

Simposio

HEPATOLOGÍA

Evaluación de paciente con transaminasas anormales

Carla Bustíos Sánchez¹



Las alteraciones del perfil hepático pueden constituir un hallazgo casual en pacientes que son evaluados por síntomas inespecíficos y no relacionados a enfermedades hepáticas, pudiendo encontrarse hasta en aproximadamente un 8 a 10% de los análisis rutinarios realizados⁽¹⁾.

El perfil hepático esta conformado por las transaminasas o aminotransferasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina, proteínas totales y fraccionadas y tiempo de protrombina. De estas pruebas, la elevación de las transaminasas suele ser la alteración más frecuente encontrada⁽²⁾, y muchas veces el único hallazgo inicial de una enfermedad hepática específica o la manifestación de una patología sistémica.

AMINOTRANSFERASAS SÉRICAS O TRANSAMINASAS

Las transaminasas o aminotransferasas son enzimas que son frecuentemente liberadas cuando los hepatocitos son injuriados y son: la alanino aminotrasferasa (ALT o transaminasa glutámico pirúvica sérica -SGPT-) y la aspartato aminotransferasa (AST o transaminasa glutámico oxalacética

sérica -SGOT-). Mientras que la ALT se encuentra predominantemente en el parénquima hepático, la AST se encuentra en diferentes localizaciones además del hígado tales como el miocardio, el músculo esquelético, páncreas y pulmones, siendo por lo tanto menos específica que la ALT para enfermedades hepáticas. La elevación de los niveles séricos de transaminasas suele indicar una lesión o necrosis de los hepatocitos; no obstante la magnitud de dicha elevación no se correlaciona con la gravedad o extensión de la misma y generalmente no tiene un valor pronóstico⁽³⁾.

La injuria del hepatocito resulta en alteración de la permeabilidad de la membrana celular causando una excesiva liberación de transaminasas. Los hepatocitos periportales (zona 1) tienen relativamente más ALT, mientras que los hepatocitos cerca a la vena central (zona 3) tienen más AST (Fig.1), de tal forma que la inflamación hepática que predominantemente involucra la zona 1, como en las hepatitis virales y autoinmunes, lleva a elevación predominante de ALT. En contraste, la hepatitis tóxica o isquémica que involucran más la zona 3 causan predominantemente elevación de AST⁽⁴⁾.

El cociente sérico AST/ALT conocido como cociente Ritis suele tener un valor normal de 0,8. En algunas ocasiones la

¹ Médico asistente del Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM)..

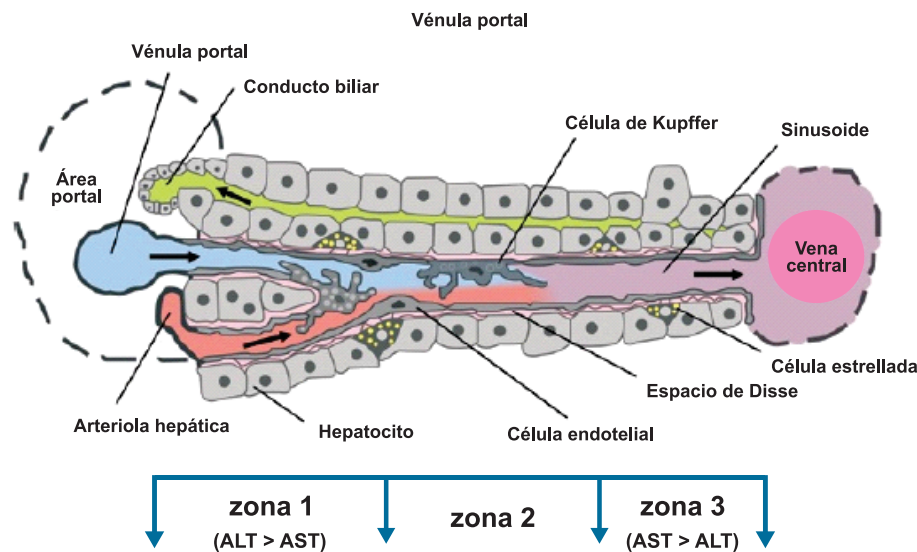


Figura 1. Acino hepático.

variación del mismo puede sugerirnos una determinada etiología, de tal manera que la presencia de una relación AST/ALT de al menos 2:1 es sugestiva de hepatopatía alcohólica, y una relación AST/ALT > 1 puede sugerir la presencia de cirrosis hepática establecida en pacientes con hepatopatía crónica viral o hígado graso⁽⁵⁾.

Los niveles de aminotransferasas también varían de acuerdo a la edad, sexo, raza e índice de masa corporal (IMC). Los niveles son mayores en pacientes obesos y menores en pacientes en diálisis⁽⁶⁾. Los niveles de ALT son 15% mayores en varones afro-americanos cuando se compara con caucásicos⁽⁶⁾. Algunos individuos pueden tener elevaciones asintomáticas de AST causadas por un defecto en la depuración de esta enzima.

EVALUACIÓN DE LA ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS

El significado clínico de hipertransaminasemia debe ser interpretado en el contexto de la presentación clínica. En general los pacientes sintomáticos (por ejemplo con signos o síntomas de enfermedad hepática crónica o evidencia de cirrosis hepática avanzada) deben ser evaluados y tratados de una manera mucho más rápida que pacientes asintomáticos con examen físico normal. Desafortunadamente no hay datos disponibles sobre costo-efectividad de la evaluación de pacientes asintomáticos con hipertransaminasemia, ni la historia natural de la enfermedad hepática de estos pacientes. Sin embargo dada la alta prevalencia de esta anomalía en la consulta médica diaria y el significativo costo de una extensa evaluación, es importante una racional metodología sistemática que permita determinar la causa de la hipertransaminasemia (Fig.2) basado en una exhaustiva historia clínica, examen físico y pruebas complementarias laboratoriales e imagenológicas específicas^(1,7,8).

Historia clínica

La historia clínica constituye, sin duda, la parte más importante en la evaluación del paciente con pruebas hepáticas alteradas⁽⁹⁾. Es así que el estudio de estos pacientes debe iniciarse con una anamnesis exhaustiva (Tabla 1) que nos permita determinar si la injuria es aguda o crónica (definida como un tiempo de enfermedad mayor de 6 meses), la causa de fondo (Tabla 2) y las comorbilidades asociadas. Se debe tomar en consideración especialmente:

Edad y sexo: Algunas enfermedades, como la hepatitis de etiología infecciosa o autoinmune o la propia enfermedad de Wilson, son más frecuentes en pacientes menores de 30 años y la cirrosis biliar primaria es mucho más frecuente en la mujer. Otras enfermedades que están asociadas además a colestasis crónica, como la colangitis esclerosante primaria, inciden con mayor frecuencia en el sexo masculino.

Hábitos tóxicos y/o conductas de riesgo: El consumo crónico de alcohol se halla implicado en una proporción importante de pacientes en los que se detecta daño necroinflamatorio hepático. Un consumo diario de 60-80 g/día de alcohol en el varón y de 20 g/día en la mujer durante un período de 10-12 años puede ser suficiente para producir un daño hepático irreversible⁽¹⁰⁾. Igualmente es importante interrogar al paciente acerca del consumo ilícito de drogas por vía endovenosa o intranasal, así como del antecedente de promiscuidad sexual, a menudo implicados en la transmisión de virus hepatotropos.

Profesión u ocupación: Es importante consignar la actividad laboral específica ya que existen ocupaciones con mayor riesgo para infecciones infecto-contagiosas como profesionales de laboratorio, médicos, enfermeras, etc. o para hepatitis tóxica en aquellos que tiene contacto con metales pesados, tetracloruro de carbono o disolventes orgánicos.



Figura 2. Algoritmo de evaluación de pacientes con hipertransaminasemia.

Antecedentes médico-quirúrgicos: Los antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados, hemodiálisis, así como de procedimientos quirúrgicos o endoscópicos, acupuntura, piercing o tatuajes frecuentemente se hallan asociados a la infección de virus causantes de hepatitis crónica. Además un particular interés tiene el conocimiento de enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad y la diabetes que son encontradas en el paciente con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (Ver capítulo del Dr. Martin Tagle en este simposio).

La disfunción tiroidea o la insuficiencia suprarrenal pueden, a su vez, explicar una elevación de transaminasas en el suero. La anamnesis debe consignar igualmente el padecimiento de cualquier enfermedad de naturaleza infecciosa o hematológica, miopatías o conectivopatías, así como la existencia de insuficiencia cardíaca. Deben incluirse también las enfermedades autoinmunes, dada la frecuente asociación entre este tipo de entidades⁽¹¹⁾.

Antecedentes de viajes: en nuestro medio es importante este dato ya que existen en el Perú zonas con perfil epidemiológico determinado con zonas de alta endemicidad para hepatitis B (valle interandinos de Huanta y Abancay y en el Río Pampas) o para fiebre amarilla (selva central del Perú).

Fármacos: la lista de fármacos capaces de provocar alteraciones en las pruebas de transaminasas es muy amplia, bien sea por un mecanismo de toxicidad directa (dosis dependiente) o por un mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrasia metabólica (dosis independiente). Es muy

importante, por tanto, incluir en la historia clínica del paciente cualquier medicamento de uso frecuente o continuado, especificando el momento en que se inició la toma del fármaco, la dosis, principio activo y vía de administración. Deben incluirse además los suplementos dietéticos y las hierbas, ya que existe una creciente incidencia de casos de hepatotoxicidad, a menudo grave, comunicados en la literatura médica⁽¹²⁾. (<https://livertox.nih.gov>)

Síntomas asociados: La duración y determinación de los síntomas nos podría decir si la injuria es aguda o crónica (> de 6 meses) además de proporcionar claves importantes para la orientación diagnóstica. Así, la aparición de artromialgias o de un rash cutáneo que precede a un cuadro de ictericia debe sugerir hepatitis viral o tóxico-medicamentosa. Sin embargo, cuando la ictericia viene precedida de dolor de instauración aguda en el hipocondrio derecho, fiebre y escalofríos, el diagnóstico de mayor probabilidad es la colangitis o una colecistitis aguda. La presencia de anorexia es característica de los estados necroinflamatorios de evolución aguda, incluyendo la hepatitis viral, medicamentosa, autoinmune o alcohólica. Cuando la anorexia se asocia a una pérdida de peso significativa, el diagnóstico sugerido es el de un proceso neoplásico del hígado (por ejemplo un tumor primario o un hígado metastásico). La aparición de fiebre de bajo grado es común en la hepatitis aguda de etiología viral o alcohólica, y en una miscelánea de enfermedades sistémicas que pueden originar granulomas en el hígado, tanto en el enfermo inmunocompetente, como en el huésped inmunodeprimido (por ejemplo: sarcoidosis, tuberculosis, linfoma). La historia clínica debe reflejar, a su vez, cualquier cambio de coloración

Tabla 1

Anamnesis en el estudio de transaminasas elevadas
• Edad y sexo.
• Profesión u ocupación.
• Alergias.
• Fármacos, suplementos nutricionales y hierbas medicinales.
• Hábitos sexuales.
• Drogadicción.
• Antecedentes médico - quirúrgicos con riesgo de transmisión <ul style="list-style-type: none"> - Intervenciones quirúrgicas. - Procedimientos endoscópicos. - Transfusión de sangre o hemoderivados. - Tatuajes, piercings o acupuntura.
• Antecedentes familiares de hepatopatía o enfermedad autoinmune
• Enfermedades sistémicas conocidas <ul style="list-style-type: none"> - Endocrino metabólicas: diabetes, obesidad, enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal. - Hematológicas: policitemia vera, anemia hemolítica, leucemia, linfoma, estados de hipercoagulabilidad. - Conectivopatías: poliarteritis nodosa, etc. - Infecciosas: tuberculosis, brucelosis, SIDA. - Enfermedad autoinmune. - Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca.
• Enfermedades sistémicas conocidas
• Síntomas asociados: ictericia, coluria, acolia, prurito, fiebre, rash, artromialgias, anorexia, pérdida de peso.

de la orina o de las heces. La presencia de coluria o de acolia (o hipocolia) refleja, por regla general, la existencia de una colestasis asociada.

Examen físico

El examen físico puede mostrar la presencia de una enfermedad hepatocelular como de una enfermedad sistémica que se asocia a elevación de transaminasas⁽¹³⁾. Por este motivo es importante buscar algunos signos:

Signos de enfermedad metabólica: buscar factores de riesgo para EHNA, tal como hipertensión arterial, obesidad (IMC e circunferencia de la cintura), dislipidemia (arcus corneal y xantomias), y resistencia a la insulina (acanthosis nigricans).

Signos de hepatopatía crónica: como la presencia de ginecomastia, eritema palmar, telangiectasias y arañas vasculares (dilataciones vasculares a partir de una arteriola central que adopta la forma de una araña), así como el signo de

Cruveilhier-Baumgarten permiten sospechar el padecimiento de una hepatopatía crónica con hipertensión portal. Otros signos, como la contractura de Dupuytren, la hipertrofia de parótidas o la atrofia testicular pueden orientar a la cirrosis hepática de etiología alcohólica.

La presencia de ictericia puede estar relacionada a una severa injuria hepatocelular o a patologías asociadas a colestasis.

La exploración del abdomen puede aportar información de gran valor para descifrar la etiología de las alteraciones de las transaminasas. evaluar el tamaño y características del hígado, la presencia o ausencia de esplenomegalia y la coexistencia de masas abdominales, semiología de ascitis y/o circulación colateral. La palpación de una hepatomegalia difusamente dolorosa de superficie lisa y consistencia turgente sugiere la presencia de un hígado congestivo. En tal caso, la presencia de un reflujo hepatoyugular positivo (marcada ingurgitación yugular al comprimir el área hepática) debe sugerir insuficiencia cardíaca derecha o congestiva (por ejemplo: pericarditis constrictiva). La ausencia de reflujo hepatoyugular en un paciente con hepatomegalia sensible y congestiva es compatible con un bloqueo del drenaje de las venas suprahepáticas por trombosis

Tabla 2

Causas de transaminasas elevadas
CAUSAS MÁS FRECUENTES
1. Hepatitis C
2. Enfermedad hepática alcohólica
3. Hepatitis B
4. Enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD)
5. Fármacos, hierbas medicinales, suplementos nutricionales
6. Hemocromatosis
CAUSAS MENOS FRECUENTES
1. Enfermedad de Wilson
2. Déficit de alfa - 1 antitripsina
3. Hepatitis Autoimmune
CAUSAS NO HEPÁTICAS
1. Desórdenes musculares
2. Enfermedades tiroideas
3. Enfermedad celiaca
OTRAS CAUSAS

(síndrome de Budd-Chiari). La presencia de una hepatomegalia dolorosa de superficie nodular o irregular debe sugerir malignidad. Cuando la hepatomegalia no es dolorosa y la superficie del hígado es lisa deben incluirse las enfermedades granulomatosas y las anomalías por depósito (por ejemplo esteatosis, glucogenosis o amiloidosis) y si tiene superficie irregular deben plantearse como opciones más plausibles la cirrosis hepática y el hígado metastásico. Si hay esplenomegalia se puede pensar en causas de hipertensión portal como cirrosis hepática o en enfermedades infecciosas como paludismo.

La historia clínica y el examen físico permite muchas veces determinar o sugerir la causa de la hipertransaminasemia, dirigiendo las pruebas diagnósticas específicas.

Pruebas de laboratorio

Pruebas específicas para las causas más frecuentes de hipertransaminasemia: Cuando la historia clínica y el examen físico no demuestran la causa, y se han eliminado los fármacos, alcohol y tóxicos, así como se han hecho cambios en el estilo de vida con un régimen dietético y rutina de ejercicios por un período de 1 a 2 meses, sin normalización de las transaminasas, se debe solicitar pruebas de laboratorio adicionales (Tabla 3). La hepatitis B, hepatitis C, y la hemocromatosis deben ser consideradas⁽⁷⁾. Estas condiciones son responsables del 31% de pacientes con hipertransaminasemia⁽¹⁴⁾. La mayoría de los pacientes (69%) tuvieron inexplicables elevaciones, por lo que debe investigarse también síndrome metabólico, ya que pueden representar a la EHNA. En un estudio previo se demostró que EHNA era responsable del 80% de hipertransaminasemia asintomática donde se descartaron otras causas⁽¹⁵⁾.

Si no se pudo determinar la etiología⁽⁶⁾ y la hipertransaminasemia persiste o empeora, el paciente debe ser reevaluado y se deben realizar otras pruebas basadas en el escenario clínico que incluyan causas no hepáticas como enfermedades tiroideas, musculares, enfermedad celiaca, además de investigar causas menos comunes de enfermedad hepática como la enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina y hepatitis autoinmune (Tabla 3).

Es importante solicitar además un perfil hepático completo (bilirrubinas, proteínas y albumina, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa), hemograma con conteo de plaquetas y perfil de coagulación.

Pruebas de imágenes:

Parte de la evaluación de la hipertransaminasemia podría ser apoyada por algunas pruebas de imagen que incluyen la ultrasonografía, la tomografía computarizada del abdomen y la resonancia magnética. Sin embargo a pesar de que la sensibilidad de la ultrasonografía es menor, no presenta el problema de la radiación y su costo es inferior a las otras pruebas, por lo que se puede utilizar como parte de la evaluación de la hipertransaminasemia. En caso de ENHA la

ultrasonografía nos brinda información en relación a la presencia de esteatosis, y además nos permite valorar la morfología hepática y detectar nódulos hepáticos⁽¹⁶⁾.

Biopsia hepática

En general, la biopsia hepática tiene tres funciones importantes: confirmar el diagnóstico o excluirlo, evaluar el

Tabla 3

Causas de hipertransaminasemia y diagnóstico inicial	
CAUSAS FRECUENTES DE HIPERTRANSAMINASEMIA	
Hepatitis B	Antígeno de superficie (A gHBs), Anticuerpo Anticuerpo core contra hepatitis B (AcHBc)
Hepatitis C	Anticuerpo contra la hepatitis C (AcHVC)
Hemocromatosis	Ferritina, saturación transferrina, contenido de hierro hepático, estudio genético
Abuso de alcohol	Historia médica (información obtenida de paciente y familiares), exploración física, hallazgos analíticos (GGT, VCM), alcoholurias
Fármacos	Historia médica: uso de fármacos como Methotrexate, α - metildopa, amiodarona, Vitamina A, Alopurinol, etc o uso de suplementos nutricionales y hierbas.
Esteatohepatitis no alcohólica	Estudio de síndrome metabólico, ausencia de abuso de alcohol
CAUSAS MENOS FRECUENTES DE HIPERTRANSAMINASEMIA	
Hepatitis autoinmune	Autoanticuerpos (ANA (antinucleares), ASMA (antimusculo liso), anti - LKM (anti liver kidney microsoma) , hipergammaglobulinemia (IgG)
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina sérica, anillo de Kayser Fleisher, contenido de cobre en hígado, estudio genético
Déficit de α - 1 antitripsina	α - 1 antitripsina en suero
CAUSAS NO HEPÁTICAS	
Debilidad muscular	Niveles de creatinquinasa y aldolasa
Enfermedades tiroideas	Nivel de TSH
Enfermedad celiaca	Anticuerpos anti transglutaminasa
OTRAS CAUSAS	
Insuficiencia cardíaca derecha	Antecedente de enfermedad cardíaca, ecocardiografía, estudio hemodinámico
Síndrome de Budd - Chiari	Ecografía - doppler

pronóstico (de acuerdo al estadio de la enfermedad), y/o ayudar a la decisión terapéutica. Puede ser considerada en pacientes en quienes las pruebas no invasivas fueron negativas o en quienes una enfermedad no ha sido confirmada. No obstante debe evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de una biopsia hepática, indicando su realización de manera individualizada⁽¹⁷⁾.

Pruebas no invasivas para la evaluación de fibrosis hepática

A pesar que la biopsia hepática es el método de elección para establecer el grado de fibrosis, los errores de muestreo, la variabilidad entre los observadores y los riesgos de procedimiento sustentan la necesidad de conocer el estadio de la fibrosis con métodos no invasivos.

Existen distintos tipos de marcadores no invasivos séricos que se utilizan para estimar el grado de fibrosis en el hígado; algunos se basan en pruebas de laboratorio estándar y otros en el proceso de fibrogénesis. Usando varios modelos estadísticos y algoritmos matemáticos, estos parámetros se seleccionan por tener las mejores oportunidades de detección, estadiaje y estimación del grado de fibrosis⁽¹⁸⁾. En ocasiones se asocian a características como son la edad o el índice de masa corporal. Ejemplo de ello son:

APRI: AST, plaquetas

- **Índice de Forns:** Edad, GGT, colesterol y plaquetas
- **NAFLD fibrosis score:** Edad, IMC, ALT, AST, plaquetas, Albumina y resistencia a la insulina
- **Fibrotest:** GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A 1, α -2-macroglobulina

La elastografía es un método de imagen que mide la dureza del hígado, siendo la prueba con mayor validación la elastografía de transición o Fibroscan expresada en kilopascales (kPa). Los resultados son menos confiables en pacientes con pared torácica gruesa, congestión hepática de origen cardíaco y exacerbaciones de hepatitis. El método identifica aproximadamente al 85% de los pacientes con signos histológicos de cirrosis hepática con un corte entre 14 y 15 kPa⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIÓN

La hipertransaminasemia es un hallazgo común en la práctica clínica diaria. Desafortunadamente no hay datos disponibles sobre costo efectividad de la evaluación de estos pacientes. Si la historia y el examen físico no sugieren la causa se debe iniciar una racional evaluación sistemática que evite exámenes innecesarios y costosos (Fig 2)⁽²⁰⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Pratt DS, Kaplan MM.** Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Eng J Med* 2000;342: 17:1266-1271.
2. **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(1): 76-82.
3. **Nathwani RA, Pais S, Renoylds TB, Kaplowitz N.** Serum alanine amino transferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology* 2005;41:380-382.
4. **Ioannou GN.** Implications of elevated serum alanine aminotransferase levels: think outside the liver. *Gastroenterology* 2008;135:1851.
5. **Siest G, Schiele F, Galteau MM, Panek E, Steinmetz J, Fagnani F, et al.** Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. *Clin Chem* 1975; 21:1077-1087.
6. **Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, et al.** Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995;109:1295-1300.
7. **Green RM, Flamm S.** AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1367-1384.
8. **Minuk GY.** Canadian association of gastroenterology practice guidelines: evaluation of abnormal liver enzyme tests. *Canadian Journal of Gastroenterology* 1998;12:6:417-421.
9. **Kaplan MM.** Approach to the patient with abnormal liver function tests. *Up To Date* 2010.
10. **Torres DM, Harrison SA.** Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1682-1698.
11. **Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, et al.** University of Naples Federico II, Italy. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Dig Liver Dis*. 2008;40(7):585-598.
12. **Navarro VJ, Senior JR.** Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354(7):731-739
13. **Lazo M, Selvin E, Clark JM.** Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Int Med* 2008;148(5):348-352.
14. **Clark JM, Brancati FL, Diehl AM.** The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960-967.
15. **Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M.** "Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients", *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94(10):3010-3014.
16. **American Gastroenterological Association medical position statement:** evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1364-1366.
17. **Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al.** Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 6, 1286-1292.
18. **Manning DS, Afdhal NH.** Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:1670-81.
19. **EASL.** Guía de práctica clínica EASL-ALEH: Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. *J Hepatol* 2015(63);237-264.
20. **Said A.** Al-Busafi and Nir Hilzenrat. Mild Hypertransaminasemia in Primary Care. *ISRN Hepatology* 2013:1-7.