

En esta entrega de EVIDENCIA desarrollaremos las estrategias de evaluación de los pacientes que presentan alteraciones de la bilirrubina y/o elevación de las transaminasas por un lapso menor a 6 meses. Un artículo que será publicado en el próximo número de la revista se explayará sobre el significado y la evaluación de las elevaciones crónicas de las transaminasas, así como las alteraciones de la fosfatasa alcalina, la gamma glutamil transpeptidasa, la 5 nucleotidasa, la albumina y el tiempo de protrombina.

Introducción

Cuando nos referimos a un "hepatograma completo" básicamente se miden *enzimas hepáticas* y del epitelio biliar, *bilirrubina total (BT) con sus fracciones indirecta (BI) y directa (BD), colesterol total, proteínas totales y algunas pruebas que evalúan la función de síntesis hepática: albúmina y tiempo de protrombina*. Dentro de las enzimas se encuentran las *transaminasas (GOT o ASAT y GPT o ALAT) y la fosfatasa alcalina (FAL)*.

Otras enzimas que ayudan a interpretar las afecciones hepatobiliares son la *gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y la 5-nucleotidasa (5N)* que habitualmente no son incluidas en el hepatograma completo.

Cerca de un tercio del total de hepatogramas solicitados presentan alguna anomalía¹. No obstante, es importante tener en cuenta que la incidencia de enfermedad hepática clínicamente significativa es solamente de 1%¹ y que el hepatograma puede ser anormal en pacientes sin enfermedad hepática.

La siguiente actualización brindará las herramientas básicas para analizar un hepatograma anormal y detectar las diferentes causas. Cabe aclarar que por el momento, no existe recomendación alguna de solicitarlo en forma rutinaria en el contexto de un control periódico de salud.

Alteraciones de la bilirrubina

En el catabolismo de la hemoglobina, la globina y el hierro son reutilizados, mientras que la porfirina libre del hierro del grupo hemo es degradada en las células reticuloendoteliales y convertida a bilirrubina. Esto también sucede con los grupos hemo de otras proteínas. Como la bilirrubina es poco soluble en el plasma viaja hacia el hígado ligada a la albúmina. Al llegar al hepatocito es captada en la superficie de los sinusoides para luego ser conjugada mediante la UDP-glucuronil-transferasa. De esta forma se convierte en una forma hidrosoluble que puede ser secretada a la bilis. Tanto el sistema de conjugación como el de excreción son inducibles por algunos fármacos. La tabla 1 muestra los valores normales de la bilirrubina y de sus diferentes fracciones.

Tabla 1: valores normales de bilirrubina.

Bilirrubina total (BT):	Menor a 1,1mg/dL.
Bilirrubina indirecta (BI):	70% de la BT.
Bilirrubina directa (BD):	30% de la BT.

Pacientes con alteraciones de la bilirrubina indirecta

El aumento de la BI a más del 80% de la BT con el resto del hepatograma normal sugiere un *síndrome de Gilbert o una anemia hemolítica*. Debido a la capacidad hepática para conjugar y excretar la carga elevada de BI, en ambas entidades la BT no supera los 6mg/dL^{1,2,3}. Otras causas son los *fármacos y el síndrome de Crigler-Najjar*².

El *síndrome de Gilbert* afecta a entre el 3 y el 7% de la población con predominio por el sexo masculino^{2, 4}. Se caracteriza por una disminución leve en la actividad enzimática de la UDP-glucuroniltransferasa manifestándose a través de elevaciones de la BI en periodos de ayuno, ejercicio o enfermedad. Las enzimas hepáticas y los reticulocitos son normales. Este síndrome es frecuentemente familiar y no requiere tratamiento⁴.

La principal causa de ictericia prehepática es la *hemólisis*, que se confirma por el aumento de los reticulocitos y por los hallazgos del frotis de sangre periférica. Las causas pueden ser hereditarias (esferocitosis, deficiencias enzimáticas eritrocitarias, etc) o adquiridas (síndrome urémico-hemolítico, hemoglobinuria paroxística nocturna, hemólisis inmune, etc).

Ciertos fármacos como la *rifampicina* y el *probenecid* pueden provocar una disminución en la captación hepática de la bilirrubina².

El desorden genético infrecuente conocido como *Crigler-Najjar* puede presentarse en neonatos (tipo I) con alteraciones neurológicas por niveles de BT superiores a 20 mg/dL (kernicterus)². El tipo II es algo más común y se presenta en jóvenes con valores de BT entre 6 y 25mg/dL debido a la disminución de la actividad de la UDP glucuroniltransferasa².

Pacientes con alteraciones de la bilirrubina directa

Se denomina hiperbilirrubinemia directa cuando más del 50% de la bilirrubina total es conjugada o directa. La BD se eleva en el plasma un vez que el hígado ha perdido la mitad de su capacidad excretora³. La presencia de bilirrubina en orina (color oscuro) es un signo de aumento precoz de la BD ya que el riñón presenta una baja capacidad para reabsorberla² a causa de que la BI ligada a la albúmina no puede filtrarse a través del glomérulo².

En las situaciones de obstrucción posthepática la falta de excreción biliar al intestino provoca una coloración pálida a la materia fecal.

El aumento aislado de la BD con el resto del hepatograma normal puede corresponder a dos raras entidades hereditarias benignas que aparecen en la segunda década de la vida: el síndrome de *Dubin-Johnson* (alteración de la excreción al polo biliar) y el de *Rotor* (defecto en el depósito hepático de bilirrubina²).

La elevación de la BD generalmente se acompaña de un hepatograma anormal siendo causada por *disfunción hepatocelular* (patrón mixto de aumento de la bilirrubina) y *colestasis* (más frecuentemente por litiasis biliar y cáncer de páncreas). En los casos de litiasis los niveles de bilirrubina no superan los 15mg/dL (habitualmente menores a 6mg/dL) debido a que la obstrucción es incompleta y a que la BD, al ser hidrosoluble, es fácilmente excretable por riñón¹.

Pacientes con alteraciones de la bilirrubina indirecta y la bilirrubina directa

Los pacientes con *disfunción hepatocelular* presentan hiperbilirrubinemias mixtas. La orina y la materia fecal tienen en general coloración normal. En los casos de gran incremento de la BD ocurren cambios transitorios en la coloración de las mismas⁴. Algunos ejemplos son la *hepatitis viral, hepatitis* de otras causas y la *cirrosis alcohólica*, así como algunas drogas.

Alteraciones de las transaminasas de menos de seis meses de duración

Las transaminasas son enzimas que transfieren grupos amino. La aspartato amino transferasa o glutámico oxalacético transaminasa (respectivamente ASAT o GOT) está presente en orden decreciente en el hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y hematíes^{1,5}. En contraste la alanina amino transferasa o glutámico piruvato transaminasa (ALAT o GPT respectivamente) se encuentra casi exclusivamente en el hígado, constituyendo de este modo un buen índice de daño hepatocelular¹. A nivel celular la GOT se encuentra en el citosol y en las mitocondrias, mientras que la GPT se halla principalmente en el citosol¹. La *vitamina B6* (piridoxina) actúa como coenzima en el metabolismo de ambas enzimas, siendo la GPT más sensible a su déficit^{1,3,5}.

Ambas enzimas son liberadas a la circulación al dañarse la membrana celular, no requiriéndose que exista necrosis completa⁵. De hecho, en muchas entidades clínicas hay poca correlación entre la severidad de la necrosis hepatocelular y el nivel sanguíneo de las transaminasas⁵.

Los valores normales de transaminasas presentan variación de acuer-



do a cada laboratorio⁵, aunque en general se consideran anormales valores por encima de 35 a 40 UI/L.

Epidemiología de las alteraciones de las transaminasas

En un estudio de 19.877 donantes de sangre de la Fuerza Aérea Americana fueron detectados valores anormales en 99 personas (0,5%) y sólo en 12 se encontró una causa específica que explicara la anomalía^{2,5}. Los resultados falsamente positivos son más probables en aquellos pacientes con bajas probabilidades pretest* de tener enfermedad hepática. Cabe recordar que los valores de referencia normales son arbitrariamente definidos como aquellos comprendidos entre dos desvíos estándar de la media. Es así que, por definición, un 5% de personas sanas presentan tests anormales, de los cuales 2,5% se encuentran por encima del rango de referencia normal. Como para cualquier otra prueba diagnóstica, cuanto más tests sean ordenados mayor será la probabilidad de encontrar un resultado falsamente positivo.

El paciente asintomático

En los pacientes asintomáticos, el aumento de las enzimas hepáticas representa el problema hepático más común que enfrentan los médicos de atención primaria⁶. La primera aproximación al mismo consiste en repetir la determinación uno o dos meses después de discontinuar el alcohol o los fármacos sospechosos^{5,6}. Un estudio británico mostró que la normalización de las enzimas hepáticas ocurre en el 38% de los pacientes⁷. Si es esto lo que sucede no se requiere una evaluación posterior⁵. Si estos valores continúan siendo anormales se recomienda seguir los pasos que se detallan a continuación para identificar la causa.

Orientación según el patrón de las alteraciones

En los *procesos hepatocelulares* existe una elevación desproporcionada en las transaminasas comparada con la FAL, a diferencia de los *procesos colestáticos* donde ocurre lo contrario. La BT puede estar aumentada en ambos casos².

Se define *elevación crónica* cuando persisten los valores elevados de las transaminasas por más de seis meses.

Ciertas patologías extrahepáticas pueden causar aumento de las transaminasas, siendo algunos ejemplos el *hipertiroidismo*, el *hipotiroidismo* y la *enfermedad celiaca*^{1,2}.

Un incremento de GOT sin aumento de GPT indica habitualmente *lesión del músculo esquelético o cardíaco*. Una causa rara es la presencia de la macroenzima macroGOT, situación en que la enzima se encuentra unida a una inmunoglobulina que no permite su eliminación de la sangre¹.

Interrogatorio del paciente con elevación de las transaminasas

Debe incluir las siguientes preguntas: uso de alcohol, cualquier medicación (incluyendo tratamientos homeopáticos) exposición a químicos, actividad sexual, viajes recientes y exposición parenteral (drogas, transfusiones, tatuajes).

Los siguientes síntomas pueden ayudar a identificar la causa: artralgias, mialgias, rash, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, prurito, cambios en la orina o la materia fecal e ictericia.

Debe establecerse la duración de la anomalía si existen datos disponibles sobre determinaciones previas (ej. hepatograma anterior).

Examen físico en el paciente con elevación de las transaminasas

Debe investigarse la presencia de ascitis, esplenomegalia o hepatomegalia. Las arañas vasculares en el tronco, el eritema palmar y/o la ginecomastia sugieren una hepatopatía crónica. La hipertrofia parotídea bilateral, la atrofia testicular y las contracturas de Dupuytren sugieren cirrosis alcohólica aunque no son específicos.

La presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda (nódulo de Virchow) o una adenopatía periumbilical (nódulo de la hermana María José) elevan la sospecha de una enfermedad maligna abdominal, mientras que el signo de Murphy sugiere colecistitis o colangitis.

Evaluación de los pacientes con elevaciones agudas de las transaminasas con patrón hepatocelular

El *abuso de alcohol* puede elevar en forma aguda o crónica las

transaminasas. Esta condición clínica puede presentarse con fiebre, dolor abdominal y un patrón colestático con ictericia, lo que exige el diagnóstico diferencial con la colecistitis aguda³. En las hepatitis alcohólicas el daño es primariamente mitocondrial y provoca una elevación de la GOT mayor que la GPT^{1,3}. Además, la deficiencia de piridoxina por el consumo de alcohol afecta en mayor proporción a la síntesis de GPT. Es por ello que en las hepatitis alcohólicas la relación GOT/GPT suele ser mayor a 2:1 con incrementos de GOT menores a 300 U/L^{1,2} y de GPT menores a 200UI/L², pudiendo encontrarse esta última en valores normales aún en pacientes con enfermedad severa². Más del 90% de los pacientes con relaciones mayores a 2:1 tienen enfermedad hepática relacionada a alcohol y si la relación es mayor a 3:1 este porcentaje se eleva a 96% 2,5 (valores predictivos positivos*). Cabe mencionar que, contrariamente a lo que se piensa habitualmente, la elevación aislada de la GGT no es lo suficientemente específica para establecer el diagnóstico de abuso de alcohol⁵.

También pueden elevar la relación por encima de 1 a 1 la cirrosis por virus B o C, así como la *esteatohepatitis no alcohólica* (EHNA)^{1,2}.

En las hepatitis virales y las inducidas por drogas, el pico de transaminasas (del orden de las 1000UI/L) suele ocurrir entre el día siete y el 141. Las hepatitis virales no complicadas retornan a lo normal dentro de las seis semanas¹. Frente a la sospecha de causa viral debe solicitarse serología para hepatitis A: IgM; para la hepatitis B: antígeno de superficie e IgM anti core; y para la hepatitis C: sus anticuerpos.

En las hepatitis isquémicas provocadas por hipotensión o shock, las enzimas hepáticas se incrementan bruscamente hasta alcanzar 10.000UI/L o más en menos de 24horas¹. Los mismos retornan a lo normal dentro de la semana. La LDH es menos específica como marcador de injuria hepatocelular, aunque la misma se eleva desproporcionadamente en los casos de hepatitis isquémicas³. Como diagnóstico diferencial frente a valores que superan las 10.000UI/L se encuentran la hepatitis por herpes simple y la intoxicación con paracetamol^{1,3}. Respecto de la hepatitis tóxica farmacológica o ambiental podemos mencionar que casi cualquier fármaco puede causar incremento de las transaminasas⁵ (ej. antiinflamatorios no esteroides, paracetamol, estatinas, antiepilépticos, inhibidores de la enzima convertidora, amiodarona, alfametilidopa, isoniacida, rifampicina, nitrofurantoina, eritromicina y fluconazol^{1,2,8}). La forma más sencilla de determinar la relación causa-efecto es suspender la medicación y observar la normalización del hepatograma. Los eosinófilos pueden estar elevados pero este hallazgo es inusual¹.

En el caso de las estatinas, 1 a 2% de los pacientes presenta elevación de la GOT-GPT en tres veces el valor normal⁹. También hay descriptos casos de hepatitis con repercusión clínica. Se recomienda que el control de transaminasas de estos pacientes se inicie entre la segunda y duodécima semana del inicio de la medicación y luego, cada seis meses¹⁰. Recordamos que valores de transaminasas que no superen el triple del basal no son indicación de suspenderlas.

Ciertas toxinas ambientales como los químicos industriales, las preparaciones con hierbas y el hongo Amanita phalloides que contiene potentes toxinas hepáticas⁵ pueden dar alteraciones del hepatograma. La esteatohepatitis no alcohólica puede elevar las transaminasas en forma aguda. La enfermedad de Wilson pueden, ocasionalmente, presentarse en forma aguda y aún con hepatitis fulminante en menores de 40 años². La hepatitis autoinmune ocasionalmente se manifiesta en forma aguda o aún con hepatitis fulminante².

Entre las enfermedades infrecuentes relacionadas con el embarazo mencionamos al síndrome de HELLP que se presenta con transaminasas entre 200 y 700UI/L acompañadas de plaquetopenia y hemólisis microangiopática¹¹. Complica el curso del 3 al 10% de las preeclampsias incrementando la mortalidad materno-fetal¹¹. El hígado graso agudo del embarazo aparece en el tercer trimestre con un aumento de las transaminasas hasta 1000UI/L, elevación de la bilirrubina y alteraciones de la coagulación¹¹. Se asocia en más del 50% de los casos a preeclampsia, aumentando la mortalidad materno-fetal. Al igual que el anterior, su tratamiento implica la interrupción del embarazo.

Evaluación de los pacientes con elevaciones agudas de las transaminasas con patrón colestático

Los objetivos son determinar si la colestasis es intra o extrahepática



e investigar la causa. La ecografía hepatobiliar permite distinguir la presencia de dilatación en los casos de colestasis extrahepática, pero en general no puede establecer la causa. La tomografía permite visualizar mejor que la ecografía la cabeza del páncreas y el conducto biliar distal común². La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) es el test de referencia para identificar coledocolitiasis. En aquellos pacientes en los cuales la CPER no es satisfactoria, se puede realizar una colangiografía transhepática o una colangio resonancia². La ausencia de dilatación en la ecografía hace sospechar de una causa intrahepática. Ciertas obstrucciones extrahepáticas pueden comportarse sin dilatación ecográfica como ser las obstrucciones parciales en pacientes con cirrosis o la colangitis esclerosante primaria (CEP) ya que en estos individuos la cicatrización no permite a los conductos dilatarse².

Causas de colestasis extrahepática

La coledocolitiasis es la causa más común. La presentación clínica puede ir desde un leve dolor en el hipocondrio derecho hasta una colangitis con shock séptico. La anormalidad de laboratorio inicial es el incremento de la GOT a menos de 500UI/L^{1,3}. Este aumento, seguido por el de la GPT es transitorio y retorna a lo normal en 72 horas^{1,3}. La elevación de la FAL y la GGT suele ser posterior y demora algunos días³. En las colangitis el incremento de las enzimas hepáticas puede llegar hasta diez veces el valor normal¹.

Dentro de las causas neoplásicas se incluyen al adenocarcinoma de páncreas, el carcinoma vesicular, el colangiocarcinoma, la compresión por adenopatías metastásicas y el carcinoma ampular. Exceptuando este último, el resto tienen muy mal pronóstico y son generalmente irresecables².

Dentro de las causas raras se encuentran la colangitis esclerosante primaria (que se describe a continuación) la pancreatitis crónica y las infecciones del epitelio biliar por CMV o *Cryptosporidium* en pacientes HIV2.

Causas de colestasis intrahepática

Algunas causas que generalmente producen daño hepatocelular pueden presentarse con una variante colestática. Algunos ejemplos son la hepatitis alcohólica y las hepatitis por virus A, B, C, Epstein Barr y Citomegalovirus².

Ciertas drogas producen una colestasis reversible que puede tardar varios meses en resolver (ej. anabólicos, clorpromazina, imipramina, eritromicina, trimetropima-sulfametoxazol, ampicilina y doxiciclina)².

La cirrosis biliar primaria (CBP) debida a la destrucción de los conductos biliares (en general en mujeres de edad media) puede presentarse con ictericia, prurito o elevación asintomática de la FAL. La IgM suele encontrarse elevada⁴ y en el 95% de los pacientes los anticuerpos antimitocondriales son positivos^{1,4}.

La colangitis esclerosante primaria se caracteriza por la destrucción y la fibrosis de los conductos biliares más grandes. En el 65% de los casos hay obstrucción intra y extrahepática mientras que en el restante

35% hay obstrucción solo de los conductos intrahepáticos. Aparece en varones menores a 50 años y en el 75% se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal⁸. La elevación de los títulos de anticuerpos antimúsculo liso y ANCA-p ocurre en más del 60% de los casos⁸, mientras que el aumento de los niveles de CA19-9 sugieren la presencia de un colangiocarcinoma, que se desarrolla en el 25% de los pacientes⁸. El test de referencia para su diagnóstico es la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) que mostrará como hallazgos característicos múltiples estrecheces de los conductos biliares con dilataciones proximales, siendo complementaria la biopsia hepática.

Dentro de las causas menos frecuentes podemos mencionar la ductopenia biliar del adulto (ej. por clorpromazina, sarcoidosis, postransplante hepático, idiopáticas), la colestasis intrahepática del embarazo (prurito y/o ictericia en el segundo-tercer trimestre, se resuelve con el parto), el síndrome de Stauffer (elevación paraneoplásica de la FAL), la consecutiva a nutrición parenteral y la colestasis postoperatoria benigna^{2,11}.

Resumen para llevar al consultorio

- El aumento de la BI a más del 80% de la BT con el resto del hepatograma normal sugiere un síndrome de Gilbert o una anemia hemolítica
- La elevación de la BD generalmente se acompaña de un hepatograma anormal, siendo sus causas la disfunción hepatocelular y la colestasis.
- En pacientes asintomáticos el aumento de las enzimas hepáticas es el problema hepático más común que enfrentan los médicos de atención primaria. El primer paso consiste en repetir el test uno o dos meses después de discontinuar el alcohol o los fármacos sospechosos.
- En los procesos hepatocelulares existe una elevación desproporcionada en las transaminasas comparada con la FAL, a diferencia de los procesos colestáticos donde ocurre lo contrario. La BT puede estar aumentada en ambos casos
- Más del 90% de los pacientes con relaciones GOT/GPT mayores a 2:1 tienen enfermedad hepática relacionada a alcohol.
- Como diagnóstico diferencial frente a valores de transaminasas que superan las 10.000UI/L se encuentran las hepatitis isquémicas, las hepatitis por herpes simple y la intoxicación con paracetamol.
- La coledocolitiasis es la causa más común de colestasis extrahepática. La anormalidad de laboratorio inicial es el incremento de la GOT seguido por la GPT que retorna a lo normal en 72 horas.
- La ecografía hepatobiliar forma parte de la evaluación de los pacientes con elevaciones crónicas de las transaminasas.
- El 95% de los casos de CBP presenta anticuerpos antimitocondriales positivos.

Dr. Alejandro Abbate [Coordinador de la Carrera de Especialización en Medicina Interna. CEMIC. alej111@yahoo.com]

Referencias

- 1- Kamath P. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1089-95.
- 2- Pratt D. Approach to the patient with abnormal liver function test. *Up To Date*. 2001.
- 3- Johnston D. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2223-32.
- 4- Beckingham I, Ryder S. Investigation of liver and biliary disease. *BMJ* 2001; 322: 33-36.
- 5- Pratt S, Kaplan M. Primary Care: Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- 6- Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. *Med Clin North Am*. 1996; 80: 887-906.
- 7- Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal results for liver function tests deal with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ* 2001; 322: 276-8.
- 8- Beckingham I, Ryder S. Other causes of parenchymal disease. *BMJ* 2001; 322: 290-2.
- 9- Safeer R, Lacivita C. Choosing drug therapy for patient with hyperlipidemia. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3371-83.
- 10- Knopp R. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-510.
- 11- Hunt C, Sharara A. Liver disease in pregnancy. *Am Fam Physician* 1999; 59: 829-43.