

República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Hospital Central de las Fuerzas Armadas

Residencia de Gastroenterología

ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS POR CAUSAS EXTRAHEPÁTICAS EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS, AGOSTO  
2018-MARZO 2019



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

**MAGISTER EN GASTROENTEROLOGIA**

Sustentante:

Dra. Doris Dannia Mejía García

Asesores:

**Dra. Yeisa Lugo Mejía (Asesora Clínica)**

**Dra. Claridania Rodriguez (Asesora Metodológica)**

Los conceptos emitidos en la presente tesis  
son de exclusiva responsabilidad de la  
sustentante.

DISTRITO NACIONAL

ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS POR CAUSAS EXTRAHEPÁTICAS EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS, AGOSTO  
2018-MARZO 2019

# CONTENIDO

## AGRADECIMIENTO

## DEDICATORIA

## RESUMEN

## SUMMARY

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Antecedentes .....	1
1.2 Justificación.....	4
<b>II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>6</b>
<b>III OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
III.1. General .....	8
III.2. Específicos .....	8
<b>IV. MARCO TEORICO</b> .....	<b>9</b>
IV.1. Hígado .....	9
IV.1.1 Anatomía macroscópica .....	9
IV.1.2 Anatomía microscópica.....	10
IV.1.3. Funciones metabólicas del hígado .....	10
IV.1.3.1Metabolismo de la bilirrubina .....	10
IV.1.3.2 Metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas.....	12
IV.1.3.3 Metabolismo de los hidratos de carbono .....	13
IV.1.3.4 Metabolismo de los lípidos .....	14
IV.1.3.5 Metabolismo de los fármacos .....	15
IV.1.3.6 Función fagocitaria del hígado.....	15
IV.2. Pruebas de función hepática .....	16
IV.2.1. Alanina aminotransferasa (ALT) .....	16
IV.2.2. Aspartato aminotransferasa (AST) .....	17
IV.2.3. Enzimas de colestasis .....	19
IV.2.4. La bilirrubina .....	19
IV.2.5. El tiempo de protrombina.....	19
IV.2.6. La albúmina .....	20

IV.3. Alteración de las transaminasas .....	20
IV.3.1. Concepto de hipertransaminasemia .....	21
IV.4. Evaluación del paciente con alteración de las aminotransferasas .....	22
IV.4.1 Patrón de alteración de las transaminasas .....	22
IV.4.2. Historia clínica .....	23
IV.4.2.1 La edad y sexo del enfermo. ....	23
IV.4.2.2. Hábitos tóxicos y/o conductas de riesgo.....	23
IV.4.2.3. Profesión u ocupación. ....	23
IV.4.2.4. Antecedentes médico-quirúrgicos.....	24
IV.4.2.5. Fármacos.....	24
IV.4.3. Síntomas asociados. ....	25
IV.4.4. Exploración física.....	25
IV.4.5. Pruebas complementarias .....	28
IV.5. Causas extra hepáticas de elevación de las aminotransferasas.....	32
IV.5.1. Enfermedades críticas .....	32
IV.5.1.1. Hepatitis isquémica o hipóxica. ....	33
IV.5.1.2. La insuficiencia cardíaca (IC) .....	35
IV.5.2. Embarazo .....	36
IV.5.3. Golpe de calor .....	37
IV.5.4. Rabdomiolisis .....	38
IV.5.5. Otras Miopatías .....	39
IV.5.6. Enfermedad celíaca .....	39
IV.5.6. Fibrosis quística .....	39
IV.5.7. Hiper-/hipotiroidismo .....	40
IV.5.8. Macrotransaminasemia.....	40
IV.5.9. Dengue .....	40
IV.6. Otras patologías:.....	41
IV.7. Consumo de fármaco.....	41
IV.7.1. Fármacos Analgésicos.....	45
IV.7.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos.....	45
IV.7.1.2. Los inhibidores selectivos de la COX-2 .....	47

IV.7.1.3 El paracetamol.....	47
IV.7.2. Fármacos Antimicrobianos .....	49
IV.7.3. Fármacos antituberculosos.....	51
IV.7.4. Farmacos antirretrovirales .....	52
IV.7.5. Fármacos Antidiabéticos.....	53
IV.7.6. Fármacos Hipolipemiantes .....	55
IV.7.7. Fármacos Cardiovasculares .....	56
IV.7.8. Fármacos psicótrpos.....	57
IV.7.9. Fármacos Antiepilépticos.....	59
IV.7.10. Otros fármacos .....	60
IV.8. Epidemiologia .....	60
IV.9. Tratamiento.....	61
<b>V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....</b>	<b>62</b>
<b>VI. MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>65</b>
VI.1. Tipo de estudio .....	65
VI.2. Demarcación geográfica .....	65
VI.3. Universo.....	65
VI.4. Muestra.....	65
VI.5. Criterios .....	65
VI.5.1. Criterios de inclusión.....	65
VI.5.2 Criterios de exclusión.....	66
VI.6. Instrumento de recolección de datos .....	66
VI.7 Procedimiento .....	66
<b>VII. RESULTADOS. ....</b>	<b>67</b>
<b>VIII. DICUSION .....</b>	<b>81</b>
<b>IX CONCLUSIONES .....</b>	<b>83</b>
<b>XI. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>84</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>91</b>
IX.1. Cronograma.....	91
IX.2. Instrumento de recolección de los datos.....	92
IX.3. Costos y recursos .....	94

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, que es el que permite cada logro en mi vida, a quien debo todo lo que soy y lo que he alcanzado.

A mi familia, a mi esposo, mi hijo, mis padres, mis hermanos, suegros y demás familiares por su apoyo incondicional, durante todos estos años y durante la realización de esta investigación, por entender y soportar todas mis ausencias.

Al hospital Central de las Fuerzas Armadas

Al Hospital Oncológico Dr. Heriberto Pieter especialmente al Servicio de Gastroenterología,

A mis profesores, a mis asesoras y al servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas

A mis amigos y compañeros de la residencia

A mis pacientes por haber sido instrumento de aprendizaje durante el tiempo de mi formación y durante la realización de esta investigación.

## **DEDICATORIA**

A mi familia, en especial a mi hijo Afniel Ezequiel Núñez, por ser mi estímulo, por motivarme cada día a dar lo mejor de mí, por soportar mis ausencias durante esta investigación. Esperando que esta sirva de motivación a lo largo de su vida.

## RESUMEN

Las transaminasas o aminotransferasas son enzimas celulares cuya función es la de catalizar la transferencia de grupos amino para producir ácido oxalacético y ácido pirúvico. La AST se localiza principalmente en el hígado, miocardio, riñón, encéfalo y musculatura esquelética; la ALT está presente en el hígado más que en los demás órganos. La medición en sangre de ambas enzimas es un indicador sensible de la integridad de muchos tejidos, en particular de las células hepáticas.

Se realiza estudio sobre las causas extrahepáticas de elevación de las transaminasas, en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, agosto 2018 -marzo 2019, un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal, a través de un cuestionario, a todos los pacientes con elevación de las transaminasas sin causa hepática.

Se encontraron los siguientes resultados: el sexo predominante fue el sexo masculino, 58 por ciento. El rango de edad más afectado fue de 36-55 años con un 45 por ciento. El rango militar más frecuente fue el grupo de los alistados con un 33 por ciento. El 33 por ciento no presentó síntomas, y los más frecuentes fueron la fiebre y el dolor abdominal con un 15 por ciento. El antecedente patológico más frecuente fue la Hipertensión Arterial en un 24 por ciento, el 39 por ciento no se encontró antecedente patológico.

El hábito tóxico más frecuente fue el alcohol en un 33 por ciento. Las enfermedades extrahepáticas relacionadas fueron Síndrome coronario Agudo en un 6 por ciento, Insuficiencia Cardíaca 6 por ciento, Pancreatitis 12 por ciento, Golpe de calor 9 por ciento y en 24 por ciento de los pacientes no se encontró una enfermedad. Los medicamentos más encontrados fueron los AINES en un 21 por ciento, seguido por el Acetaminofén en un 15 por ciento. La mayoría de los pacientes tuvo menos de 5 veces el límite superior de la ALT y AST respectivamente, un 70 y 64 por ciento. El tratamiento usado con mayor frecuencia fue la Silimarina en un 49 por ciento.

## **SUMMARY**

Transaminases or aminotransferases: Are cellular enzymes whose function is to catalyze the transfer of amino groups to produce oxalacetic acid and pyruvic acid. The AST is located mainly in the liver, myocardium, kidney, encephalon and skeletal muscles; ALT is present in the liver more than in the other organs. The measurement in blood of both enzymes is a sensitive liver integrity of many tissues, in particular liver cells.

A study was carried out on the extrahepatic causes of elevation of transaminases, in the Central Hospital of the Armed Forces, August 2018 - March 2019, a descriptive, prospective cross-sectional study, through a questionnaire, to all patients with elevation of transaminases without hepatic cause.

The following results were found: the predominant sex was male, 58 percent. The most affected age range was 36-55 years with 45 percent. The most frequent military rank was the group of the enlisted with 33 percent. 33 percent had no symptoms, and the most frequent were fever and abdominal pain with 15 percent. The most frequent pathological antecedent was arterial hypertension in a 24 percent, the 39 percent did not find pathological antecedent.

The most common toxic habit was alcohol by 33 percent. The related extrahepatic diseases were Acute Coronary Syndrome in 6 percent, Heart Failure in 6 percent, Pancreatitis in 12 percent, Heat Blow in 9 percent and in 24 percent of patients no disease was found. The most commonly found medications were NSAIDs by 21 percent, followed by Acetaminophen by 15 percent. The majority of patients had less than 5 times the upper limit of ALT and AST respectively, 70 and 64 percent. The most frequently used treatment was Silymarin by 49 percent.

## 1. INTRODUCCIÓN

### I.1. Antecedentes

En un estudio realizado por Clark JM *et al.* sobre la prevalencia y etiología de niveles elevados de aminotransferasas en Estados Unidos, 2014, se analizaron los datos en adultos de 17 años y de más edad (N = 15,676) de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (1988-1994).

Los participantes fueron clasificados con niveles elevados de aminotransferasas, cuando la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) se elevó por encima de lo normal. La prevalencia de elevación aminotransferasas en los Estados Unidos fue del 7,9 por ciento. La elevación aminotransferasas fue más común en hombres que en las mujeres (9,3 por ciento vs 6,6 por ciento,  $p = 0,002$ ), en los mexicano-americanos (14,9%) y los negros no hispanos (8.1 por ciento) en comparación con los blancos no hispanos (7,1 por ciento,  $p < 0,001$ ). La elevación de aminotransferasas era inexplicable en la mayoría (69,0 por ciento). Tanto en hombres como mujeres, la elevación inexplicable de aminotransferasas se asoció significativamente con mayor índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, triglicéridos, insulina en ayunas, y la disminución de HDL; y con la Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial elevada en las mujeres. La elevación de aminotransferasas era común en los Estados Unidos, y la mayoría no pudo ser explicada por el consumo de alcohol, hepatitis viral o hemocromatosis. La elevación inexplicable de aminotransferasas está fuertemente asociada con la obesidad y otras características del síndrome metabólico. <sup>1</sup>

En un estudio realizado por Alba Y. Jiménez Hernández *et al.* sobre caracterización de la función hepática en un grupo de pacientes con dengue en el departamento del Meta. Bogotá, Colombia. Se ingresaron 32 pacientes que presentaban sintomatología compatible con dengue y la serología IgM positiva anti-dengue. Dengue hemorrágico: 13 (35 por ciento). Dengue clásico: 19 (51%). No dengue por serología negativa: 5 (14 por ciento) 18 (56 por ciento) femenino y 14 (44 por ciento) masculino. Los síntomas más frecuentemente hallados fueron fiebre 32 (100 por ciento), cefalea (75 por ciento), vómito 22 (69 por ciento). Manifestaciones hemorrágicas 4 (13 por ciento). No hubo síntomas de enfermedad hepática. El patrón

de laboratorio de función hepática mostró: Bilirrubina total media: 0.56 mg/dl. Bilirrubina directa media: 0.27, Bilirrubina indirecta: Media: 0.31 mg/dl Transaminasas AST: media: 165 U/L, ALT: media: 157. Fosfatasa alcalina: media: 300.

Las conclusiones fueron las siguientes: La trombocitopenia, la elevación de transaminasas y la hemoconcentración fueron los parámetros de laboratorio más alterados, La AST se encontró alterada con valores mayores de 100 U/l en 83 por ciento de los pacientes con dengue hemorrágico, sin embargo su VPP para diferenciar dengue clásico de hemorrágico fue de 38,9 por ciento, Existen alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas en el grupo de pacientes analizados y son más frecuentes en pacientes con dengue con características hemorrágicas.<sup>2</sup>

En un estudio realizado por Lobstein S. *et al.* sobre prevalencia, etiología y las comorbilidades asociadas de aminotransferasas elevadas en una cohorte alemana de pacientes de cirugía ortopédica. La prevalencia de la hepatitis B y C fue baja (HBs-Ag positivo: 0,41 por ciento, anti-VHC positivos: 0 por ciento). De los 960 pacientes sin evidencia de la hepatitis viral y aminotransferasas los valores disponibles 108 casos (11,3 por ciento) mostraron elevados de ALT, 67 personas (7 por ciento) elevados de AST y 125 pacientes (13 por ciento) mostraron elevación de una o ambas de las aminotransferasas. Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas tenían una mayor prevalencia de hipertensión (73,6 vs. 57,2 por ciento), la cardiopatía isquémica crónica (CIHDE) (30,4 vs. 15,6 por ciento), hiperlipidemia (30,4 vs. 14,8 por ciento) y la hiperuricemia (36 vs. 23,6 por ciento). La Diabetes mellitus tipo 2 tiende a ser más frecuente en pacientes con enzimas hepáticas elevadas, los individuos con aminotransferasas elevadas presentan un IMC medio de (28,7 kg/m<sup>2</sup> vs. 27,5 kg/m<sup>2</sup>).<sup>3</sup>

Otro estudio publicado en el 2014 por Nagata J. *et al.* Asociación de enzimas hepáticas elevadas con Anorexia nerviosa en adolescentes hospitalizados, realizado con 356 pacientes, publica los siguientes resultados: El 89.0 por ciento fueron de 16-18 años, 37.0 por ciento presento elevación de las enzimas hepáticas al ingreso y en el 41.1 por ciento en cualquier momento durante la hospitalización.

Un menor porcentaje de IMC y sexo masculino se asociaron significativamente con las probabilidades de aumento de las enzimas hepáticas en el ingreso. Las calorías iniciales prescritas más altas se asociaron con probabilidades de aumento de las enzimas hepáticas después del ingreso. Concluyen en este estudio que el grado de malnutrición y el sexo masculino predijeron un aumento de las enzimas hepáticas en el ingreso, pero las calorías prescritas iniciales también pueden asociarse con un aumento de las enzimas hepáticas después del ingreso en una pequeña proporción de pacientes. <sup>4</sup>

Guevara G. *et al.* Realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo en el Instituto Nacional Cardiovascular-INCOR, entre los meses de Diciembre 2012 y Mayo 2013. Un total de 25 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de la edad fue 65 años y 22 pacientes (88 por ciento) fueron de sexo masculino. La mayoría presentó signos de falla cardiaca izquierda (congestión pulmonar en 64 por ciento), seguido de signos de falla cardiaca derecha (edema periférico y ascitis en 52 por ciento) y signos de hipoperfusión (36 por ciento). La etiología más frecuente de la falla cardiaca fue la no isquémica (48 por ciento). A su ingreso, 20 pacientes (80 por ciento) presentaron un cuadro de falla cardiaca crónica agudamente descompensada, mientras que en 5 pacientes (20 por ciento) se trató de una falla cardiaca aguda de *novo* por Infarto de miocardio agudo. Encontraron que el 56 por ciento tuvo alteración del valor de la bilirrubina total (BT) por encima del límite normal; el 36 por ciento tuvo elevación de la Alanino amino transferasa (ALT), concluyen que las alteraciones de la función hepática son frecuentes en estos pacientes y que se asocian a peor pronóstico.<sup>5</sup>

Florián J, realizo su tesis sobre las Alteraciones De Aminotransferasas En Pacientes De Medicina Interna, Hospital Docente Padre Billini, Enero-Abril 2016, con los siguientes resultados: El sexo mas frecuente fue el femenino con un 56 por ciento, La elevación leve de las aminotransferasas se evidencia en 59% de los casos, la elevación moderada se ve 26%, mientras que la minoría la representa la elevación severa al 15 % de los casos. El rango de edad más frecuente es entre los 36-55 años en un 56%

El sobrepeso se encontró en el 39%. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron síntomas no hepáticos un 12%.

En lo que corresponde a los antecedentes personales patológicos el más frecuente es hipertensión arterial un 26%. El consumo de alcohol el hábito tóxico fue encontrado en un 24 por ciento de los casos. Las causas extrahepáticas de alteración de las aminotransferasas se muestran como las más frecuentes en este estudio con un 31 por ciento.<sup>6</sup>

## 1.2. Justificación

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla en el organismo. Las transaminasas o aminotransferasas, concretamente la aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y la alanino aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (GPT), son enzimas celulares cuya función es la de catalizar la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o de la alanina al ácido acetoglutárico para producir ácido oxalacético y ácido pirúvico respectivamente.

La GOT se localiza principalmente en el hígado, miocardio, riñón, encéfalo y musculatura esquelética; la TGP está presente en concentraciones mucho más elevadas en el hígado que en los demás órganos. La medición en sangre de ambas enzimas es un indicador sensible de la integridad de muchos tejidos, en particular de las células hepáticas, coadyuvando en el diagnóstico etiológico y en la implementación de las medidas terapéuticas específicas. La elevación de aminotransferasas no siempre indica daño hepático. Se considera que la ALT es mucho más específica del hígado, en tanto que las elevaciones de AST pueden encontrarse frecuentemente en enfermedades musculares o en el infarto miocárdico.

Se estima que del 1 al 9 por ciento de las personas asintomáticas presentan niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre usando los sistemas diagnósticos estandarizados. Al respecto, un estudio realizado en USA demostró que el 8,9% de la población escrutada presentó elevación de los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) en sangre.

En la práctica médica, aún para médicos experimentados, resulta difícil evaluar y decidir la conducta a seguir frente a personas aparentemente sanas a las cuales se

les ha detectado niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre, una evaluación más profunda de estos casos implica un aumento de los riesgos y de los costos, sobre todo al realizar procedimientos invasivos tales como la biopsia hepática.<sup>7</sup>

La importancia de realizar este estudio radica, en que el hallazgo de niveles elevados de aminotransferasas, es motivo frecuente de consulta e interconsulta en el servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, siendo necesario conocer el amplio espectro de las diferentes enfermedades que pueden elevar las aminotransferasas, tomando en cuenta que se asocian a peor pronóstico en muchos de los casos.

Este estudio se realiza esperando aportar información que facilite el estudio de esos pacientes, para que se preste más atención a los resultados de las transaminasas como predictores de mal pronóstico en diferentes patologías extra hepáticas, así como también motivar el control periódico de dichas pruebas durante el tratamiento con diversos fármacos para así motivar a los médicos de otras especialidades la adecuada investigación de estos casos y referir estas personas a médicos gastroenterólogos.

## II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las transaminasas, también llamadas aminotransferasas, son enzimas hepáticas, cuyos niveles en plasma ofrecen una medición del ciclo metabólico o la lesión del hepatocito. Los niveles circulantes de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) están elevados en la mayor parte de las enfermedades hepáticas y el grado de actividad de las transaminasas observado en plasma refleja de modo aproximado la actividad del proceso de la enfermedad en curso.<sup>8,9</sup>

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 por ciento de los análisis rutinarios realizados.<sup>10</sup>

En el ámbito hospitalario, las anomalías de la función hepática suelen tener connotaciones distintas y, a menudo, aparecen en el contexto de condiciones fisiológicas, así como también en enfermedades sistémicas.

En los pacientes con elevación de las transaminasas sin etiología identificada, cuyos niveles de aminotransferasas son menores del doble de lo normal y en quienes no hay una sospecha firme de hepatopatía, es más recomendable su vigilancia clínica y de laboratorio; sin embargo, si los niveles enzimáticos se encuentran persistentemente al doble de lo normal por un lapso de seis meses, debe valorarse la realización de una biopsia hepática.

La enfermedad hepática crónica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos. Aunque a menudo se utiliza para detectar enfermedades del hígado, la prevalencia y la etiología de la elevación de las aminotransferasas son desconocidas.

Las hepatitis víricas suponen la causa más frecuente de elevación de aminotransferasas, constituyendo más del 90 por ciento de los casos de hepatitis aguda, cuando la elevación es 10 o más veces el límite superior de referencia, aunque deben investigarse otras causas. Por el contrario, si la elevación es leve o moderada, inferior a 10 veces el límite superior de la normalidad, es más sugestiva de una lesión hepática crónica.<sup>11</sup>

Por otra parte, existen otra serie de causas que provocan un incremento en las aminotransferasas entre las que se encuentran el alcohol, alteraciones metabólicas, tóxicas, autoinmunes, infecciosas, colestáticas, endocrinológicas, etc., muchas de las cuales pueden responder a un tratamiento específico y/o sintomático.

La elevación de las aminotransferasas puede ser el único dato que oriente sobre la presencia de una hepatopatía en un paciente asintomático; pero este hallazgo no informar del todo sobre la etiología o gravedad de la enfermedad. Por otra parte, se debe tener en cuenta que las aminotransferasas se incluyen en la actualidad en cualquier batería analítica que se solicita de forma rutinaria por el motivo que fuere, en el ámbito hospitalario, en mucho de los casos sin que exista una sospecha previa de hepatopatía.

También, como cualquier prueba analítica, la determinación de las aminotransferasas puede ser reportada de manera errada atendiendo al método analítico, definición del rango de normalidad, etc. provocando así falsas sospechas al momento de la medición.<sup>12</sup>

Ante lo previamente expuesto surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las causas extrahepáticas de elevación de las transaminasas en pacientes del Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-marzo 2019?

### **III OBJETIVOS**

#### **III.1. General**

Determinar las causas extrahepáticas de elevación de las transaminasas en pacientes del hospital central de las fuerzas Armadas durante el periodo Agosto 2018- Abril 2019

#### **III.2. Específicos**

- Señalar el sexo
  - Identificar la edad.
  - Identificar el rango
  - Identificar los antecedentes personales
  - Señalar antecedentes medicamentosos.
  - Verificar hábitos tóxicos de los pacientes.
  - Identificar las causas extrahepáticas de elevación de las transaminasas
  - Correlacionar las causas con el grado de elevación de las transaminasas
- Señalar el nivel de elevación de las transaminasas
  - Identificar el tratamiento utilizado

## **IV. MARCO TEORICO**

### **IV.1. Hígado**

#### **IV.1.1 Anatomía macroscópica**

El hígado, la víscera de mayor tamaño del organismo, pesa en el adulto unos 1500 gr. Ocupa una posición fundamental, pues se halla interpuesto entre la corriente sanguínea que proviene del intestino y el resto del organismo. La mayor parte del hígado se aloja debajo de la cúpula diafragmática derecha. Su cara anterior está protegida por las últimas costillas, y su borde anterior aflora por debajo del reborde costal. Separada por el diafragma, su cara superior está en relación con la pleura y el pulmón derecho; su cara inferior se relaciona con el colon derecho, el duodeno y el páncreas, y su cara posterior, con el riñón derecho.

Está dividido en dos lóbulos, derecho e izquierdo, delimitados por la dicotomía en el hilio hepático de los vasos aferentes (vena porta y arteria hepática). Visto por su cara inferior, se distinguen otros dos lóbulos de menor tamaño, el lóbulo caudado y el lóbulo cuadrado. Toda su superficie está recubierta por una doble membrana fibrosa, el peritoneo visceral y la cápsula de Glisson.<sup>11,13</sup>

La vascularización se realiza a través de la vena porta y la arteria hepática. La vena porta proporciona entre el 65 por ciento y el 85 por ciento de la sangre que llega al hígado, con una concentración de oxígeno algo inferior a la de la sangre arterial, pero muy superior a la de la sangre venosa. Por ello, la oxigenación de las células hepáticas depende en un 50 por ciento del sistema portal. El 50 por ciento restante depende de la arteria hepática, que proporciona al hígado entre el 20 por ciento y el 35 por ciento de la sangre que llega al hígado.

La sangre portal procede del bazo y del intestino, y la sangre arterial, del tronco celíaco. Estos grandes vasos penetran en el hígado por el hilio hepático, donde cada uno de ellos se divide en dos ramas, derecha e izquierda, destinadas a la irrigación de ambos lóbulos, en cuyo interior se produce una dicotomía sucesiva en ramas cada vez más pequeñas que terminan en una red vascular común, el sinusoides hepático.

El drenaje venoso se lleva a cabo por las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior, cerca del punto de entrada de esta en la aurícula derecha.

La anatomía vascular arterial y venosa permite reconocer la existencia de ocho segmentos (de gran interés en cirugía hepática).

El segmento I corresponde al lóbulo de Spiegel; los segmentos II y III, al lóbulo izquierdo; el IV, al lóbulo caudado, y los segmentos V-VIII, al lóbulo derecho. En el hilio hepático se halla la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo, que forman el conducto hepático común. Los vasos linfáticos intrahepáticos terminan en ganglios del hilio y abocan luego al conducto torácico.<sup>13</sup>

#### IV.1.2 Anatomía microscópica

La unidad microscópica clásica del hígado es el lobulillo hepático, concepto introducido por Kiernan (1833) a partir del estudio del hígado de cerdo. Cada lobulillo tiene un aspecto piriforme, en cuyo centro se dispone la vena central del lobulillo, tributaria de las venas suprahepáticas, y en su periferia los espacios porta, que contienen las ramas portal y arterial, y el conducto biliar. Entre ambos sistemas vasculares se extienden las columnas o trabéculas de células hepáticas y los sinusoides intercelulares. Desde los espacios porta, las ramas terminales de la vena porta y de la arteria hepática envían la sangre hacia los sinusoides, de los cuales pasa a las venas centrolobulillares debido al gradiente tensional entre ambos territorios.

La masa hepática total está formada por el conjunto de estas unidades estructurales.

La unidad estructural y funcional es el ácino centrado por un espacio porta, con una rama portal y una arterial, que aportan sangre a los sinusoides de distintos lobulillos, con las venas centrolobulillares dispuestas en la periferia.<sup>13</sup>

#### IV.1.3. Funciones metabólicas del hígado

##### IV.1.3.1 Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es un tetrapirrol lineal liposoluble que procede del metabolismo del hem. El 85 por ciento proviene de la hemoglobina de los hematíes circulantes maduros, destruidos en el sistema reticulohistiocitario. En la conversión del hem de la hemoglobina en bilirrubina intervienen dos enzimas. La hemooxigenasa microsomal

convierte el hem en biliverdina y la reductasacitosólica reduce esta última en bilirrubina. La globina y el hierro de la hemoglobina se eliminan cuando la primera pasa a la circulación sanguínea, y el segundo, al hígado en forma de depósito. El 15% de la bilirrubina restante procede del catabolismo de hemoproteínas tisulares, como mioglobina, catalasas y citocromos, en particular el citocromo P450, y de la destrucción en la médula ósea de hematíes inmaduros.

Una vez formada, la bilirrubina pasa a la circulación sanguínea, se une a la albúmina y es *transportada* hasta el polo sinusoidal de la célula hepática, con lo que se evita su entrada en los tejidos. En la célula hepática, la bilirrubina se desprende de la albúmina y pasa a su interior por la acción de dos proteínas citoplasmáticas, Y (ligandina) y Z. Aunque ambas captan la bilirrubina, la proteína Y actúa preferentemente si la concentración plasmática es normal, y la Z, cuando existe hiperbilirrubinemia.

La captación de la bilirrubina es independiente de su conjugación. La bilirrubina se conjuga en el retículo endoplásmico y se transforma en glucurónido de bilirrubina.

Esta esterificación se realiza gracias a la transferencia de glucurónido procedente de ácido uridindifosfato- glucurónido (UDPGA) a la bilirrubina, en presencia de una enzima, la glucuroniltransferasa, que actúa como catalizador.<sup>12,13</sup>

En el hombre, el principal pigmento biliar que se encuentra en la bilis es el diglucurónido de bilirrubina que se forma secuencialmente a partir del monoglucurónido, reacción catalizada igualmente por la glucuroniltransferasa.

De esta forma, la bilirrubina libre o no conjugada, sustancia tóxica y liposoluble, se transforma, al conjugarse, en un producto atóxico y soluble en agua, capaz de ser eliminado por la bilis. Una vez convertida en un pigmento hidrosoluble, la bilirrubina es *excretada* de la célula hepática al canalículo biliar para formar parte de la bilis.

Los hepatocitos elaboran bilis mediante un proceso de filtración osmótica que incluye los siguientes pasos: a) se produce el transporte transcelular activo de los aniones; b) las cargas negativas de las uniones estrechas impiden la difusión retrógrada de los aniones; c) los cationes como el sodio siguen pasivamente a través de las uniones estrechas, y d) el agua sigue pasivamente de forma transcelular o paracelular para mantener la bilis isotónica.

La bilirrubina excretada por la bilis alcanza el intestino por las vías biliares. En su interior, la bilirrubina conjugada se transforma *de novo* en bilirrubina libre, la cual es absorbida por la mucosa enteral y, mediante un mecanismo de difusión pasiva, alcanza el sistema venoso portal, llega al hígado y es reexcretada por la bilis. De esta forma se establece la circulación enterohepática de la bilirrubina.

Parte de la fracción conjugada se transforma por la acción de las bacterias intestinales en estercobilinógeno, el cual es, en parte, reabsorbido por el colon, pasa a la circulación general y es reexcretado por el hígado a la bilis. La circulación enterohepática de la bilirrubina y la del estercobilinógeno son muy escasas. Diariamente se eliminan por las heces 100- 200 mg del último. Una cantidad muy pequeña, que no puede ser reexcretada por el hígado normal, es eliminada por la orina en forma de urobilinógeno (menos de 4 mg/día).

Estas dos sustancias son oxidadas hasta formar productos químicamente iguales, la urobilina y la estercobilina.<sup>12</sup>

#### IV.1.3.2 Metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas

En condiciones normales, el hígado cataboliza más de la mitad de los aminoácidos exógenos, procedentes de la hidrólisis de las proteínas y de los péptidos alimentarios, que se transforman en urea. Otra fracción de aminoácidos exógenos es utilizada por el hígado para sintetizar proteínas, y el resto pasa a la circulación general para difundirse rápidamente en el espacio extracelular y facilitar su captación por las células de los diferentes tejidos y sistemas de la economía.

El hígado constituye precisamente uno de los reservorios más importantes de aminoácidos libres; de este modo se asegura la síntesis de las proteínas que emplea para su propia estructura y función secretora, de las enzimas de membrana, cuya continua renovación permite regular numerosas reacciones metabólicas, y de todas las proteínas plasmáticas (albúmina sérica, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, glucoproteínas, transferrina, ceruloplasmina), excepto las inmunoglobulinas, que son sintetizadas por las células plasmáticas.

La proteína plasmática más abundante y mejor conocida es la albúmina. Su síntesis se produce en la célula hepática.

La secreción de la albúmina al plasma se efectúa por la acción contráctil del aparato microtubular de la célula, que dirige hacia la membrana sinusoidal las vesículas derivadas del aparato de Golgi que contienen albúmina. La producción diaria normal de albúmina sérica es de 11-14 g y su vida media, de 20-26 días.<sup>12,13</sup>

#### IV.1.3.3 Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado interviene de una forma directa en el metabolismo de los hidratos de carbono de tres formas: 1) retiene los azúcares procedentes de la alimentación y transforma la glucosa en glucógeno para poder almacenarla en el interior de la célula hepática (glucogenogénesis); 2) en ausencia de glucosa es capaz de transformar los aminoácidos y los lípidos en glucógeno (glucogenoneogénesis), y 3) puede despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y luego transformar esta en ácido pirúvico (glucólisis).

El papel del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono en el período de ayuno es diferente del de la fase posprandial. El ayuno determina una disminución de la secreción de insulina, por lo que la captación de glucosa dependiente de la insulina en el músculo, el tejido adiposo y el hígado cesa por completo.

Sin embargo, la del cerebro, las células sanguíneas y la médula renal debe continuar para satisfacer sus necesidades energéticas. Esta homeostasia de la glucosa se mantiene durante el ayuno gracias a que el hígado produce glucosa a medida que es utilizada por los tejidos.

En la fase postprandial, la glucosa procedente de la dieta se metaboliza y se distribuye por diferentes tejidos.

El 15 por ciento del total de la glucosa ingerida es utilizado por los tejidos adiposo y muscular, una cuarta parte pasa directamente al cerebro y a la médula renal, y el resto es captado por el hígado, donde se acumula en forma de glucógeno. Otros monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, son convertidos por el hígado en glucosa y, posteriormente, en glucógeno.<sup>13</sup>

#### IV.1.3.4 Metabolismo de los lípidos

La grasa ingerida, formada en su mayor parte por triglicéridos, es hidrolizada en la luz intestinal y los productos lipolíticos (ácidos grasos y monoglicéridos) y el colesterol, tanto exógeno (procedente de la dieta) como endógeno (procedente de la bilis y de la descamación epitelial intestinal), es solubilizado en el medio acuoso intestinal por las micelas formadas por las sales biliares, lo que facilita su absorción por la mucosa del intestino.

En la mucosa intestinal, los ácidos grasos absorbidos son transformados de nuevo en triglicéridos, y una parte del colesterol es esterificada. Estos lípidos insolubles son emulsionados en partículas estables, gracias a una envoltura mono molecular formada por fosfolípidos, apoproteínas y una pequeña parte de colesterol libre.<sup>11,12</sup>

Estas partículas, los quilomicrones, son segregadas en la linfa intestinal para su transporte a la circulación general durante los períodos postabsortivos.

Los triglicéridos exógenos transportados en los quilomicrones están destinados a los tejidos periféricos, sobre todo adiposo y muscular, corazón y grandes vasos, y glándula mamaria en períodos de lactancia.

El endotelio capilar de estos tejidos sintetiza una enzima, la lipoproteín-lipasa, que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones en la misma superficie capilar. Los ácidos grasos formados son incorporados por las células tisulares como fuente de energía o, en el caso del tejido adiposo, para regenerar triglicéridos y almacenarlos.

El hígado sintetiza ácidos grasos a partir de precursores hidrocarbonados. La lipogénesis en los hepatocitos depende de la autorregulación ejercida por la llegada al hígado de ácidos grasos, tanto exógenos como endógenos. Los ácidos grasos hepáticos se destinan a la oxidación como fuente de energía para el metabolismo celular, la esterificación del colesterol hepático, la síntesis de fosfolípidos y la síntesis de triglicéridos para su depósito y para su secreción al plasma en las prebetalipoproteínas o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).<sup>13</sup>

Si bien todas las células del organismo son capaces de sintetizar colesterol, el hígado y, en menor cuantía, el intestino son los órganos que producen la mayor parte.

El colesterol se forma a partir del acetato y es la enzima limitante en la cadena sintética es la hidroximetilglutaril- CoA-reductasa; esta enzima está sujeta a un servocontrol que depende, por una parte, de la cantidad de colesterol que llega al hígado procedente del intestino y, por otra, del colesterol endógeno captado por los hepatocitos. Asimismo, el colesterol es el único sustrato a partir del cual se forman los ácidos biliares, por lo que las necesidades de sales biliares modularán en parte la síntesis del colesterol. Además, puesto que la absorción del colesterol de la dieta depende de la presencia de sales biliares en la luz intestinal, estas controlan también de forma indirecta la síntesis de aquel al determinar la cantidad de colesterol intestinal que se absorbe y alcanza finalmente el hígado. <sup>12</sup>

#### IV.1.3.5 Metabolismo de los fármacos

Hay muchos factores que influyen en el metabolismo hepático de los fármacos, como edad, sexo, excreción biliar, circulación enterohepática, flora intestinal, estado nutricional y ciertas hormonas. Algunas sustancias, como el PAS, son capaces de inhibir la acción del sistema enzimático de la monoaminoxidasa al competir con el citocromo P450. Las enfermedades agudas o crónicas del hígado producen un descenso acusado de la actividad del sistema enzimático monoaminoxidasa por la destrucción de sus componentes, en particular del citocromo P450. Probablemente, los factores genéticos desempeñan un papel importante en las variaciones individuales del metabolismo de algunos fármacos.

#### IV.1.3.6 Función fagocitaria del hígado

La función más importante y conocida de las células de Kupffer es la fagocitosis. Estas células constituyen el 80-90 por ciento del sistema reticulohistiocitario, también denominado sistema mononuclear fagocítico.

Los elementos susceptibles de ser fagocitados por las células de Kupffer son bacterias, virus y macromoléculas extrañas al organismo. La fagocitosis tiene dos fases. La primera, muy rápida, consiste en la adherencia de las partículas fagocitables a la superficie de las células de Kupffer. Este proceso resulta potenciado por la presencia de anticuerpos específicos o de sustancias inespecíficas (opsoninas) previamente unidas a las partículas.

La segunda fase, más lenta, es la fagocitosis propiamente dicha, en la que las partículas penetran en el interior de la célula para ser digeridas. Además, las células de Kupffer poseen otras funciones. Así, tienen la capacidad de eliminar antígenos solubles circulantes, inmunocomplejos de gran tamaño y poco solubles y endotoxina, intervienen en el metabolismo de los glucocorticoides y de diversos fármacos, pueden sintetizar urea y aclarar del plasma quilomicrones y colesterol. Asimismo, pueden secretar proteasas, factores estimulantes de la leucopoyesis, el componente C4 del complemento sérico y la eritropoyetina en los individuos anéfricos, así como radicales de oxígeno activos, diversos mediadores, TNF, PAF, interferón y eicosanoides.<sup>10</sup>

#### IV.2. Pruebas de función hepática

Engloban a una serie de determinaciones analíticas, frecuentemente utilizadas en la práctica clínica, tales como las aminotransferasas, enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa), bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, representando estos dos últimos parámetros una aproximación a la función sintética del hígado.

##### IV.2.1. Alanina aminotransferasa (ALT)

La alanina aminotransferasa (ALT), anteriormente conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), también llamada alanina transaminasa (ALT). Es una enzima que cataliza la transferencia de grupos amino para formar el metabolito oxaloacetato. Se encuentra en abundancia en el citoplasma de los hepatocitos, donde su actividad es aproximadamente 3.000 veces mayor que en el suero.

En caso de daño o muerte hepatocelular, la liberación de ALT desde las células hepáticas incrementa sus niveles séricos.

La ALT es considerada una enzima hígado-específica aunque también está presente en el riñón y, en cantidades mucho menores, en el miocardio y en el músculo esquelético. Hay evidencias de que los niveles séricos elevados de ALT se asocian a mayor mortalidad por causa hepática y podrían asociarse a mayor mortalidad por causa cardiovascular y diabetes.<sup>13</sup>

En consecuencia, se ha sugerido que valores anormales de concentración sérica de ALT podrían ser un buen marcador de riesgo hepático y metabólico. Entre las enfermedades hepáticas más comúnmente asociadas a valores anormales de ALT se encuentran el hígado graso no alcohólico (HGNA), la infección crónica por virus hepatitis B o C, el consumo excesivo de alcohol y otras hepatopatías de menor prevalencia. El hígado graso no alcohólico es considerado la manifestación hepática de la obesidad y el síndrome metabólico (SM) y es la causa más común de elevación de enzimas hepáticas en la práctica clínica tanto como causa directa como contribuyente en presencia de otras etiologías.

La medición de la ALT sérica constituye una herramienta de tamizaje (*screening*) de bajo costo, confiable y de amplia disponibilidad para detectar una enfermedad hepática asintomática.<sup>13</sup>

Como es una aminotransferasa más específicamente hepática que la aspartato aminotransferasa (AST), aparece más elevada en las enfermedades hepáticas que en otras, por eso el cociente AST/ALT (o GOT/GPT) será mayor de 1 en ciertas enfermedades hepáticas como la hepatitis vírica. Al contrario aparece menor de 1 en enfermedades crónicas como la cirrosis hepática, enfermedad hepática alcohólica, congestión hepática o tumores hepáticos.

Los valores normales de ALT son de 7 a 33 U/L en mujeres y entre 8 y 50 U/L en hombres, aunque también depende del criterio del laboratorio.

La enzima cataliza la transferencia de un grupo amino desde la alanina al alfa-cetoglutarato, los productos de esta transaminación reversible son piruvato y glutamato.<sup>12</sup>

#### IV.2.2. Aspartato aminotransferasa (AST)

La aspartato aminotransferasa, antes conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y también llamada aspartato transaminasa (AST) es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.

Se encuentran cantidades elevadas de esta enzima en el suero en casos de infarto agudo de miocardio, hepatopatía aguda, miopatías, por el empleo de determinados fármacos y en cualquier enfermedad o trastorno en el cual resulten seriamente dañadas las células.

Esta enzima cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato formándose L-glutamato y oxaloacetato. Esta enzima utiliza el piridoxal 5-fosfato como cofactor.

Esta enzima también puede actuar sobre la L-tirosina, L-fenilalanina y L-triptófano. Esta actividad puede ser formada desde la enzima aminoácido aromático transaminasa mediante proteólisis controlada.<sup>7,11,13</sup>

Las aminotransferasas comparten ciertos aspectos con otras enzimas dependientes del piridoxal-fosfato, como el enlace covalente entre el grupo piridoxal-fosfato y un residuo lisina de la enzima. Bajo el concepto de similitud de secuencias, las aminotransferasas pueden ser agrupadas en subfamilias. La aspartato aminotransferasa está en la llamada clase-I de transaminasas juntamente.

En el corazón e hígado, los electrones desde el NADH citosólico son transportados a la mitocondria por la lanzadera del malato-aspartato, que utiliza dos transportadores de membrana y 4 enzimas (2 unidades de la malato deshidrogenasa y 2 unidades de la aspartato transaminasa). Los electrones son transferidos desde el NADH en el citosol al oxaloacetato, formando malato, que atraviesa la membrana mitocondrial interior y entonces es reoxidizado por el NAD<sup>+</sup> en la matriz para formar NADH en una reacción catalizada por la malato deshidrogenasa.

El oxaloacetato resultante no puede atravesar la membrana mitocondrial interna y en una reacción de transaminación se transforma en aspartato que puede ser transportado al lado citosólico. El glutamato mitocondrial dona un grupo amino, formando aspartato y  $\alpha$ -cetoglutarato. En el citoplasma, el aspartato es deaminado para formar oxaloacetato y el ciclo se empieza de nuevo.<sup>12</sup>

Esta lanzadera en contraste con la lanzadera del glicerol-3-fosfato, es reversible.

Consecuentemente, el NADH puede ser transportado a la mitocondria por la lanzadera del malato-aspartato solamente si el ratio NADH/NAD<sup>+</sup> es mayor en el citosol que en la matriz mitocondrial. Esta lanzadera vérsatil también facilita el intercambio de intermedios clave entre la mitocondria y el citosol.

#### IV.2.3. Enzimas de colestasis

La Fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT). La GGT es una enzima presente en los hepatocitos y epitelio biliar, mientras 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.

La utilidad de la determinación de ambas enzimas proviene del hecho bien documentado de que na elevación simultánea de ambas refleja un estado de colestasis. <sup>12,13</sup>

#### IV.2.4. 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 endoplásmiso 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 glucuronoconjugación o alteraciones en la excrección.

#### IV.2.5. 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. <sup>11,12</sup>

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.<sup>12,13</sup>

#### IV.2.6. 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 pierdeproteínas, 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.<sup>12</sup>

#### IV.3. Alteración de las transaminasas

La AST se eleva en cualquier situación que exista daño hepático y daño pulmonar. También se encuentra presente en hematíes, miocardio, músculo esquelético, riñón y cerebro, por lo cual ante la presencia de daño en cualquiera de estos sitios también elevará su concentración sérica. La AST fue definida como marcador bioquímico para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio en 1954. Sin embargo, el uso de la AST como marcador ha quedado obsoleto debido a la mayor sensibilidad y precocidad de la elevación de las troponinas cardíacas. La AST forma parte del perfil hepático que se realiza en la clínica con el fin de evaluar la función del hígado.

La magnitud de la elevación de las transaminasas, aunque no se correlaciona con la afectación histológica, permite clasificar a los pacientes en dos grandes grupos: pacientes con una elevación intensa, en los que habrá que considerar fundamentalmente la hepatitis vírica aguda y la hepatitis tóxico-medicamentosa y aquellos con una elevación leve-moderada, grupo en el que se engloban la mayoría de las otras enfermedades. El proceso diagnóstico que permite aclarar el origen de este cuadro abarca una detallada historia clínica, la realización de una serie de pruebas complementarias de manera escalonada y, en aquellos casos de etiología no aclarada, biopsia hepática. <sup>14</sup>

#### IV.3.1. Concepto de hipertransaminasemia

Se considera hipertransaminasemia el aumento del valor sérico de las transaminasas por encima de las cifras normales según el laboratorio de referencia. El límite superior suele estar alrededor de 40-45, aunque es superior en el primer año de la vida.

Los valores séricos de transaminasas pueden variar en condiciones normales en función del laboratorio, de las condiciones de extracción de la muestra, de la edad, el sexo y la raza del paciente, de la realización de ejercicio previo, de la hemólisis, del daño muscular o de un traumatismo previo; por ello, ante una alteración de los mismos siempre deberá repetirse la determinación y confirmar el dato.

La causa más importante del aumento de la ALT sérica es la enfermedad hepática, bien debida a una lisis de los hepatocitos o a una alteración transitoria de la permeabilidad de la membrana. La enfermedad hepática es también una causa frecuente del aumento de AST sérica.

Debe analizarse con precaución la relación entre niveles de la alteración y gravedad y pronóstico de la causa que la motiva, pues puede haber niveles normales o muy levemente elevados en hepatitis crónica y cirrosis. Igualmente, el descenso de cifras previamente elevadas no siempre implicará mejoría, ya que a veces un descenso rápido y brusco, acompañado de una elevación de bilirrubina y un alargamiento del tiempo de protrombina, puede objetivarse en el contexto de una necrosis hepática submasiva grave.

No obstante, distintos autores establecen una aproximación diagnóstica según si el grado de la elevación es superior o inferior a diez veces los valores normales.<sup>15</sup>

#### IV.4. Evaluación del paciente con alteración de las aminotransferasas

Una discreta elevación de las aminotransferasas puede ser el único dato que oriente sobre la presencia de una hepatopatía en un paciente asintomático; sin embargo, este hallazgo nada informará acerca de la gravedad o etiología de la enfermedad hepática. Por otra parte, se debe tener en cuenta que las transaminasas se incluyen hoy día en cualquier batería analítica que se solicita de forma rutinaria por el motivo que fuere (las mayoría de las veces sin que exista una sospecha previa de hepatopatía). Esta disminución de la probabilidad previa de enfermedad condiciona una notable disminución del valor predictivo positivo de la hipertransaminasemia en el diagnóstico de hepatopatía.

Además, como cualquier prueba analítica, la determinación de las transaminasas está sometida a fuentes de error derivadas del método analítico, definición del rango de normalidad, etc. Por todo esto, es necesario seguir un procedimiento ordenado y sistemático para la valoración y estudio etiológico de la hipertransaminasemia.

Esta consideración se hace aún más relevante si tenemos en cuenta que, como parte de este estudio etiológico o para valorar la gravedad de la hepatopatía, puede ser necesario realizar un procedimiento invasivo como es la biopsia hepática.<sup>14</sup>

##### IV.4.1 Patrón de alteración de las transaminasas

Es un aspecto importante a tener en consideración, debiéndose valorar:

- Patrón predominante: hepatocelular o colestático
- Grado de alteración de las transaminasas: Sin que exista una definición uniforme, las hipertransaminasemias se pueden clasificar en: leves (elevación menor de 5 veces el valor de referencia), moderadas (elevación entre 5 y 10 veces el valor de referencia) y graves (elevación más de 10 veces el valor de referencia).

Otros autores la clasifican en: Intensa cuando las transaminasas están por encima de 1000 mg/dl, moderada entre 250-1000 mg/dl y leve menor de 250mg/dl.<sup>15</sup>

- El perfil de cambio (aumento o disminución a lo largo del tiempo)

- Naturaleza de la alteración: fluctuación leve, normalización ocasional, aumento progresivo, etc.).<sup>14</sup>

#### IV.4.2. Historia clínica

Constituye, sin duda, la parte más importante en la evaluación del paciente con pruebas hepáticas alteradas. De hecho, la investigación de estos pacientes debe iniciarse con una anamnesis exhaustiva. Mención especial requieren las siguientes consideraciones:

##### IV.4.2.1 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 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, inciden con mayor frecuencia en el sexo masculino.

##### IV.4.2.2. 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 período 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 hepatotrofos.

##### IV.4.2.3. 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.

#### IV.4.2.4. 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. Deben incluirse en este apartado las enfermedades autoinmunes, dada la frecuente asociación entre este tipo de entidades.<sup>16</sup>

#### IV.4.2.5. 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).<sup>17</sup>

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. Además 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>18</sup>

#### IV.4.3. Síntomas asociados.

Los síntomas pueden ser inespecíficos, sobre todo en los pacientes que se encuentra la hipertransaminemia en forma accidental, 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 tóxica-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 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).<sup>19,24</sup>

#### IV.4.4. Exploración física

En un paciente en el que la elevación de transaminasas se detecta de forma casual es raro el hallazgo de signos en la exploración; aun así, se debe realizar una búsqueda activa de los mismos. Se debe considerar la existencia de ictericia, distensión y dolor abdominal, existencia de hepatomegalia y esplenomegalia y signos de sangrado. Valorar el estado de nutrición y el índice de masa corporal (IMC) para evaluar la repercusión que podría tener una enfermedad crónica o identificar un estado de obesidad responsable de la alteración.

En el caso de la alteración de las transaminasas por causa extrahepática la sintomatología está relacionada con la enfermedad de base.

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.<sup>20,21</sup>

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 de las transaminasas. El 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 presencia de un tumor primario o metastásico en el hígado.<sup>22</sup>

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.

En el paciente con transaminasas 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. En pacientes con VIH deben entrar en consideración otras infecciones oportunistas: *Mycobacterium avium*, Citomegalovirus, *Coxiella burnetti* (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 y que puede relacionarse con alteración de las transaminasas.

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. La aparición de ascitis constituye con frecuencia el primer signo de descompensación de una cirrosis hepática hasta entonces insospechada. La carcinomatosis peritoneal es otra causa de ascitis 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.<sup>23</sup>

#### IV.4.5. Pruebas complementarias

La solicitud de las pruebas complementarias dependerá del grado de elevación de las transaminasas. Una elevación de transaminasas inferior al doble del límite alto del rango normal debe ser confirmada con otra determinación antes del inicio de cualquier otro estudio complementario, al existir factores que pueden modificar la actividad enzimática sin que exista lesión hepática.

Una vez comprobada la hipertransaminemia real, será la anamnesis y una detallada exploración física la que nos ponga en la pista de signos/síntomas de afectación hepática, aunque esta elevación enzimática puede ser la única manifestación de la lesión hepática.

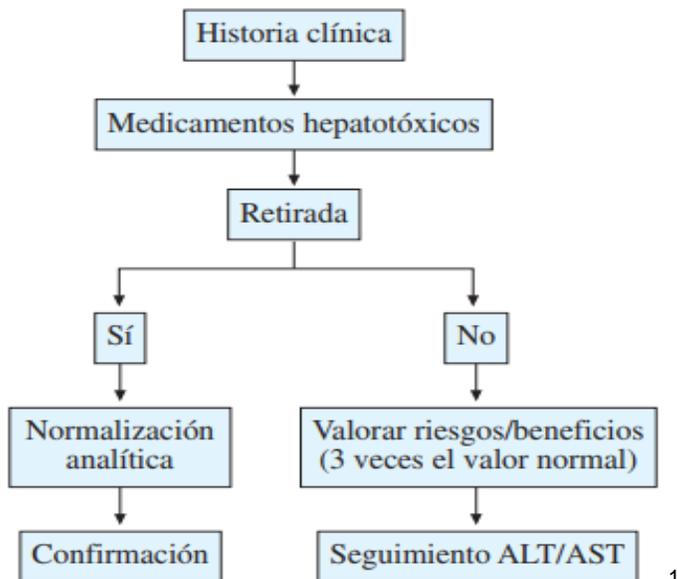
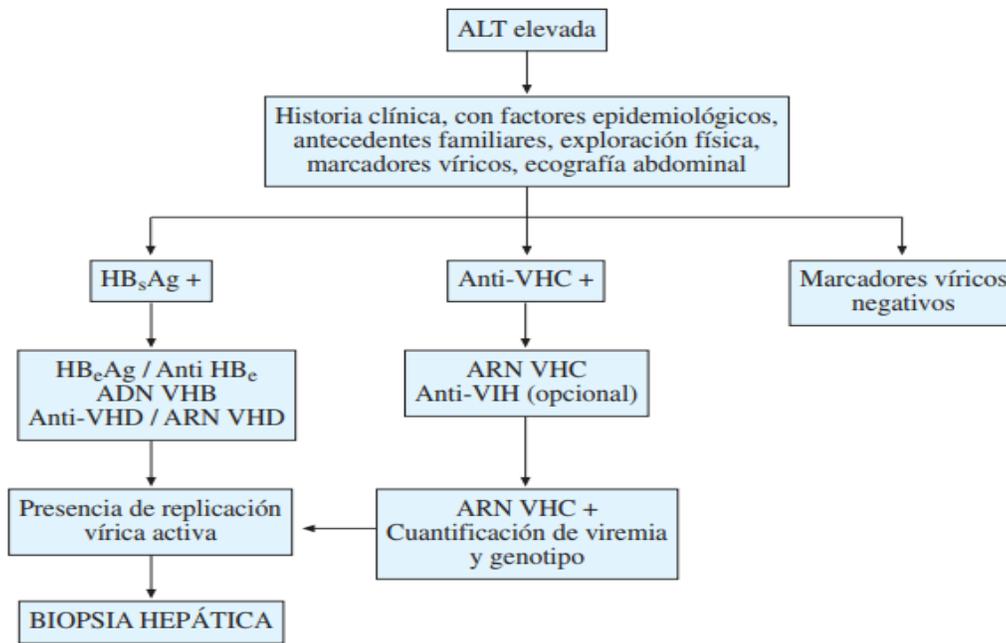
En primer lugar solicitaremos serología vírica, al ser ésta una de las causas más frecuentes de hepatitis. Se valorarán los virus hepatotropos mayores (A, B, C, D, E, G) y menores (CMV, EBV, herpes, adenovirus, paramyxovirus, parvovirus, etc.). Tomando en cuenta las características de los virus hepatotropos mayores, con especial mención de los antígenos y anticuerpos que serán necesarios para el diagnóstico preciso de la enfermedad.<sup>26</sup>

Ante una ALT elevada y confirmada, se pondrá en marcha el primer escalón para descartar en especial la afectación por virus hepatitis A, virus de hepatitis B (VHB), y virus hepatitis C (VHC), tras realizar una adecuada historia clínica (con valoración especial de antecedentes familiares y epidemiológicos) y exploración clínica. Opcionalmente se realizará en este estadio una ecografía abdominal, para valorar la morfología hepática y vías biliares.

El cociente AST/ALT nos podrá orientar sobre una patología determinada según el siguiente esquema:

- AST/ALT  $\leq$  1: Hepatitis vírica.
- AST/ALT > 2: Cirrosis (de cualquier etiología).
- AST/ALT > 4: Sugiere fallo hepático agudo.<sup>8,14,</sup>

En caso de infección por VHB y VHC, en orden a definir el estadio de la enfermedad y plantear la actitud diagnóstico terapéutica posterior, opcionalmente y según las antecedentes habrá que descartar infección concomitante por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).



Si los marcadores virológicos son negativos la siguiente etiología a descartar será la de lesión hepática por tóxicos o medicamentos, aunque en estos casos, aparte del valor de los datos anamnésticos obtenidos en la historia clínica, podremos ver la concomitancia con otros datos analíticos de colestasis, alteración del metabolismo de la bilirrubina, etc.

Cuando la alanina-aminotransferasa (ALT) está elevada 10 o más veces el límite superior de referencia puede diagnosticarse la existencia de lesión hepática aguda, y

en estos casos debe iniciarse de inmediato el estudio etiológico. Más del 90 por ciento de los casos se origina por una hepatitis aguda viral. El diagnóstico de una hepatitis aguda por VHA o VHB no suele plantear dificultades, pero el diagnóstico de una hepatitis aguda por VHC es más complejo porque la positividad del anti-VHC o del ARN del VHC no discrimina entre infección aguda o crónica.

El diagnóstico de infección aguda se basará en la presencia de un cuadro clínico de daño hepático agudo, la exclusión de otras hepatitis virales agudas y la presencia de ARN del VHC con anti-VHC negativo o bien la seroconversión del anti-VHC en 1-3 meses.<sup>24</sup>

Cuando los valores de aspartato-aminotransferasa (AST) superan las 100 veces el límite superior de referencia, la isquemia o hipoxia hepáticas y la hepatitis tóxica o farmacológica son la causa responsable en más del 90 por ciento de los casos.

En un estudio reciente, la obstrucción biliar fue la causa de una elevación  $\geq 10$  veces los valores de transaminasas en un 25 por ciento de los casos.<sup>25</sup>

Cuando existe alteración leve o moderada de las aminotransferasas se sospecha de lesión hepática crónica. La lesión hepática crónica suele ser asintomática o paucisintomática y ocasiona una elevación de las aminotransferasas inferior a 10 veces el límite superior de referencia. La cronicidad viene definida por la persistencia de la elevación enzimática constatada al menos en dos ocasiones durante un período mínimo de 6 meses. Por tanto, el paso inicial en la evaluación diagnóstica de la hipertransaminasemia leve o moderada es la repetición de la analítica, que confirmará, en su caso, la existencia de la anomalía y la definirá como crónica, y posteriormente se iniciará la evaluación etiológica. Algunos autores recomiendan, sin embargo, iniciar el estudio etiológico tras confirmar la elevación enzimática en un período más breve (entre 2 y 4 semanas).

La sistemática diagnóstica a seguir suele estructurarse en forma de secuencia en la que se avanza hasta obtener el diagnóstico etiológico de la hipertransaminasemia. No obstante, el orden de los pasos a seguir puede alterarse en función del contexto clínico en que se produce el hallazgo de la alteración analítica y de los datos suministrados por la historia clínica inicial.<sup>25,15</sup>

La valoración clínica inicial debe dirigirse a identificar factores de riesgo de hepatitis crónica viral (transfusión previa de hemoderivados, drogadicción parenteral, conductas sexuales de riesgo, tatuajes, piercing, etc.), consumo excesivo de alcohol, tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos, antecedentes familiares de hepatopatía y enfermedades asociadas (obesidad, diabetes, hiperlipemia, enfermedades autoinmunes, etc.).<sup>26</sup>

En nuestro medio, la hepatitis crónica viral más frecuente es la ocasionada por el VHC. Su diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC mediante ELISA, de forma que en un paciente con hipertransaminasemia y factores de riesgo para la infección por el VHC no es preciso utilizar otras técnicas de confirmación, sin embargo debe determinarse el ARN viral en suero mediante PCR en aquellos casos en los que se valore realizar tratamiento y cuando sea preciso confirmar el diagnóstico de infección activa. La hepatopatía crónica por VHB se diagnostica mediante la positividad del HBsAg y del anti-HBc total, debiéndose determinar posteriormente HBeAg, antiHBe y ADN viral para investigar la presencia de replicación.

El consumo excesivo de alcohol suele referirlo el paciente, pero en numerosas ocasiones lo minimiza u oculta. El cociente AST/ALT es un dato a considerar si se sospecha una etiología enólica ya que el 90 por ciento de los sujetos con un cociente AST/ALT > 2 presentan datos histológicos de hepatopatía alcohólica.

La elevación simultánea de la gamma-glutamyl-transferasa sérica apoyaría el diagnóstico de hepatopatía enólica. Una adecuada anamnesis y la revisión de analíticas previas son fundamentales para relacionar la ingesta de un determinado fármaco con la presencia de hipertransaminasemia. Son numerosos los medicamentos que pueden ocasionar la elevación de aminotransferasas, pero entre los más comunes se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los antiepilépticos y los antituberculosos. La retirada del fármaco sospechoso permitirá comprobar si se normalizan los valores enzimáticos y establecer con seguridad el diagnóstico de hepatotoxicidad. Debe recordarse que la hepatotoxicidad también puede ser ocasionada por compuestos de herboristería, por la exposición laboral a tóxicos y por drogas de abuso.<sup>14,15</sup>

La hepatopatía grasa no alcohólica es una entidad de elevada prevalencia (entre el 10 y el 24 por ciento de la población general) cuyo espectro lesional incluye la esteatosis simple, la esteatohepatitis, la fibrosis avanzada y la cirrosis. Es la causa de hasta un 66-90 por ciento de las hipertransaminasemias asintomáticas sin diagnóstico aparente. Son factores de riesgo la obesidad, la diabetes tipo 2 y la hiperlipidemia (fundamentalmente la hipertrigliceridemia). El diagnóstico se establece en pacientes con hipertransaminasemia (generalmente inferior a 4 veces el límite superior de referencia y con una ratio AST/ALT < 1) y con los mencionados factores de riesgo, una vez descartadas otras causas de hepatopatía (la extensión de la investigación etiológica debe individualizarse aunque generalmente es suficiente descartar las causas más frecuentes) y comprobada la infiltración grasa mediante alguna técnica de imagen (la ecografía es más accesible y barata que la TC y la RM, aunque menos sensible).

De las causas no hepáticas de hipertransaminasemia conviene destacar que la enfermedad celíaca puede ser la causa de hasta un 10 por ciento de las hipertransaminasemias inexplicadas.

Por último, en aquellos pacientes en los que no se haya establecido un diagnóstico mediante esta sistemática, se debe valorar la realización de una biopsia hepática que permitirá excluir la presencia de una hepatopatía grave aunque generalmente no aportará información diagnóstica relevante ni condicionará cambios en el manejo del paciente. El criterio para decidir si realizar o no la biopsia será el grado de elevación de las aminotransferasas: si la elevación es inferior a 2 veces el límite superior de referencia, se aconseja observación y, si es igual o mayor a 2 veces, se recomienda efectuar la biopsia.<sup>26,27</sup>

#### IV.5. Causas extra hepáticas de elevación de las aminotransferasas

##### IV.5.1. Enfermedades críticas

Las enfermedades críticas, en particular la sepsis grave, inducen cambios profundos en la función normal del hígado. El equilibrio de la actividad metabólica hepática puede variar rápidamente en respuesta a la inflamación sistémica, con una «reacción de fase aguda» (RFA).

Esto conduce a una serie de fenómenos que incluyen cambios complejos en las concentraciones circulantes y funcionales de proteínas inmunológicas, transportadoras y de la coagulación. Además, aparecen cambios complejos en procesos hepatocelulares específicos, en concreto en relación con las vías de transporte hepatobiliar, con consecuencias prácticas sobre la valoración del pronóstico y las intervenciones terapéuticas.<sup>28</sup>

El hígado tiene un papel fundamental en la respuesta sistémica a la enfermedad crítica, a través del aclaramiento de microorganismos patógenos y toxinas de la circulación, de la alteración de la función hepática y la liberación de citocinas hepáticas, que son mediadores de la inflamación y componentes de la cascada de la coagulación. Estos mediadores y sustancias bacterianas o endotoxinas derivadas del aclaramiento hepático alterado pueden tener efectos sistémicos importantes y contribuir a la patogenia del fallo multiorgánico.<sup>29</sup>

La evolución de la disfunción hepática de novo en el contexto de una enfermedad crítica es de gran importancia para el pronóstico. Por ejemplo, poco después de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, se observa ictericia en aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes en estado crítico, siendo un factor de riesgo de muerte específico e independiente.

En este contexto, diversos factores pueden contribuir al desarrollo de la disfunción hepática (DH), actuando de forma aislada o conjunta. Los pacientes que desarrollan una disfunción hepática en el contexto de una enfermedad crítica se pueden clasificar en dos grandes categorías a partir de la presentación clínica y de parámetros analíticos: los que presentan hepatitis isquémica (o hipóxica) y aquellos con disfunción hepática colestática.<sup>30</sup>

#### IV.5.1.1. Hepatitis isquémica o hipóxica.

La importante actividad metabólica del hígado y la complejidad de su vascularización ponen a este órgano en riesgo de lesión por agresiones hemodinámicas, siendo la hepatitis hipóxica o isquémica el resultado de una necrosis hepatocelular debida a hipoxia celular aguda como consecuencia de una alteración del aporte de oxígeno al hígado.

La prevalencia de la hepatitis hipoxica en el ámbito hospitalario es de aproximadamente un caso por cada 1000 ingresos, pero, probablemente, es al menos un orden de magnitud más frecuente en los ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Los criterios diagnósticos varían, pero incluyen la siguiente triada: contexto clínico de insuficiencia cardíaca, respiratoria o circulatoria, aumento repentino de transaminasas séricas, con valores de al menos 20 veces el límite superior de la normalidad, y exclusión de otras causas de necrosis celular hepática aguda, particularmente las lesiones hepáticas virales o inducidas por fármacos.<sup>31</sup>

La elevación de transaminasas suele ser de corta duración y va seguida de coagulopatía, lo que refleja un compromiso transitorio de la síntesis hepática; una minoría de pacientes presenta ictericia significativa, que se relaciona con mayor riesgo de complicaciones y de muerte. En raras ocasiones es necesaria o se practica una biopsia hepática, que típicamente muestra una extensa necrosis centrolobulillar, que refleja la sensibilidad de los hepatocitos de la zona 3 a agresiones isquémicas. La insuficiencia cardíaca, la insuficiencia respiratoria y el shock séptico son responsables de más de un 90 por ciento de los casos de HH, y estos factores actúan de forma independiente o en combinación en cada paciente

Eventos cardíacos agudos, tales como un infarto de miocardio, una arritmia o un taponamiento, puede reducir el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al hígado. También se reconoce el importante rol de la congestión pasiva del hígado derivada de una insuficiencia cardíaca derecha. Esta última puede aparecer en el contexto de una enfermedad pulmonar grave, a la que también puede contribuir la presencia concurrente de hipoxemia.

La sepsis y la respuesta inflamatoria tienen una importante función en el desarrollo de la HH debida a la presencia de la alteración de la función respiratoria de las células hepáticas, la utilización del oxígeno y los cambios que se producen en la microcirculación. El manejo eficaz de la HH depende de su reconocimiento precoz, que puede ser dificultado por la ausencia de shock «clásico» y del abordaje de los factores causantes. En las UCI, esto a menudo implica evaluar y monitorizar la función cardíaca por medios invasivos o no invasivos.

El pronóstico de la HH es variable y depende de sus desencadenantes, aunque la muerte no suele ser consecuencia solo de la insuficiencia hepática, sino el resultado de un fallo multiorgánico.<sup>32</sup>

#### IV.5.1.2. La insuficiencia cardíaca (IC)

Representa un gran problema de salud pública con frecuentes hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida y disminución de la expectativa de supervivencia. A medida que ésta progresa, y se desarrolla el cuadro de IC avanzada, otros sistemas orgánicos también se deterioran. Esto, frecuentemente, se debe a un aumento en la incapacidad de responder a los requerimientos metabólicos de órganos principales y músculos esqueléticos. Mientras que mucha atención se ha puesto en el estudio de la relación entre la IC y la falla renal en los últimos años, ha sido poco descrito el impacto que tiene la IC avanzada y la disfunción hepática.<sup>33</sup>

En forma similar a lo que se ha descrito como síndromes cardio-renales, actualmente se necesita una mayor cantidad de estudios y una adecuada definición del cuadro clínico que manifiesta las interacciones “cardio-hepáticas”. En lo que respecta a la acotada bibliografía desarrollada, si bien se presenta el impacto de la interrelación entre el hígado y la IC, en ocasiones se presentan resultados contradictorios. La disfunción hepática puede ser una manifestación de comorbilidad en estos pacientes, fundamentalmente en aquellos que se reinternan descompensados. El hígado es un órgano muy sensible a los cambios hemodinámicos, debido a su compleja estructura vascular y su alta actividad metabólica, llegando a recibir hasta una cuarta parte del total del gasto cardíaco.

Por otro lado, los pacientes con IC avanzada pueden presentarse con síntomas y signos relacionados a patologías hepáticas, incluyendo la distensión abdominal, dolor intermitente en hipocondrio derecho, náuseas, saciedad precoz o anorexia. La presencia de estos síntomas puede llevar, en un primer momento, a la evaluación y estudio gastrointestinal, en lugar de considerar la patología cardíaca primaria, llevando a una demora en iniciar intervenciones terapéuticas que mejoren el pronóstico y la sobrevida.<sup>33,34</sup>

Por otro lado, el hallazgo de alteración en los marcadores séricos de función hepática no es un hecho infrecuente en los pacientes con IC avanzada.

Estas alteraciones son reflejo de inadecuada perfusión tisular o expresión de aumento de las presiones de llenado cardíaco derecho, o secundarias a toxicidad farmacológica. El diagnóstico diferencial de injuria hepática es muy importante en la práctica clínica del cardiólogo, y por su complejidad reclama la colaboración entre cardiólogo y hepatólogo. Sin embargo, su diagnóstico sigue siendo en muchas ocasiones desestimado en pacientes con IC avanzada.

La elevada sensibilidad del hígado a los cambios hemodinámicos, ya que debido a su alta actividad metabólica y a recibir a través de dos sistemas vasculares (la arteria hepática y la vena porta) cerca del 25 por ciento del gasto cardíaco.<sup>35</sup>

El drenaje venoso se establece a través de las venas hepáticas y la vena cava inferior, que al no tener válvulas, genera una transmisión directa del aumento de las presiones de llenado del corazón derecho sobre el hígado. Aproximadamente, una cuarta parte del flujo hepático es sangre completamente oxigenada, mientras que el restante 75 por ciento es sangre desoxigenada con presión venosa, que llega a través de la vena porta. La vena porta no tiene la capacidad de autorregular su flujo.

Este flujo es dependiente de la circulación mesentérica, y se relaciona directamente al gradiente de flujo entre la presión venosa hepática y la del sistema porta. La respuesta compensatoria que desarrolla la arteria hepática puede alcanzar hasta un 60 por ciento del flujo portal; pero más allá de este punto, el hígado es susceptible a injuria. Los trastornos o desequilibrios circulatorios sistémicos determinados por la IC generan dos formas de lesión hepática: la hepatitis isquémica y la hepatopatía congestiva, antes conocida como cirrosis cardíaca.<sup>36</sup>

#### IV.5.2. Embarazo

Durante el embarazo normal se producen una serie de cambios fisiológicos que pueden originar alteraciones en las pruebas de función hepática y que carecen de significado patológico. Estas alteraciones fisiológicas hay que diferenciarlas de las verdaderas enfermedades hepáticas, que aparecen en torno al 3 por ciento de los embarazos y que producen desde alteraciones bioquímicas leves hasta insuficiencia hepática severa con repercusión en la morbimortalidad materna y fetal.<sup>37,38</sup>

El embarazo es un estado durante la vida de la mujer que conlleva una serie de adaptaciones fisiológicas con el fin de favorecer el desarrollo fetal.

La identificación de alteraciones en la función hepática durante el embarazo ha sido descrita en 3 a 5 por ciento de las gestantes e ictericia, solamente en 0,1 por ciento, siendo gran parte de las alteraciones propias del embarazo o enfermedades hepáticas concomitantes con la gestación. Las hepatopatías propias del embarazo, a su vez, pueden estar relacionadas con preeclampsia, Preeclampsia severa, síndrome de HELLP o hígado graso agudo del embarazo (HGAE)) o no relacionada con preeclampsia (hiperemesis gravídica o colestasis intrahepática del embarazo), siendo las relacionadas con PE las que se relacionan con una mayor severidad y mortalidad materna.<sup>38</sup>

Dentro de las hepatopatías concomitantes con el embarazo, éstas pueden ser alteraciones pre-existentes que se agudizan durante la gestación o aquellas que se manifiestan por primera vez durante el embarazo. Las etiologías agudas de mayor riesgo son aquellas relacionadas con diversos tipos de hepatitis aguda, viral o medicamentos, y sus complicaciones (hepatitis aguda fulminante).<sup>39,40</sup>

#### IV.5.3. Golpe de calor

El golpe de calor es una situación en la que una persona sometida a altas temperaturas ambientales experimenta un fracaso, potencialmente letal, del sistema de termorregulación corporal. Durante las olas de calor, la mortalidad puede incrementarse notablemente, a veces hasta alcanzar proporciones epidémicas.<sup>41</sup>

Este suele ser el factor primario, al que se pueden sumar lo siguiente: 1) ausencia de viento, 2) aumento de humedad atmosférica, 3) viviendas calurosas, 4) estancia en locales cerrados muy calientes y sin movimiento de aire, 5) uso de ropa inadecuada, 6) utilización de medicamentos que dificultan la sudoración, 7) enfermedades cardiorrespiratorias, 8) diabetes, etc. La edad avanzada, personas debilitadas, es otro factor de riesgo.

Estos pacientes pueden tener compromiso gastrointestinal y hepático como dolor epigástrico debido a un descenso del flujo esplácnico y a la vasoconstricción de la mucosa gástrica, úlceras por sangrado franco, dolor cólico abdominal, diarreas, melena, o en una condición más grave, isquemia mesentérica.

A nivel hepático, el hígado es muy sensible al trauma térmico, apareciendo signos de necrosis hepática y colestasis con elevación de los niveles de glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) y glutamato-piruvato transaminasa (GPT) a los 2-3 días tras el trauma térmico. Esta complicación, aparece en 5-10 por ciento de los casos, pudiendo llegar a ser de extrema gravedad con evolución a una falla hepática fulminante, necesidad de trasplante hepático y a veces la muerte.<sup>44</sup>

#### IV.5.4. Rabdomiólisis

La rabdomiólisis es el resultado de la rápida destrucción de las fibras musculares, con salida del contenido intracelular a la circulación sistémica, lo que es potencialmente tóxico. Se manifiesta por dolor muscular, debilidad e impotencia funcional, edema, orina de color café oscuro y elevación de la creatinquinasa (CK) sérica por sobre 10 veces el valor superior normal. Sus causas pueden ser adquiridas (situaciones que determinan una injuria directa al sarcolema) o hereditarias (condiciones genéticamente determinadas que originan un trastorno metabólico o estructural que lleva a necrosis de fibras musculares).

Si bien las causas adquiridas dan cuenta de la mayoría de estos trastornos, algunas miopatías metabólicas presentan predisposición a rabdomiólisis, y pueden ser sospechadas desde esta situación clínica.

Se ha reportado que hasta un 10% de los casos de rabdomiólisis tienen una miopatía metabólica como causa subyacente, existiendo un alto riesgo de recurrencia. Se consideran en este grupo, algunos trastornos como los defectos de metabolismo del glicógeno, de la beta-oxidación de los ácidos grasos y de la fosforilación oxidativa mitocondrial, ante los cuales es importante su sospecha clínica, su prevención y un manejo pronto y adecuado. La severidad de la rabdomiólisis puede ir desde una elevación de CK en forma asintomática o con síntomas leves, hasta la falla renal aguda, arritmias cardíacas, síndrome compartimental, shock hipovolémico o coagulación intravascular diseminada.<sup>42</sup>

Durante la rabdomiólisis también se liberan transaminasa glutámico-oxalacética y transaminasa glutámico-pirúvica; si estas enzimas están elevadas en ausencia de afección hepática, siempre deberá considerarse la posibilidad de rabdomiólisis y vigilar cuidadosamente las concentraciones de creatina fosfoquinasa.<sup>43</sup>

#### IV.5.5. Otras Miopatías

Dada la presencia de AST, y en menor cantidad de ALT en células musculares, en situaciones en que se produce daño muscular tal como ejercicio intenso o enfermedades musculares puede observarse elevación de las mismas, particularmente AST. Esto incluye errores del metabolismo, miopatías congénitas y adquiridas. En estos casos se produce elevación de aldolasa y creatinfosfoquinasa, así como la aparición de mioglobinuria. Como se describe en la literatura, la hipertransaminasemia mantenida puede ser la forma de debut de miopatías en niños considerados asintomáticos.<sup>45</sup>

#### IV.5.6. Enfermedad celíaca

Se trata de una enfermedad sistémica inmunomediada provocada por ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Se ha descrito una amplia variedad de afectaciones hepáticas incluida la elevación de transaminasas sin otros síntomas y previa al diagnóstico de la enfermedad. Esta elevación desaparece con la dieta sin gluten.<sup>45,46</sup>

#### IV.5.6. Fibrosis quística

La enfermedad hepatobiliar es cada vez más común en los pacientes con fibrosis quística por el aumento de la expectativa de vida. La prevalencia de hepatopatía se estima entre un 17-38%. Amplio espectro de manifestaciones desde alteración funcional asintomática y hepatoesplenomegalia como más frecuentes hasta cirrosis terminal. Otras presentaciones incluyen la colecistitis y la colelitiasis.<sup>47</sup>

El 30% de los pacientes tienen niveles elevados de transaminasas y/o fosfatasa alcalina de importancia clínica no clara. Otras posibles causas de ictericia en la fibrosis quística son los casos con colestasis neonatal (menos del 2 por ciento), colelitiasis (1-27 por ciento), colangitis esclerosante (menos del 1 por ciento) o estenosis del colédoco (menos del 2 por ciento). Habitualmente la hepatopatía comienza en la infancia con un pico de incidencia en la adolescencia y caída posterior.<sup>46,47</sup>

#### IV.5.7. Hipertiroidismo / Hipotiroidismo

Se ha descrito aumento de transaminasas tanto en hiper como en hipotiroidismo. No está claro el mecanismo de producción, podría deberse a afectación muscular en el hipotiroidismo y a un efecto directo tirotóxico. También es posible por el empleo de fármacos antitiroideos.

También se ha descrito en adultos en insuficiencia suprarrenal y en anorexia nerviosa.<sup>48</sup>

#### IV.5.8. Macrotransaminasemia

La macro aspartato aminotransferasa es una macroenzima, un complejo de alto peso molecular formado por AST con otros componentes del plasma. Aparece más frecuentemente en adultos y asociada a enfermedades neoplásicas o autoinmunes, pero puede verse también en niños, en los que es más frecuentemente un proceso benigno y puede explicar hasta un tercio de casos con elevación exclusiva de AST. Como cribado diagnóstico, puede utilizarse el porcentaje de AST precipitada con polietilenglicol y el diagnóstico se confirma con electroforesis. También se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>48,49</sup>

#### IV.5.9. Dengue

El Dengue es una infección viral aguda, causada por un miembro de la Familia Flaviviridae, Género Flavivirus. Se conocen actualmente cuatro serotipos, y el virus es transmitido generalmente por mosquitos del género Aedes. La sintomatología clínica aparece súbitamente, caracterizada por fiebre bifásica, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, postración y erupción cutánea.<sup>50</sup>

Se ha descrito que el virus Dengue puede producir disfunción hepática moderada, incluso casos severos, sobre todo en el continente asiático, con elevación importante de los niveles séricos de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, llegando incluso a valores similares a los de una hepatitis viral producida por el virus de Hepatitis. También se describen casos de daño hepatocelular que puede llegar a etapa irreversible. Anatomopatológicamente se describe necrosis focal del hepatocito, cuerpos de Councilman e hinchamiento con necrosis hialina.<sup>51</sup>

#### IV.6. Otras patologías:

Como ya hemos mencionado son muchas las enfermedades que se relacionan con la elevación de las transaminasas, dentro de estas debemos citar la infección por citomegalovirus, cálculos en la vesícula biliar, los procesos infecciosos (sobre todo en niños) enfermedades hematológicas, enfermedades del páncreas, enfermedades oncológicas, entre otras.<sup>48</sup>

#### IV.7. Consumo de fármaco

El hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación de cualquier sustancia ajena al organismo, incluidos los agentes químicos, los nutrientes, los fármacos y otros xenobióticos. Este hecho lo hace especialmente vulnerable a los fenómenos de toxicidad química. Hasta la fecha, más de 1.100 medicamentos, excluidos drogas de abuso y productos de herboristería, se han implicado en reacciones de hepatotoxicidad.<sup>52</sup>

En general, se acepta que el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica para la mayoría de los fármacos varía entre 1 por 10.000 a 1 por 100.000 pacientes expuestos.

Aunque no existen figuras consistentes de incidencia y prevalencia de los efectos adversos hepáticos de los fármacos, se estima que éstos suponen de 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios, entre el 3 y el 5 por ciento de los ingresos por ictericia y un 10 por ciento de las hepatitis agudas ictericas (hasta un 20 por ciento en pacientes geriátricos).<sup>53</sup>

Además, un estudio reciente realizado en Estados Unidos demuestra que más del 50 por ciento de los casos de insuficiencia hepática aguda grave son secundarios a medicamentos (incluido el paracetamol).

Por todo ello, las reacciones adversas hepáticas (RAH) a fármacos, aunque menos frecuentes que otros efectos adversos ligados al uso de medicamentos, son de especial trascendencia por su potencial gravedad y constituyen la causa más frecuente de retirada de medicamentos del mercado farmacéutico.

Una minoría de fármacos causa lesión hepática de forma intrínseca (dependiente de la dosis), predecible y reproducible.

Algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, y otras a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo (p. ej., paracetamol). Con una amplia mayoría de agentes, no obstante, la toxicidad hepática ocurre de modo impredecible y no relacionado con la dosis: hepatotoxicidad idiosincrásica. Esta última aparece en 1 de cada 10.000-100.000 pacientes que ingieren el fármaco a dosis terapéutica, está determinada por la susceptibilidad individual, puede aparecer tras un período de tolerancia y producir manifestaciones clinicopatológicas desiguales y es la que plantea mayores problemas desde el punto de vista del diagnóstico del proceso.

Se cree que el mecanismo básico subyacente a esta forma de hepatotoxicidad es una variabilidad genética de las isoenzimas del CYP, que determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o generación en exceso de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica).

El compuesto tóxico generado (radicales libres que agotan el glutatión de la célula o compuestos electrofílicos) puede unirse irreversiblemente (por un enlace covalente) a macromoléculas, principalmente proteínas y lípidos.<sup>53</sup>

En ocasiones el metabolito reactivo altera el funcionalismo mitocondrial, o se comporta como especie oxidativa al inducir un estrés oxidativo celular, que es un importante mecanismo de activación de la muerte celular programada (apoptosis). De forma simultánea y no excluyente con el anterior puede predominar un mecanismo inmunoalérgico (hipersensibilidad), probablemente derivado de la formación de aductos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos y son expuestos en la superficie del hepatocito con el concurso de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad HLA, y despiertan una respuesta inmunitaria humoral o celular. La respuesta inmunitaria es otro importante mecanismo de inducción de la muerte celular programada. Un mismo fármaco puede provocar lesión hepática por diferentes mecanismos, aunque el mecanismo patogénico más comúnmente implicado en los efectos adversos hepáticos es la idiosincrasia metabólica.

Existe en el hepatocito un delicado balance, tanto entre vías proapoptóticas y protectoras como entre los estímulos que regulan las citocinas tóxicas y las protectoras, y el resultado final depende de la predominancia de unas u otras. Evidencias recientes sugieren que individuos que tienen polimorfismos o defectos genéticos infrecuentes en citocinas protectoras como la interleucina 10 pueden estar predispuestos a reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas a ciertos fármacos. Por otra parte, si las vías supresoras son eficientes, la hepatotoxicidad puede resolverse a pesar de la continuación del tratamiento como ocurre con algunos fármacos como las estatinas.

Además, el papel de los transportadores canaliculares de proteínas está empezando a dilucidarse; los defectos genéticos de estos transportadores pueden facilitar el efecto tóxico de algunos fármacos o sus metabolitos que inhibirían la proteína excretora de sales biliares lo que originaría colestasis simple o pura.<sup>54,55</sup>

Otros compuestos (usualmente metabolitos reactivos o conjugados lábiles) pueden alcanzar el canalículo biliar y dañar los colangiocitos de forma directa o a través de una respuesta inmunitaria.

Multitud de factores asociados además de los genéticos, edad, sexo, dieta, tabaco y alcohol, gestación, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otros fármacos pueden interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos, bien por actuar como inductores o inhibidores enzimáticos o por alterar los sistemas de detoxificación, al modular (exacerbar o atenuar) el potencial hepatotóxico de un agente.

La expresión clinicopatológica de la hepatotoxicidad es muy variada; puede simular cualquier enfermedad hepática conocida. El tipo de lesión dependerá fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada.<sup>55</sup>

Así, la lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica o tumores; el daño de los colangiocitos desembocaría en la aparición de colangitis aguda o crónica o más raramente colangitis esclerosante; la toxicidad sobre las células endoteliales podría ser causa de enfermedad venooclusiva hepática, peliosis hepática o incluso del desarrollo de un angiosarcoma.

Por último, el ataque de las células estrelladas puede causar fibrosis hepática. De todas estas alteraciones las más frecuentes son la necrosis hepatocelular y la hepatitis colestásica.

Como consecuencia de lo expuesto previamente, la significación clínica de la hepatotoxicidad también es muy variable, y comprende desde alteraciones asintomáticas y reversibles en las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática masiva e insuficiencia hepática fulminante. La hepatitis aguda icterica o anictérica es la forma de presentación más frecuente: comprende hasta el 90 por ciento de los casos. En cambio, los fármacos son causantes de menos del 1 por ciento de los casos de afectación hepática crónica y cirrosis. Los síntomas más frecuentes son la astenia, el malestar general y la ictericia. La presencia de fiebre, exantema cutáneo y eosinofilia en sangre periférica o en el infiltrado inflamatorio hepático son sugestivos de un fenómeno de alergia farmacológica.

Dado que no existen marcadores específicos de hepatotoxicidad, el diagnóstico clínico puede llegar a ser muy difícil y requiere de una alta sospecha clínica por parte del médico. Este diagnóstico se basará fundamentalmente en la realización de una historia clínica exhaustiva y en descartar otras causas de lesión hepática.

Aunque es importante tener presente que cualquier fármaco o sustancia ajena al organismo puede ser susceptible de provocar lesión hepática, ciertos grupos farmacológicos como los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o los analgésicos se incriminan con mayor frecuencia que otros en la aparición de reacciones hepatotóxicas, debido probablemente en mayor medida a su amplísimo consumo que a un más elevado potencial hepatotóxico. Y al contrario, hay fármacos de uso común como la insulina, la digoxina o la teofilina que no se han imputado de forma consistente en reacción hepática adversa.<sup>55,56</sup>

A continuación, discutiremos brevemente la evidencia existente en lo que se refiere al desarrollo de hepatotoxicidad con los grupos farmacológicos de uso común en la práctica clínica diaria.

#### IV.7.1. Fármacos Analgésicos

##### IV.7.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs, el grupo farmacológico que con mayor frecuencia se prescribe en la práctica clínica diaria, se han vinculado a la inducción de hepatotoxicidad con una incidencia aproximada de 1 a 10 por 100.000 exposiciones al año. Aunque se han descrito reacciones hepatotóxicas tanto con los AINEs clásicos como con los modernos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, el mayor número de incidencias reportadas corresponde a diclofenaco y sulindaco, 2 AINE no selectivos.

Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, las figuras de incidencia se correlacionan estrechamente con el consumo del fármaco. Así, en el estudio de Registro Nacional de Reacciones Hepatotóxicas coordinado por 2 de los autores, no se recibió ninguna incidencia de hepatotoxicidad relacionada con sulindaco, lo que sin duda refleja el escaso consumo de este AINE en España.

Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de hepatotoxicidad por AINES son el sexo femenino, la edad mayor de 50 años, el uso concomitante de otros fármacos con potencial hepatotóxico, la presencia de hepatitis C crónica y en algunos casos el tipo de artropatía para la que se prescribe el tratamiento, ya que se ha descrito una mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

Las diferencias en la estructura química entre los medicamentos que componen este grupo son muy notorias y ello puede justificar en parte, tanto la heterogeneidad en los mecanismos de hepatotoxicidad como la variabilidad en la expresión clínica que oscila desde elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hasta insuficiencia hepática fulminante. Éste fue el caso de bromfenaco, que se relacionó con más de 50 casos de hepatotoxicidad severa y más recientemente de nimesulida, ambos retirados del mercado farmacéutico recientemente.<sup>57</sup>

El período de latencia medio entre el inicio del tratamiento y el comienzo de la reacción hepática ronda las 12 semanas y el tiempo medio de resolución del cuadro tras su suspensión varía entre 4 y 6 semanas.

La mayoría de los AINE produce una lesión hepatocelular (citolítica) por un mecanismo de idiosincrasia, con la excepción del ácido acetilsalicílico, que causa hepatotoxicidad intrínseca o dependiente de la dosis, particularmente en pacientes con enfermedad de Still.

El mecanismo de hepatotoxicidad por diclofenaco es idiosincrásico y se produce por la generación de metabolitos activos (n,5-dihidroxiciclofenaco) que ocasionan citotoxicidad directa, estrés oxidativo y lesión mitocondrial. Hasta el 15 por ciento de los sujetos expuestos al fármaco pueden presentar hipertransaminasemia, que puede ser clínicamente significativa en 1-5 de cada 100.000 exposiciones. El tipo de lesión que ocasiona el compuesto varía entre hepatocelular o mixta (intermedia entre hepatocelular y colestásica) y se presenta generalmente en forma de hepatitis aguda. La toxicidad por este fármaco suele tener un período de latencia tardío que varía entre 1 y 3 meses. También se han descrito casos de hepatitis crónica de tipo autoinmunitaria.<sup>57,60</sup>

La hepatotoxicidad por sulindaco parece obedecer a un mecanismo inmunoalérgico, dado que aparecen signos de hipersensibilidad hasta en un 66 por ciento de los pacientes. Se han descrito casos de lesión tanto hepatocelular como colestásica; esta última es más frecuente y secundaria a la inhibición canalicular del transporte de sales biliares. El tiempo medio entre el inicio del tratamiento y la aparición del efecto adverso es de 8 semanas y los casos graves con resultado de defunción además de deberse a fallo hepático fulminante también se pueden producir por reacción de hipersensibilidad general.<sup>53</sup>

El ibuprofeno se considera una causa rara de lesión hepática en adultos con una incidencia de lesión hepática aguda de 1,6/100.000 pacientes expuestos. Generalmente cursa en forma de hepatitis aguda con patrón mixto. Algunos autores sugieren la posibilidad de que actúe por un mecanismo inmunológico debido a su relación con el síndrome de Stevens-Johnson. Comunicaciones aisladas sugieren que la hepatitis C crónica podría ser una situación de riesgo de HTX por ibuprofeno.<sup>58</sup>

Los salicilatos pueden provocar necrosis hepática focal dependiente de la dosis, generalmente cuando los valores en sangre sobrepasan los 25 mg/dl.

Parece existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. La aspirina puede provocar el síndrome de Reye si coexiste una infección viral en niños.

La nimesulida, un inhibidor preferente no selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), se ha retirado del mercado farmacéutico en España debido a su relación con casos de fallo hepático fulminante. La hepatotoxicidad secundaria a este medicamento presenta una incidencia aproximada de 0,1 casos por 100.000 pacientes tratados, cursa en forma de hepatitis aguda en ocasiones acompañada de signos de hipersensibilidad, y con un período de latencia medio de 1-15 semanas, aunque puede llegar a ser de hasta 8 meses. El hallazgo histológico fundamental es la necrosis centrolobulillar o en puentes.<sup>59</sup>

#### IV.7.1.2. Los inhibidores selectivos de la COX-2

Raramente se han relacionado con RAH. A pesar de que una revisión de 14 ensayos controlados con celecoxib concluye que el uso de este fármaco presenta un bajo riesgo de lesión hepática, y que es similar al placebo y menor al riesgo secundario a otros AINES, se han publicado varios casos de hepatotoxicidad producida por este medicamento. En estos casos el período de latencia osciló entre 4 días y 4 semanas, predominó la lesión hepatocelular o mixta y la recuperación varió entre 1 y 4 meses tras la suspensión del tratamiento. De igual modo con rofecoxib recientemente retirado del mercado por sospecha de aumentar la mortalidad por enfermedad cardiovascular se han publicado algunos casos de hepatitis.<sup>60</sup>

#### IV.7.1.3 El paracetamol

Es un analgésico de uso muy extendido con capacidad de producir toxicidad hepática intrínseca o dependiente de la dosis. La intoxicación con paracetamol es la causa del 39 por ciento de los casos de fallo hepático agudo en Estados Unidos<sup>3</sup>. Aunque no sea una práctica extendida en España, en la mayoría de los países la causa más común de intoxicación por este fármaco es el intento de suicidio. El paracetamol se metaboliza mediante conjugación y un 5 por ciento utiliza el CYP 2E1 y forma un metabolito tóxico (N-acetil-p-benzoquinoneimina) que es detoxificado por el glutatión hepatocitario.

Las dosis elevadas del fármaco que sobrepasen el efecto protector del glutatión, el déficit de este último (etilismo crónico) o el aumento de actividad del CYP 2E1 (fármacos o alcohol) determinarán el incremento del metabolito tóxico que produce necrosis zonal 3 o centrolobulillar. Por lo tanto, los factores que aumentan la susceptibilidad a este efecto adverso son la ingesta crónica de alcohol, la administración concomitante de otros medicamentos (p. ej., fenitoína e isoniacida) y el ayuno. Cuando la dosis total supera los 7,5 g (mayor de 150 mg/kg) en una toma única o 2 g en etílicos crónicos, hay riesgo de hepatotoxicidad. El indicador analítico más fiable es la determinación de los valores de paracetamol en sangre, lo cual indica según el monograma de Prescott (gráfico semilogarítmico) que se produce lesión hepática grave en el 60 por ciento de los pacientes con una concentración del fármaco en sangre por encima de 150 mg/l a las 4 h y 30 mg/l a las 12 h después de ingesta.<sup>61,62</sup>

En el caso de los pacientes alcohólicos o con trastornos de la conducta alimentaria, la línea de tratamiento se baja a 100 mg/l a las 4 h y 15 mg/l a las 15 h.

Los síntomas iniciales tras la sobredosis del medicamento consisten en anorexia, náuseas y vómitos. Los datos analíticos de lesión hepática pueden aparecer a las 48 h de la ingesta y se caracterizan por un aumento importante de las transaminasas que suelen superar las 3.500 U/l. Es frecuente la aparición de hipoglucemia. La tercera fase se caracteriza por la aparición de ictericia y datos clínicos de fallo hepático que pueden acompañarse de fallo renal que puede producirse por necrosis tubular aguda con hipofosfatemia, fosfaturia, oliguria, anuria y elevación de la creatinina. También puede instaurarse acidosis láctica por hiperlactacidemia y, más raramente, lesión miocárdica con riesgo de arritmia cardíaca e insuficiencia ventricular izquierda.

El tratamiento consiste en la administración parenteral de N-acetilcisteína (NAC) durante 36 a 72 h en las primeras 12-24 h de la ingesta del fármaco. Esta sustancia previene el daño hepático mediante la liberación de cisteína, así aumenta la síntesis de glutatión. El tratamiento con N-acetilcisteína puede desencadenar varios efectos adversos en un 10 por ciento de los pacientes.

Estos efectos pueden estar relacionados con una liberación de histamina relacionada con la dosis y son similares a las reacciones anafilactoides con náuseas, rubefacción, urticaria y prurito. Menos frecuentemente pueden desencadenar complicaciones como angioedema, distrés respiratorio e hipotensión.<sup>63</sup>

#### IV.7.2. Fármacos Antimicrobianos

Los antibióticos como grupo conllevan una incidencia estimada de hepatotoxicidad de 1-10 por 100.000 prescripciones. Sin embargo, el tipo de antimicrobiano imputado varía en la bibliografía médica en relación con el período analizado. Así, mientras que entre más de 1.100 reacciones hepatotóxicas comunicadas a la Agencia Estatal Danesa de Farmacovigilancia entre 1978 y 1987, cotrimoxazol (3,6 por ciento) y nitrofurantoína (1,5 por ciento) aparecían como los fármacos antimicrobianos con mayor frecuencia involucrados en hepatotoxicidad, en el estudio de Registro Nacional de reacciones hepatotóxicas coordinado por 2 de los autores la amoxicilina-ácido clavulánico encabeza en términos absolutos la lista de agentes farmacológicos incriminados en un número más elevado de casos (12,8 por ciento).

Las penicilinas semisintéticas ampicilina y amoxicilina raramente se han relacionado con el desarrollo de lesión hepatocelular de carácter leve; sin embargo, este riesgo aumenta a 1,7 casos por 10.000 prescripciones con la combinación de amoxicilina con el ácido clavulánico, y se incrementa hasta 1 caso por 1.000 exposiciones en pacientes de edad avanzada con exposición repetida al medicamento. El tipo de lesión más frecuente es la hepatitis aguda colestásica supuestamente producida por un mecanismo de idiosincrasia inmunoalérgica.<sup>62</sup>

Una característica especial de la RAH producida por este antibiótico es que puede iniciarse incluso 6 semanas tras la suspensión del ciclo terapéutico y ello dificulta aún más el diagnóstico de HTX. El tiempo medio de resolución del cuadro es de 8 semanas.

Las oxipenicilinas o penicilinas resistentes a la betalactamasa, oxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina, se han asociado a la aparición de hepatitis colestásica. La incidencia de RAH secundaria a flucloxacilina se ha estimado en 1 de cada 10.000-15.000 exposiciones, con un mayor riesgo en pacientes mayores de 50 años y en tratamientos de más de 14 días de duración.

El período de latencia medio es de 16 días y las alteraciones pueden persistir de meses a años tras la retirada del medicamento, y se han descrito casos de síndrome de desaparición de conductos biliares o ductopenia.

Se han descrito casos aislados de hepatotoxicidad con lesión de tipo mixto secundaria a las penicilinas de amplio espectro, ticarcilina y piperacilina; es más común la producida por carbenicilina. Al igual que la amoxicilina, la combinación de piperacilina con ácido clavulánico se ha asociado con la aparición de hepatitis colestásica.

Las alteraciones hepáticas secundarias a cefalosporinas son poco frecuentes, en general autolimitadas y de tipo mixto o colestásico. Aunque estos antibióticos exhiben una estructura similar a las penicilinas con las que pueden tener reactividad cruzada, no parece existir un aumento de riesgo de hepatotoxicidad debidas a cefalosporinas en pacientes con episodios previos de hepatotoxicidad inducidos por penicilinas. Las cefalosporinas de tercera generación pueden alterar las pruebas de función hepática en un 6 por ciento de los pacientes. La cefalexina se ha asociado a hepatitis granulomatosa y la ceftriaxona puede producir barro biliar por precipitación de las sales de calcio del fármaco al excretarse por la bilis.<sup>63</sup>

El clotrimoxazol, tal como se ha mencionado previamente, es el antibiótico que con mayor frecuencia se ha relacionado con la aparición de hepatotoxicidad. Este fármaco puede provocar desde elevaciones transitorias de las transaminasas hasta hepatitis aguda colestásica. Este tipo de reacción es más frecuente en pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia humana, que es reconocido como un factor de riesgo de HTX por este compuesto, y en los cuales la mortalidad del cuadro es del 10-20 por ciento.

Menos frecuentemente se han descrito casos de hepatitis crónica y hepatitis granulomatosa.

La eritromicina puede producir hepatitis colestásica aguda y menos frecuentemente colestasis prolongada y fallo hepático fulminante. La claritromicina también se ha relacionado con la aparición de colestasis con un mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, bajo peso y con dosis del fármaco mayores de 2 g.

La roxitromicina puede causar tanto lesión hepatocelular como colestásica y la espiramicina raramente se ha asociado con el desarrollo de hepatitis colestásica o mixta.

Las tetraciclinas pueden ocasionar esteatosis microvesicular aguda cuyos factores de riesgo son la dosis mayor de 2 g al día, la administración parenteral, el embarazo, la existencia de enfermedad renal basal y el sexo femenino.

Se han publicado casos de hepatitis crónica autoinmunitaria secundaria a minociclina y ductopenia con colestasis prolongada debida a doxiciclina.

Las fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino y pefloxacino) pueden producir elevaciones discretas de transaminasas en el 2-3 por ciento de los pacientes, pero se han descrito pocos casos de hepatotoxicidad clínicamente significativa. Sin embargo, 2 antimicrobianos del mismo grupo, el temafloxacino y el trovafloxacino, se han retirado del mercado, el primero por inducción de hemólisis severa asociada a disfunción renal y hepática, y el segundo por haber sido involucrado en numerosos casos de toxicidad hepática con manifestaciones de hipersensibilidad, algunos de ellos de evolución grave.

Otros antimicrobianos como la nitrofurantoína pueden ocasionar hepatitis crónica activa autoinmunitaria por un mecanismo de idiosincrasia inmunoalérgica, aunque también se han descrito casos de lesión aguda colestásica o hepatocelular.<sup>64</sup>

El 0,5-10 por ciento de los fármacos antifúngicos pueden producir elevación transitoria de enzimas hepáticas, se aprecia una mayor incidencia de hepatotoxicidad con los medicamentos itraconazol y ketoconazol. Este último produce una lesión hepática de predominio hepatocelular en 1 de cada 500 prescripciones.

La terbinafina altera las pruebas de función hepática en el 4 por ciento de los sujetos expuestos, y se han descrito casos de hepatitis colestásica y de fallo hepático fulminante.<sup>64</sup>

#### IV.7.3. Fármacos antituberculosos

El fármaco antituberculoso con mayor potencial hepatotóxico es la isoniacida, seguida de la pirazinamida y la rifampicina. La isoniacida puede producir elevación de aspartato aminotransferasa en un 10-30 por ciento de los pacientes en tratamiento y hepatitis con ictericia en un 1 por ciento (2 por ciento en mayores de 50 años).

Además de la edad, otros factores de riesgo son el sexo femenino, el etilismo, la presencia de enfermedad hepática crónica subyacente, la infección por el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, la hipoalbuminemia y la tuberculosis diseminada. La lesión hepática que produce este fármaco es la necrosis hepatocelular por un mecanismo de idiosincrasia metabólica.

La hepatotoxicidad que aparece durante el tratamiento antituberculoso combinado clásico (isoniacida, rifampicina y piracinamida) puede ser de 2 tipos. El primero aparece en los 15 primeros días de tratamiento, tiene buen pronóstico y parece secundario a la isoniacida (con la contribución de la rifampicina que actuaría como inductor enzimático). El segundo tipo de lesión consiste en la aparición de lesión tardía (después de 2 meses de tratamiento), tiene peor pronóstico y se piensa que puede ser secundaria a la pirazinamida.<sup>64</sup>

Para la prevención de reacciones hepáticas adversas debidas a este tipo de terapias es importante el conocimiento y la detección temprana por parte del médico y del paciente de los posibles síntomas y signos que pueden aparecer en caso de desarrollar una reacción de HTX, la realización de una valoración bioquímica y serológica basal y la monitorización analítica cada 2-4 semanas en los pacientes de riesgo.

La suspensión del tratamiento se debe realizar en caso de presentar síntomas de hepatotoxicidad ante la elevación de transaminasas 5 veces el límite superior de la normalidad o si se produce un incremento de la bilirrubina sérica.<sup>62</sup>

#### IV.7.4. Fármacos antirretrovirales

En cuanto a las alteraciones de la función hepática, todos los fármacos antirretrovirales pueden producirlas, especialmente cuando existen infecciones concomitantes por los virus de la hepatitis B o C y con alguna frecuencia conducen a la suspensión del tratamiento. La aparición de hepatitis es especialmente importante con nevirapina, siendo la incidencia del 1 por ciento en los pacientes tratados con dicho fármaco. En un 6 por ciento de los casos, se observa un aumento asintomático de los enzimas hepáticos.<sup>66</sup>

Se ha registrado una incidencia 12 veces superior de alteraciones hepáticas sintomáticas con el empleo de nevirapina en mujeres (entre ellas, las embarazadas) con recuentos de CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> previos al inicio de tratamiento antirretroviral. La incidencia también aumenta, aunque con menor intensidad, en varones con recuentos de CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup>.

La hepatotoxicidad puede ir desde una leve y asintomática alteración de las pruebas de función hepática, hasta un fallo hepático fulminante. Por todo ello, se recomienda que al prescribir nevirapina como tratamiento inicial en mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm<sup>3</sup> y en varones con CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup>, se realice una estrecha vigilancia de los síntomas clínicos y las alteraciones analíticas, especialmente durante los 3 primeros meses de tratamiento.<sup>67</sup>

Si se produce un aumento asintomático de los enzimas hepáticos 2 veces mayor a su valor basal, no se suspenderá el tratamiento, pero será necesaria vigilancia estricta. Si el aumento es 5 veces mayor, a pesar de la aparición o no de síntomas, se suspenderá el fármaco transitoriamente hasta que se normalicen los valores analíticos. Si tras reintroducir la nevirapina se produce un nuevo aumento de los enzimas hepáticos, será necesaria la suspensión permanente de la misma.<sup>67,68</sup>

#### IV.7.5. Fármacos Antidiabéticos

Dentro del grupo de antidiabéticos orales tanto la acarbosa, las sulfonilureas, la metformina como los de última generación, las tiazolidindionas, se han implicado en casos de hepatotoxicidad.

La acarbosa es un fármaco que actúa mediante la inhibición competitiva de la alfa-glucosidasa intestinal, disminuyendo así la absorción de carbohidratos.

Este medicamento se ha relacionado con el desarrollo de hepatotoxicidad idiosincrásica de carácter metabólico, cuyo tipo de lesión más frecuente es el hepatocelular. La RAH inducida por este fármaco puede conducir a una hepatitis aguda o crónica y parece tener un período de latencia largo entre el comienzo de su administración y la aparición de la reacción adversa.

Las sulfonilureas son antidiabéticos orales ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Al inicio de la comercialización de estas sustancias, 2 fármacos de este grupo se retiraron del mercado debido a la aparición de RAH, la carbutamida y la metahexamida. Posteriormente también aparecieron casos de hepatotoxicidad colestásica inducida tanto por clorpropamida cuya incidencia se redujo con la disminución de las dosis utilizadas-- como por glibenclamida o tolbutamida. Aunque estas reacciones se han reportado menos frecuentemente con los nuevos compuestos, también se ha descrito la aparición de lesión hepática crónica secundaria a tolazamida y hepatitis aguda producida por gliclazida y glimepirida. En general, parece que la HTX por sulfonilureas responde a un mecanismo idiosincrásico inmunoalérgico que podría estar relacionado con el radical del anillo benceno de la estructura química de estos fármacos.

La metformina es se considera de bajo riesgo hepatotóxico; se han descrito 4 casos de lesión hepática, 3 de hepatitis aguda colestásica idiosincrásica y 1 de colestasis leve.<sup>65</sup>

Entre los antidiabéticos orales, merecen una mención especial las tiazolidindionas, dado que la primera sustancia comercializada de este grupo terapéutico, la troglitazona, se retiró del mercado debido a reacciones de hepatotoxicidad con una incidencia estimada del 1,9 por ciento de los sujetos expuestos.

Las lesiones más frecuentemente descritas eran de tipo hepatocelular o mixto producidas fundamentalmente por un mecanismo de idiosincrasia metabólica. Se han registrado, asimismo, casos de hepatitis fulminante. Los fármacos de segunda generación de este grupo, la rosiglitazona y la pioglitazona, parecen conllevar un menor potencial hepatotóxico que troglitazona. Dado que se han descrito casos de reaccion adversa hepática severa secundaria a estos medicamentos (6 casos secundarios a rosiglitazona y 5 inducidos por pioglitazona), hoy día no hay información suficiente para descartar la presencia de efecto-clase en este grupo farmacológico; consecuentemente, se recomienda la monitorización enzimática hepática durante el tratamiento, están contraindicados en pacientes con antecedentes de hepatotoxicidad secundaria a troglitazona y en los que tienen hipertransaminasemia basal.<sup>65</sup>

#### IV.7.6. Fármacos Hipolipemiantes

La dislipemia y sus consecuencias cardiovasculares son muy frecuentes en la sociedad actual. Se han descrito casos de hepatotoxicidad con los inhibidores de la CoA reductasa (estatinas), con la niacina y más raramente con los fibratos.

Las estatinas producen una elevación asintomática de transaminasas en el 1-3 por ciento de los pacientes, que suele aparecer en los 3 primeros meses de tratamiento, generalmente es dependiente de la dosis y revierte tras la suspensión del compuesto. La frecuencia de hepatotoxicidad grave secundaria a estos fármacos es de 0,2 por 100.000 exposiciones. Se han descrito casos de hepatitis colestásica secundaria a lovastatina y pravastatina y la atorvastatina se ha relacionado con hepatitis aguda y colestasis. Se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con estos fármacos, particularmente tras un incremento de dosis, pero dado que la mayoría de los casos de RAH parecen ser de tipo idiosincrásico estos controles podrían no ser coste-eficaces. Además parece que los pacientes con hipertransaminasemia basal no tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad secundaria a este grupo de fármacos.

El ácido nicotínico puede provocar lesión hepática moderada dependiente de la dosis (dosis mayores de 3 g) en más de un tercio de pacientes. También se han descrito casos de HTX idiosincrásica secundaria a preparados de liberación retardada<sup>52</sup>. Este fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática subyacente.

El efecto adverso más temido de los fibratos es la miopatía, cuyo riesgo se ve incrementado cuando se combina con las estatinas, por lo que su uso combinado debe realizarse con precaución. Este hecho se debe al importante efecto inhibitorio enzimático sobre el CYP de los fibratos, que provoca un aumento de los valores de estatinas.

Se han descrito casos de lesión hepatocelular inducida por gemfibrozilo y casos de hepatitis aguda y crónica y ductopenia secundarios a fenofibrato. Estos medicamentos aumentan el riesgo de colelitiasis.<sup>65</sup>

#### IV.7.7. Fármacos Cardiovasculares

Los fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos que requieren monitorización de enzimas hepáticas por su riesgo de causar hepatotoxicidad son el labetalol y la metildopa. Esta última es un antihipertensivo que se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial durante la gestación-- puede producir el incremento de transaminasas hasta en el 10-30 por ciento de las exposiciones, hepatitis aguda en menos del 1 por ciento y, más raramente, se ha relacionado con la aparición de hepatitis crónica, cirrosis, colestasis, esteatosis y hepatitis granulomatosa.<sup>63</sup>

La patogenia parece responder a un mecanismo inmunoalérgico. La hidralazina puede producir una lesión hepatocelular por un mecanismo de idiosincrasia inmunoalérgica y raramente se han descrito casos de colestasis y granulomas hepáticos.<sup>65</sup>

En general, tanto los antagonistas del calcio como los bloqueadores beta tienen un bajo potencial hepatotóxico. Incluso hoy día se piensa que la esteatohepatitis que previamente se relacionaba con los antagonistas del calcio pueda producirse realmente por el síndrome de resistencia a la insulina que comúnmente presentan estos pacientes<sup>54</sup>. Una excepción es el labetalol, que se ha relacionado con la aparición de hepatitis aguda grave, incluidos casos de necrosis hepática masiva.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), captopril, enalapril, lisinopril y fosinopril, pueden producir colestasis, hepatitis colestásica y más raramente lesión hepatocelular. Estas alteraciones pueden acompañarse de datos de hipersensibilidad. El período de latencia medio entre el inicio del tratamiento y la aparición del daño hepático es de 14 semanas, y oscila entre una semana y un año. Se ha sugerido la existencia de reactividad cruzada entre distintos IECA (captopril y enalapril), aunque este hallazgo está pendiente de confirmación.<sup>65,67</sup>

Los inhibidores de los receptores de la angiotensina II se han relacionado con RAH, tanto de tipo colestásico como hepatocelular, este último más frecuente, cuyo mecanismo patogénico parece corresponder a idiosincrasia metabólica.

Irbesartán se ha relacionado con la aparición de hepatitis aguda, candesartán puede ocasionar elevación transitoria de transaminasas o daño hepatocelular y el losartán puede producir lesión hepatocelular. Es importante señalar que el tasesartán, un fármaco de este grupo con una estructura química similar, se retiró en la fase de desarrollo debido a su elevado potencial hepatotóxico.

La amiodarona es un antiarrítmico que puede producir elevación de las transaminasas en el 15-80 por ciento de los pacientes expuestos, que puede ser clínicamente significativa en un 0,6-3 por ciento de ellos. La lesión más frecuente es de tipo hepatocelular con esteatosis y fosfolipidosis, que se produce por un mecanismo intrínseco secundario al depósito del fármaco en el tejido hepático. Es el fármaco que con mayor frecuencia se asocia a esteatohepatitis no alcohólica que puede progresar a cirrosis en el 15-50 por ciento, incluso tras la retirada del fármaco. El riesgo de hepatotoxicidad por amiodarona aumenta con el tiempo de exposición (mayor de 1 año), con la dosis total del medicamento y con la vía de administración (más frecuente tras la infusión intravenosa). Aunque no está clara su utilidad real, se recomienda la monitorización bioquímica de las enzimas hepáticas durante el tratamiento.<sup>67</sup>

#### IV.7.8. Fármacos psicótrpos

Los fármacos antipsicóticos clásicos, clorpromazina, haloperidol, proclorperazina y sulpirida pueden causar lesión hepática colestásica mediante un mecanismo idiosincrásico. La clorpromazina es uno de los primeros fármacos conocidos como causa de hepatitis colestásica cuyo mecanismo parece ser inmunoalérgico mediado por metabolitos tóxicos. Este neuroléptico se ha relacionado con el desarrollo de ictericia en 0,16-1 por ciento de los sujetos expuestos, la cual generalmente aparece a las 5 semanas de tratamiento, se acompaña de la elevación bioquímica significativa de fosfatasa alcalina, síntomas prodrómicos inespecíficos y síntomas de hipersensibilidad en el 70 por ciento con anticuerpos antinucleares positivos en un 40 por ciento de los pacientes. Estas reacciones presentan en general buen pronóstico, con desaparición de la clínica en 4-8 semanas tras la suspensión del fármaco, pero en aproximadamente el 7 por ciento de los casos puede derivar en colestasis prolongada y en el síndrome de desaparición de los conductos biliares.<sup>62,65</sup>

La clozapina y la risperidona se han asociado con casos de lesión hepática de predominio hepatocelular, algunos de ellos en forma de hepatitis aguda fulminante. Por último, la olanzapina se ha relacionado con la aparición de hepatitis aguda y acompaña al síndrome de hipersensibilidad general.

En general, se considera que los compuestos que forman parte tanto del grupo de las benzodiazepinas como el de los barbitúricos tienen un bajo potencial hepatotóxico. Las benzodiazepinas que con mayor frecuencia se han relacionado con reacciones significativas de hepatotoxicidad son el clotiazepam y el bentazepam; este último puede provocar lesión hepática crónica.

En cuanto a los fármacos antidepresivos, la iproniazida, uno de los primeros inhibidores de la MAO, se retiró del mercado por su capacidad para ocasionar lesión hepatocelular mediante un mecanismo de idiosincrasia con una incidencia del 1 por ciento, y una mortalidad del 15 por ciento en los pacientes que desarrollan ictericia. Aunque los antidepresivos tricíclicos se asocian a una menor incidencia de hepatotoxicidad que los IMAO (0,5-1 por ciento de las exposiciones), también se han relacionado con la aparición de casos de lesión hepática colestásica, con descripciones ocasionales de colestasis prolongadas y ductopenia. El amineptino y la tianeptina provocan una lesión de predominio colestásico mediante un mecanismo inmunoalérgico en pacientes genéticamente predispuestos. La imipramina puede inducir una ictericia colestásica y se han comunicado varios casos de hepatotoxicidad de tipo colestásico o mixto secundario a amitriptilina un mes tras el comienzo del tratamiento.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) pueden producir elevación de transaminasas en el 0,5 por ciento de los pacientes, pero el daño hepático clínicamente significativo es de rara aparición y suele ser de tipo hepatocelular reversible que aparece tras un largo período de latencia (semanas-1 año). La nefazodona puede producir fallo hepático agudo caracterizado por la aparición de necrosis centrolobular o submasiva, de carácter idiosincrásico y con un período entre el inicio de la exposición y el comienzo de la clínica que varía de 7 a 28 semanas.

También se han descrito casos de lesión hepatocelular aguda y crónica y colestasis secundarios a la trazodona que puede aparecer tras un período de latencia largo (18 meses).<sup>64,65</sup>

#### IV.7.9. Fármacos Antiepilépticos

La fenitoína produce lesión principalmente de tipo citotóxico con un aumento importante de las transaminasas, afectación multisistémica y mal pronóstico (mortalidad del 30 por ciento).

En ocasiones se asocia a granulomas y a lesiones anatomopatológicas similares a las de la mononucleosis infecciosa. El mecanismo hepatotóxico es idiosincrásico, no está claro si de carácter inmunoalérgico o metabólico. En algunos pacientes parece relacionado con el déficit de epóxido hidrolasa.

El ácido valproico ocasiona frecuentemente una elevación de enzimas hepáticas en los primeros 2 meses de tratamiento no necesariamente acompañadas de lesión hepática. El daño hepático es más frecuente (1/500 exposiciones) en menores de 3 años, historia personal o familiar de deficiencias enzimáticas mitocondriales (alteraciones del ciclo de la urea), síndrome de Reye, ataxia de Friedreich y en politerapia. Este fármaco produce esteatosis microvesicular con necrosis difusa cuyo mecanismo parece corresponder a una idiosincrasia metabólica que puede estar relacionada con la depleción de carnitina, con la consecuente alteración mitocondrial. Se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con este medicamento.

La implicación de la carbamazepina en casos de hepatotoxicidad suele ser más difícil debido a la administración concomitante de otros medicamentos.

Se han descrito casos de lesión granulomatosa, ictericia colestásica y lesión hepatocelular. El mecanismo patogénico parece corresponder a una idiosincrasia metabólica.

El felbamato, un fármaco indicado en las epilepsias refractarias se ha vinculado con casos de fallo hepático agudo (más de 30 casos reportados a la *Food and Drug Administration*) con una mortalidad del 57 por ciento.

La frecuencia de daño hepático se ha calculado en 3-4 por 100.000 pacientes expuestos, con un período de latencia de 3-6 meses y con un mecanismo metabólico

secundario al metabolito reactivo atropaldehído. También se han descrito casos de hepatotoxicidad secundaria a la lamotrigina con un período de latencia de 2-3 semanas, más frecuente en pacientes con politerapia y en ocasiones acompañando a un síndrome de hipersensibilidad con fallo multisistémico, para el cual se ha sugerido un mecanismo inmunoalérgico.

Por último, el topiramato se ha relacionado con un caso de fallo hepático que precisó trasplante hepático en un paciente que también tomaba carbamazepina. La biopsia hepática mostraba necrosis centrolobulillar.<sup>62</sup>

#### IV.7.10. Otros fármacos

Existe evidencia de otros fármacos que pueden causar hepatotoxicidad como son los anti-TNF, la cual puede ir desde alteraciones de las pruebas de función hepática, hasta los casos de fallo hepático grave, pasando por reactivación de hepatitis virales.<sup>65</sup>

Hagel et al. publicaron el caso de un paciente de 44 años con antecedente de psoriasis sin enfermedad hepática previa, quien desarrolló fallo hepático subagudo 4 meses después del tratamiento con adalimumab. Después de la suspensión de la terapia e inicio de prednisona se documentó descenso de los valores de las aminotransferasas hasta la normalidad. Los mismos autores reportaron elevación leve de aminotransferasas, hasta 3 veces el valor de referencia en 1 al 4% de los pacientes tratados.<sup>65</sup>

#### IV.8. Epidemiología

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.<sup>24, 25</sup>

#### IV.9. Tratamiento

No existen datos de tratamiento específico para la hipertransaminasemia, dado que como hemos mencionado, esta es secundaria, a múltiples etiologías, el tratamiento va dirigido a corregir la causa desencadenante.

Se debe tomar en cuenta el nivel de la elevación, suspender o cambiar fármacos en caso de elevación moderada o grave relacionada con el uso de fármacos hepatotóxicos. Evitar el uso de alcohol y/o productos herbolarios.

Se menciona en diversos estudios la utilidad de la Silimarina, ha sido utilizada para el tratamiento de trastornos hepáticos asociados con el consumo de alcohol, la hepatitis viral crónica y aguda, y los fallos hepáticos inducidos por toxinas de *Amantia phalloides* desde su descubrimiento en 1960, se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la Esteatosis hepática no alcohólica, en conjunto con la vitamina E, donde se ha observado mejoría de las pruebas bioquímicas, pero no existe suficiente evidencia de que este medicamento sea eficaz en el tratamiento de las hipertransaminemias en sentido general.<sup>26</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Sexo	Estado genotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	Masculino Femenino	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el momento del estudio.	15- 35 años 36- 55 años 56-75 años >75 años	Numérica
Rango	Sistema jerárquico, para establecer la escala de mando, que se usa en fuerzas armadas, fuerzas policiales u otras organizaciones armadas o uniformadas	Oficial superior Oficial Subalterno Alistado Civil	Nominal
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas que presenta el paciente	Dolor abdominal Ictericia Tos Fiebre Asintomático Otros	Nominal

<p>Antecedentes Personales patológicos</p>	<p>Enfermedades que ha tenido la persona a lo largo de su vida.</p>	<p>HTA Diabetes Mellitus Cardiopatía Isquémica Hiperlipidemia Insuficiencia Cardíaca</p>	<p>Nominal</p>
<p>Antecedentes medicamentosos</p>	<p>Fármacos utilizados por el paciente</p>	<p>AINES Estatinas Aspirina Clopidogrel IECA ARA II Antibióticos Acetaminofén Otros</p>	<p>Nominal</p>
<p>Hábitos Tóxicos</p>	<p>Consumo frecuente de alguna sustancia dañina para la salud y que resulta a veces difícil de superar a pesar de tener conocimiento del peligro que su utilización ocasiona.</p>	<p>Alcohol Tabaco Te Drogas</p>	<p>Nominal</p>

<p>Enfermedad extrahepáticas</p>	<p>Etología probable de la alteración según la elevación de las transaminasas.</p>	<p>SCA Dengue Sepsis Pancreatitis Fracturas Procedimiento quirúrgico</p>	<p>Nominal</p>
<p>Alteración de las transaminasas</p>	<p>Concentración en plasma de ALT Y AST que refleja su liberación debido a la lesión celular.</p>	<p>Reporte de laboratorio</p>	<p>Nominal</p>
<p>Tratamiento utilizado</p>	<p>Es el conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas</p>	<p>Silimarina Silimarina + complejo B N-Acetil Cisteina Ningun</p>	<p>Nominal</p>

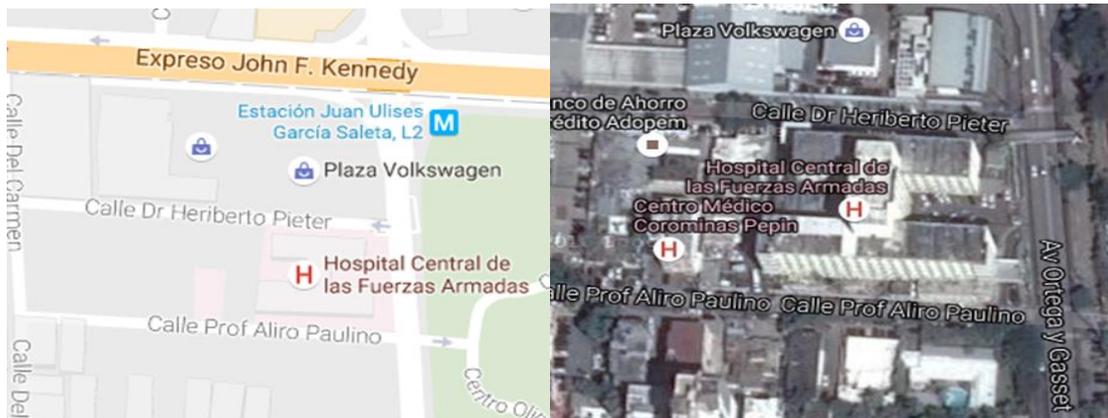
## VI. MATERIAL Y METODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal.

### VI.2. Demarcación geográfica

El Hospital Central de las Fuerzas Armadas, está ubicado en Santo Domingo, República Dominicana, en la Calle Heriberto Pieter, Esquina Avenida Ortega y Gasset número 1, Ensanche Naco, Santo Domingo Distrito Nacional.



### VI.3. Universo

Todos los pacientes con alteraciones de las transaminasas, evaluados por el servicio de Gastroenterología, durante el periodo de estudio, constituido por un total de 57pacientes

### VII.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 33 pacientes, todos aquellos que cumplieron los criterios de inclusión.

### VI.5. Criterios

#### VI.5.1. Criterios de inclusión

Pacientes con elevación de las transaminasas, evaluados por el servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas durante el periodo de estudio.

#### VI.5.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los pacientes que se encontró una enfermedad hepática en el curso de la investigación y aquellos que no completaron las pruebas para la exclusión de la misma.

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

Se utilizó un cuestionario de 10 preguntas con el fin de identificar y responder a cada uno de los objetivos propuestos. (Ver anexo).

#### VI.7 Procedimiento

El método usado fue un cuestionario el cual se llenó a partir de la historia clínica de cada paciente con elevación de las transaminasas durante el periodo de estudio, dichos expedientes se revisaron durante la evaluación, por lo que no fue necesario acceder al Archivo del hospital.

Después de tener la aprobación de la realización de la investigación de la oficina de Planificación y Desarrollo, del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, se llenó el mismo, con el fin de identificar y responder a cada uno de los objetivos propuestos.

Los datos obtenidos a través del cuestionario de investigación fueron procesados y analizados mediante recursos informáticos, como son los programas Microsoft Word y Excel, con la síntesis de datos representados de manera más clara mediante cuadros y gráficos. Luego fueron analizados y discutidos los resultados para poder presentar conclusiones y recomendaciones.

## VII. RESULTADOS.

Se estudiaron 33 pacientes con elevación de las transaminasas por causas extrahepáticas, los resultados encontrados según el sexo de los pacientes, una mayoría para el sexo masculino con 58 por ciento.

Distribución según el sexo de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019.

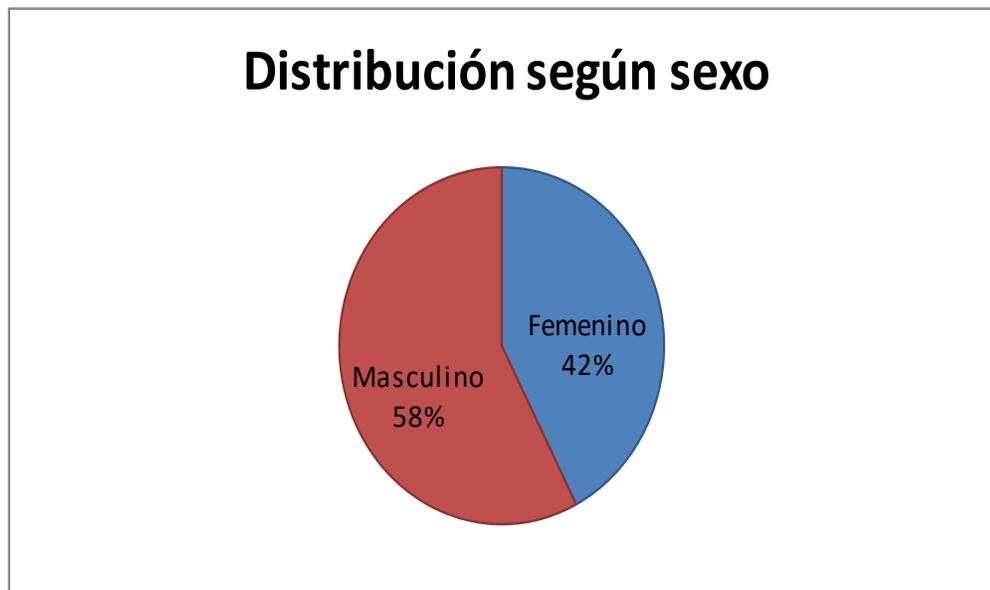
**Tabla 1. Distribución según el sexo**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	14	42 Por ciento
Masculino	19	58 Por ciento
Total	33	100 Por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Según los datos se encontró para el sexo masculino 19 pacientes (58 por ciento), el sexo femenino 14 pacientes (42 por ciento).

**Gráfico 1.**



Fuente: Tabla 1

Distribución según la edad de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019.

**Tabla 2. Distribución según la edad**

Rango de edades (años)	Frecuencia	Porcentaje
15-35	6	18 por ciento
36-55	15	45 por ciento
56-75	7	21 por ciento
Mayor de 75	5	15 por ciento
Total	33	100 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Según la edad se encontró de 15-35 años 6 pacientes (18 por ciento), de 36-55 años (45 por ciento), de 56-75 años (21 por ciento) y mayor de 75 años 5 (15 por ciento).

**Gráfico 2**



Fuente tabla 2

Distribución según el rango militar de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019

**Tabla 3. Distribución según el rango militar**

Rango militar	Frecuencia	Porcentaje
Oficial superior	6	18 por ciento
Oficial subalterno	9	27 por ciento
Alistado	11	33 por ciento
Civil	7	22 por ciento
Total	33	100 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En cuanto al rango militar, el grupo Oficial superior se encontró 6 pacientes (18 por ciento), oficial subalterno (27 por ciento), alistados 11 pacientes (33 por ciento). Civiles el porcentaje fue de un 22 por ciento.

**Gráfico 3.**



Fuente: tabla 3

Distribución según las manifestaciones clínicas de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019

**Tabla 4 Distribución según las manifestaciones clínicas.**

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Dolor abdominal	5	15 por ciento
Fiebre	5	15 por ciento
Dolor torácico	3	9 por ciento
Disnea	5	15 por ciento
Astenia	4	12 por ciento
Asintomático	11	33 por ciento
Otros síntomas	4	12 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los resultados fueron: Pacientes asintomáticos 11 (33 por ciento), dolor abdominal 5 pacientes (15 por ciento), fiebre 5 pacientes (5 por ciento), dolor torácico 3 (9 por ciento), disnea 5 (15 por ciento), astenia (12 por ciento) y otros síntomas 4 (12 por ciento). Cabe resaltar que estos síntomas se relacionaron con los diagnósticos de los pacientes.

**Gráfico 4.**



Fuente: Tabla 4

Distribución según los antecedentes patológicos de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019.

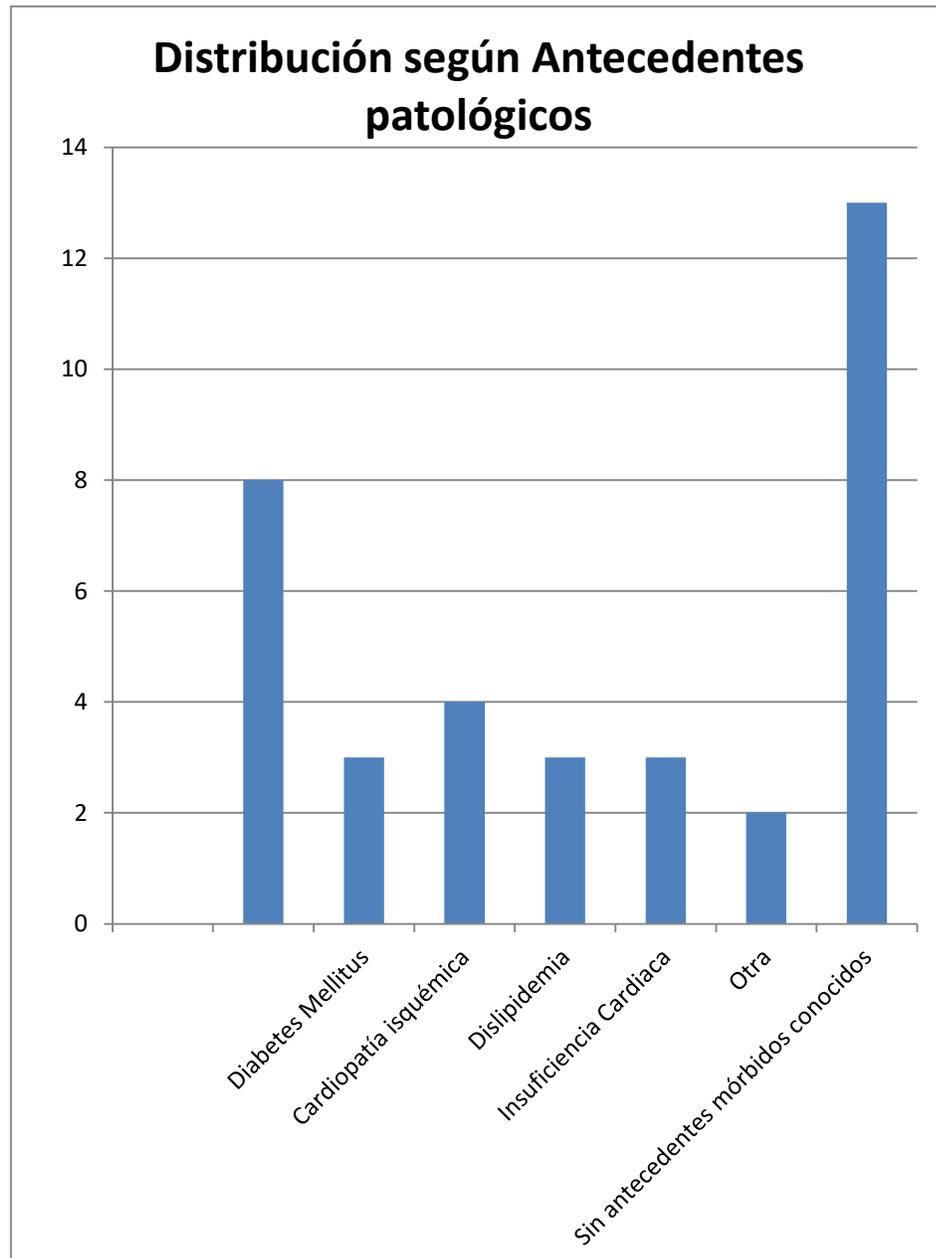
**Tabla 5. Distribución según los antecedentes patológicos**

AMC	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión Arterial	8	24 por ciento
Diabetes Mellitus	3	9 por ciento
Cardiopatía isquémica	4	12 por ciento
Dislipidemia	3	9 por ciento
Insuficiencia Cardíaca	3	9 por ciento
Otra	2	6 por ciento
Sin antecedentes mórbidos conocidos	13	39 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se encontraron los siguientes resultados: sin antecedentes mórbidos conocidos 13 pacientes (39 por ciento), Hipertensión Arterial 8 pacientes (24 por ciento), Diabetes Mellitus 3 pacientes (9 por ciento), Cardiopatía isquémica 4 (12 por ciento), Dislipidemia 3 pacientes (9 por ciento), Insuficiencia Cardíaca 3 pacientes (9 por ciento), otras patologías 2 pacientes (6 por ciento).

**Gráfico 5.**



Fuente: Tabla 5

Distribución según los hábitos tóxicos de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019.

**Tabla 6. Distribución según los hábitos tóxicos.**

Hábitos tóxicos	Frecuencia	Porcentaje
Alcohol	11	33 por ciento
Tabaco	6	18 por ciento
Te	5	16 por ciento
Drogas	0	0 por ciento
Ninguno	11	33 por ciento
Total	33	100 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

El alcohol fue referido por 11 pacientes (33 por ciento), el tabaco en 6 pacientes, (18 por ciento), Te en 5 pacientes (16 por ciento), y sin hábitos tóxicos referidos 11 pacientes (33 por ciento).

**Gráfico 6.**



Fuente Tabla 6

Resultados según la enfermedad extra hepática de los pacientes con elevación de las transaminasas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2018.

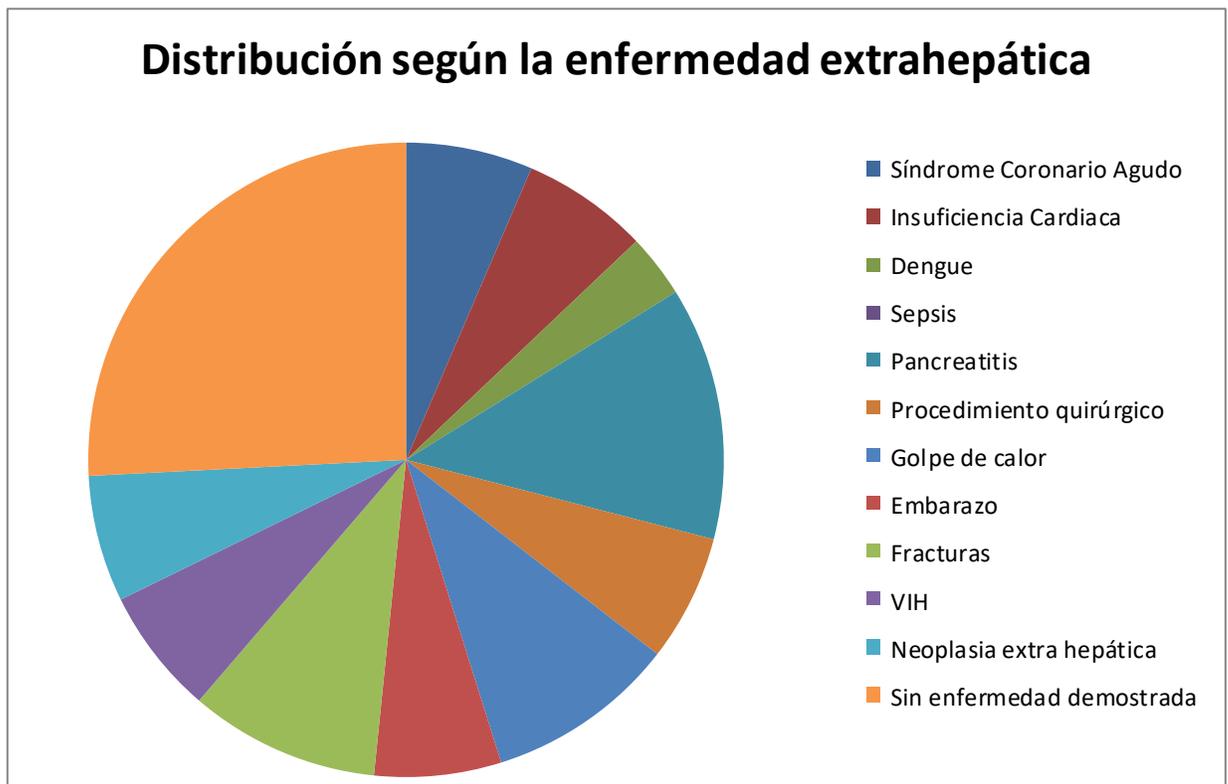
**Tabla 7. Distribución según la enfermedad extra hepática**

Enfermedad extra hepática	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome Coronario Agudo	2	6 por ciento
Insuficiencia Cardíaca	2	6 por ciento
Dengue	1	3 por ciento
Sepsis	2	6 por ciento
Pancreatitis	4	12 por ciento
Procedimiento quirúrgico	2	6 por ciento
Golpe de calor	3	9 por ciento
Embarazo	2	6 por ciento
Fracturas	3	9 por ciento
VIH	2	6 por ciento
Neoplasia extra hepática	2	6 por ciento
Sin enfermedad demostrada	8	24 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Los resultados obtenidos en cuanto a la enfermedad extrahepáticas fueron los siguientes: Sin enfermedad demostrada: 8 pacientes (24 por ciento), Síndrome coronario Agudo 2 (6 por ciento), Insuficiencia Cardíaca 2 (6 por ciento), Dengue 1(3 por ciento), Sepsis 2 (6 por ciento), Pancreatitis 4 (12 por ciento), Procedimiento quirúrgico 2 (6 por ciento), Golpe de calor 3 (9 por ciento), Embarazo 2 (6 por ciento), VIH 2(6 por ciento), neoplasias extra hepáticas 2 (6 por ciento).

**Gráfico 7.**



Fuente: Tabla 7

Distribución según los antecedentes medicamentosos de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en El Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019ñ

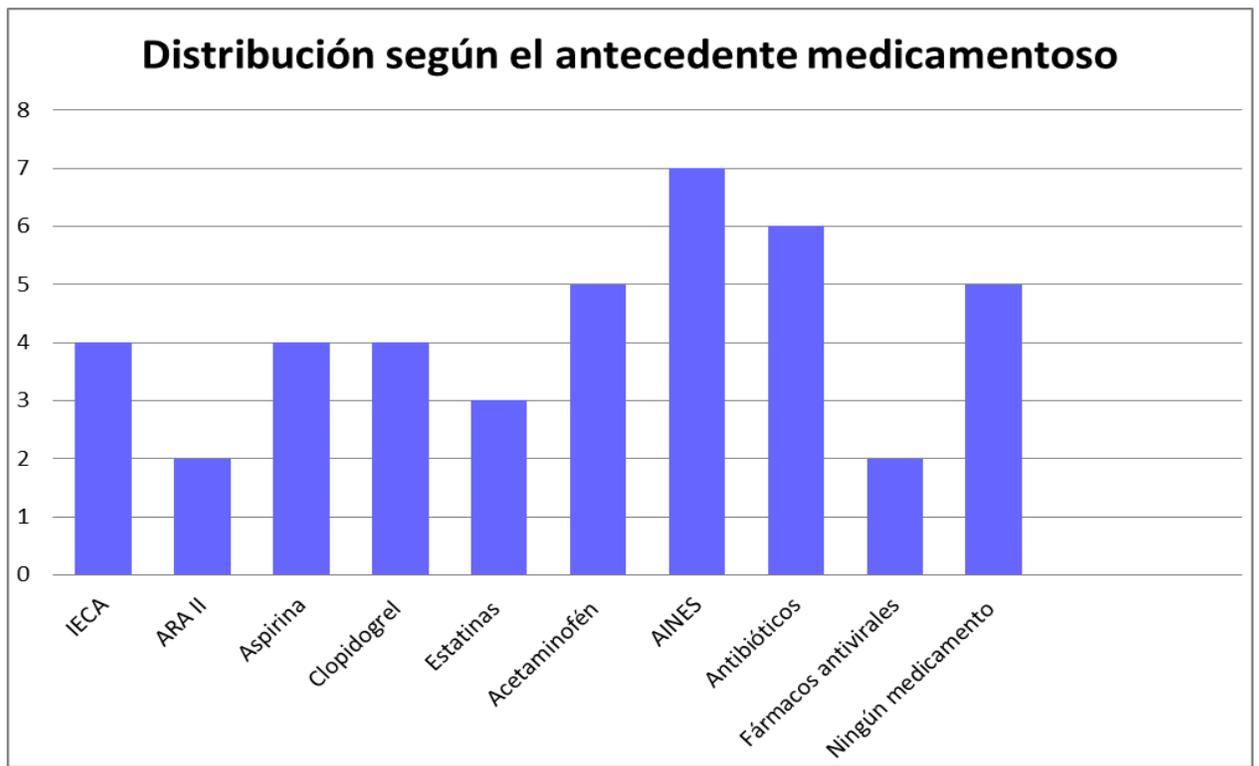
**Tabla 8. Distribución según los antecedentes medicamentosos.**

Medicamentos	Frecuencia	Porcentaje
IECA	4	12 por ciento
ARA II	2	6 por ciento
Aspirina	4	12 por ciento
Clopidogrel	4	12 por ciento
Estatinas	3	9 por ciento
Acetaminofén	5	15 por ciento
AINES	7	21 por ciento
Antibióticos	6	18 por ciento
Fármacos antivirales	2	6 por ciento
Ningún medicamento	5	15 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Los resultados fueron: AINES 7 (21 por ciento), ningún medicamento 5 (15 por ciento), IECA 4 (12 por ciento), ARA II 2 (6 por ciento), Aspirina 4 (12 por ciento), Clopidogrel 4(12 por ciento), Estatinas 3 (9 por ciento), Acetaminofén 5 (15 por ciento), antibióticos 6 (12 por ciento), fármacos antivirales 2 (6 por ciento).

**Gráfico 8.**



Fuente Tabla 8

Distribución según el nivel de elevación de las transaminasas de los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019:

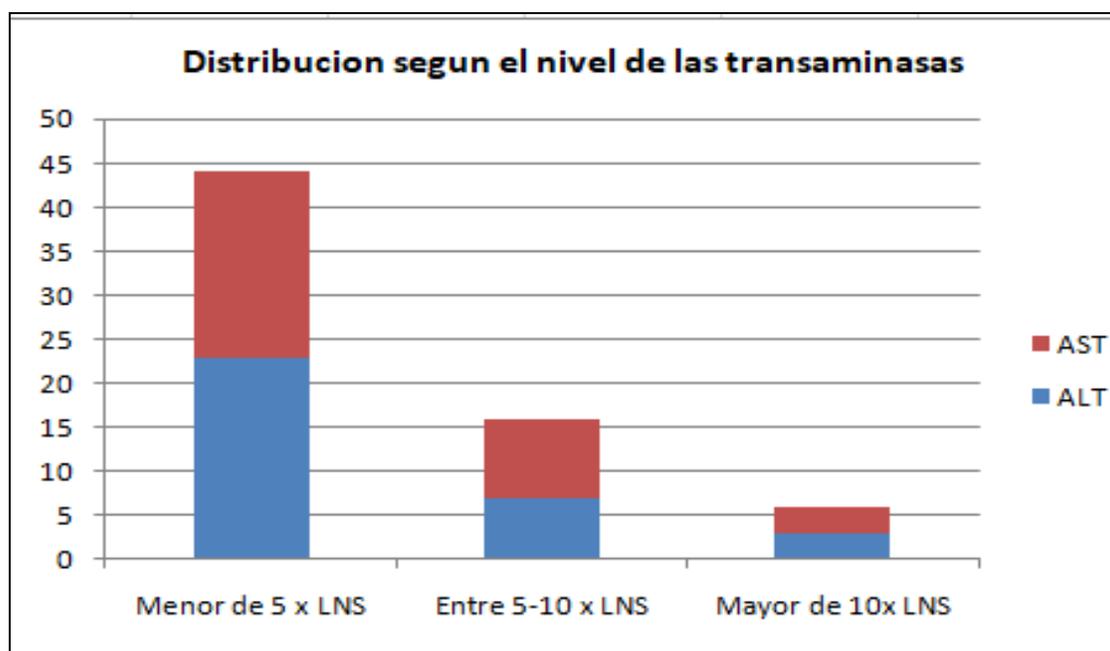
**Tabla 9. Distribución según el nivel de elevación de las transaminasas.**

Nivel de elevación	ALT	AST	Porcentaje ALT	Porcentaje AST
Menor de 5 x LNS	23	21	70 por ciento	64 por ciento
Entre 5-10 x LNS	7	9	21 por ciento	27 por ciento
Mayor de 10x LNS	3	3	9 por ciento	9 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se encontró que 23 y 21 tuvieron menos de 5 veces el límite superior de la ALT y AST respectivamente, (un 70 y 64 por ciento respectivamente). Entre 5 y 10 veces sobre el límite superior se encontró 7 para la ALT y 9 para la AST, (un 21 y 27 por ciento respectivamente). Mayor de 10 veces el límite superior 3 pacientes para la ALT y 3 para la AST, (un 9 por ciento para cada uno).

**Gráfico 9.**



Fuente Tabla 9

Correlación entre la enfermedad extrahepática y el nivel de elevación de las transaminasas en los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019.

**Tabla 10 Correlación entre la enfermedad extrahepática con el nivel de elevación de las transaminasas**

Diagnósticos	ALT<5 x LNS	ALT 5-10 x LNS	ALT >10 x LNS	AST<5 x LNS	AST 5-10 x LNS	AST >10 x LNS
Síndrome Coronario Agudo	1	0	1	1	0	1
Insuficiencia Cardíaca	2	0	0	2	0	0
Dengue	1	0	0	1	0	0
Sepsis	1	1	0	1	1	0
Pancreatitis	3	1	0	3	1	0
Procedimiento quirúrgico	2	0	0	2	0	0
Golpe de calor	0	2	1	0	0	3
Embarazo	2	0	0	2	0	0
Fracturas	3	0	0	3	0	0
VIH	2	0	0	2	0	0
Neoplasia extra hepática	2	0	0	2	0	0
Sin enfermedad demostrada	7	1	0	7	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En cuanto a la correlación de las enfermedades extrahepáticas con el nivel de elevación de las transaminasas se encontró que 26 pacientes tenían la ALT por debajo de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (78.7 por ciento), igual porcentaje para la AST, 5 pacientes tuvieron ALT entre 5 y 10 veces sobre límite superior normal (15 por ciento), 3 pacientes entre 5 y 10 veces sobre límite superior normal con AST (9 por ciento), mientras que solo 2 (6 por ciento) pacientes tuvieron la ALT por encima de 10 veces sobre el límite superior normal y la AST por encima de 10 veces sobre el límite superior normal 4 pacientes(12 por ciento), los cuales correspondieron al golpe de calor (3 pacientes) y síndrome Coronario Agudo (1 paciente).

Distribución según el tratamiento utilizado en los pacientes con elevación de las transaminasas por causas extra hepáticas en el Hospital Central De Las Fuerzas Armadas, agosto 2018-abril 2019:

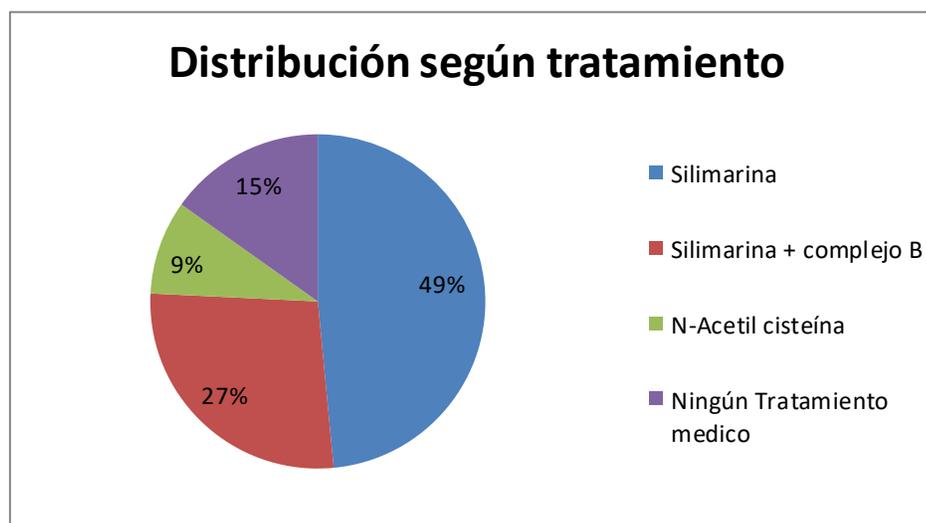
**Tabla 11 Distribución según el tratamiento**

Tratamiento utilizado	Frecuencia	Porcentaje
Silimarina	16	49 por ciento
Silimarina + complejo B	9	27 por ciento
N-Acetil cisteína	3	9 por ciento
Ningún Tratamiento farmacológico	5	16 por ciento
Total	33	100 por ciento

Fuente: Instrumento de recolección de datos

De total de los pacientes, 16 pacientes fueron tratados con Silimarina (49 por ciento), 9 pacientes con Silimarina más complejo B (27 por ciento), 3 pacientes con N-Acetil cisteína (9 por ciento) y el resto de los pacientes no recibió ningún tratamiento farmacológico, solo fue tratado con medidas higiénico dietéticas (16 por ciento).

**Gráfico 10**



Fuente Tabla 11

## VIII. DICUSION

Basados en los resultados obtenidos la presente investigación, se determinó que el sexo más frecuentemente afectado, fue el sexo masculino con un 58 por ciento (19 pacientes) Clark JM *et al.* sobre la prevalencia y etiología de niveles elevados de aminotransferasas en Estados Unidos, 2014, encontraron resultados similares con una prevalencia en el sexo masculino, otro estudio realizado en el 2014 Guevara G. *et al.* tuvo una prevalencia del sexo masculino del 88 por ciento. El grupo de edad más encontrado fue el de 36-55 años, relacionado con la tesis de Florián Y, publicada en el 2018 en la cual el rango de edad más frecuente es entre los 36-55 años en un 56%.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se encontró que el 33 por ciento de los pacientes no presento síntomas, que se encontró la elevación de las transaminasas como un hallazgo casual. El hábito toxico encontrado con mayor prevalencia fue el alcohol en un 33 por ciento, resultados similares a los encontrados por Florián Y, en donde consumo de alcohol como uno de los factores asociados a elevación de las transaminasas estuvo presente en un 24 por ciento de los casos.

El antecedente patológico más frecuente fue la Hipertensión Arterial en un 24 por ciento cuando comparamos con un estudio realizado por Lobstein S. *et al.* sobre prevalencia, etiología y las comorbilidades asociadas de aminotransferasas elevadas en una cohorte alemana de pacientes de cirugía ortopédica los pacientes con enzimas hepáticas elevadas tenían una mayor prevalencia de hipertensión (57,2 por ciento).

En el estudio realizado hubo un 24 por ciento de los pacientes con hipertransaminemia, en los cuales no se encontró ninguna enfermedad como causa desencadenante, en el estudio realizado por Clark JM *et al.* sobre la prevalencia y etiología de niveles elevados de aminotransferasas en Estados Unidos concluyeron que elevación de aminotransferasas la mayoría no pudo ser explicada por ningún antecedente de enfermedad o alguna causa desencadenante.

El nivel de elevación de las transaminasas más frecuente fue menor de 5 veces sobre el límite superior normal tanto para AST como ALT, tomando en cuenta lo revisado en la literatura la elevación por encima de 5 veces sobre el límite superior normal se relaciona con causas intrahepáticas y con falla hepática aguda.

## **IX CONCLUSIONES**

Basados en los resultados obtenidos en la presente investigación, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

El sexo más frecuente encontrado fue el sexo masculino con un 58 por ciento.

El rango de edad más afectado fue de 36-55 años con un 45 por ciento y en menor frecuencia los mayores de 75 años con un 15 por ciento.

El rango militar más frecuente fue el grupo de los alistados con un 33 por ciento, en menor frecuencia el grupo de los oficiales superiores en 18 por ciento.

El 33 por ciento no presentó síntomas, dentro de los síntomas presentados los más frecuentes fueron la fiebre y el dolor abdominal con un 15 por ciento.

El antecedente patológico más frecuente fue la Hipertensión Arterial en un 24 por ciento, el 39 por ciento no se encontró antecedente patológico.

El hábito tóxico más frecuente fue el alcohol en un 33 por ciento, con igual porcentaje los pacientes en los que no se identificó ningún hábito tóxico.

Las enfermedades extrahepáticas encontradas en este estudio fueron Síndrome coronario Agudo en un 6 por ciento, Insuficiencia Cardíaca 6 por ciento, Pancreatitis 12 por ciento, Golpe de calor 9 por ciento. Se destaca que en 24 por ciento de los pacientes no se encontró una enfermedad subyacente con la que se relacione la elevación de las transaminasas.

Los medicamentos más encontrados fueron los AINES en un 21 por ciento, seguido por el Acetaminofén en un 15 por ciento.

La mayoría de los pacientes tuvo menos de 5 veces el límite superior de la ALT y AST respectivamente, un 70 y 64 por ciento respectivamente y Mayor de 10 veces el límite superior normal un 6 por ciento, tanto para la ALT y un 12 para la AST, los cuales corresponden a pacientes con Golpe de calor y Síndrome Coronario Agudo.

El tratamiento utilizado en estos pacientes con mayor frecuencia fue la Silimarina en un 49 por ciento, solo un 9 por ciento fue medicado con N-Acetil cisteína.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Tomando en cuenta los resultados obtenidos hacemos las siguientes recomendaciones:

Orientar a las especialidades básicas sobre las causas extrahepáticas de elevación de las transaminasas.

Promover la realización de AST y ALT de forma rutinaria a todos los pacientes en las distintas especialidades.

Motivar al referimiento y/o interconsulta de los pacientes con elevación de las transaminasas al servicio de Gastroenterología.

Promover realizar AST y ALT a los pacientes que estén usando medicamentos hepatotóxicos.

Realizar pruebas complementarias a todos los pacientes con elevación de las transaminasas que se evalúen por el servicio de Gastroenterología.

Motivar la realización de más estudios sobre este tema.

## X. REFERENCIAS

1. Clark J, Brancati F, Diehl A. *The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Rev. The American journal of gastroenterology*, Elsevier 2011. 98 (5).
2. Alba Y. Jiménez, Mauricio Alberto P. Caracterización de la función hepática en un grupo de pacientes con dengue en el departamento del Meta. *Rev. Colombiana de Gastroenterología*, 2014.
3. Lobstein S, Kaiser T, T Liebert, Wojan M, Leichtle A, Mössner J, J Wiegand, Tillmann HL. Prevalencia, etiología y las comorbilidades asociadas con aminotransferasas elevadas en una cohorte alemana de pacientes de cirugía ortopédica. *Rev. Gastroenterol.* 2012 May; 46(5):415-20.
4. Nagata J, Park K, Colditz K, Golden N, Associations of Elevated Liver Enzymes among Hospitalized Adolescents with Anorexia Nervosa. *The Journal of Pediatric*, 2015 february; 166(2), 449-443.
5. Guevara G, Chacaltana A, Falla Cardíaca Aguda Y Disfunción Hepática. *Revista Peruana de Cardiología*, 2013 Mayo – Agosto; XXXIX(2), 113-119.
6. Florián J. Alteraciones De Aminotransferasas En Pacientes De Medicina Interna, Hospital Docente Padre Billini, Enero-Abril 2016. 2018: 64-65.
7. García W. ¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general. *Rev Gastroenterol Peru.* 2013;33(3):262-4
8. García M, Zurita A. Transaminasas: Valoración y significación clínica. *Protocolos de la AEP. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* 2010, 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergón; 2012: 267-75
9. Cuadrado A., Crespo J. Hipertransaminasemia en pacientes con negatividad de marcadores virales. *Rev. esp. enferm. dig.* 2014; 96(7): 484-500.
10. Ghany M, Jake T, *Acute viral hepatitis, Liangof gastroenterology* 5th edición: 2013.

11. Borstnar M, Cardellach F, Rozman C. Medicina Interna Farreras- Rozman 18ed. Elsevier: 2016.
12. Berk P, Goldman L, Schafer A, Korendant K. Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna, 25ª edición. España. Elsevier, 2016.
13. Brandt L, Feldman M, Friedman L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10ma ed. Elsevier, 2018.
14. Fauci A, Hauser S, Jameson L, Longo D, Loscalzo J, Kasper D. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19ed. Mc Graw Hill. 2016.
15. Rodríguez C, Martín L. Estudio diagnóstico del paciente con elevación de las transaminasas, Medicina guiada continuada. Noviembre - diciembre 2002; 1 (7): 35-38.
16. Samperio-González M. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. Atención Primaria. 2015.
17. Craxi A, Almasio P. *Diagnostic approach to liver enzyme elevation*. J Hepatol 2016;25(Suppl 1):47-51.
18. Johnson R, O'Connor ML, Kerr RM. *Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase*. Am J Gastroenterol 2015; 90:1244-5.
19. Prati D, Taili D, Zanella A, et al. *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels*. Ann Intern Med 2002;137:1-9.
20. Sánchez J. El enfermo con hipertransaminasemia. Interpretación y actitud a seguir. Principios Básicos de Gastroenterología para Médicos de Familia. 2ª edición. Jaroyo editores. Madrid, 2002: 511-26.
21. Albañil M, Carabaño I, Galiano M, Guerra M, Manzanares J, Medina E, et al. Guías Conjuntas de Patología Digestiva Pediátrica Atención Primaria-Especializada, 2008
22. Kaplan M. *Approach to the patient with abnormal liver function tests*. UpToDate 2010.
23. Larrey D. *Hepatotoxicity of herbal remedies*. J Hepatol 1997; 26 (1):47-51

24. Cortés L, Montoro M, Datos de Laboratorio: Pruebas hepáticas alteradas, Hígado, Aegastro, 2015;6: 701-722.
25. Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. *N Engl J Med* 2012;346:1221-31.
26. Newsome P, Cramb R, Suzanne M, Dillon J, Foulerton, *et al Guidelines on the management of abnormal liver blood tests*. *Gut* 2018. 67 (6),
27. Pratt D, Kaplan M, *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients*. *N Engl J Med* 2011;342:1266-71.
28. Dufour D, Gretch D, Koff , Lott J, Nolte F, Seeff L. Diagnóstico y control de la lesión hepática. Recomendaciones para el uso de pruebas de laboratorio en detección, diagnóstico y monitoreo. *Clin Chem* 2014; 46 (12): 2050-68.
29. Hawkes N, Hainsworth I, Kingham J, Whitehead M. *A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin*. *Gut* 2010;45:129-133.
30. Gimson A, Srivastava B. *Hepatic changes in systemic infection*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27: 485-495.
31. Li S, Li S, Yan J. *The role of the liver in sepsis*. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 498-510.
32. Henrion J. *Hypoxic hepatitis*. *Liver Int* 2012; 32: 1039-1052.
33. Bojic A, Drolz A, Jager B, Michl B, Nikfardjam M, Schellongowski P. *et al. Jaundice increases the rate of complications and oneyear mortality in patients with hypoxic hepatitis*. *Hepatology* 2012;56:2297-2304
34. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, et al. *2013ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2013; 128(16): 240-327.
35. Samsky M, Patel C, DeWald T, Smith A, Felker G, Rogers J, Hernandez A. *Cardiohepatic Interactions in Heart Failure: An Overview and Clinical Implications*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(24): 2397-2405
36. Vollmar B, Menger MD. *The Hepatic Microcirculation: Mechanistic Contributions and Therapeutic Targets in Liver Injury and Repair*. *Physiological Reviews* 2009; 89(4): 1269-1339.

37. Tejos O, Padilla O, Pizarro M, Solís N, Arab J, *et al.* Niveles séricos de alaninoaminotransferasa en población chilena: análisis de los resultados de la encuesta nacional de salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2013; 141: 909-916
38. Boregowda G, Shehata H. *Gastrointestinal and Liver Disease in Pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 835-53.
39. Than N, Neuberger J. *Liver abnormalities in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27: 565–75.
40. Sepulveda A, Romero C, Juarez G, Hasbun J, Parra M, Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo *Rev Med Chile* 2015; 143: 627-636.
41. Lesmes L, Albañil M, Aumento aislado de las transaminasas: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatric Aten Prim, España* 2013: 6(1):35-42.
42. Chan E, Kornberg A, Ryan M. *A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. Arch Dis Child.* 2015;100(8):793-794.
43. Mammen A, Nance J. *Diagnostic Evaluation of Rhabdomyolysis. Muscle Nerve.* 2015; 51 (6): 793–810.
44. Yic C, Gindel D, Galusso F, Cancela M, Golpe de calor. A propósito de un caso clínico. *Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2014; Vol 29(2): 131-137.
45. Cohen J, Kaplan M. *The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci* 2010;24: 835-838
46. Olmos J. Evaluación de pacientes asintomáticos con alteraciones en el hepatograma. Hipertransaminasemia. *Guías Clínicas Fisterra Atención Primaria en la Red.* 2014:1-10.
47. Blesa L, Vegas A, Albañil M. *Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Hipertransaminasemia. AEPap.* 2016.
48. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma C, Blumenkehl M. *Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
49. Sanjurjo P. *Enfermedades Congénitas del Metabolismo: Bases diagnósticas para Pediatría,* 2013.

50. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, et al, Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Investigación Clínica*. 2005; (46): Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937660007>> ISSN 0535-5133.
51. Perez P, Rodríguez M, Abrales, Girón J. Protocolo diagnóstico de la elevación aguda de transaminasas en un paciente febril, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 11(9), May 2012, 561-564
52. Tejada Cifuentes Francisco. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev Clin Med Fam*. 2010; 3(3): 177-191
53. Larrey D. *Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver*. *Semin Liver Dis* 2002;22: 145-55.
54. Ostapowicz G,Fontana RJ,Schioldt FV,Larson A,Davern TJ,Han SH,et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002; 137: 947-954
55. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 474-85
56. Andrade R, Camargo R, Fernández E, García M, González R Lucena M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (8): 461-72.
57. García L, Williams R, Derby L, Jick S. *Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors*. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 311-6.
58. Farrell G, Teohn N,. *Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Clin Liver Dis*, 2013; (7): 401-13.
59. Connor O, Dargan N, Jones P. *Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *QJM* 2003: 787-9.
60. Alexander G, Aithal G, Daly A, Leathart J, Ramsay L, Sonchit N. et al. *Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity*. *Hepatology*, 2004; 39: 1430-40
61. *Analysis of 400 cases of hepatotoxicity submitted to a registry in Spain (1994-2003)*. [abstract]. *Rev Clin Esp*. 2004;204 Suppl:12.

62. Biour M, Chazouilleres O, Grangé J, Poupon R. *Hépatotoxicité des médicaments. 13e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables*. Gastroenterol Clin Biol, 2000; 24:1052-91.
63. Larrey D. *Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver*. Semin Liver Dis, 2002; 22: 145-55 Camargo A, González-Grande R, Lucena R. *Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity*. Expert Opin Drug Saf, 2004;3: 329-44.
64. Chitturi S, George J. *Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid lowering agents, psychotropic drugs*. Semin Liver Dis, 2002; 169-83
65. Núñez M, Soriano V. *Hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral. Efectos adversos del tratamiento antirretrovírico*. Madrid, 1ra ed. 2013: 47-62.
66. Clark S, Cramp M Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon J. *Acute liver failure associated with antirretroviral treatment for VIH: a report of six cases*. J Hepatol 2002; 36: 295-301.
67. Updated *Adult Guidelines*. October 6, 2005 Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
68. Arribas J, Gonzalez J. *Manejo de los efectos secundarios frecuentes del tratamiento antirretroviral en adultos. Infección por VIH 2000*. Madrid Doyma, 2001: 241-75.

## IX. ANEXOS

### IX.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2018	
Selección del tema	2018	Agosto
Sometimiento y aprobación		
Búsqueda de referencias		Agosto- diciembre
Elaboración del anteproyecto		Octubre
Ejecución de las encuestas	2019	Agosto
Tabulación y análisis de la información		Agosto 2019- Abril 2019
Redacción del informe		Mayo
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Mayo
Presentación		Junio

IX.2. Instrumento de recolección de los datos

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ UREÑA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS

RESIDENCIA DE GASTROENTEROLOGÍA

**ELEVACION DE LAS TRANSAMINASAS POR CAUSAS EXTRAHEPATICAS  
EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS,  
AGOSTO 2018-MARZO 2019**

FORMULARIO NO. \_\_\_\_\_

NO. EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

1. Edad	2. Sexo
15-35 <input type="checkbox"/>	Femenino <input type="checkbox"/>
36-55 <input type="checkbox"/>	Masculino <input type="checkbox"/>
56-75 <input type="checkbox"/>	
>75 <input type="checkbox"/>	

3. Rango

---

4. Hallazgos Clínicos

Dolor abdominal  Tos  Disnea  Fiebre  Astenia  Otros síntomas

5. Antecedentes personales patológicos

Hipertensión Arterial  Diabetes Mellitus  Cardiopatía isquémica

Dislipidemia  Insuficiencia Cardiaca  EVC

Otros \_\_\_\_\_

6. Hábitos tóxicos:

Alcohol  Tabaco  Te  Drogas

7. Enfermedades extrahepáticas:

Síndrome Coronario Agudo  Insuficiencia Cardíaca

Enfermedad Cerebrovascular  Dengue  Sepsis  Pancreatitis

Sangrado Gastrointestinal   Politraumatismos  Golpe de calor

Fracturas  Embarazo  VIH  Neoplasias extrahepáticas

OTRO

8. Antecedentes Farmacológicos:

IECA  ARA II  Aspirina  Clopidogrel  Furosemida

Fármacos antivirales  Estatinas  Antibióticos  Acetaminofén

AINES

9. Nivel de las transaminasas:

Menor de 5 veces por encima del límite normal superior

5 a 10 veces por encima del límite normal superior

Mayor de 10 veces por encima del límite normal superior

10-Tratamiento utilizado:

N-Acetil cisteína  Silimarina  Silimarina Y complejo B

Sin tratamiento farmacológico

### IX.3. Costos y recursos

IX.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 1 asesor (metodológico y clínico)</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
IX.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas		240.00
Papel Mistique	1 resmas	80.00	540.00
Lápices	2 unidades	180.	36.00
Borras	2 unidades	00 3.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	4.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x		3.00	
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector		600. 00	1,200.
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	75.0	00
Calculadoras	2 unidades	0	150.00
IX3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			

IX.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	390 Copias	1	390.00
Encuadernación	3 informes		1100.0
Impresión	3 informes	300.00	0
Inscripción al curso		1200	2,200.
Inscripción del anteproyecto			00
Inscripción de la tesis			5000.0
Imprevistos			0
			15,000
			.00
Total			\$13,734.00

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.