establecen unos puntos de

corte muy variables entre sí, aunque la mayoría defienden una influencia en cuanto a las variables sexo y edad, junto a otros factores (etnia, país de origen, laboratorio, etc.)⁷⁻²⁷. Por ello, se considera necesaria la identificación universal de unos valores a partir de los cuales considerar la realización de un estudio o seguimiento ajustado a diferentes variables, como edad y sexo.

En el presente estudio se han seleccionado los puntos de corte establecidos por Lamireau et al.¹⁸, que englobaba los estudios realizados previamente por England et al.¹⁰ y Schwimmer et al.¹¹. El rango de edad fijado ha sido concretado entre los 3 meses y los 15 años, evitando el período neonatal y recogiendo hasta la edad límite de asistencia en el hospital pediátrico seleccionado. Se ha dividido a la muestra en tres poblaciones según los estudios citados, con una edad

comprendida, en primer lugar, entre los 3 y los 18 meses, en segundo lugar entre los 18 meses y los 12 años y, en último lugar, entre los 12 y los 15 años.

En nuestros pacientes se observa un ligero predominio global de varones, similar al reflejado en otras muestras publicadas^{10,13,28-30}.

Dentro de los múltiples motivos por los que se solicitan parámetros de función hepática en analíticas sanguíneas destacan globalmente en cuadros infecciosos agudos, como se refleja en publicaciones internacionales²⁹⁻³⁰, destacando en cuadros de faringoamigdalitis aguda. En cuanto al origen de la petición analítica inicial, resalta el papel de atención primaria en su interpretación y seguimiento inicial, fundamentalmente como hallazgo casual en pacientes sanos con sintomatología inespecífica o como control rutinario en el paciente asintomático^{1,29,30}.

El tiempo que debe transcurrir entre los diferentes controles analíticos es variable según la guía consultada^{3,4,31}. En nuestra muestra el tiempo medio para la primera analítica fue de 70,6 días, y se observa que el tiempo hasta la realización del siguiente control analítico es estadísticamente inferior en pacientes con elevación de ALT grave y en pacientes hospitalizados frente a ambulatorios, probablemente porque a estos pacientes se les realizan más analíticas al estar ingresados.

Se ha comprobado que el 24,5% de los pacientes estaban en tratamiento farmacológico los días previos a la realización de la primera analítica sanguínea, principalmente de la familia de los antiinfecciosos (destacando amoxicilina oral, amoxicilina-ácido clavulánico oral o penicilina oral), al igual que reflejan otros trabajos^{3,32,33}. Una limitación del estudio consiste en el desconocimiento de la totalidad de tratamientos administrados (como paracetamol, ibuprofeno, antimucolíticos, etc., que no precisan prescripción médica), así como su dosis y posología, no reflejados en la historia clínica del paciente, así como la ingesta de productos naturales o tratamientos no farmacológicos relacionados con la elevación de transaminasas.

En nuestra muestra se ha realizado un adecuado seguimiento de la hipertransaminasemia en menos de un tercio de los pacientes estudiados, y en el 13% de ellos se ha encontrado una causa de origen hepático que justifique dicha alteración. Existe la posibilidad de que algún paciente haya realizado controles de seguimiento mediante asistencia sanitaria privada o en otra comunidad autónoma, aunque lo más razonable es que si la primera analítica se realizó en un centro público de Aragón, el control se haga en el sistema público de la comunidad.

Se observa en nuestra muestra la ausencia de relación entre el adecuado seguimiento y la edad, el sexo, el origen o el antecedente farmacológico, pero sí se realiza un mayor seguimiento en pacientes con mayor elevación inicial de ALT, lo que transmite que se tiende a minusvalorar niveles de ALT no muy elevados como posible causa de enfermedad hepática.

La preocupación lógica ante estos datos es la posible presencia de pacientes pediátricos con patología hepática en los que no se ha realizado un seguimiento por clínica ausente o inespecífica y que pueden presentarse más adelante con una progresiva afectación hepática, y en los que se ha perdido la oportunidad de realizar un diagnóstico.

Este bajo seguimiento en nuestra muestra puede ser debido a la ausencia de concordancia en las diferentes guías^{3,18,28,35-38} sobre el seguimiento de hipertransaminasemia en pediatría, así como la ausencia de unanimidad en la consideración de puntos de corte en las cifras de transaminasas o la posible falsa percepción por parte de los profesionales sanitarios de ausencia de hepatopatía ante elevaciones leves, argumento que claramente se demuestra erróneo según los datos de nuestro estudio.

En otras series de población adulta el seguimiento adecuado es mayor. Es el caso de un estudio publicado en 2019³⁴, que analiza el seguimiento de hipertransaminasemia en una población adulta y en el que se observa que en el 68% de los pacientes con alteraciones en el perfil hepático se habían repetido sus parámetros en un año y en el 80% en 2 años de evolución, presentando solo en el 11,7% ausencia de controles posteriores al hallazgo inicial. Hay que tener en cuenta, además, que en la población adulta existen más factores que pueden producir hipertransaminasemia sin enfermedad, fundamentalmente la ingesta de alcohol, no siempre declarada^{35,36}, circunstancia que, salvo excepciones en la adolescencia, no ocurre en pediatría.

En nuestro trabajo se puede observar que las patologías de origen hepático no implican necesariamente elevaciones importantes de transaminasas, objetivando que dos tercios de los pacientes de nuestra muestra con hepatopatía presentaban una elevación de ALT inferior a dos veces el límite superior de la normalidad. En este sentido, la línea de mejora iría encaminada al adecuado seguimiento de los pacientes asintomáticos con elevación leve.

Aunque existen numerosas guías clínicas centradas en este tema en la población adulta, y varias en pediatría^{3,18-20,35-38}, los protocolos para su actuación en niños y/o adolescentes son variables en cuanto a puntos de corte y formas de actuación. Con este trabajo se intenta recalcar la importancia de actuar siempre ante niños con hipertransaminasemia, independientemente de la edad, del grado de elevación o de la ingesta de fármacos, idealmente con algoritmos de actuación unificados. Lógicamente es necesario transmitir el conocimiento sobre la importancia de este tema a los profesionales sanitarios.

En conclusión, en nuestra área, en el período de tiempo estudiado, la mayoría de los niños sin enfermedad hepática aparente con hallazgo de ALT no son adecuadamente controlados, sobre todo si la elevación es leve. Esto hace que se pierda una oportunidad única de diagnosticar y tratar precozmente una enfermedad hepática potencial en un gran número de niños. Todo niño con hipertransaminasemia inexplicada debería ser estudiado idealmente con puntos de corte consensuados y con metodología de actuación estandarizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cortés L, Montoro MA. Datos de laboratorio: pruebas hepáticas alteradas. En: Montoro MA, García Pagán JC, editores.

- Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2.ª edición Madrid: Jarpoy; 2012. p. 701–22.
- Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol.* 2005;40:820–6.
 - Moltó LL, Albañil MR. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2013;6:35–42.
 - Blesa Baviera LC, Vegas Álvarez AM, Albañil Ballesteros MR. Guía de algoritmos en pediatría de atención primaria. Hipertransaminasemia. AEPap. 2016. Disponible en algoritmos.aepap.org.
 - Remacha EF. Ictericia y/o hipertransaminasemia. Actitud diagnóstica-terapéutica. *Pediatr Integral.* 2003;7:187–98.
 - Codoñer Franch P, Simó Jorda R, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hepatitis virales agudas. En: Ribes Koninckx C, editor. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 4.ª edición Madrid: Ergon; 2016. p. 401–14.
 - Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J.* 2016;92:223–34.
 - Lawrence S, Friedman MD. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Waltham (MA): UpToDate; 2018 [consultado 27 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
 - Li X, Wang D, Yang C, Zhou Q, Zhuoga SL, Wang LQ, et al. Establishment of age- and gender-specific pediatric reference intervals for liver function tests in healthy Han children. *World J Pediatr.* 2018;14:151–9.
 - 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;49:71–7.
 - 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;138:1357–64.
 - Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58:854–68.
 - 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;68:1319–30.
 - Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:319–34.
 - Parker ML, Adeli K, Lévy E, Delvin E. Are universal upper reference limits for alanine aminotransferase (ALT) appropriate for assessing pediatric liver injury? *Clin Biochem.* 2018;53:55–7.
 - Larsson A, Ridfelt P. Pediatric reference intervals for liver markers derived from healthy community-based subjects will improve diagnostic interpretation in children and adolescents. *J Lab Precis Med.* 2018;3:2.
 - Higgins V, Adeli K. Advances in pediatric reference intervals: From discrete to continuous. *J Lab Precis Med.* 2018;3:3.
 - Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38:259–62.
 - Shaw JL, Cohen A, Konforte D, Binesh-Marvasti T, Colantonio DA, Adeli K. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: A comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin Biochem.* 2014;47:166–72.
 - Abou el Hassan M, Stoianov A, Araújo PA, Sadeghieh T, Khun Chan M, Chen Y, et al. CLSI-based transference of CALIPER pediatric reference intervals to Beckman Coulter AU biochemical assays. *Clin Biochem.* 2015;48:1151–9.
 - Poustchi H, George J, Esmaili S, Esna-Ashari F, Ardalan G, Sepanlou SG, et al. Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PLoS One.* 2011;6:e21178.
 - Hilsted L, Rustad P, Aksglæde L, Sørensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:1–9.
 - Rödö P, Ridfelt 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;73:361–7.
 - Dehghani SM, Erjaee A, Haghghat M, Hadi Imanieh M, Ahmadi R. Upper limits of normal aminotransferases in children of Southern Iran. *J Compr Ped.* 2014;5:e15274.
 - 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.
 - Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, et al. ALT screening for chronic liver diseases: Scrutinizing the evidence. *Z Gastroenterol.* 2010;48:46–55.
 - Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:76–82.
 - Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2740–51.
 - 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;31:1784–9.
 - Serdaroglu F, Koca T, Dereci S, Akcam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16:151–6.
 - González Jiménez D, Santos Rodríguez PM. Hipertransaminasemia en pediatría. *Bol Pediatr.* 2013;53:137–45.
 - Zurita Molina A, de la Rubia Fernández L, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hepatitis medicamentosa y tóxica. En: Ribes Koninckx C, editor. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 4.ª edición Madrid: Ergon; 2016. p. 459–68.
 - Ocete Hita E, Martín García JA, Giménez Sánchez F, Flores González, Abril Molina A, Salmerón Escobar J, et al. Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales en niños. *An Pediatr.* 2013;78:248–59.
 - Schreiner AD, Moran WP, Zhang J, Kirkland EB, Heincelman ME, O'Schumann S, et al. Evaluation of liver test abnormalities in a patient-centered medical home: Do liver test patterns matter? *J Investig Med.* 2018;66:1118–23.
 - Fortea JI, Rodríguez de Lope C, Álvarez S, Crespo Gracia J. Protocolo diagnóstico de la elevación aguda de las transaminasas en el paciente inmunocompetente. *Medicine.* 2016;12:529–35.
 - Ruiz-Bueno P, Cuadrado Lavín A, Álvarez S, Crespo García J. Protocolo diagnóstico de la elevación crónica de las transaminasas. *Medicine.* 2008;10:592–6.
 - Albañil R, Carabaño I, Galiano MJ, Guerra ME, Manzanares J, Medina E, et al. Hipertransaminasemia. Guías Conjuntas de Patología Digestiva Pediátrica Atención Primaria-Especializada. 2008. Disponible en: <http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Hipertransaminasemia.2008.pdf>.
 - Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ.* 2005;172:367–79.