

## HIPERTRANSAMINASEMIA

ENRIQUETA ROMÁN, M.D<sup>1</sup>, JOSEFA BARRIO, M.D<sup>2</sup>, DOLORES SAN JOSÉ, M.D<sup>3</sup>, ROSA ALBAÑIL, M.D<sup>4</sup>

### RESUMEN

La hipertransaminasemia es un hallazgo relativamente frecuente como alteración aislada en pacientes pediátricos por lo demás asintomáticos. Manifiesta necrosis hepatocelular ó aumento de la permeabilidad de membranas hepatocelulares y es muy inespecífico, pues puede ocurrir en numerosas enfermedades extrahepáticas y en casi todas las enfermedades hepáticas. Se considera prolongada cuando la duración es mayor de 6 meses. Existe escasa correlación entre el daño hepatocelular y el aumento de transaminasas y así el grado de su elevación no guarda relación ni con la etiología ni con la gravedad. En lactantes y niños pequeños es frecuente encontrar un aumento transitorio de transaminasas, generalmente moderado, en el contexto de infecciones víricas respiratorias o gastrointestinales. Se debe realizar control evolutivo para comprobar normalización de sus cifras, no precisando generalmente buscar otras causas de disfunción hepática salvo que se prolongue el aumento. En niños mayores puede haber aumento transitorio en infecciones por CMV, VEB, varicela o salmonella. Si se confirma el aumento mantenido y una vez descartada la causa infecciosa o la ingesta de fármacos es necesario ampliar el estudio etiológico, teniendo en cuenta el predominio de patologías según la edad del niño. La historia clínica y la exploración física son fundamentales en la interpretación de estas pruebas.

*Palabras clave: Transaminasas, Niños*

### SUMMARY

Hypertransaminasemia in the pediatric patient is a relatively frequent finding as an isolated alteration in children who do not have any symptoms. It reveals hepatocellular necrosis or an increase in hepatocellular membrane permeability. It's very non specific and so can occur in numerous extrahepatic diseases and in almost every hepatic disease. It is considered prolonged when its duration is more than six months. A poor correlation exists between the hepatic damage, the severity of this damage, the etiology and the increase in the level of transaminases. In infancy it is common to find a transitory rise in transaminases, generally moderate, within the context of viral respiratory or gastrointestinal infections. The test should be repeated some time later to confirm the normalization of the enzymes levels. It is not generally necessary to search for other causes of hepatic disfunction except in the case of a persistent increase. In older children it could have transitory increases in cytomegalovirus, Ebstein-Barr virus, varicella and salmonella infections. If this increase is confirmed and once infectious cause or drug consumption is ruled out it's necessary to widen the etiological study and to consider the different pathologies according to the age of the patient. Clinical history and physical examination are fundamental for this evaluation.

*Key words: Transaminasas, Children*

1. Pediatra Jefe de Servicio de Pediatría Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España.
2. Facultativo Especialista en Pediatría, Hospital Fuenlabrada, Madrid, España.
3. Pediatra Equipo de Atención Primaria Area IX, Fuenlabrada, Madrid, España.
4. Pediatra Equipo de Atención Primaria Area IX, Fuenlabrada, Madrid, España.

Recibido para publicación: Febrero 15, 2007  
Aprobado para publicación: Marzo 31, 2007

### INTRODUCCIÓN

La hipertransaminasemia, o elevación de las enzimas aminotransferasas, es un hallazgo relativamente frecuente como alteración aislada de las pruebas de función hepática en pacientes pediátricos por lo demás asintomáticos<sup>1</sup>. Manifiesta necrosis hepatocelular ó aumento de la permeabilidad de membranas

hepatocelulares y es muy inespecífico, pues puede ocurrir en numerosas enfermedades extrahepáticas y en casi todas las enfermedades hepáticas<sup>2</sup>. Se considera prolongada cuando la duración es mayor de 6 meses<sup>3</sup>.

**DEFINICIONES**

**PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA (TABLA 1)**

- **Marcadores de citolisis**, son enzimas relacionadas con el daño hepatocelular (síndrome biológico de citolisis) que puede expresar desde un aumento de la permeabilidad de membrana celular hasta una necrosis masiva. Los principales son las aminotransferasas séricas<sup>3,4</sup>.

- **Alanino aminotransferasa (ALT)**, antes citada como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), se localiza en el citosol del hepatocito con rápida salida hacia el torrente sanguíneo. Puede elevarse en situaciones de daño celular leve asociado a cambios de la permeabilidad de la membrana, sin que ello implique lesión irreversible.

- **Aspartato aminotransferasa (AST)**, antes referida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), es 40-70% mitocondrial, se halla también presente en el músculo estriado, riñón, páncreas,

pulmón, cerebro, leucocitos y hematíes; y puede ser acompañada de elevación de enzimas musculares como CPK, LDH y aldolasa cuando su elevación sérica es de este origen. Su alteración implica daño mitocondrial.

Estas enzimas catalizan la transferencia reversible del grupo alfa-amino de los aminoácidos alanina y ácido aspártico al grupo alfa-ceto del ácido cetoglutárico.

**- Marcadores de colestasis**

- **Fosfatasa alcalina (FA)**, metaloenzimas zinc-dependientes presentes en casi todos los tejidos y que aumenta al incrementarse su síntesis por el estímulo de los ácidos biliares. Aunque tiene varios isoenzimas los niveles en condiciones normales son debidos a las isoenzima hepática y ósea, aumentando por ello en la colestasis del lactante, además de la hepatopatía por la osteopatía metabólica secundaria.

- **Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)**, es una enzima microsomal detectada en el epitelio de los ductulos biliares y en los hepatocitos, con lo que su síntesis es fácilmente inducida por medicamentos o tóxicos, y es una enzima predominantemente de colestasis. Aunque su localización es sobre todo en riñón y páncreas, y solo en tercer lugar en el hígado, su elevación en suero se da principalmente en la afectación hepática.

Es de los indicadores más sensibles de enfermedad hapatobiliar, estando aumentado en el 90% de las enfermedades hepáticas, aunque no es de gran valor en el diagnóstico diferencial. Los niveles más altos se detectan en la obstrucción biliar, pero también en colestasis intrahepática como el síndrome de Alagille, por lo que no es útil para diferenciar la colestasis intrahepática de la extrahepática, aunque determinaciones por encima de 350 son muy sugestivas de atresia de vías biliares.

Presenta unos valores más elevados en menores de 2 meses por un aumento en la actividad de la enzima en las primeras etapas de la vida.

- **Bilirrubina sérica**, pigmento originado por la degradación del grupo hem y transportado desde su lugar de producción hasta el hígado ligado a la albúmina. En el hígado es disociado de la albúmina y aceptada

Tabla 1 Parámetros de función hepática	
CITOLISIS	AST ALT
COLESTASIS	FA GGT Bilirrubina sérica Ácidos biliares
CAPACIDAD DE SÍNTESIS	Albúmina Coagulación Lípidos y Lipoproteínas

por el hepatocito, siendo entonces conjugada con el ácido glucurónico para producir bilirrubina hidrosoluble o conjugada, que es eliminada vía biliar.

Casi toda la bilirrubina sérica es no conjugada. Aunque aumenta en los trastornos colestáticos no sirve para diferenciar entre causa intrahepáticas y extrahepáticas. De hecho su aumento puede reflejar un aumento en la producción (hemólisis), una disminución en la captación por el hepatocito (enfermedad hepática parenquimatosas) o una disminución de la conjugación (enfermedad de Gilbert) o de la excreción (obstrucción biliar).

El aumento de la bilirrubina conjugada indica enfermedad hepatocelular, y se suele acompañar de aumento de bilirrubina en la orina.

**-Ácidos biliares séricos**, cuyos niveles resultan del balance entre la entrada (absorción intestinal) y eliminación (captación por el hepatocito y eliminación vía biliar) y son indicador de la integridad de la circulación enterohepática. Aunque se han propuesto como una prueba de gran utilidad en la enfermedad hepática pediátrica, la difícil interpretación de los resultados en recién nacidos y lactantes pequeños por una relativa colestasis fisiológica y las dificultades técnicas para su determinación hace que no sean de uso rutinario.

**- Marcadores de capacidad de síntesis del hígado** Incluyen albúmina sérica y coagulación y otros estudios que miden los productos de síntesis hepática cuyo aumento o disminución pueden sugerir indirectamente disfunción hepática, como son los lípidos séricos y sus lipoproteínas transportadoras.

**-Albúmina**, es la principal proteína sérica, es sintetizada únicamente en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos y tiene una vida media de aproximadamente 20 días. La disminución en su nivel sérico puede resultar de una menor producción por enfermedad hepática, aunque hay otras causas como la malnutrición o las pérdidas excesivas por orina (síndrome nefrótico) o por intestino (enteropatía perdedora de proteínas). Por la relativamente larga vida media la disminución de sus niveles se suele interpretar como signo de una hepatopatía crónica más que de daño agudo.

**-Factores de coagulación**, ya que el hígado sintetiza todos los factores de la coagulación salvo el de Willebrand, además de participar en la síntesis y eliminación de los factores de fibrinólisis y en el aclaramiento de los factores de coagulación.

La síntesis de los factores II, VII, IX y X dependen de un suplemento adecuado de vitamina K, por lo que pueden alterarse con un déficit de esta vitamina. Debido a que la vida media de varios factores es corta (solo 3-5 horas en el factor VII), el tiempo de protrombina reflejaría rápidamente cambios en la capacidad de síntesis hepática, siendo un indicador de mal pronóstico, aunque también un alargamiento de este tiempo sugeriría mal pronóstico en la hepatopatía crónica.

### CONCEPTO HIPERTRANSAMINASEMIA

Aumento de los valores de las aminotransferasas séricas por encima de lo normal, considerando los valores de cada laboratorio y teniendo en cuenta que se presentan cifras más elevadas en menores de un año. Se considera un indicador sensible pero no específico de daño hepatocelular. Suelen estar aumentadas en cualquier enfermedad hepática en la que se produzca un daño necroinflamatorio.

Su elevación puede estar expresando daño hepatocelular agudo, lo cual implica un aumento de ALT de 8-10 veces o más el límite superior normal, o daño crónico, que implica la existencia de ALT elevada más de 6 meses<sup>3</sup>.

La relación habitual AST/ALT sérica es menor de 1, la primera predomina en la mitocondria mientras que la segunda en el citosol plasmático, por lo tanto la inversión del cociente AST/ALT (relación AST/ALT mayor de 1) indica daño profundo hepático. El predominio de ALT indica generalmente un daño menor.

No obstante estas pruebas deben interpretarse con precaución, ya que no son específicas desde el punto de vista diagnóstico y, aunque generalmente son un marcador de un proceso patológico en el hígado, también pueden estar aumentadas en otros procesos extrahepáticos<sup>5</sup>.

Ante un aumento aislado de AST habría que valorar además de la posibilidad de lesión hepática la posible afectación de músculo cardíaco y esquelético, riñón, páncreas y hematíes, siendo la ALT mucho más específica como marcador de daño hepático.

Existe escasa correlación entre el daño hepatocelular y el aumento de transaminasas y así el grado ó intensidad de su elevación no guarda relación ni con la etiología ni con la gravedad<sup>6</sup>. La disminución de su cifra tampoco implica siempre mejoría, al contrario, una disminución rápida junto con un incremento de la cifra de bilirrubina y prolongación del tiempo de protrombina puede sugerir una necrosis hepática submasiva, con agotamiento en la síntesis de enzimas por disminución de la masa hepática, lo que implicaría un muy mal pronóstico.

#### CAUSAS DE HIPERTRANSAMINASEMIA

En lactantes y niños pequeños es frecuente encontrar aumento de transaminasas, generalmente moderado, en el contexto de infecciones respiratorias o gastrointestinales por agentes como herpes virus, adenovirus, parvovirus o virus respiratorio sincitial.

Se debe realizar control evolutivo para comprobar normalización de sus cifras, no precisando generalmente buscar otras causas de disfunción hepática salvo que se prolongue el aumento<sup>7</sup>. La infección urinaria es otra causa de aumento de las mismas, de ahí que se deba incluir un urocultivo en el estudio de niño pequeño con disfunción hepática.

En niños mayores puede haber aumento transitorio en infecciones por CMV, VEB, varicela, salmonella.

Si se confirma el aumento mantenido y una vez descartada la causa infecciosa o la ingesta de fármacos es necesario ampliar el estudio etiológico, teniendo en cuenta el predominio de determinadas patologías según la edad del niño ( tabla 2): en lactantes valorar colestasis y enfermedades metabólicas; en niños más mayores: celiaca, fibrosis quística de páncreas; en adolescentes la obesidad constituye una de las causas principales<sup>8,9</sup>, siendo necesario valorar en este grupo los hábitos tóxicos (alcohol y drogas de diseño) e ingesta medicamentosa<sup>10</sup>.

Para efectos prácticos es interesante establecer las patologías más frecuentes en cuanto al origen intra ó extrahepático (Tabla 3).

#### DIAGNÓSTICO/ESTUDIO

El hallazgo de una elevación de las transaminasas implica una valoración del paciente mediante una historia clínica exhaustiva y una exploración física cuidadosa para poder interpretar dicha alteración. Esto se seguirá de unas exploraciones complementarias orientadas para completar el diagnóstico<sup>11,12</sup>.

#### Valoración clínica

**Anamnesis:** En la historia clínica es obligado incluir datos que puedan orientar al diagnóstico, haciendo especial hincapié en los antecedentes personales: periodo neonatal, transfusiones, traumatismo previo, ingesta medicamentosa, posibles hábitos tóxicos o viaje internacional reciente.

En los antecedentes familiares es necesario investigar la existencia de historia familiar de enfermedades hepáticas metabólicas e infecciosas (enfermedad de Wilson<sup>13-14</sup>, hemocromatosis, déficit de alfa-1-antitripsina) ó si hay antecedentes de enfermedad infecciosa conocida en la familia, convivientes, entorno o en el propio paciente.

**Exploración física:** En cuanto a los signos que se pueden encontrar son en general anodinos y poco específicos. En la exploración general es muy importante valorar el estado nutricional. Datos de malnutrición en niños pequeños orientarán a patología crónica; en niños mayores y adolescentes con sobrepeso u obesidad el aumento de transaminasas podría ser secundario a la existencia de hígado graso.

Como datos más específicos de afectación hepática: hepatomegalia e ictericia; en el caso de una hepatopatía crónica arañas vasculares, eritema palmar, xantomias, prurito, acropaquias, ascitis; si hepatopatía grave puede haber signos de afectación neurológica (alteración del comportamiento, obnubilación, flapping); en niños pequeños valorar si presentan un fenotipo peculiar (Alagille) o si presentan irritabilidad ó alteraciones del carácter que orienten a patología metabólica.

**Tabla 2**  
**Etiología más frecuente por edades**

<b>PERÍODO NEONATAL</b>	
-Infecciones:	TORCH, Sepsis, varicela, Cosackie B, ITU; VIH
-Enfermedades Hepatobiliares:	Colestasis neonatal, Atresia biliar extrahepática, Quiste del colédoco
-Mestabólicas:	FQP, Déficit alfa 1 antitripsina, Galactosemia
-Trauma Obstétrico:	Hematoma subcapsular
-Cromosomopatías	
-Fármacos:	Teofilina, ampicilina, indometacina, furosemida, fenotoina, diazepam, valpróico
-Nutrición Parenteral Prolongada	Datos de colestasis
<b>-Neoplasias, Hepatoblastoma, Neuroblastoma</b>	
<b>LACTANTE-PREESCOLAR</b>	
-Infecciosas:	TORCH, Hepatitis vírica, mononucleosis, leishmania, brucela, VIH, <i>E coli</i> .
-Malnutrición Calórico-Protéica	(Enfermedad celiaca)
-FQP	
-Alagille	
-Enfermedades de depósito:	Gaucher, Glucogenosis, Nieman Pick
<b>NIÑOS MAYORES Y ADOLESCENTES</b>	
-Hepatitis Vírica	
-Sobre Peso	
-Tóxicos y Fármacos	
-FQP, Déficit alfa 1 antitripsina, hepatitis autoinmune, Wilson	
-Fibrosis Hepática Congénita	
-Colagenosis	

**Tabla 3**  
**Etiología más frecuente según origen**

<b>ORÍGEN EXTRAHEPÁTICO</b>
<p><b>AUMENTO AISLADO DE AST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Extracción dificultosa de la muestra (hemólisis)</li> <li>-Enfermedades hemolíticas</li> <li>-Enfermedades cardíacas (IAM, pericarditis, miocarditis)</li> <li>-Macrotransaminasemia aislada</li> </ul>
<p><b>AUMENTO DE AST Y ALT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermedades musculares y neuromusculares (AST &gt; ALT) (Duchenne, Becker)</li> <li>-Dermatomiositis</li> <li>-Grandes traumatismos con afectación muscular, quemaduras extensas, cirugía, atletas</li> <li>-Alteraciones tiroideas: Hipotiroidismo e hipertiroidismo</li> </ul>
<b>ORÍGEN HEPÁTICO</b>
<p><b>ELEVACIÓN IMPORTANTE (por encima de diez veces el valor normal)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hepatitis viral aguda (A-E)</li> <li>-Hepatitis tóxica-farmacológica</li> <li>-Hepatitis autoinmune</li> </ul>
<p><b>ELEVACIÓN LEVE-MODERADA (menos de diez veces por encima de lo normal)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hepatitis viral crónica por: VHC, VHB, CMV, VEB, Varicela</li> <li>-Otras infecciones: ITU por <i>E. coli</i>, GEA, sepsis</li> <li>-Obesidad (esteatosis hepática)</li> <li>-Enfermedad celiaca sin tratamiento</li> <li>-Fármacos, tóxicos y alcohol</li> <li>-Metabopatías: Déficit de alfa 1 antitripsina, Enfermedad de Wilson, FQP, Hemocromatosis</li> <li>-Síndromes colestásicos: Colestasis neonatal</li> <li>-Afectación vascular: ICC, Pericarditis, Taponamiento cardíaco</li> <li>-Quieste del colédoco</li> </ul>

**Exploraciones complementarias**

Para evaluar de forma rigurosa la posibilidad de hepatopatía se debe determinar glucemia, GGT, FA, bilirrubina, proteinograma, albúmina y coagulación. Ante **hipertransaminasemia asintomática** detectada de forma casual:

- 1- Repetir en 15 a 30 días analítica (ver algoritmo: Panel A)
- Perfil hepático, con marcadores de colestasis (GGT; FA, bilirrubina total y fraccionada) y coagulación si no la tenía realizada previamente
- Descartar patología infecciosa aguda: serología de hepatitis, y en lactantes realizar serología de TORCH

**Tabla 4**  
**Fármacos y Tóxicos de uso frecuente que pueden causar Hipertransaminasemia.**

<b>FÁRMACOS</b>	
<b>GENERALMENTE LA HEPATOTOXICIDAD SE PRODUCE 1-2 MESES TRAS INICIO DE LA TOMA</b>	
-AINES:	paracetamol
-Antibacterianos:	amoxicilina- clavulánico, estolato de eritromicina, tetraciclinas, isoniazida, rifampicina, nitrofurantoina
-Antifúngicos:	ketoconazol, fluconazol
-Antiepilépticos:	ácido valproico, carbamacepina
-Antipsicóticos:	clorpromacina
-Antitiroideos:	propitiouracilo
-Antiarrítmicos:	amiodarona
-Anticoagulantes:	heparina
-Anti acné:	atretinato
-Inmunosupresores:	ciclosporina, metotrexate
<b>TOXINAS NATURALES Y VENENOS</b>	
-Amanita phalloides y muscarides, fósforo, arsénico, tetracloruro de carbono, hidracina	
-Determinados productos de herbolario	

(toxoplasma, CMV, rubéola, lúes) y/o VIH si embarazo no controlado o si se desconocen resultados de serologías maternas en la gestación.

- En lactantes solicitar urocultivo para descartar infección urinaria.
- En niños obesos solicitar ecografía de abdomen para descartar hígado graso.

2- Si persiste aumento de transaminasas y las pruebas anteriores son normales: repetir analítica en 1-2 meses (panel B), ampliando estudio para descartar patologías específicas que pueden cursar con aumento crónico de transaminasas (ver algoritmo)

Las indicaciones de derivación urgente a un centro hospitalario serían:

- 1- Si aparecen signos ó síntomas de **hepatopatía grave**:

- **Signos clínicos:** aparición de encefalopatía, reducción perceptible del volumen del hígado debido a necrosis masiva o aparición de ascitis o
- **Alteraciones bioquímicas:** hipoglicemia, desequilibrio electrolítico, hipoalbuminemia intensa y prolongación del tiempo de protrombina.

2- Si hay datos de **colestasis en lactantes pequeños:** ictericia prolongada, acolia ó hipocolia y coluria , aumento de las cifras de bilirrubina directa ó conjugada por encima de 2 mg/dl<sup>15</sup>.

Las indicaciones de derivación para seguimiento y estudio de forma programada en una Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica serían:

- Elevación confirmada de las cifras de transaminasas durante más de 6 meses.
- Ante el diagnóstico de enfermedades susceptibles de estudio y seguimiento.
- Colestasis en niños mayores.

Hipertransaminasemia

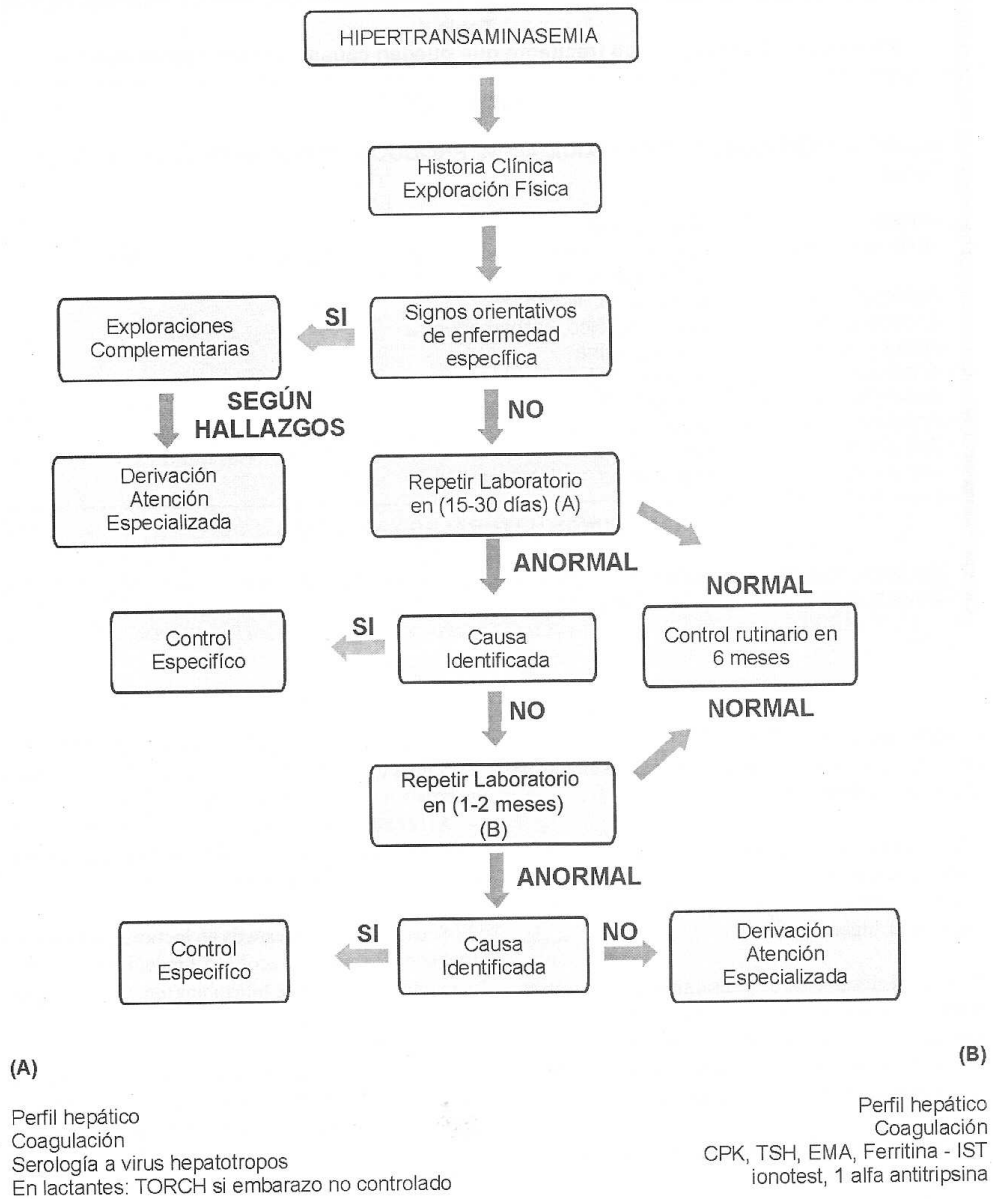


Figura 1. Algoritmo de manejo de la hipertransaminasemia en Atención Primaria



El seguimiento y estudio a nivel hospitalario incluirá pruebas diagnósticas más específicas y técnicas de imagen como la resonancia magnética nuclear y la colangiografía, técnica en desarrollo en la actualidad en el estudio de la enfermedad biliar pediátrica. En determinados casos estará indicada la realización de biopsia hepática<sup>16,17</sup>:

- necesidad de establecer el diagnóstico tras los estudios serológicos y de imagen en paciente con colestasis, hipertransaminasemia o hepatomegalia;
- establecer la gravedad de la afectación en hepatitis crónicas o inducidas por fármacos;
- valorar la respuesta al tratamiento en hepatitis virales o autoinmunes;
- diagnóstico de enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson.

Se podría concluir que en un niño asintomático en el que se detecta de forma casual un aumento de transaminasas, independientemente de la cifra, es primordial confirmar esa elevación repitiendo la analítica en 2 - 4 semanas.

La historia clínica y la exploración física son fundamentales en la interpretación de estas pruebas y si se confirmase el aumento mantenido de transaminasas es necesario ampliar el estudio para determinar la etiología.

Existen síntomas y signos de alarma que deben indicar al pediatra la necesidad de derivación tanto urgente como de forma programada para estudio, seguimiento y tratamiento de estos pacientes a nivel hospitalario.

## REFERENCIAS

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271
2. Farre C, Esteve M, Curcoy A et al. Hypertransaminasemia in Pediatric Celiac Disease Patients and Its Prevalence as a Diagnostic Clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3176-3181
3. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123:1367-1384
4. Codoceo Alquinta R, Perdomo Giraldo M. Interpretación del laboratorio en gastroenterología. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Ed. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Madrid, 2004. Pag. 241-255
5. Kamath BM, Dhawan A, Mieli-Vergani G. Raised serum transaminases, not always liver disease. *Arch Dis Child* 2000; 82:270 -271
6. Giannini E, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-379
7. Iorio R, Sepe A, Gainnattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005; 40: 820-826
8. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol* 2003; 36:54-61
9. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschier K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 2006; 95:833-837
10. Larrey D. Drug-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32:77-78
11. Frauca Remacha E. Ictericia e hipertransaminasemia. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Rev Pediatría Integral* 2003; VII: 187-203
12. García Monzón C. Protocolo diagnóstico del paciente con aumento de transaminasas. *Medicine* 2000;8:703-705
13. Sánchez Albusua T, Garde T, Hierro L, et al. A high index of suspicion: The key to an early of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol* 1999; 28:186-190
14. Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, Zancan L et al. Serum transaminases in children with Wilson's Disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2004;39:331-336
15. Manzanares J, Medina E. Colestasis del recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. Guías prácticas sobre Nutrición. *An Esp Pediatr* 2003; 58:162-167
16. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Thernau TM, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2306-2310
17. Madan K, Batra Y, Panda SK, et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: implications in diagnostic approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1291-1299