

Hipertransaminasemia superior a 400 U/l en adultos atendidos en un hospital terciario. Estudio prospectivo de su etiología

M. Bruguera, J.M. Barrera, F. Corradi y A. Mas

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Investigar cuál es la frecuencia de las causas de elevación de las transaminasas en el rango de las hepatitis virales aguda en pacientes atendidos en un hospital.

PACIENTES Y MÉTODO: Se identificó a los pacientes atendidos en un hospital terciario durante un período de 3 meses que presentaron una elevación de las transaminasas (aspartato-aminotransferasa [AST] o alanina-aminotransferasa [ALT]) por encima de 400 U/l, y se revisaron las historias clínicas de estos pacientes para reconocer la etiología.

RESULTADOS: Se estudió a 106 pacientes, de los que 22 habían sido expuestos a un trasplante hepático. En éstos las causas de la hipertransaminasemia fueron lesión de isquemia/reperfusión en 6 (27%), hepatitis isquémica en 4 (18%), hepatitis aguda en 2 (9%), rechazo celular en 3 (14%), hepatitis C crónica en 4 (18%) y colestasis en 3 (14%). En los 84 pacientes no trasplantados la etiología fue isquemia hepática en 24 (28%), hepatitis viral crónica en 19 (22%), hepatitis tóxica en 12 (14%), enfermedad pancreatobiliar en 11 (13%), hepatitis aguda, viral o bacteriana en 10 (12%), tumor hepático en 3 (4%), colestasis gravídica en uno y de causa desconocida en 4 (5%). Las lesiones isquémicas y las enfermedades pancreatobiliares predominaron en los pacientes hospitalizados, mientras que las hepatitis agudas y crónicas predominaron en los pacientes ambulatorios. Las primeras fueron las que comportaron peor pronóstico.

CONCLUSIÓN: Múltiples y variadas causas justifican una elevación acentuada de las transaminasas. Las hepatitis virales agudas son una causa relativamente infrecuente. En los pacientes trasplantados las causas más frecuentes son las lesiones de isquemia/reperfusión, mientras que en los no trasplantados fueron las hepatitis isquémicas y las exacerbaciones de las hepatitis virales crónicas. El cociente AST/ALT no contribuyó al diagnóstico etiológico.

HYPERTRANSAMINASEMIA GREATER THAN 400 U/L IN ADULTS ATTENDED IN A TERTIARY HOSPITAL. PROSPECTIVE STUDY OF ETIOLOGY

AIM: To investigate the frequency of distinct causes of elevated transaminase levels in the range of acute viral hepatitis in patients attended in a hospital.

PATIENTS AND METHOD: Patients attended in a tertiary hospital over a 3-month period who had elevation of transaminase levels (aspartate aminotransferase [AST] or alanine aminotransferase [ALT]) above 400 U/l were identified and their medical records were reviewed to determine etiology.

RESULTS: A total of 106 patients were studied, of which 22 had undergone liver transplantation. In these patients, the causes of hypertransaminasemia were ischemic/reperfusion injury in 6 (27%), ischemic hepatitis in 4 (18%), acute hepatitis in 2 (9%), cellular rejection in 3 (14%), chronic hepatitis C in 4 (18%) and cholestasis in 3 (14%). In the 84 patients who did not undergo transplantation, the causes were hepatic ischemia in 24 (28%), chronic viral hepatitis in 19 (22%), toxic hepatitis in 12 (14%), pancreatobiliary disease in 11 (13%), acute viral or bacterial hepatitis in 10 (12%), liver tumor in 3 (4%), cholestasis of pregnancy in one and unknown in 4 (5%). Ischemic lesions and pancreatobiliary disease were more frequent in hospitalized patients while acute and chronic hepatitis were more frequent in outpatients. The worst outcomes were found in ischemic lesions and pancreatobiliary disease.

CONCLUSION: Marked elevation of transaminase levels has multiple causes. Acute viral hepatitis was a relatively infrequent cause. In transplant recipients, the most frequent causes were ischemia/reperfusion injury, while in non-transplanted patients the most frequent causes were ischemic hepatitis and acute episodes of chronic viral hepatitis. The AST/ALT ratio did not contribute to etiologic diagnosis.

Correspondencia: M. Bruguera.
Hospital Clínic. Servicio de Hepatología.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Recibido el 26-5-2004; aceptado para su publicación el 31-8-2004.

INTRODUCCIÓN

Las transaminasas son enzimas intracelulares presentes en distintos tejidos, especialmente el hígado, el corazón y

el tejido musculoesquelético. Hay 2 tipos de transaminasas, la aspartato-aminotransferasa (AST) y la alanina-aminotransferasa (ALT).

La primera es una enzima mitocondrial y la segunda, citosólica. Una actividad elevada de estas enzimas en el suero indica la existencia de daño en alguno de aquellos tejidos¹.

Se considera que en la mayoría de enfermedades hepáticas crónicas se observa una elevación de la AST y la ALT, generalmente de poca magnitud, mientras que en las enfermedades agudas, particularmente en las hepatitis, la elevación es más notable, y con frecuencia supera 10 veces los valores normales. El cociente AST/ALT es habitualmente < 1 en las hepatopatías virales, mientras que supera la unidad en las hepatopatías alcohólicas y en las cirrosis^{2,3}.

La finalidad de este estudio fue examinar con qué frecuencia una elevación acentuada de las transaminasas séricas se debe a una hepatitis aguda, en qué otras circunstancias clínicas se observan tales cambios y cuál es la utilidad diagnóstica del cociente AST/ALT cuando los valores de una u otra supera 400 U/L.

PACIENTES Y MÉTODO

Durante un período de 3 meses, de agosto a octubre de 2000, el laboratorio de bioquímica del hospital facilitó a los autores la relación diaria de todos los pacientes con ALT o AST superior a 400 U/L. El laboratorio sólo atiende a pacientes ingresados en el hospital o visitados en régimen ambulatorio en las consultas externas del propio centro, que es un hospital terciario de 850 camas.

Las transaminasas se determinaron mediante un autoanalizador ADVIA 1650 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, Estados Unidos), por un método colorimétrico (IFCC sin piridoxal fosfato). Se eligieron para el estudio los casos con transaminasas superiores a 400 U/L porque esta cifra representa 10 veces el límite alto de la normalidad.

Finalizado el período de reclutamiento de casos, se revisaron las historias clínicas y los resultados de los exámenes efectuados para determinar la etiología más probable del aumento de las transaminasas, y se registró en una base de datos una serie de variables de cada caso, como edad, sexo, evolución clínica ulterior (recuperación, fallecimiento o curso crónico), si el paciente estaba hospitalizado o era ambulatorio, el informe de la biopsia hepática y de los métodos de imagen (ecografía abdominal, tomografía computarizada y colangiopancreatografía endoscópica retrógrada) si los había, los resultados de las demás pruebas analíticas y de los marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), citomegalovirus y virus de Epstein-Barr (VEB), y el tipo de cirugía en caso de haberse efectuado.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos, los que habían recibido un trasplante hepático y los que no, y además en estos últimos se distinguió a los que estaban hospitalizados y a los que fueron atendidos en régimen ambulatorio.

RESULTADOS

Durante los 3 meses de estudio se identificó a 106 pacientes, 65 varones y 41 mujeres, con transaminasas superiores a 400 U/L. Su edad media era de 53,6 años (extremos, 16-87 años). Cincuenta y dos (49%) pacientes estaban hospitalizados y 54 (51%) eran ambulatorios; 22 (20%) habían sido sometidos a un trasplante hepático.

Pacientes no trasplantados

La hipertransaminasemia se atribuyó a un mecanismo isquémico-anóxico en 24 (28%) casos, a una lesión hepato-

TABLA I. Causas de hipertransaminasemia superior a 400 U/L

Causas	No trasplantados (n = 84)	Trasplantados (n = 22)	Total (n = 106)
Isquemia, n (%)	24 (28)	10 (45)	34 (32)
Enfermedad hepática aguda, n (%)	23 (27)	5 (23)	27 (25)
Enfermedad hepática crónica, n (%)	23 (27)	4 (18)	26 (25)
Enfermedad pancreaticobiliar, n (%)	11 (13)	2 (9)	13 (12)
Desconocida, n (%)	2 (2)	1 (5)	3 (3)
Colestasis gravídica, n (%)	1	0	1 (1)

celular aguda en 23 (27%), a una hepatopatía crónica en 23 (27%), a una enfermedad pancreaticobiliar en 11 (13%), a una colestasis gravídica en uno y no se reconoció la causa en 2 (3%) (tabla I). Los pacientes con hepatitis aguda tuvieron una edad media inferior a la de los pacientes de las demás categorías diagnósticas.

La distribución de las distintas causas de elevación de las transaminasas varió entre pacientes hospitalizados y ambulatorios. La causa isquémica predominó entre los pacientes hospitalizados (65%), mientras que fue excepcional entre los pacientes ambulatorios (2%). Contrariamente, las hepatitis crónicas y las hepatitis agudas predominaron en los pacientes ambulatorios (el 44 y el 37%, respectivamente) y fueron infrecuentes entre los pacientes hospitalizados (el 5% y el 11%, respectivamente).

En 12 (11%) pacientes se constató que las ALT superaron 1.000 U/L. Sus diagnósticos fueron: hepatitis isquémica en 7, hepatitis aguda en 4, y patología pancreaticobiliar en uno.

1. Isquemia hepática. De los 24 pacientes incluidos en esta categoría, se estableció que la causa de la elevación de las transaminasas fue un fallo cardiocirculatorio en 10 (41%), debido a un infarto agudo de miocardio (IAM) en 4, a una insuficiencia cardíaca congestiva en 3, a una miocardiopatía dilatada en uno, a metástasis pericárdicas en uno y a una tromboembolia pulmonar en uno. En 6 (25%) casos la isquemia fue causada por el pinzamiento del pedículo hepático, en una intervención de resección hepática por un tumor en 3, y en donantes vivos de hígado en otros 3. En 4 (17%) pacientes se atribuyó a un fallo multiorgánico causado por una sepsis de origen no biliar, y en 4 (17%) a un shock hipovolémico debido a una hemorragia digestiva alta en un caso y a complicaciones quirúrgicas en los 3 restantes.

Las ALT superaron a las AST en 6 (25%) pacientes, 2 con un IAM, 2 con shock séptico, un donante vivo de hígado y uno con una miocardiopatía dilatada. En 9 de los 10 pacientes con fallo cardiocirculatorio se comprobó una marcada elevación de las lacticodehidrogenasas (LDH). Durante la hospitalización fallecieron 8 (33%) de los 24 pacientes.

2. Enfermedades hepáticas agudas. Veintitrés pacientes presentaron una enfermedad hepática aguda. El diagnóstico fue de hepatitis tóxica en 12 (54%), hepatitis viral en 6 (27%), hepatitis aguda autolimitada de origen desconocido en 4 (16%), y hepatitis bacteriana (*Legionella pneumophila*) en uno (3%).

Los fármacos causantes de hepatitis tóxica fueron en 3 ocasiones la asparaginasa, en 2 el aclofenaco, el ritonavir y la nevirapina, y en un único caso el Ara-C, la metformina y la fenitoína. Los virus causantes de hepatitis fueron el VEB en 3 casos, el VHA en 2 y el VHC en otro.

El cociente AST/ALT fue > 1 en un único caso. Fallecieron 2 pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratada con asparaginasa y uno con leucemia mieloide aguda tratado con Ara-C.

3. Enfermedad hepática crónica. De los 23 pacientes de este grupo, en 16 (69%) pacientes se estableció el diagnóstico de hepatitis crónica C, en 4 (17%) de exacerbación de una hepatitis crónica B y en 3 (13%) de tumor hepático, carcinoma hepatocelular en 2 y metástasis de un carcinoma gástrico en uno.

Las AST superaron a las ALT en 2 (9%) pacientes, uno con cirrosis hepática por VHC y otro con un carcinoma hepatocelular. Fallecieron los 3 pacientes con cáncer y uno con hepatitis crónica C en fase de cirrosis coinfectado con el virus de la inmunodeficiencia humana.

4. Enfermedad pancreatobiliar. En 11 pacientes la elevación de las transaminasas fue debida a una enfermedad biliar (6 casos) o pancreática (5 casos). Cinco (46%) pacientes tenían una litiasis coledocal, 4 (36%) una pancreatitis aguda, uno un tumor de cabeza del páncreas y otro un tumor de las vías biliares.

El cociente AST/ALT superó la unidad en un paciente con un colangiocarcinoma.

Fallecieron 3 pacientes, 2 con una pancreatitis aguda y otro con un colangiocarcinoma.

5. Causa desconocida. En esta categoría se incluyen 2 pacientes: un varón de 67 años con una cirrosis por VHC, que presentó una elevación de las transaminasas varias veces por encima de los valores habituales después de un tratamiento quimioterápico por un adenocarcinoma de pulmón, y un varón de 49 años con un rechazo renal crónico de un trasplante renal, que había sido sometido 2 años antes a angioplastia coronaria después de crisis anginosas.

Pacientes con trasplante hepático

Veintidós (20%) pacientes habían sido sometidos a un trasplante hepático. Los episodios de hipertransaminasemia superior a 400 U/l ocurrieron en 10 pacientes en los primeros días después del trasplante debido a: síndrome de isquemia-reperusión en 6 (27%) y a una hepatitis isquémica en 4 (18%), causada por trombosis de la arteria hepática, hemoperitoneo, fallo de la sutura de una arteria y shock séptico, respectivamente. En una fase más tardía ocurrieron los demás casos debidos a una hepatitis aguda en 2 (9%), una por isoniácida y la otra de etiología no determinada y de curso autolimitado, rechazo celular en 3 (14%), hepatitis C crónica en 4 (18%) y colestasis en 3 (14%); por lesión quirúrgica de la vía biliar en un caso, por litiasis coledocal en otro y de etiología desconocida en el otro. Este último era un varón de 45 años, trasplantado por una cirrosis alcohólica, que presentó una colestasis

con citólisis a los 6 meses del trasplante, que persistió en los 2 años siguientes, con indemnidad radiológica de la vía biliar.

Las AST fueron más elevadas que las ALT en 7 (32%) pacientes, cuyos diagnósticos fueron heterogéneos: lesión por isquemia-reperusión en 2 y shock hipovolémico, hepatitis colestásica fibrosante, hepatitis de origen desconocido, colestasis crónica y litiasis coledocal en uno. Fallecieron 3 (13,5%) de los 22 pacientes trasplantados, 2 con hepatitis isquémica y uno con una hepatitis colestásica fibrosante.

DISCUSIÓN

En los textos clásicos de hepatología suele precisarse que la causa más frecuente de la elevación notable de las transaminasas séricas son las hepatitis agudas, especialmente las hepatitis virales^{4,6}. Incluso los 2 estudios que se han efectuado recientemente acerca de la importancia relativa de las distintas causas de elevación marcada de las transaminasas indican que el criterio de inclusión fueron los casos con transaminasas en el rango de las hepatitis virales^{7,8}. En ambos estudios se demuestra, sin embargo, que las causas más frecuentes son, en primer lugar, las hepatitis isquémicas y después las debidas a enfermedad pancreatobiliar, desacreditando el concepto clásico y haciendo recomendable otro tipo de algoritmo para el diagnóstico de las elevaciones de las transaminasas a valores superiores en 10 veces los valores normales.

En el presente estudio se confirma que las hepatitis virales agudas son una causa infrecuente de hipertransaminasemia marcada y que los casos con transaminasas superiores a 400 U/l pueden deberse a muy diversas causas. Sin embargo, para establecer la frecuencia relativa de estas causas debe tenerse en cuenta que el medio donde se efectúa el estudio condicionará los resultados obtenidos, así como si éste incluye mayoritariamente a pacientes hospitalizados o pacientes ambulatorios. En el presente estudio se observa una distinta distribución porcentual de las causas de elevación de las transaminasas en uno y otro tipo de pacientes. Entre los pacientes hospitalizados predominan las enfermedades que causan isquemia en el hígado por disminución del gasto cardíaco y las enfermedades pancreatobiliares, mientras que entre los pacientes ambulatorios predominan las hepatitis agudas o crónicas.

Las hepatitis isquémicas suelen cursar con transaminasas muy elevadas, más de 20 veces el límite alto de la normalidad. La mayoría de estos pacientes presenta una cardiopatía grave⁹, que con frecuencia se manifiesta como una insuficiencia cardíaca¹⁰. Se ha descrito también la aparición de hepatitis isquémica después del tratamiento de una fibrilación auricular con cardioversión¹¹. Prácticamente en todos los casos de hepatitis isquémica se detecta una elevación notable de las LDH¹⁰, como se apreció en la mayoría de nuestros pacientes.

La litiasis coledocal es una causa de elevación notable de las transaminasas¹², que a menudo pasa inadvertida. Habitualmente es de breve duración ya que, si el cálculo atra-

viesa el esfínter de Oddi, desaparece la hipertensión biliar aguda causante de la elevación de las transaminasas¹³.

La infrecuencia de las hepatitis agudas por virus hepatotropos, VHA, VHB y VHC, como causa de elevación franca de las transaminasas, como se constata en este estudio, se puede atribuir a una reducción real de su incidencia por la mejora de las condiciones sanitarias, que han determinado la eliminación de algunos mecanismos de transmisión de estos virus, pero muy especialmente a la vacunación frente al VHA y al VHB^{14,15}. Los fármacos sustituyen ahora a los virus como causa de hepatitis aguda, aunque no alcanzaron el 10% de todos los casos con hipertransaminasemia superior a 400 U/L.

También influye notablemente en la distribución de las causas de hipertransaminasemia muy elevada si el estudio se ha efectuado en un hospital con programa de trasplante hepático, ya que son distintas en los pacientes no trasplantados y en los trasplantados.

En estos últimos, la mayoría de los casos se observó cuando el paciente estaba todavía hospitalizado después del trasplante. En los primeros días del postoperatorio las elevaciones importantes de las transaminasas fueron atribuidas a un síndrome de isquemia/reperfusión, situación que se relaciona con la isquemia fría sufrida por el hígado durante el período de preservación¹⁶, o a un problema circulatorio. No observamos ningún caso de rechazo hipergado ni de fallo primario del injerto, que son circunstancias muy poco frecuentes. En los días subsiguientes la causa más frecuente fue el rechazo celular¹⁷. Más tarde, generalmente cuando el paciente ya había sido dado de alta, se observaron los casos de hepatitis aguda, hepatitis crónica y colestasis.

En nuestro estudio observamos entre los pacientes no trasplantados una proporción similar de pacientes con hepatitis isquémica, enfermedad hepática aguda y hepatopatía crónica. Estos resultados difieren de los observados en otros estudios donde predominaron las hepatitis isquémicas y las enfermedades pancreatoduodenales^{7,8}.

Estas diferencias podrían atribuirse al tipo de hospital donde fueron efectuados, de carácter más general uno, y con un potente y amplio servicio de hepatología el otro.

El presente estudio muestra otros hallazgos de interés. Uno es que la hepatitis crónica C cursa con frecuencia con elevaciones notables de las transaminasas, de carácter sostenido a veces o intermitente en otras, hecho que no suele destacarse en las descripciones clínicas de esta enfermedad, que suelen atribuirle una elevación modesta y fluctuante. Otro es el hallazgo de un cociente AST/ALT superior a la unidad en numerosas circunstancias clínicas distintas de la enfermedad hepática alcohólica² y la cirrosis hepática³. Entre ellas, las más frecuentes son las que están relacionadas con un mecanismo de isquemia o anoxia hepática (el 25% de nuestros casos), aunque también se observó en enfermedades hepáticas agudas, crónicas y pancreatobiliares (11,4%). En los 2 casos con IAM, que mostraban una concentración de AST superior a la de ALT, posiblemente parte de las transaminasas del suero eran de origen muscular, pues también se detectó una elevación de la creatinina,

que es una enzima presente en el músculo pero no en el hígado.

En este estudio no hemos detectado causas de hipertransaminasemia importante descritas en otros estudios, probablemente por su rareza, como el golpe de calor^{18,19}, los episodios de rabdomiólisis²⁰, el síndrome HELLP²¹ o los episodios de gastroenteritis viral y bacteriana con re-percusión hepática²², pero sí hemos observado un caso de colestasis gravídica, que sólo muy raramente cursa con elevación de las transaminasas en el rango de las hepatitis agudas²³.

En conclusión, las causas de hipertransaminasemia en el rango de las hepatitis agudas son distintas en los pacientes trasplantados y en los no trasplantados. En los primeros las causas más frecuentes en la primera semana después del trasplante son el síndrome de isquemia/reperfusión y la hepatitis isquémica, mientras que si es de aparición más tardía, las causas son varias: hepatitis C, rechazo celular y patología biliar. En los no trasplantados las siguientes causas se observan con una frecuencia similar: hepatitis isquémica, hepatitis tóxica y exacerbación de una hepatitis crónica causada por el VHB o el VHC. Las hepatitis virales agudas causadas por virus hepatotropos son en realidad una causa poco frecuente de elevación marcada de las transaminasas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1367-84.
2. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio— an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1979;24:835-8.
3. Williams ALB, Hoofuagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95:734-9.
4. Kaplan MM. Laboratory tests. En: Schiff L, editor. *Diseases of the liver*. Philadelphia: JB Lippincott; 1993. p. 108-44.
5. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver*. 11th ed. Oxford: Blackwell; 2002.
6. McIntyre N, Rosalki S. Biochemical investigations in the management of liver diseases. En: McIntyre N, Benhamou JP, Birher J, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 293-309.
7. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JGC. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut*. 1999;45:129-33.
8. Álvarez A, Espiga MG, Rodríguez M, Muñoz R, Romeo D, Martínez MJ, et al. Estudio prospectivo de las causas de hipertransaminasemia en el rango de hepatitis aguda en adultos ingresados en un hospital general. *Gastroenterol Hepatol*. 2002; 25 Supl 1:80.
9. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: Clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*. 2000;109:109-13.
10. Acero D, Parés A, Terés J, Oterino A, Rodés J. Insuficiencia hepática aguda secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva. Presentación de 6 casos. *Gastroenterol Hepatol*. 1984;7:334-8.
11. Moriel M, Morali G, Rosenman E, Shaheen J, Tzivoni D. Cardioversion-induced fulminant ischaemic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1481-3.
12. Ginsberg AL. Very high levels of SGOT and LDH in patients with extrahepatic biliary tract obstruction. *Am J Dig Dis*. 1970; 15:803-7.

13. Patwardhan RV, Smith OJ, Farmelant MH. Serum transaminase levels and cholescintigraphic abnormalities in acute biliary tract obstruction. *Arch Intern Med*. 1987;147:1249-53.
14. Dominguez A, Salleras L, Carmona G, Batalla J. Effectiveness of a program of mass hepatitis A vaccination in preadolescents. *Vaccine*. 2003;21:698-701.
15. Salleras L, Plans P, Vidal J, Domínguez A, Navas E, Urbitzondo L, et al. Serological evaluation of the universal hepatitis B vaccination programme of preadolescents in Catalonia (Spain). *Vacunas*. 2000;1:3-6.
16. Furukawa H, Todo S, Imventarza O. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation*. 1991;51:1000-4.
17. Van Thiel D, Schade R, Gavaler JS, Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology*. 1984;4 Suppl 1:79S-83.
18. Hassanein T, Razack A, Gavaler JS, Van Thiel DH. Heatstroke: its clinical and pathological presentation, with particular attention to the liver. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1382-9.
19. Sort P, Mas A, Salmeron JM, Bruguera M, Rodés J. Recurrent liver involvement in heatstroke. *Liver*. 1996;16:335-7.
20. Johnson RD, O'Connor ML, Kerr RM. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1244-5.
21. Vanejo I, Miranda ML, Stiefel P, Pamies E, Marengo ML, Castro D, et al. Características clinicobiológicas de un grupo de 54 gestantes con síndrome HELLP. *Med Clin (Barcelona)*. 2004;122:259-61.
22. Tositti G, Fabris P, Romano L, De Lana F. Liver injury during gastroenteritis in adults: A retrospective study in 727 cases. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:
23. Castro M, Galan V, Romero M. Colestasis gravídica con elevación de las transaminasas sugestiva de hepatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:433-44.