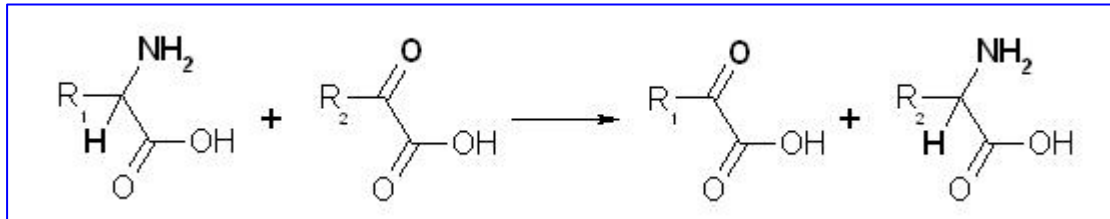


TRANSAMINASAS

Sabio García E, Navarro Vidal B, Panadero Carlavilla FJ

Las *transaminasas* son enzimas del grupo de las *transferasas* que catalizan las reacciones de transaminación reversibles de los alfa-aminoácidos. Una **reacción de transaminación** es la primera etapa de la desasimilación de los aminoácidos, y sirve para encauzar los grupos amino hacia el α -cetoglutarato, para transformarlo en glutamato, que posteriormente será sometido a una reacción de desaminación oxidativa, catalizada por la *glutamato deshidrogenasa*, formándose un ión amonio que será utilizado para generar urea.

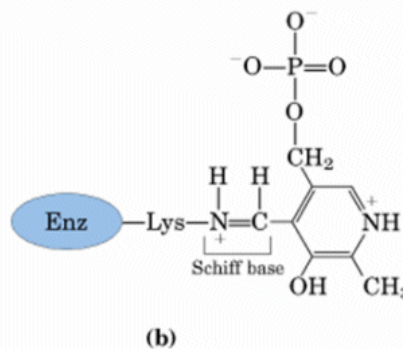
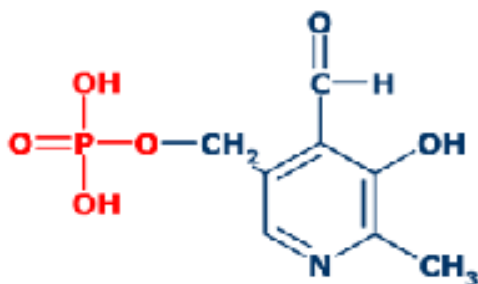


La reacción catalizada por las transaminasas es la siguiente:

aminoácido (1) + α -cetoácido (1) $\rightleftharpoons$ α -cetoácido (2) + aminoácido (2)

En las células existen muchos tipos de transaminasas que utilizan el α -cetoglutarato como aceptor del grupo amino, pero se diferencian entre ellas por la especificidad respecto al aminoácido utilizado. Las reacciones catalizadas por tales enzimas son fácilmente reversibles (su constante de equilibrio, de hecho, está muy cercana a 1).

Todas las transaminasas utilizan el mismo grupo prostético, el piridoxal fosfato (una forma coenzimática de la vitamina B6), que es transportador temporal del grupo amino.



El fosfato de piridoxal, derivado de la vitamina B6, es la coenzima de las transaminasas. Se aloja en el centro activo de las enzimas, unido covalentemente, de forma transitoria, al grupo amino en epsilon de un resto de LYS de la enzima.

El piridoxal fosfato se enlaza covalentemente con el grupo amino e de un residuo de lisina, en ausencia de sustrato (el aminoácido). Cuando llega el aminoácido, su grupo amino es sustituido por el grupo amino e de la lisina. La nueva base de Schiff que se ha creado queda soldada al sitio activo de la enzima mediante la formación de uniones múltiples no covalentes. La enzima pierde un protón del carbono α , formando un intermediario quinonoide, cuya reprotonación determina la producción de una cetimina que presenta una doble unión entre el carbono α y el nitrógeno del sustrato enlazado. Una reacción sucesiva

de hidrólisis determina la separación de un α -cetoácido y la formación de piridoxamina fosfato.

aminoácido (1) + enzima-piridoxal fosfato $\rightleftharpoons$ α -cetoácido (1) + enzima-piridoxamina fosfato

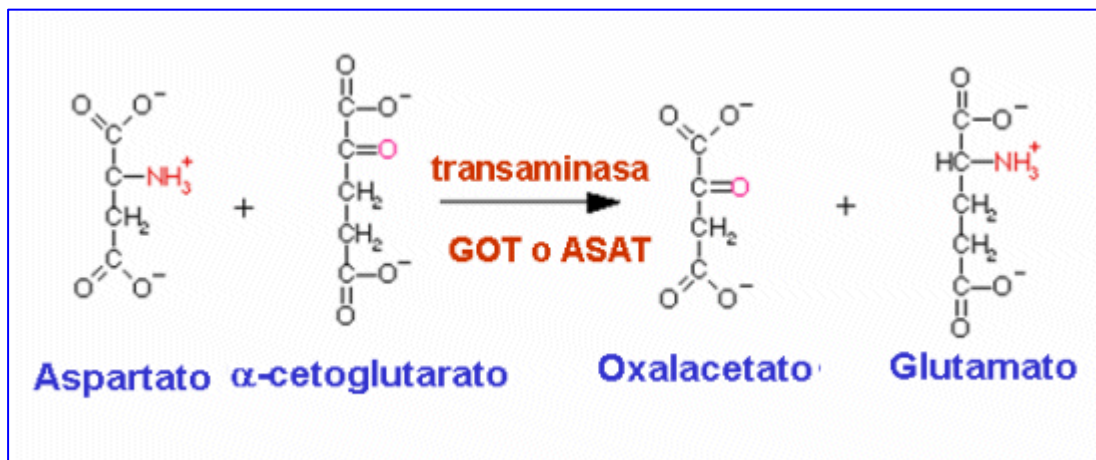
La segunda parte de la reacción se desarrolla de modo diametralmente opuesto: un α -cetoácido se enlaza a la piridoxamina fosfato y sucesivamente se aparta un nuevo aminoácido y se regenera el piridoxal fosfato.

α -cetoácido (2) + enzima-piridoxamina fosfato $\rightleftharpoons$ aminoácido (2) + enzima-piridoxal-fosfato

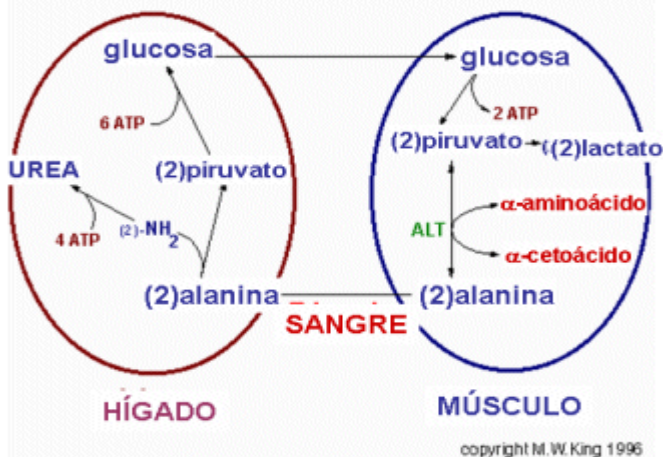
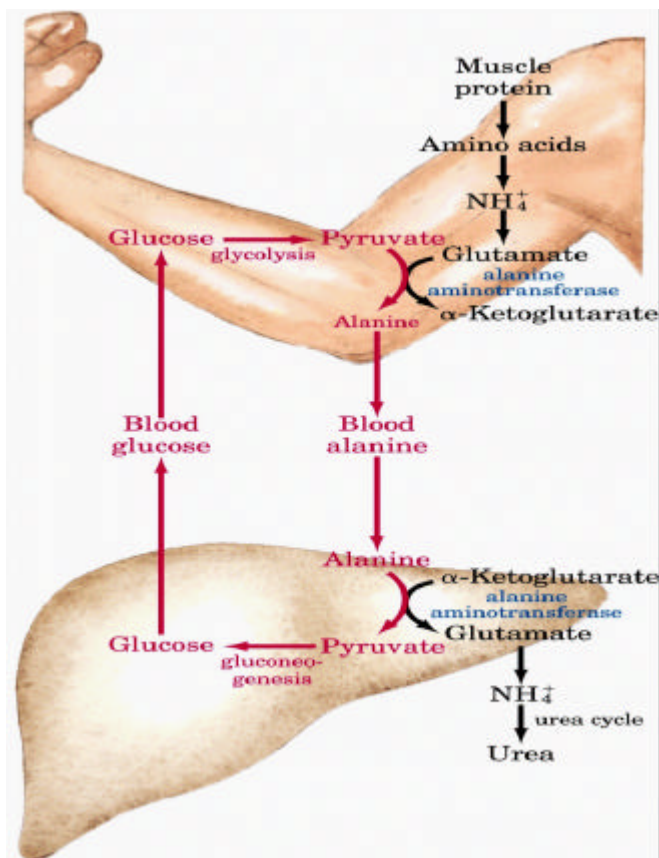
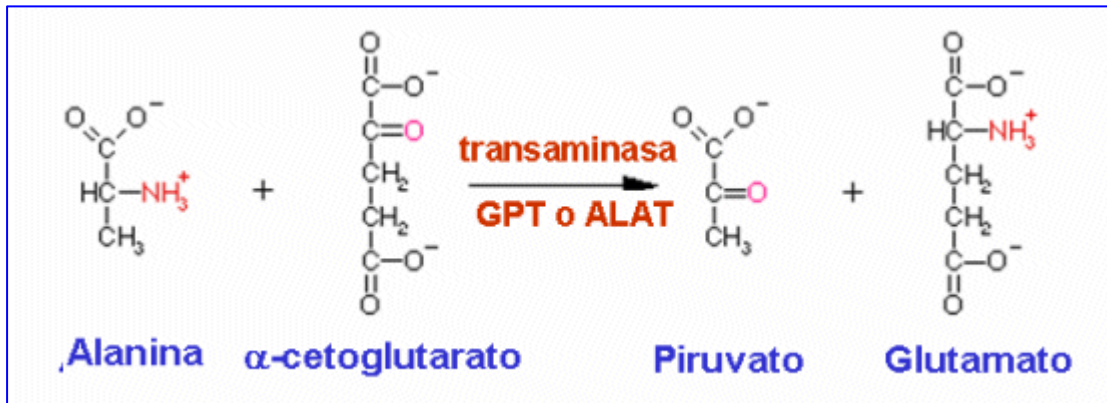
El hígado tiene diversas transaminasas para sintetizar y dividir los aminoácidos e interconvertirlos en moléculas de almacenaje de energía. Las concentraciones de transaminasas en el suero (la parte no celular de la sangre) son normalmente bajas. Sin embargo, si el hígado está dañado, la membrana celular de los hepatocitos se hace más permeable, y algunas enzimas se filtran en la corriente sanguínea.

Las dos transaminasas que se miden son la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST):

? **ASPARTATOAMINOTRANSFERASA (GOT/AST):** la encontramos en hígado, miocardio, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos, eritrocitos...siguiendo un orden decreciente de concentración.



? **ALANINOAMINOTRANSFERASA (GPT/ALT):** principalmente en hepatocitos. Al expresarse en muy pequeña cantidad en otros tejidos, se considera *hepatoespecífica*. La función fundamental de la GPT es el transporte de grupos amino desde los tejidos hasta el hígado para la síntesis de la urea.



Las *aminotransferasas* se liberan en la sangre en grandes cantidades cuando hay daño en la membrana del hepatocito o de otras células que las contengan. Esto hace de ellas un valor sensible, pero no específico de lesión celular. En las enfermedades hepáticas crónicas se observan valores de transaminasas ligeramente elevados, mientras que en las enfermedades agudas la elevación es más marcada, llegando hasta rangos de diez veces la normalidad. Los niveles normales en sangre varían según los rangos de cada laboratorio, pero rondan los 30-40 U/L, aunque en ocasiones debemos tener en cuenta diferentes límites según sexos (mayores niveles en hombres respecto mujeres) y edad (aumento en niños y mayores de 60 años. Por otro lado, estudios recientes de la American Gastroenterological Association (AGA), demuestran que los niveles séricos de ALT tienen una variación diaria, pudiendo cambiar día a día o bien ser modificados por el ejercicio. Además AST puede ser un 15% mayor en población de raza negra.

Un estudio reciente de 140 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica confirmada con biopsia (NASH) y otros con enfermedad hepática alcohólica, demostró que el cociente AST/ALT fue 0,9 en pacientes con NASH y 2,6 en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. La enfermedad de Wilson, otra patología con marcada afectación hepática, obtiene unos niveles en el cociente AST/ALT en torno a 4.

CAUSAS DE ELEVACION DE TRANSAMINASAS

Podemos encontrar una elevación sérica de las transaminasas entre el 1-4 % en pacientes asintomáticos, siendo más frecuente en diabéticos y en enfermos afectados de hiperlipidemia. Hay que tener en cuenta que el límite superior de la normalidad se eleva con la edad y el peso corporal. En estos casos de sujetos asintomáticos en los que no se encuentran tampoco factores de riesgo, se recomienda un control evolutivo como se menciona:

- ? Si existe un aumento de menos de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad, control de cifras en 1-3 meses. Si permanecen elevadas, se harán dos controles separados por seis meses, y se reevaluará al enfermo
- ? Si existe un incremento superior al triple de la cifra considerada como límite superior de la normalidad, es preciso un estudio a fondo para descubrir la causa de la hipetransaminasemia.

Cualquier lesión hepática puede producir elevación de las transaminasas, siendo valores de hasta 300 U/L inespecíficos, apareciendo en cualquier trastorno hepático. La elevación por encima de 1000 U/L se asocian a lesión hepatocelular extensa (víricas, isquémica, fármacos...).

La causa más frecuente de hipetransaminasemia en adultos es la esteatosis hepática /esteatohepatitis no alcohólica, con una prevalencia de 13-23%.

Tabla 1. CAUSAS ELEVACION DE TRANSAMINASAS

Causas hepáticas comunes	Poco frecuentes	Extrahepáticas
Alcohol	Hepatitis autoinmunes	Enf. Celiaca
Cirrosis	Hemocromatosis	Miopatías
Hepatitis B crónica	Déficit alfa1antitripsina	Hipertiroidismo
Hepatitis C crónica	Enfermedad de Wilson	Ejercicio intenso
Hepatitis víricas agudas		Sarcoidosis
Esteatosis /esteatohepatitis		Metástasis tumorales
Fármacos/tóxicos		Enf. Vías biliares

MANEJO de la HIPERTRANSAMINASEMIA

Lo primero que debemos hacer es considerar el marco clínico en el que aparece, la duración del problema y principalmente no debemos olvidar que no es necesario que exista

una necrosis para se produzca la liberación de las transaminasas, siendo la correlación nivel transaminasas-daño hepatocelular muy baja.

El primer paso fundamental para llegar al diagnostico etiológico es una buena anamnesis, identificando factores de riesgo, acompañada de una completa exploración física. Debemos poner especial atención en:

- ? Edad y sexo
- ? Alergias
- ? Profesión
- ? Antecedentes medico-quirúrgicos, enfermedades sistémicas asociadas, transfusiones, endoscopias...
- ? Síntomas hepáticos
- ? Historia familiar
- ? Fármacos empleados
- ? Vitaminas
- ? Productos de herbolario
- ? Drogas
- ? Consumo de alcohol
- ? Tatuajes, piercings, acupuntura

Tabla 2. AGENTES QUE PUEDEN ELEVAR TRANSAMINASAS:

Medicamentos	Herboristería/vitaminas	Drogas ilícitas
Paracetamol	Tomillar y maquis	Anabolizantes esteroideos ¹
Acido Valproico	Efedra	Cocaína
AINES	Genciana	MDMA
Metildopa	Camedrio	PCP
Amiodarona	Jin bu huan	
Amoxicilina/Clavulanico	Hava	
Carbamazepina	Scutellaria	
Fenitoina	Sen	
Fluconazol	Cartílagos de tiburón	
Glibenclamida	Vitamina A	
Heparina		
Inhibidores HMG-Co A reductasa (estatinas)		
Inhibidores de proteasas		
Isoniazida		
Ketoconazol		
Labetalol		
Nitrofurantoina		
Sulfonamidas		
Trazodona		

Mediante la exploración física debemos buscar signos que revelen enfermedad hepatocelular así como otros que nos demuestren una enfermedad sistémica que pueda tener una repercusión hepática.

Tabla 3. EXPLORACION FISICA

ORIENTACION DIAGNOSTICA

ICTERICIA	Hepatitis alcohólica y/o cirrosis avanzada Alteración de las vías biliares
-----------	---

¹ Obviamente, referidos al uso ilegal de estos productos, al margen del control médico-farmacéutico de estos productos.

ESTIGMAS DE HEPATOPATIA CRONICA: Ginecomastia, eritema palmar, telangiectasias, spiders, anillo de Cruveilhier-Baumgarten	Hepatopatía crónica con Hipertensión portal
HEPATOMEGALIA	<u>Dolorosa</u> : Budd-Chiari, tumor primario o metástasis hepática.
	<u>No dolorosa</u> : enf. <u>Granulomatosas</u> : Cirrosis. Hepatitis aguda vímica, CMV (citomegalovirus), VEB (virus de Epstein Barr). <u>Cirrosis hepática</u> : <u>hipertensión portal</u>
ESPLENOMEGALIA	Inmigrantes: paludismo, esquistosomiasis
ASCITIS	Cirrosis hepática descompensada Carcinomatosis peritoneal
ADENOPATIAS	Importante en colestasis anictérica (metástasis)
CONTRACTURA DUPUYTREN	Cirrosis hepática de etiología alcohólica
HIPERTROFIA PAROTIDEA	
ATROFIA TESTICULAR	
ANILLO DE KAYSER-FLEISCHER	Enfermedad de Wilson
XANTOMAS Y XANTELASMAS	Colestasis crónica

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ? Hemograma: Neutropenia y trombocitopenia pueden sugerir enfermedad hepática avanzada.
- ? Bioquímica: Fosfatasa alcalina y Bilirrubina son marcadores de colestasis hepática, aunque pueden encontrarse normales en presencia de afectación hepática.
- ? Estudio coagulación: alteraciones en Tiempo de Protrombina, así como en los niveles de albúmina sérica nos deben hacer pensar en alteración de la síntesis proteica y función hepática.
- ? Serología hepatitis A, B y C.
- ? Hormonas tiroideas: No es causa frecuente de elevación de transaminasas, pero si una vez corregidos los niveles de hormonas se normalizan las enzimas hepáticas, este podría ser el origen.
- ? Albúmina
- ? Hierro
- ? Ferritina
- ? Transferrina. Calcular saturación de transferrina ($SAT = Fe / Transferrina$). Si ST es menor de 45% se descarta la hemocromatosis.

Tabla 4. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA ALTERACIÓN Y PATRÓN BIOQUÍMICO DOMINANTE

<u>CLÍNICA</u>	<u>DIAGNÓSTICO</u>
Abuso crónico de alcohol	Cirrosis
Drogas intravenosas	Hepatitis B o C
Historia de transfusiones	
Tatuajes, piercings...	
AST/ALT menor de 1	
Obesidad	Esteatosis
Diabetes	Esteatohepatitis
Hipercolesterolemia	Hepatopatía alcohólica
AST/ALT mayor de 2	Enfermedad de Wilson
Niveles altos de Fe	Hemocromatosis
Polimedicación	Inducido por fármacos
Drogadicción	
Suplementos dietéticos	
Herbolario	

Ejercicio extenuante	Inducido por ejercicio
Elevación CPK y Aldolasa	Miopatías
Esteatorrea	Enfermedad celiaca
Meteorismo intestinal.	
Ac antiendomiso, anti gliadina y antitransglutaminasa positivos.	
Hipergammaglobulinemia	Hepatitis autoinmune
ANA, AMA, SMA, Anti LKM, anti LSP, anti LMA positivos.	
Niveles bajos de ceruloplasmina	Enfermedad de Wilson
Anillo de Kayser-Fleischer	
Alteración hormonas tiroideas	Enfermedad tiroidea

Elevación transaminasas >1000 U/L:

- ? Hepatitis vírica aguda
- ? Hepatitis toxica
- ? Hepatitis alcohólica aguda
- ? Hepatitis isquemica
- ? Hepatitis autoinmune
- ? Enfermedad de Wilson
- ? Colangitis aguda

Elevaciones = 300 U/L

- ? Hepatopatía alcohólica
- ? Fármacos
- ? Hepatitis B y C
- ? Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica (AST/ALT < 1)
- ? Hemocromatosis primaria
- ? Miopatías
- ? Enfermedad tiroidea
- ? Enfermedad celiaca
- ? Insuficiencia suprarrenal
- ? Hepatitis autoinmune
- ? Enfermedad de Wilson
- ? Déficit de alfa-1-antitripsina

Elevación aislada de Bilirrubina

- ? Bilirrubina no conjugada: Dubin-Johnson, Síndrome de Rotor
- ? Bilirrubina no conjugada:
 - o Anemia hemolítica, eritropoyesis ineficaz
 - o Síndrome de Gilbert, enfermedad de Crigler-Najjar

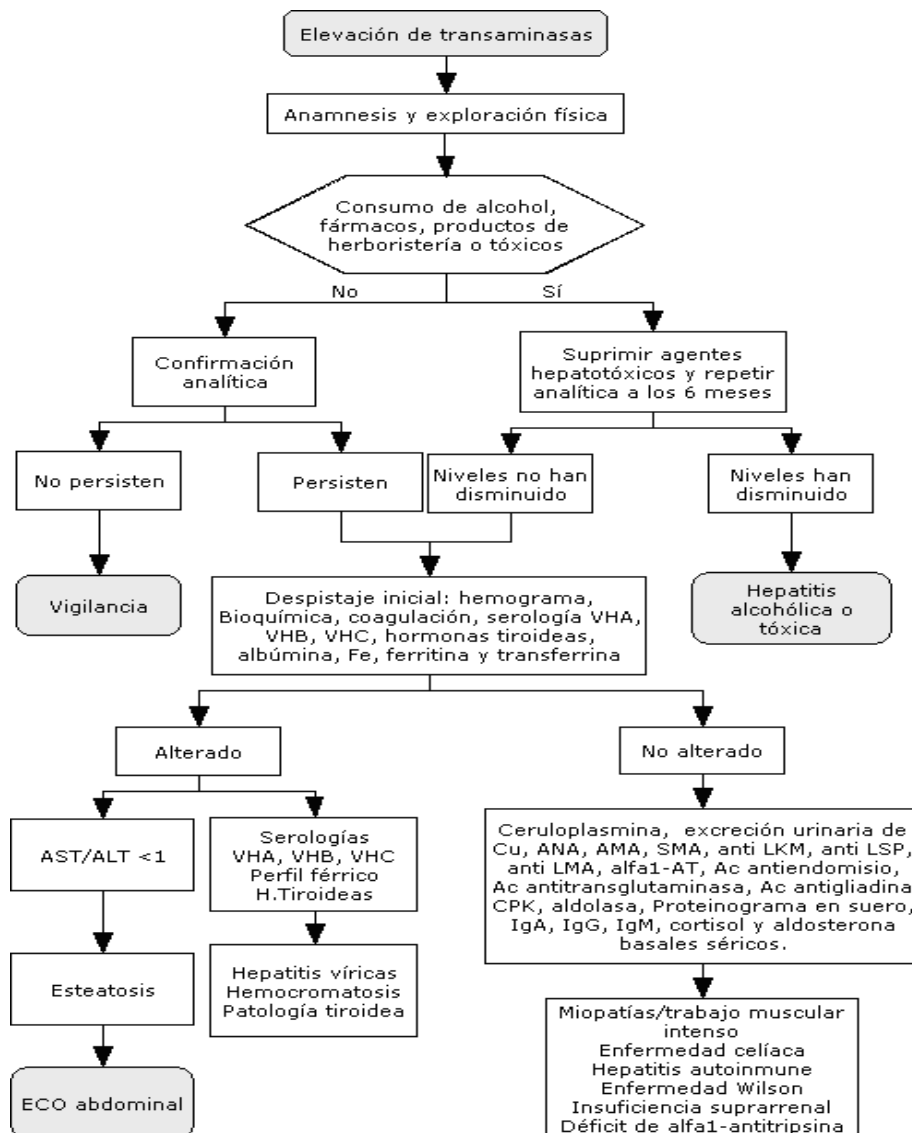
Elevación aislada de FA y/o GGT

- ? LOES (lesiones ocupantes de espacio, benignas o malignas) hepáticas
- ? Obstrucción de la vía biliar
- ? Colangitis esclerosante primaria
- ? Cirrosis biliar primaria
- ? Enfermedades granulomatosas con afectación hepática

Patrón de colestasis:

- ? Anictérica o disociada (elevación de FA y GGT sin hiperbilirrubinemia): procesos infiltrativos, obstrucción de coledoco, colangitis esclerosante, CBP.
- ? Colestasis con hiperbilirrubinemia: trastornos hepáticos o vías biliares extrahepáticas.

Gradualmente se vuelve a los valores normales de transaminasas en sangre conforme se produce la curación de estas enfermedades. Pero es necesario subrayar que cuando el daño hepático se ha establecido de modo crónico o se ha producido una rotura notable de células hepáticas, con transformación cirrótica, la disminución de las transaminasas no indica curación, sino que más bien es señal de gravedad, indicando que ya no hay más células hepáticas que viertan estas enzimas en la sangre (pronóstico negativo) por lo que el daño hepático es muy grave.



Algoritmo diagnóstico de elevación de transaminasas

Para completar el diagnóstico de estos pacientes, si fuera necesario se seguiría el estudio mediante:

- ? Ecografía abdominal: estudio hepático y compartimentos perihepáticos. Recomendada en sospecha de hepatitis alcohólica y para confirmar el diagnóstico de esteatosis hepática.
- ? TAC y RMN: especialmente útiles en detección de metástasis y abscesos. Mientras que la TAC es muy eficaz a la hora de descartar hemocromatosis, la RMN se mantiene útil para valorar la vascularización hepática.
- ? Colangiopancreatografía (CPRE): para visualizar vía biliar cuando en la ecografía la encontramos dilatada.
- ? Biopsia hepática: como método final para confirmar un diagnóstico. Únicamente pacientes asintomáticos con elevación de transaminasas en los que las pruebas complementarias no han sido concluyentes deberían ser considerados candidatos a biopsia hepática. La decisión final debe hacerse de forma individualizada, según la edad, estilo de vida, alteraciones en el perfil hepático, comorbilidades asociadas y la información pronóstica que nos puede aportar.

CONCLUSIONES.-

- 1. Son enzimas del grupo de las transferasas que catalizan las reacciones de transaminación reversibles de los alfa-aminoácidos. El proceso final es convertir porciones de aminoácidos en urea para poder excretarla.**
- 2. El hígado tiene diversas transaminasas para sintetizar y dividir los aminoácidos. Las concentraciones de transaminasas en el suero son normalmente bajas. Sin embargo, si el hígado está dañado, la membrana celular de los hepatocitos se hace más permeable, y algunas enzimas se filtran en la corriente sanguínea, produciéndose una elevación de las transaminasas o hipertransaminasemia**
- 3. Se determinan, dos transaminasas, la aspartatoaminotransferasa (GOT/AST) que se encuentra en hígado, miocardio, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos, eritrocitos; y la alaninoaminotransferasa (GPT/ALT), que se halla principalmente en hepatocitos. Al expresarse en muy pequeña cantidad en otros tejidos, se considera hepatoespecífica. La función fundamental de la GPT es el transporte de grupos amino desde los tejidos hasta el hígado para la síntesis de la urea.**
- 4. Las aminotransferasas se liberan a sangre en grandes cantidades cuando hay daño en la membrana del hepatocito o de otras células que las contengan. Por tanto son muy sensibles, pero muy poco específicas de lesión celular. En las enfermedades hepáticas crónicas se observan valores de transaminasas ligeramente elevados, mientras que en las enfermedades agudas la elevación es más marcada, llegando hasta rangos de diez veces la normalidad. Evidente, al encontrarse aunque en menor cuantía en otras células del organismo, también encontraremos elevación de las transaminasas cuando se producen lesiones en estos órganos (infarto de miocardio, infarto pulmonar, lesiones musculares, etc)**
- 5. El primer planteamiento ante una elevación de las transaminasas es si es necesario estudiar el caso, o bien es necesario la repetición y confirmación de la analítica alterada. El segundo planteamiento es comprobar que dicha elevación enzimática proviene de una alteración hepática y no de otro órgano**
- 6. Sospecharemos una enfermedad hepática aguda si existe una elevación mayor de 1000 unidades de transaminasas. Sospecharemos una enfermedad crónica o bien una enfermedad de origen no hepático, si la elevación es por debajo de 300 unidades**

7. Debemos descartar , en el inicio, que la elevación de las transaminasas no sea debida a la ingesta de tóxicos (alcohol, drogas), fármacos o incluso productos de herbolario

8. La causa mas frecuente de hipertransaminasemia en adultos es la esteatosis hepática /esteatohepatitis no alcohólica, con una prevalencia de 13-23%.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cuadrado A, Crespo J.** Hipertransaminasemia en pacientes con negatividad de marcadores virales. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2004; 96(7). Interesante tabla de modificaciones de niveles de transaminasas en funcion de determinados agentes estresantes. Ademas realiza una muy buena y breve descripción de cada una de las enfermedades sistemicas que pueden desencadenar hipertransaminasemia.
2. **Marignani M, Mari T, Morini S, Angeletti S, Stroffolini T.** Elevated serum transaminases and celiac disease: possible modifications of a diagnostic algorithm. *Gastroenterology*. 2003; 125(1): 279-80. Gran valor descriptivo en patología celiaca y buena relacion respecto a la afectación hepatica en dicha patología.
3. **Robert Dufour D, Lott JA, Nolte F, Gretch D, Koff R, Seeff L.** Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. *Clinical Chemistry*. 2000; 46: 2050-68. Aporta una buena recopilación y revisión de diferentes estudios con su completa discusión, respecto al diagnostico y monitorización en daño hepático
4. **Paul T, Giboney MD.** Mildly Elevated Liver Transaminase Levels in the Asymptomatic Patient. *American Family Physician*. 2005, March 15. Presenta gran claridad en la exposición de los contenidos mediante varias tablas a lo largo del articulo. Sencillez en la redacción. Claridad en los contenidos.
5. **Hidalgo Tenorio I, Reche Molina L, León Ruiz G, Piédrola Maroto G.** Actualización en Enfermedad de Addison. *Semergen*. 1999; 25 (10): 891-6. Articulo interesante en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad de Addison. No aporta gran información de la hipertransaminasemia pero sí ayuda a entender la relación entre ambas patologías.
6. **Méndez-Sánchez N, Motola-Kuba D, Bahena-Aponte J, Chavez-Tapia N, Pichardo-Bahena R, Uribe M.** Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation. A case report. *Annals Hepatol* 2003; 2(4): 183-5. Manejo y control de la hipertransaminasemia relacionado con un caso. Buena exposición del control y seguimiento del mismo.