

INTRODUCCIÓN

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla en el organismo. Entre sus innumerables funciones se destacan: 1) Almacenamiento de glucógeno; 2) Síntesis de ácidos grasos (AG) y conversión a cetonas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos; 3) Síntesis de proteínas plasmáticas, conversión y desaminación de aminoácidos y formación de urea; 4) Metabolismo y almacén de vitaminas; 5) Síntesis, liberación y degradación factores de coagulación; 6) Catabolismo y excreción de hormonas; 7) Detoxificación de sustancias endógenas (Bilirrubina), bacterias, subproductos y sustancias exógenas (fármacos); 8) Formación de bilis: secretora y excretora; 9) Mantenimiento del balance hidroelectrolítico y 10) Barrera defensiva por medio de células del SRE

En la práctica clínica diaria, las múltiples funciones hepáticas sólo son superadas por los métodos bioquímicos diseñados para examinarlos (Sheila Sherlock). De forma esquemática, las pruebas funcionales hepáticas se pueden dividir en: a) Pruebas que informan sobre posible lesión hepatocelular o citólisis; b) Pruebas relacionadas con el metabolismo de la bilirrubina (captación, conjugación y excreción), así como del éstasis biliar (colestasis); y c) Pruebas que analizan la síntesis hepática de sustancias necesarias para el funcionalismo corporal. Generalmente suelen alterarse varias de estas funciones al mismo tiempo, aunque hay formas aisladas con afectación única.

Entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular o citólisis destacan las transaminasas o aminotransferasas. Éstas representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de

grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutarico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son dos: 1) aspartato-aminotransferasa o transaminasa glutámicooxalacética (AST o GOT) cuya vida media es de 48 horas, y 2) alanino-aminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (ALT o GPT) con una vida media de 18 horas. La ALT es más específica de daño hepático que la AST, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la AST, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos.

La elevación sérica de transaminasas se correlaciona con el vertido a la sangre del contenido enzimático de los hepatocitos afectados, aunque la gradación de la elevación enzimática puede no relacionarse con la gravedad lesional.

Así, pues, se puede considerar la enfermedad hepática como la causa más importante del aumento de la actividad de la ALT y frecuente del aumento de la actividad de la AST.

ACTITUD ANTE UNA HIPERTRANSAMINEMIA

- Ambas enzimas (ALT y AST) están normalmente presentes en bajas concentraciones en el suero, con valores inferiores a 40 U/l, aunque el rango de normalidad varía según laboratorios. La distribución de valores de normalidad no muestra una distribución típica, pero son dibujados con una amplia cola en los niveles más altos (Fig. 1). Así, se consideran patológicos los valores superiores al percentil 97.

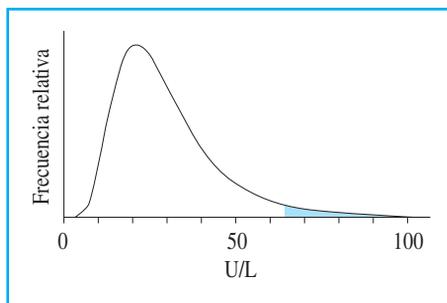


FIGURA 1. Concentraciones normales de transaminasas séricas.

TABLA I. Factores modificadores de la actividad de transaminasas sin existir daño hepático.

1. Momento del día de la extracción
2. Variación entre días
3. Raza/sexo
4. Índice de masa corporal
5. Comidas
6. Ejercicio
7. Hemólisis, anemias hemolíticas
8. Daño muscular
9. Condiciones de almacenamiento
10. Otras: macrotransaminasemia

- Una elevación de transaminasas inferior al doble del límite alto del rango normal debe ser confirmada con otra determinación antes del inicio de cualquier otro estudio complementario, al existir factores (Tabla I) que pueden modificar la actividad enzimática sin que exista lesión hepática.
- Una vez comprobada la hipertransaminemia real, será la anamnesis y una detallada exploración física la que nos ponga en la pista de signos/síntomas de afectación hepática, aunque esta elevación enzimática puede ser la única manifestación de la lesión hepática.
- En primer lugar solicitaremos serología vírica, al ser ésta una de las causas más frecuentes de hepatitis. Se valorarán los virus hepatotropos mayores (A, B, C, D, E, G) y menores (CMV, EBV, herpes, adenovirus, paramyxovirus, parvovirus, etc.). En las Tablas II y III se esquematizan las características de los virus hepatotropos mayores, con especial mención de los antígenos y anticuerpos que serán necesarios para el diagnóstico preciso de la enfermedad.
- Ante una ALT elevada y confirmada, se pondrá en marcha el primer escalón para descartar en especial la afectación por virus hepatitis A, virus de hepatitis B (VHB), y virus hepatitis C (VHC), tras realizar una adecuada historia clínica (con valoración especial de antecedentes familiares y epidemiológicos) y exploración clínica. Opcionalmente se realizará en este estadio una ecografía abdominal, para valorar la morfología hepática y vías biliares.
- El cociente AST/ALT nos podrá orientar sobre una patología determinada según el siguiente esquema:
 - $AST/ALT \leq 1$: Hepatitis vírica.
 - $AST/ALT > 2$: Cirrosis (de cualquier etiología).
 - $AST/ALT > 4$: Sugiere fallo hepático agudo.
- En caso de infección por VHB y VHC nos valdremos de la Figura 2, en orden a definir el estadio de la enfermedad y plantear la actitud diagnósticoterapéutica posterior. Opcionalmente y según las antecedentes habrá que descartar infección concomitante por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Si los marcadores virológicos son negativos la siguiente etiología a descartar será la de lesión hepática por tóxicos o medicamentos (Tabla III y Fig. 3), aunque en estos casos, aparte del valor de los datos anamnésicos obtenidos en la historia clínica, podremos ver la concomitancia con otros datos analíticos de colestasis, alteración del metabolismo de la bilirrubina, etc.
- En la Tabla IV se muestran los principales fármacos que inducen hepato toxicidad ocasionando citólisis hepática, exponiendo un modelo de actuación ante la coexistencia de hipertransaminemia y administración de un posible fármaco hepatotóxico.

TABLA II.

Hepatitis	A	B	C	D	E
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus
Dímetro	27 nm	42 nm	40-60 nm	36 nm	32-34 nm
Ácido nucleico	ADN dote hebra, lineal	ADN doble hebra, circular	ARN simple hebra, lineal	ARN simple hebra, circular	ARN simple hebra, circular
Periodo de incubación (media)	14-45 d (30 d)	30-180 d (70 d)	14-180 d (50 d)	-	14-60 d (40 d)
Transmisión	Sí	No	No	No	Sí
*Fecal-oral					
*Sangre	No	Sí	Sí	Sí	Sí
*Vertical	No	Sí	Sí	Sí	No
*Sexual	No	Sí	Sí	Sí	No
Antígenos	HAAg	HBsAg, HBeAg	-	HDAg	HEAg
Anticuerpos	Anti-HAV IgM	Anti-HBs Anti-HBe Anti-HBc Anti-HBc IgM	Anti-HCV Anti-HBe	Anti-HDV Anti-HCV IgM	Anti-HEV Anti-HDV IgM
Hepatitis fulminante	0,001-0,5%	0,001-1,0%	0,5-1,0%	1,3-2,5%	2% (2,5-?)
Resolución espontánea de hepatitis aguda	> 99%	< 90%	5-15%	50-85%	> 90%
Hepatitis crónica activa	> 0%	> 10%	75-85%	20-50%	? (< 5%)
Cirrosis hepática	> 0,1%	1%	5-30%?	10%?	?
Vacunación activa	Sí	No	No	No	No
Inmunoprofilaxis pasiva	Sí	No	No	No	No

TABLA III. Indicadores serológicos de la hepatitis viral.

Virus	Indicadores	Definición	Método	Significado
VHA	Anti-HVA	Ac totales contra HVA	RIA/ELISA	Infección actual o antigua
	IgM de anti-HVA	Ac IgM contra HVA	RIA/ELISA	Infección actual o reciente
VHB	HB _e Ag	Antígeno superficie VHB	RIA/ELISA	Infección VHB en evolución o portador
	Anti-HB _e	Anticuerpo contra HB _e Ag	RIA/ELISA	Infección antigua o resolución -Inmunidad protectora -Inmunidad por vacuna
	HB _e Ag	Ag de la nucleocápside	RIA/ELISA	Infección activa. Muy transmisible
	Anti-HB _e VHB-DNA	Anticuerpo contra HB _e Ag ADN viral VHB	RIA/ELISA PCR	Infección antigua o resolución Infección activa • Se correlaciona con la actividad de la enfermedad
	HB _e Ag	Ag nuclear de VHB		Sólo medible en tejido hepático • Indicación sensible de multiplicación
	Anti-HB _e	Anticuerpo contra Hb _e Ag	RIA/ELISA	Infección antigua o actual
VHC	Anti-HCV	Anticuerpo contra antígenos múltiples de VHC	ELISA RIBA	Infección actual o antigua Más específico y confirma ELISA+
	VHC-RNA	ARN vital del VHC	PCR	Infección activa
VHD	Anti-VHD	IgG/IgM contra Ag VHD	RIA/ELISA	Infección aguda crónica
	IgM de anti-VHD	IgM contra Ag VHD	RIA/ELISA	Infección activa
VHE	IgM de anti-VHE	IgM contra Ag VHE	EIA	Infección temprana por VHE
	IgG de anti-VHE	IgG contra Ag VHE		Infección tardía por VHE

- Una vez descartadas las causas víricas y tóxicas, habrá que pensar en otras etiologías menos frecuentes. En el próximo esquema, revisamos estas posibles causas, haciendo hincapié en otros datos clínicos o biológicos de relevancia (Fig. 4).
- En este estadio, las causas que habrá que descartar se exponen a continuación, haciendo resalte en los datos analíticos complementarios necesarios para su correcto diagnóstico:
 - Hepatitis autoinmune:
 - Proteinograma patológico con hipergammaglobulinemia.
 - Autoanticuerpos (ANA, antimúsculo liso AML, anti KLM):
 - . Tipo 1: ANA, AML.
 - . Tipo 2: anti-LKM.
 - Enfermedad de Wilson:
 - Datos sospecha:
 - . Ceruloplasmina baja (< 20 mg%).
 - . Cobre en orina descendido (< 50 µg%).
 - Datos confirmatorios:
 - . Cobre en tejido hepático elevado (> 250 µg/ tejido seco hepático.)
 - Enfermedad celíaca:
 - Datos de sospecha:
 - . IgA sérica descendida.
 - . Positividad de anticuerpos antitransglutaminasa y/o antiendomiso, de clases IgA e IgG.

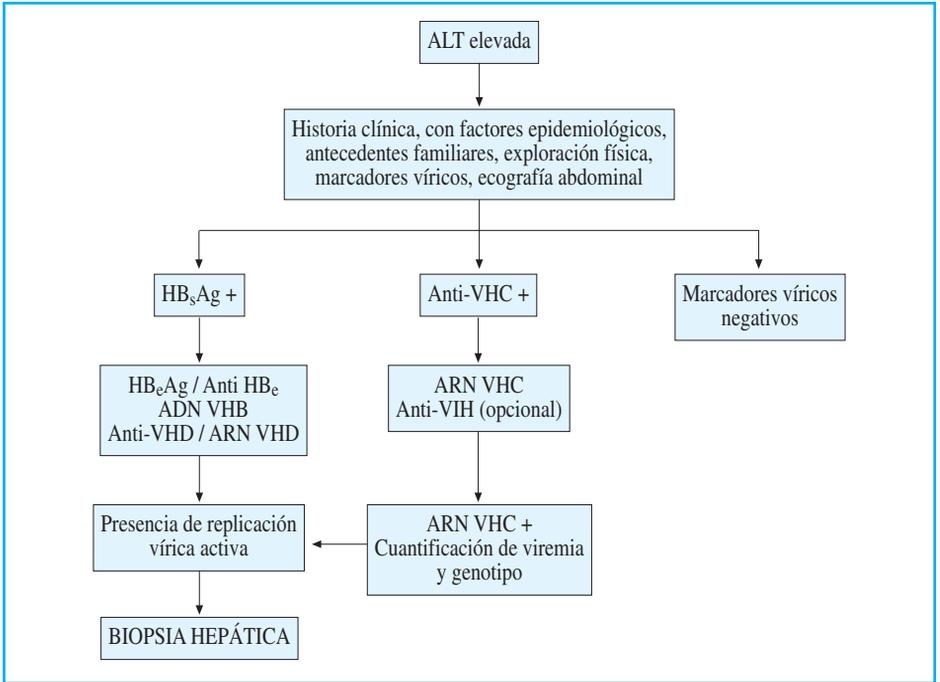


FIGURA 2.

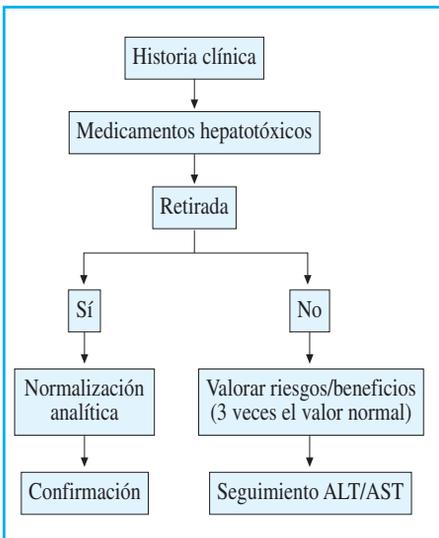


FIGURA 3.

TABLA IV. Principales fármacos relacionados con lesión hepática aguda.

1. Paracetamol
2. Ácido aminosalicílico
3. Antiinflamatorios no esteroideos
4. Isoniazida
5. Sulfamidas
6. Metildopa
7. Ketoconazol
8. Verapamilo
9. _____

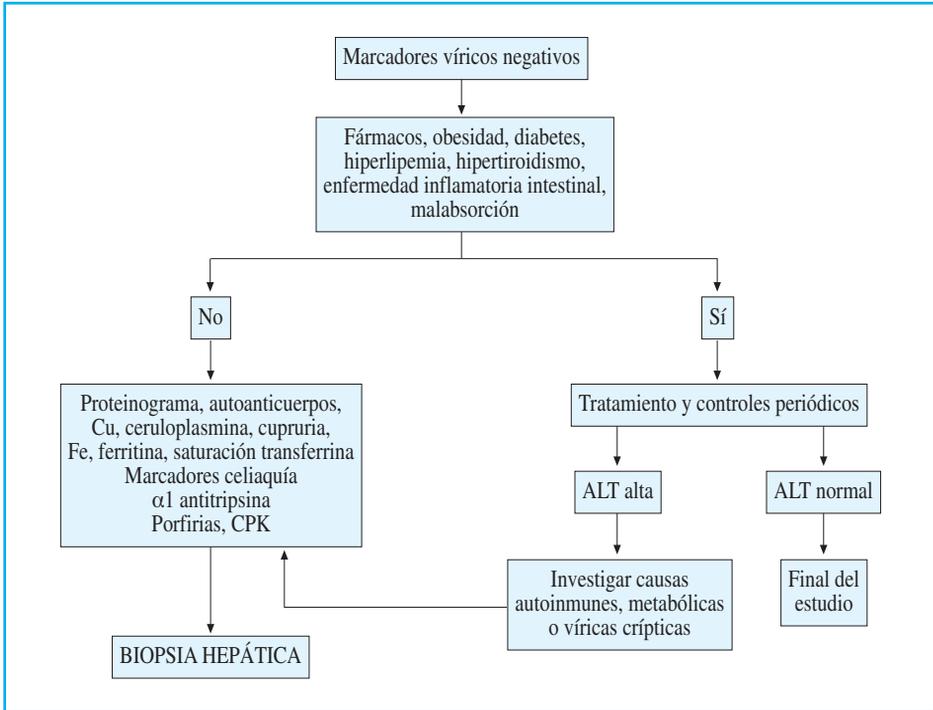


FIGURA 4.

- Datos confirmatorios:
 - . Biopsia duodenoyeyunal, según tipo de lesión (siguiendo la clasificación anatomopatológica de Marsh).
 - Déficit de alfa 1 antitripsina:
 - Nivel bajo de $\alpha 1$ antitripsina sérica ($<0,5$ g/L).
 - Análisis de fenotipos (M, S, Z).
 - Hemocromatosis:
 - Metabolismo del hierro alterado.
 - Miopatías:
 - Historia clínica compatible.
 - Elevación preferente de AST.
 - Elevación concomitante de aldolasa sérica, mioglobina y creatinfosfoquinasa sérica (CPK).
 - Intolerancia a proteínas de leche de vaca:
 - Normalización de la función hepática tras la retirada de la leche de vaca en lactantes.
 - Otros procesos que con la ayuda de otros medios diagnósticos, nos permitirá poner en marcha el adecuado manejo terapéutico lo encontramos en el (Fig. 5).
 - La hipertransaminemia igualmente se podrá presentar en el contexto de una patología sistémica, siendo en estos procesos de evolución crónica y mantenida. Se presenta a continuación esquema de actuación diagnóstica (Fig. 6).
 - Asimismo la alteración de la función hepática con signos de citólisis puede aparecer en el conjunto clínico de algún error innato del metabolismo (EIM), que se manifestará como:
 - Insuficiencia hepática con ascitis y edema o
 - Hepatoesplenomegalia.
- Se presenta a continuación la Tabla V con los posibles EIM a considerar, según la afectación hepática.

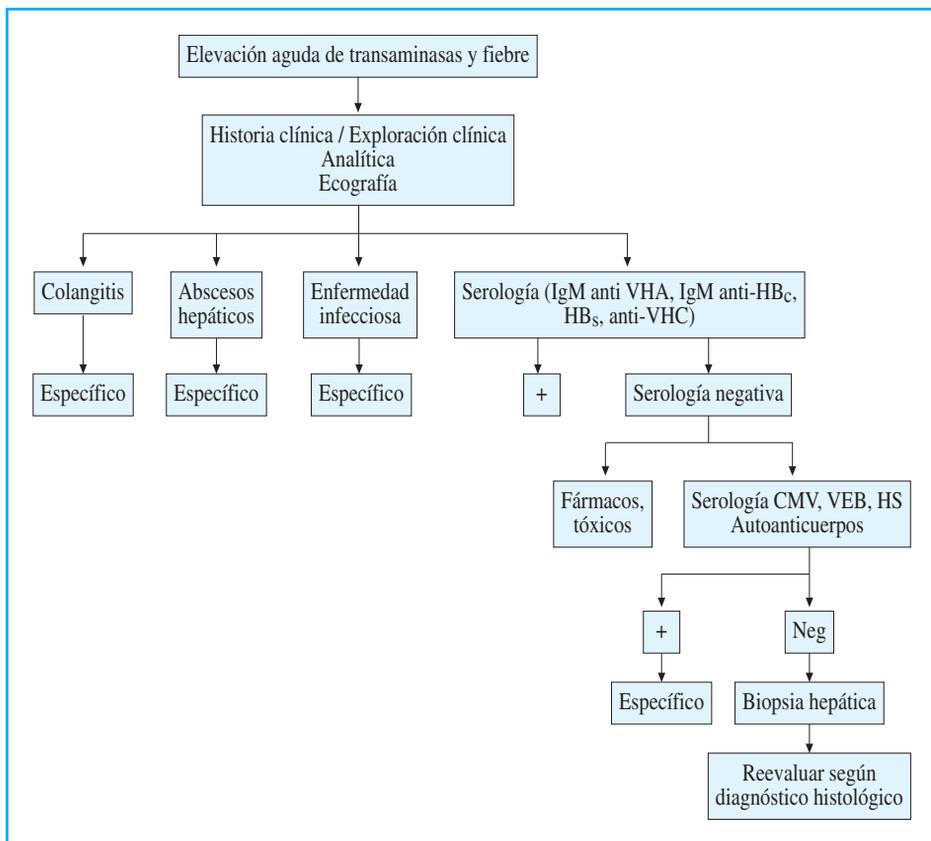


FIGURA 5.

TABLA V. Insuficiencia hepática / Ascitis /Edema en EIM.

Hidrops	Insuficiencia hepática	Signos neurológicos
Enf. de Landring	Galactosemia	Cadena respiratoria
Sialidosis II	Fructosemia	Glucogenosis IV
Galactosidosis	Hemocromatosis	Tirosinemia
Mucopolisacaridosis VII	Tirosinemia I	Mucopolisacaridosis
	Déficit α 1-antitripsina	Niemann Pick A y C
	Fibrosis quística	Enf. de Landring
	Déficit fructosa 1,6 DF	Sialidosis II
	Enf. de Wilson	Galactosidosis
		Enf. de Wilson

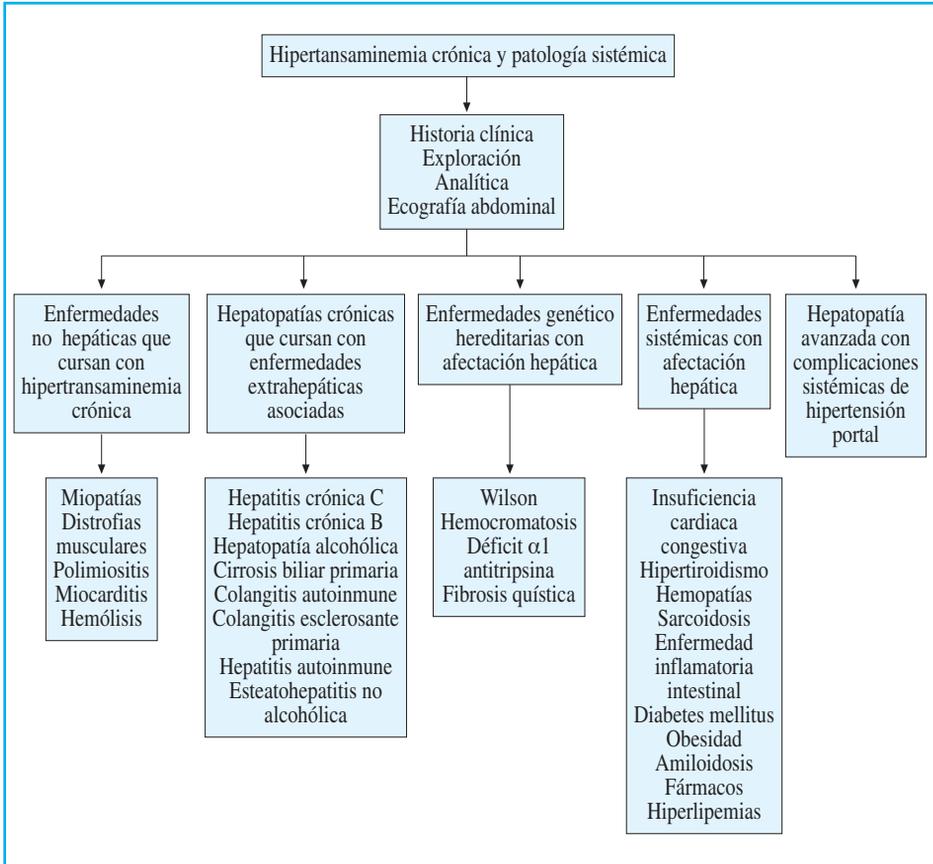


FIGURA 6.

RESUMEN

Ante un aumento de transaminasas séricas es preciso una escalonada petición de pruebas complementarias para lograr el adecuado enfoque diagnóstico-terapéutico de la entidad responsable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez Martínez H. El paciente con hipertransaminemia. *Rev Fac Med UNAM*. 2005; 48: 58-65.
2. Ayman A. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin-Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 107-112.
3. Gianini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172:367-79.
4. Jara Vega P. Hipertransaminemia. Hepatitis. Guías diagnóstico-terapéuticas en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *Anales de Pediatría Continuada*. Elsevier Doyma; 2007. p. 60-70.
5. Moitinho Puigserver E. Protocolo diagnóstico ante elevación aguda de transaminasas. *Medicine (Madrid)* 1996; 379-381.
6. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction of cow's milk formulas. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 445-8.

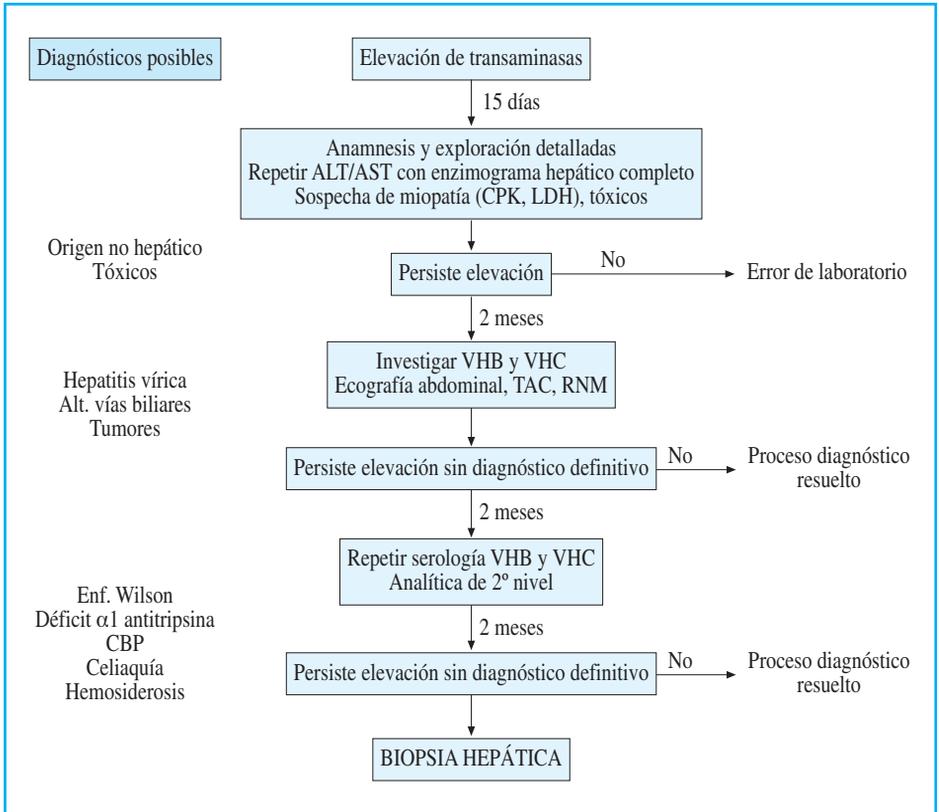


FIGURA 7. Resumen.

7. Sanjurjo P. Enfermedades Congénitas del Metabolismo: Bases diagnósticas para el Pediatra, 2003.
8. Sojo Aguirre A. Alteración de las transaminasas y estudio de la función hepática: enfoque diagnóstico. XVI Curso de formación Continuada. Sección Pediatría Extrahospitalaria de Bizkaia. Bilbao, 2002.
9. Sort i Jané P. Protocolo diagnóstico ante elevación crónica de transaminasas. Medicine (Madrid) 1996; 379-381.
10. Vajro P. Approach to the asymptomatic child with protracted hypertransaminemia. Essential Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2005; 335-344.