

EVALUACIÓN DEL PACIENTE ASINTOMÁTICO CON ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

DR. ROBERTO SEGOVIA M.
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
rsegovia@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La cirrosis hepática (CH) es un trastorno frecuente y con complicaciones que presentan una alta morbi-mortalidad. Está caracterizada por una larga fase preclínica asintomática, que puede requerir de dos décadas o más para el desarrollo de las alteraciones en la arquitectura hepática que conforman el estado cirrótico. La presencia de alteración en las pruebas hepáticas, en ausencia de síntomas y signos de enfermedad hepática, constituye un evento frecuente en la práctica médica general. Requiere de una evaluación clínica completa, con anamnesis dirigida, examen físico y estudios de laboratorio e imagenológicos; si se realizan de manera sistemática cubriendo las causas más frecuentes, su diagnóstico etiológico puede ser adecuadamente efectuado, con las consecuentes implicancias terapéuticas en algunos casos.

En esta revisión se evaluarán los estudios bioquímicos actualmente disponibles para realizar un estudio clínico hepático en un paciente asintomático, su capacidad de discriminación y el estudio etiológico de las enfermedades hepáticas crónicas. Se definen además las potenciales causas hepáticas y extrahepáticas que pueden generar esta alteración.

SUMMARY

Chronic liver diseases are a frequent medical problem and its complications are an important cause of morbidity and mortality. It is characterized by a long preclinical phase and it may take more than two decades for a liver to gain a cirrhotic

architecture. In an asymptomatic patient the abnormal liver-enzyme results is a common medical problem. A good clinical history and physical examination are mandatory. If a systematic approach is adopted covering the most frequent liver disease, the cause is often apparent.

In this review we discuss the battery of liver enzyme tests available in daily clinical practice, their diagnostic accuracy for the detection of liver disease and suggest an approach to abnormal tests in asymptomatic patients. The clinician should be aware of non-hepatic diseases that can cause abnormal liver enzymes.

Key words: Chronic liver disease / diagnosis / liver enzymes.

1.- DEFINICIÓN

La insuficiencia hepática crónica y el hepatocarcinoma, directamente relacionados con el estado de Cirrosis Hepática (CH), son causas importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo. En países occidentales tanto la hepatitis por Virus C como el abuso de alcohol, la obesidad y el síndrome metabólico son las etiologías más importantes de la enfermedad hepática crónica, encontrándose ésta dentro de las 7 primeras causas de mortalidad en Estados Unidos (1).

La cirrosis hepática se caracteriza por presentar una larga fase preclínica, que puede prolongarse por dos o más décadas antes de que se establezca la distorsión en la arquitectura lobulillar con formación de nódulos, que caracteriza el estado de CH. Es por ello que la detección

precoz de las alteraciones en las enzimas hepáticas puede permitir intervenciones terapéuticas para prevenir la progresión de la enfermedad (1, 2).

Por otra parte, los chequeos de salud rutinarios que implican la realización de un perfil bioquímico, constituyen parte habitual de la actividad médica tanto a nivel primario como secundario. Es así cómo los médicos no especialistas se ven enfrentados a manejar resultados anormales de dichas pruebas en pacientes asintomáticos, ya sea relacionados a las Aminotransferasas (Transaminasas) o a elevaciones tanto de Fosfatasa Alcalina (FA) como de Gamaglutamiltransferasa (GGT) (2, 11).

El primer paso que debe realizarse en la evaluación de un paciente asintomático con enzimas hepáticas elevadas es repetir el test para confirmar dicho resultado y definir si esta alteración es consistente con evaluaciones previas o si persistentemente se mantienen en el tiempo (1, 3, 4).

Otro elemento que siempre debe considerarse frente a elevaciones mínimas de enzimas hepáticas (menos de 2 veces el valor normal) es el concepto estadístico de normalidad. El rango normal de un laboratorio para una determinación es el promedio \pm 2 desviaciones estándar de una población normal, lo que significa que se incluye al 95% de los pacientes sanos, quedando fuera de éste un 5% de la población normal y, por tanto, un 2,5% por sobre el límite superior (5-7).

La aminotransferasa ASAT (SGOT) es una enzima ubicua, que se expresa en múltiples sitios (en orden decreciente: hígado, miocardio, músculo estriado, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos). Considerando esto último, pueden existir alteraciones con muestras de laboratorio hemolizadas (2).

Por otro lado existen circunstancias en las que se produce un incremento fisiológico, como ocurre con las FA en el tercer trimestre del embarazo (1,2).

En esta revisión discutiremos la batería de pruebas hepáticas disponibles en la práctica clínica, su capacidad diagnóstica en la detección de enfermedad hepática subyacente y los distintos cuadros que más frecuentemente pueden producirla, sugiriendo una aproximación clínica al manejo del paciente asintomático con enzimas hepáticas anormales.

2.- PREVALENCIA

Los estudios de prevalencia de alteración en las aminotransferasas tienen una gran variabilidad en relación a la etiología, dependiendo de las poblaciones estudiadas y de la meticulosidad de los exámenes empleados para evaluar las posibles causas (2).

Es así como estudios poblacionales de EE.UU. han estimado una prevalencia de hipertransaminasemia que puede llegar a fluctuar entre el 0,5% al 15% (1-7). Las causas más frecuentes observadas son el consumo elevado de alcohol, la obesidad, el virus B o C y elevados porcentajes de saturación de la proteína transportadora de hierro (TIBC), hallazgos que fueron encontrados en un tercio de los casos.

Patt y col, (5) en un reciente estudio demostraron una elevada pre-

valencia de hipertransaminasemia en población norteamericana del 14,9%, que se mantenía elevada luego de excluir aquellos pacientes con ingesta alcohólica excesiva, siendo la principal causa la presencia de esteatohepatitis no alcohólica con asociación a factores metabólicos.

Los estudios clínicos adecuadamente diseñados y que incluyen la realización de biopsia hepática han demostrado que la mayoría de los pacientes asintomáticos con anormalidades persistentes en sus pruebas hepáticas, con ausencia de marcadores bioquímicos o serológicos específicos, corresponden a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la que se ha constituido como principal causa de cirrosis "criptogénica" (1, 4).

3.- AMINOTRANSFERASAS

Las Aminotransferasas están constituidas por la transaminasa oxaloacética (SGOT) o Aspartatoaminotransferasa (ASAT) y la transaminasa pirúvica (SGPT) o Alaninoaminotransferasa (ALAT). Participan en la transferencia de grupos aminos desde esqueletos carbonados.

Las Aminotransferasas son indicadores de injuria hepatocelular. Ambas enzimas pueden ser liberadas cuando existe daño de la membrana celular y para ello no necesariamente se requiere la presencia de necrosis celular (1, 2).

La sensibilidad y especificidad de ALAT para la detección de enfermedad hepática es de alrededor del 83% (1, 2). Por otro lado, la sensibilidad de ASAT es significativamente menor, cerca de un 70%, siendo aún menos específica.

Es importante establecer la relación entre ASAT/ALAT, pues ello puede llevar a una aproximación diagnóstica al cuadro de base. En aquellos procesos hepáticos con daño secundario al alcohol, la relación tiende a ser mayor a 1; es decir, existe un predominio de ASAT. Por el contrario, en aquellos procesos virales y necroinflamatorios como la hepatitis autoinmune, predomina una elevación de ALAT (8).

Cualquier aumento confirmado de aminotransferasas, especialmente ALAT, requiere de una investigación adicional para establecer la enfermedad hepática subyacente.

El siguiente paso, habiendo descartado hemólisis en la muestra, es definir el origen hepático o extrahepático de las Aminotransferasas, en especial frente al aumento de ASAT que, como ya se mencionó, se encuentra presente en distintos órganos y tejidos (1, 2, 10).

Las causas hepáticas deben ser evaluadas con una correcta anamnesis para establecer antecedentes de hepatitis, transfusión de hemoderivados, uso de fármacos, alcohol, drogas, exposición a tóxicos laborales y antecedentes familiares de trastornos hepáticos.

Debe efectuarse una completa historia, en un esfuerzo por identificar la causas más comunes de aumento de aminotransferasas: daño hepático asociado a alcohol, hepatitis crónica por Virus B y C, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis, enfermedad

de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina y causas extrahepáticas como la enfermedad celiaca y trastornos adquiridos o genéticos musculares (Tabla 1).

TABLA 1. CAUSAS DE ELEVACIÓN PERSISTENTE DE AMINOTRANSFERASAS

• CAUSAS HEPÁTICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Fármacos • Hepatitis crónica por Virus B y C • Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica • Hepatitis autoinmune • Hemocromatosis • Enfermedad de Wilson • Déficit de Alfa 1 Antitripsina
• CAUSAS NO HEPÁTICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad celiaca • Trastornos hereditarios musculares • Enfermedades musculares adquiridas • Ejercicio extenuante • Trastornos tiroideos

TABLA 2. ESTUDIOS FRECUENTES EN ESTUDIO DE PACIENTES CON ELEVACIÓN DE AMINOTRANSFERASAS

• TESTS INICIALES
<ul style="list-style-type: none"> • Serología VHC • Antígeno de superficie y anticore total VHB. • Electroforesis de proteínas. Cuantificación IgG. • Screening inmunológico (ANA-AML-AAM). • Cinética de Fe. Ferritina. • Glicemia – Insulina (HOMA). • Perfil lipídico. • Ceruloplasmina (< 40 años).
• TESTS ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> • PCR VHC. Carga viral. Genotipo viral • Ag "e" VHB. Carga viral DNA VHB • Test de tolerancia a la glucosa • Cuantificación Alfa-1-Antitripsina • Acs. Antiendomiso y antitransglutaminasa • Creatinquinasa total y aldona

La Tabla 2 establece los estudios que rutinariamente se establecen para el estudio de estos pacientes.

Causas de elevación de Aminotransferasas:

Abuso de alcohol (Figura 4 muestra la Esteatohepatitis Alcohólica): el diagnóstico puede ser difícil. Está apoyado por la elevación de la relación ASAT/ALAT a 2:1. La disminución de ALAT puede estar relacionada a un déficit asociado a alcohol de 5-fosfato piridoxal. También puede observarse una asociación con la elevación de GGT (1).

Fármacos: requiere una evaluación anamnésica muy cuidadosa dado que cualquier fármaco, incluso aquellos que pudieran no ser considerados

TABLA 3. FÁRMACOS DE USO FRECUENTE CON POTENCIAL COMPROMISO HEPÁTICO (2)

I. FÁRMACOS	
A. Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas sintéticas • Ciprofloxacino • Nitrofurantoína • Ketokonazol, Itraconazol y Fluconazol • Isoniazida
B. Anticonvulsivantes	<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína • Carbamazepina
C. Inhibidores de HMG coA reductasa	<ul style="list-style-type: none"> • Lovastatina • Sinvastatina • Atorvastatina
D. AINE	
E. Sulfonilurea	<ul style="list-style-type: none"> • Glipizide
F. Anticonceptivos orales. TRH.	
II. HIERBAS Y TERAPIAS NATURALES	
• Hierbas chinas:	-Jibuhuan -Ephedora
• Genciana	
• Sena	
• Chaparral	
• Cartilago de tiburón	
III. DROGAS	
• Esteroides anabólicos	
• Cocaína	
• Éxtasis	
• Solventes:	-Neoprén -Cloroformo

como tales por los pacientes, como los anticonceptivos o la terapia de reemplazo hormonal, o aquellos tenidos como inocuos, como los productos naturales, pueden ser los causantes de esta alteración. Los fármacos que más comúnmente están involucrados se describen en la Tabla 3 (2).

Hepatitis viral: la infección por virus C puede ser detectada a través de la determinación serológica con Elisa de 3ª generación, que posee una elevada sensibilidad y especificidad. En el caso de presentar positividad se requieren de estudios de confirmación con PCR o Inmunoblot.

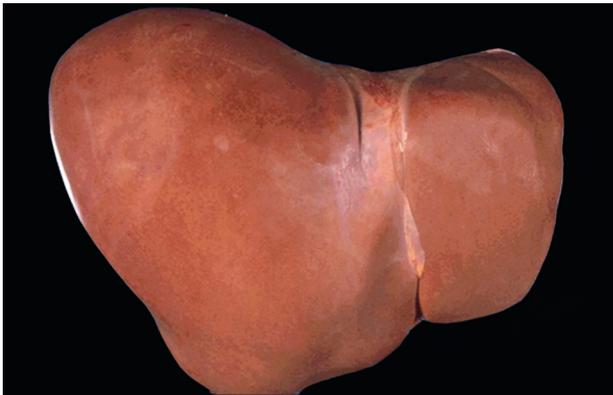


Figura 1: Hígado Normal.



Figura 2: Esteatosis Hepática.



Figura 3: Hemocromatosis Hepática, Pancreática e Hipofisiaria.

En relación al virus B, que es menos prevalente en nuestro medio, se pesquiza con la determinación del antígeno de superficie VHB, anticore VHB, cuya positividad puede motivar estudios adicionales con antígeno "e" del VHB y determinación de la carga viral (12).

Hepatitis autoinmune: se presenta habitualmente en mujeres, con un peak en la adolescencia y en la edad adulta post menopáusica. El diagnóstico se establece con la negatividad de los estudios de otras causas, autoanticuerpos positivos (anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso), aumento tanto de la IgG como de las gammaglobulinas en la electroforesis de proteínas. Finalmente requiere ser confirmado con una biopsia hepática (Figura 5) (13).

Esteatosis y EHNA (Figura 2): están relacionados a la enfermedad hepática por hígado graso (NAFL). Este cuadro habitualmente presenta asociación a factores metabólicos. La elevación de aminotransferasa es habitualmente menor que en otras etiologías, no llegando a ser superior a cuatro veces. Los hallazgos histológicos son similares a los descritos en daño hígato-alcohólico. Los estudios de seguimiento han definido un curso benigno para la esteatosis, sin embargo en la esteatohepatitis se ha establecido el potencial desarrollo de CH (14).

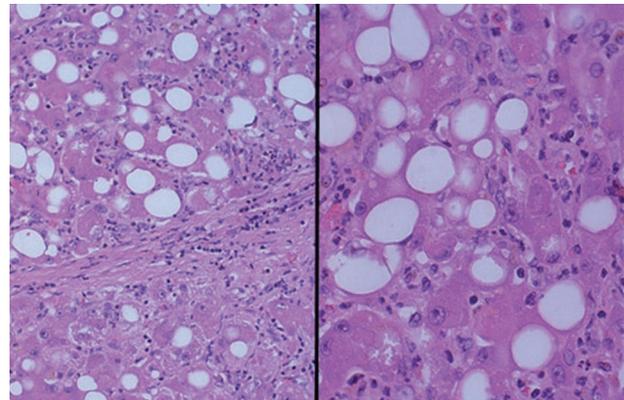


Figura 4: Esteatohepatitis Alcohólica, hallazgos histológicos similares a la Esteatohepatitis no alcohólica.

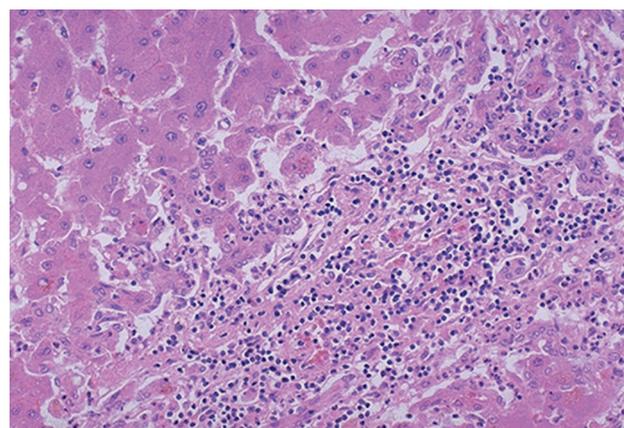


Figura 5: Hepatitis Crónica.

tes, cuyo marcador (gen HFE) actualmente está disponible para el estudio clínico. Como screening es utilizado el porcentaje de saturación de transferrina y los niveles de ferritina (Figuras 3 y 6) (2, 15).

Enfermedad de Wilson: es un desorden genético en la excreción hepática del cobre. Su cuadro clínico se inicia entre los 5 y los 25 años, pero el diagnóstico debe ser considerado hasta los 40 años, por lo cual en pacientes con edades superiores no debiera incluirse en el estudio. En su evaluación se requiere del estudio de ceruloplasmina como marcador serológico (2, 15).

Déficit de Alfa-1-antitripsina: es una causa infrecuente. El diagnóstico se basa en la determinación de alfa-1-antitripsina plasmática y en el hallazgo de gránulos que la contienen a través de tinciones especiales en la biopsia hepática (Figura 7) (2,15).

Causas extrahepáticas: Ellas incluyen trastornos musculares adquiridos, incluyendo el ejercicio extenuante, o genéticos, trastornos tiroideos o enfermedad celíaca. Aproximadamente el 50% de los celíacos cursan con elevación de aminotransferasas, que tienden a normalizarse luego de un período con dieta libre de gluten. Un subgrupo de ellos sin tratamiento dietético puede evolucionar a CH (1, 2).

Las conclusiones de los estudios recientes sugieren que no es necesaria la realización de una biopsia hepática en pacientes asintomáticos y con causas inexplicadas de elevación de ASAT como de ALAT, luego de un meticuloso estudio no invasivo. La probabilidad de encontrar NASH se incrementa con la presencia de factores predisponentes de un síndrome metabólico, como obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina o diabetes mellitus, sobre los cuales se debe intervenir para corregir las subyacentes alteraciones hepáticas (1).

Por otro lado están en desarrollo distintos marcadores serológicos que incluyen un conjunto de pruebas bioquímicas o a un perfil de aminoácidos, como son el Fibrotest o el GlycoCirrhoTest, respectivamente, y que tienen una buena correlación con la presencia de fibrosis y, por ende, con capacidad para diagnosticar un estado de cirrosis. Sin embargo, se requieren futuros estudios para validar estos prometedores resultados preliminares (9).

4.- ELEVACIÓN DE ENZIMAS DE COLESTASIS

Las elevaciones de Fosfatasa Alcalina tienen predominantemente dos orígenes, hepática y ósea, sin embargo existe también producción placentaria e intestinal. Clínicamente su origen puede ser definido a través de electroforesis de isoenzimas de FA, o a través de la determinación complementaria de GGT (1).

El incremento de FA asociado a GGT se correlaciona con un estado de colestasis, habitualmente asociado a un daño del epitelio biliar o a un incremento de la presión intraductal. En estos casos debe definirse su origen intra o extrahepático, donde -además de los elementos clínicos- la ecografía se ha constituido en una herramienta diagnóstica

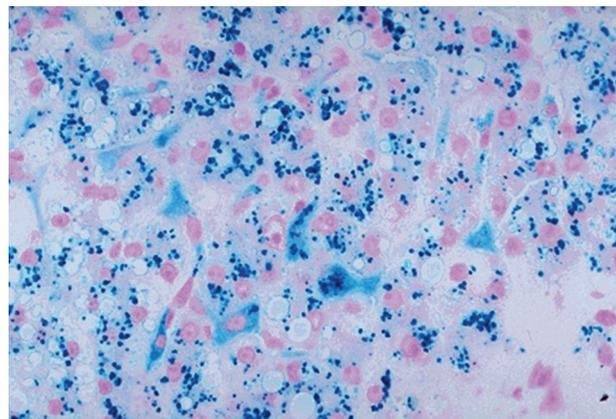


Figura 6: Hemocromatosis Hepática (Tinción con Azul de Pearls).

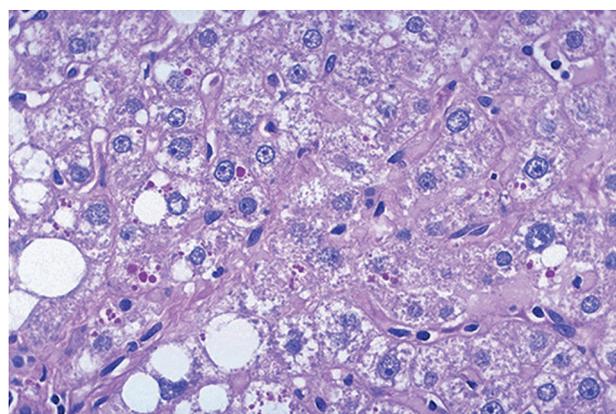


Figura 7: Déficit de Alfa-1-Antitripsina (Tinción de PAS).

fundamental (2).

En los casos de colestasia intrahepática debe estudiarse la posibilidad de cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) o bien el daño por fármacos. También pueden elevarse sus niveles frente a procesos infiltrativos o granulomatosos hepáticos, como se produce en la sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas. La CBP se asocia en un 90% a 95% con la presencia de anticuerpos antimitocondriales y la CEP a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) aunque con menor frecuencia,(1, 2, 10, 11) siendo útil en ésta el estudio de la vía biliar con colangiografía.

Frente a una obstrucción biliar aguda, como ocurre en la colédocolitiasis, se produce una rápida liberación de aminotransferasas desde reservorios intrahepatocitarios. Dada su corta vida media de 1 a 2 días, éstas pueden predominar en los primeros días para posteriormente producirse un incremento más lento de tanto FA como de GGT en respuesta a la colestasia extrahepática de este cuadro, cuyos niveles tienden a mantenerse dada su vida media de más de 4 días. El conocimiento de la cinética enzimática es importante para la correcta interpretación clínica frente a una alteración de enzimas hepáticas, para poder definir

el patrón predominante, ya sea hepatocelular o colestásico (10).

La GGT se encuentra en hepatocitos y conductos biliares. Si bien es un sensible marcador de daño hepatocelular, tiene una baja especificidad. Su elevación puede ser resultante del daño de membranas celulares, regeneración hepática o inducción enzimática, siendo esta última situación la que explica su elevación en casos de consumo alcohólico o con el uso de fármacos inductores enzimáticos como drogas antiepilépticas, entre ellas la fenitoína o la carbamazepina (10, 11).

Su utilidad clínica está relacionada en establecer el origen hepático de la FA frente a cuadros de colestasis o como un marcador de alcoholismo activo (1, 2, 10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Verslype C. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 285-9.
2. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
3. Kundrotas L, Clement D. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2145-50.
4. Skelly M, James P, Ryder S. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
5. Patt C, Yoo H, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath P. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 797-01.
6. Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2867-71.
7. Mathiesen U, Franzen L, Friden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 85-91.
8. Cohen J, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio: an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835-8.
9. Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 2004; 10: 429-34.
10. Limdi J, Hyde G. Evaluation of abnormal liver function tests.

Postgrad Med J 2003; 79: 307-12.

11. Johnston D. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2223-30.
12. Cross T, Antoniadis C, Harrison P. Current and future management of chronic hepatitis C infection. *Postgrad Med J* 2008; 84:172-76.
13. Czaja A. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24: 298-05.
14. Schreuder T, Verwer B, Van Nieuwkerk C, Mulder C. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-86.
15. Taddei T, Mistry, Schilsky M. Inherited metabolic disease of the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 278-86.