

## SECCIÓN 6

# HÍGADO



Luis Cortés, Miguel A. Montoro\*

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de San Jorge, Huesca

\*Departamento de Medicina y Psiquiatría

Las alteraciones del perfil hepático constituyen una de las anomalías más frecuentemente observadas, tanto en los pacientes que son asistidos en el ámbito hospitalario, como en las consultas de atención primaria. En el último caso, es muy frecuente que las alteraciones del perfil hepático constituyan un hallazgo casual en un paciente asintomático o que consulta por síntomas banales o inespecíficos, pudiendo detectarse hasta en aproximadamente en el 8-10% de los análisis rutinarios realizados. En el ámbito hospitalario, las anomalías de la función hepática suelen tener connotaciones distintas y, a menudo, aparecen en el contexto de condiciones clínicas bien definidas (tabla 1). Discernir el origen de las anomalías de la “función hepática” obliga a centrar la atención en tres claves importantes: 1) la magnitud de la alteración; 2) la duración del problema y 3) el contexto clínico en el que aparecen. De acuerdo con la mayoría de los autores<sup>1</sup>, este último tiene una importancia primordial dado que la elevación de transaminasas en el suero constituye un hecho inespecífico propio de numerosas condiciones clínicas. Es importante, por consiguiente, consignar las circunstancias que acompañan a su descubrimiento. Un ejemplo que ilustra la importancia de estas tres claves es el de un paciente que permanece ingresado en una unidad de cuidados intensivos y que presenta un estado de colapso cardiocirculatorio que conduce a un estado de hipoxia y necrosis hepatocelular aguda. En una situación de este tipo se produce una elevación muy marcada de la actividad aminotransferasa (> 40-50 veces el rango superior de la normalidad) que tiende a retornar a la normalidad en un intervalo corto de tiempo. La magnitud en la elevación de las transaminasas, su duración (2-3 días) y las circunstancias en las que aparece el trastorno (*shock*) permiten orientar la etiología del problema hacia una hepatitis isquémica.

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Ayudar al médico práctico a interpretar las anomalías de laboratorio más frecuentemente observadas en el perfil hepático.
- » Proporcionar una guía práctica y coste-efectiva para investigar el origen de una elevación crónica y moderada de transaminasas.
- » Adquirir un conocimiento básico de algunas condiciones clínicas inusuales que pueden alterar el perfil biológico hepático.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Kaplan MM. Approach to the patient with abnormal liver function tests. UpToDate 2010®.
2. Sánchez Tapias JM. El enfermo con hipertransaminasemia. Interpretación y actitud a seguir. En: Montoro M, Bruguera M, Gomollón F, Santolaria S, Vilardell F. Principios Básicos de Gastroenterología para Médicos de Familia. 2ª edición. Jarpay Editores. Madrid, 2002: 511-526.
3. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123:1367-1384.

## ¿Qué entendemos por pruebas hepáticas alteradas?

Los términos de **pruebas hepáticas alteradas** o **alteración de las pruebas de función hepática** (PFH) tienen una gran difusión tanto en la práctica clínica habitual como en la literatura médica. No obstante estas expresiones son imprecisas y pueden conllevar

**TABLA 1. Circunstancias en las que suelen detectarse pruebas hepáticas alteradas.**

- ▮ Descubrimiento accidental en el curso de un análisis rutinario, una donación de sangre o un estudio preoperatorio.
- ▮ Enfermos en los que se ha solicitado una analítica por presentar síntomas banales o inespecíficos.
- ▮ Enfermos con hepatitis aguda asociada a la presencia de marcadores virales.
- ▮ Elevación de transaminasas asociada al consumo de fármacos, productos de herboristería o contacto con tóxicos industriales.
- ▮ Enfermos remitidos por presentar ictericia y/o colangitis aguda.
- ▮ Alteraciones descubiertas en el contexto de otras situaciones clínicas:
  - Alcoholismo.
  - Enfermedades metabólicas: obesidad, diabetes, enfermedad tiroidea o suprarrenal.
  - Coexistencia con enfermedad autoinmune.
  - Coexistencia con enfermedad sistémica o hematológica.
  - Enfermedad celíaca.
  - Enfermedades infecciosas.
  - Problemas cardiocirculatorios.
  - Miopatías.
  - Embarazo.

Adaptado de Sánchez Tapias, JM. El enfermo con hipertransaminasemia. Actitud a seguir. En: Miguel A. Montoro *et al*, ed. Principios Básicos de Gastroenterología. Jarpyo. Madrid. 2002: 511-526.

a errores conceptuales debido a que las PFH no reflejan con precisión la función del hígado, pueden estar alteradas por enfermedades extrahepáticas o pueden ser normales en pacientes con hepatopatía avanzada. A pesar de sus limitaciones son ampliamente utilizadas en la práctica clínica ya que: 1) Proporcionan un método no invasivo para la detección de enfermedades hepáticas, 2) Pueden ser utilizadas para valorar la eficacia de tratamientos (por ejemplo los inmunosupresores en la hepatitis autoinmune) o monitorizar la evolución de las enfermedades del hígado, 3) Pueden ayudar a establecer valores pronósticos de hepatopatías crónicas como es el caso de la clasificación de Child-Pugh, la determinación del MELD o los índices de fibrosis hepática.

Las PFH engloban a una serie de determinaciones analíticas, frecuentemente utilizadas en la práctica clínica, tales como las aminotransferasas, enzimas de colostasis (fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa), bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, representando estos dos últimos parámetros una aproximación a la función sintética del hígado. A continuación vamos a describir brevemente sus características más importantes:

▮ **Aminotransferasas séricas o transaminasas:** las enzimas más frecuentemente determinadas son la alanino aminotransferasa (ALT o transaminasa glutámico pirúvica sérica –SGPT–) y la aspartato aminotransferasa (AST o transaminasa glutámico oxalacética sérica –SGOT–). Mientras que la ALT se encuentra predominantemente en el parénquima hepático, la AST se encuentra en diferentes localizaciones además del hígado tales como el miocardio, el músculo esquelético, páncreas y pulmones, siendo por lo tanto menos específico que la ALT para enfermedades hepáticas. La elevación de los niveles séricos de transaminasas suele indicar una lesión o necrosis de los hepatocitos; no obstante la magnitud de dicha elevación no se correlaciona con la gravedad o extensión de la misma y generalmente no tiene un valor pronóstico.

El cociente sérico AST/ALT suele tener un valor de 0,8. En algunas ocasiones la variación del mismo puede sugerirnos un determinado origen, de tal manera que la presencia de una relación AST/ALT de al menos 2:1 es sugestiva de hepatopatía alcohólica, y una relación AST/ALT > 1 puede sugerir la presencia de cirrosis hepática establecida en pacientes con hepatopatía crónica viral.

▮ **Enzimas de colostasis** (fosfatasa alcalina –FA– y gammaglutamiltranspeptidasa –GGT–). Mientras que la GGT es una enzima presente en los hepatocitos y epitelio biliar, la FA se localiza en el hígado, hueso, intestino y placenta, de manera que su elevación puede ser producto de la alteración en dichos territorios o por un gran estímulo de los mismos, como ocurre en las mujeres embarazadas en las que pueden doblarse sus valores o en los adolescentes en crecimiento que pueden triplicar los valores normales séricos. Tal como se menciona más adelante, la utilidad de la determinación de ambas enzimas proviene del hecho bien documentado de que

una elevación simultánea de ambas refleja un estado de colestasis

- La **bilirrubina** es un producto de la degradación en el catabolismo de la hemoglobina que está presente en el suero de manera no conjugada (bilirrubina indirecta, liposoluble), o conjugada (bilirrubina directa, hidrosoluble) una vez metabolizada en el retículo endoplásmico liso del hepatocito debido a la intervención de la glucuroniltransferasa. El origen de su elevación puede deberse a etiologías y mecanismos muy dispares, que engloban desde alteraciones en la captación y transporte intrahepatocitario del pigmento, problemas en la glucuroconjugación o alteraciones en la excreción.
- El **tiempo de protrombina** nos aporta información acerca de la función sintética del hígado ya que depende de la actividad de los factores de coagulación de la vía extrínseca (II, V, VII y X) sintetizados en el hígado. El diagnóstico diferencial de una prolongación del tiempo de protrombina incluye: 1) La investigación del déficit de vitamina K que puede ser motivada por malnutrición, malabsorción intestinal (incluido el déficit de sales biliares secundario a una obstrucción biliar) o uso de antibióticos. 2) Tratamiento anticoagulante oral. 3) Coagulopatía de consumo o déficit congénito de los factores de coagulación. En los casos de insuficiencia hepática aguda, puede valorarse la función sintética del hígado midiendo el tiempo de protrombina o controlando los niveles de factor VII al tener una semivida más corta que el resto de factores de coagulación.
- La **albúmina** es una proteína sintetizada por el hígado con una vida media de 20 días por lo que no es útil como indicador de síntesis hepática en el fallo hepático agudo. Los niveles de albúmina pueden estar disminuidos en pacientes con cirrosis hepática, no obstante existen otras muchas causas extrahepáticas que pueden afectar sus niveles séricos, tales como la desnutrición, neuropatías, enteropatías pierdepoteínas, síndrome nefrótico o trastornos hormonales. Por dicho motivo la hipoalbuminemia no es un indicador específico de disfunción hepática aunque puede utilizarse como indicador pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática

## Aproximación al paciente con pruebas hepáticas alteradas

### Historia clínica

La historia clínica constituye, sin duda, la parte más importante en la evaluación del paciente con pruebas hepáticas alteradas<sup>2</sup>. De hecho, la investigación de estos pacientes debe iniciarse con una anamnesis exhaustiva (tabla 2). Mención especial requieren las siguientes consideraciones:

- La **edad y sexo del enfermo**. Algunas entidades, como la hepatitis aguda de etiología vírica o autoinmune o la propia enfermedad de Wilson, son más frecuentes en pacientes de menos de 30 años. Otras, como la colestasis que acompaña a la obstrucción del colédoco por litiasis o cáncer de la región ampular, suelen incidir en

**TABLA 2.** Anamnesis en la investigación del paciente con pruebas hepáticas alteradas.

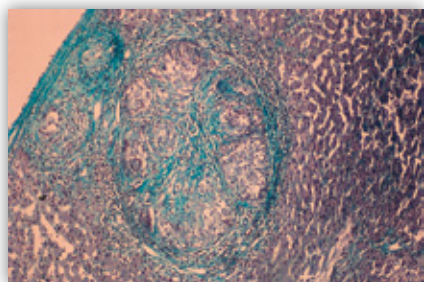
- Edad y sexo.
- Profesión u ocupación.
- Alergias.
- Fármacos o productos de herboristería.
- Ingesta de alcohol.
- Hábitos sexuales.
- Drogadicción.
- Antecedentes médico-quirúrgicos con riesgo de transmisión nosocomial.
  - Intervenciones quirúrgicas.
  - Procedimientos endoscópicos.
  - Transfusión de sangre o hemoderivados.
  - Tatuajes, *piercings* o acupuntura.
- Antecedentes familiares de hepatopatía o enfermedad autoinmune
- Enfermedades sistémicas conocidas
  - Endocrinometabólicas: diabetes, obesidad, enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal.
  - Hematológicas: policitemia vera, anemia hemolítica, leucemia, linfoma, estados de hipercoagulabilidad.
  - Conectivopatías: poliarteritis nodosa, etcétera
  - Infecciosas: tuberculosis, brucelosis, fiebre Q, SIDA.
  - Enfermedad autoinmune.
  - Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca.
- Síntomas asociados: ictericia, coluria, acolia, prurito, fiebre, *rush*, artromialgias, anorexia, pérdida de peso.

edades más avanzadas. La cirrosis biliar primaria es mucho más frecuente en la mujer. Otras enfermedades causantes de colestasis crónica, como la colangitis esclerosante primaria, incide con mayor frecuencia en el sexo masculino.

- 1 **Hábitos tóxicos y/o conductas de riesgo.** El consumo crónico de alcohol se halla implicado en una proporción importante de pacientes en los que se detectan anomalías biológicas que reflejan daño necroinflamatorio hepático. Un consumo diario de 60-80 g de alcohol en el varón y de 20-40 g en la mujer durante un periodo de 10-12 años puede ser suficiente para producir un daño hepático irreversible. Igualmente importante es interrogar al paciente acerca del consumo ilícito de drogas por vía endovenosa o intranasal, así como del antecedente de promiscuidad sexual, a menudo implicados en la transmisión de virus hepatotropos.
- 2 **Profesión u ocupación.** Es importante consignar cualquier detalle que pueda proporcionar pistas en relación con posible toxicidad derivada del contacto con metales pesados, tetracloruro de carbono o disolventes orgánicos, a menudo implicados en la etiopatogenia de las hepatitis tóxicas.
- 3 **Antecedentes médico-quirúrgicos.** El antecedente de transfusión de sangre o hemoderivados, hemodiálisis, así como los antecedentes de procedimientos quirúrgicos o endoscópicos, acupuntura, piercing o tatuajes a menudo se hallan implicados en la inoculación de virus causantes de hepatitis crónica. Particular interés tiene el conocimiento de enfermedades metabólicas. La

obesidad y la diabetes, por ejemplo, son encontradas con frecuencia en el enfermo con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La disfunción tiroidea o la insuficiencia suprarrenal pueden, a su vez, explicar una elevación de transaminasas en el suero. La anamnesis debe consignar igualmente el padecimiento de cualquier enfermedad de naturaleza infecciosa o hematológica, miopatías o conectivopatías, así como la existencia de insuficiencia cardíaca. El conocimiento de cualquiera de estas entidades debería centrar la atención del clínico sobre una posible relación patogénica entre la enfermedad sistémica y las alteraciones biológicas detectadas (figs. 1 y 2). Deben incluirse en este apartado las enfermedades autoinmunes, dada la frecuente asociación entre este tipo de entidades.

- 4 **Fármacos.** El listado de fármacos capaces de provocar alteraciones en las pruebas de “función hepática” es muy amplio y casi la práctica totalidad de los mismos puede alterar la biología hepática, bien sea por un mecanismo de toxicidad directa (dosis dependiente) o por un mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrasia metabólica (dosis independiente). Es muy importante, por tanto, reflejar en el expediente clínico del enfermo cualquier medicamento de uso frecuente o continuado, especificando el momento en que se inició la toma del fármaco, la dosis, principio activo y vía de administración. En este apartado deben incluirse los productos de herboristería, cuya “inocuidad” debe ser cuestionada dada la creciente incidencia de casos de hepatotoxicidad, a menudo grave, comunicados en la literatura médica<sup>3</sup>.



El conocimiento de cualquier enfermedad sistémica debería centrar la atención del clínico sobre una posible relación patogénica entre la enfermedad padecida y las alteraciones en el perfil hepático.

Figura 1. Sarcoidosis: granulomas epitelioides intralobulillares (cortesía de la Dra. Morandeira).

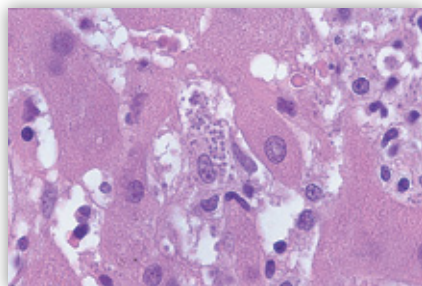


Figura 2. Leishmaniasis con afectación del hígado (cortesía del Dr. Vera).

**Síntomas asociados.** La presencia de determinados síntomas puede proporcionar claves importantes para la orientación diagnóstica. Así, la aparición de artromialgias o de un *rash* cutáneo que precede a un cuadro de ictericia debe sugerir hepatitis vírica o tóxico-medicamentosa. Sin embargo, cuando la ictericia viene precedida de dolor de instauración aguda en el hipocondrio derecho, fiebre y escalofríos, el diagnóstico de mayor probabilidad es la colangitis aguda secundaria a la presencia de una litiasis coledocal. La presencia de anorexia es característica de los estados necroinflamatorios de evolución aguda, incluyendo la hepatitis viral, medicamentosa o alcohólica. Cuando la anorexia se asocia a una pérdida de peso significativa, el diagnóstico sugerido es el de un proceso neoplásico que asienta en el propio hígado (por ej., hepatocarcinoma injertado sobre una hepatopatía crónica), en las vías biliares (por ej., colangiocarcinoma) o en el páncreas. En el último caso el perfil hepático alterado suele reflejar una reducción del flujo biliar debido a la presencia de un obstáculo que impide la llegada de bilis al duodeno. La fiebre es un signo que limita el espectro de posibilidades diagnósticas. Ya se ha mencionado la importancia de este signo en la sospecha de colangitis secundaria a coledocolitiasis, un problema cuya incidencia ha experimentado un crecimiento exponencial en la última década, particularmente entre ancianos con o sin antecedentes de colecistectomía. La aparición de fiebre de bajo grado es común en la hepatitis aguda de

etiología vírica o alcohólica, en el hepatocarcinoma y en una miscelánea de enfermedades sistémicas que pueden originar granulomas en el hígado, tanto en el enfermo inmunocompetente, como en el huésped inmunodeprimido (por ej., sarcoidosis, tuberculosis, fiebre Q, linfoma). La historia clínica debe reflejar, a su vez, cualquier cambio de coloración de la orina o de las heces. La presencia de coluria o de acolia (o hipocolia) refleja, por regla general, la existencia de una colestasis (figs. 3 y 4). Discernir su origen intra o extrahepático tiene una importancia crucial (véase más adelante). Mención especial tiene la existencia de prurito, un síntoma que debe sugerir colestasis de curso prolongado (por ej., cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante), colestasis propia del embarazo (tercer trimestre) o inducida por fármacos (por ej., anovulatorios). El prurito puede aparecer en el paciente con enfermedad de Hodgkin con repercusión hepática por un mecanismo distinto de la colestasis.

## Examen físico

La exploración física puede mostrar signos que revelan tanto la presencia de una enfermedad hepatocelular como de una enfermedad sistémica que altera la biología hepática.

Especial interés tienen las siguientes consideraciones:

- La presencia de emaciación muscular o signos de malnutrición sugiere siempre malignidad o



Figuras 3 y 4. La presencia de coluria en un paciente con pruebas hepáticas alteradas refleja, por lo general, la presencia de una dificultad para la excreción del pigmento biliar y su posterior filtrado glomerular. La figura corresponde a un paciente con una colestasis extrahepática debida a la compresión del colédoco por un tumor en la cabeza del páncreas. Obsérvese la ictericia conjuntival y la coloración de la orina.



una enfermedad degenerativa del hígado en un estado avanzado (por ej., cirrosis) (capítulo 50).

- Los denominados “estigmas de hepatopatía crónica”, incluyendo la presencia de ginecomastia, eritema palmar, telangiectasias y spiders o arañas vasculares (dilataciones vasculares a partir de una arteriola central que adopta la forma de una araña), así como el signo de Cruveilhier-Baumgarten permiten sospechar el padecimiento de una hepatopatía crónica con hipertensión portal (fig. 5).
- Otros signos, como la contractura de Dupuytren, la hipertrofia de parótida o la atrofia testicular pueden orientar a la cirrosis hepática de etiología alcohólica (fig 6).
- La presencia de ictericia es compatible tanto con la presencia de una enfermedad que llega a comprometer la función hepatocelular (por ej., hepatitis alcohólica o cirrosis avanzada), como con cualquier enfermedad que deteriora los mecanismos de excreción o drenaje biliar, bien se trate de entidades puramente parenquimatosas (por ej., cirrosis biliar primaria), como de procesos que afectan a las vías biliares extrahepáticas (por ej., cáncer de cabeza de páncreas). En el último caso, resulta muy orientativa la palpación de una vesícula distendida e indolora que se desplaza bien con los movimientos respiratorios (signo de Courvoisier-Terrier). Este signo puede no aparecer si las paredes de la vesícula han perdido su elasticidad como ocurre en los casos de escleroatrofia, que acompaña a la colecistitis crónica secundaria a litiasis biliar.
- En las colestasis de curso crónico es característica la presencia de lesiones de rascado y la aparición de depósitos lipídicos en el ángulo interno de los ojos (xantomas y xantelasmas).
- Es esencial la búsqueda intencionada de adenopatías, especialmente cuando el perfil hepático alterado es consistente con una colestasis anictérica (elevación de fosfatasa alcalina y GGT con bilirrubina normal). Este patrón puede aparecer, entre otras circunstancias, en el hígado metastásico. La presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) o de un ganglio periumbilical (nódulo de la hermana María José) sugieren la presencia de un cáncer gástrico avanzado como primera posibilidad.
- La exploración del abdomen puede aportar información de gran valor para descifrar la etiología de las alteraciones del perfil hepático. El



Figura 5. Las arañas vasculares –*spider*– son dilataciones vasculares a partir de una arteriola central que adoptan esta forma peculiar.

clínico debe centrar su atención sobre el tamaño y características del hígado, la presencia o ausencia de esplenomegalia y la coexistencia de masas abdominales, semiología de ascitis y/o circulación colateral.

- La palpación de una hepatomegalia difusamente dolorosa de superficie lisa y consistencia turgente sugiere la presencia de un hígado congestivo. En tal caso, la presencia de un reflujo hepatoyugular positivo (marcada ingurgitación yugular al comprimir el área hepática) debe sugerir insuficiencia cardíaca derecha o congestiva (por ej., pericarditis constrictiva). La ausencia de reflujo hepatoyugular en un paciente con hepatomegalia sensible y congestiva es compatible con un bloqueo del drenaje de las venas suprahepáticas por trombosis (síndrome de Budd-Chiari). Ello puede ocurrir con mayor probabilidad en el paciente con policitemia vera o hemoglobinuria paroxística nocturna, así como en la mujer embarazada o que toma anovulatorios.
- La presencia de una hepatomegalia dolorosa de superficie nodular o irregular debe sugerir la



Figura 6. Contractura de Dupuytren en ambas manos de un paciente con cirrosis hepática de etiología enólica.



presencia de un tumor primario o metastásico en el hígado.

- ▶ Cuando la hepatomegalia no es dolorosa las posibilidades diagnósticas son distintas en función del carácter liso o irregular de su superficie. En el primero de los casos deben incluirse las enfermedades granulomatosas del hígado y las anomalías por depósito (por ej., esteatosis, glucogenosis o amiloidosis). En el segundo de los casos (superficie irregular), deben plantearse como opciones más plausibles la cirrosis hepática y el hígado metastásico (fig. 7).
- ▶ Finalmente, en el paciente con pruebas hepáticas alteradas, la existencia de hepatomegalia proporciona una clave importante para el diagnóstico cuando ésta se asocia a otros síntomas o signos, entre ellos la presencia de fiebre, ascitis o esplenomegalia.
- ▶ La presencia de fiebre constituye una pista importante, dado que el hígado actúa, en ocasiones, como caja de resonancia de un proceso sistémico de naturaleza granulomatosa (sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin) o genuinamente infecciosa (tuberculosis, brucelosis, fiebre Q). En estos casos, la fiebre es un exponente del cuadro séptico y la hepatomegalia, un signo de afectación secundaria del hígado. Ya se ha mencionado la importancia de este síntoma en el enfermo con SIDA. En tal caso deben entrar en consideración otras infecciones oportunistas: *Mycobacterium avium*, *Citomegalovirus*, *Coxiella burnetii* (fiebre Q) y *Candida albicans*, entre otros.
- ▶ La esplenomegalia es un signo del examen físico que es más fácil de obtener con el paciente en decúbito lateral derecho. Su presencia es típica del enfermo con cirrosis hepática e hipertensión portal, que presenta, a su vez, signos de hiperesplenismo. Entre la población de inmigrantes, no puede olvidarse la consideración diagnóstica de un paludismo (esplenomegalia tropical) o de una esquistosomiasis, una entidad que causa hipertensión portal con una frecuencia similar a la cirrosis hepática en determinadas áreas geográficas.
- ▶ Finalmente es importante consignar la presencia de ascitis. Su presencia viene sugerida por el signo de la oleada o por la existencia de una matidez a la percusión que cambia con los decúbitos. En nuestro medio, la aparición de ascitis

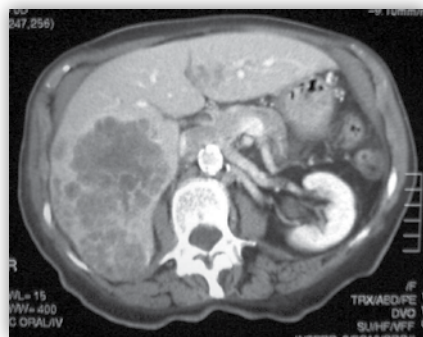


Figura 7. Metástasis hepáticas visibles en la tomografía computarizada del abdomen.

constituye con frecuencia el primer signo de descompensación de una cirrosis hepática hasta entonces insospechada. La carcinomatosis peritoneal es la segunda causa de ascitis en nuestro medio y, a menudo, tiene su origen en la extensión peritoneal de un tumor gastrointestinal o del aparato genital femenino. Este diagnóstico debe ser firmemente considerado cuando el resultado del análisis del líquido ascítico obtenido por paracentesis muestra un gradiente seroascítico de albúmina (diferencia entre la concentración sérica de albúmina y la del líquido ascítico) inferior a 1 (fig 8).

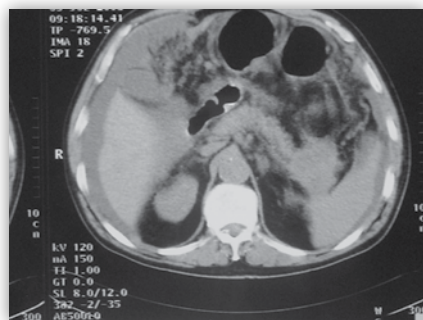


Figura 8. Imagen de un tumor de la cola pancreática asociado a la presencia de líquido libre perihepático y periesplénico (ascitis). El análisis del líquido ascítico mostraba un gradiente seroascítico de albúmina < 1, característico de carcinomatosis.

## Pruebas de laboratorio

Después de la historia clínica y el examen físico, el clínico debe centrar su atención en el tipo de anomalía biológica detectada en las determinaciones

analíticas. Desde un punto de vista didáctico y también desde un punto de vista académico, resulta útil clasificar el caso en cinco categorías en función de la magnitud de la alteración y del patrón bioquímico dominante:

- ▶ Patrón predominante de citólisis en el rango de necrosis hepatocelular aguda.
- ▶ Elevación moderada de transaminasas de curso crónico y recurrente.
- ▶ Elevación aislada de bilirrubina.
- ▶ Elevación aislada de fosfatasa alcalina y/o GGT.
- ▶ Patrón predominante de colestasis.

### Patrón predominante de citólisis en el rango de una necrosis hepatocelular aguda

En esta categoría se incluyen aquellos pacientes que muestran una marcada elevación de la actividad aminotransferasa. Incrementos en los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) y de alanino-aminotransferasa (ALT) por encima de 15-20 veces el rango superior de la normalidad, sugieren el padecimiento de una hepatitis aguda. No es infrecuente que esta elevación pueda superar, incluso, 50 veces el nivel normal. A menudo, este incremento se asocia a una elevación simultánea de los enzimas de colestasis como fosfatasa alcalina y GGT e incluso de la bilirrubina, de tal modo que el paciente puede presentar ictericia franca. Este rasgo, sin embargo, no es necesario para estimar la presencia de un daño necroinflamatorio intenso. Una situación de este tipo debe hacer pensar en las siguientes posibilidades:

#### HEPATITIS VÍRICA AGUDA

No siempre existe un ambiente epidemiológico sugestivo de contagio o inoculación de virus hepatotropos, por lo que resulta obligado realizar una investigación serológica para descartar esta enfermedad, salvo que el contexto clínico oriente desde el principio hacia una etiología distinta. En el momento actual el despistaje de una hepatitis vírica debería incluir a los virus de las hepatitis A, B, C, D y E (el capítulo 49 muestra una guía para la correcta interpretación de los marcadores serológicos de las hepatitis víricas).

#### HEPATITIS TÓXICA

En este epígrafe deberían incluirse, no solamente los fármacos capaces de provocar daño hepatocelular por un mecanismo de toxicidad directa, dependiente de la dosis (por ej., paracetamol), o por un mecanismo idiosincrásico, independiente de la dosis (por ej., tuberculostáticos, antiepilépticos, AINEs)<sup>4</sup>, sino también determinados productos de herboristería que contienen alcaloides de pirrolizina (té de Jamaica), tóxicos industriales como el cloruro de vinilo o amatoxinas altamente hepatotóxicas como las contenidas en la *Amanita phalloides*.

#### HEPATITIS ALCOHÓLICA

La hepatitis alcohólica aguda constituye un ejemplo de daño necroinflamatorio agudo que, sin embargo, no suele cursar con una elevación marcada de la actividad aminotransferasa (fig. 9). De hecho, el nivel de AST rara vez se eleva por encima de 300 ui/L. No es infrecuente que el paciente manifieste un cuadro de dolor en hipocondrio derecho, fiebre (38-38,5° C) y leucocitosis (75%). Estos signos podrían sugerir el padecimiento de una colangitis secundaria a una litiasis coledocal. Este hecho podría añadir dificultades al diagnóstico, particularmente cuando el paciente niega el consumo crónico de alcohol y el clínico carece de esta importante información epidemiológica. Algunos datos apoyan de forma típica el diagnóstico de hepatitis alcohólica: 1) la presencia de una relación AST/ALT al menos de 2:1 (en las hepatitis víricas o tóxicomedicamentosas, la ALT suele ser superior a la AST). 2) Una elevación marcada de GGT, un signo inespecífico pero de indudable valor en un contexto clínico apropiado. 3) La elevación del VCM de los hematíes, expresión del déficit de ácido fólico que acompaña a los estados de alcoholismo crónico.

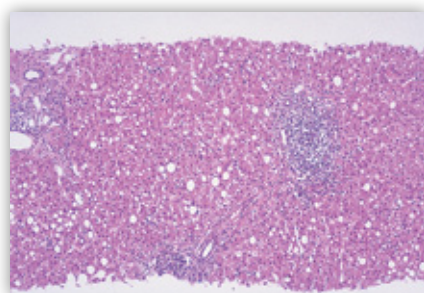


Figura 9. Hepatitis alcohólica aguda. La imagen muestra signos de necrosis e infiltración polimorfonuclear centrolobulillar asociada a esteatosis en el citoplasma de los hepatocitos (cortesía del Dr. Vera).

### HEPATITIS ISQUÉMICA

Los estados de bajo gasto que acompañan a situaciones de hipotensión prolongada (*shock* séptico o hipovolémico), o insuficiencia cardíaca pobremente controlada llegan a comprometer la irrigación de órganos vitales. En situaciones de este tipo, el organismo regula el flujo cerebral, miocárdico y renal, sustrayendo una porción significativa de la volemia del territorio esplácnico (autotransfusión). Ello conduce a una situación de hipoxia y de necrosis hepatocelular que se acompaña de una elevación muy marcada de los niveles de ALT y AST (a menudo más de 50 veces por encima del límite superior de la normalidad)<sup>5</sup>. No es infrecuente que la hepatitis isquémica vaya acompañada de ictericia, deterioro de la función hepatocelular e hipoglucemia. Muchos casos muestran signos de insuficiencia renal. La mayoría de estos signos revierten en poco tiempo, una vez estabilizada la condición hemodinámica del paciente.

### HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune es una entidad infrecuente en nuestro medio, que afecta predominantemente a la mujer y que puede manifestarse con signos de necrosis hepatocelular aguda. Su diagnóstico exige un alto índice de sospecha y debe fundamentarse en la existencia de marcada hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos (ANA, ASMA, anti-LKM1; anti-LC1) y la exclusión de otras etiologías. Siempre debe considerarse esta etiología ante un cuadro de hepatitis fulminante en la que no llegan a identificarse marcadores virales, fármacos o toxinas.

### ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson debe ser considerada dentro del espectro de entidades capaces de provocar una hepatitis aguda. La probabilidad aumenta cuando se trata de enfermos de menos de 40 años de edad y existe una anemia hemolítica asociada. Algunos casos evolucionan hacia la insuficiencia hepática aguda grave (IHAG).

### COLANGITIS AGUDA

La impactación brusca de un cálculo en el colédoco distal genera un incremento de la presión endoluminal en las vías biliares que, además de comprometer el flujo biliar, elevando la concentración plasmática de los enzimas de colestasis (F. alcalina y GGT), incrementa la permeabilidad de la membrana de los hepatocitos permitiendo el escape de enzimas intrahepatocitarios (AST/ALT). No es infre-

cuento, por tanto, observar una elevación transitoria de los enzimas de "citólisis", en un rango de "hepatitis aguda" después de un episodio agudo de impactación litiasica de la vía biliar principal. Este hecho es más notable cuando existe un componente colangítico asociado. Ordinariamente se trata de elevaciones transitorias que oscilan entre 10-25 veces el rango normal y que tienden a normalizarse en poco tiempo, una vez resuelto el episodio de oclusión (fig. 10).

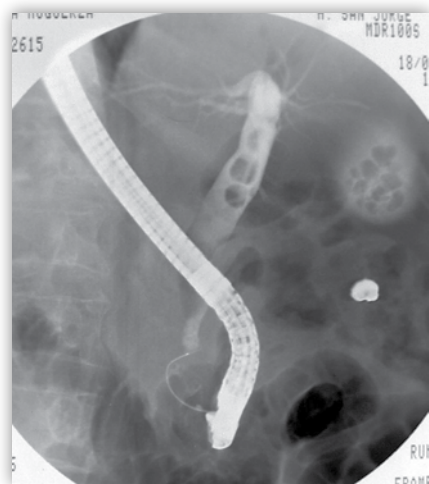


Figura 10. Imagen de cálculos coledocales obtenida por colangiografía endoscópica. La impactación de un cálculo en el colédoco distal representa la causa más frecuente de colangitis en nuestro medio y una causa habitual de elevación de transaminasas y de enzimas de colestasis. Obsérvese la presencia de cálculos en el interior de la vesícula.

### Elevación moderada y persistente de transaminasas

En el ámbito de la atención primaria, se plantea con frecuencia la necesidad de evaluar a un paciente que presenta una elevación moderada y sostenida de transaminasas ( $< 250$  ui/L;  $> 6$  meses). Se han postulado distintas estrategias para estudiar este tipo de situaciones. MM Kaplan y Daniel S. Pratt<sup>2,6</sup>, propone una pauta de actuación que resultaría coste-efectiva en una proporción mayoritaria de casos, teniendo en consideración la prevalencia de las enfermedades que pueden estar implicadas en su patogenia (fig. 11). Los pasos propuestos se desglosan en cuatro niveles o etapas de actuación.

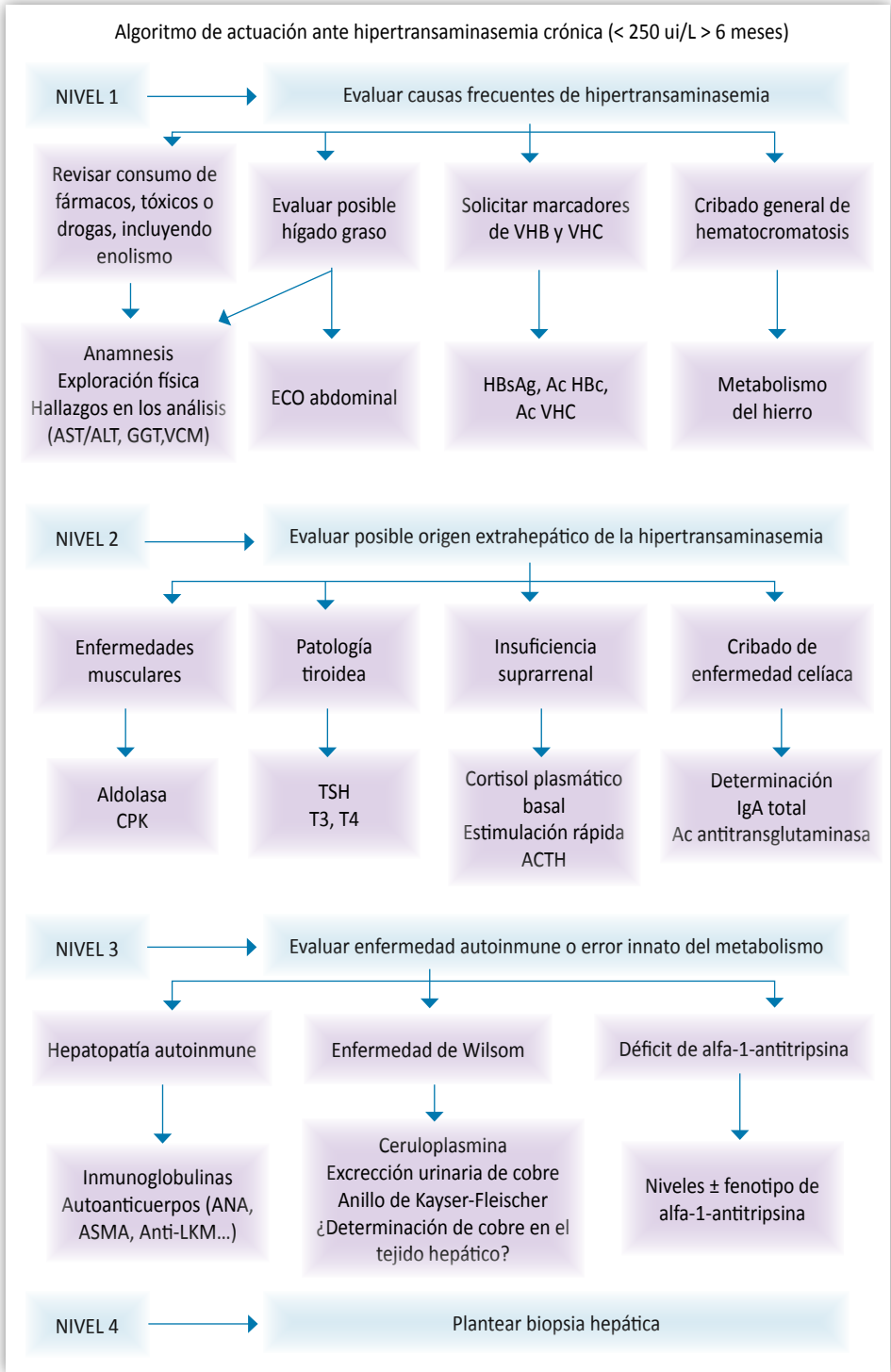


Figura 11. Pasos a seguir en la evaluación de un paciente con elevación moderada de transaminasas (< 250 ui/l) de curso prolongado (> 6 meses).

## PRIMER NIVEL

Las causas más frecuentes de una elevación crónica y moderada de transaminasas se relacionan con el abuso de alcohol, la toxicidad inducida por fármacos, la hepatitis vírica crónica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Por tanto, la investigación inicial de estos pacientes debería valorar estas posibilidades etiológicas. Algunos autores proponen incluir en este nivel el estudio del metabolismo del hierro dada la elevada prevalencia de hemocromatosis primaria en el mundo occidental.

### Hepatopatía alcohólica

El abuso del alcohol constituye una de las causas más frecuentes de elevación asintomática de las transaminasas<sup>7</sup>. El médico de familia debe estar atento a esta posibilidad etiológica y considerar que con frecuencia los pacientes niegan este extremo. Ya se ha mencionado la importancia que tienen algunas claves para emitir este juicio diagnóstico, entre ellas la existencia de una relación AST/ALT > 2,0, un fenómeno que incide en más del 90% de los pacientes con hepatopatía alcohólica documentada histológicamente. Debe considerarse, no obstante, que una relación AST/ALT > 2,0 puede encontrarse también en casos de EHNA y en algunos casos de hepatopatía crónica por VHC cuando alcanzan el estadio de cirrosis hepática. Aunque la elevación aislada de GGT es un hecho que posee poca especificidad, su elevación dos veces por encima del rango superior de la normalidad en un paciente con un cociente AST/ALT > 2 sugiere fuertemente el diagnóstico de hepatopatía alcohólica. Finalmente, los pacientes con lesiones hepáticas inducidas por alcohol a menudo presentan una infección concomitante por el VHC o el VHB, por lo que su investigación se hace necesaria incluso en el paciente con historia de abuso de alcohol.

### Fármacos

El listado de fármacos capaces de provocar lesión hepatocelular es muy amplio<sup>4</sup>. Algunos de ellos son de uso muy frecuente en el ámbito de la atención primaria de salud, incluyendo AINEs, tuberculostáticos, algunos antibióticos, y fármacos antiepilépticos. Ya se ha mencionado la importancia de no subestimar el riesgo de hepatotoxicidad de productos de herbolario y de algunas drogas de diseño. Establecer una relación causa-efecto entre la toma de un fármaco y la aparición de lesión hepatocelular puede no ser fácil, particularmente cuando el enfermo toma múltiples fármacos, ingiere alcohol

de forma continuada o presenta otras patologías sistémicas que pueden alterar las pruebas hepáticas. En general, la relación se establece con mayor probabilidad cuando se reúnen tres condiciones: 1) existe constancia de que el enfermo no presentaba anomalías bioquímicas previas a la toma del fármaco. 2) Existen evidencias claras de que las pruebas hepáticas se han alterado inmediatamente (o algún tiempo después) de la ingestión del medicamento, y 3) las anomalías desaparecen o mejoran de un modo significativo tras la retirada del fármaco. Con frecuencia, el clínico se enfrenta al dilema de si debe continuar o no con un tratamiento que considera imprescindible para su enfermo. En una situación de este tipo debe balancearse el riesgo-beneficio del tratamiento, evaluando, en lo posible, la magnitud y posible progresión del daño hepatocelular. En algunos casos puede hacerse necesaria una biopsia hepática para discernir este punto.

### Hepatitis B y C

Los virus de las hepatitis B y C constituyen una causa frecuente de transaminasas elevadas en nuestro medio. En los centros de salud es cada día más frecuente la asistencia de inmigrantes que proceden de regiones de Asia, África subsahariana y Europa del este, donde existe una elevada prevalencia de infección por VHB. Atribuir la causa de una hipertransaminasemia a una infección crónica por el VHB implica un conocimiento amplio del significado de los marcadores virales (tabla 3). Especial mención requieren las siguientes consideraciones:

- 1) La presencia de antiHBs y/o antiHBc con HBsAg negativo implica una infección pasada y un estado de inmunidad permanente. Debe buscarse otra causa que explique la elevación de transaminasas.
- 2) La presencia de HBsAg y antiHBc en el suero refleja la presencia de una infección crónica por el VHB. En tal caso se hace necesario determinar HBeAg, antiHBe y DNA-VHB para orientar la situación concreta de un paciente determinado. La positividad del DNA-VHB es compatible con un estado de replicación viral activa, con independencia de la positividad o negatividad del HBeAg. De hecho, existe una variante, conocida como hepatitis B mutante o mediterránea, en la que una mutación en la región precore del genoma impide que el HBeAg se exprese en el plasma. Estos pacientes (HBeAg negativo, antiHBe positivo) presentan, no obstante, DNA-VHB (+), expresión inequívoca de replicación viral.

TABLA 3. Patrones serológicos hepatitis B.

Ag HBs	Ac-HBs	Ac-HBc	Ag HBe	Ac- HBe	
–	–	IgM	+/-	+/-	Hepatitis aguda B, periodo ventana
+	–	IgM	+	–	Hepatitis aguda B, muy contagiosa
+	–	IgG	+	–	Hepatitis crónica B
+	–	IgG	–	+	Remisión Hepatitis crónica B o variante mediterránea (confirmar que no hay replicación de DNA-VHB)
+	+	+	+/-	+/-	Seroconversión en curso o HBsAg de un subtipo y anti Hbs heterotípico (infección por dos subtipos distintos)
–	–	IgG	–	+/-	Ex portador, o portador a títulos bajos
–	+	IgG	–	+/-	Remisión hepatitis aguda B
–	+	–	–	–	Hepatitis curada o postvacunal

Adaptado de García Caamaño M. Marcadores de hepatitis. Guías Clínicas. 2010 [Internet]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/mhepatitis.asp>

- Finalmente, un paciente con HBsAg (+) pero que no muestra ningún marcador de replicación viral (HBeAg y DNA-VHB negativos) sólo puede considerarse un portador asintomático (el genoma del VHB se ha integrado en el genoma de los hepatocitos, explicando la codificación y síntesis del HBsAg). La elevación de transaminasas en un paciente de estas características no puede atribuirse a la replicación del VHB, debiendo investigarse otra etiología (fig. 12).
- El virus de la hepatitis D (VHD) precisa del VHB para su replicación. Por este motivo, en un paciente HBsAg positivo con elevación de transaminasas, aun sin evidencia de actividad replicativa (DNA-VHB negativo), deberían solicitarse anticuerpos anti-D, dado que una sobreinfección insospechada por el VHD podría ser la causa de las anomalías biológicas detectadas. La prevalencia de esta infección ha disminuido

considerablemente en las últimas décadas, pero debe seguir siendo sospechada en poblaciones de riesgo (por ej., adictos a drogas por vía iv) (fig. 13).

La hepatitis C representa un problema de primera magnitud a escala mundial<sup>8</sup>. Se estima que alrededor de un 3% de la población está infectada crónicamente por el VHC. De ahí, que esta etiología deba ser firmemente considerada en cualquier paciente con una elevación sostenida o fluctuante de transaminasas. Aunque la probabilidad de infección aumenta en pacientes con antecedentes de hemotransfusión, diálisis o drogadicción, no debe subestimarse el riesgo de contagio a través de punciones percutáneas inaparentes o insospechadas. La transmisión nosocomial a través del contacto con material médico-quirúrgico no desechable es un hecho claramente reconocido en el momento actual. El diagnóstico precoz de esta enfermedad es impor-

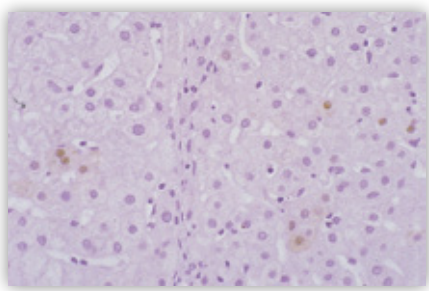


Figura 12. Antígeno del core del VHB en el núcleo de los hepatocitos.

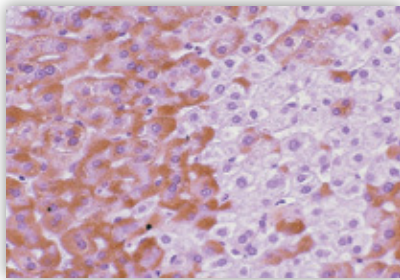


Figura 13. HBsAg en el citoplasma de los hepatocitos. Su presencia es obligada para permitir una sobreinfección por el virus delta (cortesía del Dr. Marigil).



tante dado que en la actualidad se dispone de tratamientos eficaces que logran erradicar la infección en muchos pacientes. En los no respondedores es igualmente importante establecer un programa de vigilancia que permita identificar las complicaciones a largo plazo de la enfermedad, incluyendo la cirrosis hepática con hipertensión portal, la insuficiencia hepática y el hepatocarcinoma.

Ante la sospecha de infección crónica por VHC, el primer paso debería ser solicitar anticuerpos anti-VHC. La sensibilidad del procedimiento oscila entre el 92 y el 97%, y su positividad permite confirmar el diagnóstico en los pacientes con factores de riesgo. En los pacientes sin factores de riesgo conocido, debería asegurarse la relación entre la elevación de la actividad aminotransferasa y la infección por el VHC, demostrando la presencia del genoma del virus en la sangre (RNA-VHC) por PCR. En ambos casos (con o sin factores de riesgo) la actividad necroinflamatoria del hígado podría depender de otro factor etiológico (por ej., alcoholismo, enfermedad metabólica o autoinmune), de ahí la importancia en excluir estas etiologías antes de imputar la responsabilidad del trastorno al virus C. Finalmente, la negatividad de los anticuerpos anti-VHC no excluye al 100% la presencia de una infección activa por VHC. Por tanto, en los pacientes con factores de riesgo reconocidos y anti-VHC negativo debería asegurarse la ausencia de infección mediante la determinación del RNA-VHC por PCR.

### **Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)**

La esteatosis y la EHNA se han convertido en la tercera causa de elevación crónica y moderada de transaminasas en el mundo occidental. Ambas entidades pueden elevar la actividad aminotransferasa, generalmente en un rango inferior a cuatro veces el límite superior de la normalidad e inciden con mayor frecuencia en poblaciones que exhiben algunos factores de riesgo, entre ellos el sexo femenino, la diabetes mellitus y la obesidad. El diagnóstico viene apoyado por el resultado de algunas pruebas de imagen, incluyendo la ultrasonografía, la tomografía computarizada del abdomen y la resonancia magnética. Aunque la sensibilidad de la ecografía es menor, su coste es inferior y no comporta radiación por lo que resulta preferible en primera instancia. Ninguna de las pruebas mencionadas permite distinguir entre esteatosis y esteatohepatitis (en la última existe un componente inflamatorio asociado al depósito de grasa). Discernir entre ambas

situaciones obliga a considerar la realización de una biopsia cuyo resultado podría modificar el planteamiento terapéutico de estos pacientes. Por esta razón, los autores con mayor experiencia únicamente aconsejan biopsiar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar formas avanzadas de enfermedad<sup>9</sup>. Éstos incluyen a los enfermos con estigmas de hepatopatía crónica, esplenomegalia o citopenia (el diagnóstico de cirrosis es más probable en este grupo) o aquellos con un mayor potencial de desarrollar este tipo de lesión, entre ellos los pacientes de más de 45 años de edad con diabetes, obesidad importante o que han sufrido un bypass intestinal para el tratamiento del sobrepeso (fig. 14).

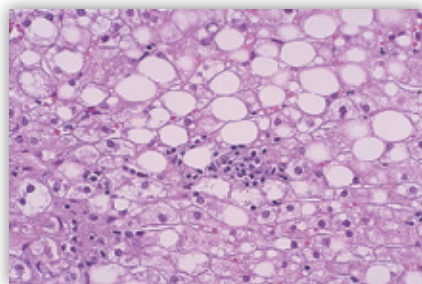


Figura 14. Esteatohepatitis no alcohólica (cortesía del Dr. Vera).

### **Hemocromatosis hereditaria**

La hemocromatosis hereditaria (HH) engloba varios trastornos hereditarios del metabolismo que provocan una absorción inapropiadamente alta de hierro, conduciendo a un anormal depósito de hierro en los tejidos y al desarrollo progresivo de complicaciones que incluyen el desarrollo de artropatía, diabetes, hipogonadismo, hiperpigmentación cutánea, miocardiopatía y cirrosis hepática (presentando un mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma). Estas manifestaciones suelen debutar a partir de los 40 años en el varón y algún tiempo después en la mujer (la absorción inapropiada de hierro es parcialmente compensada por las pérdidas menstruales, los embarazos y la lactancia en la mujer).

La forma más frecuente de HH es la hemocromatosis asociada a mutaciones del gen HFE (HH-HFE) que presentan una herencia autonómica recesiva, siendo el trastorno genético más frecuentemente observado entre la población caucásica. No obstante dichas mutaciones tienen una penetrancia inferior al 33%, por lo que es necesario documen-



tar la existencia de un aumento de los depósitos de hierro para poder establecer el diagnóstico de HH-HFE.

Las bases fisiopatológicas de dicha enfermedad se basan en el desarrollo de una mutación del gen de una proteína (HFE) localizado en el cromosoma 6 que, en condiciones normales, frena la incorporación del hierro transportado por la transferrina a las células, produciéndose por lo tanto una disfunción que condiciona un aumento en los depósitos de hierro del organismo. Básicamente existen dos variantes genéticas de este trastorno: 1) el estado homocigoto para la mutación C282Y de los dos alelos del cromosoma 6 (C282Y +/+), que constituye la variante genética más frecuentemente asociada (representa más del 80% de las HH-HFE). 2) El estado heterocigoto en el que uno de los componentes se ve afectado por la mutación C282Y y el otro por la mutación H63D (dobles heterocigotos); no obstante la asociación con la HH-HFE es menor y deben considerarse otras causas de hiperferritinemia más exhaustivamente antes de establecer el diagnóstico de HH<sup>10</sup>.

El diagnóstico de la HH-HFE se basa en la presencia de variantes genéticas compatibles (especialmente homocigosidad para C282Y) en el contexto de un aumento de los depósitos de hierro del organismo, independientemente de la existencia o ausencia de manifestaciones clínicas. En la actualidad pueden utilizarse diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas que han quedado expuestas con mayor detalle en el capítulo 57 de esta obra.

Desde el ámbito de la atención primaria de la salud hay que tener en cuenta diversas consideraciones de gran importancia:

- La elevada prevalencia de este trastorno en la población general.
- La probabilidad de diagnosticar el problema en un estadio subclínico, cuando el enfermo se halla todavía asintomático y la única manifestación de la enfermedad es una elevación moderada de las transaminasas. La hemocromatosis representa el 3% de las causas de una elevación sostenida y moderada de las transaminasas.
- El tratamiento de dicho trastorno se basa habitualmente en la realización de flebotomías o en determinados casos en la utilización de quelantes del hierro, de manera que su indicación precoz puede evitar el desarrollo de la enfermedad y de los síntomas asociados.

- La expresión plurisintomática de la enfermedad que puede afectar a diversos órganos, incluyendo el hígado, páncreas, articulaciones, corazón, hipófisis y gónadas.

Estas cuatro consideraciones obligan a implementar en el médico práctico un elevado índice de sospecha clínica, incluyendo, a los familiares de primer grado del caso índice. La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomienda llevar a cabo una búsqueda intencionada de esta enfermedad en los grupos de población descritos en la tabla 4 y describe la pauta de actuación en estos casos<sup>11</sup>.

En resumen, la hemocromatosis debe ser firmemente considerada como una posibilidad diagnóstica ante todo paciente con elevación moderada y asintomática de transaminasas, debiendo incluir en la batería de pruebas iniciales el índice de saturación de transferrina y los niveles de ferritina sérica para valorar los depósitos de hierro del organismo. Si finalmente se llega al diagnóstico de HH-HFE

**TABLA 4. Grupos de población en los que se recomienda la búsqueda intencionada de hemocromatosis primaria.**

- Pacientes sintomáticos
  - Signos de enfermedad hepatocelular de causa no aclarada que muestran anomalías en uno o más marcadores del metabolismo del hierro.
  - Diabetes mellitus tipo II particularmente cuando se asocia a hepatomegalia, elevación de transaminasas, enfermedad cardíaca atípica o disfunción sexual de comienzo precoz.
  - Artropatía de comienzo precoz, enfermedad cardíaca y disfunción sexual en el varón.
- Pacientes asintomáticos
  - Conocimiento de un pariente de primer grado con hemocromatosis confirmada.
  - Personas que presentan alteraciones en el metabolismo del hierro descubiertas de modo casual o accidental.
  - Personas con elevación inexplicada de los enzimas hepáticos, hepatomegalia de causa no aclarada o ausencia de realce adecuado del parénquima hepático en el curso de una TAC abdominal después de la administración de contraste.

American Association for the Study of Liver Diseases. Tavil AS, ed. *Hepatology* 2001, 33: 1321.

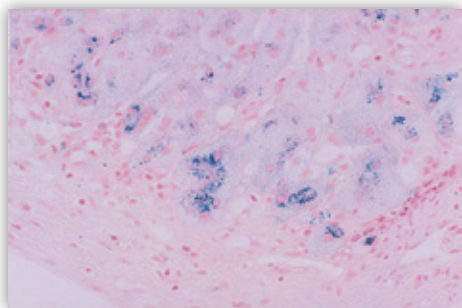


Figura 15. Imagen histológica de una hemocromatosis. La biopsia hepática es necesaria en los pacientes homocigotos que presentan una edad > 40 años, ferritina > 1.000 o elevación de la actividad aminotransferasa y en los casos en los que no se logra identificar la mutación característica del gen HFE, cuando se hace necesario diferenciar esta entidad de otras condiciones que cursan con hemosiderosis (hemocromatosis secundaria).

debe realizarse un cribado de los familiares de primer grado, especialmente en los hermanos e hijos dado el riesgo de padecer dicho trastorno genético

## SEGUNDO NIVEL

Las causas más frecuentes de hipertransaminasemia moderada (ALT < 250 ui/L) incluyen, como ya se ha mencionado, el alcoholismo, la toxicidad farmacológica o por drogas, los virus de las hepatitis B y C, la esteatosis y la hemocromatosis. Una vez exploradas estas posibilidades, se plantea la disyuntiva de si evaluar otras enfermedades hepatocelulares infrecuentes o investigar otras fuentes insospechadas de elevación de transaminasas. Éstas incluirían básicamente algunas enfermedades frecuentes del músculo estriado y del tiroides y, menos frecuentemente, la enfermedad celíaca y la insuficiencia suprarrenal<sup>2</sup>. Todas estas entidades pueden elevar la actividad aminotransferasa, por distintos mecanismos, y podrían pasar desapercibidas, incluso en un medio especializado en que la atención suele centrarse exclusivamente en la detección de enfermedades específicas del hígado (véase más adelante). El médico de familia, que posee una visión de conjunto del problema (y de los antecedentes del enfermo) sería, por tanto, el más idóneo para considerar las siguientes posibilidades, antes de derivar el caso a una consulta de hepatología.

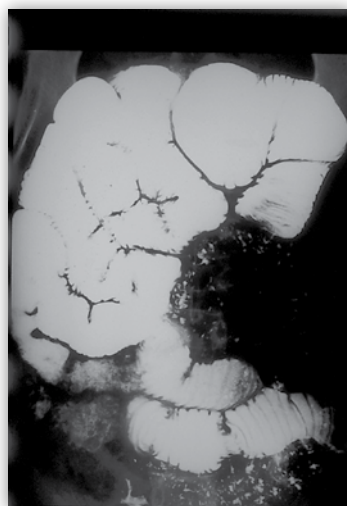
- » **Enfermedades que afectan al músculo.** El músculo estriado es una fuente, a menudo insospechada, de elevación de transaminasas, especialmente de la AST, motivo por el cual suele acompañarse de una relación AST/ALT > 1. Así ocurre

en algunas miopatías congénitas o adquiridas (polimiositis) o bien inmediatamente después de un trabajo muscular considerable como ocurre en los corredores de grandes distancias. En todas estas circunstancias suele existir una elevación simultánea de CPK, aldolasa y LDH. Su determinación puede ser útil para excluir un origen muscular del trastorno.

- » **Patología tiroidea:** tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden elevar la actividad aminotransferasa. La determinación de la TSH y de las hormonas tiroideas está plenamente justificada en esta etapa de la investigación.
- » **La enfermedad celíaca** es un trastorno genéticamente determinado que provoca cambios morfológicos en la mucosa intestinal que conducen a un estado de malabsorción. Aunque su prevalencia es alta y llega a afectar a 1 de cada 100 personas en determinadas áreas geográficas, su expresión clínica puede ser oligosintomática o asintomática, requiriendo un elevado índice de sospecha clínica para su detección y diagnóstico. Elevaciones moderadas de transaminasas (2-4 veces el límite superior de la normalidad) han sido descritas en los enfermos celíacos, por lo que existe acuerdo unánime en investigar esta posibilidad en todo paciente con elevación inexplicable de estos enzimas y, muy en particular, ante cualquier rasgo clínico sospechoso (por ej., anemia ferropénica de larga evolución, aftas bucales, diabetes tipo 1, depresión u osteoporosis). El cribado puede realizarse de un modo sencillo mediante la determinación de anticuerpos antiendomio de tipo IgA y antitransglutaminasa. La negatividad de estas determinaciones serológicas no excluye el diagnóstico de enfermedad celíaca. De hecho, en determinados estadios histológicos (Marsh 0, I y II) es muy frecuente que estos marcadores sean negativos. En tal caso, si la sospecha clínica es fundada, es pertinente investigar los haplotipos DQ2 y DQ8 del sistema HLA. Si éstos son compatibles, debería solicitarse una biopsia del duodeno para determinar la presencia o ausencia de rasgos histológicos característicos de celiaquía. La «hepatitis celíaca» mejora notablemente e incluso llega a desaparecer cuando se retira el gluten de la dieta.
- » **La insuficiencia suprarrenal** debida a enfermedad de Addison u otras causas pueden elevar el nivel de transaminasas entre 1,5 y 3 veces, normali-



Figura 16. La enfermedad celíaca debe ser considerada en los pacientes con elevación no aclarada de transaminasas, particularmente si existen otros rasgos sospechosos (retraso del crecimiento en la infancia, diarrea, ferropenia, osteoporosis o depresión). La figura muestra el caso de una mujer de 24 años que presentaba una hipertransaminasemia de curso prolongado asociada a diarrea, ferropenia y déficit de folato. Obsérvese el patrón radiológico característico de un estado malabsortivo con dilatación y fragmentación de asas y la atrofia grave de las vellosidades en el examen histológico.



zándose poco tiempo después de haber iniciado el tratamiento adecuado. Otros datos de laboratorio como la existencia de una hiponatremia o hiperpotasemia no explicadas, así como la determinación del cortisol plasmático basal y la estimulación rápida con ACTH pueden confirmar la sospecha diagnóstica.

- En pacientes con anorexia nerviosa se ha descrito un aumento de aminotransferasas hasta en un 12% de los casos, habitualmente relacionado con aquellas situaciones con un bajo índice de masa corporal.

### TERCER NIVEL

Una vez excluidas las causas frecuentes de hepatopatía crónica y las causas de hipertransaminasemia no hepática, el siguiente paso en la investigación es considerar la posibilidad de una enfermedad autoinmune y algunas causas de hepatitis crónica de base genética, la enfermedad de Wilson y el déficit de alfa-1-antitripsina. Esta fase de la investigación debe llevarse a cabo en un medio especializado.

#### Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de causa desconocida en la que se postula que la conjunción de desencadenantes ambientales, la alteración de mecanismos de inmunotolerancia y una predisposición genética inducen una respuesta mediada por linfocitos T contra antígenos hepáticos, produciendo

do una reacción necroinflamatoria y fibrótica del parénquima hepático. La HAI es una entidad rara, pero no excepcional, con una prevalencia estimada de 11-17 casos/por cada 100.000 habitantes y una incidencia de 1,9 casos por 100.000 habitantes/año en los países del norte de Europa. Esta patología debe ser considerada en cualquier paciente que muestra pruebas hepáticas alteradas de origen no aclarado dado el amplio espectro clínico de esta entidad, abarcando desde formas asintomáticas hasta cuadros de insuficiencia hepática aguda. Es importante sospechar esta condición clínica, dado que su mortalidad puede alcanzar hasta el 40% en los seis meses siguientes al diagnóstico cuando se trata de formas graves sin tratamiento. Entre los que sobreviven, el 40% llegan a desarrollar una cirrosis hepática con hipertensión portal, lo que justifica que la hepatitis autoinmune represente entre 2-4% de las indicaciones de trasplante hepático en Europa.

El diagnóstico de HAI entraña serias dificultades. De hecho, en algunos casos, el diagnóstico puede establecerse con seguridad mientras que en otros, únicamente puede formularse un diagnóstico de probabilidad y recurrir a métodos de puntuación o scores. Basados en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune y en las guías de práctica clínica de la AASLD<sup>12,13</sup>, el diagnóstico de hepatitis crónica autoinmune puede establecerse con seguridad cuando se reúnen las siguientes condiciones:

- 】 La presencia de síntomas y signos clínicos compatibles.
- 】 Pruebas hepáticas alteradas con un patrón predominante de citólisis y una elevación policlonal de gammaglobulinas (o de IgG) > 1,5 veces el valor normal.
- 】 Presencia de ANA, ASMA, anti-LKM-1, o anti-LC1.
- 】 Histología compatible: evidencia de necrosis erosiva periportal con o sin aumento de células plasmáticas en el espacio porta y ausencia de lesiones biliares, granulomas o alteraciones claramente sugestivas de una entidad distinta.
- 】 Exclusión de otras causas de daño necroinflamatorio hepatocelular, incluyendo:
  1. Errores innatos del metabolismo: enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina y hemocromatosis.
  2. Ausencia de infección por los virus de las hepatitis A, B y C.
  3. Ingesta diaria de alcohol < 25 g y ausencia de contacto reciente con fármacos hepatotóxicos.

De acuerdo con estos criterios, la recomendación en cualquier paciente con transaminasas elevadas, sin otra causa evidente que la explique, es solicitar niveles de gammaglobulina en el suero (80% de los pacientes presentan hipergammaglobulina). Si éstos se hallan elevados 1,5-2 veces por encima del rango normal deberían solicitarse ANA, ASMA y anti-LKM1. Los pacientes con hipergammaglobulinemia y elevación de autoanticuerpos deberían ser biopsiados para confirmar el diagnóstico. Los pacientes (especialmente mujeres) sin marcadores serológicos de infección vírica, que no muestran hipergammaglobulinemia ni elevación de autoanticuerpos también deberían ser biopsiados, dado que hasta un 20% de los casos de hepatitis autoinmune no muestran autoanticuerpos en el momento de su presentación. Numerosos estudios controlados y aleatorizados han demostrado que la administración de corticosteroides asociados o no a azatioprina logran mejorar tanto los síntomas, como las anomalías de laboratorio, los hallazgos histológicos y la supervivencia. Otros tratamientos como la budesonida pueden incorporarse progresivamente en la práctica clínica debido a la menor tasa de efectos secundarios en comparación con los corticoides clásicos. La presente edición dedica

un capítulo monográfico a la hepatitis autoinmune (cap 51).

### Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una entidad genéticamente determinada (mutaciones del gen ATP7B) que provoca un déficit en la excreción biliar de cobre conduciendo a un acúmulo progresivo de cobre en el hígado y en otros órganos. Clínicamente puede manifestarse como una hepatopatía (con un amplio espectro clínico), una enfermedad neurológica progresiva o una enfermedad psiquiátrica. Aunque su prevalencia es baja (30 casos por millón de habitantes), debe ser sospechada en todo paciente de edad inferior a 55 años que presenta elevación crónica de transaminasas sin otra causa aparente. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de niveles de ceruloplasmina inferiores a 20 mg/dL (85% de los casos), la demostración de una excreción urinaria de cobre superior a 100 µg (> 40 µg comienza a resultar sospechoso) y la existencia del anillo corneal de Kayser-Fleischer (su ausencia no excluye la enfermedad). La determinación de cobre en el tejido hepático es la prueba más fiable, por lo que debe practicarse en todos los casos en que el diagnóstico no sea incuestionable y en todos los pacientes jóvenes, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado<sup>14</sup>. Los pacientes con enfermedad de Wilson presentan una concentración de cobre superior a 250 µg/g de tejido hepático. Algunas enfermedades, como la cirrosis biliar primaria (C.B.P), pueden provocar un acúmulo de cobre en el parénquima hepático similar al observado en la enfermedad de Wilson (habitualmente entre 50 y 250 µg/g de tejido hepático). En estos casos pueden ser necesario el estudio de mutaciones del gen ATP7B. No obstante, en la C.B.P. suele existir una colestasis crónica que constituye un claro rasgo diferencial.

### Déficit de alfa-1-antitripsina

El déficit de alfa-1-antitripsina (α1-AT) es una causa inusual de enfermedad hepática crónica. Sin embargo, debe ser incluida entre las enfermedades a considerar entre los pacientes que presentan pruebas hepáticas alteradas de causa no aclarada. Se trata de un trastorno hereditario que determina la presencia de niveles descendidos de α1-AT, un inhibidor de la elastasa polimorfonuclear cuyo déficit permite a esta última la destrucción de la elastina en el pulmón, siendo causa de enfisema. Se estima que una proporción no despreciable de

enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica padecen este trastorno sin haber sido diagnosticados. Entre las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad se incluyen la afectación del hígado, de la piel (paniculitis) y del riñón (glomerulonefritis). La enfermedad hepática no tiene la misma patogenia que la enfermedad pulmonar y no depende de la ausencia del efecto inhibitor de la  $\alpha$ 1-AT sobre proteasas, sino de su acúmulo intrahepatocitario. Éste puede abocar a distintas formas de expresión clínica, incluyendo hepatitis neonatal, cirrosis y hepatocarcinoma. Aunque la mayoría de los casos inciden en la población infantil y en adultos jóvenes, se han llegado a diagnosticar casos en edades más avanzadas (fig. 17). El diagnóstico debe sospecharse ante las siguientes situaciones: 1) personas con enfisema pulmonar de menos de 45 años, especialmente si no existe una historia de abuso de tabaco (o su consumo es mínimo); 2) historia familiar de enfisema y/o enfermedad hepática, especialmente cirrosis o hepatoma, sin una etiología clara, y 3) signos o síntomas de hepatopatía crónica sin causa aparente. Ante la presunción diagnóstica deben solicitarse niveles de  $\alpha$ 1-AT: su concentración plasmática habitual oscila entre 20 y 53  $\mu$ mol (150-350 mg/dl). Niveles por debajo de 11  $\mu$ mol (80 mg/dL) son compatibles con un déficit severo de  $\alpha$ 1-AT con riesgo elevado de originar enfisema pulmonar. En los casos en los que se detecte un descenso de los niveles de  $\alpha$ 1-AT debe estudiarse el fenotipo para poder establecer un diagnóstico si se detecta un fenotipo PiZZ 15. La realización de una biopsia hepática, aunque no se recomienda de manera universal, proporciona información de gran valor para conocer el estadio de la enfermedad, pudiendo observarse el acúmulo de alfa-1-AT en forma de inclusiones globulares PAS-positivas (fig. 17).

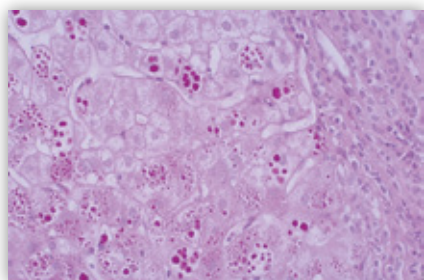


Figura 17. Déficit de alfa-1-antitripsina. Pueden observarse típicas inclusiones globulares PAS positivas en los hepatocitos periportales (cortesía del Dr. Vera).

### BIOPSIA HEPÁTICA

Con alguna frecuencia se plantea la disyuntiva de recurrir a una biopsia hepática o seguir una conducta expectante ante un paciente con alteración de las pruebas hepáticas de causa no aclarada tras la realización una historia clínica y un examen físico detallado, estudios bioquímicos, serológicos y pruebas de imagen que no han logrado esclarecer el diagnóstico. Aunque resulta admisible mantener una conducta expectante en aquellos pacientes con elevaciones muy discretas de las transaminasas ( $< 2$  veces), a menudo el médico acaba por indicar una biopsia hepática para descartar otras causas insospechadas de enfermedad hepática. No es infrecuente, en este contexto, descubrir una alteración sistémica que altera el perfil hepático o entidades inusuales como la dilatación aislada de los sinusoides hepáticos, a menudo asociada al consumo de anovulatorios (fig. 18), la hiperplasia nodular regenerativa (frecuentemente asociada a una elevación de fosfatasa alcalina), e incluso una EHNA no detectada con anterioridad. No obstante deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de una biopsia hepática, indicando su realización de manera individualizada<sup>16</sup>.

### Elevación aislada de bilirrubina

La elevación aislada de la bilirrubina constituye un hallazgo que se observa con relativa frecuencia en determinados pacientes a quienes se les ha indicado un análisis rutinario. No es infrecuente que este hallazgo suscite una inquietud desmedida, no solamente en el paciente, sino en su propio médico. Realmente, una elevación aislada de la bilirrubina, sin otras pruebas hepáticas alteradas, traduce, en la gran mayoría de los casos, una alteración menor

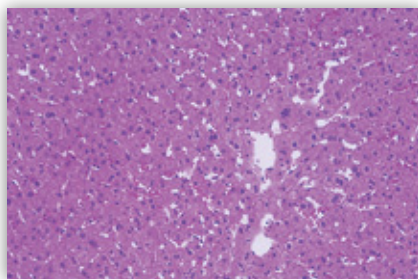


Figura 18. Dilatación sinusoidal perivenular en una paciente de 30 años que había tomado anovulatorios por tiempo prolongado y que mostraba elevaciones discretas de AST y ALT no explicadas por otra causa.



relacionada con el metabolismo hepático de este pigmento. Brevemente, las elevaciones de bilirrubina en el plasma pueden obedecer a una producción excesiva o a un fallo en los mecanismos de captación, transporte y conjugación del pigmento. El primer paso ante una elevación de bilirrubina plasmática es determinar si la hiperbilirrubinemia es predominantemente conjugada o no conjugada. Las hiperbilirrubinemias no conjugadas pueden explicarse por una sobreproducción de bilirrubina que desborda la capacidad de los mecanismos de conjugación hepatocelular, como ocurre en las anemias hemolíticas o en los casos de eritropoyesis ineficaz (niveles generalmente inferiores a 5 mg/dL) o por un problema en los mecanismos de captación y/o conjugación del pigmento en el retículo endoplásmico liso, como ocurre en la enfermedad de Gilbert o en la enfermedad de Crigler-Najjar en sus dos variantes (I y II).

Cuando la hiperbilirrubinemia se desarrolla a expensas de la fracción conjugada, únicamente cabe pensar en un problema en el transporte intrahepatocitario desde el retículo endoplásmico hasta el polo biliar del hepatocito (síndromes de Dubin-Johnson y Rotor) o en una dificultad en la excreción y drenaje de la bilis (colestasis). En el último caso asistimos a una elevación simultánea de algunos enzimas que ordinariamente se eliminan a través de las vías biliares (fosfatasa alcalina y GGT). Una descripción más detallada de estas condiciones clínicas se describe en el capítulo 10 (ictericia/colestasis).

## Elevación aislada de fosfatasa alcalina y/o gammaglutamil transpeptidasa

### FOSFATASA ALCALINA

La elevación de fosfatasa alcalina (FA) en el suero no siempre traduce un trastorno hepatocelular. De hecho, existen otras fuentes de producción de esta enzima (isoenzimas), incluyendo el hueso, el intestino, la placenta y algunos tumores. Es habitual encontrar elevaciones de fosfatasa alcalina en el suero de la mujer embarazada durante el tercer trimestre del embarazo reflejando el paso de la FA placentaria a la sangre. Los adolescentes en fase de crecimiento y las mujeres en edad menopáusica también presentan elevaciones plasmáticas de la fosfatasa alcalina de origen óseo. A su vez, la isquemia mesentérica aguda puede cursar con elevaciones de la fosfatasa alcalina cuando la hipoxia intestinal ha evolucionado hacia la necrosis

gangrenosa del intestino. En tal caso suele haber una elevación de otras enzimas como la LDH y la amilasa, así como una leucocitosis llamativa. Afir-mar que una elevación de FA tiene su origen en un problema hepático requiere la demostración, por electroforesis, de que corresponde al isoenzima específico o demostrar la coexistencia de un incremento de otras enzimas de colostasis como la 5' nucleotidasa o la gammaglutamiltranspeptidasa, que se elevan de forma paralela cuando el origen del trastorno se localiza en el hígado; en caso contrario deberá investigarse la posibilidad de patología ósea como causante de dicha elevación (enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, metástasis óseas, etc.). La tabla 5 muestra las causas más frecuentes de elevación de FA de origen hepatobiliar. Éstas incluyen la litiasis coledocal, la colangitis esclerosante primaria y los procesos infiltrativos del hígado, incluyendo las metástasis y la presencia de granulomas. El protocolo a seguir una vez confirmado el origen hepatobiliar comienza con la realización de una ecografía hepatobiliar y una determinación de anticuerpos antimitocondriales (AMA) (especialmente en la mujer). La positividad de los AMA obliga a considerar el diagnóstico de una cirrosis biliar primaria y realizar una biopsia hepática. El examen

**TABLA 5. Causas frecuentes de elevación de la fosfatasa alcalina de origen hepatobiliar.**

- › Lesiones ocupantes de espacio en el parénquima hepático.
  - Tumores primarios o metastásicos.
  - Lesiones quísticas.
  - Hiperplasia nodular regenerativa.
- › Obstrucción total o parcial de la vía biliar principal (por ej., litiasis coledocal).
- › Colangitis esclerosante primaria.
- › Cirrosis biliar primaria.
- › Presencia de granulomas en el hígado.
  - Sarcoidosis.
  - Enfermedad de Hodgkin.
  - Tuberculosis.
  - Brucelosis.
  - Fiebre Q.
  - Tularemia.
  - Infección por *Salmonella*.
  - Sífilis.
  - Histoplasmosis.
  - Mononucleosis infecciosa.
  - Infección por CMV.
  - Candidiasis.

con ultrasonidos puede informar de la presencia de una dilatación del árbol biliar. En tal caso deben indicarse otras pruebas de imagen (TC, colangio-RMN o CPRE, según los casos) para discernir la naturaleza y nivel de la obstrucción. Cuando el origen del problema es un cálculo coledocal, puede llevarse a cabo su extracción a través de una esfinterotomía endoscópica. A menudo, la obstrucción del colédoco es suficiente para reflejar cambios enzimáticos en el plasma, pero no para provocar una dilatación visible por US. Por tanto, la ausencia de dilatación de las vías biliares no excluye al 100% la presencia de un obstáculo en las mismas y, a menudo, se requiere comprobar su permeabilidad mediante colangio-RMN o colangiografía endoscópica, antes de sugerir la realización de una biopsia hepática. En otras ocasiones, el examen con US indica la presencia de un proceso infiltrativo (por ej., metástasis hepáticas) que justifican la elevación de FA. Otros procesos infiltrativos de naturaleza granulomatosa (por ej., sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin o TBC) pueden demostrarse por el examen histológico del hígado. En definitiva, la biopsia del hígado sólo debe plantearse ante la presencia de AMA positivos, para confirmar el padecimiento de cirrosis biliar primaria, y en aquellos casos en los que el contexto clínico y el examen ecográfico no apoyan la presencia de un obstáculo mecánico en el árbol biliar (por ej., litiasis coledocal o cáncer de páncreas).

GAMMAGLUTAMILTRANSEPTIDASA

La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) es una enzima que se encuentra en los hepatocitos y en las células epiteliales de los conductos biliares. De ahí su elevada sensibilidad para la detección de problemas hepatobiliares. Sin embargo carece de especificidad, no siendo infrecuente encontrar elevaciones moderadas de esta enzima en otras condiciones clínicas (tabla 6). A menudo, la elevación de GGT constituye un signo de inducción enzimática que aparece en respuesta a la administración de determinados fármacos, entre ellos algunos barbitúricos y antiepilépticos como fenitoína. Igualmente, la elevación de GGT permite sospechar abuso de alcohol, en un contexto apropiado. Ciertamente, la ingesta alcohólica es más probable si el enfermo muestra otros marcadores positivos como una elevación concomitante de AST o una relación AST/ALT > 1,5. Ya se ha mencionado la importancia de una elevación de la GGT para confirmar el origen hepático de una elevación de fosfatasa alcalina. Fuera

de estos contextos, una elevación aislada de GGT no constituye un fiel reflejo de daño hepatobiliar.

Patrón predominante de colestasis

La colestasis es un término que traduce la existencia de un bloqueo o supresión del flujo biliar que impide de forma total o parcial la llegada de bilis al duodeno. En estos casos el perfil hepático constituye un reflejo de la dificultad existente para la excreción biliar de aquellos productos que en condiciones normales son eliminados por la bilis: sales biliares, bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, 5' nucleotidasa, GGT y colesterol. La elevación aislada de fosfatasa alcalina y de GGT sin hiperbilirrubinemia (colestasis anictérica o disociada) traduce la existencia de un bloqueo parcial en la excreción biliar y limita el espectro de posibilidades etiológicas a procesos infiltrativos (metástasis hepáticas, enfermedades granulomatosas), obstrucciones parciales del colédoco por litiasis, colangitis esclerosante y cirrosis biliar primaria (véase el apartado anterior: elevación aislada de FA y GGT). La elevación concomitante de bilirrubina determina que el paciente con un síndrome colestásico presente síntomas o signos clínicos más expresivos incluyendo la aparición de ictericia, coluria y acolia o hipocolia, signos que ordinariamente no aparecen en las colestasis disociadas. En estos casos el diagnóstico diferencial es más amplio y el objetivo primordial es comprobar si la causa que subyace en el trastorno reside en el hígado (colestasis intrahepática) o en las vías biliares extrahepáticas (colestasis extrahepática). Discernir este punto constituye un reto importante que requiere de una historia y examen físico minuciosos y de una adecuada interpretación del resto de las pruebas complementarias incluyendo las

TABLA 6. Causas frecuentes de elevación de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) en el suero

- » Enfermedades del páncreas
- » Infarto agudo de miocardio
- » Insuficiencia renal
- » Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- » Diabetes
- » Alcoholismo
- » Medicaciones
  - Fenitoína
  - Barbitúricos



pruebas de laboratorio y pruebas de imagen apropiadas. Como ya se ha mencionado, el examen con ultrasonidos constituye la piedra angular del estudio inicial, debiendo orientar el resto de las exploraciones en función del contexto clínico y los datos aportados por la ecografía. Debe insistirse en que la ausencia de dilatación del árbol biliar no excluye totalmente un origen extrahepático. De hecho, es habitual este hallazgo en los casos de obstrucción parcial del colédoco por litiasis o cuando existe un componente fibrótico periductular que impide la dilatación de las vías biliares como ocurre en la cirrosis hepática o la colangitis esclerosante primaria. Estas entidades pueden ser causa de falsos negativos en casos de colestasis extrahepática. Por este motivo, la evaluación de un enfermo con un patrón de colestasis debe ponderar en su justa medida todos los datos proporcionados por la historia y examen físico, antes de decidir la conducta a seguir en cada caso concreto (fig. 19). El lector encontrará

información más amplia de las condiciones clínicas responsables de este síndrome en el capítulo correspondiente.

## Resumen

La alteración de las pruebas de laboratorio relacionadas con el perfil hepático es un hecho muy común tanto en el ámbito de la atención primaria como en el ámbito hospitalario. La probabilidad de obtener un diagnóstico preciso aumenta con la realización de una historia clínica bien documentada y la consideración de las circunstancias que acompañan a su descubrimiento. La magnitud de la alteración, así como la duración del problema y el patrón bioquímico predominante (citólisis o colestasis), son esenciales para orientar la estrategia a seguir en cada caso. La hepatitis vírica, la toxicidad por fármacos, el abuso de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica constituyen, hoy en día, las causas más

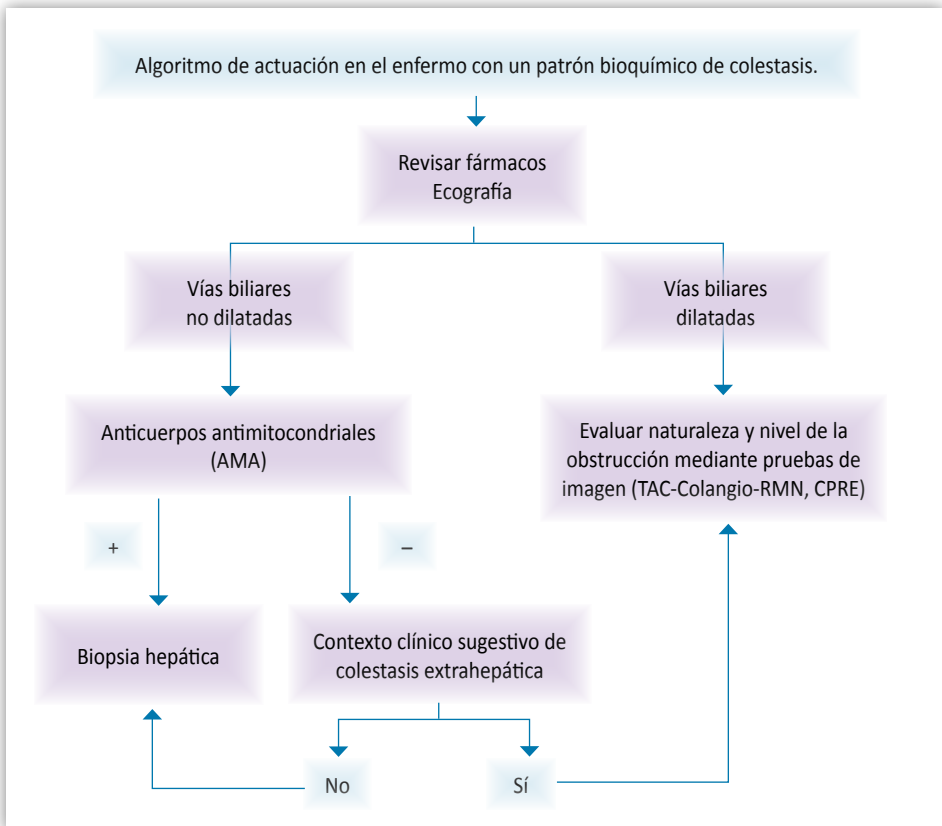


Figura 19 Algoritmo de actuación en el enfermo con un patrón bioquímico de colestasis.

frecuentes de pruebas hepáticas alteradas en el ámbito de la atención primaria de salud<sup>17,18</sup>.

### Bibliografía

1. Sánchez Tapias JM. El enfermo con hipertransaminasemia. Interpretación y actitud a seguir. En: Montoro M, Bruguera M, Gomollón F, Santolaria S, Vilardell F (eds). Principios Básicos de Gastroenterología para Médicos de Familia. 2ª edición. Jarpyo editores. Madrid, 2002: 511-26.
2. Kaplan MM. Approach to the patient with abnormal liver function tests. UpToDate 2010®.
3. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1:47-51.
4. Lewis JH. Drug Induced Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 739-1094.
5. Strassburg CP. Shock liver. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2003;17: 369-81.
6. Pratt DS, Kaplan MM. Exámenes básicos de laboratorio. En: Montoro M, Bruguera M, Gomollón F, Santolaria S, Vilardell F (eds). Principios Básicos de Gastroenterología para Médicos de Familia. 2ª edición. Jarpyo Editores. Madrid, 2002:57- 70.
7. Arteel G, Marsano L, Méndez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. Best Practice and Research. *Clinical Gastroenterology* 2003; 17: 625-47.
8. Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2003; 38: S104-S118.
9. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1702-4.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001
11. Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33:1321-8.
12. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
13. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
14. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47:2089-111.
15. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(8):2136-41.
16. 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.
17. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123:1367-84.
18. American Gastroenterological Association medical position statement: Evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 136-46.