

## *Evaluación de enzimas hepáticas alteradas en pacientes con marcadores clínicos diagnósticos negativos*

C. VIEIRA PASCUAL, C. MARTÍNEZ CEREZAL, A. BÓRNEZ SEVILLA, S. ÁLVAREZ MONTERO\*  
Residentes de tercer año de MFyC. \*Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.  
Tutor de MIR de MFyC. Centro de Salud de Torreldones. Unidad Docente de Medicina  
de Familia y Comunitaria. Área 6 INSALUD. Madrid

### *Altered liver function test assesment in patients with negative clinical diagnostic markers*

#### RESUMEN

Al realizar biopsia hepática en pacientes con marcadores clínicos diagnósticos (anamnesis, exploración física y pruebas complementarias no invasivas) negativos y elevación crónica de transaminasas se encuentra, como causa más frecuente, la esteatosis hepática o degeneración grasa (82,7% de los casos); en frecuencia le sigue biopsia normal (9,8% de los casos); cirrosis (4,9% de los casos); y, por último, fibrosis (2,4% de los casos).

No hay evidencias que apoyen la realización sistemática de biopsia hepática en este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** Biopsia anormal. Pruebas hepáticas.

#### ABSTRACT

When performing liver biopsy in patients with negative clinical markers (history, physical examination and non invasive complementary tests) and cronic elevations of liver function tests we find, as the most common cause, steatosis and steatohepatitis (82.7% of the patients); followed by the normal biopsy (9.8% of the patients); cirrosis (4.9% of the cases) and, finally, fibrosis (2.4% of the cases).

There is no evidence for of the sistematic performance of a biopsy in these type of patients.

**Key words:** Abnormal biopsy. Liver function tests.

#### ESCENARIO CLÍNICO

Paciente de 34 años con enzimas hepáticas elevadas más del doble del valor normal (aspartato aminotransferasa -AST o GOT-; alanina aminotransferasa -ALT o GPT-; gammaglutamil transferasa -GGT-; fosfatasa alcalina -FA-), sin antecedentes de riesgo de enfermedades de trasmisión sexual, consumo de tabaco, alcohol, otras drogas o fármacos, y con exploración completa normal.

Se repitió analítica, persistiendo las enzimas elevadas más de seis meses. Se hizo serología viral, hierro, ferritina, transferrina, creatinquinasa (CK),

hormonas tiroideas, espectro electroforético (EEF), anticuerpos antimitocondriales, antiendomiso, antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML), antimicrosomales (LKM) y ecografía abdominal, siendo todo normal.

Llegado a este punto quedaba como opción la biopsia hepática, una prueba invasiva, no exenta de riesgos que debe ser llevada a cabo en un centro hospitalario. Se plantea conocer los posibles resultados de la misma para poder establecer hipótesis acerca de si su realización va a reportar beneficios suficientes al paciente como para someterle a ella.

Aceptación: 08-01-02

## CUESTIÓN ESTRUCTURADA

Ante la duda planteada en el escenario clínico descrito se presenta la necesidad de construir una pregunta susceptible de ser respondida. Podría enfocarse como una pregunta de "tratamiento" o intervención: ¿en pacientes con enzimas elevadas y marcadores negativos (tema) la biopsia (intervención) contribuiría frente a no biopsiar (comparación) a reducir la morbilidad (resultado)?

Sin embargo, en la práctica, se nos planteó de forma previa una pregunta de causalidad: ¿en pacientes con enzimas elevadas y marcadores negativos cuáles son las causas posibles según el resultado de la biopsia? Si las posibilidades diagnósticas que aporta la biopsia corresponden a enfermedades sin tratamientos eficaces conocidos, entonces no tendría sentido realizar ensayos clínicos sobre la eficacia de la biopsia. Si la biopsia aportara pruebas de que sí hay un porcentaje relevante de alteraciones tratables puede que, en caso de duda, fuera necesario valorar su utilidad mediante un ensayo clínico. Así que, finalmente, se decidió empezar buscando información que respondiera a esta última pregunta de causalidad.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda fue realizada en septiembre del 2001 a través de Pub Med usando el MESH Browser con la estrategia siguiente "((biopsy) [MESH] AND (abnormal) AND "Liver Function Tests" [MESH]))". Los límites fueron estudios realizados en humanos, en los últimos 5 años. Se encontraron 23 referencias entre las que se encontraba el artículo seleccionado para este trabajo.

Se realizó además una búsqueda alternativa en Medline (Clinical Queries: Etiology Sensibility). La estrategia fue la siguiente (clinical queries (etiology/sensibility)("liver function tests" [MESH] AND Biopsy [MESH] AND "Cohort studies [MESH] OR risk [MESH] OR (odds [WORD] AND ratio\* [WORD]) OR (relative [WORD] AND risk [WORD]) OR (case control\* [WORD] OR case-control studies [MESH])) field: All Fields, limits: All Adult: 19+ year, only items with abstracts, Human).

Nuestro trabajo tiene como objetivo obtener de la forma más eficiente y rigurosa posible la mejor respuesta disponible para la pregunta planteada. Por eso, a la hora de seleccionar la información renunciamos *a priori*: a) intentar hacer una revisión sistemática que nos llevaría un tiempo excesivo; y b) combinar datos o realizar cualquier tipo de meta-análisis con los trabajos encontrados por tratarse de una metodología compleja con la cual no estamos familiarizados la mayoría de los médicos de familia. Tratamos, por tanto, de encontrar la mejor publicación disponible: si es una buena revisión

sistemática ya hecha por otros, mejor. Si no es así, y surgen varios trabajos que abordan el tema de forma similar, optamos por aquél de mayor calidad metodológica. Los datos del resto podremos utilizarlos, si fuera necesario, como un complemento a la información obtenida con el artículo elegido.

En la búsqueda realizada, además del artículo elegido (ver abajo), se identificó un artículo de interés que al final fue desestimado porque la muestra era muy pequeña (36 pacientes), y además no se excluían los pacientes con hepatitis C<sup>1</sup>.

Finalmente se escogió un artículo publicado en octubre de 1999 en la revista *American Journal of Gastroenterology*, realizado por Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M y titulado *Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients*<sup>2</sup>.

## EL ESTUDIO

Se trata de un artículo de serie de casos en el que los criterios de selección de pacientes fueron: pacientes con elevación de transaminasas de más de seis meses de evolución en los que las siguientes pruebas fueron negativas: historia y exploración física completas; hemograma, actividad de protombina, albúmina, colesterol y triglicéridos, hormonas tiroideas, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina, marcadores de hepatitis B (anticuerpos, antígeno de superficie), C (anticuerpos, ELISA, RNA polimerasa, PCR), anticuerpos antimitocondriales, antimúsculo liso, proteinograma, antitripsina (alfa 1), ceruloplasmina, hierro, capacidad de fijación del hierro, ferritina, enzima convertidora de angiotensina; radiografía de tórax (para descartar sarcoidosis), y estudios hepáticos de imagen con ecografía abdominal y TAC abdominal.

Los criterios de exclusión de pacientes para el estudio fueron: pacientes con alteraciones de cualquiera de las pruebas mencionadas, con consumo de alcohol mayor de 20 g/día, historia de drogas por vía intravenosa, historia de tomar drogas hepatotóxicas, historia de VIH positivo, historia de malignidad, y las siguientes enfermedades previas: obesidad mayor del 20% del peso ideal, hiperlipemia; colesterol total mayor de 200 mg/dl; triglicéridos mayor de 160 mg/dl, Diabetes Mellitus e hipotiroidismo (TSH mayor de 5,5 mcl/ml).

## RESULTADOS

En el estudio se reclutaron 1.124 pacientes de los que se excluyeron 1.043, biopsiando a 81 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De éstos, 60 eran asintomáticos, y 21 tenían algún sín-

toma. Todos fueron biopsiados. Los resultados los tenemos en la tabla I. Las biopsias fueron valoradas por un especialista experto en biopsias hepáticas y se volvieron a valorar por un segundo patólogo también experto en biopsias hepáticas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes asintomáticos y sintomáticos.

## COMENTARIOS

La elevación de las transaminasas se ve con frecuencia en Atención Primaria. Esta alteración se debería evaluar correctamente, cosa que no siempre se hace<sup>3</sup>.

En un pequeño porcentaje de pacientes los resultados del estudio pueden ser negativos, de tal manera que, como prueba diagnóstica a considerar, quedaría únicamente la biopsia hepática.

Se plantea la duda de si la anatomía patológica corresponde con alteraciones tratables. En este caso merecería la pena realizar la biopsia.

## Validez

La pregunta que nos hemos hecho es de causalidad (¿cuáles son las causas...?).

Para responderla sería necesario contar al menos con un estudio de casos y controles (idealmente valdrían estudios de cohortes o un ensayo clínico). Sin embargo no hemos encontrado estudios de este tipo. En éste no se incluye un grupo de comparación de individuos sin alteración de las transaminasas. Ello es debido a que no sería éticamente aceptable biopsiar el hígado a controles sanos. Por tanto las evidencias con las que contamos proceden de una serie de casos. Esto nos permite establecer hipótesis verosímiles pero no permite afirmar con rotundidad cuáles son las causas. Este trabajo cuenta a su favor con ser un estudio prospectivo con una muestra relativamente amplia (la mayor encontrada en nuestra búsqueda).

Puntos débiles: el muestreo no es al azar, ni consecutivo y no se menciona si hubo pacientes que se negaron a realizar biopsia.

Los resultados de este estudio (publicado en 1999) no son divergentes respecto al estudio de Sorbi et al. (publicado en 2000)<sup>1</sup> lo que, si bien no refuerza, al menos no añade dudas sobre la validez del mismo.

## Utilidad

Sin embargo el patrón de los hallazgos de la biopsia es tan llamativo que no parece imprescindible un grupo sano para considerar esta información como valiosa clínicamente.

De los 81 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (de forma similar al caso planteado en el escenario clínico), la mayoría sería susceptible de un seguimiento y recomendaciones clínicas similares (incluso los pacientes con cirrosis que, en este caso, no habían manifestado signos de hipertensión portal u otras complicaciones relacionadas con este problema). En ningún caso parece plantearse la necesidad de un tratamiento específico estándar.

## Aplicabilidad

Por tanto, ante un paciente con cifras de transaminasas elevadas durante más de seis meses y pruebas diagnósticas, excluyendo la biopsia, negativas deberíamos:

1. Informar con claridad de los recursos diagnósticos disponibles, en este caso, la biopsia, junto con los potenciales riesgos y beneficios de la realización de dicha prueba.

—La realización de la biopsia nos aporta en algunas ocasiones un diagnóstico preciso.

—Pero a menudo no nos hace cambiar el seguimiento o el tratamiento.

—Su realización debe ser en un centro hospitalario y precisa ingreso.

—Tiene una morbilidad de un 0,1% y una mortalidad de un 0,01%.

2. En caso de que el paciente no quiera biopsiarse debemos mantener una actitud expectante, recomendarle abstención de sustancias potencialmente hepatotóxicas; haciendo seguimiento de hepatopatía crónica no filiada.

3. En caso de que el paciente opte por la biopsia, por tener una segunda opinión, o si se produjera un empeoramiento, se puede realizar la derivación.

Tabla I

### RESULTADOS DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON ELEVACIÓN CRÓNICA DE TRANSAMINASAS NO FILIADA MEDIANTE PRUEBAS NO INVASIVAS

	Asintomáticos	Sintomáticos
Normal	6 (10%)	2 (9,5%)
Esteatosis	29 (48%)	12 (57%)
Esteatohepatitis	21 (35%)	5 (24%)
Cirrosis	3 (5%)	1 (1,5%)
Fibrosis	1 (1,5%)	1 (1,5%)

#### CORRESPONDENCIA:

Santiago Álvarez Montero  
Centro de Salud de Torreldones  
Avda de la Dehesa, s/n  
28250 Torreldones (Madrid)  
e-mail: albaluz@teleline.es

## *Bibliografía*

---

1. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (11): 3206-10.
2. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 3 (10): 3010-4.
3. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ* 2001; Feb 3; 322 (7281): 276-8.