

## Estudio diagnóstico del paciente con elevación de las transaminasas

CLAUDIO RODRÍGUEZ Y LEOPOLDO MARTÍN

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

Una discreta elevación de las transaminasas puede ser el único dato que oriente sobre la presencia de una hepatopatía en un paciente asintomático; sin embargo, este hallazgo nada informará acerca de la gravedad o etiología de la enfermedad hepática. Por otra parte, se debe tener en cuenta que las transaminasas se incluyen hoy día en cualquier batería analítica que se solicita de forma rutinaria por el motivo que fuere (las mayoría de las veces sin que exista una sospecha previa de hepatopatía). Esta disminución de la probabilidad previa de enfermedad condiciona una notable disminución del valor predictivo positivo de la hipertransaminasemia en el diagnóstico de hepatopatía. Además, como cualquier prueba analítica, la determinación de las transaminasas está sometida a fuentes de error derivadas del método analítico, definición del rango de normalidad, etc. Por todo esto, es necesario seguir un procedimiento ordenado y sistemático para la valoración y estudio etiológico de la hipertransaminasemia. Esta consideración se hace aún más relevante si tenemos en cuenta que, como parte de este estudio etiológico o para valorar la gravedad de la hepatopatía, puede ser necesario realizar un procedimiento invasivo como es la biopsia hepática.

Axel Olivares



### Puntos clave

● Una hipertransaminasemia marcada (más de 10 veces el límite superior de referencia) indica la presencia de una probable hepatopatía aguda y se debe iniciar el estudio etiológico de forma inmediata.

● El primer paso en el estudio del paciente asintomático con una hipertransaminasemia leve o moderada es confirmar la existencia de hipertransaminasemia.

● El estudio diagnóstico de la hipertransaminasemia debe realizarse de forma sistematizada en función del contexto clínico y de la prevalencia de las causas a investigar.

● La hepatitis crónica por virus C, la hepatopatía grasa no alcohólica y la hepatopatía alcohólica son responsables de la inmensa mayoría de las hipertransaminasemias crónicas.

● El diagnóstico etiológico de la hipertransaminasemia se realiza mediante datos clínicos y analíticos-serológicos en la mayor parte de los casos, sin necesidad de recurrir a la biopsia hepática.

# Sistématica diagnóstica de la hipertransaminasemia

## Marcada elevación de las aminotransferasas: sospecha de lesión hepática aguda

Cuando la alanina-aminotransferasa (ALT) está elevada 10 o más veces el límite superior de referencia puede diagnosticarse la existencia de lesión hepática aguda<sup>1,2</sup>, y en estos casos debe iniciarse de inmediato el estudio etiológico (tabla 1). Más del 90% de los casos se origina por una hepatitis aguda viral<sup>2</sup>. El diagnóstico de una hepatitis aguda por VHA o VHB no suele plantear dificultades, pero el diagnóstico de una hepatitis aguda por VHC es más complejo porque la positividad del anti-VHC o del ARN del VHC no discrimina entre infección aguda o crónica. El diagnóstico de infección aguda se basará en la presencia de un cuadro clínico de daño hepático agudo, la exclusión de otras hepatitis virales agudas y la presencia de ARN del VHC con anti-VHC negativo o bien la seroconversión del anti-VHC en 1-3 meses<sup>1</sup>. Cuando los valores de aspartato-aminotransferasa (AST) superan las 100 veces el límite superior de referencia, la isquemia o hipoxia hepáticas y la hepatitis tóxica o farmacológica son la causa responsable en más del 90% de los casos<sup>3</sup>. En un estudio reciente, la obstrucción biliar fue la causa de una elevación  $\geq 10$  veces los valores de transaminasas en un 25% de los casos<sup>4</sup>.

## Leve o moderada elevación de las aminotransferasas: sospecha de lesión hepática crónica

La lesión hepática crónica suele ser asintomática o paucisintomática y ocasiona una elevación de las aminotransferasas inferior a 10 veces el límite superior de referencia. La cronicidad viene definida por la persistencia de la elevación enzimática constatada al menos en dos ocasiones durante un período mí-

nimo de 6 meses<sup>1</sup>. Por tanto, el paso inicial en la evaluación diagnóstica de la hipertransaminasemia leve o moderada es la repetición de la analítica, que confirmará, en su caso, la existencia de la anomalía y la definirá como crónica, y posteriormente se iniciará la evaluación etiológica. Algunos autores recomiendan, sin embargo, iniciar el estudio etiológico tras confirmar la elevación enzimática en un período más breve (entre 2 y 4 semanas)<sup>5,2</sup>. La sistemática diagnóstica a seguir suele estructurarse en forma de secuencia en la que se avanza hasta obtener el diagnóstico etiológico de la hipertransaminasemia. No obstante, el orden de los pasos a seguir puede alterarse en función del contexto clínico en que se produce el hallazgo de la alteración analítica y de los datos suministrados por la historia clínica inicial. En la tabla 2 se propone una sistemática basada en la prevalencia de las causas a investigar. La valoración clínica inicial debe dirigirse a identificar factores de riesgo de hepatitis crónica viral (transfusión previa de hemoderivados, drogadicción parenteral, conductas sexuales de riesgo, tatuajes, *piercing*, etc.), consumo excesivo de alcohol, tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos, antecedentes familiares de hepatopatía y enfermedades asociadas (obesidad, diabetes, hiperlipemia, enfermedades autoinmunes, etc.).

En nuestro medio, la hepatitis crónica viral más frecuente es la ocasionada por el VHC. Su diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC mediante ELISA, de forma que en un paciente con hipertransaminasemia y factores de riesgo para la infección por el VHC no es preciso utilizar otras técnicas de confirmación, sin embargo debe determinarse el ARN viral en suero mediante PCR en aquellos casos en los que se valore realizar tratamiento y cuando sea preciso confirmar el diagnóstico de infección activa<sup>6,7</sup>. La hepatopatía crónica por VHB se diagnostica mediante la positividad del HBsAg y del anti-HBc total, debiéndose determinar posteriormente HBeAg, anti-HBe y ADN viral para investigar la presencia de replicación<sup>8</sup>. El consumo excesivo de alcohol suele referirlo el paciente, pero en numerosas ocasiones lo minimiza u oculta. El cociente AST/ALT es un dato a considerar si se sospecha una etiología

**Tabla 1.** Sistématica diagnóstica de una hipertransaminasemia ante la sospecha de lesión hepática aguda

1.º. Investigación de las causas más frecuentes	
Hepatitis aguda viral	IgM anti-VHA, IgM anti-HBc, HBsAg, anti-VHC/ ARN-VHC
Isquemia/ hipoxia hepática	Historia clínica, ALT o AST $> 100 \times$ el límite superior de referencia
Hepatitis tóxica	Historia clínica, ALT o AST $> 100 \times$ el límite superior de referencia, determinación de valores plasmáticos de fármacos
Obstrucción biliar	Historia clínica, ecografía

  

2.º. Investigación de las causas poco frecuentes	
Enfermedad de Wilson	En sujetos jóvenes: ceruloplasmina. Se asocia a hiperbilirrubinemia intensa, hemólisis e insuficiencia renal
Hepatitis autoinmune	Hipergammaglobulinemia. Autoanticuerpos: ANA, SMA, anti-IgM1, anti-IC1, anti-SIA, anti-IP
Otras causas infecciosas	Serología para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus herpes simple y varicela-zoster, fiebre Q, sífilis, toxoplasmosis, virus de la hepatitis E, virus de la hepatitis delta

**Tabla 2.** Secuencia diagnóstica en la hipertransaminasemia crónica

<b>1.º. Investigación de las causas más frecuentes de hepatopatía crónica</b>	
Hepatitis crónica viral	Factores de riesgo, anti-VHC, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc
Alcohol	Historia clínica, cociente AST/ALT > 2, GGT
Hepatopatía grasa no alcohólica	Factores de riesgo, ecografía
Fármacos	Historia clínica, retirada de fármacos sospechosos
Hepatitis autoinmune	Proteíograma, autoanticuerpos (ANA, SMA, anti-IgM1, anti-IC1, anti-SIA, anti-IP)

  

<b>2.º. Investigación de causas frecuentes no hepáticas</b>	
Miopatías	CPK, aldolasa
Enfermedad celíaca	Anticuerpos antiendomisio, antígliadina
Enfermedad tiroidea	TSH, T3, T4

  

<b>3.º. Investigación de causas poco frecuentes de hepatopatía crónica</b>	
Hemocromatosis	Saturación de transferrina, estudio genético
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina, examen oftalmológico, cupruria
Déficit de α1-antitripsina	Proteíograma, estudio fenotípico
Porfirias hepáticas	Historia clínica, porfirinas en orina

  

<b>4.º. Valoración de la necesidad de biopsia hepática</b>	
Biopsia aconsejable	Valores de ALT y AST ≥ 2 veces el límite superior de referencia
Observación	Valores de ALT y AST < 2 veces el límite superior de referencia

enólica ya que el 90% de los sujetos con un cociente AST/ALT > 2 presentan datos histológicos de hepatopatía alcohólica<sup>9,10</sup>. La elevación simultánea de la gamma-glutamil-transferasa sérica apoyaría el diagnóstico de hepatopatía enólica<sup>11</sup>.

Una adecuada anamnesis y la revisión de analíticas previas son fundamentales para relacionar la ingesta de un determinado fármaco con la presencia de hipertransaminasemia. Son numerosos los medicamentos que pueden ocasionar la elevación de aminotransferasas, pero entre los más comunes se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los antiepilepticos y los antituberculosos<sup>12,13</sup>. La retirada del fármaco sospechoso permitirá comprobar si se normalizan los valores enzimáticos y establecer con seguridad el diagnóstico de hepatotoxicidad. Debe recordarse que la hepatotoxicidad también puede ser ocasionada por compuestos de herboristería, por la exposición laboral a tóxicos y por drogas de abuso.

La hepatopatía grasa no alcohólica es una entidad de elevada prevalencia (entre el 10 y el 24% de la población general) cuyo espectro lesional incluye la esteatosis simple, la esteatohepatitis, la fibrosis avanzada y la cirrosis<sup>14</sup>. Es la causa de hasta un 66-90% de las hipertransaminasemias asintomáticas sin diagnóstico aparente<sup>15,16</sup>. Son factores de riesgo la obesidad, la diabetes tipo 2 y la hiperlipidemia (fundamentalmente la

hipertrigliceridemia). El diagnóstico se establece en pacientes con hipertransaminasemia (generalmente inferior a 4 veces el límite superior de referencia y con una ratio AST/ALT < 1) y con los mencionados factores de riesgo, una vez descartadas otras causas de hepatopatía (la extensión de la investigación etiológica debe individualizarse aunque generalmente es suficiente descartar las causas más frecuentes) y comprobada la infiltración grasa mediante alguna técnica de imagen (la ecografía es más accesible y barata que la TC y la RM, aunque menos sensible)<sup>13</sup>. La biopsia hepática es el único método que puede diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis, pero su indicación suele reservarse para pacientes de más de 45 años, con diabetes, obesidad significativa o datos de hepatopatía evolucionada (ratio AST/ALT > 1, citopenia, estigmas cutáneos, etc.)<sup>17</sup>.

La hepatitis autoinmune se diagnostica en función de datos clínicos, serológicos y anatómopatológicos<sup>18</sup>, aunque la electroforesis de las proteínas séricas (para detectar hipergammaglobulinemia policlonal) es un prueba útil de cribado.

De las causas no hepáticas de hipertransaminasemia conviene destacar que la enfermedad celíaca puede ser la causa de hasta un 10% de las hipertransaminasemias inexplicadas<sup>19,20</sup>.

La investigación de causas metabólicas poco frecuentes de hepatopatía crónica se resume en la tabla 2.

Por último, en aquellos pacientes en los que no se haya establecido un diagnóstico mediante esta sistemática, se debe valorar la realización de una biopsia hepática que permitirá excluir la presencia de una hepatopatía grave aunque generalmente no aportará información diagnóstica relevante ni condicionará cambios en el manejo del paciente. El criterio para decidir si realizar o no la biopsia será el grado de elevación de las aminotransferasas: si la elevación es inferior a 2 veces el límite superior de referencia, se aconseja observación y, si es igual o mayor a 2 veces, se recomienda efectuar la biopsia<sup>21</sup>.

## Conclusión

En el estudio diagnóstico del paciente con hipertransaminasemia es especialmente relevante seguir una sistemática preestablecida que permita determinar con suficiente precisión la causa de esta alteración analítica, evitando, a su vez, la realización de exámenes innecesarios.

## Bibliografía



● Importante   ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

■■■ Epidemiología

1. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretsch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050-68.
2. ● Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996;25(Suppl 1):47-51.
3. Johnson RD, O'Connor ML, Kerr RM. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1244-5.
4. 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.
5. ● Prati D, Taioli D, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-9.
6. Schiff ER, de Medina M, Kahn RS. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):3-15.
7. Lok AS, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):48S-56S.
8. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:351-66.
9. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-8.
10. Friedman LS, Dienstag JL, Watkins E, et al. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 1987;107:137-44.
11. Moussavian SN, Becker RC, Piepmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyl-transpeptidase and chronic alcoholism: influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:211-4.
12. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.
13. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-27.
14. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
15. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkohl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-4.
16. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195-9.
17. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
18. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
19. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
20. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
21. ● Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.

## Bibliografía recomendada

Laboratory guidelines for screening, diagnosis and monitoring of hepatic injury. Disponible en:  
<http://www.aasld.org/pdf/files/Hepatic1.pdf>

Una guía de práctica clínica elaborada por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos, en colaboración con la AASLD, que revisa aspectos analíticos y clínicos de numerosas pruebas de laboratorio utilizadas en el estudio de la enfermedad hepática.

Kaplan MM. Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Ann Intern Med* 2002;137:49-51.

Un artículo editorial que comenta de forma sintética y crítica el problema de determinar el rango de referencia para los valores séricos de la alanina-aminotransferasa.

Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996; 25(Suppl 1):47-51.

Un artículo que expone una acertada sistemática diagnóstica en el paciente con hipertransaminasemia, clarificada mediante numerosos algoritmos.

Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.

Exposición de la sistemática diagnóstica a seguir en los pacientes asintomáticos con alteración de las aminotransferasas y otras enzimas hepáticas que incluye una detallada revisión de las distintas etiologías.