

¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general

How to approach the rise of liver enzymes in healthy people? The importance for the general practitioner

Waldo Orlando García Ferrera ^{1a}

¹ Departamento de Medicina Interna, Clínica La Colonia. Miami, Florida, EE UU.

^a Médico gastroenterólogo

RESUMEN

En este artículo hacemos una revisión de las causas más frecuentes de elevación de los niveles de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa en personas aparentemente sanas, al mismo tiempo ofrecemos una orientación sencilla que facilite al médico general una orientación escueta que permita el diagnóstico y manejo adecuado de estos casos.

Palabras clave: Aminotransferasas; Fosfatasa alcalina; gamma-glutamyltransferasa (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

In this study we make a review of the most common causes of the rise of the levels of aminotransferases, alkaline fosphatase and gamma glutamil transpeptidase in healthy people, also we offer a view of the diagnosis and management of these patients as simple as possible.

Key words: Transaminases; Alkaline phosphatase; gamma-glutamyltransferase (source: MeSH NLM).

Hoy día se estima que del 1% al 9% de las personas asintomáticas presentan niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre usando los sistemas diagnósticos estandarizados ⁽¹⁾. Al respecto, un estudio realizado en USA demostró que el 8,9% de la población escrutada presento elevación de los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) en sangre ⁽²⁾.

En la práctica médica, aún para médicos experimentados, resulta difícil evaluar y decidir la conducta a seguir frente a personas aparentemente sanas a las cuales se les ha detectado niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre, una evaluación más profunda de estos casos implica un aumento de los riesgos y de los costos, sobre todo al realizar procedimientos invasivos tales como la biopsia hepática o la colangiografía retrogada endoscópica (CPRE).

Los niveles elevados de las enzimas hepáticas en suero (ALT, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa) son la expresión de alteraciones a nivel de las células hepáticas o los conductos biliares. Un predominio en la elevación de las aminotransferasas indica comúnmente daño hepatocelular, sin embargo un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamil transpeptidasa (GGT) orientan hacia un daño de tipo colestásico. La elevación conjunta de la FA y las aminotransferasas pueden orientar un patrón de daño mixto.

Evaluación de las enzimas hepáticas elevadas

Para el médico es muy importante la información obtenida del interrogatorio, así como del examen físico, estos datos ofrecen una guía importante para evaluar la asociación y posible relación causal entre la elevación de las enzimas hepáticas y afecciones muy disimiles (ver Tabla 1). En la práctica cotidiana debe confirmarse la elevación de las cifras de las enzimas hepáticas en suero.

Tabla 1. Enfermedades del hígado asociadas a elevación de las enzimas hepáticas.

I. Enfermedad Hepatocelular (Predominio de elevación de aminotransferasas)	II. Enfermedades Colestasicas (Predominio de elevación de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa)
I a) Comunes o frecuentes (mayor prevalencia): <ul style="list-style-type: none"> • Esteatohepatitis no alcohólica. • Hepatitis crónicas virales. • Hepatopatía por alcohol (Enfermedad Hepática alcohólica). • Hepatitis tóxico-medicamentosa. • Hepatitis autoinmune. 	II a) Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis biliar primaria. • Colangitis esclerosante primaria. • Obstrucción maligna de vías biliares. • Obstrucción benigna de vías biliares. • Hepatitis tóxico-medicamentosa.
I b) Menos comunes o frecuentes (menor prevalencia) <ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis genética. • Enfermedad de Wilson. • Déficit de alfa-1 antitripsina. 	II b) Menos frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Colangitis Autoinmune. • Sarcoidosis.

Citar como: García Ferrera WO. ¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general. Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(3):262-4.

Hepatitis crónica viral: Se estima que entre el 0,2% y el 0,9% de la población general de USA presenta resultados positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B en sangre, sin embargo esta prevalencia puede ser mucho más alta, alcanzando incluso el 20% en personas que han emigrado desde zonas endémicas. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta aproximadamente el 1% de la población de los Estados Unidos, aunque estas cifras suelen ser mucho más altas en grupos de riesgo tales como personas que recibieron sangre o sus derivados antes de 1992, usaron drogas por vía intravenosa, usaron cocaína intranasal, fueron sometidos a hemodiálisis, recibieron órganos trasplantados, etc. Los virus B y C de la hepatitis pueden ser transmitidos sexualmente aunque es conocido que esta vía es muy poco eficaz en el caso de la hepatitis C. En áreas endémicas de hepatitis B la infección ocurre generalmente durante el nacimiento.

Enfermedad hepática alcohólica: El daño que el alcohol puede inducir a nivel hepático depende de varios factores, que incluyen la cantidad y duración de la ingestión de este, factores genéticos, la presencia de obesidad, infección por los virus B y C de la hepatitis, así como la ingestión de algunas drogas hepatotóxicas. En la enfermedad hepática alcohólica el daño puede ir desde una esteatosis hepática ligera hasta la cirrosis del hígado. La cirrosis hepática se desarrolla aproximadamente en el 25% de las personas que consumen cantidades importantes de alcohol durante más de 10 años, se considera que la ingestión de 70 g de alcohol por día en los hombres y más de 20 g por día en las mujeres, es capaz de inducir daño hepático significativo.

Enfermedad hepática no alcohólica: Este grupo incluye pacientes con una amplia gama de daño hepático que puede ir desde una esteatosis hepática, pasando por una esteatohepatitis no alcohólica hasta la cirrosis hepática. La enfermedad hepática no alcohólica es posiblemente la causa más común de elevación de las enzimas hepáticas en USA. La prevalencia de esta entidad es de aproximadamente un 25% en la población norteamericana siendo aún más alta en pacientes con diabetes mellitus y obesidad.

La enfermedad hepática no alcohólica es histológicamente indistinguible de los hallazgos encontrados en la enfermedad hepática alcohólica. Los mecanismos que explican la esteatohepatitis no alcohólica están relacionados con la insulinoresistencia, alteraciones en el metabolismo lipídico, incremento en la peroxidación lipídica a nivel hepático, activación de fibrocitos así como una producción anormal de adipocina y citoquinas lo cual está relacionado con la obesidad abdominal⁽³⁾.

Hepatitis autoinmune: La prevalencia de la hepatitis autoinmune es muy variable en las distintas zonas geográficas. En Hong Kong el 1% de los casos de hepatitis crónica son debidos a hepatitis autoinmune, sin embargo en Austria y Alemania se han encontrado prevalencias

que van del 34% al 62% entre los pacientes con hepatitis crónica. En Norteamérica la prevalencia estimada de hepatitis autoinmune en pacientes con hepatitis crónica es del 11 al 23% y la incidencia es de aproximadamente 0.68 por cada 100 000 personas por año.

La hepatitis autoinmune es más frecuente en mujeres y se asocia a otros desórdenes autoinmunes. La mayoría de los pacientes presentan hipergammaglobulinemia y la electroforesis de proteínas puede contribuir a la sospecha diagnóstica. La biopsia hepática es más útil para confirmar el diagnóstico y para determinar el estadio y la extensión de la fibrosis. La presencia de marcadores serológicos de autoinmunidad como los anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimusculo liso y anticuerpos contra los microsomas de hígado y riñón son de gran utilidad diagnóstica⁽⁴⁾. El tratamiento de la hepatitis autoinmune con corticoesteroides y otras drogas inmunosupresoras es generalmente efectivo y debe ser manejado por médicos con experiencia en hepatología.

Enfermedad de Wilson: La prevalencia estimada de esta enfermedad es de 1 en 40 000 a 1 en 100 000. Generalmente el diagnóstico se realiza antes de los 40 años, fundamentalmente en la segunda década de la vida. No debe sospecharse el diagnóstico después de los 45 años de edad. Las pruebas genéticas tienen un valor limitado debido al gran número de mutaciones que caracteriza al gen ATP7B, el gen responsable de la enfermedad de Wilson. Es de suma importancia estudiar a los familiares de los pacientes diagnosticados^(5,6). El diagnóstico y manejo terapéutico debe ser conducido por médicos con experiencia en el campo de la hepatología.

Deficiencia de alfa -1-antitripsina: La prevalencia de esta enfermedad es 1 por cada 1700 nacimientos. Esta afección genética es una causa común de enfermedad hepática en la infancia y en la adolescencia, sin embargo existe un porcentaje pequeño de pacientes que desarrollan un estadio final de su enfermedad hepática en la adultez⁽⁷⁾. El trasplante hepático es la única medida terapéutica verdadera eficaz.

Hemocromatosis hereditaria: El diagnóstico de esta enfermedad debe ser considerado en descendientes del norte de Europa. Los pacientes usualmente son asintomáticos hasta que los depósitos de hierro causen daño hepático significativo. La flebotomía es una medida terapéutica efectiva para esta enfermedad⁽⁸⁾.

Cirrosis biliar primaria: Este trastorno es más frecuente en mujeres y se asocia con frecuencia a otras afecciones de posible etiología autoinmune. Bioquímicamente muestra un patrón de colestasis. El tratamiento habitual para esta enfermedad es el ácido ursodeoxicólico pero la solución final es el trasplante de hígado⁽⁹⁾.

Toxicidad hepática por drogas: Los mecanismos de daño hepático por medicamentos incluyen reacciones alérgicas, autoinmunidad (Macrobit, Furadantin), reacciones de idiosincrasia y daño veno-oclusivo⁽¹⁰⁾. En

la tabla 2 aparece un listado de las drogas potencialmente hepatotóxicas. Los fármacos pueden inducir daño hepatocelular, colestasis o esteatosis hepática.

Tabla 2. Hepatotoxicidad por drogas.

I. Daño hepatocelular.	II. Colestasis.
• Acetaminofen (Tylenol).	• Esteroides anabólicos.
• Azathioprina (Inmuran).	• Amoxicillin-clavulanato (Augmentin).
• Alopurinol (Zyloprin).	• Captopril (Capoten).
• Diclofenaco (Voltaren).	• Clorpromacina.
• Hidralacina.	• Eritromicina.
• Isoniazida.	• Estrógenos.
• Methotrexate.	• Contraceptivos orales.
• Metildopa (Aldomet).	• Fenitoina.
• Nitrofurantoina (Furadantin).	• Carbamazepina.
• Quinidina.	• Sulfas.
• Estatinas.	• Tetraciclina.
• Corticoesteroides.	• Ácido Valproico.
• Amiodarona (Cordaron).	

Fosfatasa alcalina elevada

La fosfatasa alcalina (FA) proviene fundamentalmente del hígado y del tejido óseo. Algunas afecciones como la enfermedad de Paget, sarcomas, metástasis óseas, hiperparatiroidismo y ricketsiosis pueden elevar ligeramente los niveles de fosfatasa alcalina en suero. Cuando la FA y la GGT están elevadas al mismo tiempo debe pensarse en daño hepatocelular. Después de excluir una enfermedad ósea toda elevación de la FA sugiere obstrucción de las vías biliares, rara vez puede ser originado por un proceso familiar benigno. Los rangos normales de FA sérica en adultos son de 20 a 120 ul. Las causas hepatobiliares de elevación de la FA pueden dividirse en cuatro categorías:

- Inflamación crónica de los conductos biliares (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria).
- Procesos infiltrativos (tuberculosis, sarcoidosis, neoplasias).
- Desórdenes colestasicos (hepatotoxicidad por drogas).
- Obstrucción biliar (colecistitis, neoplasias).

La ultrasonografía es muy útil para iniciar los estudios de imagenología debido a que puede excluir obstrucción biliar y puede sugerir un proceso neoplásico. Cuando se sospecha que la elevación de la FA es causada por la ingestión de fármacos o tóxicos, debe retirarse la exposición a dicha sustancia y entonces repetir la determinación de FA ocho semanas después de la exposición.

La positividad para marcadores serológicos específicos (para hepatitis viral, cirrosis biliar primaria) orienta el diagnóstico. Cuando estos marcadores serológicos son negativos y los niveles de FA no regresan a la normalidad deben considerarse otros estudios como la biopsia hepática y la colangiopancreatografía retrógrada

endoscópica o una colangiopancreatografía magnética (colangiografía magnética). Estos procedimientos deben ser indicados e interpretados por médicos expertos en hepatología.

Gammaglutamil transpeptidasa (GGT) elevada

La GGT es una enzima de membrana, siendo el marcador más sensible de enfermedad hepatobiliar. Los rangos normales son de 0 ul a 50 ul en hombres y 0 ul a 35 ul en mujeres. En la práctica habitual los niveles de GGT son determinados para monitorear la abstinencia o no en pacientes con enfermedad hepática alcohólica^(11,12). Este artículo ofrece una orientación escueta que permite al médico general orientar la investigación de estos casos y referir estas personas a médicos gastroenterólogos, internistas, pediatras dedicados al manejo de las enfermedades hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. [Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases](#). Scand J Gastroenterol. 1986;21(1):109-13.
- Ioanou GN, Boyko EJ, Lee SP. [The prevalence and predictor of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002](#). Am J Gastroenterol. 2006;101(1):76-82.
- Seth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med. 1997;126:137-45.
- Czaja A. Autoimmune liver disease. In: Zakim D, Boyer T D, editors. Hepatology: A textbook of Liver Disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 1259-92.
- Bull PC, Cox DW. [Wilson disease and Menkes disease: new handles on heavy-metal transport](#). Trends Genet. 1994;10(7):246-52.
- Olivarez L, Caggana M, Pass KA, Ferguson P, Brewer GJ. [Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach](#). Ann Hum Genet. 2001;65(Pt 5):459-63.
- Perlmutter DH. [Clinical manifestations of alpha 1-antitrypsin deficiency](#). Gastroenterol Clin North Am. 1995;24(1):27-43.
- Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and the iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology. A textbook of Liver Disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 1439-72.
- Metcalfe JV, Howel D, James OF, Bhopal R. [Primary biliary cirrhosis: epidemiology helping the clinical](#). BMJ. 1996;312(7040):1181-2.
- Farrel GC. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1403-47.
- Fregia A, Jensen DM. [Evaluation of abnormal liver tests](#). Compr Ther. 1994;20(1):50-4.
- American Gastroenterological Association. [American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests](#). Gastroenterology. 2002;123(4):1364-6.

Correspondencia:

Dr. Waldo García.
9990 NW 9 st. Circle, 106.
Miami, Florida, USA. 33172
E-mail: waldogferrera63@yahoo.com