

Alteración de pruebas hepáticas en pacientes chilenos con enfermedades hepáticas agudas y crónicas

Leyla Nazal O.¹ Patricio Barría A.², David Acuña R.³, Andrés Rivas B.³, Nicolás Vera A.³, Diego Valiente V.³, Julio Jiménez L.³, Michael Cudworth S.³, Luis Barra L.³, Álvaro Contreras S.⁴, Ignacio Salas S.⁴, Manuel Álvarez-Lobos⁵, Alejandro Soza R.⁵ y Arnoldo Riquelme P.⁵

Liver enzyme alteration in Chilean patients with acute and chronic liver diseases

Background: Liver function tests are a useful tool in clinical practice to identify patterns that are characteristic of liver enzyme alterations associated to liver diseases. **Objective:** To perform a descriptive analysis of liver enzyme abnormalities among Chilean population affected by chronic or acute liver diseases, compared with international reports. **Material and Methods:** Prospective study with ≥ 18 year-old patients who were under medical care in the Hepatology department at the Clinic of the Pontificia Universidad Católica and at Posta Central hospital, between 2005- 2009. All of them had at least one evaluation of liver function test during this period. **Results:** 348 patients were evaluated: 49 non-alcoholic steatohepatitis (NASH), 28 primary biliary cirrhosis (PBC), 74 autoimmune hepatitis (AIH), 10 hemochromatosis, 147 chronic hepatitis C (HCV), 5 chronic hepatitis B (HBC) and 34 severe alcoholic hepatitis. Piruvic and Oxaloacetic Aminotransferase levels were: NASH 89.9 and 62.7 IU/L, PBC 105.5 and 96 IU/L; AIH 412 and 360 IU/L; Hemochromatosis 106 and 75.9 IU/L, HCV 178 and 166 IU/L, HVB 337.2 and 89.6 IU/L, and in alcoholic hepatitis, 67 and 168 IU/L. Levels of alkaline phosphatase in PBC were 518 IU/L, with a maximum level of 2206. **Conclusions:** This study describes the transaminase abnormalities in a subgroup of patients with known hepatic disease. Future studies will be useful to determine if there are substantial differences between the Chilean population compared to other populations.

Key words: Liver function test, liver diseases, Chilean population.

¹Departamento de Gastroenterología, Hospital de La Fuerza Aérea de Chile, Santiago, Chile.

²Servicio de Medicina Interna, Hospital de Urgencias Asistencia Pública, Santiago, Chile.

³Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁵Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

Recibido: 14 de julio de 2010

Aceptado: 11 de septiembre de 2010

Correspondencia a:

Dra. Leyla María Nazal Ortiz
Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.
Las Condes 8631
Fono: 56-2-7826088
E-mail: leylanazal@yahoo.com

Introducción

El hígado es un órgano con numerosas y complejas funciones tales como metabolización de los carbohidratos mediante los procesos de glicogénesis, gluconeogénesis y glicogenolisis; depuración de productos de desecho, destrucción de eritrocitos en conjunto con el bazo y reutilización de sus componentes, síntesis y secreción de la bilis, y síntesis de lipoproteínas y proteínas plasmáticas, incluyendo factores de coagulación¹.

En la práctica clínica se han utilizado múltiples test para el estudio de la función hepática, ya sea en pacientes con patología hepática conocida, o como parte de la batería de exámenes realizados en el contexto de otras enfermedades o como chequeo. Éstos corresponden a un conjunto de exámenes que permiten estudiar la función sintética del hígado, tales como albúmina

y protrombina, y evaluar la presencia de daño hepatocelular o colestasia, mediante las aminotransferasas oxaloacética (SGOT) y pirúvica (SGPT), fosfatasa alcalinas (FA), bilirrubina y gamaglutamil transpeptidasa (GGT)². Las transaminasas o aminotransferasas SGOT y SGPT son enzimas que catalizan la transferencia de los grupos alfa-amino de aspartato y alanina a grupos alfa-keto de ácido ketoglutarico, para generar ácidos oxalacético y pirúvico, respectivamente. Esta reacción requiere la participación de vitamina B6 (piridoxal 5 fosfato), siendo más importante para la actividad de SGPT. Ambas enzimas se encuentran en altas concentraciones en el hígado, mientras que SGOT se encuentra también en corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y eritrocitos, razón por la cual SGPT es más específica para detectar patología hepática que SGOT. Ambas se ubican en el citosol del hepatocito. SGOT se encuentra también en un 80% en

Artículo Original

las mitocondrias, las cuales predominan en la zona 3 del acino hepático. SGOT se eleva en cualquier circunstancia en que los tejidos de origen se destruyan en forma aguda³.

La fosfatasa alcalina corresponde a una enzima que transporta metabolitos a través de la membrana celular. Se encuentra predominantemente en el hígado y hueso, y en menor proporción en intestino, riñón o leucocitos. Se origina también en la placenta, por lo que se eleva en el tercer trimestre de embarazo. La enzima se une a la membrana lipídica en el área canalicular y se solubiliza por la acción de los ácidos biliares retenidos en la membrana canalicular; tiene una vida media de 7 días en el plasma. Sus niveles aumentan en colestasia más de 4 veces el valor normal, siendo el marcador más sensible de colestasia y, en menor grado, en alteraciones hepatocelulares. Cualquier desorden que altere el flujo biliar aumentarán las fosfatasas alcalinas^{1,3}.

La gamaglutamil transpeptidasa (GGT) es una enzima que está presente en múltiples tejidos, como hepatocitos, células del epitelio biliar, túbulo renal, páncreas e intestino. Los niveles séricos aumentan tanto en colestasia como en enfermedad hepatocelular, en paralelo con las FA. Característicamente se eleva en pacientes con abuso de alcohol por inducción microsomal, por lo que puede ser utilizada para pesquisar su consumo. Los valores pueden mantenerse elevados por meses después de una hepatitis, en especial por mononucleosis infecciosa^{4,5}.

La bilirrubina es el producto del catabolismo de los eritrocitos en el sistema reticuloendotelial. La degradación del componente Heme origina biliverdina por acción de la Heme oxigenasa, la cual es transformada a bilirrubina mediante la biliverdina reductasa. La bilirrubina no conjugada es transportada al hígado unida a albúmina, donde es conjugada a partir de la UDP glucuronil transferasa a su forma liposoluble para ser excretada en la bilis. La elevación de bilirrubina de predominio no conjugada o indirecta sugiere hemólisis o alteración en la conjugación de bilirrubina, siendo la patología más frecuente el síndrome de Gilbert^{3,6}. Otra causa infrecuente de diagnóstico habitualmente perinatal es el síndrome de Crigler Najjar. La elevación de bilirrubina de predominio conjugada refleja una alteración en la capacidad de excreción, y es característica de los cuadros colestásicos, donde va acompañada de elevación de FA y GGT. Su elevación aislada se ve también en enfermedades genéticas poco frecuentes, como el síndrome de Rotor y Dubbin Johnson.

La combinación de estos test permite detectar la presencia de patología hepática, establecer su pronóstico, magnitud y orientar el tratamiento.

Clásicamente las alteraciones de pruebas hepáticas se pueden clasificar en 2 grandes grupos: patrón he-

patocelular (predominancia de alteración de SGOT/SGPT) y patrón colestásico (predominancia de alteración de bilirrubina, fosfatasas alcalinas y GGT), lo que confiere una primera orientación diagnóstica. El tipo de alteraciones y la magnitud de éstas permite definir si nos encontramos frente a un daño/trastorno hepatocelular o colestasia, no obstante no permiten distinguir colestasia intrahepática o extrahepática por sí mismas. La temporalidad, fluctuación y contexto clínico son los elementos que se deben evaluar para orientar la causa de la alteración^{1,7}.

El nivel de elevación de transaminasas se correlaciona con ciertos grupos etiológicos, y existe un alto grado de superposición entre las diferentes causas. Se considera 'elevación leve' si es menos de 5 veces sobre el valor máximo normal, y 'elevación marcada' si está más de 10 veces sobre el valor normal. Una elevación de aminotransferasas que se muestra más de 5 veces por sobre el valor normal sugiere la presencia de daño hepatocelular.

La mayor sensibilidad y especificidad para pesquisar daño hepático se obtiene con elevaciones moderadas: 200 UI/L para SGOT, sensibilidad 91% y especificidad 95%; y 300 UI/L para SGPT, sensibilidad 96% y especificidad 94%. El grado de elevación no siempre se correlaciona con la intensidad del daño, ya que hay variaciones en el curso clínico de una patología, sin embargo, permiten una aproximación inicial^{1,8}.

La causa más frecuente de elevación leve de transaminasas (TA) es el hígado graso no alcohólico (HGNA), con prevalencia de 23% en adultos, según algunos autores. Se puede acompañar de elevación leve de GGT hasta 3 veces por sobre valor normal. La asociación con síndrome metabólico permite sospechar esta entidad^{12,13}. Las hepatitis por virus B y C son causa frecuente de elevaciones leves de TA; las cuales pueden presentar un patrón fluctuante en el tiempo. La gravedad del daño hepático no puede ser inferida por el nivel de elevación de enzimas, sin embargo, una relación AST/ALT mayor de 1 sugiere presencia de fibrosis en 79% de los pacientes con patología viral^{14,15}. Otras causas de elevación leve de TA son la hemocromatosis hereditaria, que puede ser sospechada por asociación con diabetes e insuficiencia cardíaca, y por una cinética de hierro [Fe] alterada, con saturación de transferrina mayor de 45% y ferritina sérica elevada. Debe ser confirmada con estudio genético o biopsia hepática¹⁶. En pacientes de sexo femenino, con enfermedad autoinmune asociada (tiroiditis, enfermedades de tejido conectivo), elevaciones de TA deben hacer sospechar hepatitis autoinmune¹⁷⁻¹⁹. Otras enfermedades genéticas se presentan usualmente en pacientes jóvenes, como la enfermedad de Wilson, que se asocia a desórdenes neuropsiquiátricos o el déficit de alfa 1-antitripsina, que habitualmente se diagnostica en la infancia. La enfermedad celíaca ex-

plica al menos un 10% de las hipertransaminasemias de causa desconocida²⁰.

Niveles muy elevados de transaminasas sugieren hepatitis isquémica o tóxica. En ellas el nivel máximo de SGOT suele preceder a la elevación de SGPT debido a la mayor vulnerabilidad de la zona 3 del acino a la hipoxia y tóxicos. La velocidad y fluctuación de los valores de las aminotransferasas también sugiere diferentes patologías. Como en el caso de la hepatitis isquémica, en que se observa aumento súbito del orden de miles de UI/L seguidos de una rápida disminución; en contraste con las hepatitis virales, donde se observa un descenso progresivo de transaminasas. En estas últimas, el *peak* de aminotransferasas precede la aparición de ictericia, por lo que la bilirrubina suele ser más elevada que en la isquemia¹.

La causa puede ser inferida por el contexto clínico, como en las hepatitis isquémicas, o clínico epidemiológico, como es el caso de las hepatitis virales. Frente a sospecha de hepatotoxicidad es fundamental una historia farmacológica detallada, e interrogar al paciente respecto del consumo de fármacos homeopáticos o de hierbas medicinales.

En las hepatopatías inducidas por alcohol, los patrones característicos son GGT/FA mayor de 2,5, ictericia, SGOT sobre 7 veces valor normal, y la relación SGOT/SGPT mayor de 1. Los estigmas de daño hepático crónico permiten distinguir las hepatitis alcohólicas agudas y crónicas^{21,22}.

En relación con las enfermedades colestásicas, el nivel de elevación de FA es inespecífico para orientar diagnóstico o diferenciar colestasias intra o extrahepáticas, y es importante situar el contexto clínico. El daño hepático inducido por tóxicos puede presentarse con patrón colestásico, SGPT/FA menor de 2, y suele acompañarse de hiperbilirrubinemia. Una elevación de FA asociada a enfermedad inflamatoria intestinal debe hacer sospechar colangitis esclerosante primaria²³. La cirrosis biliar primaria se presenta más frecuentemente en pacientes de sexo femenino con prurito asociado. La coledocolitiasis u obstrucción del conducto biliar se suele acompañar de un cuadro clínico de dolor abdominal típico. En ella, el aumento de FA se puede asociar a una elevación de aminotransferasas de hasta 20 veces el valor normal, con un rápido descenso al resolverse la obstrucción, lo que es característico de esta entidad. Se suele asociar a hiperbilirrubinemia de predominio conjugado, principalmente en el cuadro agudo.

Otras causas de elevación de FA de origen hepática son las enfermedades metastásicas hepáticas, y las infiltrativas como linfoma, sarcoidosis y amiloidosis.

La GGT puede elevarse en todo el espectro de enfermedades hepáticas, con múltiples drogas, como anticonceptivos o anticonvulsivantes, sin embargo, se eleva también en múltiples enfermedades no hepáti-

cas, como infarto, EPOC, e insuficiencia renal, por lo que es importante el contexto clínico, el laboratorio e imágenes para el diagnóstico diferencial^{1,4,5}.

Las guías clínicas actualmente disponibles para el estudio de las alteraciones de pruebas hepáticas se encuentran basadas fundamentalmente en estudios descriptivos de población norteamericana y europea²⁴.

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis descriptivo en una cohorte de pacientes chilenos del comportamiento de las pruebas hepáticas en las patologías hepáticas agudas y crónicas más frecuentes, en comparación a lo descrito en la literatura internacional, focalizado principalmente en el comportamiento de las aminotransferasas.

Materiales y Métodos

Estudio prospectivo realizado entre los años 2005 a 2009 en pacientes ambulatorios en control en los campos clínicos del Departamento de Gastroenterología de la Pontificia Universidad Católica de Chile y el Servicio de Medicina del Hospital de Urgencia de la Asistencia Pública Dr. Alejandro del Río. El objetivo primario es analizar los valores de pruebas hepáticas en un subgrupo de pacientes chilenos en diferentes patologías de alta prevalencia o importancia clínica.

Pacientes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con cualquiera de los siguientes diagnósticos: hígado graso no alcohólico (HGNA) y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis biliar primaria (CBP), hepatitis crónica por virus hepatitis B y C, hemocromatosis, hepatitis autoinmune y hepatitis alcohólica grave. En todos los pacientes se obtuvieron análisis de pruebas hepáticas completas (SGOT, SGPT, GGT, fosfatasas alcalinas, bilirrubina total y directa) al menos en una ocasión; con excepción de la serie de pacientes con hepatitis alcohólica grave reclutados en el Servicio de Medicina del Hospital de Urgencia de la Asistencia Pública, cuyo laboratorio no dispone de medición de GGT.

Los criterios diagnósticos utilizados para cada patología son los siguientes:

1. Esteatohepatitis no alcohólica: 1) Consumo de alcohol < 20 g/día; 2) Elevación de TA hasta 5 veces /valor normal por al menos 3 meses; 3) Imagen ecográfica compatible: parénquima hepático con ecogenicidad mayor a la corteza renal derecha; 4) Ausencia de hepatitis crónica de causa conocida: hepatitis viral B y C, drogas, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, CBP; 5) Biopsia hepática compatible (según la clasificación de Kleiner²⁵).

2. Cirrosis biliar primaria: 1) Alteración bioquímica colestásica: FA y/o GGT elevada más de 2

Artículo Original

veces el valor normal; 2) Descartar otras causas de colestasia; 3) Anticuerpos antimitocondriales (AMA) $\geq 1/40$ o IgM elevada; 4) Biopsia hepática compatible: colangitis destructiva no supurativa, presencia de granulomas, destrucción de conductos interlobulillares²⁶.

3. Hepatitis alcohólica grave: 1) Historia de consumo excesivo de alcohol (OH) > 60 g/día previo ingreso; 2) Elevación moderada de transaminasas, con SGOT $>$ SGPT; 3) Elevación de GGT y bilirrubina; 4) *Score* de Maddrey ≥ 32 ²⁷.

4. Hepatitis autoinmune: Según *Score* del *International Autoimmune Hepatitis Group*¹⁷, incluyéndose todos los casos definidos como probables o definitivos: 1) Elevación de transaminasas; 2) Elevación de gamaglobulinas (IgG) $> 1,5$ veces el valor normal; 3) Seropositividad de ANA, ASMA o LKM1 $> 1:80$, con AMA negativo; 4) Exclusión de otras etiologías: hepatitis viral, OH, déficit de alfa 1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatotoxicidad; 5) Biopsia hepática compatible.

5. Hemocromatosis: 1) Saturación de transferrina $\geq 45\%$; 2) Ferritina sérica > 1.000 ; 3) Presencia de mutación de gen de HH homocigoto C282Y/ C282Y o heterocigoto C282Y/H63D; 4) Biopsia compatible: Presencia de depósitos de hemosiderina en el citoplasma de los hepatocitos predominantemente periportales¹⁶.

6. Hepatitis crónica por VHB: 1) Presencia de antígeno de superficie (HBsAg) por más de seis meses; 2) IgG anti-core positivo; 3) Presencia de antígeno e (HBeAg); 4) Biopsia hepática compatible.

7. Hepatitis crónica por VHC: 1) Presencia de anticuerpos anti VHC (mediante técnica ELISA) por más de 6 meses; 2) Confirmación de carga viral detectable por reacción de polimerasa en cadena (PCR)¹⁴.

Mediciones bioquímicas

Se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los pacientes. Las mediciones de glucosa sérica, niveles de aminotransferasas y fosfatasas alcalinas se realizaron en el laboratorio central del Hospital Clínico de la Universidad Católica y en la Posta Central en un analizador químico automatizado Roche/Hitachi® Modular (Hitachi, Tokio, Japón) y Cobas/Hitachi 912® (Roche/Hitachi, Tokio, Japón), respectivamente. En los pacientes de la Posta Central no se realizó medición de GGT por no encontrarse disponible este examen.

La determinación cuantitativa de anticuerpos de virus Hepatitis C y anticuerpos al antígeno de superficie del virus de Hepatitis B (Anti-HbsAg) se realizó mediante *test* de inmunoensayo de tercera generación, usando la técnica de inmunoensayo enzimático por micropartículas (MEIA) en un analizador Abbott AxSYM® (Abbott Park, IL, EE.UU.).

Determinación de ARN viral: La determinación de ARN de virus C se realizó mediante PCR (Amplificor Test Version 2.0, Roche, Ginebra, Suiza).

La determinación de la presencia de anticuerpos (ANA, ASMA, AMA) se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) con el *kit* específico de *IMMCO Diagnostics*.

Se definió como niveles alterados de aminotransferasas GOT ≥ 30 IU/L en hombres y ≥ 19 IU/L en mujeres.

Resultados

Se analizaron un total de 348 pacientes, de los cuales 49 corresponden a esteatohepatitis no alcohólica, 28 a cirrosis biliar primaria, 74 a hepatitis autoinmune, 10 a hemocromatosis, 147 a hepatitis crónica por VHC, 5 a hepatitis crónica por VHB y 34 a hepatitis alcohólica grave. En las Figuras 1 y 2 se grafican los valores de aminotransferasas SGOT y SGPT obtenidos para cada una de las patologías estudiadas.

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

El nivel promedio de SGPT y SGOT fue de 89,9 UI/L y 62,7 UI/L con valores máximos de 454 UI/L y 303 UI/L, respectivamente. La proporción de pacientes con aminotransferasas normales fue de 39% para SGPT y 47% para SGOT. En el caso de GGT el promedio fue de 93 UI/L con valor máximo 504 UI/L, siendo normal en 31% de los casos.

Cirrosis biliar primaria (CBP)

El valor promedio de aminotransferasas fue de 105,5 UI/L para SGPT, 96 UI/L para SGOT y 392,2 UI/L para GGT. El nivel de fosfatasas alcalinas promedio fue de 518 UI/L, con un máximo de 2.206 UI/L. El 11% de los pacientes presentó fosfatasas alcalinas normales y 7% GGT normal. Sólo 2 pacientes presentaron tanto SGPT, SGOT como GGT dentro de rangos normales.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

De 74 pacientes con HAI, 91,9% y 85,2% de los pacientes presentaron elevación de SGOT y SGPT, respectivamente, mientras que 6,8% presentó niveles normales para ambas aminotransferasas. El nivel promedio de SGOT fue de 360 (20-2.960) UI/L, de SGPT 412 (22-3.740) UI/L, de fosfatasas alcalinas 257 (23-2.289) UI/L, y de GGT 238 (10-2.085) UI/L. Tres pacientes se presentaron con patrón predominantemente colestásico con elevación de fosfatasas alcalinas mayor que transaminasas. El promedio de elevación de transaminasas fue mayor en HAI que en el resto de las patologías estudiadas, como se observa en las Figuras 1 y 2.

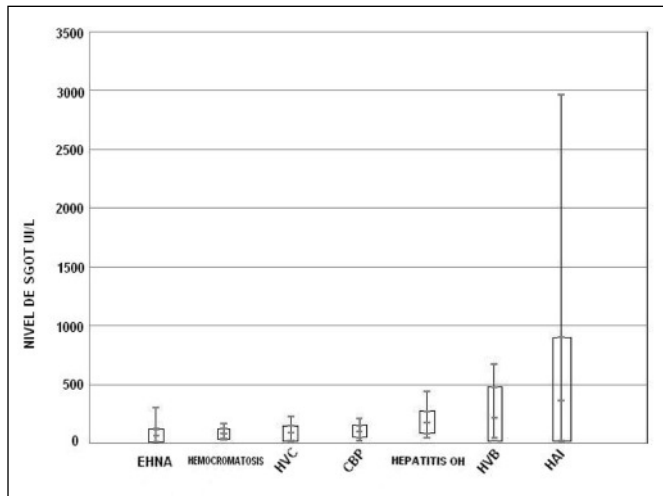


Figura 1. Valores séricos de SGOT (Aminotransferasa oxaloacética) en las enfermedades hepáticas estudiadas: UI/L (Unidades Internacionales por Litro Sérico). Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), Hemocromatosis, Hepatitis crónica C (HVC), Cirrosis biliar primaria (CBP), Hepatitis alcohólica grave (Hepatitis OH), Hepatitis crónica B (HVB) y Hepatitis autoinmune (HAI). El punto central del rectángulo muestra el valor promedio de SGOT para cada enfermedad, los bordes superior e inferior del rectángulo señalan la DS± (Desviación estándar positiva y negativa) y el punto superior al rectángulo marca el valor de SGOT más alto observado entre los individuos del grupo.

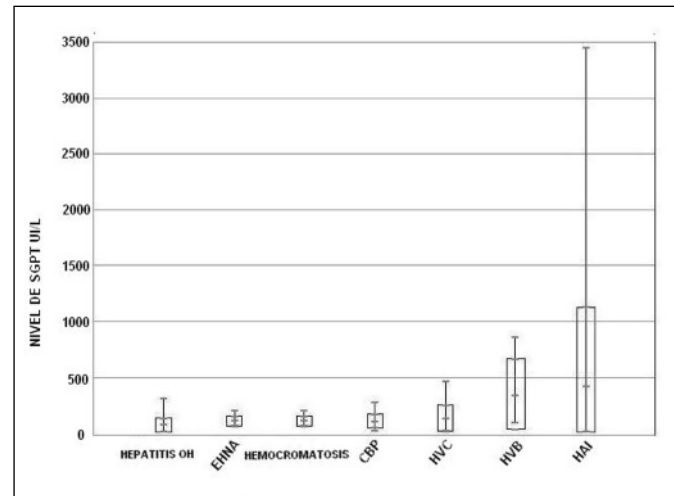


Figura 2. Valores séricos de SGPT (Aminotransferasa pirúvica) en las enfermedades hepáticas estudiadas: UI/L (Unidades Internacionales por Litro Sérico). Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), Hemocromatosis, Hepatitis crónica C (HVC), Cirrosis biliar primaria (CBP), Hepatitis alcohólica grave (Hepatitis OH), Hepatitis crónica B (HVB) y Hepatitis autoinmune (HAI). El punto central del rectángulo muestra el valor promedio de SGPT para cada enfermedad, los bordes superior e inferior del rectángulo señalan la DS± (Desviación estándar positiva y negativa) y el punto superior al rectángulo marca el valor de SGPT más alto observado entre los individuos del grupo.

Hemocromatosis

Los valores promedio de SGOT, SGPT y GGT fueron 75,9, 106 y 255 UI/L, mientras que los máximos fueron 164, 199 y 1299 UI/L, respectivamente. En la población estudiada el promedio de saturación de transferrina fue de 65%. Se realizó estudio genético al 100% de los pacientes, identificándose alguna mutación (C282Y o H63D) en 2 de ellos (20%).

Hepatitis crónica por VHC (HCV)

El valor promedio de SGOT fue 166 UI/L y SGPT de 178 UI/L, con valores mínimos de 14 y 17 UI/L y máximos de 5.370 y 3.052 UI/L, respectivamente para estas enzimas. Los valores promedio de GGT y fosfatasa alcalina fueron de 102 y 139 UI/L, respectivamente, con mínimos de 19 y 34 UI/L y máximos de 719 y 430 UI/L. Los niveles de bilirrubina total mostraron un valor promedio de $1,3 \pm 1,1$ mg/dL, albúmina 3,6 g./dL y tiempo de protrombina promedio 78%. El 50 % de los pacientes se presentó con cirrosis hepática establecida.

Hepatitis crónica por VHB

Los valores de SGOT y SGPT encontrados en los 5 pacientes portadores crónicos estudiados fueron 89,6 (43-375) UI/L y 337,2 (92-858) UI/L, respectivamente. Los valores de GGT promedio fueron 195,4 (44-334) UI/L y los de fosfatasa alcalina 154 (76-358) UI/L.

Hepatitis alcohólica grave (HOH)

El nivel promedio de SGOT y SGPT en pacientes con hepatitis alcohólica grave fue de 168 y 67 UI/L, con máximos de 438 y 310 UI/L, respectivamente. De los 34 pacientes incluidos, 24 presentaron relación $SGOT/SGPT \geq 2$, correspondiente al 76,6%. El 100% de los pacientes presentó valores de SGOT superiores a los de SGPT.

Discusión

El estudio de la bioquímica hepática es una herramienta útil en la determinación de distintos patrones que orientan a determinadas patologías. La magnitud de elevación de las aminotransferasas, así como sus fluctuaciones en el tiempo, en asociación con historia clínica y otras pruebas de función hepática, es uno de los principales métodos utilizados hasta la fecha, para el estudio de diferentes patologías hepáticas. En nuestro estudio, describimos los valores de transaminasas en un subgrupo de pacientes chilenos en control por patologías prevalentes del área de la hepatología.

El 14% de los pacientes incluidos corresponde a pacientes con EHNA. La prevalencia de esta patología a nivel mundial no es del todo conocida, estimándose entre 3 a 23% según la definición utilizada¹⁰. Estudios chilenos en que se utiliza ultrasonografía como método diagnóstico¹¹ han reportado una prevalencia de

Artículo Original

23% en chilenos hispánicos¹¹; similar a lo reportado a nivel internacional²⁸. Otros estudios nacionales realizados en población de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica con biopsia hepática intraoperatoria²⁹, demostraron 43 y 31% de HGNA y EHNA, respectivamente; valores ligeramente menores a los reportados en la literatura internacional³⁰ y nacional³¹ para similar población. Los valores de aminotransferasas reportados en las distintas series en pacientes con esteatohepatitis fluctúan entre 1 a 5 veces lo normal. En nuestro estudio, 61% de pacientes presentó valores elevados de aminotransferasas 2 a 10 veces el valor normal. El promedio de aminotransferasas fue de 89,9 y 62,2 UI/L, con valores máximos de hasta 10 veces el normal, lo que es concordante con lo descrito en otras series nacionales^{11,13,31}.

La prevalencia de CBP a nivel mundial es variable según el área geográfica de estudio³², no existiendo datos categóricos a nivel local. La patogenia es desconocida, aunque se piensa que es mediada por un proceso inmunológico. Clásicamente se presenta predominantemente en mujeres de edad media, que muestran alteración de pruebas hepáticas con patrón colestásico, aumento de fosfatasa alcalinas y GGT asociado a prurito o fatigabilidad, y marcadores de autoinmunidad positivos (anticuerpos anti-mitocondriales). Las aminotransferasas suelen elevarse en rango leve a moderado. Un estudio nacional publicado por Valera y cols³³, realizado en 78 pacientes portadoras de CBP documentó elevación de transaminasas de 5 veces el valor normal (rango 1 a 12 veces), fosfatasa alcalinas, 5 veces y GGT 10 veces el valor normal. Esto es coincidente con lo reportado a nivel internacional³² y con estudios nacionales previos³⁴, así como con los hallazgos de nuestro estudio, donde encontramos valores promedio de SGOT de 96 UI/L y SGPT de 105,5 UI/L (aprox. 3,5 y 4,5 veces el valor normal, respectivamente), fosfatasa alcalinas de 518 y GGT de 392 UI/L. Un 11% de los pacientes se presentó con fosfatasa alcalinas normales y 7% con GGT normal, lo que resalta la importancia de mantener un alto nivel de sospecha clínica, dado que esta entidad puede presentarse sólo con marcadores de autoinmunidad o de manera asintomática³⁵.

La hepatitis crónica por virus C es en la actualidad la principal causa de trasplante hepático a nivel mundial³⁶ y uno de los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, principalmente en Japón, EEUU, Latinoamérica y Europa³⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado su prevalencia a nivel mundial en 3%³⁶ con variaciones geográficas según distribución de factores de riesgo. En Chile, la prevalencia de virus C se ha estimado en 0,2 a 0,5% de los donantes de sangre^{38,39} y 1,15% en una muestra representativa de población urbana en Santiago¹⁴. La

principal causa de contagio son los procedimientos médicos, especialmente transfusiones sanguíneas e inyecciones con técnica no segura⁴⁰. El período de máxima incidencia en Chile fue hace 30 a 50 años atrás^{14,39}, mostrando una disminución en las últimas décadas. Los niveles de aminotransferasas suelen ser variables en el tiempo y no se correlacionan con los hallazgos histológicos. Al menos un tercio de los casos se presenta con transaminasas normales^{41,42}, el resto tiene elevaciones moderadas de dos veces lo normal, siendo infrecuentes las elevaciones sobre 10 veces el valor normal. En nuestro estudio se incluyeron 147 pacientes, correspondiente al 42% de la población estudiada. Los niveles promedio de aminotransferasas se encontraban elevados hasta cinco veces el valor normal en 27,8% de los pacientes, y 10,2% presentó niveles normales de transaminasas. Sólo un paciente mostró elevación significativa, con SGOT y SGPT de 3.052 y 5.137 UI/L, respectivamente; lo que sugiere que la población representada muestra niveles de transaminasas ligeramente más elevados de lo descrito para esta patología. Cabe destacar que el 50% de nuestros pacientes se encontraban en fase de cirrosis, lo que enfatiza la necesidad de realizar prevención en estos pacientes, con seguimiento y control periódico, y tratamiento a pacientes que correspondan. La implementación reciente de hepatitis crónica por virus C como patología GES (plan de Garantías Explícitas en Salud, creado para garantizar la cobertura por parte de los sistemas de salud vigentes en Chile, a un grupo de patologías seleccionadas por su importancia y prevalencia), permitirá a un mayor número de pacientes acceder a tratamiento y es de esperar que disminuyan las complicaciones a futuro, tales como evolución a cirrosis y hepatocarcinoma.

La hepatitis crónica por virus B, es de alta prevalencia (10 a 20%) en zonas como el sudeste asiático, China y África Sub-Sahariana, siendo su prevalencia intermedia (3 a 5%) en Sudamérica⁴³. En Chile, la prevalencia estimada es de 0,3% en donantes de sangre, siendo ésta más elevada en grupos de riesgo^{44,45}. En zonas de prevalencia baja o intermedia, el antecedente de hepatitis aguda por virus B se encuentra en 30 a 50% de los casos, si bien un bajo porcentaje de casos infección aguda desarrollará enfermedad crónica⁴⁶. Uno de los factores principales que determinan la progresión a cronicidad, es la edad de adquisición del virus, siendo de hasta 90% en período perinatal, y 20 a 50% en menores de 5 años. Los portadores crónicos suelen ser asintomáticos, presentando exacerbaciones en 4,3% anual, caracterizadas por elevaciones bruscas de SGPT¹⁵. Nuestro estudio incluye un número escaso de pacientes, lo que no permite sacar conclusiones, aunque cabe destacar que el 100% de los pacientes en control presentaba alteración de pruebas hepáticas con valores promedio de 89,6 y 337,2 UI/L para SGOT y

SGPT, respectivamente, no encontrándose al momento del estudio pacientes con transaminasas normales pese a la fluctuación descrita en esta patología.

La incidencia de hemocromatosis en Chile no está del todo establecida. Los pacientes pueden presentarse poco sintomáticos con leve alteración de pruebas hepáticas, o en etapas avanzadas con cirrosis establecida y compromiso de órganos blanco. En un estudio realizado en EE.UU.⁴⁶, el 3,4% de los pacientes en control por alteración de pruebas hepáticas en rango leve a moderado correspondió a hemocromatosis. En población caucásica y chilena la mayor parte de los pacientes con hemocromatosis no tiene las mutaciones típicas del gen HFE, por lo que la biopsia se hace indispensable para el diagnóstico. Nuestra población presentó 20% de positividad para gen de hemocromatosis, y valores de aminotransferasas en rango moderado de elevación, concordante con lo descrito en la literatura. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio presentaba cirrosis establecida al momento del diagnóstico.

La hepatitis autoinmune es una entidad que puede aparecer tanto en niños como en adultos, asociada a hallazgos inmunológicos positivos, con presencia de anticuerpos circulantes e inmunoglobulinas elevadas¹⁷. Su presentación clínica es heterogénea y fluctuante, con un espectro que incluye pacientes asintomáticos con alteración leve de aminotransferasas, hasta hepatitis fulminante. Entre 25 a 30% de los pacientes se presenta con hepatitis aguda⁴⁷ y se caracteriza por elevación de aminotransferasas por sobre fosfatasa alcalina y GGT. El rango de elevación de transaminasas es amplio, presentándose habitualmente con marcadas elevaciones, lo que concuerda con nuestros hallazgos, donde observamos desde pacientes con transaminasas normales hasta elevaciones de SGPT de 3740 UI/L, con un promedio de 412 UI/L, siendo la patología con mayor elevación de SGPT de las descritas. El 23% de pacientes se presentó con hepatitis aguda, cifra similar a la descrita previamente. Destaca un 4% de pacientes con forma predominantemente colestásica, con valores de fosfatasa alcalina promedio de 1.368 UI/L y GGT 1.415 UI/L, descartándose en ellas otras causas de colestasia intra y extrahepática. Esta presentación de hepatitis autoinmune es inhabitual, si bien se han descrito hallazgos similares en otras series internacionales¹⁹. La hepatitis alcohólica requiere idealmente para su diagnóstico biopsia hepática, lo cual no es factible en la mayoría de los pacientes debido a las alteraciones de coagulación que hacen este procedimiento riesgoso, y la escasa disponibilidad de biopsia transyugular. Es por esto que se acepta el diagnóstico en base a antecedentes de ingesta alcohólica importante, cuadro clínico compatible, elevación de transaminasas con valores habitualmente menores a 10 veces el rango normal, y relación SGOT/SGPT

mayor de 2, con GGT con elevaciones marcadas. Se han descrito múltiples sistemas de puntaje (*scores*) que permiten evaluar la gravedad del cuadro al momento de ingreso, con valor pronóstico y, por lo tanto, permiten tomar decisiones terapéuticas^{21,22}. Los pacientes incluidos en nuestro estudio, corresponden en su totalidad a pacientes con hepatitis alcohólica grave, evaluada por *score* de Maddrey mayor de 32. Los valores de aminotransferasas se encuentran dentro del rango de lo descrito en la literatura internacional con valores máximos de 438 y 310 UI/L. En todos los pacientes con mediciones de GGT se encontraron niveles elevados, concordante con el antecedente de ingesta de OH. La relación SGOT/SGPT mayor de 2 se encontró en 76% de los pacientes, presentando el 100% de ellos valor de SGOT superior a SGPT, lo que apoya el diagnóstico de hepatitis alcohólica.

En conclusión, se describen los hallazgos frecuentes en un subgrupo de pacientes portadores de patologías hepáticas agudas y crónicas en control habitual, con énfasis en el patrón de las aminotransferasas. La interpretación adecuada de los patrones de alteración de estas enzimas en el contexto clínico adecuado, permitirá al clínico optimizar diagnóstico y tratamiento. La prevalencia de las distintas entidades es un factor a considerar al momento de interpretar estos valores y decidir conductas. Los hallazgos en nuestro estudio sugieren que el comportamiento de las transaminasas en la mayoría de las patologías sigue el patrón descrito a nivel internacional, existiendo diferencias leves en algunas patologías, sin embargo, el bajo número de pacientes en algunos subgrupos no permite sacar conclusiones al respecto.

Estudios a futuro con un mayor número de pacientes permitirán definir si estas diferencias se mantienen, lo que podría sugerir influencia genética y orientar tratamientos dirigidos a la población chilena.

Resumen

Antecedentes: El estudio de la bioquímica hepática es una herramienta útil en la práctica clínica para identificar ciertos patrones que orientan a determinadas patologías. **Objetivos:** Realizar un análisis descriptivo en población chilena del comportamiento de las pruebas hepáticas en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas frecuentes y compararlas con lo reportado en literatura internacional. **Material y Método:** Estudio prospectivo realizado en pacientes mayores de 18 años en control en los centros de gastroenterología de la Pontificia Universidad Católica y la Posta Central, entre los años 2005 y 2009. Se realizaron análisis de pruebas hepáticas completas en al menos una ocasión. **Resultados:** Se evalúan

Artículo Original

348 pacientes que se desglosan según patología en 49 esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), 28 cirrosis biliar primaria (CBP), 74 hepatitis autoinmune (HAI), 10 hemocromatosis, 147 hepatitis crónica C (HVC), 5 hepatitis crónica B (HVB) y 34 hepatitis alcohólica grave. Los niveles de aminotransferasas pirúvica (SGPT) y oxaloacética (SGOT) promedio fueron: EHNA 89,9 y 62,7 UI/L, CBP 105,5 y 96 UI/L; HAI 412 y 360 UI/L; Hemocromatosis 106 y 75,9 UI/L, HCV 178 y 166 UI/L, HVB 337,2 y 89,6 UI/L y en

hepatitis OH 67 y 168 UI/L. Los niveles de Fosfatasas Alcalinas en CBP promedio fueron 518 UI/L, con máximo 2.206. **Conclusiones:** Se describen las alteraciones de transaminasas en un subgrupo de pacientes portadores de patología hepática conocida. Estudios futuros permitirán determinar si existen diferencias sustanciales en población chilena con respecto a lo descrito en otras poblaciones.

Palabras clave: Pruebas hepáticas, enfermedades hepáticas, población chilena.

Referencias

- 1.- Giannini E, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.
- 2.- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
- 3.- Daniel S. Prat, Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9 th ed. Liver Chemistry and Function Tests. Chapter 73; 1227-36.
- 4.- Selinger MJ, Matloff DS, Kaplan MM. Gamma-Glutamyl transpeptidase activity in liver disease: serum elevation is independent of hepatic GGTP activity. *Clin Chim Acta* 1982; 125: 283-90.
- 5.- Goldberg DM. Structural, functional and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 12: 1-58.
- 6.- Berk PD, Noyer C. Clinical chemistry and physiology of bilirubin. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 346-55.
- 7.- Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 195-204.
- 8.- Rozen P, Korn RJ, Zimmerman HJ. Computer analysis of liver function tests and their interrelationships in 347 cases of viral hepatitis. *Isr J Med Sci* 1970; 6: 67-79.
- 9.- Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.
- 10.- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
- 11.- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009; 29: 82-2.
- 12.- Araya V, Valera JM, Contreras J, Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, et al. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1092-8.
- 13.- Poniachik J, Mancilla C, Contreras J, Csendes A, Smok G, Cavada G, et al. Obesidad: factor de riesgo para esteatohepatitis y fibrosis hepática. *Rev Med Chile* 2002; 130: 731-6.
- 14.- Soza A, Arrese M, González R, Álvarez M, Pérez RM, Cortés P, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004; 3: 146-51.
- 15.- Kumar M, Chauhan R, Gupta N, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected patients. *Gastroenterology* 2009; 136: 1272-80. Epub 2009 Jan 16.
- 16.- Tavill AS, American Association for the Study of Liver Disease; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321-8.
- 17.- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A K, Cancado E L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 18.- Czaja A, Freese D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
- 19.- Malik TA, Saeed S. Autoimmune hepatitis: a review. *J Pak Med Assoc* 2010; 60: 381-7.
- 20.- Valera JM, Hurtado C, Poniachik J, Abumohor P, Brahm J. Estudio de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico y con hepatopatías autoinmunes. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 8-11.
- 21.- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FLJ, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
- 22.- Ceccanti M, Attili A, Balducci G, Attilia F, Giacomelli S, Rotondo C, et al. Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 833-41.
- 23.- Orellana I, Valera JM, Lu CH, Poniachik J, Berger Z, Latorre R, et al. Colangitis esclerosante primaria: revisión de 12 años en dos centros de referencia. *Rev Med Chile* 2005; 133: 776-80.
- 24.- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
- 25.- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
- 26.- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308.
- 27.- Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: *J*

- pathogenesis and approaches to treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 25: 118-30
- 28.- Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Saggiocca L, Fargion S, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 585-98.
- 29.- Nazal L, Riquelme A, Solís N, Pizarro M, Escalona A, Burotto M, et al. Hypoadiponectinemia and its association with liver fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2010; Enero [publicación electrónica en avance].
- 30.- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
- 31.- Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1148-53.
- 32.- Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 47-53.
- 33.- Valera JM, Smok G, Poniachik J, Oksenberg D, Silva G, Ferrario B, et al. Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia. *Rev Med Chile* 2006; 134: 469-74.
- 34.- Brahm J, Chesta J, Smok G, Latorre R, Antezana C, Velasco M. Cirrosis biliar primaria. Experiencia en 33 casos consecutivos. *Rev Med Chile* 1990; 118: 1344-9.
- 35.- Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.
- 36.- Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; 9: 84-100.
- 37.- Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 239-45.
- 38.- Covarrubias C, Chianale J, Aldunce M. Detection of antibody to hepatitis C virus in Chilean blood donors, patient with chronic liver disease and high risk subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: A577.
- 39.- González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Álvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 2005; 4: 127-30.
- 40.- Muñoz G, Velasco M, Thiers V, Hurtado C, Brahm J, Larrondo-Lillo M, et al. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus in blood donors and in patients with chronic liver disease and hepatocarcinoma in a Chilean population. *Rev Med Chile* 1998; 126: 1035-42.
- 41.- Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 639-44.
- 42.- Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-6.
- 43.- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-22.
- 44.- Venegas M, Muñoz G, Hurtado C, Álvarez L, Velasco M, Villanueva R, et al. Prevalence of hepatitis B virus genotypes in chronic carriers in Santiago, Chile. *Arch Virol* 2008; 153: 2129-32.
- 45.- Velasco M, Katz R, Puelma E, Brahm J, González M, Donoso S. Prospective study of chronic asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Rev Med Chil* 1984; 112: 115-20.
- 46.- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
- 47.- Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004; 97: 407-12.