

En entrega anterior de *EVIDENCIA* hemos desarrollado las estrategias de evaluación de los pacientes que presentan alteraciones de la bilirrubina y/o las elevaciones de las transaminasas que persisten por menos de seis meses. En este artículo se describe el significado y la evaluación de las elevaciones crónicas de las transaminasas, las alteraciones de la fosfatasa alcalina, la gamma glutamil transpeptidasa, la 5 nucleotidasa, la albumina y el tiempo de protrombina.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON ELEVACIONES DE LAS TRANSAMINASAS DE CURSO CRÓNICO

Se recomienda que aquellos pacientes cuyas enzimas persisten elevadas por más de seis meses con valores inferiores a 250UI/L sean evaluados a través de las siguientes etapas. Las mismas no son rígidas y pueden alterarse si la historia clínica aumenta la probabilidad pretest para un determinado diagnóstico.

Primera etapa: pesquisar las causas más frecuentes

En una primera etapa se sugiere descartar las causas más frecuentes como el abuso de alcohol, los fármacos y las infecciones más comunes. No siempre es fácil establecer la relación causa-efecto ya que las alteraciones del hepatograma pueden tardar en aparecer o el paciente estar polimedcado¹. Si el fármaco fuera esencial para el paciente se aconseja interconsultar al hepatólogo².

Hepatitis B y C

Respecto de la hepatitis B, su probabilidad aumenta en pacientes con exposición parenteral o conductas sexuales de riesgo. Se aconseja solicitar antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpo contra el antígeno de superficie (AChBs) y anticuerpo anticore (AChB-core). La positividad del HBsAg y el AChB-core por más de seis meses implica que el individuo está crónicamente infectado, debiéndose solicitar antígeno "e" y sus anticuerpos (HBeAg y AChBe), así como ADNHB viral. Si el antígeno "e" y el ADN viral son negativos, puede considerarse a la persona como un portador en un estado no replicativo no explicando esta infección crónica la elevación de las transaminasas. En el caso que los AChBs y AChB-core fueran positivos, el paciente se considera inmune a la hepatitis B y debe buscarse otra causa.

En cuanto a la hepatitis C podemos decir que el nivel de GPT correlaciona moderadamente con la inflamación hepática y que un tercio de los pacientes infectados por virus C presentan GPT persistentemente normales a pesar de tener inflamación en la biopsia hepática³. El riesgo es mayor en personas con exposición parenteral y conductas sexuales promiscuas, sin embargo en el 40% de los casos no se encuentra el factor de riesgo. Se debe solicitar anticuerpos que, dependiendo de la generación del test, tienen una sensibilidad que va del 92 al 97%, siendo ésta menor en etapas iniciales de la infección². Cuando el test es negativo en personas de alto riesgo, se aconseja continuar el seguimiento y ordenar una PCR para detectar el ARN viral².

Esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica

En cuanto a la esteatosis hepática (EH) y a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) la única evidencia clínica puede ser una elevación de las transaminasas². La EHNA es más frecuente en mujeres y está asociada a la obesidad, la hiperlipemia, el uso de amiodarona y a la diabetes tipo II¹. El 40% de los pacientes carece

de factores de riesgo y a diferencia de lo que se observa por el efecto del alcohol, el cociente GOT/GPT es inferior a uno². Las transaminasas se elevan entre tres y cinco veces el valor normal, pudiendo la FAL aumentar al doble⁴. A través de distintos métodos de imágenes (ecografía, tomografía, resonancia magnética nuclear) puede identificarse la infiltración grasa del hígado¹. Es por ello que la ecografía hepatobiliar forma parte de la evaluación de los pacientes con elevaciones crónicas de las transaminasas². En ocasiones, la lesión inflamatoria que permite establecer con certeza el diagnóstico y diferenciar entre ambas entidades histopatológicas sólo puede detectarse a través de una biopsia, no siendo éste un procedimiento realizado en forma rutinaria^{1,4}.

Hemocromatosis

La hemocromatosis es la enfermedad hereditaria hepática más frecuente, siendo su prevalencia en Gran Bretaña de 1 cada 200 habitantes⁵. La frecuencia de heterocigotas en caucásicos es del 10%, mientras que los homocigotas constituyen el 0,5%¹. Se produce por un excesivo depósito de hierro en el hígado y otros órganos; se presenta en varones de edad media y puede dar cirrosis, pigmentación de la piel, diabetes, disfunción sexual, artralgias-artritis e insuficiencia cardíaca. Debe enfatizarse el diagnóstico precoz ya que el tratamiento con flebotomías no mejora la artritis, la diabetes ni la cirrosis hepática⁵. El rastreo se realiza con la saturación de la transferrina (ferremia/TIBC)². Cuando se registran saturaciones mayores a 45% se debe ordenar una ferritina, no siendo ésta el test inicial por ser menos específica ya que es reactante de fase aguda². Una ferritina mayor a 400ng/mL en los varones y mayor a 300ng/mL en las mujeres (sobre todo si son premenopáusicas) sugiere hemocromatosis debiendo establecerse su severidad por biopsia¹.

Segunda etapa: pesquisar y/o descartar enfermedades no hepáticas comunes

Entre éstas se hallan las alteraciones musculares que elevan especialmente la GOT, debiéndose en esta situación solicitarse CPK y aldolasa para confirmar la sospecha clínica (ej. traumatismos musculares extensos, convulsiones recientes, polimiositis, distrofias musculares y ejercicio intenso^{2,6}) las enfermedades tiroideas (tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden provocar elevación de las enzimas hepáticas^{2,3}) y la enfermedad celíaca que, en general provoca una elevación leve de la GPT¹. En esta última entidad los anticuerpos anti gliadina y antiendomisio pueden ayudar en el diagnóstico, certificándose el mismo con la biopsia endoscópica.

Tercera etapa: identificar enfermedades hepáticas infrecuentes

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune tiene una frecuencia cuatro veces mayor

en mujeres, predominando en la juventud o durante la edad media de la vida. La presentación típica es con fatiga, dolor en el hipocondrio derecho y mioartralgias asociadas a un hepatograma anormal, coexistiendo en el 17% de los casos con otra enfermedad autoinmune⁵. Más del 80% de los afectados presentan en el proteinograma electroforético una elevación de las gammaglobulinas de origen policlonal (habitualmente IgG)^{1,5,7} siendo los niveles de inmunoglobulinas, en general, mayores a 3g/dL⁴. En los pacientes con proteinogramas compatibles se debe solicitar anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso^{1,5}. Un nivel de anticuerpos antinucleares mayor a 1:160, especialmente si el patrón es homogéneo, sugiere hepatitis autoinmune⁴. También son útiles los anticuerpos microsomales hepático-renales (LKMA)^{1,5}. Esta entidad se confirma a través de una biopsia hepática².

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un desorden genético autosómico recesivo infrecuente caracterizado por una disminución en la excreción biliar del cobre. Si bien su prevalencia es muy baja la importancia de su diagnóstico radica en que es tratable. Los pacientes se presentan generalmente entre los cinco y los 25 años de edad, pero el diagnóstico debe ser considerado en pacientes menores de 40 años con hepatitis crónica o cirrosis². El depósito de cobre anormal ocurre en los hepatocitos, los ojos y los ganglios de la base. El test de rastreo inicial es la ceruloplasmina sérica, que se encontrará reducida en el 85% de los pacientes². Cabe recordar que la ceruloplasmina es un reactante de fase aguda y que puede normalizarse dando un resultado falsamente negativo para el diagnóstico de esta condición⁴. Esta enfermedad se asocia a acidosis tubular renal y a pérdidas de ácido úrico en orina provocando hipouricemias⁴. Estos individuos deben ser examinados por un oftalmólogo en busca del anillo de Kayser-Fleischer. En pacientes con ceruloplasmina normal en quienes no se encuentra el anillo, si la sospecha es muy alta se recomienda determinar la cupruria de 24 horas (anormal mayor a 100 µcg/día)², siendo la confirmación del diagnóstico con la biopsia hepática^{2,4}.

Déficit de alfa 1 antitripsina

El déficit de alfa 1 antitripsina debe sospecharse especialmente en pacientes jóvenes con enfisema pulmonar y puede ser detectado por la falta del pico de alfa globulinas en el proteinograma electroforético o por su medición directa. Sin embargo, las concentraciones séricas pueden aumentar en respuesta a la inflamación resultando en un falso negativo², siendo en estos útil determinar el fenotipo específico^{2,4}. La biopsia hepática es usualmente necesaria para confirmar el diagnóstico aunque no es esencial⁴.

Cuarta etapa: luego de haber descartado las entidades previas, decidir si es un paciente que debe ser biopsiado o puede ser observado clínicamente

Respecto a este punto, estudios preliminares sostienen que la observación clínica sería la conducta más costo-efectiva para aquellos pacientes que persisten con elevación de las transaminasas por debajo de dos veces el valor normal, mientras que la biopsia hepática estaría indicada en aquellos pacientes que persisten con elevación de las transaminasas por encima de dos veces el valor normal².

Si bien es poco probable que la biopsia llegue a un diagnóstico específico al que no se haya arribado previamente y cambie la conducta terapéutica, puede ser de utilidad para reasegurar al médico y al paciente².

FOSFATASA ALCALINA

Introducción

La fosfatasa alcalina (FAL) está normalmente presente en el hueso, la placenta, el intestino, el riñón y el hígado (es sintetizada en el epitelio biliar ductal)⁴ siendo los valores normales en mujeres menores a 240UI/L y en varones, menores a 270UI/L. Se requiere ayuno para su determinación⁴ ya que aquellos pacientes con grupos sanguíneos O y B pueden elevar la fracción de FAL intestinal al ingerir una comida grasa^{1,4}.

Los valores de referencia aumentan en los niños hasta tres veces, en los adolescentes hasta dos veces (en ambas situaciones a expensas de la FAL ósea) y en las embarazadas hasta dos veces, especialmente durante el tercer trimestre debido a la FALplacentaria^{1,3,4,6}. También se incrementa gradualmente entre los 40 y 65 años (particularmente en mujeres) siendo el valor normal para una mujer sana de 65 años un 50% mayor².

Hay algunas causas de descenso de la FAL: el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca y la anemia perniciosa^{4,6}.

Primer paso: determinación del origen de la FAL (ver figura 1)

El primer paso al evaluar un paciente con elevación de la FAL es determinar su origen. Si bien se pueden medir las isoenzimas, esta determinación no está disponible en todos los laboratorios y la pesquisa debe basarse en otros marcadores hepáticos u óseos. La elevación de la 5Nucleotidasa (5N) o la Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) es paralela a la de la FAL en los pacientes con trastornos hepáticos; mientras que los valores de calcio y fósforo pueden verse alterados en ciertas patologías con compromiso óseo como el hiperparatiroidismo y la osteomalacia. Se recomienda orientar el estudio mediante radiografías hacia las áreas de dolor localizado y cuando éstas no son evidentes, obtener radiografías de cráneo y pelvis para detectar enfermedad de Paget. Si éstas fueran negativas el próximo paso recomendado es el centelleograma óseo.

Diagnóstico diferencial en pacientes con FAL elevada de origen hepático

Deben considerarse causas de colestasis intra o extrahepáticas y distintos desórdenes infiltrativos o granulomatosos que aumentan la síntesis y liberación de la FAL en respuesta a la obstrucción. El incremento desproporcionado de la FAL de origen hepático en relación a la bilirrubina (FAL mayor a 1000U/L y bilirrubina menor a 1mg/dL) sugiere enfermedades infiltrativas o granulomatosas del hígado (metástasis, sarcoidosis, tuberculosis, linfoma y micóticas)^{1,3}. Ciertas drogas como los esteroides androgénicos y la difenilhidantoína pueden elevar la FAL^{1,3}. El hipertiroidismo, el hipernefoma, el linfoma y la insuficiencia cardíaca son otras causas de elevación de la misma⁴.

Segundo paso: estudio de un paciente con elevación de la FAL de origen hepático (ver figura 1)

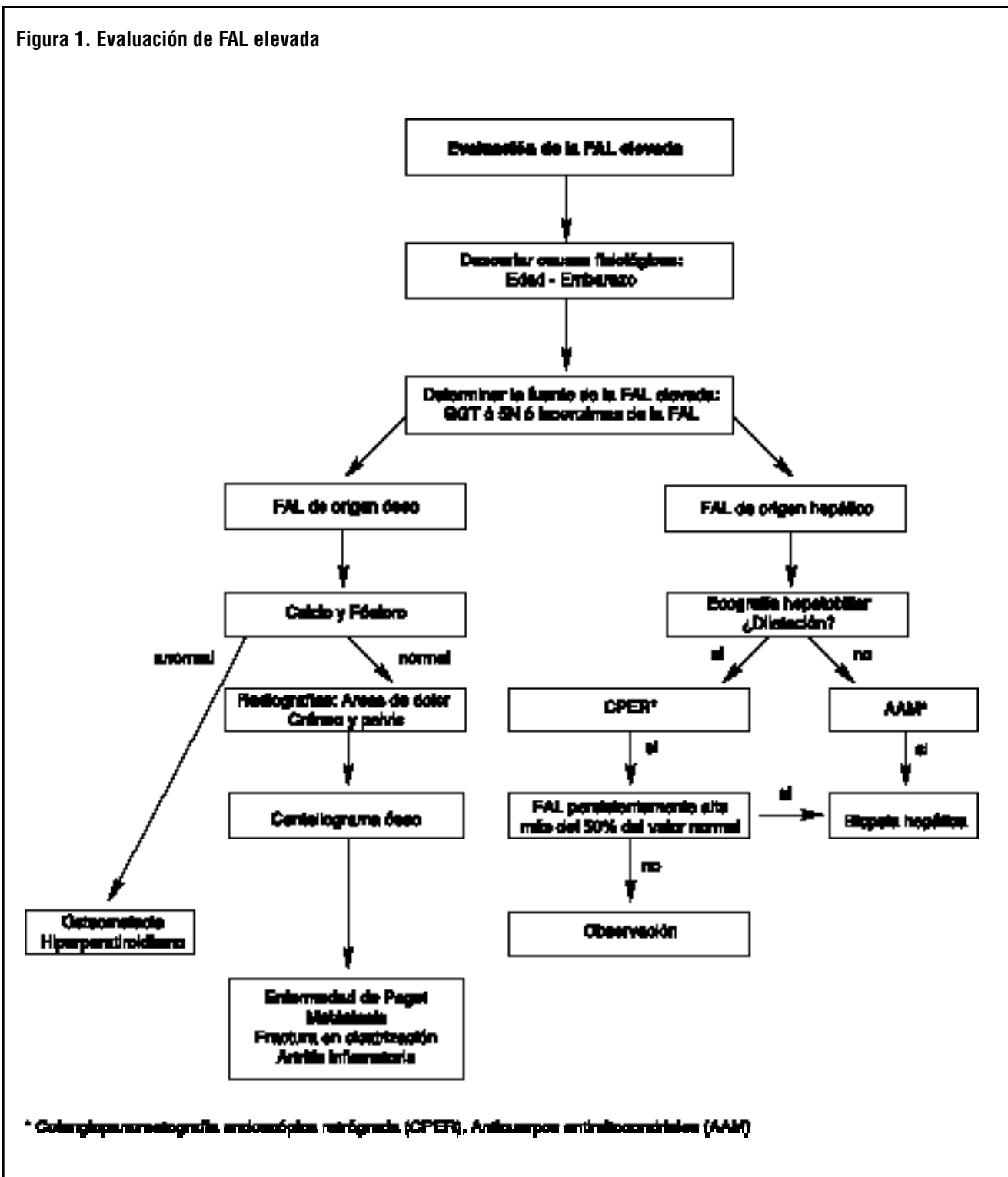
Se recomienda solicitar inicialmente una ecografía hepatobiliar y anticuerpos antimitocondriales (AAM) siendo estos últimos altamente sugestivos de cirrosis biliar primaria (CBP).

Si en la ecografía se encuentra dilatación o litiasis de la vía biliar se debe proceder a realizar una colangio pancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) para identificar la causa de la obstrucción y permitir la intervención terapéutica². Si los AAM son

positivos se procede a realizar una biopsia hepática confirmatoria². Si tanto la ecografía como los AAM son negativos y la FAL continúa persistentemente elevada en más del 50% del valor normal se sugiere realizar una biopsia hepática y una CPER o

colangiorensonancia². En cambio, en los pacientes asintomáticos con elevaciones aisladas de la FAL menores a 50% del valor de referencia se sugiere la conducta expectante con observación periódica².

Figura 1. Evaluación de FAL elevada



GAMMAGLUTAMILTRANSEPTIDASA (GGT)

La gammaglutamiltranspeptidasa se encuentra en los hepatocitos y en las células del epitelio biliar. No suele estar incluida dentro del hepatograma "completo" ya que su principal utilidad es evaluar el origen de una FAL alta. Se consideran normales a los valores menores a 30UI/Len mujeres y a 50UI/Len varones.

La sensibilidad de la GGT para detectar la ingestión de alcohol es de 52 a 94%². Además, su falta de especificidad hace que su uso para este fin sea cuestionable². Sin embargo la elevación del cociente GOT/GPT (mayor a 2) y la elevación de la GGTen 2 veces su valor basal sugieren fuertemente el abuso de alcohol².

La GGT es muy sensible para detectar enfermedad hepatobiliar (aumenta paralelamente a la FAL en la colestasis) pero su utilidad está limitada porque carece de especificidad. Puede elevarse en presencia de enfermedad pancreática, infarto de miocardio, insuficiencia renal, EPOC y diabetes², mientras que ciertos fármacos como la difenilhidantoina y el fenobarbital pueden elevarla al doble el valor normal^{2,3}.

Los expertos recomiendan que frente a una elevación de la GGT sin causa clara con el resto del hepatograma normal no debe procederse a un extenso estudio diagnóstico².

ALBÚMINA

Esta proteína plasmática es sintetizada exclusivamente por el hígado, siendo su vida media de tres semanas y los valores de referencia 3,5 a 5,5g/dL. El hígado tiene la capacidad de duplicar su síntesis frente a ciertas circunstancias³. La hemoconcentración eleva falsamente sus niveles⁶, mientras que durante el embarazo, los valores de referencias son menores³.

La hipoalbuminemia puede indicar enfermedad hepática de al menos tres semanas de evolución, aunque en casos rápidamente progresivos la albúmina se consume más rápido y puede reflejar menor tiempo de afección. Cualquier paciente severamente enfermo presenta caída de la albúmina⁴.

Hay causas extrahepáticas de hipoalbuminemia como las pérdidas gastrointestinales o urinarias (síndrome nefrótico) la insuficiencia cardíaca y la desnutrición, así como las inflamaciones agudas y crónicas (sepsis, quemaduras)^{3,4}.

TIEMPO DE PROTROMBINA

El tiempo de protrombina se prolonga por falta de síntesis hepática de los factores de la coagulación en presencia de enfermedad hepatocelular siendo un indicador más sensible que la albúmina⁴.

El factor VII tiene una vida media de solo seis horas, por lo que es el que se altera más precozmente en situaciones de insuficiencia hepática. La falta de corrección con vitamina K parenteral evidencia una falla hepatocelular severa¹.

El tiempo de protrombina también se prolonga en los pacientes con colestasis por la falta de absorción intestinal de la vitamina K liposoluble debido a la ausencia de bilis en el intestino. En estos casos se corrige en más del 30% a las 24 horas de administrar vitamina K parenteral⁴.

Otras situaciones sin enfermedad hepática en las que se altera el tiempo de protrombina son la esteatorrea y el deficiente aporte dietario de vitamina K (ej. internados en terapias intensivas)⁴. Estos pacientes corrigen el parámetro con la administración parenteral de vitamina K.

COLESTEROL TOTAL

En las enfermedades hepatocelulares suele estar disminuido, mientras que en los procesos colestáticos suele estar elevado.

Resumen para llevar al consultorio

En un paciente con elevación crónica de las transaminasas, se sugiere una sistemática en distintos pasos: primero descartar las causas más comunes (ingesta de alcohol, infecciones, fármacos, esteatosis y hemocromatosis); segundo descartar enfermedades no hepáticas comunes como algunas enfermedades autoinmunes; tercero evaluar la posibilidad de enfermedades hepáticas más raras (ej. Enf. Wilson); y por último decidir si el paciente requiere una biopsia hepática o puede ser seguido clínicamente.

Los valores de referencia de la FAL son hasta tres veces más elevadas en los niños, hasta dos veces en los adolescentes (en ambos casos a expensas de la FAL ósea) y hasta dos veces en las embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre por la FAL placentaria. En un paciente con valores elevados de FAL primero se debe evaluar el origen de la FAL, luego si se confirma el origen hepático investigar cuál puede ser su causa (ej. litiasis, cirrosis biliar primaria)

El incremento desproporcionado de la FAL de origen hepático en relación a la bilirrubina (FAL mayor a 1.000 U/L y bilirrubina menos a 1 mg/dL) sugiere enfermedades infiltrativas o granulomatosas del hígado.

Frente a una elevación de la GGT sin causa clara con el resto del hepatograma normal no debe procederse a un extenso estudio diagnóstico.

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

Bibliografía

1. Pratt D. Approach to the patient with abnormal liver function test. Up To Date. 2001.
2. Pratt S, Kaplan M. Primary Care: Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266-71.
3. Johnston D. Special considerations in interpreting liver function tests. Am Fam Physician 1999; 59: 2223-32.
4. Kamath P. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. Mayo Clin Proc 1996; 71: 1089-95.
5. Beckingham I, Ryder S. Other causes of parenchymal disease. BMJ 2001; 322: 290-2.
6. Camba R. Alteraciones de las pruebas hepáticas y proteinograma. Guía de actualización en atención primaria. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 1998.
7. Beckingham I, Ryder S. Investigation of liver and biliary disease. BMJ 2001; 322: 33-36.