



REVISIÓN

Guía práctica para el examen del paciente adulto con hipertransaminasemia asintomática



Miguel Bruguera ^{a,b}

^a Servicio de Hepatología, Hospital Clínico, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 8 de octubre de 2015; aceptado el 7 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 30 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Transaminasas;
Pruebas hepáticas;
Cociente AST/ALT

KEYWORDS

Liver function tests;
AST/ALT ratio;
Serum transaminases

Resumen Las causas de elevación sostenida de las transaminasas séricas en pacientes adultos asintomáticos son muy variadas, tanto hepáticas como extrahepáticas, y hace falta una sistemática estandarizada para alcanzar el diagnóstico etiológico, orientada a descartar en primer lugar las causas más frecuentes, hepatitis crónica, viral o autoinmune, enfermedades metabólicas y hepatopatías tóxicas. Diversos patrones bioquímicos, que tienen en cuenta los valores de cada transaminasa, de los enzimas de colestasis, de los enzimas musculares, de la ferritina y de la ceruloplasmina, así como el resultado de la determinación del proteinograma y de los autoanticuerpos permitirán reconocer la mayoría de causas. En los casos sin diagnóstico mediante métodos no invasivos estará justificada la práctica de una biopsia hepática.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Practical guidelines for examination of adults with asymptomatic hypertransaminasaemia

Abstract The causes of sustained elevation of serum transaminases in asymptomatic adults, both hepatic and extrahepatic, are varied. In order to reach an aetiological diagnosis, a standardized protocol should be applied, aimed firstly at ruling out the most common causes, such as chronic hepatitis (viral or autoimmune), metabolic diseases, and toxic liver diseases. Several biochemical patterns, which take into account transaminase, cholestatic enzyme, muscle enzyme, ferritin and ceruloplasmin levels, as well protein electrophoresis and autoantibody measurement, will identify most causes. In cases in which a diagnosis cannot be reached with the use of these non-invasive methods, a needle liver biopsy will be justified.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.03.001>

0210-5705/© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Introducción

La hipertransaminasemia asintomática es una de los motivos más habituales de consulta al hepatólogo y una circunstancia hallada con frecuencia por el médico de atención primaria, quien al examinar los resultados de análisis de un paciente efectuados por variadas indicaciones se encuentra, como única anomalía o como una anomalía no esperada, una elevación de las transaminasas séricas.

Los estudios poblacionales indican que la frecuencia de hipertransaminasemia oscila entre el 5 y el 10% de la población, y previsiblemente aumentará en el futuro con el aumento de la obesidad en la población¹⁻³.

En los individuos sanos las transaminasas del plasma proceden de la necrosis fisiológica de las células que las contienen, hepatocitos y fibras musculares principalmente. Un aumento de los niveles séricos por encima de los valores habituales traduce un daño de las membranas celulares de tejidos que contienen transaminasas, que permite el paso de una mayor cantidad de enzimas intracelulares a la sangre.

En la mayoría de los casos de hipertransaminasemia asintomática la elevación de las transaminasas no suele superar 5 o 6 veces los niveles altos de la normalidad, y puede acompañarse de otras alteraciones de las pruebas hepáticas, hecho que sugiere una enfermedad hepática. Si las demás pruebas son normales se debe también considerar la posibilidad de que las transaminasas no tengan un origen hepático, sino que procedan del músculo en relación con alguna miopatía inflamatoria, tóxica o genética⁴⁻⁶. También se observan casos con hipertransaminasemia en algunas enfermedades extrahepáticas, debida a un daño muscular asociado, como ocurre en el hipotiroidismo, o tener una procedencia hepática, como sucede en la celiaquía⁷⁻¹⁰, en la diabetes mellitus¹¹⁻¹³, en el hipertiroidismo¹⁴ o en la insuficiencia suprarrenal¹⁵⁻¹⁸.

En este artículo se examinan las distintas causas que justifican este hallazgo en pacientes adultos, exceptuando las que pueden presentarse en los pacientes en quienes se ha efectuado un trasplante hepático, y la sistemática más conveniente para reconocer su etiología de acuerdo a las distintas circunstancias clínicas acompañantes.

¿Se trata de una hipertransaminasemia transitoria o sostenida?

No es infrecuente que en un paciente con síntomas banales o en una revisión médica o en una donación de sangre se detecte una elevación discreta y aislada de las transaminasas. Antes de proceder a una investigación más exhaustiva, que lleve tiempo y exija efectuar otros exámenes, conviene efectuar un interrogatorio detallado con objeto de tratar de identificar una posible etiología (tabla 1) y distinguir entre una alteración transitoria y una permanente (tablas 2 y 3).

Si se descubren síntomas de una posible infección en los días precedentes al hallazgo de las transaminasas elevadas, deberá comprobarse en un nuevo examen al cabo de unas pocas semanas si las transaminasas se han normalizado. En este caso consideraremos que esta elevación pudo haber sido causada por una infección autolimitada, vírica, como la causada por el virus de la hepatitis A, el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus, un rotavirus, parvovirus, adenovirus, o

Tabla 1 Datos a obtener en la anamnesis de un paciente con elevación asintomática de las transaminasas

Antecedente de episodio de fiebre autolimitada con o sin síntomas de enfermedad infecciosa (faringitis, amigdalitis, diarrea)
Consumo de fármacos, productos herbarios o suplementos dietéticos (preferentemente de introducción reciente)
Enfermedades asociadas (celiaquía, disfunción tiroidea, diabetes)
Consumo regular (y excesivo) de alcohol
Pérdida de fuerza (con o sin dolor muscular)
Síntomas articulares
Ejercicio físico intenso previo al examen analítico
Actividad laboral

Tabla 2 Causas de hipertransaminasemia transitoria

Hepatitis vírica aguda de evolución favorable
Hepatitis por otros agentes infecciosos
Hepatitis tóxica
Esfuerzos físicos intensos

Tabla 3 Causas de hipertransaminasemia sostenida (sin colestasis) en adultos

<i>Frecuentes</i>
Obesidad y síndrome metabólico
Infecciones víricas
Alcoholismo
Medicamentos
<i>Poco frecuentes</i>
Hemocromatosis
Enfermedad celiaca
Enfermedades musculares
Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunes
Granulomas
<i>Muy raras</i>
Déficit de alfa 1 antitripsina
Disfunción tiroidea
Insuficiencia suprarrenal
Glucogenosis
Anemia hemolítica
Enfermedad ocupacional

debida a algún otro agente infeccioso, como *Salmonella* o toxoplasma¹⁹⁻²¹.

Si existe el antecedente de uso de algún fármaco, especialmente un antibiótico, como un macrólido o ciprofloxacino, de un antiinflamatorio no esteroideo^{22,23}, o de un preparado de parafarmacia^{24,25}, es razonable suspender su uso y repetir el análisis al cabo de unas 3 o 4 semanas. Si las transaminasas se hubieran normalizado deberá atribuirse a este producto la responsabilidad de la elevación de las transaminasas.

Algunos pacientes con dolor crónico toman elevadas dosis de paracetamol, sin llegar a las dosis que causan necrosis hepática masiva (alrededor de 10 g). Dosis de 4 g/día o más, tomados durante un periodo prolongado de tiempo,

también pueden causar daño hepático, con elevación de transaminasas²⁶, especialmente si existe un déficit nutricional que haya causado una deficiencia de glutatión hepático (neutralizador de los metabolitos tóxicos resultantes del metabolismo del paracetamol) o cuando existe inducción hepática, por consumo regular de alcohol²⁷⁻³⁰.

Si el examen analítico se ha efectuado en los días siguientes a un esfuerzo físico intenso y superior al que es habitual en el paciente, como una prueba atlética de resistencia o una carrera ciclista, debemos sospechar que se trata de una liberación de enzimas musculares, hipótesis que se confirmará en un nuevo examen al cabo de un par de semanas, en el que habrá desaparecido la elevación de las transaminasas³¹. A veces se observa elevación de las transaminasas después del ejercicio físico efectuado en el gimnasio³² o en los que se dedican al culturismo³³.

En ausencia de estas situaciones, y si el segundo examen muestra la persistencia de la elevación de las transaminasas, se deberá considerar que se trata de una hipertransaminasemia sostenida y deberemos actuar como se indica más adelante.

Es recomendable en primer lugar determinar si la elevación de las transaminasas es debida a una de las 2 causas más frecuentes de hipertransaminasemia persistente, que además tienen tratamiento específico, como son la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), y las infecciones víricas crónicas.

Síndrome metabólico como causa de hipertransaminasemia

La causa más frecuente de elevación de transaminasas en los adultos del mundo occidental es la EHGNA, relacionada con el sobrepeso y con el síndrome metabólico. Este es debido a una resistencia a la insulina y se expresa por la combinación de 2 o más de las siguientes alteraciones: diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión arterial e hiperuricemia³⁴. Por consiguiente, es razonable empezar el examen del paciente con una hipertransaminasemia asintomática examinando si están presentes estas manifestaciones. En caso afirmativo, la presunción diagnóstica será de hipertransaminasemia por EHGNA³⁴. Es conveniente practicar una ecografía abdominal en la que suele apreciarse un patrón hiperecogénico causado por el depósito de grasa y apreciar si hay signos que sugieran cirrosis, como una heterogeneidad de la ecogenicidad del hígado, un contorno irregular, esplenomegalia y un aumento del calibre de la vena porta.

En algunos casos de EHGNA no hay un síndrome metabólico subyacente, sino otras circunstancias, señaladas en la [tabla 4](#), que deberán investigarse si la ecografía abdominal muestra una hiperecogenicidad del hígado. También puede suceder que en un paciente con esteatosis hepática exista alguna otra de las enfermedades que cursan con hipertransaminasemia, como una celiaquía^{35,36}, una enfermedad de Wilson³⁷ o una hepatitis autoinmune (HAI)³⁸.

Como contrapartida a la obesidad, la anorexia nerviosa es también causa de elevación de las transaminasas cuando ha causado una malnutrición importante³⁹, más comúnmente en varones jóvenes que en mujeres.

Tabla 4 Enfermedades asociadas a una EHGNA

Síndrome metabólico (obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial)
Fármacos (corticoides, tamoxifeno, amiodarona, metotrexato, HAART)
Cirugía (anastomosis yeyunoileal, resección intestinal, derivación biliopancreática)
Miscelánea: paniculitis de Weber-Christian, abetalipoproteinemia, nutrición parenteral total

EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico; HAART: *highly active antiretroviral therapy*

Hepatitis vírica crónica como causa de hipertransaminasemia

Las hepatitis crónicas de etiología vírica constituyen la segunda causa de términos de frecuencia de una hipertransaminasemia sostenida. Suelen ser debidas al virus de la hepatitis B (VHB) o al virus de la hepatitis C (VHC) en la población inmunocompetente. La infección por el virus de la hepatitis E solo causa una enfermedad autolimitada en los pacientes inmunocompetentes, pero puede ser causa de hepatitis crónica en los pacientes trasplantados en tratamiento inmunosupresor⁴⁰.

La presencia de HBsAg y de anti-VHC son los hallazgos necesarios para establecer el diagnóstico de hepatitis crónica B y hepatitis crónica C, respectivamente, en un paciente con hipertransaminasemia sostenida. Se ha discutido si existen infecciones ocultas por VHB y VHC, que solo se podrían reconocer por la detección de DNA del VHB o de RNA del VHC. No obstante, sin entrar en una polémica sobre si existen o no tales casos^{41,42}, en la práctica deberán buscarse otras causas de la elevación de las transaminasas en los pacientes con resultado negativo en la determinación de HBsAg y de anti-VHC.

Exámenes a efectuar en caso de hipertransaminasemia sostenida no atribuible a síndrome metabólico o hepatitis crónica vírica

Si la primera visita al paciente no hace sospechar que se trate de una alteración transitoria no debida a una EHGNA, ni a una hepatitis crónica B o C, deberá hacerse una investigación más amplia, intentando en una primera etapa descartar las enfermedades que con mayor frecuencia son causa de elevación de transaminasas y también aquellas más raras, cuya existencia o ausencia se pueda determinar con una simple prueba de laboratorio ([tabla 3](#)). Entre estos exámenes se debe incluir una ecografía abdominal, que puede revelar un patrón de hiperecogenicidad difusa, habitualmente debido a una esteatosis, pero también a una glucogenosis. También es conveniente efectuar una mínima encuesta laboral, para conocer si hay exposición a algún tóxico industrial en relación con su ocupación, del que se conozca su capacidad de causar daño hepático.

Valoración de los distintos patrones bioquímicos

Al examinar los resultados analíticos debemos considerar distintos patrones bioquímicos que pueden dar la clave del diagnóstico, particularmente los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanin aminotransferasa (ALT).

AST elevadas y ALT normales con normalidad de las demás pruebas hepáticas

Corresponde en general a una macrotransaminasemia. La macroaspartato aminotransferasa es una macroenzima de alto peso molecular formada por la unión de AST con otros componentes del plasma^{43,44}. La formación de macroenzimas retarda la excreción renal del enzima y aumenta su supervivencia, con lo que aumentan sus niveles séricos. Es habitualmente un proceso benigno, aunque a veces se asocia a procesos autoinmunes o neoplásicos. No refleja ninguna enfermedad hepática.

Cociente AST/ALT superior a 1

En la mayoría de enfermedades hepáticas la actividad de la ALT sérica es mayor que la de la AST y, por tanto, el cociente AST/ALT suele ser inferior a 1. Una excepción a esta regla la constituyen los pacientes con hepatopatía alcohólica, en la que el cociente es generalmente > 2 y se acompaña de una notable elevación de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)⁴⁵, mayor que en las enfermedades no alcohólicas. El daño causado por el alcohol comporta por una parte una liberación de las AST mitocondriales y, por otra, un efecto de inducción enzimática responsable de la elevación de GGT⁴⁶.

También en los pacientes con cirrosis hepática no alcohólica el cociente AST/ALT, que era inferior a 1 cuando la enfermedad se hallaba en fase de hepatitis crónica, se hace superior a 1⁴⁷.

En las enfermedades musculares la determinación de GGT es normal y el cociente AST/ALT es también superior a 1, debido a que en las fibras musculares hay mayor cantidad de AST que de ALT. El diagnóstico de miopatía se confirma con el hallazgo de una notable elevación de creatinfosfokinasa (CPK)^{48,49}. Cuando se detecta una causa muscular de la elevación de las transaminasas es recomendable una consulta especializada, ya que existen enfermedades musculares que pueden permanecer asintomáticas durante muchos años.

Elevación de transaminasas y elevación > 3 N de las fosfatasa alcalinas

Suele deberse a una enfermedad hepática de carácter colestásico, como la cirrosis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP). Siempre se acompaña de elevación de GGT, generalmente muy acentuada.

Si se encuentra positividad de anticuerpos antimitocondriales (AMA) el diagnóstico de CBP se puede efectuar con seguridad sin recurrir a la biopsia hepática, pero si los AMA son negativos deberá efectuarse un método de imagen, como una colangiografía, para demostrar

irregularidades de la vía biliar, como sucede en la CEP. Si no se observan alteraciones en la colangiografía se deberá hacer una biopsia hepática por si se trata de una colangitis esclerosante de pequeños conductos^{50,51}, un síndrome de Alagille⁵², de granulomas hepáticos⁵³ o de un síndrome de Turner⁵⁴. Si el paciente padece de colitis ulcerosa la hipótesis de que se trata de una colangitis de pequeños conductos es muy plausible.

Elevación de AST y ALT, así como de la ferritina sérica

La elevación de la ferritina sérica no debe considerarse equivalente del diagnóstico de hemocromatosis, ya que puede ser debida a otras muchas causas⁵⁵. Solo si se acompaña de una saturación de la transferrina superior al 60% debe considerarse el diagnóstico de hemocromatosis, que se confirmará si se halla la mutación C262Y homocigota del gen *HFE*⁵⁶. Si la elevación de la ferritina se acompaña de un hígado hiperecogénico en la ecografía abdominal, y la saturación de la transferrina es normal, no se trata de una hemocromatosis, sino probablemente de una EHNA, trastorno que suele cursar con cifras de ferritina elevadas⁵⁷.

Hipertransaminasemia con hipergammaglobulinemia

La presencia de hipergammaglobulinemia debe evocar la posibilidad de que el paciente tenga una cirrosis establecida o de que padezca una hepatitis autoinmune (HAI). La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúsculo liso (AML) confirmará este último diagnóstico. La observación en la ecografía de cambios de cirrosis sugerirá el primero.

Elevación de transaminasas y positividad de autoanticuerpos

El diagnóstico depende del tipo de anticuerpo presente y de si hay o no colestasis. En caso de colestasis anictérica acentuada (fosfatasa alcalinas > 3 N), la positividad de AMA y/o de ANA sugiere cirrosis biliar primaria (CBP). La positividad de AMA es el hallazgo habitual, pero hay casos de CBP, antes denominados colangitis autoinmune, que cursan sin AMA pero con títulos altos de ANA⁵⁸⁻⁶⁰. Si no hay colestasis la positividad de ANA y/o de anticuerpos AML a títulos elevados sugiere que se trata de una HAI, especialmente si se acompaña de hipergammaglobulinemia⁶¹. En estos casos conviene confirmar el diagnóstico mediante punción biopsia hepática, antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor.

Hipertransaminasemia con ceruloplasmina baja

Es altamente sospechosa de enfermedad de Wilson. Se refuerza esta impresión diagnóstica si hay una excreción de cobre urinario en 24 h superior a 100 mcg. Para que esta prueba tenga valor debe asegurarse que la recogida de la orina ha sido correcta, es decir de 24 h exactas. Para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Wilson puede aplicarse el sistema de puntuación de Leipzig⁶². La prueba diagnóstica no invasiva de mayor confianza para el diagnóstico es la

Tabla 5 Exámenes a efectuar en un paciente con hipertransaminasemia asintomática mantenida

Marcadores serológicos de infección vírica activa (anti-VHA-IgM, anti-HBcIgM, HBsAg, anti-VHC)
Enzimas de colestasis: fosfatasas alcalinas y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)
Autoanticuerpos: antinucleares (ANA), antímúsculo liso (AML) y antimitocondriales (AMA)
Ceruloplasmina y excreción urinaria de cobre en 24 h si la ceruloplasmina es baja
Ferritina, sideremia y saturación de transferrina
Proteinograma
Creatinfosfoquinasa y aldolasa
Anticuerpos antitransglutaminasa IgA
TSH y T4
Ecografía abdominal

prueba genética⁶³. Si no se puede efectuar o solo demuestra una mutación en un solo alelo deberá hacerse una biopsia hepática para proceder a la cuantificación del cobre en tejido⁶⁴.

Hipertransaminasemia con positividad de anticuerpos antitransglutaminasa

Es específica de celiaquía y evita efectuar una biopsia duodenal. Estos anticuerpos son más específicos para el diagnóstico que los anticuerpos antigliadina y antiendomisio, que se efectuaban anteriormente. Puede detectarse una celiaquía en pacientes sin clínica de enfermedad intestinal^{65,66}. La dieta sin gluten determina la normalización de las transaminasas durante el primer año de seguimiento en la mayoría de pacientes⁶⁷, por lo que si esto no sucede en un paciente con presunción diagnóstica de celiaquía deberá investigarse otra posible causa de su hipertransaminasemia, por ejemplo una HAI asociada a la celiaquía⁶⁸.

Hipertransaminasemia como única anormalidad analítica

En estos casos debe pensarse en una enfermedad muscular, tanto inflamatoria (polimiositis), como congénita, y el diagnóstico se confirmará mediante la determinación de CPK y de aldolasa. Debe tenerse en cuenta que la distrofia miotónica de Steiner cursa con frecuencia con una elevación de los enzimas de colestasis asociada a la hipertransaminasemia^{48,49}.

¿Qué hacer cuando los exámenes efectuados no dan un diagnóstico de seguridad?

Durante el estudio de una hipertransaminasemia asintomática sostenida deben efectuarse una serie de exámenes que se mencionan en la [tabla 5](#). Si todas las pruebas señaladas dan un resultado negativo, y no se puede encontrar en nuestro paciente ninguno de los patrones que hemos descrito en la sección anterior, deberíamos solicitar unas pruebas

suplementarias, como la determinación de un perfil tiroideo (TSH y T4) y descartar una enfermedad de Addison mediante el ionograma (hiponatremia) y la determinación de cortisol sérico, aunque raramente una insuficiencia suprarrenal^{15,69} o un hiper o un hipotiroidismo se manifiestan como una hipertransaminasemia asintomática¹⁴. Ambas situaciones cursan con astenia y podrían haberse diagnosticado erróneamente de hepatitis.

Si estos diagnósticos son excluidos debe plantearse si se debe efectuar o no una punción biopsia hepática. En algunos adultos asintomáticos, con función hepática normal e hipertransaminasemia de poca magnitud, no se encuentran en la biopsia lesiones que justifiquen la elevación enzimática. Esto ocurrió en el 10% de casos en una serie de 81 pacientes con exámenes bioquímicos y serológicos negativos⁷⁰, en el 6% de una serie de 354 pacientes estudiados por Skelly et al.⁷¹, y en el 38% de una serie personal de 88 biopsias hepáticas de pacientes en quienes se habían eliminado las causas conocidas (observación no publicada).

En algunos casos de hipertransaminasemia persistente la biopsia hepática muestra anomalías histológicas sutiles, como ductopenia de los espacios porta terminales⁷² o hiperplasia de colangiolo⁷³, que no explican desde un punto de vista fisiopatológico porqué causan elevación de transaminasas. En otros casos se encuentran lesiones inespecíficas de esteatosis, de inflamación o de fibrosis portal, y en algunos casos lesiones con mayor entidad diagnóstica, como granulomas, una hiperplasia nodular regenerativa⁷⁴, una glucogenosis⁷⁵, una hepatoesclerosis diabética⁷⁶ o una amiloidosis⁷⁷.

Proceso diagnóstico en un paciente con hipertransaminasemia asintomática sostenida

Paso 1 (primera visita): historia, exploración física y primeras decisiones

a) Investigar si ha habido un episodio sugestivo de infección, inmediatamente antes o durante el hallazgo de la elevación de las transaminasas. Si el cuadro se ha resuelto debería repetirse el examen de las transaminasas al cabo de un mes. Si no se ha resuelto el episodio infeccioso deben efectuarse los exámenes serológicos y microbiológicos apropiados según la clínica y la epidemiología del caso para aclarar el tipo de infección.

b) Interrogar sobre consumo de fármacos, productos herbarios o suplementos dietéticos, con la máxima meticulosidad (nombres y periodo de consumo). Si hay sospecha de relación con el aumento de transaminasas, debe recomendarse suspender el uso de estos productos y repetir el análisis a las 4 semanas.

La sospecha de daño hepático por fármacos se basa en la exposición a un fármaco en el periodo comprendido entre 3 meses y las 2 semanas anteriores al hallazgo. Con algunos fármacos, como la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, se observan casos de hepatitis iniciada semanas después de haber finalizado el tratamiento⁷⁸.

En los culturistas y los practicantes de deportes que exigen mucho desarrollo muscular, como los levantadores de pesas, es muy frecuente el uso de anabolizantes. Esto comporta la frecuente observación de hipertransaminasemia

atribuible al efecto tóxico de estos fármacos sobre el músculo o sobre el hígado⁷⁹.

c) Preguntar si ha habido un esfuerzo físico importante en los días previos. Si es así solicitar determinación de CPK y aldolasa. Si estas son patológicas se atribuirá la elevación de las transaminasas al daño muscular. Si es normal deberá buscarse una etiología no muscular.

d) Si el examen físico revela estigmas cutáneos de hepatopatía deberá considerarse que el paciente está afecto de una enfermedad hepática avanzada, aunque esté asintomático, y deberá investigarse en este sentido, buscando en primer lugar una enfermedad de etiología alcohólica o vírica.

e) En un paciente obeso, o con sobrepeso, la primera hipótesis diagnóstica será la de enfermedad del hígado graso. Deberá investigarse si están presentes los componentes del síndrome metabólico (tabla 4).

f) Si no se da ninguna de estas circunstancias orientativas se solicitarán los exámenes que están indicados en la tabla 5.

Paso 2 (segunda visita): descartar las causas más comunes

Al examinar los resultados de los exámenes efectuados para tratar de identificar el patrón analítico que presenta el paciente (ver sección precedente), el médico podrá hacer el diagnóstico de seguridad o de presunción más razonable, paso previo para efectuar las recomendaciones terapéuticas más convenientes.

El médico debería buscar una respuesta para las siguientes preguntas: ¿se trata de una infección vírica crónica?, ¿es una enfermedad autoinmune?, ¿hay un trastorno del metabolismo del hierro o del cobre?, ¿es compatible con una enfermedad del hígado graso?, ¿se trata de una hepatopatía alcohólica?, ¿tiene el paciente una enfermedad extrahepática que ha causado la elevación de las transaminasas?

Si no se ha conseguido identificar la causa deberá rehacerse el interrogatorio por si el paciente olvidó u ocultó algún dato importante, y deberá buscarse alguna enfermedad infrecuente como causa de la elevación de las transaminasas, como una disfunción tiroidea, una insuficiencia suprarrenal o un síndrome de Turner⁵⁷.

Una posible, aunque infrecuente, causa de elevación de las transaminasas es un daño hepático de carácter ocupacional, ya que distintos solventes utilizados en la industria, como dimetilformamida⁸⁰ o el 1,1,1, tricloroetano⁸¹ pueden causar lesión hepática. Cotrim et al.⁸² describieron cambios de esteatohepatitis no alcohólica en trabajadores de la industria petroquímica y recientemente se ha observado una hipertransaminasemia asintomática en una elevada proporción de zapateros remendones, atribuida a la exposición a mezclas de solventes⁸³, y a trabajadores expuestos a hidrocarburos⁸⁴.

En los casos en que se identificó la causa de la elevación enzimática deberá profundizarse en los exámenes diagnósticos, como sería efectuando una elastografía hepática y determinando el genotipo del VHC si se trata de una infección por este virus, antes de recomendar tratamiento antiviral, de prescribir normas dietéticas y de ejercicio físico si se trata de una EHGA, confirmar una celiaquía antes de

indicar una dieta sin gluten, o enviar al paciente a un experto en patología muscular para definir la miopatía responsable del aumento de transaminasas.

Paso 3 (tercera visita): comprobar el impacto de las decisiones tomadas, considerar causas más raras en caso de no diagnóstico y decidir si está indicada la biopsia hepática

En esta visita se deberá confirmar que se tomó el camino adecuado en los casos en que se efectuó un diagnóstico etiológico de la hipertransaminasemia y se recomendaron medidas terapéuticas o de ampliación del estudio.

Si se trató al paciente o se suprimió el contacto con el agente considerado como dañino (fármaco, preparado herbario o tóxico industrial) deberá comprobarse al cabo de un periodo de entre 4 y 8 semanas la regresión o normalización de la hipertransaminasemia.

En los casos en que no se efectuó el diagnóstico deberá comprobarse que se hicieron todas las pruebas analíticas necesarias para descartar las distintas causas de elevación de transaminasas (tabla 5) y, en el caso en que se hubieran efectuado, discutir con el paciente las ventajas y limitaciones de efectuar una biopsia hepática. Este procedimiento puede ser de ayuda para resolver dudas diagnósticas y reconocer la causa de una alteración hepática⁸⁵⁻⁸⁷, pero también hay casos que quedan sin diagnóstico, y por otra parte se trata de un procedimiento con riesgos potenciales, aunque habitualmente es bien tolerado⁸⁸.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci*. 1993;38:2145-50.
2. Ioannu GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:76-82.
3. Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci*. 2003;48:797-801.
4. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med*. 2012;25:536-40.
5. Veropalumbo C, del Giudice E, Esposito G, Maddaluno S, Ruggiero L, Vajro P. Aminotransferases and muscular diseases: A disregarded lesson. Case reports and review of the literature. *Paediatr Child Health*. 2012;48:886-90.
6. Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle disease. *Hepatology*. 2005;41:380-2.
7. Vajro P, Paoletta G, Pisano P, Maggiore G. Hypertransaminasemia and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:202-3.
8. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: An infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1689-96.

9. Huguet JM, Ruiz L, Durá AB, Latorre M, Medina E. Hipertransaminasemia en la enfermedad celiaca del adulto. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:427–8.
10. González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, Moitinho E, Feu F, Mas A, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1095–7.
11. Mainous AG 3rd, Diaz VA, King DE, Everett CJ, Player MS. The relationship of hepatitis antibodies and elevated liver enzymes with impaired fasting glucose and undiagnosed diabetes. *J Am Board Fam Med.* 2008;21:497–503.
12. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic hepatopathy: An underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:508–13.
13. Irani NR, Venugopal K, Kontorinis N, Lee M, Sinniah R, Bates TR. Glycogenic hepatopathy is an under-recognised cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Intern Med J.* 2015;45:777–9.
14. Elias R, Dean DS, Barsness GW. Hepatic dysfunction in hospitalized patients with acute thyrotoxicosis: A decade of experience. *Endocrinology.* 2012;1–6.
15. Olsson RG, Lindgren A, Zettergren L. Liver involvement in Addison's disease. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:435–8.
16. Ersan O, Demirezer B. Addison's disease: A rare cause of hypertransaminasaemia. *Dig Dis Sci.* 2008;53:3269–71.
17. Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP, Kinloch JD, Burroughs AK. Subclinical Addison's disease: A cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology.* 1995;109:1324–7.
18. Castiella A, Echevarria X, Ganzarain J, Aramburu V. Hypertransaminasemia and Addison's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:891–2.
19. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3396–8.
20. Karoli R, Fatima J, Chandra A, Singh G. Salmonella hepatitis: An uncommon complication of a common disease. *J Family Med Prim Care.* 2012;1:160–2.
21. Cisneros-Herreros JM, Herrero-Romero M. Hepatitis due to herpes group viruses. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:392–7.
22. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010;16:5651–61.
23. Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Liver Dis.* 2014;34:145–61.
24. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician.* 2005;71:1105–10.
25. Bruguera M, Herrera S, Lázaro E, Madurga M, Navarro M, de Abajo FJ. Hepatitis aguda asociada a la toma de Copalchi. A propósito de 5 casos. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:66–8.
26. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:87–93.
27. Heard KJ, Green JL, Dart RC. Serum alanine aminotransferase elevation during 10 days of acetaminophen use in nondrinkers. *Pharmacotherapy.* 2010;30:818–22.
28. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure. *Ann Intern Med.* 1986;104:399–404.
29. Andreu V, Gómez-Angelats E, Bruguera M, Rodés J. Severe hepatitis from therapeutic doses of paracetamol in an alcoholic patient. *Gastroenterol Hepatol.* 1999;22:235–7.
30. Kuffner EK, Temple AR, Cooper KM, Baggish JS, Parenti DL. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2137–48.
31. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:253–9.
32. Tulewicz EM, García JB, Reñé Espinet JM. Hipertransaminasemia moderada en un paciente asintomático después de ejercicio físico en un gimnasio. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:493–4.
33. Pertusi R, Dickerman RD, McConathy WJ. Evaluation of aminotransferase elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: Hepatitis or rhabdomyolysis? *J Am Osteopath Assoc.* 2001;101:391–4.
34. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;134:1682–98.
35. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:24–32.
36. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:11–5.
37. Stättermayer AF, Traussnigg S, Dienes HP, Aigner E, Stauber R, Lackner K, et al. Hepatic steatosis in Wilson disease — role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol.* 2015;63:156–63.
38. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1316–20.
39. Hanachi M, Melchior JC, Crenn P. Hypertransaminasemia in severe malnourished adult anorexia nervosa patients: Risk factors and evolution under enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2013;32:391–5.
40. Lens S, Mensa L, Gambato M, González P, Torras X, Soriano G, et al. HEV infection in two referral centers in Spain: Epidemiology and clinical outcomes. *J Clin Virol.* 2015;63:76–80.
41. Fang Y, Shang QL, Liu JY, Li D, Xu WZ, Teng X, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J Infect.* 2009;58:383–8.
42. Pham TN, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection and its relevance in clinical practice. *J Clin Exp Hepatol.* 2011;1:185–9.
43. Vajro P, Lofrano MM, Fontanella A, Fortunato G. Immunoglobulin complexed AST ('macro-AST') in an asymptomatic child with persistent hypertransaminasemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15:458–60.
44. Goenner S, Corriat-Boutron A, Pelletier G, Legrand A, Buffet C. Macroaspartate aminotransferase. Study of 5 cases and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:549–53.
45. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1979;24:835–8.
46. Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet.* 1971;2:376–7.
47. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1988;95:734–9.
48. Achiron A, Barak Y, Magal N, Shohat M, Cohen M, Barar R, et al. Abnormal liver tests results in myotonic dystrophy. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26:292–5.
49. Kalafateli M, Triantos C, Tsamandas A, Kounadis G, Labropoulou-Karatza C. Abnormal liver function tests in a patient with myotonic dystrophy type 1. *Ann Hepatol.* 2012;11:130–3.
50. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 1991;11:11–7.
51. Boberg KM, Schrupf E, Fausa O, Elgjo K, Kolmannskog F, Haaland T, et al. Hepatobiliary disease in ulcerative colitis. An analysis of 18 patients with hepatobiliary lesions classified as

- small-duct primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:744–52.
52. Crosnier C, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis*. 2000;4:765–78.
 53. Bruguera M. Granulomas of the liver. En: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, editores. *Clinical gastroenterology and hepatology*. Elsevier Mosby; 2005.
 54. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int*. 2013;33:24–30.
 55. Altés A, Pérez-Lucena MJ, Bruguera M. Systematic approach to the diagnosis of hyperferritinemia. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:412–7.
 56. Altés A, Sanz C, Bruguera M. Hereditary hemochromatosis. Problems in diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:424–8.
 57. Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349:95–7.
 58. Sánchez-Pobre P, Castellano G, Colina F, Dominguez P, Rodriguez S, Canga F, et al. Antimitochondrial antibody-negative chronic nonsuppurative destructive cholangitis. Atypical primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis? *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:191–8.
 59. Primo J, Miralles A, Ferrando J, Albert A, Julve R, Gómez A, et al. ¿Cirrosis biliar primaria atípica o colangitis autoinmune? *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:505–9.
 60. Selmi C, Zuin M, Bowlus CL, Gershwin ME. Anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2008;12:173–85.
 61. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54–66.
 62. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnostic and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23:139–42.
 63. Schmidt HHJ. Role of genotyping in Wilson's disease. *J Hepatol*. 2009;50:449–52.
 64. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:811–8.
 65. Múgica F, Castiella A, Otazua P, Muñagorri A, Recasens M, Barrio J, et al. Prevalencia de enfermedad celiaca en hipertransaminasemia crónica inexplicada. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93:707–14.
 66. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Pigozzi MG, Ricci C, Lanzarotto F, et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:804–10.
 67. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:33–40.
 68. Di Biase AR, Colecchia A, Scaiola E, Berri R, Viola L, Vestito A, et al. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease — a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:253–60.
 69. Anagnostis P, Athyros VG, Vasilidis T, Griva T, Patsiaoura K, Karagiannis A. Should we consider Addison's disease in the differential diagnosis of persistent hypertransaminasemia? A case report. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74:95–6.
 70. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3010–4.
 71. 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.
 72. Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med*. 1997;336:835–8.
 73. Sonzogni A, Colloredo G, Fabris L, Cadamuro M, Paris B, Roffi L, et al. Isolated idiopathic bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2004;40:592–8.
 74. Morris JM, Oien KA, McMahon M, Forrest EH, Morris J, Stanley AJ, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: Survival and associated features in a UK case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1001–5.
 75. Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Focal glucogenesis of the liver in disorders of ureagenesis: Its occurrence and diagnostic significance. *Hepatology*. 1997;26:365–73.
 76. Harrison SA, Brunt EM, Goodman ZD, di Bisceglie AM. Diabetic hepatosclerosis: Diabetic microangiopathy of the liver. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:27–32.
 77. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: Clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:291–8.
 78. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1431–46.
 79. Timcheh-Hariri A, Balali-Mood M, Aryan E, Sadeghi M, Riahi-Zanjani B. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. *Food Chem Toxicol*. 2012;50:3826–32.
 80. Redisch CA, Beckett WS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA, Miller H, et al. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med*. 1988;108:680–6.
 81. Hodgson MJ, Heyl AE, van Thiel DH. Liver disease associated with exposure to 1,1,1, -trichloroethane. *Arch Intern Med*. 1989;149:1793–8.
 82. Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA. Nonalcoholic steatohepatitis: A toxic liver disease in industrial workers. *Liver*. 1999;19:299–304.
 83. Tomei F, Giuntoli P, Biagi M, Baccolo TP, Tomao E, Rosati MV. Liver damage among shoe repairers. *Am J Ind Med*. 1999;36:541–7.
 84. Pérez CA, Bosia JD, Cantore MS, Chiera A, Cocozzella DR, Adrover RE, et al. Liver damage in workers exposed to hydrocarbons. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:334–7.
 85. Van Ness MM, Dielh AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*. 1989;111:473–8.
 86. Schwake L, Müller U, Theilmann L, von Herbay A, Hofmann WJ, Stremmel W, et al. Clinical usefulness and diagnostic value of percutaneous liver biopsy in patients with chronically elevated liver enzymes of non-viral origin. *Z Gastroenterol*. 2003;41:303–9.
 87. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3206–10.
 88. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017–44.