



Introducción y Objetivos

Las alteraciones en los marcadores bioquímicos de daño hepático son un hallazgo frecuente en la práctica clínica. El fin de este documento es proveer herramientas que faciliten la interpretación de las alteraciones en el hepatograma y las pruebas de función hepática.

Las alteraciones del hepatograma se observan en individuos con signos y síntomas sugestivos de enfermedad hepática, como hallazgo en un paciente que consultó por una enfermedad extrahepática o bien en individuos asintomáticos, aparentemente sanos, durante la realización de un examen periódico de salud.

La elevación de los valores de las enzimas hepáticas **no indica alteración en la función del hígado**, sino que se relaciona con la integridad del hepatocito o colestasis. Para valorar la función hepática se utiliza la determinación del valor de albúmina y las pruebas de coagulación.

	ALT (TGP) (alanina aminotransferasa)	AST (TGO) (aspartato aminotransferasa)
Localización Tisular	Hígado y riñón (menor nivel en corazón y musculo esquelético)	Hígado, riñón, corazón y musculo esquelético
Disposición Celular	Citoplasmática	Citoplasmática y mitocondrial
Vida media	47 ± 10 h	17 ± 5 h
Cociente normal ALT/AST = 1.3		

Cualquier alteración del hepatograma debe ser interpretada en el contexto clínico del paciente, siendo importante tener en cuenta el sexo, la edad, sus antecedentes personales (comorbilidades), antecedentes familiares, presencia de signos y síntomas sugestivos de hepatopatía y consumo de alcohol, fármacos y otros preparados (suplementos dietarios y hierbas).

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	14/05	29/05

Otra consideración fundamental es realizar lo llamada “semiología del hepatograma”, con evaluación de:

1. El patrón de la alteración (hepatocelular/colestásico/mixto)
2. La magnitud de la elevación (leve/moderada/severa)
3. El cociente ALT/AST
4. Su comportamiento en el tiempo
5. La relación con el resto de las determinaciones del hepatograma

Patrón hepatocelular (“Hepatitis”)	Patrón colestásico (“colestasis”)
Predomina aumento de ALT/AST	Predomina de FAL, GGT y BT (ALT/FAL < 2)
FAL y GGT normales o < 3 VN	Aumento de ácidos biliares
BT puede o no estar aumentada	Dislipidemia
Puede comprometer la función hepática	El compromiso de la función hepática generalmente es tardío
	Síntomas: prurito, astenia, xantomas, hiperpigmentación, déficit de vitaminas liposolubles
FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BT: bilirrubina total; VN: valor normal	

Patrón Hepatocelular

La injuria hepática, tanto aguda como crónica, se suele manifestar como elevación de la ALT y AST. Ambas enzimas se encuentran en alta concentración en el hígado, pero la AST también se la puede encontrar en músculo, corazón, riñón, cerebro y glóbulos rojos. La ALT se detecta en baja concentración en músculo esquelético y riñón, por lo que se la considera más específica de daño hepático.

Dentro del hepatocito la ALT es citoplasmática; la AST, citoplasmática y mitocondrial. En la zona 3 del acino hay mayor concentración de mitocondrias, por lo que el daño de esta región va a provocar un aumento predominante de la AST, como ocurre en la hepatitis tóxica e isquémica.

La magnitud de la elevación puede ser clasificada en leve (menos de 5 veces su VN), moderada (entre 5 y 10 veces) y severa (más de 10 veces el valor normal)

Magnitud de la elevación de las transaminasas		
Severa (> 10 VN)	Moderada (5 a 10 x VN)	Leve (< 5 x VN)
<i>Injuria hepática aguda</i>		<i>Injuria hepática crónica</i>
<p>Hepatitis isquémica</p> <p>Hepatitis tóxica</p> <p>Hepatitis viral aguda</p> <p>Hepatitis autoinmune</p> <p>Enfermedad de Wilson</p> <p>Obstrucción biliar</p> <p>Síndrome de Budd Chiari</p>	<p>Hepatitis alcohólica</p> <p>Obstrucción biliar</p> <p>Hepatotoxicidad</p> <p>Otros virus hepatotropos</p>	<p>Hígado graso no alcohólico (HGNA)</p> <p>Hepatitis viral crónica</p> <p>Hemocromatosis</p> <p>Hepatitis autoinmune</p> <p>Enfermedad de Wilson</p> <p>Déficit de alfa1-antitripsina</p> <p>Hepatotoxicidad</p> <p>Enfermedad celíaca</p>

La **elevación severa** típicamente implica injuria aguda. Si los valores son extremadamente altos, en el 90% de los casos, se trata de una **hepatitis isquémica o tóxica**. En ambas situaciones se observa un pico más temprano de AST que ALT por su distribución acinar. En la injuria isquémica, las enzimas descienden rápidamente luego de su pico, la bilirrubina no suele alcanzar niveles elevados y hay importante aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), con un cociente ALT/LDH < 1 como marcador de isquemia. Es común observarla en pacientes con sepsis o condiciones clínicas que lleven a hipoflujo hepático, aunque a veces estas pueden no ser detectadas. Puede acompañarse de hiperglucemia e insuficiencia renal. Puede ser grave, existiendo formas fulminantes. No hay serologías ni pruebas específicas para el diagnóstico de hepatitis isquémica ni toxica, excepto para el caso de toxicidad por paracetamol donde se pueden observar elevados los niveles del fármaco en sangre.

En el caso de las **hepatitis virales agudas**, las transaminasas hacen el pico previo a la elevación de la bilirrubina y su descenso es más gradual. Los valores de bilirrubina suelen ser más elevados que en el caso de la hepatitis isquémica y la LDH es normal o se encuentra levemente por encima del VN. Los síntomas acompañantes son más frecuentes en la hepatitis por virus A ([HAV], 70% a 80%) o B ([HBV], 30% a 50%) que en las formas por virus C ([HCV], 20%). Se debe investigar sobre la presencia de factores de

riesgo, como viajes a zonas endémicas y exposición parenteral o sexual. Dentro del estudio serológico se debe solicitar: IgM anti HAV, IgM anti Hbc y antígeno de superficie (HbsAg). El testeo de hepatitis D debe limitarse a pacientes con HbsAg positivo. Si hay factores de riesgo para el contagio de hepatitis C, se debe solicitar reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para HCV.

Causa	ALT	BT (mg/dl)	Comentarios
Isquemia	> 10 a 50 x VN	< 5	AST > ALT Rápido descenso ALT/LDH <1
Toxicidad	> 10 x VN	< 5	Similar a isquemia, con historia de toxicidad
Hepatitis viral	5 a 10 a >10 x VN	5 a 10	Descenso lento Factores de riesgo
Obstrucción biliar	5 a 10 x VN	5 a 10 a > 10	Primero enzimas y luego colestasis. Síntomas típicos
Alcohol	5 a 10 x VN	5 a 10 a >10	AST/ALT >2

La **hepatitis alcohólica** puede presentarse como aguda o como forma aguda sobre enfermedad crónica. El patrón bioquímico es bastante característico, con GGT/ALT > 2.5; en el 60% de los casos se acompaña de ictericia, suele haber leucocitosis con neutrofilia y los valores de transaminasas suelen aumentar 6 a 7 por encima del VN.

Luego de descartar estas principales causas de daño hepático hay que considerar otros virus hepatotropos como citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (EBV), autoinmunidad, obstrucción biliar y enfermedades extrahepáticas y congénitas.

La **elevación leve de las transaminasas** es la alteración mas observada en la práctica clínica diaria. Si bien a veces se sugiere la repetición del hepatograma para confirmar la alteración, en algunos casos el hallazgo de un valor normal no descartaría la presencia de enfermedad, ya que, en ciertas patologías, los valores pueden ser oscilantes (como en la hepatitis por HCV). La recomendación, por lo tanto, es iniciar el *screening* de las etiologías más frecuentes junto con la repetición del hepatograma. En los casos en que el paciente esté consumiendo medicaciones hepatotóxicas o alcohol, es razonable solicitar un hepatograma de control luego de la suspensión de estos agentes antes de continuar con su estudio.



La causa más frecuente de elevación leve de las transaminasas en el mundo occidental es el **HGNA**. Hay aumento leve de enzimas, la GGT puede estar elevada (hasta 3 veces el VN) y la relación AST/ALT es > 1 . Si bien se suele hallar algún componente del síndrome metabólico, el HGNA también puede desarrollarse en pacientes sin ninguno de estos factores. Al no haber ningún marcador serológico diagnóstico, hay que descartar el resto de las etiologías.

Se debe interrogar sobre factores de riesgo para el contagio de **hepatitis B o C**, con *screening* con anti-HCV, HbsAg y anti-Hbc en todo paciente con elevación leve o moderada de transaminasas.

El diagnóstico de **hemocromatosis** hereditaria se sospecha frente a una elevación de la ferritina y la saturación de transferrina ($>45\%$) que se deben ser solicitadas ante un paciente con elevación de transaminasas. También son sugestivas la presencia de diabetes, enfermedad cardíaca y/o artritis; para confirmar su diagnóstico se solicita la valoración de las mutaciones del gen *HFE* (C282Y y H63D). Un resultado negativo del estudio genético no descarta la enfermedad y muchas veces el diagnóstico debe ser completado con biopsia hepática.

La presencia de alteración leve de las transaminasas en una mujer joven con enfermedades autoinmunes orienta hacia el diagnóstico de **hepatitis autoinmune**. El 80% de estas pacientes tiene hipergammaglobulinemia. Se debe solicitar además la determinación de autoanticuerpos (factor antinuclear [FAN], anticuerpos anti-músculo liso [ASMA] y *liver-kidney-muscle* [LKM]), aunque el diagnóstico es complejo e incluye la biopsia hepática.

La **enfermedad de Wilson** se debe sospechar en pacientes jóvenes, con signos de hemólisis y enfermedad psiquiátrica o neurológica. Se debe pesquisar con ceruloplasmina y determinación de cobre urinario de 24 hs.

Aunque el déficit de **alfa-1 antitripsina** no es una patología rara, es poco frecuente ver que este sea la causal de la elevación de transaminasas. Se solicita cuantificación de los valores de esta enzima y su fenotipo.

Hasta un 10% de las alteraciones no explicables del hepatograma corresponden a pacientes con **enfermedad celiaca**. Se utiliza para el *screening* la medición de anticuerpos anti transglutaminasa. Otras causas extrahepáticas incluyen hemólisis, miopatía, enfermedad tiroidea, ejercicio extremo, macro AST. Se tienen en cuenta estos diagnósticos principalmente cuando hay un aumento aislado de alguna de las enzimas.

Relación ALT/AST

La AST, además de citoplasmática, es mitocondrial y se encuentra en mayor concentración en la zona 3 del acino hepático (perivenular), por lo que aumenta en las lesiones de esta zona: isquemia y toxicidad. En las hepatopatías crónicas, el predominio de AST es marcador de fibrosis.

AST/ALT < 1 con valores > 15 veces el VN "Hepatitis Viral"	AST/ALT 1 a 2 con valores < 5 veces el VN "Fibrosis o cirrosis"
AST/ALT > 2 con valores > 40 veces el VN "Hepatitis isquémica"	AST/ALT > 2 con valores < 300 veces el VN "Hepatitis Alcohólica"

Resumen de la Secuencia de Estudio

ALT > 10 a 15 veces el VN: injuria hepática aguda
Antecedentes de enfermedad hepática
Consumo de fármacos, hierbas o drogas ilícitas
Examen físico
Exámenes específicos de laboratorio:
➤ Primer nivel: hemograma con plaquetas, proteínas y albumina, protrombina, HbsAg, anti Hbc IgM, anti HAV IgM, anti HCV
➤ Segundo nivel: HCV RNA, proteinograma electroforético, FAN, ASMA, LKM, ceruloplasmina y cobre urinario, IgM CMV, HSV o EBV
Ecografía abdominal con Doppler

ALT < 5 veces el VN: injuria hepática crónica
Antecedentes familiares de enfermedad hepática
Consumo de fármacos, hierbas o drogas ilícitas
Abuso de alcohol
Diabetes obesidad y dislipidemia
Examen físico (estigmas de hepatopatía)
Estudios de laboratorio:
➤ Primer nivel: repetir hepatograma, descartar origen extrahepático
➤ Segundo nivel: hemograma con plaquetas, proteínas y albumina, protrombina, HbsAg, anti Hbc IgG, anti HCV, ferritina y saturación de transferrina, tirotrifina
➤ Tercer nivel: FAN, ASMA, LKM, proteinograma electroforético, ceruloplasmina y cobre urinario, fenotipo de alfa-1 antitripsina, anticuerpos anti transglutaminasa
Ecografía abdominal con Doppler

Si los niveles persisten elevados más de 2 veces el VN por más de 6 meses y no se llegó a diagnóstico, está indicada la realización de una biopsia hepática.



Patrón Colestásico

Es menos frecuente que el hepatocelular. Hay aumento de FAL con o sin hiperbilirrubinemia. La **FAL** puede ser de origen hepático u óseo principalmente y, con menos frecuencia, de placenta, riñón, intestino y leucocitos. En el hígado se encuentra en las microvellosidades de los canalículos biliares. Su vida media es de una semana, con aumento tardío en las obstrucciones biliares y descenso muy lento luego de su resolución.

En el estudio de un paciente con elevación de FAL, deben iniciarse descartarse causas fisiológicas o benignas como:

- Personas con grupo sanguíneo O o B luego de una ingesta grasa (origen intestinal)
- Adolescentes en edad de crecimiento (óseo)
- Embarazo (origen placentario)
- Elevación familiar benigna
- Aumento gradual de los 40 a 65 años

En segundo lugar hay que diferenciar su origen, lo cual puede hacerse a través de la medición simultánea de GGT (se prefiere por ser menos engorroso y más barato) o la determinación de isoenzimas.

Una vez establecido el origen hepatobiliar se deben excluir posibles hepatotóxicos (como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estrógenos) y es mandataria la realización de una ecografía para determinar si hay o no dilatación de la vía biliar.

En mujeres sin dilatación de la vía biliar, con presencia o ausencia de otros síntomas de colestasis (prurito, hiperlipidemia, xantomas, hiperpigmentación), la principal sospecha es la **cirrosis biliar primaria**. Para su estudio se debe solicitar anticuerpos antimitocondriales (AMA), FAN, proteinograma electroforético y dosaje de IgM. Otra causa autoinmune de colestasis es la **colangitis esclerosante primaria**, la cual es más frecuente en hombres, con alta asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, pero, en este caso, la vía biliar suele presentar dilataciones y estenosis. Para su estudio se solicita anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y colangiorresonancia. En ambos casos hay diferentes grados de elevación de FAL. El aumento de bilirrubina suele ser un signo más tardío de la enfermedad y se asocia con mal pronóstico. Las aminotransferasas pueden ser normales o estar levemente aumentadas.

Cuando la elevación de FAL se debe a obstrucción biliar, suele haber un pico inicial de elevación de aminotransferasas, acompañado de dolor en hipocondrio derecho e hiperbilirrubinemia. En la ecografía se ve dilatación de la vía biliar. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) puede ser terapéutica.

La FAL también puede aumentar en casos de **infiltración hepática** por metástasis, linfoma o enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, tuberculosis, micosis y amiloidosis).

La **GGT** en una enzima muy sensible, pero poco específica, ya que, además de encontrarse en los hepatocitos y el epitelio biliar, también se expresa en las células del túbulo renal, páncreas, intestino y próstata. En el hígado se localiza en las membranas del retículo endoplásmico liso, los microsomas y los conductillos biliares. Es una enzima microsomal cuya actividad puede ser inducida por varias medicaciones. Su utilidad en la práctica es para diferenciar el origen hepatobiliar del óseo de la FAL y para diagnóstico de hepatopatía alcohólica junto con otros signos (AST/ALT>2). Su elevación en hepatopatías se asocia con daño ductal y fibrosis. Se la puede encontrar elevada en varios procesos extrahepáticos (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], insuficiencia renal crónica [IRC], infarto de miocardio, entre otros).

Aumento de GGT con FAL Normal	Aumento de FAL con GGT Normal
Causas extrahepáticas: ✓ Pancreatitis aguda, EPOC, infarto, IRC	Extrahepático: ✓ Afecciones óseas (enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo secundario)
Causas hepáticas: ✓ En ausencia de daño hepático: alcohol o drogas (inducción enzimática) ✓ Manifestación de hepatopatía	Hepático: colestasis con GGT normal ✓ Colestasis benigna recurrente ✓ Colestasis por estrógenos ✓ Colestasis gravídica ✓ Colestasis intrahepática familiar progresiva

Aumento de FAL y GGT
FAL > 5 x VN: Tumores hepáticos (primarios o metástasis) Obstrucción biliar (tumor de vía biliar, tumor de páncreas, litiasis)
FAL < 5 x VN Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Hepatotoxicidad por drogas

En resumen:

- Descartar causas fisiológicas/benignas
- Confirmar origen hepatobiliar
- Evaluar causa medicamentosa
- Hacer ecografía para descartar dilatación de la vía biliar
 - Si hay dilatación: hacer colangiorresonancia o CPRE
 - Si no hay dilatación: pedir AMA
- Si no se llegó al diagnóstico y la FAL persiste elevada por más de 6 meses: punción biopsia hepática + estudio del árbol biliar

Hiperbilirrubinemia

La bilirrubina es un producto de la degradación del grupo hemo que se produce en el sistema reticuloendotelial. La bilirrubina no conjugada (indirecta) es transportada al hígado donde a través de la UDP-glucuronil transferasa es conjugada con ácido glucurónico (bilirrubina directa) y transformada en hidrosoluble para luego ser excretada a la vía biliar.

La **hiperbilirrubinemia no conjugada** puede deberse a aumento en su producción, disminución de la captación por el hígado, disminución en la conjugación o una combinación de estas alternativas. En adultos, las causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia indirecta son la hemólisis y el síndrome de Gilbert.

El **síndrome de Gilbert** es un trastorno frecuente, benigno y familiar, de herencia autosómica recesiva, que afecta al 5% de la población general. Hay hiperbilirrubinemia indirecta con el resto del hepatograma normal y puede exacerbarse durante el ayuno, enfermedad sistémica, hemólisis y algunas medicaciones. La bilirrubina total no supera los 5 mg/dl y la ecografía es normal. Se produce por una alteración multifactorial del metabolismo de la bilirrubina, donde hay disminución de la vida media de los hematíes, captación anormal de la bilirrubina no conjugada y déficit en la actividad de la UDP-glucuronil transferasa. Si bien hay pruebas que pueden realizarse para el diagnóstico, en la práctica usualmente no son necesarias y alcanza con excluir hemólisis y uso de fármacos asociados con hiperbilirrubinemia, así como comprobar que el resto de los componentes del hepatograma sean normales.

Otras causas podrían ser: reabsorción de grandes hematomas, eritropoyesis ineficaz, síndrome de Crigler-Najjar (en infancia)

Hiperbilirrubinemia Indirecta	Hiperbilirrubinemia Directa
Hemólisis (causa extrahepática)	Síndrome de Rotor
Reabsorción de hematomas (causa extrahepática)	Síndrome de Dubin Jonson
Eritropoyesis ineficaz (causa extrahepática)	Obstrucción biliar (cálculo, tumor, estenosis)
Síndrome de Gilbert (causa hepática)	Hepatitis/Cirrosis
Síndrome de Crigler-Najar (causa hepática)	Cirrosis biliar primaria/colangitis esclerosante primaria
	Sepsis
	Nutrición parenteral total
	Medicamentos/tóxicos
	Colestasis del embarazo
	Colestasis recurrente benigna

La bilirrubina conjugada está presente en niveles muy bajos en plasma por la rápida excreción hacia la vía biliar. Sus valores aumentan cuando el hígado pierde, al menos, la mitad de su capacidad excretora, por lo que la hiperbilirrubinemia directa estaría indicando enfermedad hepática. De acuerdo con las características de las otras determinaciones del hepatograma (patrón hepatocelular/colestasis) y la ecografía, surgen los diferentes diagnósticos diferenciales (enfermedad hepatocelular, obstrucción biliar, toxicidad)

Bibliografía

1. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinician. Canadian Medical Association Journal. 2005; 173(3):367-79
2. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology. 2002;123(4):1367-84.