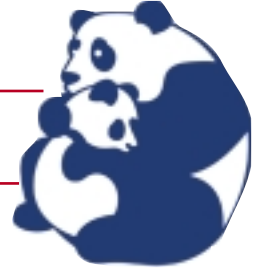


Revisión teórica



El paciente con transaminasas altas

El paciente con transaminasas altas

Introducción

La evaluación de pacientes con elevación de las transaminasas es un problema habitual en la práctica clínica, tanto del médico de atención primaria como del digestólogo. Muchos de estos casos se detectan de manera accidental, en pacientes sin síntomas de enfermedad hepática o biliar, en la analítica solicitada por otros motivos, como, por ejemplo, estudio preoperatorio, donaciones sanguíneas o “revisiones médicas”. Recientemente se ha comunicado que las alteraciones hepáticas no son correctamente evaluadas en Atención Primaria. En muchas ocasiones porque su médico pensó que el consumo de alcohol era la causa de las alteraciones, sin realizar ninguna investigación (debemos recordar que los pacientes alcohólicos tienen con más frecuencia hepatitis B y C), y en otras (hasta un 20%) porque ni siquiera fueron evaluadas.

Las transaminasas son enzimas que catalizan la transferencia reversible de un grupo amino entre un aminoácido y un cetoácido. Esta función es esencial para la producción de los aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas en el hígado. La *aspartato aminotransferasa* (= AST = glutámico oxalacético transaminasa = GOT) se localiza sobre todo en la mitocondria y está presente en otros órganos, además del hígado, como son, en orden de frecuencia, el miocardio, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos. Por el contrario, la *alanina aminotransferasa* (= ALT = glutámico pirúvico transaminasa = GPT) se localiza fundamentalmente a nivel citosólico en el hepatocito, lo que explica su mayor especificidad.

Ambas están presentes en suero en concentraciones inferiores a 30-40 UI/l, aunque el valor considerado como normal varía entre laboratorios, y se debería ajustar según sexo e índice corporal, presentando también algunas diferencias étnicas. La elevación plasmática de las transaminasas es un indicador sensible de daño hepatocelular, aunque no específico. Prácticamente cualquier enfermedad hepática que comporte un daño necroinflamatorio puede ser la causa. El aumento de transaminasas en sangre aparece cuando existe daño de la membrana celular y no siempre requiere la necrosis de los hepatocitos. De hecho, hay escasa correlación entre el daño celular hepático y el grado de elevación de las transaminasas. Además, enfermedades no hepáticas también pueden ocasionar la elevación, aguda o crónica, de las cifras de transaminasas, sobre todo de la AST. Es el caso, por ejemplo, de procesos musculares como distrofias, polimiositis o traumatismos,

o el infarto agudo de miocardio, incluso cuadros muy banales, tales como un proceso gripal, pueden producir elevaciones transitorias de las transaminasas. Es importante recordar que la *elevación* de un parámetro de laboratorio la definimos en función de criterios estadísticos que establecen la normalidad. Esto es, se define como *normal* el rango que incluye a la media de la determinación de un parámetro concreto en grupo de personas sanas, ± 2 desviaciones estándares. Por lo tanto, el 2,5% de las personas sanas de ese grupo tendrán dicha determinación, en este caso las transaminasas, por encima del rango que consideraremos normal.

Pruebas de función hepática

Valorar sólo las transaminasas como indicador de enfermedad hepática no sería correcto, pues existen otras determinaciones que pueden alterarse junto con las transaminasas. Se trata de las llamadas *pruebas de función hepática* (denominación incorrecta porque muchas de ellas no reflejan realmente el funcionamiento del hígado), que incluyen bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), albúmina y estudio de coagulación, fundamentalmente.

La función hepática se valora mejor con la determinación del tiempo o actividad de la protrombina. El hígado sintetiza la mayoría de los factores de la coagulación, cinco de los cuales están implicados en el tiempo de la protrombina. Éste también se alargará en pacientes con colostasis crónica cuando exista malabsorción de la vitamina K, necesaria para la síntesis de esos factores. La albúmina plasmática también refleja la función de síntesis hepática, aunque su vida media larga limita su utilidad en lesiones hepáticas agudas. La combinación de estos dos parámetros analíticos, junto con la bilirrubina y la presencia o no de ascitis y encefalopatía, estima la función hepática, constituyendo la llamada clasificación de Child Pugh (tabla I).

La FA y la GGT, además de la bilirrubina, reflejan fundamentalmente la formación y excreción de la bilis. La elevación de la FA superior a tres veces el valor normal, acompañada del ascenso de la GGT, y habitualmente de hiperbilirrubinemia (*patrón de colostasis*), suele reflejar un bloqueo total o parcial del flujo de bilis, que obliga a descartar enfermedades colostáticas intra y extrahepáticas (tabla II). El denominado *patrón de colostasis disociada* (elevación importante de FA y GGT con bilirrubina normal) suele reflejar bien la existencia de un bloqueo parcial del flujo de la bilis, ocasio-



TABLA I. CLASIFICACIÓN DE CHILD PUGH DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Puntos	1	2	3
Albúmina (g/dl)	3,5	3,0-3,5	3
Bilirrubina (mg/dl)	2	2-3	3
TP (%)	50	30-50	30
Ascitis	No	Controlable	No controlable
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

Child A: 5-6 puntos; Child B: 7-9 puntos; Child C: 10-15 puntos.

TABLA II. PATRONES DE COLOSTASIS Y DE CITOLISIS

Prueba	Obstr. completa	Obstr. incompleta	Disociada
GOT/GPT	x 1-5	x 1-5	x 1-3
FA	z 2-20	x 2-10	x 1-20
Bil	x 1-30	x 1-5	x 1-5
TP	↓, tras vit. K ↑	↓, tras vit. K ↑	Normal
Albúmina	N	N	N

Prueba	Isquemia/drogas	Virus	Alcohol
GOT/GPT	x 50-100	x 5-50	x 2-5
FA	x 1-3	x 1-3	x 1-10
Bil	x 1-5	x 1-30	x 1-30
TP	Prolongado	Prolongado	Prolongado
Albúmina	↓	↓	↓

nado por enfermedades de las vías biliares: coledocolitiasis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria; o la posibilidad de un proceso expansivo intrahepático. El estudio de estas enfermedades requiere una evaluación específica, que excede los propósitos de este trabajo.

Actitud ante el paciente con transaminasas elevadas

La elevación de transaminasas es un proceso muy inespecífico que puede ocurrir en casi todas las enfermedades hepáticas y en numerosas extrahepáticas. Sistematizar la actitud ante su elevación es muy complicado. A la hora de evaluar a estos enfermos, hemos de tener en cuenta las siguientes circunstancias:

- ¿El paciente está asintomático o tiene síntomas leves?
- ¿Se acompaña de ictericia?
- ¿Aparece en un paciente con consumo de alcohol o fármacos?
- ¿Presenta enfermedades sistémicas asociadas?

Otros aspectos como el grado de elevación y su duración son muy importantes. Indudablemente, la realización cuidadosa de una historia clínica dirigida, sin olvidar antecedentes epidemiológicos personales y familiares, actividades de riesgo, síntomas actuales y una correcta exploración física, constituye el primer eslabón sin el cual no se deberían interpretar las alteraciones analíticas.

En la práctica clínica, teniendo en cuenta el contexto clínico, las alteraciones analíticas asociadas y fundamentalmente la magnitud y duración de la hipertransaminasemia, podemos distinguir dos situaciones diferentes con implicaciones etiológicas y de manejo propias.

Hipertransaminasemia por encima de 10 veces su valor normal

La elevación marcada de las transaminasas denota la existencia de inflamación y necrosis hepática aguda, habitualmente de duración inferior a 3-6 meses. Por ello, aunque no sea estrictamente cierto (procesos que posteriormente cronificarán pueden debutar así), solemos utilizar el término *hepatitis aguda* para referirnos a ella. Aunque existen otras causas menos frecuentes, entre las que se encuentran exacerbaciones



de procesos crónicos (tabla III), cuando la ALT es superior a 1.000 UI/l, casi con toda seguridad nos encontramos ante una de las tres situaciones siguientes:

- Hepatitis aguda viral (virus A, B y C, fundamentalmente).
- Hepatitis por fármacos o tóxicos.
- Hepatitis isquémica (fallo cardiocirculatorio agudo).

Estos pacientes suelen presentar síntomas, aunque no siempre es así, y en la anamnesis debemos investigar específicamente aquellas circunstancias que puedan sugerirnos la etiología. La realización de viajes a zonas endémicas, el contacto con otras personas afectas, la promiscuidad sexual, el uso de drogas vía intravenosa o la hospitalización reciente apuntarían hacia un origen viral. La hepatitis A es más propia de personas jóvenes, aunque hoy en día se está produciendo un cambio evidente en su epidemiología, y es posible en personas adultas. La hepatitis B es más frecuente en sujetos adictos a drogas vía parenteral, pacientes politransfundidos, personal sanitario, compañeros sexuales de portadores del virus, e hijos de madres portadoras VHB. La hepatitis C es una causa frecuente de hepatitis aguda, pero raramente se diagnostica en esta fase.

TABLA III. CAUSAS DE HIPERTRANSAMINASEMIA AGUDA

- Virus A, B y C
- Fármacos/tóxicos
- Alcohol
- Hepatitis isquémica (Budd-Chiari, insuficiencia cardíaca, hipotensión, sepsis)
- Colangitis
- Enfermedad de Wilson (< de 40 años)
- Hepatitis autoinmune
- Hepatitis por CMV, VEB, VHS.
- Hepatitis por gérmenes infrecuentes (*Brucella*, *Leptospira*, fiebre Q...)

CMV: citomegalovirus.
VEB: virus de Epstein-Barr.
VHS: virus herpes simple.

También debemos preguntar por la toma de fármacos (dosis y periodos exactos de administración), y de productos de herboristería utilizados por el enfermo. Prácticamente, cualquier fármaco prescrito es capaz de producir hepatotoxicidad, así como muchos productos fitoterapéuticos (ésta es una causa crecientemente reconocida de hepatotoxicidad). La cocaína y otras drogas, como el éxtasis, muy empleado actualmente por su bajo precio y fama de inocuidad, son también causa de hepatitis aguda. La *hepatitis tóxica o medicamentosa* es la segunda causa de hepatitis aguda, y la sospecha clínica, seguida de la retirada del agente supuestamente responsable, es crucial.

En el contexto del paciente con cuadro previo de hipotensión, sepsis, golpe de calor o insuficiencia cardiaca, debemos considerar la posibilidad de *hepatitis isquémica*. Suele producir una gran elevación de las transaminasas, y también de la LDH.

Otras causas de hepatitis aguda son la *hepatitis aguda alcohólica* (no suelen elevarse tanto las transaminasas), otras *hepatitis por virus no hepatotrópicos* (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o virus del herpes simple), necrosis hepatocelular en la fase inicial de procesos colestásicos (coledocolitiasis, etc.), enfermedades hepáticas crónicas que pueden debutar como hepatitis aguda (hepatitis autoinmune o enfermedad de Wilson), e infecciones hepáticas por gérmenes menos frecuentes (*Brucella*, *Leptospira*, *Coxiella burnetti* (fiebre Q), etc.).

¿Qué actitud debemos adoptar ante esta situación?

Deberemos considerar en primer lugar la posibilidad de ingesta de fármacos o alcohol y la etiología vírica (tabla III). Para ello, solicitaremos los marcadores serológicos de infección viral por virus hepatotrópicos clásicos (anticuerpo anti-VHA IgM, HBs Ag, anticuerpo anti-HBc IgM y anticuerpo anti-VHC) (fig. 1). Si éstos son negativos y se excluye razonablemente la etiología enólica y toxicomedicamentosa, ampliaremos el estudio para descartar causas más infrecuentes de hepatitis aguda, enfermedades hepáticas crónicas que puedan debutar como una hepatitis aguda (sobre todo hepatitis autoinmune o enfermedad de Wilson) e incluso patología biliar, por lo que indicaremos una ecografía abdominal (fig. 1). Para evitar falsos negativos ocasionados por los periodos ventana, repetiremos los marcadores virales tras 6-8 semanas.

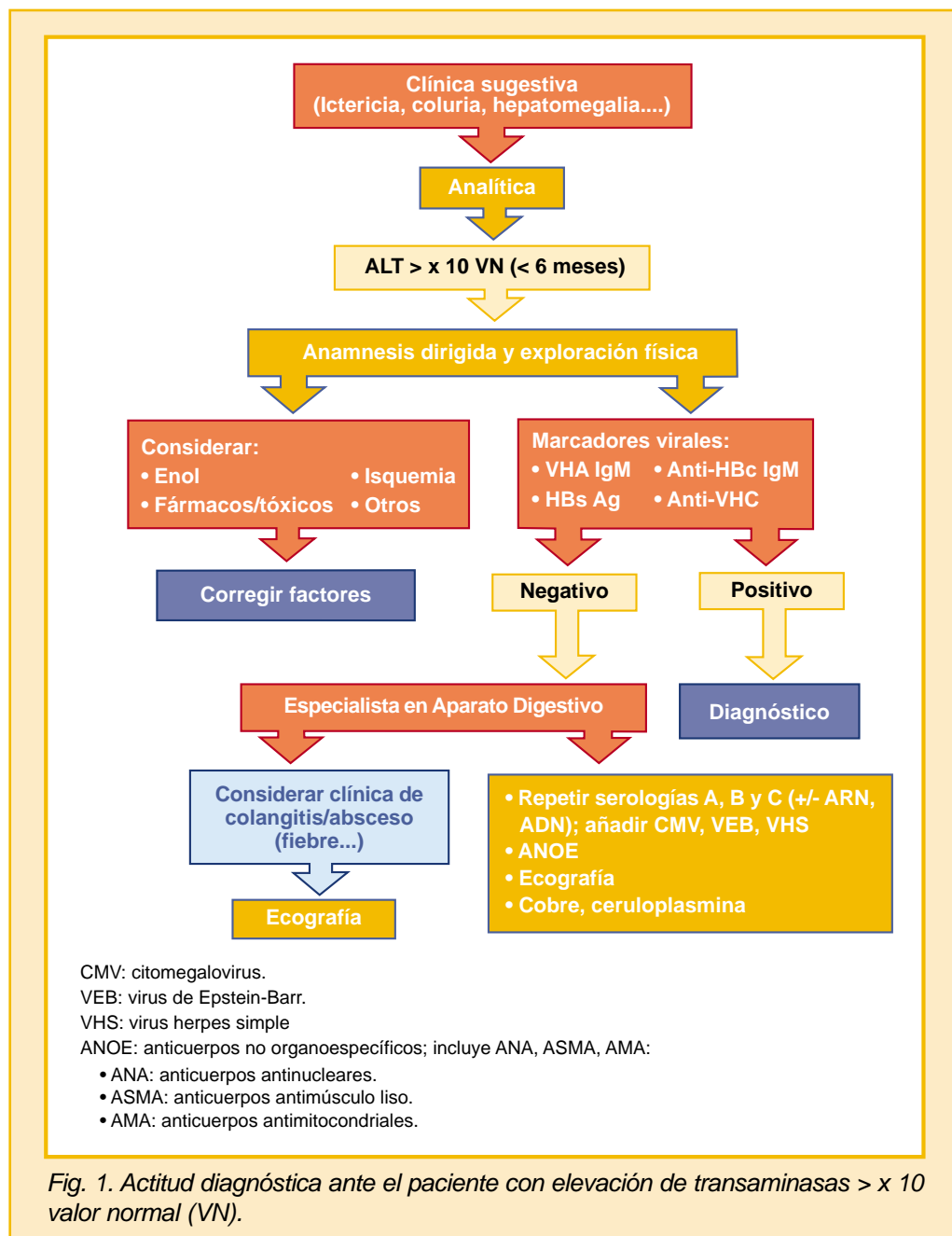


Fig. 1. Actitud diagnóstica ante el paciente con elevación de transaminasas > x 10 valor normal (VN).

¿Cuándo debemos remitir estos pacientes a un centro especializado? (tabla IV)

Habitualmente, los pacientes con hepatitis aguda pueden y deben ser manejados en los centros de salud. No suelen requerir ingreso hospitalario y sólo deben ser derivados al especialista en casos concretos:

- Sospecha de fallo hepático agudo (encefalopatía, ascitis, alargamiento de tiempo o actividad de protrombina o hipoalbuminemia).
- Diagnóstico incierto y manejo de hepatopatía poco frecuente, necesidad de metodología diagnóstica hospitalaria (biopsia hepática).

Elevación de las transaminasas inferior a 10 veces el valor normal

Actualmente, la automatización de las pruebas de laboratorio en las revisiones de salud anuales hace que se diagnostiquen con frecuencia elevaciones de transaminasas en pacientes asintomáticos; por ello es la situación más frecuente en la práctica clínica. Suelen tener una duración más prolongada, superior a seis meses, por lo que también se denominan *hipertransaminasemias prolongadas*. Muchas son las causas posibles (tabla V); en especial, el abuso de alcohol, la esteatosis y la hepatitis por el virus C, y es muy importante considerar el contexto en el que se presentan:

- Hallazgo accidental en paciente asintomático (analítica rutinaria de empresa, donación sanguínea, estudio preoperatorio, etc.).

TABLA IV. INDICACIONES DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA DEL PACIENTE CON TRANSAMINASAS ELEVADAS

- Fallo hepático agudo
- Diagnóstico de hepatopatía de etiología poco frecuente
- Posibilidad de instaurar tratamiento específico: antivirales
- Evaluación de la gravedad de la hepatopatía crónica: trasplante


TABLA V. CAUSAS DE HIPERTRANSAMINASEMIA PROLONGADA

Causas hepáticas	Causas no hepáticas
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de alcohol • Fármacos • Hepatitis crónica B y C • Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica • Hepatitis autoinmune • Hemocromatosis • Enfermedad de Wilson (menores de 40 años) • Déficit de alfa₁-antitripsina 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad celiaca • Enfermedades hereditarias del músculo • Enfermedades musculares adquiridas • Ejercicio extenuante • Patología tiroidea y suprarrenal • Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

- Consumo excesivo de alcohol.
- Tratamiento concomitante con fármacos o productos de herboristería.
- Historia previa de transfusión de hemoderivados (sobre todo anterior a 1991), adición a drogas vía parenteral, promiscuidad sexual.
- Enfermedades asociadas o historia familiar de hepatopatía.

Como en el caso anterior, una adecuada historia clínica nos ayudará a orientar el proceso, optimizando la evaluación diagnóstica.

La situación clínica más habitual es la elevación de transaminasas descubierta de forma casual en un paciente asintomático. En este caso, nuestro primer paso será confirmar su persistencia pasadas 6-8 semanas (fig. 2), ya que muchos episodios de aumento de transaminasas (en torno al 30-40%) se normalizan en un segundo control. Si el paciente es obeso o reconoce la ingesta enólica, indicaremos la pérdida ponderal o la abstinencia, respectivamente, durante ese periodo. Asimismo, si existe relación temporal entre las alteraciones analíticas y algún tratamiento farmacológico, éste debe ser retirado siempre que sea posible.

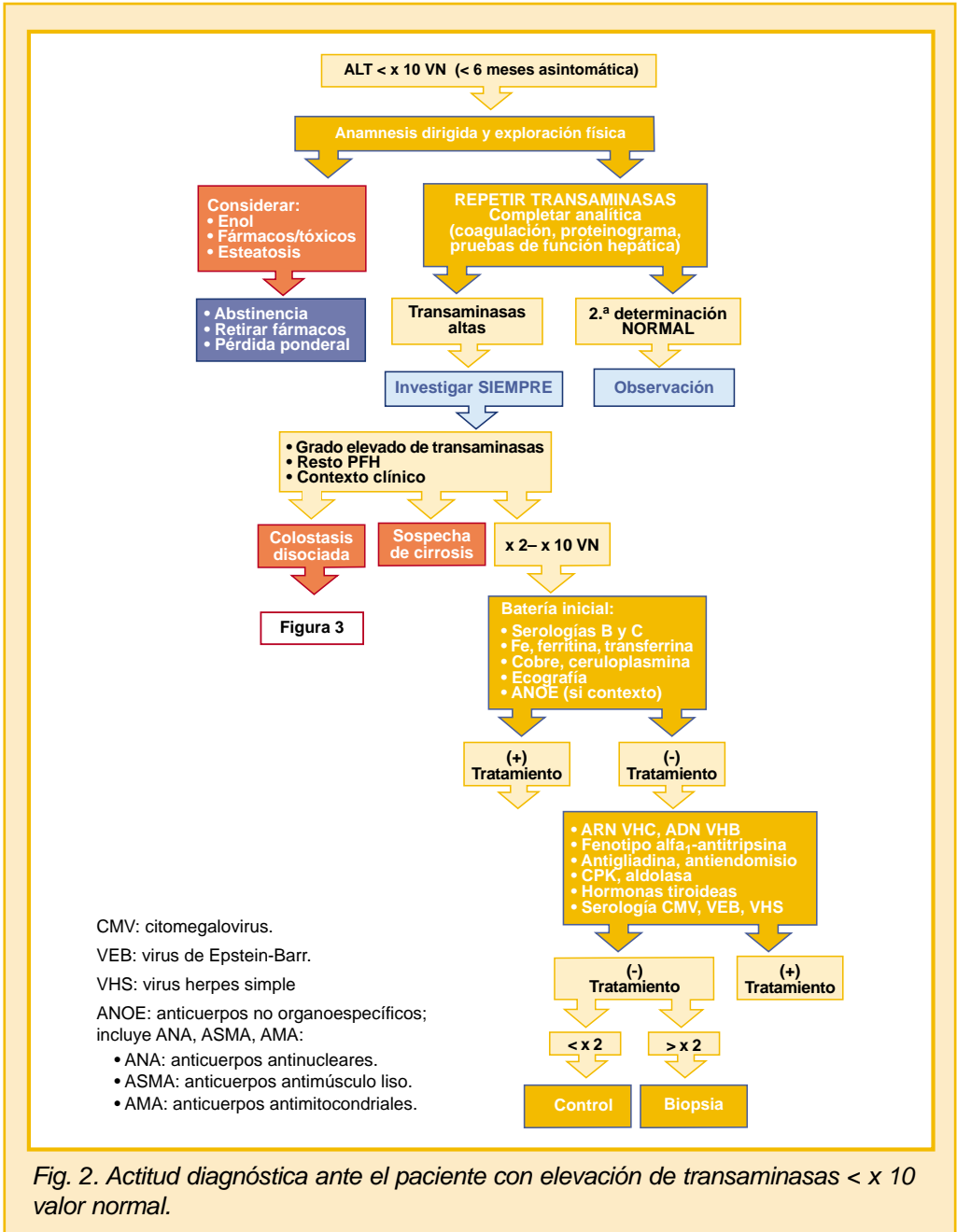


Fig. 2. Actitud diagnóstica ante el paciente con elevación de transaminasas $< x 10$ valor normal.



Si, por el contrario, las alteraciones analíticas persisten en el nuevo control analítico, es necesario iniciar una investigación sistematizada de las distintas causas, ya que algunas son potencialmente graves y tienen tratamiento eficaz (fig. 2). Además de la analítica sanguínea general, que debe incluir la bilirrubina (total y fracciones directa e indirecta), GGT, FA, glucemia, colesterol y triglicéridos, hemograma, tiempo de protrombina, proteinograma y determinación de inmunoglobulinas, solicitaremos marcadores de infección viral crónica (virus B, C), hierro, ferritina y transferrina plasmáticos y, en pacientes menores de 40 años, ceruloplasmina (tabla VI, tests iniciales). La realización en este primer momento de todas estas determinaciones analíticas parece la actitud más coste-efectiva, a no ser que la historia clínica apunte a un claro agente causal (alcohol, por ejemplo). Es también imprescindible la realización de una ecografía abdominal. Con estos datos obtendremos una información muy aproximada de lo que le sucede a nuestro paciente.

¿Cuáles son las causas más frecuentes de hipertransaminasemia prolongada? (tabla V)

La etiología de la elevación de las transaminasas varía mucho según la población-objeto estudiada. Los estudios en donantes de sangre con transaminasas altas apuntan al alcohol como primera causa (48%), seguido de la esteatosis hepática (22%) y de la hepatitis C (17%). Es decir, un grupo muy importante (70%) tiene causas metabólicas que se corrigen con suprimir el alcohol o cambiar la dieta. Vamos a revisar las más frecuentes.

Consumo de alcohol

La sospecha de enfermedad hepática por consumo de alcohol es a veces muy difícil ya que muchos pacientes, sobre todo mujeres, lo ocultan. Algunos datos analíticos apoyan su diagnóstico, sobre todo el cociente GOT/GPT > 2 (se cumple en más del 90% de la patología hepática asociada a alcohol). La magnitud de la elevación de las transaminasas es característica (no suele superar 5-7 veces el valor normal); y otros datos, como el aumento concomitante de GGT o volumen corpuscular medio, también lo apoyan. No obstante, en los pacientes con patología relacionada con el alcohol, siempre se deben investigar otros factores, sobre todo los marcadores del virus de la hepatitis B y C, por la prevalencia aumentada que tienen en estos enfermos.

TABLA VI. PRUEBAS DE LABORATORIO QUE PUEDEN IDENTIFICAR LA CAUSA DE LA HIPERTRANSAMINEMIA

Prueba	Diagnóstico
Iniciales	
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-VHC • HbsAg, anti-HBc, anti-HBs • Hierro, ferritina y transferrina • Ceruloplasmina • Electroforesis proteínas suero 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección crónica por VHC • HBs Ag indica infección crónica VHB • La sobrecarga de hierro indica hemocromatosis • Sugiere enfermedad de Wilson (valores bajos) • HAI si hipergammaglobulinemia • Déficit alfa₁-antitripsina si disminución de banda alfa₁
Otros tests no iniciales	
<ul style="list-style-type: none"> • ARN VHC, ADN VHB • Autoanticuerpos (ANA, ASMA, Anti-LKM, AMA) • Fenotipo alfa₁ • AC antiendomiso y antigliadina • Creatincinasa y aldolasa • Hormonas tiroideas • Cortisol • Porfirinas en orina de 24 horas • Serología CMV, VEB, VHS 	<ul style="list-style-type: none"> • Traduce infección y hepatitis crónica VHC o VHB • Hepatitis autoinmune • Fenotipo ZZ • Sospecha de celiaca • Enfermedad muscular • Hiper o hipotiroidismo • Patología suprarrenal • Porfirias hepáticas • Infección por virus hepatotrópicos no clásicos
<p>HAI: hepatitis antoinmune. ANA: anticuerpos antinucleares. ASMA: anticuerpos antimúsculo liso. Anti-LKM: anticuerpos contra hígado y riñón.</p>	<p>AMA: anticuerpos antimitocondriales. CMV: citomegalovirus. VEB: virus de Epstein-Barr. VHS: virus herpes simple.</p>



Esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica

La esteatosis se caracteriza por la presencia de valores elevados de transaminasas (inferiores a cuatro veces), con una relación GOT/GPT < de 1:1. También pueden coexistir otras anormalidades analíticas, como hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, con o sin glucemia elevada. El diagnóstico de esteatosis se puede sugerir por los hallazgos de la ecografía: hiperrefringencia del parénquima hepático; y no suele ser necesaria la realización de una biopsia hepática. Por el contrario, el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica exige la realización de la biopsia hepática, que mostrará la presencia de necrosis inflamatoria, fibrosis pericentral e incluso cuerpos de Mallory. La esteatosis hepática simple acompaña tanto a la ingesta enólica como a otros trastornos, especialmente metabólicos, como la obesidad y diabetes mellitus, de evolución habitualmente favorable y pronóstico excelente. En cambio, la esteatohepatitis no alcohólica puede tener una evolución muy distinta, pudiendo progresar la lesión histológica hepática hasta incluso una cirrosis. Clínicamente es indistinguible de la esteatosis, por lo que sólo en la biopsia se pueden diferenciar.

Hepatitis crónica vírica

La infección por el virus de la hepatitis C es la causa más frecuente de hepatitis crónica viral. Su presencia es elevada en pacientes con antecedentes de exposición parenteral al virus: transfusiones, adictos actuales o previos a drogas por vía parenteral, hemofílicos, pacientes en diálisis. La presencia de anticuerpos positivos junto con factores de riesgo suele ser suficiente para su diagnóstico (tabla VI). Habitualmente cursa de forma silente durante años. En la actualidad, se conocen ciertos factores que se asocian a peor pronóstico en los pacientes con infección por virus C: edad de adquisición de la infección por encima de los 45 años, consumo concomitante de alcohol y presencia de fibrosis en la biopsia.

El uso del tratamiento combinado de interferón con ribavirina ha determinado que un mayor número de pacientes respondan de forma completa al tratamiento. Sin embargo, los efectos secundarios del mismo y su elevado coste hacen que las indicaciones deban ser individualizadas. Recientemente, se ha comunicado que una nueva formulación del interferón (pegilado) permite su administración en una única dosis semanal con resultados prometedores. Este fármaco estará comercializado en España durante el año 2001.

La presencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en la sangre (= antígeno Australia = HBs Ag) junto con aumento de las transaminasas indica la existencia de infección crónica por el VHB. Por el contrario, la positividad del anticuerpo de superficie (anti-HBs) o del anticuerpo contra el core (anti-HBc) indica que se ha pasado la infección y obliga a investigar otras causas de la elevación de las transaminasas. En una segunda fase se determinarán marcadores más específicos de replicación viral (HBe Ag y ADN-VHB), si bien estos marcadores hay que reservarlos para la atención especializada.

Dado que los portadores VHB pueden contagiar a sus contactos, se deben realizar medidas profilácticas, siendo la vacuna la principal herramienta.

Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética muy frecuente caracterizada por depósito de hierro en distintos órganos, consecuencia de un trastorno en la absorción intestinal de hierro. La detección de un valor de saturación de transferrina > 45% hace sospechar su presencia. Actualmente es posible una prueba genética para identificar la mutación del gen *hfe* (C282Y), responsable en muchas ocasiones de la enfermedad. En los casos de enfermedad hepática crónica, es necesaria la biopsia hepática y la cuantificación de hierro.

Hepatitis autoinmune (HAI)

Afecta principalmente a pacientes jóvenes, sobre todo mujeres. Analíticamente, se caracteriza por la presencia de transaminasas elevadas e hipergammaglobulinemia, junto con la negatividad de marcadores de infección viral y la presencia de autoanticuerpos no organoespecíficos: anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA), antimitocondriales (AMA) y antimicrosomales hepatorenales (LKM-1). El diagnóstico se confirma mediante la biopsia hepática.

Fármacos

La toma de fármacos es otra de las causas frecuentes de alteración en la analítica hepática y siempre debe ser considerada. La relación temporal con el medicamento,



la mejoría al suspenderlo y la negatividad del resto de etiologías nos proporcionarán habitualmente el diagnóstico.

Enfermedad de Wilson y déficit de alfa₁-antitripsina

Una causa infrecuente de hipertransaminasemia es la enfermedad de Wilson. Se trata de un trastorno hereditario del metabolismo del cobre que produce un acúmulo del mismo a nivel hepático. Suele debutar entre los 5 y los 25 años, pero puede retrasarse hasta los 40 años. La presencia de un nivel de ceruloplasmina bajo (< 20 mg/dl) hace sospechar su presencia, si bien puede estar disminuida en pacientes heterocigotos, con insuficiencia hepática o malnutrición.

El *déficit de alfa₁-antitripsina* es una causa infrecuente de hepatopatía crónica en adultos. La electroforesis de las proteínas plasmáticas sugiere el diagnóstico, aunque es posible la existencia de falsos negativos, y en estos casos la determinación del fenotipo será definitiva.

Hipertransaminasemia asociada a colostasis

La presencia de colostasis importante en la analítica, con un aumento de la GGT y de la fosfatasa alcalina por encima de tres veces su valor normal, obliga a descartar en primer lugar causas obstructivas, mediante la realización de una ecografía abdominal, para excluir dilatación de las vías biliares. Si ésta es normal y persiste alta sospecha de enfermedad de las vías biliares, indicaremos una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o una colangiorresonancia magnética nuclear. Si no es así, debemos excluir causas parenquimatosas, sobre todo cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante, mediante la determinación de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), y, en algunos casos, mediante una biopsia hepática. El estudio de estas enfermedades requiere una evaluación específica, que excede los propósitos de este trabajo. Un breve esquema de la evaluación de esta situación se expresa en la figura 3.

Y si todo esto es negativo, ¿qué debemos hacer?

Cuando tras esta evaluación inicial todavía no dispongamos de un diagnóstico etiológico, ampliaremos el estudio para descartar etiologías más infrecuentes. Debemos

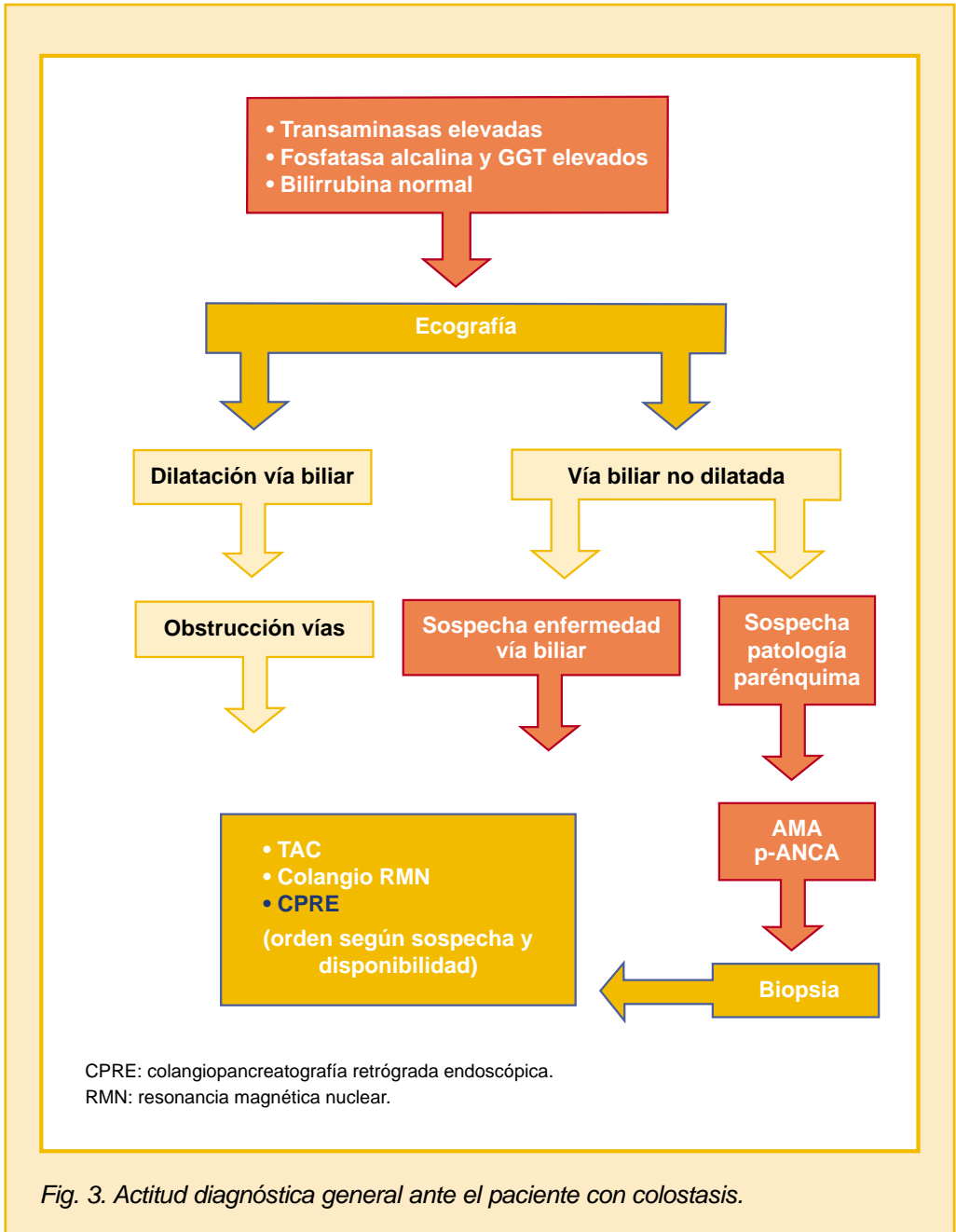


Fig. 3. Actitud diagnóstica general ante el paciente con colostasis.



tener en cuenta que enfermedades no hepáticas pueden ser también la causa, y descartar en estos casos la enfermedad celíaca, la patología muscular y tiroidea e incluso la insuficiencia suprarrenal, que pueden producir aumento de las transaminasas. Solicitaremos (tabla VI, tests no iniciales) anticuerpos antigliadina y antiendomiso, aldolasa y creatinquinasa, hormonas tiroideas y cortisol plasmáticos. También es aconsejable repetir la serología viral, asociando en algunos casos la determinación del ARN-VHC y del ADN-VHB. La determinación del fenotipo del déficit de alfa₁-antitripsina también es recomendable.

Si tras este exhaustivo proceso diagnóstico todavía no conocemos la etiología de la hipertransaminasemia, nuestra actitud dependerá del nivel de elevación de las transaminasas. Si la elevación es inferior a dos veces el valor normal, la actitud más recomendable es el seguimiento clínico y analítico, porque es poco probable que se trate de una enfermedad importante. Sin embargo, si las transaminasas se mantienen elevadas por encima de dos veces su valor normal, está indicada la biopsia hepática, que puede proporcionarnos datos histológicos que orienten sobre la etiología del proceso. La biopsia también es aconsejable en muchos casos con diagnóstico etiológico establecido para evaluar el daño histológico hepático (tabla VII).

La morbilidad y la mortalidad de la biopsia hepática son escasas (0,25-0,35% y 0,015%) en pacientes de bajo riesgo, y nos pueden aportar valiosa información etiológica y pronóstica. No obstante, debemos conocer que en los casos de hipertransaminasemia no aclarada por análisis, la rentabilidad de la biopsia hepática es discutible; en una serie reciente de 81 biopsias de pacientes con hipertransaminasemia de etiología no aclarada mediante analíticas, 41 tenían esteatosis, 26 esteatohepatitis, 4 fibrosis, 2 cirrosis y 8 una biopsia normal.

¿Cuándo debemos remitir estos pacientes a un centro especializado? (tabla III)

Con cierta frecuencia estos pacientes deben ser evaluados por el especialista; las situaciones más frecuentes son:

- Posibilidad de instaurar tratamiento específico; por ejemplo, antivirales.
- Evaluación de la gravedad de una hepatopatía crónica: trasplante hepático.

TABLA VII. INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

- Diagnóstico, estadificación y gradación de la enfermedad hepática por alcohol.
- Diagnóstico de la hepatitis autoinmune.
- Sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.
- Evaluación del paciente con hepatitis crónica VHB o VHC.
- Diagnóstico de hemacromatosis con alteraciones hepáticas; cuantificación del hierro hepático.
- Enfermedad de Wilson, cuantificación de cobre.
- Cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante primaria.
- Toxicidad por fármacos: metrotexate, otros.
- Seguimiento trasplante hepático.
- Evaluación de pacientes con fiebre de origen desconocido.
- Evaluación de pacientes con alteración de las pruebas hepáticas y estudios serológicos y bioquímicos negativos (si transaminasas > x 2 valor normal).

Aunque una revisión sistemática de todas las causas de hipertransaminasemia excede de los propósitos de este capítulo, intentaremos abordar mediante unos casos clínicos las situaciones prácticas más habituales.

En resumen, la evaluación diagnóstica de un paciente con hipertransaminasemia, sobre todo cuando es prolongada, requiere una historia clínica y una exploración precisas, así como el uso racional de las herramientas diagnósticas: bioquímicas, serológicas y pruebas de imagen.



Bibliografía

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342(17): 1266-1271.
2. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasundeban G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-3014.
3. Carreño V. Últimos avances en hepatología. *Hepatología clínica* 1999; 7: 171-206.
4. Tela RM, Scott K. Evaluating asymptomatic patients with abnormal liver functions tests results. *Am Fam Physician* 1996; 53: 2111-2119.
5. Montoro M, Sánchez Tapias. El paciente con hipertransaminasemia: interpretación y actitud a seguir. En: Montoro M (eds.). *Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia*. Barcelona: Edika Med 2001 (en prensa).
6. Rodríguez M, Pérez R. Tratamiento actual de la hepatitis crónica C. *Gastroenterología y hepatología* 2001; 24(suplemento): 51-57.
7. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. En: *Gastrointestinal and Liver Diseases-Sleisenger and Fordtran's*. Ed. Saunders Company 1998; 1112-1122.
8. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *B M J* 2001; 322: 276-278.