

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **48**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2005**
March-April

Artículo:

El paciente con hipertransaminasemia

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Monografía

El paciente con hipertransaminasemia

Héctor Álvarez-Martínez,¹ Eduardo Pérez-Campos²

¹ Médico Internista. Hospital Regional "Presidente Juárez", ISSSTE. Maestro en Ciencias Médicas. Centro de Investigación en Ciencias Médicas y Biológicas. Facultad de Medicina y Cirugía, UABJO, Oaxaca, Oaxaca, México.

² Doctor en Ciencias Biomédicas. Laboratorio de Patología Clínica "Dr. Eduardo Pérez Ortega". Centro de Investigación en Ciencias Médicas y Biológicas. Facultad de Medicina y Cirugía, UABJO, Oaxaca, Oaxaca, México.

Introducción

En los años recientes, gracias a la utilización de métodos automatizados para realizar estudios de laboratorio, hemos observado cada vez con mayor frecuencia a personas que cursan con hipertransaminasemia y que carecen de síntomas y/o signos de enfermedad hepática, por lo que plantean al clínico un problema especial en el diagnóstico.

Los grupos amino de los α -aminoácidos que constituyen las proteínas se eliminan durante la degradación oxidativa. Pueden ser utilizados para la síntesis de nuevos aminoácidos u otros productos nitrogenados, o pueden ser excretados; el ser humano, como la mayoría de vertebrados terrestres convierten el amoníaco en urea (ureotélicos) y es eliminada a través de los riñones.

La eliminación de los grupos α -amino está catalizada por enzimas denominadas aminotransferasas o transaminasas, las cuales realizan reacciones de transaminación, esto es, de transferencia de los grupos amino al carbono α del α -cetoglutarato, dejando un cetoácido análogo. En esta reacción, se desamina el aminoácido y se amina el α -cetoglutarato, por lo que no hay pérdida de grupos amino.

El efecto de esta reacción es la formación de L-glutamato, el cual canaliza grupos amino hacia reacciones de biosíntesis o hacia la ruta excretoria de productos nitrogenados de desecho.¹

Las aminotransferasas

Las células contienen varias aminotransferasas, muchas de ellas específicas para el α -cetoglutarato como receptor de grupos amino. Estas enzimas se distinguen en su especificidad para el sustrato donador de grupos amino y se denominan en función de éste. Son enzimas que comparten un grupo prostético y mecanismos de reacción similares. El grupo prostético es el piridoxal fosfato, que es la forma coenzimática de la piridoxina, el cual también participa en reacciones de fosforilación.

Las reacciones de transaminación son reversibles y se han descrito como reacciones bimoleculares de tipo ping-pong, en las que primero entra el aminoácido al sitio activo de la

enzima, cede su grupo amino al piridoxal fosfato, el cual se convierte en piridoxamina fosfato; posteriormente sale el cetoácido resultante y entonces entra el segundo sustrato, que es el cetoácido del grupo amino de la piridoxamina fosfato, que se convierte en un nuevo aminoácido.²

Destino del L-glutamato

El glutamato en la mitocondria sufre una desaminación oxidativa catalizada por la L-glutamato deshidrogenasa, enzima que requiere NAD o NADP como receptor de los equivalentes de reducción. Esta enzima desamina al L-glutamato, formando α -cetoglutarato y NH_4^+ ; el primero de ellos entra al ciclo del ácido cítrico y el amonio es excretado mediante el ciclo de la urea.

El glutamato puede combinarse con el amoníaco mediante la acción de la enzima glutamina sintetasa, dando origen a la L-glutamina, la cual es un compuesto neutro, no tóxico que puede atravesar las membranas celulares, sirviendo como principal transporte del amoníaco. Así también, en la mitocondria puede ser fuente de grupos amino en diversas reacciones biosintéticas.

La alanina, un aminoácido de 2 carbonos, juega un papel importante en el transporte de grupos amino al hígado, mediante el ciclo de la glucosa-alanina. El músculo utiliza aminoácidos como fuente de combustible, los grupos amino se transfieren al glutamato por transaminación; el glutamato se convierte en glutamina o transfiere su grupo amino al piruvato mediante la alanina aminotransferasa.²

Localización y niveles normales de las aminotransferasas

La aspartatoaminotransferasa (AST o TGO) se encuentra en el hígado, miocardio, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. En las células animales la AST existe en dos isoformas; una se localiza en el citosol (cAST) y otra en la matriz mitocondrial (mAST). La forma mitocondrial se sintetiza en el citoplasma y muestra las mismas características fundamentales de otras secuencias.³ La distribu-

ción celular de la AST aproximada es 56% citoplásmica, 22% mitocondrial y 12% fracción nuclear impura.

La alaninaaminotransferasa (ALT o TGP) se encuentra principalmente en los hepatocitos y, dado que se expresa en pequeñas cantidades en otros tejidos, se considera hepatoespecífica; sin embargo, esta especificidad no es absoluta pues pueden ocurrir elevaciones de ALT en otras condiciones, tales como las miopatías.⁴ La distribución de la ALT aproximadamente es 65% citoplásmica, 8% mitocondrial y 20% fracción nuclear impura. Los niveles séricos de ALT, muestran variaciones diurnas y pueden cambiar normalmente día con día, así como por efecto del ejercicio.⁴ La vida media de las enzimas hepáticas es de 63 horas para ALT y de 18 horas para AST.⁷

Elevación de las aminotransferasas y evaluación del paciente con hipertransaminasemia

Las aminotransferasas se liberan hacia la sangre en grandes cantidades cuando hay daño a la membrana del hepatocito o de las demás células que las contienen, lo que aumenta su permeabilidad. La necrosis del hepatocito no es un requisito para la liberación de las aminotransferasas por lo que la correlación entre el nivel de las aminotransferasas y el grado de daño hepatocelular es baja. Sin embargo, existe una diferencia significativa en los cocientes de AST/ALT entre los sujetos con hepatitis viral aguda que mueren y los que sobreviven; se ha calculado que con cocientes entre 0.31 y 0.63 sobreviven, mientras que con cocientes entre 1.2 a 2.6 por lo regular no sobreviven a la hepatitis viral aguda.⁸

Las causas de la hipertransaminasemia varían dependiendo de la población estudiada. Un estudio extenso⁹ realizado entre donadores de sangre de la Fuerza Aérea Norteamericana mostró que, de entre 19,877 donadores voluntarios, 99 (0.5%) tuvieron elevación de los niveles de aminotransferasas. Dentro de las causas de la hipertransaminasemia en 12 de esos 99 donadores se encontraron las siguientes alteraciones: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis autoinmune, coleditiasis y apendicitis aguda en orden decreciente. En un estudio prospectivo que incluyó la realización de biopsia hepática a 81 pacientes con alteraciones crónicas de las pruebas de funcionamiento hepático sin causa aparente, Daniel S et al,¹⁰ documentaron 41 casos de esteatosis, 26 de esteatohepatitis, 4 con fibrosis y 2 con cirrosis hepática, además de 8 biopsias normales.

En un estudio escandinavo publicado recientemente¹¹ en el cual se incluyó a 151 pacientes con hipertransaminasemia leve a moderada persistente por más de 6 meses y referidos a un centro académico, se documentaron las siguientes causas: esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica en 42%, hepatitis C crónica en 15.3%, hepatopatía alcohólica 8%, hepatitis autoinmune 1.3%, cirrosis biliar primaria en 1.3%, deficiencia de alfa-1 antitripsina en 0.7% y hepatitis de origen desconocido en 24%.

Tanto la magnitud como el nivel relativo de elevación de las aminotransferasas pueden ser útiles para hacer el diagnóstico diferencial de la causa de la hipertransaminasemia. Una recomendación útil consiste en clasificar a la hipertransaminasemia en tres categorías: elevaciones menores a 5 veces el valor máximo normal, elevaciones mayores de 15 veces sus valores máximos normales y elevaciones intermedias. Además de los valores de las transaminasas, es adecuado determinar si las elevaciones corresponden predominantemente a la ALT o a la AST.¹²

Las causas de elevación de aminotransferasas, cuando predomina la elevación de ALT, incluyen a las hepatitis crónicas por virus C y B, el consumo de fármacos, la esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis hereditaria, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-1 antitripsina. Dentro de las causas de hipertransaminasemia menores de 5 veces el valor máximo normal y cuando la elevación es predominantemente de AST se encuentran principalmente el abuso del alcohol, metástasis hepáticas, hígado congestivo y causas no hepáticas, como los estados hemolíticos, miopatías, etc.^{12,13}

La etiología de la hipertransaminasemia mayor de 15 veces los valores máximos normales son limitadas e incluyen a las hepatitis agudas por virus hepatotrópicos y no hepatotrópicos como los virus herpes, fármacos, hepatitis isquémicas, la obstrucción aguda de la vía biliar, el síndrome de Budd-Chiari y la ligadura de la arteria hepática.^{14,15}

Cuando predomina la enfermedad hepatocelular las transaminasas aumentan en promedio 5 x, con un incremento de fosfatasa alcalina menor de 2 a 3 x. Por el contrario, en la enfermedad colestática, la fosfatasa alcalina aumenta de 3 a 5 x y las transaminasas sólo muestran un incremento discreto.¹⁷

Cualquier tipo de daño celular puede ocasionar elevaciones modestas de las aminotransferasas. Niveles de hasta 300 U/L son inespecíficos y pueden encontrarse en cualquier tipo de hepatopatía. Elevaciones espectaculares (p. ej. > 1,000 U/L) ocurren casi exclusivamente en el daño hepatocelular extenso, como el de la hepatitis viral, la isquemia hepática por hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca aguda y el daño hepatocelular secundario a tóxicos o por fármacos.

Si en una evaluación general de un individuo asintomático se documenta una elevación de las aminotransferasas, es aconsejable realizar una segunda determinación. Si los niveles de aminotransferasas son normales en una segunda prueba, no es necesario realizar estudios adicionales, lo contrario es la regla en caso de que los niveles estén persistentemente elevados.¹⁸

Las elevaciones de ambas aminotransferasas raramente son ocasionadas por enfermedades no hepáticas, por lo cual, si los niveles de las enzimas persisten elevados, debe realizarse una evaluación cuidadosa que incluya los factores de riesgo del paciente, consumo de fármacos, de alcohol, así como una historia clínica completa para identificar las causas más comunes de elevación de las enzimas, como son la hepatopatía alcohóli-

ca, hepatitis crónica B o C, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina y sprue celíaco.

En pacientes con hipertransaminasemia deben excluirse en primer lugar las enfermedades hepáticas comunes mediante la realización de estudios serológicos no invasivos; si las pruebas no son concluyentes, deberá decidirse entre la realización de pruebas adicionales o la observación estrecha del paciente, basada en sus condiciones clínicas. Si se elige esto último, deberán realizarse pruebas de funcionamiento hepático seriadas. Si los niveles de transaminasas persisten elevados o si se encuentran signos o síntomas de enfermedad hepática crónica, deberá realizarse un examen expedito y completo, dependiendo de los mecanismos fisiopatológicos implicados, incluyendo estudios de imagen y potencialmente una biopsia hepática.¹⁹

Causas de hipertransaminasemia

Alcoholismo

El espectro de la hepatopatía alcohólica incluye a la esteatosis, hepatitis y cirrosis hepática. En tanto que el consumo regular de alcohol conlleva a la infiltración grasa en muchas personas, el desarrollo de hepatitis y cirrosis sólo se produce en alrededor de 10 a 15% de alcohólicos, lo que refleja que, además del consumo de alcohol, participan otros factores que determinan la susceptibilidad individual al daño hepático.

Dentro de las pruebas de tamizaje se encuentra la determinación de aspartato aminotransferasa, la cual con frecuencia muestra elevaciones menores de ocho veces su valor normal y usualmente se encuentra más elevada que la alanina amino transferasa,²⁰ con una relación AST/ALT de al menos 2:1. De hecho, el nivel de ALT puede ser normal en pacientes con hepatopatía alcohólica severa. El comportamiento de ALT en pacientes con hepatopatía alcohólica es reflejo de la deficiencia de piridoxal 5-fosfato.²¹ La isoenzima mitocondrial de la AST es un marcador sensible de alcoholismo, con o sin hepatitis alcohólica.²² Como ya se comentó, en individuos sanos, más del 90% de la actividad sérica de AST está representada por cAST, sin embargo, en alcohólicos, la forma mitocondrial (mAST) se eleva, reflejando de esta manera el daño mitocondrial hepático. La razón mAST:AST total puede ser de utilidad para distinguir el daño hepático por alcohol de otras causas no alcohólicas de hepatopatía.

La elevación de la gamma glutamil transferasa puede ser de ayuda para el diagnóstico de la hepatopatía alcohólica pues es un marcador más sensible aunque menos específico;¹⁸ además, su actividad está asociada con el nivel de consumo de alcohol,²³ lo que la convierte en un marcador de consumo crónico de alcohol. Además, la concentración de transferrina deficiente en carbohidratos se ha empleado para

evaluar el daño hepático asociado al abuso de alcohol. La sensibilidad de esta prueba es de 80 a 90% y su especificidad es de 90 a 100%.²⁴ Un marcador de abuso de alcohol en pacientes con daño hepático es la actividad de β -hexosaminidasa.²⁵ Otro marcador, con menor especificidad al daño hepático por alcohol es la presencia de priones demostrados mediante hibridización *in situ*, en general en enfermedades hepáticas crónicas.²⁶

Con el objeto de diferenciar estados cirróticos de enfermedad hepática alcohólica no cirrótica, se ha evaluado el cociente de la actividad enzimática convertidora de angiotensina (SACE), que se encuentra muy aumentada en cirrosis hepática y los niveles del C4 del complemento. Este cociente SACE/C4 tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 100% cuando se emplea como punto de corte de 145.²⁷

El diagnóstico definitivo de la hepatopatía alcohólica requiere la realización de una biopsia hepática, habitualmente percutánea y a través de ella pueden documentarse las alteraciones cardinales de las entidades arriba descritas, a saber: la esteatosis macrovesicular en la esteatosis hepática, el infiltrado inflamatorio mixto y la necrosis hepatocelular, así como los cuerpos hialinos de Mallory en las hepatitis alcohólicas y el aumento del tejido fibroso, así como la presencia de nódulos de regeneración en la cirrosis hepática.

En tanto que la esteatosis hepática es una entidad reversible, la hepatitis alcohólica (excepto los casos de hepatitis alcohólica leve) y la cirrosis no lo son, a pesar de que el paciente suspenda el consumo de alcohol.

Consumo de fármacos

Prácticamente cualquier medicamento puede causar elevación de los niveles de enzimas hepáticas en el suero, por lo que en el paciente asintomático con hipertransaminasemia debe realizarse un interrogatorio cuidadoso sobre el consumo de medicamentos, sustancias tóxicas y aun productos naturalistas aparentemente inocuos (cuadro 1). Dentro de las causas más comunes se encuentran los anti-inflamatorios no esteroideos, antibióticos, anticonvulsivantes, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, antituberculosos y otros. Si existe la sospecha de hepatitis por fármacos, previa evaluación del riesgo-beneficio, puede suspenderse el fármaco en cuestión y valorar la necesidad de utilizar medicamentos alternativos para continuar el tratamiento previo.²⁸

Hepatitis crónica por virus B

El virus de la hepatitis B es un virus del tipo de los "hepadna-viridae". En México, la prevalencia de la hepatitis B entre donadores de sangre se ha reportado en 0.11%.²⁹ Recientemente se ha informado que en mujeres embarazadas la prevalencia de hepatitis B, determinada mediante la detec-

ción del antígeno viral de superficie, fue en general de 1%.³⁰ Posterior a la infección aguda, casi el 10% de pacientes con hepatitis B desarrollan una hepatitis crónica. La mayoría de casos de hepatitis B crónica ocurren en individuos que no han tenido un episodio clínicamente reconocido de hepatitis viral aguda. El espectro clínico de la hepatitis crónica es amplio y varía desde pacientes asintomáticos hasta aquellos que tienen manifestaciones de insuficiencia hepática grave. La fatiga es un síntoma común y algunos pacientes pueden tener ictericia intermitente, anorexia y malestar general. En la hepatitis crónica, de manera semejante a como ocurre en la fase aguda, las elevaciones de las aminotransferasas muestran un predominio de la ALT sobre AST, sin embargo, cuando se ha desarrollado la cirrosis hepática, los niveles de AST exceden a los de ALT. Más de 70% de pacientes positivos al HBsAg y 4% de pacientes positivos al HBeAg tienen una concentración normal de ALT.³¹

El diagnóstico se establece mediante la determinación de los marcadores serológicos correspondientes, específicamente la presencia del antígeno de superficie, del anticuerpo IgG para el antígeno central, así como de los marcadores de replicación viral, que incluyen el antígeno *e* y el DNA viral.³²

Hepatitis crónica por virus C

El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus RNA del tipo de los "flavi-viridae". La vía principal de adquisición de la hepatitis C es postransfusional, aunque también puede ser transmitida por otros mecanismos, tales como la utilización de drogas intravenosas, la exposición ocupacional a sangre o sus derivados por hemodiálisis, por vía sexual o mediante transmisión perinatal.

Dado que la mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas, los pacientes no solicitan atención médica y pocas veces se diagnostican en forma temprana. Posterior a la infección aguda, la enfermedad progresa a la fase crónica en el 85 a 90% de los casos y de ellos, aproximadamente el 20% evolucionan a cirrosis hepática.³⁴

La mayoría de las infecciones crónicas también transcurren asintomáticas y solamente se detectan por el incremento en los niveles de ALT, sin embargo, la enzima puede permanecer normal a pesar de existir actividad histológica.³⁵ Entre los pacientes positivos a anti-HCV mediante RIBA, el 27 a 59% tienen niveles persistentemente normales de ALT; de ellos, 54 a 65% tienen HCV-RNA detectable mediante PCR, por lo cual se estima que el 25% de pacientes con hepatitis crónica por HCV tienen niveles de ALT persistentemente normales.³⁶⁻⁴⁰ El diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de anticuerpos a diferentes antígenos (c100-3, HC-31, HC-34, c22-3, c200, y NS4). Por otra parte, para predecir el pronóstico o complicaciones en los pacientes con hepatitis C, se hace necesario incorporar pruebas de función hepática cuantitativas, como: la

Cuadro 1. Medicamentos y otras sustancias asociados con elevación de las aminotransferasas.

Antibióticos	Penicilinas sintéticas	Co-trimoxazole	
	Tetraciclina	Fluconazol	
	Amoxicilina	Ciprofloxacina	
	Minociclina	Ketoconazol	
	Flucloxacilina	Nitrofurantoína	
	Rifampicina	Sulfonamidas	
	Eritromicina	isoniacida	
	Antiepilépticos	Fenitoína	Ácido valproico
		Carbamazepina	
	Antiinflamatorios no esteroideos	Diclofenaco	Sulindac
Aspirina			
Diversos	Cloropromacina	Etretinato	
	Zafirlukast	Ajmalina	
	Metotrexate	Amiodarona	
	Trazadona	Alopurinol	
	Perhexilina	Paracetamol	
	Inhibidores de proteasa	Vitamina A	
	Haloperidol	Floxuridina	
	Propiltiouracilo	Halotano	
	Metildopa	Herbal tea (Kombucha)	
	Ácido nicotínico	Heparina	
	Ranitidina	Anticonceptivos orales	
	Labetalol		
	Drogas de abuso	Alcohol	
Cocaína			
Esteroides anabólicos			
Ectasy (MDMA)			
Fenilciclina (PCP)			
Hipoglucemiantes orales	Glipizida	Tolazamida	
	Tolbutamida	Troglitazona	
	Cloropropamida	Gliburida	
	Acarbosa		
Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa	Simvastatina		
	Pravastatina		
	Lovastatina		
	Atorvastatina		
Tóxicos	Cloroformo	Tetracloruro de carbono	
	Dimetilformamida	Tricloroetileno	
	Hidrazina	Tolueno	
	Hidroclorofluorocarbonos	2-Nitropropano	

prueba del aliento de aminopirina para evaluar la función microsomal, la capacidad de eliminación de galactosa para evaluar la función hepática citosólica, el aclaramiento del sorbitol para el flujo plasmático hepático y el aclaramiento del verde de indocianina para la perfusión hepática.^{42,43}

Esteatohepatitis no alcohólica

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad crónica del hígado que ocurre en pacientes que no consumen alcohol o que lo hacen en cantidades mínimas; se caracteriza por esteatosis macrovesicular, necrosis hepatocel-

lular, infiltrado inflamatorio mixto, grados diversos de fibrosis y en algunos pacientes puede haber cuerpos hialinos de Mallory.^{44,45} Se observa principalmente en mujeres, en sujetos con diversos grados de sobrepeso, diabéticos e hiperlipidémicos,⁴⁶ sin embargo, también puede presentarse en varones, pacientes no obesos y no diabéticos.^{47,48}

La enfermedad se ha reportado también en individuos que han sido sometidos a derivación yeyuno-ileal, en enfermos bajo nutrición parenteral total y en quienes reciben insulina con la diálisis peritoneal. Puede estar asociada a la toxicidad de ciertos fármacos, como el tamoxifen, estrógenos sintéticos, glucocorticoides y la amiodarona.^{49,50} Los pacientes se encuentran frecuentemente en la edad media de la vida, aunque la enfermedad puede ocurrir en individuos más jóvenes e incluso en niños.⁵¹ La prevalencia de la EHNA en la población general es de aproximadamente 3%, si bien las tasas se incrementan en ciertas sub-poblaciones, como en los grupos con obesidad y diabetes mellitus, en quienes se ha reportado una prevalencia de hasta el 18.5%.^{52,53}

La mayoría de pacientes son asintomáticos y se captan en valoraciones de rutina de su estado de salud,⁵⁴ mediante la detección de hipertransaminasemia, la que se ha reportado en el 70 a 100% de los casos;⁵⁵ algunos pueden tener plenitud abdominal, hepatomegalia y esplenomegalia. En otros pacientes, el estudio con ultrasonido, el hígado graso muestra un aumento difuso en la ecogenicidad. En la tomografía computarizada y resonancia magnética el hígado se observa con menor densidad o intensidad que el bazo. Aun cuando los anteriores métodos de imagen proporcionan información valiosa, no son fidedignos para hacer el diagnóstico de la esteatohepatitis⁴⁴ y el diagnóstico definitivo requiere de la realización de una biopsia hepática.⁵⁶

No existe a la fecha un tratamiento establecido para la EHNA. Aunque los resultados han sido inconsistentes, en los pacientes obesos puede obtenerse mejoría con la reducción gradual de peso,^{57,58} el tratamiento de las condiciones metabólicas asociadas, así como el empleo de fármacos, que incluyen la vitamina E,⁵⁹ la N-acetilcisteína,⁶⁰ la betaína⁶¹ y el ácido ursodesoxicólico,⁶²⁻⁶⁴ sin que alguno de ellos se considere hasta la fecha como el tratamiento de elección. En un estudio abierto controlado, el uso de metformin durante 4 meses disminuyó significativamente los niveles de alaninaaminotransferasa en pacientes con EHNA.⁶⁵

Hemocromatosis

La hemocromatosis es un trastorno que se caracteriza por la acumulación de cantidades anormales de hierro en diversos tejidos, incluyendo de manera predominante el hígado. Los órganos afectados por la sobrecarga de hierro incluyen, además, al páncreas, corazón, articulaciones e hipófisis. El acúmulo de hierro en los diversos órganos ocasiona altera-

ción de la función tisular a largo plazo, de donde las consecuencias principales de la enfermedad, además de la cirrosis hepática, son la diabetes mellitus, artritis, cardiomiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.⁶⁶ La mayoría de los casos son de origen genético (hemocromatosis hereditaria), la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y el 85 a 95% de los pacientes son homocigotos.^{63,67}

El depósito excesivo de hierro en los hepatocitos encontrado en la hemocromatosis contrasta con el acúmulo característico del hierro en las células del sistema reticuloendotelial visto en los trastornos por sobrecarga secundaria de hierro y en la hemosiderosis.

La enfermedad tiene un curso crónico y las primeras manifestaciones, usualmente hepáticas, ocurren alrededor de los 40 a 60 años de edad, sin embargo, el estado de sobrecarga de hierro puede ser documentado en individuos más jóvenes y aun asintomáticos. Puede encontrarse hepatomegalia en más del 95% de pacientes sintomáticos, aun en ausencia de otros síntomas o de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.⁶⁷

Los estudios de tamizaje, cuando se sospecha hemocromatosis, incluyen la medición del hierro sérico y la capacidad total de fijación del hierro. La saturación de la transferrina, que se obtiene mediante la división del nivel de hierro sérico entre la capacidad de fijación total; una saturación de más de 45% es sugestiva de hemocromatosis y en tales condiciones debe realizarse una biopsia hepática para establecer los niveles hepáticos de hierro y la gravedad del daño hepático. Un índice de hierro en tejido hepático seco de más de 1.9 es consistente con el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. Mediante pruebas genéticas es posible también identificar la mutación del gen HFE, que ocasiona la mayoría de los casos. La medición de la ferritina sérica es menos específica pues es un reactante de fase aguda.¹⁸

Hepatitis autoinmune

Se trata de un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular, inflamación, usualmente con fibrosis y tendencia a la progresión hacia cirrosis e insuficiencia hepática. La hepatitis autoinmune (HA) del tipo I ocurre en mujeres jóvenes, en éstas se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas como hipertiroidismo y anemia hemolítica Coombs positiva, o con hipergammaglobulinemia, positividad al factor reumatoide, así como la presencia de autoanticuerpos antinucleares en 70% de casos, anti-músculo liso, anti-tiroideos, y ausencia de anti-LKM-1 o de anti-SLA.

La HA del tipo II se identifica por la presencia de anti-LKM-1 y de anti-LC-1. Se asocia con otras patologías autoinmunes, como diabetes mellitus insulín dependiente, enfermedad tiroidea autoinmune y vitíligo. La HA del tipo III se diagnostica por la positividad para anti-SLA, estos autoanti-

cuerpos tienen especificidad para un epítipo del sistema glutación S-transferasa o para anti-LP.⁶⁸

Otras enfermedades hepáticas

Dentro de las causas poco frecuentes de hipertransaminasemia se encuentran las neoplasias hepáticas y enfermedades metabólicas. El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario más común del hígado.⁶⁹ La ocurrencia de factores como hepatitis viral B y C, exposición a aflatoxinas, consumo de alcohol y sobrecarga de hierro aumentan el riesgo de este carcinoma.^{69,70} La infección crónica por HCV es, de los anteriores, el mayor factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular, el cual se desarrolla después de dos o más décadas de la infección. El riesgo está restringido a pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada. La probabilidad de desarrollo de CHC es de 1 a 3% después de 30 años de infección, y cuando existe cirrosis. Los factores predisponentes para el carcinoma hepatocelular son el sexo masculino, edad avanzada, coinfección con el virus de la hepatitis B y el alcoholismo intenso. El tratamiento satisfactorio de la infección por el virus C reduce el riesgo futuro.⁷¹ De las enfermedades metabólicas asociadas a hipertransaminasemia se destacan la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa1-antitripsina, las cuales son causas infrecuentes de hepatopatía crónica. La primera es un trastorno genético de la excreción biliar de cobre y puede diagnosticarse mediante la cuantificación de ceruloplasmina sérica, cuyos niveles se encuentran disminuidos en la mayoría de pacientes. Si los niveles de ceruloplasmina se encuentran normales, puede cuantificarse la excreción de cobre en la orina de 24 horas y si la excreción es mayor de 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ es sugestiva de enfermedad de Wilson. El diagnóstico se confirma por biopsia hepática y medición de los niveles de cobre hepático. La deficiencia de alfa1-antitripsina puede ser detectada a través de la medición directa de alfa1-antitripsina sérica.¹⁸

Enfermedades no hepáticas

Dentro de las causas no hepáticas de elevación de las aminotransferasas se encuentran: la enfermedad celíaca, las alteraciones hereditarias del metabolismo muscular, las enfermedades musculares adquiridas como la polimiositis y el ejercicio extenuante. Aunque la enfermedad celíaca es rara en nuestro medio, se recomienda realizar la determinación de anticuerpos antigliadina y antiendomiso en pacientes con hipertransaminasemia en quienes se han excluido otras causas más comunes.

La hipertransaminasemia, especialmente la elevación de la AST puede estar ocasionada por alteraciones de órganos distintos al hígado, más comúnmente el músculo estriado, por lo que deben investigarse preferentemente estas alteraciones. Si

existe la sospecha de patología muscular estriada, deben determinarse los niveles de creatinfosfocinasa y aldolasa. Sólo en caso de que se hayan excluido las causas anteriores puede estar indicado realizar una biopsia hepática. En los pacientes con elevación de las transaminasas sin etiología identificada, cuyos niveles de aminotransferasas son menores del doble de lo normal y en quienes no hay una sospecha firme de hepatopatía, es más recomendable su vigilancia clínica y de laboratorio;^{72,73} sin embargo, si los niveles enzimáticos se encuentran persistentemente al doble de lo normal por un lapso de seis meses, debe valorarse la realización de una biopsia hepática.⁷⁴

Referencias

1. Stryer L. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea. En: Bioquímica. 4ª ed. Barcelona, España: Editorial Reverté S.A.; 1995: 630-52.
2. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Oxidación de aminoácidos y producción de urea. En: Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principios de Bioquímica. 2ª ed. Barcelona España: Ediciones Omega S.A.; 1993: 506-41.
3. Doñate F, Yañez AJ, Iriarte A, Martínez-Carrion M. Interaction of the precursor to mitochondrial aspartate aminotransferase and its presequence peptide with model membranes. *J Biol Chem* 2000; 275: 34147-56.
4. Siest G, Schiele F, Galteau MM et al. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. *Clin Chem* 1975; 21: 1077-87.
5. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects; consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1213-19.
6. Burns CJ, Boswell JM, Olsen GW. Liver enzyme activity and body mass index. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 1248-52.
7. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1601-14.
8. Gitlin N. The serum glutamic oxaloacetic transaminase/serum glutamic pyruvic transaminase ratio as a prognostic index in severe acute viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 2-4.
9. 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.
10. 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: 3010-14.
11. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodeman G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 85-91.
12. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
13. Ravel. *Clinical Laboratory Medicine*, 6th ed. Mosby-Year Book, Inc. 1995.
14. Johnson RD, O'Connor ML, Kerr RM. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1244-5.
15. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999; 45: 129-33.
16. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function test. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2223-30.

17. Kamath PS. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1089-95.
18. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
19. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1364-66.
20. Maddrey WC. Alcohol-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 115-31.
21. Diehl AM, Potter J, Boitnott J, Van Duyn MA, Herlong HF, Mezey E. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 632-36.
22. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984; 4: 893-96.
23. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 652-64.
24. Chrostek L, Szmítowski M. CDT (desialylated transferrin)—a new biochemical marker of alcohol abuse. *Psychiatr Pol* 1999; 33: 189-201.
25. Wehr H, Czartoryska B, Milewski B. Activity of beta-hexosaminidase in serum of patients with alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Wiad Lek* 1995; 48: 91-95.
26. Kitada T, Seki S, Ikeda K et al. Clinicopathological characterization of prion: a novel marker of activated human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000; 33: 751-57.
27. Sopena B, Martínez-Vazquez C, Fernández-Rodríguez CM et al. Serum angiotensin converting enzyme and C4 protein of complement as a combined diagnostic index in alcoholic liver disease. *Liver* 1996; 16: 303-8.
28. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 73-96.
29. Méndez-Sánchez N, Baptista-González H, Sánchez-Gómez RH, Bordes-Aznar J, Uribe-Esquivel M. Prevalencia de hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. *Salud Publica Mex* 1999; 41: 475-78.
30. Vásquez-Martínez JL, Coreño-Juárez MO, Montañón-Estrada LF, Atllan M, Gómez-Dantés H. Seroprevalence of hepatitis B in pregnant women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003; 45: 165-70.
31. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-94.
32. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2001: 1742-52.
33. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-24.
34. Shad JA, McHutchison JG. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 335-59.
35. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 5-14.
36. McGuinness PH, Bishop GA, Lien A et al. Detection of serum hepatitis C virus RNA in HCV antibody-seropositive volunteer blood donors. *Hepatology* 1993; 18: 485-490.
37. Esteban JI, Lopez-Talavera JI, Genesca J et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 443-49.
38. Prieto M, Olaso V, Verdu C et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995; 22: 413-17.
39. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ et al. Volunteer blood donors with antibodies to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. *Ann Intern Med* 1995; 123: 330-37.
40. Marcellin P, Martinot M, Boyer N, Levy S. Treatment of hepatitis C patients with normal aminotransferases levels. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 843-53.
41. Stout RL. Hepatitis C prevalence in the insurance population. *J Insur Med* 1997; 29: 187-91.
42. Herold C, Heinz R, Radespiel-Troger M, Schneider HT, Schuppan D, Hahn EG. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver* 2001; 21: 26-30.
43. Giannini E, Fasoli A, Chiarbonello B et al. 13C-aminopyrine breath test to evaluate severity of disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 717-25.
44. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
45. Álvarez-Martínez H, Perez-Campos E. Esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67: 118-25.
46. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
47. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
48. Agarwal SR, Malhotra V, Sakhuja P, Sarin SK. Clinical, biochemical and histological profile of nonalcoholic steatohepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 183-86.
49. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1147-66.
50. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-29.
51. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 733-39.
52. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26.
53. Bernal-Reyes R, Sáenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65: 58-62.
54. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999; 353: 1634-36.
55. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-23.
56. Byrne T, Douglas DD, Harrison ME, Nelson L. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): is a liver biopsy necessary for diagnosis? *Hepatology* 1997; 26: 388A.
57. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-13.
58. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson F. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: A reversible condition. *Acta Med Scand* 1986; 220: 83-8.
59. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-38.
60. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, Akarca US, Musoglu A. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: A1444.
61. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, Silvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-17.
62. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-67.
63. Guma G, Viola L, Thome M, Galdame O, Alvarez E. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997; 26: 387A.
64. Ceriani R, Brunati S, Morini L, Sacchi E, Colombo G. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 386A.
65. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-94.
66. Powell LW, Yapp TR. Hemochromatosis. *Clinics in liver disease* 2000; 4: 211-28.

67. Powell LW, Isselbacher KJ. Hemochromatosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition*. New York. Mc Graw Hill; 2001: 2257-61.
68. Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Other causes of parenchymal liver disease. *BMJ* 2001; 322: 290-92.
69. Rocken C, Carl-McGrath S. Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001; 19: 269-78.
70. Imamura T, Matsubara K. Molecular aspects of human hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16: 18-24.
71. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl): S74-83.
72. Das A, Post AB. Should liver biopsy be done in asymptomatic patients with chronically elevated transaminases: a cost utility analysis. *Gastroenterology* 1998; 114: A9.
73. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Henry JJ, Therneau TM, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Hepatology* 1999; 30Suppl: 477A.
74. 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.