

Quintas Lorenzo, Paola*; González Vázquez, María Elvira**; Francisco González, María*

*Servicio de Digestivo

**Servicio de Medicina Interna

La valoración de los pacientes con alteración de las pruebas hepáticas es uno de los problemas que con más frecuencia se plantean en la práctica clínica diaria. Las transaminasas son enzimas citoplasmáticas de las cuales existen dos tipos: la aspartato-amino-transferasa (GOT) que se localiza sobre todo en la mitocondria y está presente en el hígado y en otros órganos (miocardio, músculo esquelético, riñones, etc) y la alanin-amino-transferasa (GPT) que se encuentra a nivel citosólico en el hepatocito siendo, por tanto, más específica. Cuando existe enfermedad hepática hay otras determinaciones que pueden alterarse: bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), albúmina y coagulación.

La elevación de las transaminasas es un proceso muy inespecífico que puede ocurrir en casi todas las enfermedades hepáticas (tabla 1 y 2). Es importante valorar el grado de elevación y su duración (aguda o prolongada si se mantienen durante más de 6 meses).

Tabla 1: Causas hepáticas de hipertransaminasemia y pruebas diagnósticas:

Hepatopatía alcohólica	Anamnesis, VCM aumentado, GGT aumentada
Fármacos hepatotóxicos	Anamnesis
Hepatitis vírica	Ac HCV, Ac HBVc, Ac HBVs, Ag HBVs, IgM anti HAV
Hepatitis autoinmune	ANA, ASM, anti-LKM1, Hipergammaglobulinemia policlonal
Hemocromatosis	Ferritina, índice de saturación de la ferritina, estudio genético
Enfermedad de Wilson	Cupremia, cupruria y ceruloplasmina en sangre
Déficit de alfa-1 antitripsina	Proteinograma con descenso de alfa-globulinas, estudio genético (fenotipo ZZ)
Cirrosis biliar primaria	AMA

Tabla 2: Causas extrahepáticas de hipertransaminasemia y pruebas diagnósticas:

Enfermedad celíaca	Ac antiendomiso, Ac anti gliadina y Ac antitransglutaminasa tisular.
Neoplasias con infiltración hepática	Las pruebas dependerán de la localización del tumor primario
Enfermedad de las vías biliares	Ecografía abdominal, CPRE
Enfermedades musculares	Aumento de enzimas musculares: AST, CPK, LDH...
Hiper/hipotiroidismo	Hormonas tiroideas
Sarcoidosis	ECA, radiografía de tórax, biopsia...
Ejercicio físico intenso	Anamnesis
Porfiria cutánea tarda	Determinación de porfirinas en sangre, heces y orina

VCM: volumen corpuscular medio; ANA: anticuerpos antinucleares; ASM: anticuerpos antimúsculo liso; Anti-LKM: anticuerpos contra microsomas hepáticos y renales; AMA: anticuerpos antimitocondriales. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; ECA: enzima convertidora de angiotensina.

Los niveles de transaminasas no suelen correlacionarse con la extensión del daño hepatocelular y tampoco aportan información pronóstica. Según el grado de alteración se podrían dividir en:

- Elevación leve (≤ 250 U/L): no diferencia el daño hepático agudo del crónico. La causa más frecuente en países con alta prevalencia de obesidad es la esteatohepatitis no alcohólica, aunque también puede deberse a fármacos, alcohol, hepatitis vírica, autoinmune, enfermedad celíaca u otras enfermedades de origen genético o metabólico como la Enfermedad de Wilson ó el déficit de α -1-antitripsina.
- Elevación moderada (entre 250 y 1000 U/L): las causas más frecuentes son hepatitis virales y drogas hepatotóxicas.
- Elevación severa (> 1000 U/L): puede deberse a hepatitis víricas, tóxicas secundarias a fármacos, isquémicas o por obstrucción biliar aguda si se acompaña de colestasis. Con menor frecuencia a exacerbación de hepatitis autoinmune, Síndrome de Budd-Chiari, Síndrome HELLP o Enfermedad de Wilson

Elevaciones marcadas suelen denotar inflamación y necrosis aguda, habitualmente con una duración inferior a 3-6 meses, generalmente cuando la GPT es superior a 1000 UI/L. Las causas más frecuentes se exponen en la siguiente tabla:

Virus A, B y C
Fármacos, tóxicos
Alcohol
Hepatitis isquémica (Budd-Chiari, insuficiencia cardíaca, hipotensión, sepsis)
Colangitis aguda, obstrucción de la vía biliar.
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 Epstein-Barr, VHS: virus herpes simple

Modificado de Programa de Actualización Nacional de Digestivo en Atención Primaria

Elevaciones menores suelen cursar de forma asintomática y con una evolución más prolongada, siendo las principales causas la ingesta abusiva de alcohol, esteatosis y hepatitis por virus C. Ante este primer hallazgo es importante confirmar la persistencia de la alteración, ya que entre el 33 y el 50% de los casos se encuentran valores normales en el segundo control (tabla 4).

<u>Causas hepáticas:</u>	<u>Causas no hepáticas:</u>
<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 Déficit de alfa1-antitripsina 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad celíaca Enfermedades hereditarias del músculo Enfermedades musculares adquiridas Ejercicio extenuante Patología tiroidea y suprarrenal Enfermedad inflamatoria crónica intestinal

La relación GOT/GPT tiene utilidad clínica, ya que se ha visto que una:

- relación > 2 orienta a daño hepático por alcohol
- relación < 1 sugiere hepatitis por hígado graso (esteatohepatitis no alcohólica (NASH)) o VHC
- relación > 1 en paciente con diagnóstico de NASH, sugiere presencia de fibrosis o cirrosis

La FA, GGT y bilirrubina reflejan fundamentalmente la formación y excreción de bilis. La elevación de la FA, acompañada del ascenso de la GGT y, habitualmente, de la bilirrubina se denomina patrón de colestasis y traduce la existencia de un bloqueo o supresión del flujo biliar que impide, total o parcialmente, la llegada de bilis al duodeno. Clínicamente se puede manifestar como: ictericia, coluria, hipocolia/acolia, prurito, esteatorrea, trastornos derivados de la malabsorción de vitaminas liposolubles (por ej, alteraciones metabólicas óseas en relación al déficit de vitamina D, etc).

El diagnóstico de las enfermedades hepáticas requiere que el médico identifique, primero, que un determinado paciente padece un daño en el hígado y, segundo, que descubra cuál es la causa de dicho daño. Para ambas cosas, el médico debe valorar y asociar la información que le proporciona la historia clínica, la exploración física, los análisis de sangre, las pruebas de imagen y, en algunos casos, la biopsia hepática (algoritmos 1 y 2).

Algoritmo 1: Actitud diagnóstica ante un paciente con elevación de transaminasas > x 10 valor normal. Modificado de Programa de Actualización Nacional de Digestivo en Atención Primaria

Algoritmo 2: Aproximación diagnóstica en un paciente adulto con colestasis. Modificado de European Association for the Study of the Liver/Journal of Hepatology 51 (2009) 237–267.

1. Anamnesis:

- edad y sexo
- profesión
- alergias
- factores de riesgo de enfermedad hepática: ingesta de alcohol, fármacos, tratamientos de herboristería, consumo de drogas, exposición a virus hepatotropos (transfusiones, tatuajes, piercings, viajes a zonas endémicas, actividad sexual, etc).
- antecedentes familiares de enfermedades hepáticas
- enfermedades sistémicas conocidas:
 - Endocrinometabólicas: diabetes, obesidad, enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal.
 - Hematológicas: policitemia vera, anemia hemolítica, leucemia, linfoma, estados de hipercoagulabilidad.
 - Conectivopatías (poliarteritis nodosa).
 - Infecciosas: tuberculosis, brucelosis, fiebre Q, SIDA.
 - Enfermedad autoinmune.
 - Cardiovasculares: insuficiencia cardiaca
- antecedentes médico-quirúrgicos con riesgo de transmisión nosocomial: intervenciones quirúrgicas, procedimientos endoscópicos...
- forma de presentación: brusca y progresiva, progresión lenta (hace pensar en patología crónica), aguda o crónica (más de 6 meses)
- síntomas acompañantes: ictericia, mialgias, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, prurito, cambio en la coloración de las deposiciones o de la orina (p.ej. las hepatitis víricas suelen ir precedidas de malestar general, anorexia, náuseas o molestias abdominales).

2. Exploración física:

- estigmas de hepatopatía crónica: eritema palmar o arañas vasculares, ascitis, hipertrofia parotídea o Dupuytren, teleangiectasias (GGT/GPT > 2.5 y hay ictericia en más del 60% de los pacientes, la elevación de GOT suele ser moderada en el 98% de los enfermos con [hepatopatía alcohólica](#) y la relación GOT/GPT es > 1 en el 92% de los casos).
- ictericia
- inspección abdominal: hepatomegalia y/o esplenomegalia
- lesiones de rascado, xantomas o xantelasmas, coluria... suelen orientar a una colestasis crónica
- hiperpigmentación (sospecha de hemocromatosis), anillo de Kayser-Fleischer (sugieren una enfermedad de Wilson).

3. Analítica: los test iniciales podrían ser:

- bioquímica y hemograma
- serologías víricas de hepatitis A, B y C
- perfil férrico y tiroideo
- ceruloplasmina
- proteinograma con alfa1 antitripsina

- autoanticuerpos: AMA, ANA, anti-LKM1, ASM,
- perfil tiroideo
- serología de enfermedad celíaca con IG A total

4. Pruebas complementarias:

Ecografía abdominal: es una técnica insustituible en el estudio de la alteración de las pruebas hepáticas, dado que nos permite hacer un estudio del parénquima hepático, vesícula biliar y vía biliar, páncreas (tumores pancreáticos pueden ser causa de ictericia obstructiva). Nos ayuda asimismo en el diagnóstico diferencial de las colestasis intra y extrahepáticas. Es una prueba accesible, inocua y de bajo coste.

TAC: útil sobre todo en casos de patología pancreática, dado que la ecografía valora en ocasiones de forma dificultosa el área retroperitoneal.

RM y/o colangiRM: es inocua y no invasiva, permitiendo el estudio de la vía biliar.

Ecoendoscopia y CPRE: Ver capítulo de exploraciones en digestivo.

Biopsia hepática: tiene utilidad diagnóstica para el estudio de múltiples enfermedades del parénquima hepático, alteración del perfil hepático de causa no aclarada, fiebre de origen desconocido, anormalidades focales o difusas en las pruebas de imagen; pronóstica (para estadificación de enfermedades hepáticas ya conocidas) y también útil para el manejo de las enfermedades hepáticas.

Hepatitis aguda

La inflamación aguda del hígado viene determinada por una elevación de las transaminasas superior a 10 veces el valor máximo, independientemente de si existe clínica o no. En España cada vez son menos frecuentes las infecciones por virus hepatotropos cobrando más importancia los casos de toxicidad hepática debidos a medicamentos, drogas y productos de herboristería.

Se han establecido 4 fases clínicas independientemente de la causa:

- Fase de incubación (asintomática, varía en función del germen implicado)
- Fase prodrómica (de días a semanas, se manifiesta sobre todo por astenia, pudiendo aparecer molestias en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, febrícula, etc)
- Fase icterica (precedida en los días previos por coluria, mejorando paradójicamente los síntomas de la fase anterior. Esta fase se prolonga a lo largo de semanas)
- Fase de convalecencia (tras desaparecer la ictericia, a veces inexistente, caracterizándose por síntomas inespecíficos con cierto grado de astenia, molestias en hipocondrio derecho)

Generalmente evolucionan de manera benigna, aunque pueden existir formas graves:

- Hepatitis colestásica: frecuente en hepatotoxicidad por fármacos y en hepatitis A, predominando los marcadores de colestasis sobre la elevación de transaminasas.
- Hepatitis grave (antes conocida como hepatitis subaguda): existen datos de insuficiencia hepatocelular sin cumplir criterios de hepatitis fulminante. Aparece ictericia con afectación del estado general, ascitis, encontrándose los valores de actividad de protrombina por encima del 50%.
- Insuficiencia hepática aguda (IHA) o hepatitis fulminante es el proceso resultante del cese grave y brusco de la función hepática debido a un daño hepatocelular masivo, definida por la aparición de encefalopatía hepática o por una tasa de protrombina inferior al 40%.

Se ha propuesto una nueva clasificación de la IHA, basada en el período ictericia-encefalopatía, que refleja en ella importantes implicaciones clínicas, etiológicas y, sobre todo, pronósticas, con lo cual el acercamiento a la clínica es más real (tabla 1). Los pacientes que desarrollan rápidamente encefalopatía tienen más posibilidades de alcanzar una recuperación espontánea. Sin embargo, un período ictericia-encefalopatía largo implica menos capacidad de regeneración del hígado lesionado y más mortalidad.

	Hiperagudo	Agudo	Subagudo
Periodo ictericia-encefalopatía (días)	< 7	7-28	>28
Causa predominante	Virus, paracetamol	Tóxicos	Indeterminada
Causa de muerte más frecuente	Edema cerebral	Fallo multiorgánico	Infecciones
Supervivencia (%)	35-40	10	10-15

Crterios de derivación a un centro con trasplante hepático:

Los criterios más utilizados para la indicación de trasplante hepático son los del King's College Hospital y el modelo francés (Clichy), aunque no existe un consenso sobre cuál de los dos debe utilizarse.

Crterios del King's College Hospital:

1. Enfermedad inducida por acetaminofeno:

pH arterial <7,3 (independiente del grado de encefalopatía) o Encefalopatía grado III o IV, y

Tiempo de protrombina >100 segundos, y

Creatinina sérica >3,4mg/dl (301 µmol/L)

2. Todas las otras causas de fallo hepático fulminante

Tiempo de protrombina >100 segundos (independiente del grado de encefalopatía) o Cualquiera tres de las siguientes variables (independiente del grado de encefalopatía):

1. Edad <10 años o >40 años

2. Etiología: hepatitis no A no B, hepatitis por halotano, reacciones idiosincrática a drogas

3. Duración de la ictericia antes del comienzo de la encefalopatía >7 días

4. Tiempo de protrombina >50 segundos

5. Bilirrubina sérica mayor de 18 mg/dl

Crterios de Clichy:

· Encefalopatía grado III o IV y factor V < 30%

· Factor V < 20 % en menores de 30 años

· Factor V < 30 % en mayores de 30 años

Medidas inespecíficas

Dada la potencial hepatotoxicidad de muchos fármacos, la primera medida consiste en retirar todos los fármacos que se consideren prescindibles hasta averiguar la etiología del cuadro.

Dieta: los pacientes recibirán dieta sólo si se encuentran en grado I de EH. En grados más avanzados de encefalopatía, se colocará una sonda nasogástrica como protección frente a posibles broncoaspiraciones. No se ha demostrado que el aporte de nutrición enteral o parenteral mejore el pronóstico, aunque podría reducir la incidencia de lesiones agudas de la mucosa gástrica.

Hidratación: la suficiente para mantener equilibrado el balance hídrico en forma de suero glucosado hipertónico para prevenir episodios de hipoglucemia y suero fisiológico al 0,9% cuando no haya contraindicación. Se debe evitar la administración de sueros hipotónicos por el riesgo de incrementar la PIC.

Encefalopatía hepática: corregir los posibles factores desencadenantes (sedantes, hipoxemia, hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis, etc.). Evitar administrar fármacos que puedan empeorar el estado neurológico del paciente. Tratamiento convencional para los grados I-II de EH (lactulosa o lactitol por vía oral o por sonda nasogástrica o en forma de enemas de retención). En los pacientes con EH grado III-IV y posible hipertensión intracraneal se consideran contraindicados los enemas por su posible efecto en el aumento de la PIC.

Hipoglucemia: prevención y tratamiento con suero glucosado hipertónico. Debe evitarse tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, ya que ambas alteran el metabolismo cerebral.

Coagulopatía: no debe corregirse. Considerar la administración de plasma fresco sólo en caso de hemorragia clínicamente significativa, o antes de realizar exploraciones invasivas con riesgo alto de hemorragia. De forma sistemática, administraremos vitamina K a los pacientes .

Hemorragia digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica: los pacientes con IHA son pacientes de riesgo alto para desarrollar hemorragias gastrointestinales. Deben recibir profilaxis con ranitidina o inhibidores de la bomba de protones (IBP) con el objetivo de mantener un pH > 4,5 en el contenido gástrico.

Edema cerebral: es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con IHA (50%). Todos los pacientes con EH grado III (riesgo de edema del 25-35%) y IV (riesgo de edema \geq 65%) deben someterse a intubación orotraqueal y ventilación mecánica, para inmediatamente después pasar al seguimiento continuo de la PIC, si bien esta medida sigue siendo objeto de controversia.

Infecciones bacterianas y fúngicas: La administración de pautas de descontaminación intestinal selectiva protege contra la aparición de complicaciones infecciosas en estos pacientes, aunque ello no se traduce en una mayor supervivencia. Vigilar la aparición de infecciones, cuya sospecha se establece en presencia de SIRS sin otra causa potencial. En estos casos, administraremos antibióticos de amplio espectro. Administrar profilaxis de las sobreinfecciones fúngicas. Al igual que en la cirrosis, se evitarán los aminoglucósidos.

Insuficiencia renal: su desarrollo ensombrece el pronóstico. En la mitad de los casos, es de origen funcional, y en el resto, por necrosis tubular aguda. En el primer caso, la mejoría se produce al mejorar la función hepática y los trastornos hemodinámicos asociados al cuadro de IHA. El tratamiento de la insuficiencia renal requiere ajustar la volemia del paciente, retirar o ajustar fármacos nefrotóxicos y el tratamiento convencional de los trastornos asociados. A la espera de más estudios, debe evitarse el uso de terlipresina por el riesgo potencial de aumento del flujo sanguíneo cerebral y, secundariamente, de la PIC

Medidas específicas

- Infecciones por el virus del herpes simple, virus del herpes zóster y citomegalovirus (aciclovir o ganciclovir)
- Intoxicaciones por *Amanita* y paracetamol (carbón activado en las primeras 3-4 h junto a los antidotos correspondientes)
- Fármacos hepatotóxicos (retirada inmediata)
- Hepatitis autoinmunitaria (corticoides 1-3 mg/kg/día)
- Hepatitis alcohólica aguda (supresión de alcohol, dieta hipercalórica, valorar el uso de corticoides en casos graves)

Referencias bibliográficas:

- Martín Ramos L, López Arias MJ, Fernández Forcelledo J.L et al. Manejo general y extrahospitalario de pacientes con hepatitis aguda.. *Medicine* (2008);10(9):577-84
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342(17): 1266-1271.
- Planas R, Salmerón J. Enfermedades hepáticas. Consejos prácticos. Publicaciones Permanyer 2007
- Escorsell Mañosa A, Mas Ordeig A. Insuficiencia hepática aguda. Tratamiento médico. GH continuada. Mayo-Junio 2008. Vol. 7 Nº 3.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1179-97.
- Esteban R. Hepatitis aguda. En: Berenguer Lapuerta J, Bruguera Bengoechea M, García Bengoechea M, Rodrigo Sáez L, editores. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Asociación Española para el Estudio del Hígado; 2001. p. 17-23.

INDICE DE ABREVIATURAS:

- Aspartato-amino-transferasa: GOT o AST
- Alanin-amino-transferasa: GPT o ALT
- Fosfatasa alcalina: FA
- Gamma glutamil transpeptidasa: GGT
- VCM: Volumen corpuscular medio
- ANA: anticuerpos antinucleares
- ASM: anticuerpos antimúsculo liso
- Anti-LKM: anticuerpos contra microsomas hepáticos y renales
- AMA: anticuerpos antimitocondriales.
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- ECA: enzima conversora de angiotensina
- Ac HCV: anticuerpos frente al virus de la hepatitis C

- Ac HBVc: anticuerpos frente al core del virus de la hepatitis B
- Ac HBVs/Ag HBVs: anticuerpo/antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
- HAV: virus de la hepatitis A
- CMV: citomegalovirus
- VEB: virus Epstein-Barr
- VHS: virus herpes simple
- CBP: cirrosis biliar primaria
- CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética
- CEP: colagitis esclerosante primaria