



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

**“Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes  
en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío  
de la UNAN-Managua, 2015”**

Informe monográfico para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

**Autor**

Kester Enrique Barquero Duarte

**Tutora**

Dra. Clara Isabel González Moncada

Ginecóloga y Obstetra. Profesora Principal de Microbiología y Parasitología. Facultad de  
Ciencias Médicas, UNAN-Managua

*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua*

*UNAN-Managua*

*Facultad de Ciencias Médicas*

Noviembre 2017

## **Dedicatoria**

Mis esfuerzos son dedicados por sobre todas las cosas a Dios, por conservarme la vida, la salud y el saber para culminar mis estudios universitarios y ser el pilar fundamental de mi vida en los momentos más difíciles.

La realización de este trabajo monográfico lo dedico a mi papá, Dr. Kester Enrique Barquero Ramos, que en paz descanse, por ser mi máxima fuente de inspiración, siendo un hombre con virtudes y altos valores humanitarios que lo convirtieron en un médico digno de imitar.

## **Agradecimientos**

A mi madre, Elisena, por darme su incondicional apoyo y la motivación necesaria para culminar esta importante etapa, siendo ejemplo de lucha, fortaleza y perseverancia. Al mismo tiempo, a mi hermana Biblia por animarme, empujarme y apoyarme durante todo el trayecto en lo que fuera necesario y a mis adoradas sobrinas, Biblia Sofía y Amanda Lucía, quienes me han llenado de alegría desde su llegada a nuestra familia.

Estoy en deuda con el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Ciencias Médicas, a su director, colectivo docente, secretaria y personal del laboratorio, por sus ansias de impulsar proyectos de investigación y dar soporte a estudiantes para su integración en el área investigativa, pilar fundamental del médico actual y su crecimiento integral.

De forma especial, a mi tutora de esta investigación, Dra. Clara Isabel González Moncada; por su ayuda desinteresada, tiempo, comprensión y soporte incondicional en todo momento.

No puedo dejar de mencionar, a todos aquellos docentes verdaderos, maestros comprometidos con la docencia médica y la investigación, que impregnaron en mí su huella para ser un médico que persigue calidad y humanismo.

## Siglas y abreviaturas

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

CBP: Cirrosis biliar primaria

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

EHA: Enfermedad hepática alcohólica

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica

HNA: Enfermedad hepática no alcohólica

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

HH: Hemocromatosis hereditaria

HMG-Coa Reductasa: Hidroximetilglutaril-Coa reductasa

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

ISI: Índice Internacional de Sensibilidad

IST: Índice de saturación de transferrina

MEC: Matriz extracelular

MINSA: Ministerio de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PFH: Pruebas de función hepática

RURD: Recinto Universitario Rubén Darío

TAC: Tomografía axial computarizada

TIMP-1: Inhibidor de metalopeptidasa-1

TIMP-2: Inhibidor de metalopeptidasa-2

TP: Tiempo de protrombina

UNAN: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

VHC: Virus de hepatitis C

## Opinión de la tutora

La batería de pruebas de función hepática, representa una herramienta clave para la evaluación del estado normal y de las condiciones patológicas que afectan al sistema hepatobiliar. Sin embargo, el análisis de dichas pruebas siempre debe ir acompañado de una exhaustiva historia clínica y del uso de otras pruebas auxiliares. En la mayoría de ocasiones el empleo de dichas pruebas se hace en el contexto de una sospecha clínica de hepatopatía y su uso en pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo es más limitado. Sin embargo, la evidencia médica disponible indica que una proporción considerable de adultos sin enfermedad hepática previa conocida es portador de un patrón enzimático alterado. Cuál es la implicación de estos hallazgos y cuál es su papel como indicador de enfermedad hepática en este tipo de población, son preguntas que todavía están por responderse.

El Br. Kester Barquero, a través de la presente investigación contribuye a la búsqueda de respuestas a dichas preguntas en un grupo poblacional local y que en general sus características representan a personas no expuestas ocupacionalmente.

Son cuatros los hallazgos claves de esta investigación: el patrón que predomina es el hepatocelular; la etiología de las alteraciones observadas es probablemente de origen no alcohólico; la alteraciones observadas son principalmente leves y en pocos casos moderadas, y en general la frecuencia de patrones alterados es muy superior a la reportadas en otros estudios internacionales.

El Br. Barquero ha llevado a cabo su trabajo con esfuerzo, dedicación, responsabilidad y alto rigor científico. Los resultados de su investigación cuentan con gran validez científica y metodológica. Por tal motivo le felicito y le motivo a seguir creciendo profesional y humanamente.

## Resumen

Con el propósito de estimar la frecuencia de las alteraciones de los patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes, en adultos no ocupacionalmente expuestos, se llevó a cabo un estudio transversal analítico en una muestra de 81 trabajadores no docentes de la UNAN-Managua. En cada participante se analizó el perfil hepático y la presencia de factores de riesgo de hepatopatías. Los resultados del estudio indican que la prevalencia de patrones alterados de los niveles de enzimas hepáticas en el grupo de estudio es de 44.4% y que el tipo de patrón más frecuentemente observado es el hepatocelular (27.2%). Los resultados de análisis de la razón AST/ALT indican que los patrones alterados no estaban asociadas al consumo de alcohol (todos los individuos presentaron una razón  $<2$ ). A pesar de que la prevalencia de alteraciones es alta, la elevación de los niveles enzimáticos fue leve y en pocos casos moderada, sugiriendo procesos crónicos. Los valores de proteínas totales, albúmina, globulinas y tiempo de protrombina sugieren enfermedad leve en la mayoría de los casos. Los factores que incrementaron el riesgo de alteraciones de los patrones enzimáticos fueron: obesidad o sobrepeso (OR 12.2; IC95% 1.9 a 77.6); antecedente personal de diabetes (OR 20.0; IC95% 1.9 a 214); antecedente personal de enfermedades biliares (OR 11.5; IC95% 1.8 a 74.7); antecedente de otras enfermedades crónicas (OR 8.2; IC95% 1.8 a 37.5). Esto sugiere que las condiciones relacionadas al síndrome metabólico están asociadas a la ocurrencia de patrones alterados de las enzimas hepáticas en la población investigada.

## Índice

<b>Dedicatoria.....</b>	<b>ii</b>
<b>Agradecimientos .....</b>	<b>iii</b>
<b>Siglas y abreviaturas.....</b>	<b>iv</b>
<b>Opinión de la tutora .....</b>	<b>vi</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>vii</b>
<b>Capítulo 1. Generalidades .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Antecedentes .....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Estudios en países desarrollados.....	5
1.2.2. Estudios en América Latina.....	6
1.2.3. Estudios en Nicaragua.....	8
<b>1.3. Justificación .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4. Planteamiento del problema.....</b>	<b>11</b>
<b>1.5. Objetivos .....</b>	<b>12</b>
1.5.1. Objetivo general.....	12
1.5.2. Objetivos específicos.....	12
<b>1.6. Hipótesis.....</b>	<b>13</b>
<b>1.7. Marco teórico .....</b>	<b>14</b>
1.7.1. Estructura y función del hígado.....	14
1.7.2. Bases patogénicas de la enfermedad hepática crónica.....	17
1.7.3. Determinantes de hepatopatías.....	18
1.7.4. Manifestaciones clínicas de hepatopatías.....	20



1.7.5. Pruebas de función hepática. ....	22
1.7.6. Valores de referencia de las pruebas del perfil hepático. ....	27
1.7.7. Interpretación de las pruebas de función hepática. ....	28
<b>Capítulo 2. Diseño metodológico .....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Tipo de estudio .....</b>	<b>39</b>
<b>2.2. Área y período de estudio .....</b>	<b>39</b>
<b>2.3. Universo .....</b>	<b>39</b>
<b>2.4. Muestra .....</b>	<b>39</b>
<b>2.5. Criterios selección de muestra .....</b>	<b>42</b>
2.5.1. Criterios de inclusión .....	42
2.5.2. Criterios de exclusión. ....	42
<b>2.6. Unidad de análisis. ....</b>	<b>42</b>
<b>2.7. Técnicas de recolección de la información .....</b>	<b>43</b>
2.7.1. Fuente de información.....	43
2.7.2. Aplicación de cuestionario. ....	43
2.7.3. Determinación del perfil hepático.....	44
<b>2.8. Procesamiento y análisis de la información .....</b>	<b>45</b>
2.8.1. Creación de la base de datos.....	45
2.8.2. Plan de tabulación y análisis.....	45
<b>2.9. Variables .....</b>	<b>46</b>
2.9.1. Listado de variables.....	46
2.9.2. Plan de análisis (cruce de variables). ....	48
2.9.3. Operacionalización de las variables. ....	49

<b>2.10. Consideraciones éticas .....</b>	<b>56</b>
<b>Capítulo 3. Desarrollo.....</b>	<b>57</b>
<b>3.1. Resultados .....</b>	<b>57</b>
<b>3.2. Discusión .....</b>	<b>67</b>
3.2.1. Características y exposición a determinantes (factores de riesgo) de hepatopatías. ...	67
3.2.2. Frecuencia de patrones alterados de enzimas hepáticas. ....	68
3.2.3. Tipo de patrones de alteración de las enzimas hepáticas. ....	70
3.2.4. Severidad de las alteraciones. ....	71
3.2.5. Diferenciando lesiones de origen alcohólico de no alcohólico. ....	73
3.2.6. Síntomas y signos asociados.....	73
3.2.7. Implicación de los niveles observados de proteínas y TP. ....	75
3.2.8. Otros puntos claves. ....	76
<b>3.3. Conclusiones.....</b>	<b>77</b>
<b>3.4. Recomendaciones .....</b>	<b>79</b>
3.4.1. A los trabajadores (participantes). ....	79
3.4.2. A las autoridades universitarias. ....	79
3.4.3. A las autoridades del Ministerio de Salud de Nicaragua.....	79
3.4.4. Al sistema de laboratorios clínicos del país.....	80
<b>3.5. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>81</b>
<b>3.6. Anexos .....</b>	<b>89</b>
3.6.1. Anexo 1. Consentimiento informado. ....	89
3.6.2. Anexo 2. Instrumento de recolección de la información. ....	90
3.6.3. Anexo 3. Cuadros de resultados. ....	93

3.6.4. Anexo 4. Gráficos de resultados. .... 115

## Capítulo 1. Generalidades

### 1.1. Introducción

Las enfermedades hepáticas comprenden una amplia variedad de condiciones patológicas (Navasa Anadón & Bru Saumell, 2012) que se producen a partir de mecanismos complejos de lesión (Dancygier & Schirmacher, 2010), que afectan el estado funcional y estructural del hígado (Ishibashi, Nakamura, Komori, Migita, & Shimoda, 2009), que a su vez se asocian a etiologías de tipo infecciosas (Talwani, Gilliam, & Howell, 2011), malignas (Dimitroulis et al., 2017), lesiones inducidas por drogas o fármacos, procesos patológicos crónicos (Z. Younossi et al., 2017) o incluso a la combinación de múltiples factores etiológicos (Michelotti, Machado, & Diehl, 2013). De forma general, las enfermedades hepáticas presentan manifestaciones clínicas coincidentes o que se superponen, dificultando el diagnóstico e incluso su investigación epidemiológica (Byass, 2014).

A pesar de que este tipo de condiciones son muy frecuentes (Rowe, 2017), no existen estimaciones precisas sobre su prevalencia a nivel mundial y la mayoría de los modelos se basan en condiciones terminales y en datos procedentes de países desarrollados (Byass, 2014; Mokdad et al., 2014). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su estudio Carga Global de Enfermedad 2010 indica que para ese año un millón de muertes a nivel mundial se debió a cirrosis (2% de todas las muertes) y otro millón a cáncer de hígado y hepatitis aguda (Mokdad et al., 2014). Para el 2016 la OMS estimó una incidencia de muertes por cáncer de hígado de 12.1 (11.6 a 12.5) por 100,000 habitantes y de muertes por cirrosis y otras enfermedades hepáticas crónicas de 18 (17.1 a 19.6) por 100,000 habitantes (Abajobir et al., 2017). Los datos procedentes de países de Latino América son escasos (Mendizabal & Silva, 2017).

En Nicaragua la información también es limitada. Según el Mapa de Padecimientos de Salud del 2016 (MINSAL, 2017), las enfermedades hepáticas no forman parte de las 10 enfermedades crónicas más frecuentes ni se encuentran dentro de las primeras 15 causas de hospitalización a nivel nacional. Sin embargo, este mapa de salud indica que el número de casos de fallecimiento por enfermedad alcohólica del hígado en el 2016 fue de 985 correspondiente a una tasa de 1.6 por 10,000 habitantes (sexta causa de defunción) y que en ese año fallecieron 290 personas por tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas (segunda causa de muerte por enfermedades malignas en el país). El mapa también señala que se diagnosticaron 1,087 casos de hepatitis A, ocupando el quinto lugar entre las epidemias más frecuentes en el país.

Es importante señalar que las enfermedades hepáticas son altamente costosas en términos de sufrimiento humano, cuidados de salud y pérdida prematura de la productividad de las personas (Neff, Duncan, & Schiff, 2011; Orr et al., 2014; Sarin & Maiwall, 2012a, 2012b); sin embargo, muchos expertos siguen señalando que todavía es muy poco lo que se ha investigado y publicado con respecto al impacto en la economía y en la calidad de vida de las personas que padecen estas enfermedades (Z. M. Younossi & Henry, 2015) por lo que este impacto es subestimado y todavía no se conoce el impacto real sobre las personas, los sistemas de salud y la economía de los países.

A pesar de todo esto y del reconocimiento de que las enfermedades hepáticas representan un serio problema de salud pública, el diagnóstico de hepatopatías comúnmente es realizado cuando la enfermedad se encuentra en fases avanzadas, ya que el daño crónico del hígado, sea cual sea su origen frecuentemente es asintomático en las etapas iniciales. Datos procedentes de un estudio realizado en el Reino Unido sobre el abordaje de las enfermedades hepáticas (Williams et al., 2014) indican que de 4,313 pacientes admitidos a nivel hospitalario entre 1996 y 2012 con

enfermedad hepática crónica (incluyendo formas avanzadas tales como cirrosis y falla hepática), el 73% no había sido referido a una unidad de salud previo a la hospitalización y del total solo el 12% había sido admitido por consulta externa y el resto vía el servicio de emergencias. El estudio también indica que debido a que la cirrosis no presenta síntomas (o estos son leves e inespecíficos) en estadios tempranos, la enfermedad hepática fue frecuentemente diagnosticada por primera vez hasta el momento de presentar una complicación. A pesar de que no se cuenta con datos sobre esta situación en nuestro medio, es razonable pensar que la situación es similar o incluso peor.

En este contexto, las pruebas de función hepática representan una forma de investigación de rutina usada para evaluar el estado de la función hepática, la presencia y severidad de enfermedad y en muchas situaciones permiten evaluar la respuesta al tratamiento de dichas enfermedades hepáticas (Agrawal, Dhiman, & Limdi, 2016). Estas consisten principalmente en la medición de proteínas, enzimas y productos metabólicos en plasma que sirven tanto como marcadores o indicadores de la respuesta del hígado ante la presencia de lesión o enfermedad o como indicadores de la alteración de procesos metabólicos.

Las principales guías internacionales (Daza, Juan, Mejía, & Mejía, 2008; Kwo, Cohen, & Lim, 2016; Montoro Huguet & García Pagán, 2016; Newsome et al., 2017), expresan que en un contexto clínico los resultados de las pruebas de función hepática deben ser comparados e interpretados de acuerdo a tablas de referencias, aceptadas internacionalmente, que reflejen niveles o rangos considerados normales para estas proteínas, enzimas y productos metabólicos y por lo tanto que ayuden a clasificar si un individuo tiene o no alteración de su función hepática.

Ahora bien, Cortés & Montero (2012) señalan que los términos de pruebas hepáticas alteradas o alteración de las pruebas de función hepática (PFH) tienen una gran difusión tanto en la práctica clínica habitual como en la literatura médica.

No obstante, estas expresiones son imprecisas y pueden conllevar a errores conceptuales debido a que las PFH no reflejan con precisión la función del hígado, pueden estar alteradas por enfermedades extrahepáticas o pueden ser normales en pacientes con hepatopatía avanzada. Sin embargo, estas pruebas siguen siendo, en un medio con limitaciones de infraestructura y recursos diagnósticos como en Nicaragua, la primera herramienta para la sospecha de hepatopatías, aunque siempre deben ir acompañadas de una adecuada evaluación de las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo para la mejor orientación diagnóstica y terapéutica.

Con el propósito de contribuir al conocimiento de la frecuencia de las alteraciones de los patrones enzimáticos hepáticos, la presencia de probables hepatopatías y sus determinantes o factores de riesgo, es que se llevó a cabo un estudio transversal analítico en una muestra de personal no docente que labora en el Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua.

El presente documento representa el informe final de dicha investigación y está estructurado en tres grandes capítulos. En el capítulo 1 se refleja los argumentos que enfatizan la importancia de este estudio, se hace un resumen de los antecedentes claves, las bases teóricas que fundamentan el posterior análisis de los resultados y los objetivos e hipótesis que orientan el análisis y alcance de los resultados. En el capítulo 2 se plasma el diseño metodológico utilizado que incluye una descripción detallada de las variables y su plan de análisis (estrategia estadística). En el capítulo 3 se brinda una descripción de los resultados, su discusión y las conclusiones respectivas, derivando este análisis en recomendaciones apropiadas.

## 1.2. Antecedentes

### 1.2.1. Estudios en países desarrollados.

Díez-Vallejo y Comas-Fuentes (2011) realizaron el estudio titulado *Hipertransaminasemia asintomática (HA) en Atención Primaria*. Estudiaron una muestra aleatoria de 1.136 analíticas de las realizadas en 2006 hasta 2009 en los distintos servicios de salud pública del área de Otero, Oviedo, España, excluyendo pacientes con enfermedad hepática conocida o síntomas o signos de hepatopatía. El porcentaje hallado de pacientes con HA fue de un 15,24% (IC 95%: 13,52-16,96%). Los porcentajes de elevación de AST y ALT, fueron de un 6,93% (IC 95%: 5,71-8,15%) y un 14,31% (IC 95%: 12,65-15,97%), respectivamente. El porcentaje de normalización de los valores de transaminasas en un segundo control analítico fue de un 31,81% (IC 95%: 26,21-37,4%).

Los autores encontraron asociación entre la HA y el IMC (OR: 1,129; IC 95%: 1,062-1,199) y entre la persistencia de HA y la GGT (OR: 1,011; IC 95%: 1,003-1,018). De forma general, los autores concluyeron que la prevalencia de HA es alta comparada a la literatura médica y que es más frecuente en obesos, hasta una tercera parte de los sujetos presentó un valor normal en mediciones subsecuentes. Por otro lado, los valores elevados de GGT estuvieron asociados con persistencia de la HA (Díez-Vallejo & Comas-Fuentes, 2011).

Radcke, Dillon, & Murray (2015) publicaron en la Revista Europea de Gastroenterología y Hepatología, una revisión sistemática de la literatura sobre la prevalencia de PFH alteradas en la población general y sus respectivos efectos en la salud. Los autores revisaron un total de 37 estudios donde se reportan la prevalencia de PFH alteradas (publicados entre el 2000 y el 2014). Se observó que la prevalencia de alteraciones leves de uno o más de los componentes de las PFH fue alta, aproximadamente entre el 10 y el 21.7%. La prevalencia de alteraciones severas en el



grupo con al menos una alteración fue baja (<5%). Por otro lado una gran proporción de los casos con PFH alteradas no tenían explicación o etiología evidente. En el grupo de pacientes con valores anormales que no podían ser explicados, los factores de riesgo que predominaron fueron obesidad y resistencia a la insulina. Las etiologías identificadas con mayor frecuencia fueron enfermedad hepática grasa no alcohólica, seguida por consumo de alcohol e infecciones. Adicionalmente, los resultados normales de las PFH no descartaban enfermedad hepática (Radcke, Dillon, & Murray, 2015).

### **1.2.2. Estudios en América Latina.**

Méndez, Orbe y Parra (2011) publicaron los resultados de una tesis de pregrado titulada *Prevalencia, características de hepatopatías y factores asociados en el área de medicina interna del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el período enero 2009 – diciembre 2010*. Los autores llevaron a cabo un estudio descriptivo con una muestra conformada por 457 usuarios con alteraciones hepáticas que acudieron al hospital en el tiempo mencionado en la Ciudad de Cuenca, Ecuador.

Dentro de sus principales conclusiones encontraron que el principal factor relacionado con las hepatopatías era el alcoholismo el cual se presentó dos veces más en hombres que en las mujeres, y entre ellos el 60% consumen alcohol de forma excesiva. Al alcoholismo le siguieron en orden decreciente, la intoxicación por órganos fosforados en un 50.7%, seguido de infección por virus de la hepatitis B, responsable del 65.5% de los casos de hepatitis y del 10% de los casos de hepatocarcinoma (Méndez Rojas, Orbe Jaramillo, & Parra Muñoz, 2012).

Limaylla La Torre (2012), publicó los resultados de la tesis monográfica *Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del Hospital Militar Central con tratamiento antimicótico oral, de septiembre 2007 a marzo 2008*. Se trató de

un trabajo de tipo descriptivo en el cual se obtuvo una muestra de 24 usuarios del Hospital Militar Central de la Ciudad de Lima, Perú, de los cuales 11 presentaron alteración en el perfil hepático, durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina, detectándose hepatotoxicidad grado uno en tres participantes. La prevalencia de hepatotoxicidad grado uno fue de 12.5%, y la alteración del perfil hepático, 45.8% del total. Los 11 sujetos en estudio presentaron factores de riesgo para hepatotoxicidad como hábito nocivo (ingesta de bebidas alcohólicas); antecedente de enfermedades (hepatomegalia, patología biliar, diabetes mellitus, esteatosis hepática, entre otros); condición fisiológica a la captación (adulto mayor, sobrepeso u obesidad) y toma de medicamentos concomitantes. La mayor influencia en la alteración del perfil hepático fue la sospecha de esteatosis hepática o de esteatohepatitis no alcohólica con dos factores de riesgo, seguida por la atorvastatina como tratamiento concomitante (Limaylla La Torre, 2012).

Larreal Espina et al. (2012), en su investigación *Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda*, estudiaron 130 pacientes con síntomas de infección viral aguda procedentes de diferentes centros de salud de la ciudad de Maracaibo, Venezuela y referidos a la sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en los que realizaron anamnesis y serología para la determinación de anticuerpos específicos de los distintos virus y para pruebas de función hepática. Los autores observaron que se confirmó infección viral en 68 pacientes, un 32.4% por virus del dengue, seguidos de un 19.1% por virus de hepatitis A, luego el 16.2% por el virus de varicela zoster, 13.2% por el virus de parotiditis, un 10.3% por infección por citomegalovirus, 5.9% por virus Epstein Barr, un 1.5% por virus de hepatitis B y el 1.5% restante por el virus de hepatitis C. Se encontró incremento de ambas transaminasas en todas las infecciones virales, predominando la ALT en el virus de la hepatitis, no así en el resto de

infecciones víricas en las cuales predominó un incremento de la AST. La hiperbilirrubinemia producida por el virus de hepatitis A fue estadísticamente significativa y destacó la hipoproteinemia en infecciones por el virus del dengue. Se concluyó que las pruebas bioquímicas pueden orientar sobre la etiología de la infección viral, además de orientar sobre la evolución y pronóstico de la enfermedad (Larreal Espina et al., 2012).

### **1.2.3. Estudios en Nicaragua.**

Entre las investigaciones más recientes realizadas en el país está la de Ortiz, Reyes & Sandoval (2016), titulada *Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20-71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015*. Los autores estudiaron una muestra de 185 usuarios con onicomicosis atendidos en el hospital antes mencionado de la ciudad de Managua. Los autores encontraron que un total de 58 casos con alteraciones en las pruebas de función hepática tras el uso de antifúngicos, siendo el fluconazol (150mg) el que presentó en mayor porcentaje esta reacción adversa en un 52%, seguido de itraconazol en un 33% y en menor proporción la terbinafina con un 15% restante. Los autores determinaron que la prevalencia fue del 31.35%, siendo afectados en mayor proporción, los usuarios en edades de 59-71 años, seguidos del grupo de 46-58 años (Ortiz Jiménez, Reyes Serrano, & Sandoval Benavides, 2016).

Una búsqueda de las principales bases de datos en línea de las principales universidades y centros de investigación y de las bases de datos de resúmenes de revistas científicas (PubMed, Google Scholar), refleja que no existen estudios sobre esta temática a nivel nacional, a pesar que constituye un importante tópico de interés diagnóstico y terapéutico desde atención primaria en salud.

### **1.3. Justificación**

La presente investigación aborda una temática de salud de gran importancia en Nicaragua que no ha sido estudiada apropiadamente. Las enfermedades hepáticas son muy prevalentes y constituyen un problema sanitario de gran magnitud, ya que evolucionan hacia formas severas (Byass, 2014; Rowe, 2017). Además, la inflamación crónica del hígado, independientemente de la etiología, se encuentra asintomática en la mayoría de los casos; ello implica que su diagnóstico se realiza cuando ésta se encuentra en fases avanzadas, muchas veces en situación de irreversibilidad y con pocas posibilidades de tratamiento (Montoro Huguet & García Pagán, 2016; Rowe, 2017).

La limitaciones de acceso a estudios especiales en Nicaragua hace la determinación de las alteraciones de las pruebas de función hepática y su interpretación a la luz de una exhaustiva historia clínica, ser claves para el establecimiento de la sospecha de una hepatopatía, su etiología y grado de afectación. A pesar de esto a nivel nacional no se han realizado muchos estudios relacionados con la evaluación de los marcadores de función hepática, y la información es más escasa con respecto a los grupos de población asintomática o sin patología hepática previa conocida.

Por lo antes expresado, se consideró relevante evaluar la frecuencia de alteraciones de pruebas de función hepática en población sin diagnóstico previo de hepatopatía y explorar su asociación con potenciales determinantes tales como características biológicas, antecedentes patológicos y hábitos. Para esto se tomó como grupo de estudio al personal no docente y no ocupacionalmente expuesto de las facultades ubicadas en el Recinto Universitario Rubén Darío, de la UNAN-Managua.

Este estudio es de gran beneficio no solo para los participantes, sino para la población en general. Datos procedentes de otros países indican que las alteraciones de la función hepática pueden ocurrir entre un 10 y un 21.7% de la población, incluso en personas asintomáticas (Radcke et al., 2015). Es clave de indagar en aquellos pacientes con estas alteraciones si presentan una enfermedad hepática, ya que un correcto estudio de estos pacientes puede conducir al diagnóstico de enfermedades hepáticas graves en fases iniciales, ser un estímulo para el abandono de hábitos no saludables (consumo excesivo de alcohol, medicamentos, drogas, etc.) y establecer el diagnóstico de enfermedades no hepáticas, con tratamientos eficaces. Este esfuerzo está en consonancia con las iniciativas de la comunidad educativa de la UNAN-Managua en el marco de una universidad saludable que promueve cambios en los estilos de vida y un ambiente más sano que contribuya a la prevención de enfermedades.

Esta investigación también es de gran relevancia tanto para las autoridades de salud como para la comunidad científica, ya que a la fecha no se cuenta con datos actualizados de enfermedad hepática tales como cirrosis en sus diferentes estadios, hepatopatía no alcohólica y alcohólica ya sea en población sintomática como asintomática. Aunque se conocen cuáles son los principales determinantes de las hepatopatías a partir de lo publicado en la literatura médica internacional, no se conocen cuales predominan en nuestro medio. Por lo tanto este tipo de estudio permite identificar aquellos factores modificables y brinda insumos para el diseño de estrategias y medidas efectivas de prevención y control de las enfermedades hepáticas y facilita la planificación de los recursos materiales y humanos para el abordaje apropiado de este tipo de enfermedades en la población nicaragüense.

#### **1.4. Planteamiento del problema**

Como se ha expuesto anteriormente, existe la necesidad de conocer la frecuencia de alteraciones de la función hepática en pacientes sin hepatopatía previa conocida con el fin de determinar casos sospechosos de enfermedad hepática asintomática o sin manifestaciones clínicas específicas, a través de la determinación de las pruebas de función hepática que forman parte de los exámenes de rutina, con el fin de poder contribuir con información confiable en nuestro medio que oriente a al personal de salud sobre la utilidad de dichas pruebas y los determinantes de sus alteraciones en este tipo de pacientes. Por lo tanto, este estudio brinda respuestas a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de patrones enzimáticos hepáticos alterados y sus determinantes en trabajadores no docentes y no expuestos ocupacionalmente que laboran en el Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015?

## **1.5. Objetivos**

### **1.5.1. Objetivo general.**

Conocer la frecuencia de patrones enzimáticos hepáticos alterados y sus determinantes en trabajadores no docentes y no expuestos ocupacionalmente que laboran en el Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015.

### **1.5.2. Objetivos específicos.**

1. Identificar las características sociodemográficas y antecedentes patológicos y no patológicos, de los participantes del estudio.
2. Describir las manifestaciones clínicas sugestivas de hepatopatías, en los participantes del estudio.
3. Determinar el comportamiento de los parámetros de laboratorio del perfil hepático de rutina, en los participantes del estudio.
4. Analizar la frecuencia y tipo de patrones enzimáticos hepáticos alterados, en los participantes del estudio.
5. Comparar las manifestaciones clínicas y la presencia de factores de riesgo de hepatopatías entre el grupo de participantes con patrones enzimáticos hepáticos alterados y con patrones no alterados.

## 1.6. Hipótesis

- Existen diferencias significativas en cuanto a las características sociodemográficas, antecedentes patológicos y no patológicos entre los participantes con patrones enzimáticos hepáticos alterados y patrones no alterados.
- Existen diferencias significativas en cuanto a las manifestaciones clínicas entre los participantes con patrones enzimáticos hepáticos alterados y patrones no alterados.



## 1.7. Marco teórico

### 1.7.1. Estructura y función del hígado.

El hígado es la glándula de mayor tamaño del cuerpo y, después de la piel, el órgano más grande del organismo, con un peso que oscila entre 1 y 1.5 kg, por lo que representa de 1.5 a 2.5% de la masa corporal magra. Desde la infancia en adelante, ocupa la mayoría del hipocondrio derecho y del epigastrio. Se extiende hacia el hipocondrio izquierdo, inferior al diafragma, que lo separa de la pleura, los pulmones, el pericardio y el corazón. (Moore y Dalley, 2007).

Según la clasificación de Couinaud, el hígado se divide en ocho segmentos funcionales independientes (figura 1) (Sibulesky, 2013).

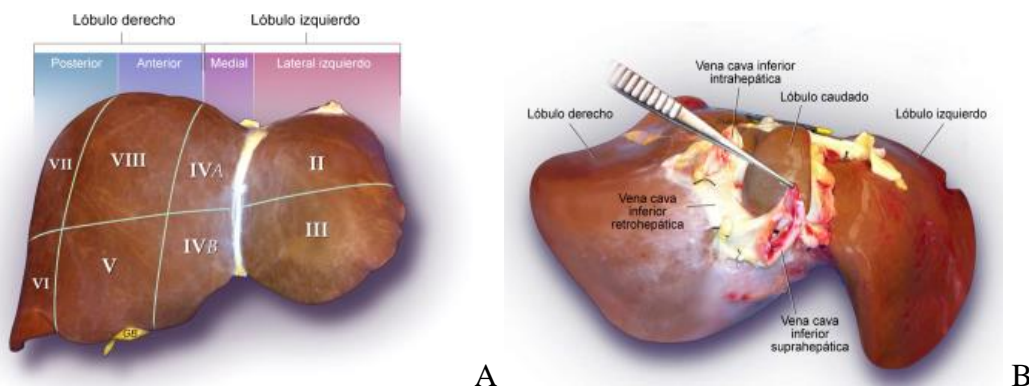


Figura 1. A) Anatomía funcional del hígado; B) Vista posterior del hígado (Sibulesky, 2013).

Cada segmento presenta su propio pedículo portal, formado por una rama arterial hepática, una rama de la vena porta y un conducto biliar, y aparte está la rama venosa hepática que lleva el flujo de salida (figura 2). Los segmentos se numeran en el sentido de las agujas del reloj. Los segmentos II y III, conocidos como segmento anterior y posterior del lóbulo izquierdo, respectivamente, también reciben el nombre conjunto de “segmento lateral izquierdo del hígado” y “lóbulo izquierdo topográfico”. El segmento IV es el segmento medial del lóbulo izquierdo. Los segmentos II, III y IV forman conjuntamente el lóbulo izquierdo funcional del hígado. A su

vez, el lóbulo derecho funcional está formado por los segmentos V y VIII (segmentos anteriores) y los segmentos VI y VII (segmentos posteriores). El segmento I, o lóbulo caudado, se encuentra en la parte posterior (Sibulesky, 2013).

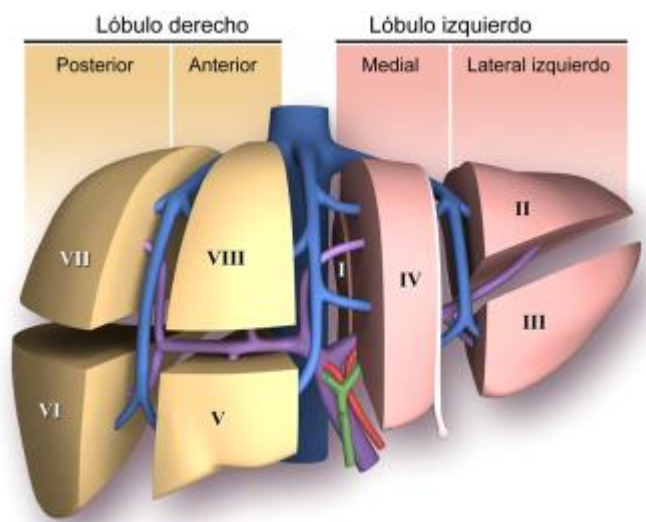


Figura 2. Anatomía segmentaria del hígado. (Sibulesky, 2013)

La unidad funcional básica del hígado es el lobulillo hepático. El propio lobulillo se compone, en esencia, de múltiples placas celulares hepáticas, que se alejan de una vena central que desemboca en las venas hepáticas y, luego, en la vena cava. Cada placa hepática suele componerse de dos células y entre las células adyacentes se encuentran pequeños canalículos biliares que drenan en los conductillos biliares; estos discurren por los tabiques fibrosos que separan los lobulillos hepáticos. Los tabiques también llevan vénulas portales que recibe sangre de la vena porta y se dirige hacia los sinusoides hepáticos planos, ramificados, ubicados entre las placas hepáticas, y después, hacia la vena central (J. Hall, 2011).

Del total de células del hígado, dos tercios son constituidos por hepatocitos. Las restantes son células de Kupffer (miembros del sistema reticuloendotelial), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales y vasos sanguíneos, células de los conductillos biliares y estructuras de soporte (Ghany & Hoofnagle, 2012). Las células de Kupffer son

macrófagos residentes que revisten los sinusoides y que fagocitan las bacterias y otros cuerpos extraños de la sangre de los sinusoides. El revestimiento endotelial de los sinusoides tiene poros muy grandes. Por debajo de esta capa y entre las células endoteliales y hepáticas se encuentran espacios tisulares estrechos denominados espacios de Disse. A su vez, los millones de espacios de Disse se comunican con los vasos linfáticos de los tabiques interlobulillares (J. Hall, 2011).

El hígado, como los pulmones, es un órgano con doble irrigación: una fuente venosa dominante y una arterial de menor importancia (Figura 3). La vena porta, que se forma por la unión de las venas mesentérica superior y esplénica, proporciona hasta un 80% de la sangre del hígado, donde todos los nutrientes absorbidos por el tracto gastrointestinal, excepto los lípidos, son dirigidos inicialmente hacia los sinusoides hepáticos para su aprovechamiento y posterior distribución en el organismo. Por otra parte, la arteria hepática contribuye un 20-25% con la irrigación de este órgano inicialmente en las zonas no parenquimatosas.

Cada minuto llegan a los sinusoides hepáticos desde la vena porta cerca de 1.050 ml de sangre y desde la arteria hepática, 300 ml más, lo que representa un total de 1.350ml/min por término medio, es decir, un 27% del gasto cardíaco en reposo. (J. Hall, 2011).

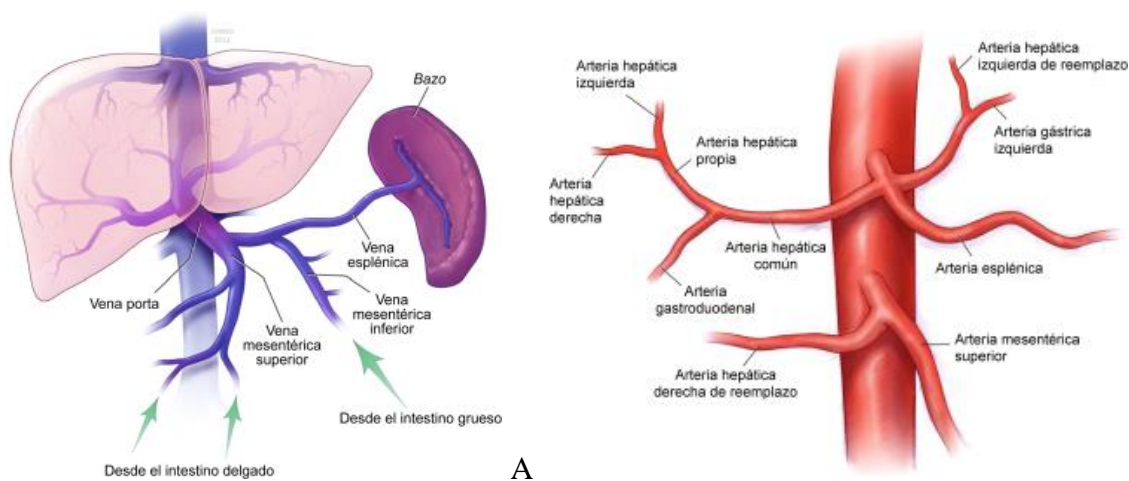


Figura 3. A) Drenaje de la vena porta; B) Suministro arterial al hígado y anatomía arterial aberrante (Sibulesky, 2013).

La abundante irrigación del hígado está en relación con sus múltiples funciones, vitales para mantener la homeostasis y la salud. Muchas de ellas guardan relación entre sí, como se manifiesta en particular en los trastornos hepáticos (J. Hall, 2011). Estas funciones son la síntesis de muchas de las proteínas séricas esenciales (albúmina, proteínas transportadoras, factores de coagulación, muchos factores hormonales y de crecimiento), la producción de bilis y sus transportadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolípidos), la regulación de nutrientes y la detoxificación de sustancias endógenas y xenobióticas (bilirrubina, cationes, fármacos, alcohol) para excretarlos por la bilis o la orina (Ghany & Hoofnagle, 2012).

### **1.7.2. Bases patogénicas de la enfermedad hepática crónica.**

El mecanismo que constituye el punto de partida para el desarrollo de la cronicidad de una hepatopatía se conoce como fibrogénesis.

En el espacio de Disse del hígado normal, en contacto directo con la lámina basal, se puede observar un conjunto organizado de proteínas conocido como matriz extracelular (MEC) que constituye alrededor del 0.5% del peso total del hígado. En el hígado fibrótico, los componentes de la MEC son similares a los presentes en el hígado normal (colágena y otros, solo que incrementados cuantitativamente, por el desarrollo de la fibrosis (Cequera & de León Méndez, 2014).

La fibrogénesis hepática se define como un complejo y dinámico proceso fisiopatológico caracterizado por el depósito de tejido fibroso en el hígado como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la degradación de los componentes de la MEC en respuesta a varias agresiones repetitivas o crónicas de intensidades suficientes para conducir a este proceso de cicatrización (Sarem, Znaidak, Macías, & Rey, 2006).

Es de gran importancia mencionar que tras la lesión crónica del tejido hepático resultante de cualquier etiología (alcoholismo, enfermedades del tracto biliar, trastornos metabólicos, autoinmunes, entre otras), las células estrelladas hepáticas se activan perdiendo su almacén de grasa, proliferando y diferenciándose en potentes células fibrogénicas y contráctiles. Las células estrelladas producen potentes inhibidores de las enzimas degradadoras de colágeno, llamados TIMP-1 y TIMP-2, favoreciendo así el proceso fibrótico (Cequera & de León Méndez, 2014).

La fibrosis avanza con más rapidez en los hombres que en las mujeres, y también en personas de más edad, especialmente a partir de los 50 años. En algunas entidades la fibrosis es un proceso lento y requiere de años para evolucionar a cirrosis hepática, que constituye el estadio final, en la que el hígado está repleto de cicatrices que restringen el flujo de sangre e impiden el funcionamiento correcto de esta glándula (Bataller & Brenner, 2005; Hernandez-Gea & Friedman, 2011).

### **1.7.3. Determinantes de hepatopatías.**

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 personas 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 (Cortés & Montoro, 2012; Montoro Huguet & García Pagán, 2016).

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 necro inflamatorio hepático. Un consumo diario de 60-80 gramos de alcohol en el varón y

de 20- 40 gramos 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 hepatotropos (Cortés & Montoro, 2012; Montoro Huguet & García Pagán, 2016).

Profesión u ocupación. En múltiples ocupaciones es posible la toxicidad en trabajadores derivada del contacto con metales pesados, tetracloruro de carbono o disolventes orgánicos, a menudo implicados en la etiopatogenia de las hepatitis tóxicas (Cortés & Montoro, 2012; Montoro Huguet & García Pagán, 2016).

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. También son determinantes importantes las 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. Otros determinantes relevantes son el padecimiento de cualquier enfermedad de naturaleza infecciosa o hematológica, miopatías o conectivopatías, así como la existencia de insuficiencia cardíaca y las enfermedades autoinmunes (Cortés & Montoro, 2012; Montoro Huguet & García Pagán, 2016).

Fármacos. Existe un amplio espectro de fármacos que pueden provocar alteraciones en las pruebas de “función hepática”, bien sea por un mecanismo de toxicidad directa (dosis dependiente) o por un mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrasia metabólica (dosis independiente). Se deben considerar los productos de herboristería, cuya “inocuidad” debe ser

cuestionada dada la creciente incidencia de casos de hepatotoxicidad, a menudo grave (Cortés & Montoro, 2012; Montoro Huguet & García Pagán, 2016).

#### **1.7.4. Manifestaciones clínicas de hepatopatías.**

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 tóxico-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 necro inflamatorios 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 (Cortés & Montoro, 2012; Friedman, Chopra, & Travis, 2014; Ladero, 2007).

La fiebre es un signo que limita el espectro de posibilidades diagnósticas. Este signo es importante ante la sospecha de colangitis secundaria a coledocolitiasis. La aparición de fiebre de bajo grado es común en la hepatitis aguda de 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) (Cortés & Montoro, 2012; Friedman et al., 2014; Ladero, 2007).

La presencia de coluria o de acolia (o hipocolia) refleja, por regla general, la existencia de una colestasis. La presencia de prurito debe sugerir colestasis de curso prolongado (por ej., cirrosis

biliar primaria o colangitis esclerosante), colestasis propia del embarazo (tercer trimestre) o inducida por fármacos (por ej., anovulatorios). El prurito puede aparecer en el paciente con enfermedad de Hodgkin con repercusión hepática por un mecanismo distinto de la colestasis.

Por otro lado, se han reportado una serie de signos físicos que revelan la presencia de una enfermedad hepatocelular o de una enfermedad sistémica que altera la biología hepática. A continuación se enlistan los más importantes (Cortés & Montoro, 2012; Friedman et al., 2014; Ladero, 2007):

Emaciación muscular o signos de malnutrición sugiere siempre malignidad o una enfermedad degenerativa del hígado en un estado avanzado (por ej., cirrosis) (Cortés & Montoro, 2012).

Los denominados estigmas de hepatopatía crónica, incluyendo la presencia de ginecomastia, eritema palmar, telangiectasias y arañas vasculares (dilataciones vasculares a partir de una arteriola central que adopta la forma de una araña) (Cortés & Montoro, 2012).

Otros signos, como la contractura de Dupuytren, la hipertrofia de parótida o la atrofia testicular pueden orientar a la cirrosis hepática de etiología alcohólica. La presencia de ictericia es compatible tanto con la presencia de una enfermedad que llega a comprometer la función hepatocelular (por ej., hepatitis alcohólica o cirrosis avanzada), como con cualquier enfermedad que deteriora los mecanismos de excreción o drenaje biliar (Cortés & Montoro, 2012).

En las colestasis de curso crónico es característica la presencia de lesiones de rascado y la aparición de depósitos lipídicos en el ángulo interno de los ojos (xantomas y xantelasmas). (Cortés & Montoro, 2012).

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 cardiaca 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) (Cortés & Montoro, 2012).

La presencia de una hepatomegalia dolorosa de superficie nodular o irregular debe sugerir la presencia de un tumor primario o metastásico en el hígado. 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. La presencia de ascitis constituye con frecuencia el primer signo de descompensación de una cirrosis hepática hasta entonces insospechada (Cortés & Montoro, 2012).

### **1.7.5. Pruebas de función hepática.**

#### ***1.7.5.1. Clasificación.***

Varias pruebas bioquímicas son útiles en la evaluación y el manejo del paciente con disfunción hepática. Estas pruebas pueden ser usadas para: 1) detectar la presencia de una enfermedad hepática; 2) distinguir entre diferentes tipos de trastornos hepáticos; 3) evaluar la extensión del daño hepático conocido; y 4) dar seguimiento a la respuesta al tratamiento (Pratt & Kaplan, 2012).

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, la mayoría de las cuales no pueden ser medidas fácilmente a través de pruebas de sanguíneas. Las pruebas de laboratorio miden solamente un limitado número de esas funciones, de hecho muchas pruebas como las

aminotransferasas o fosfatasa alcalina no miden su función del todo, más bien ellas detectan daño de la célula hepática o interferencia con el flujo biliar. Así que, que ninguna de las pruebas le permite al clínico medir con certeza la capacidad total funcional del hígado. Para aumentar tanto la sensibilidad como especificidad de las pruebas de laboratorio en la detección de la enfermedad hepática es preferible usarlas como parte de una batería de pruebas (Pratt & Kaplan, 2012).

Existen diversas clasificaciones que buscan como facilitar la comprensión de los marcadores de función y daño hepático que han sido desarrollados hasta la fecha. A continuación se detalla una clasificación propuesta recientemente que pretende facilitar la categorización de los distintos marcadores según mecanismo patogénico predominante, pero que en esencia no son excluyentes entre sí (Derosa & Maffioli, 2017):

1. Marcadores de necrosis hepática
  - Aminotransferasas
  - Lactato deshidrogenasa
2. Marcadores de obstrucción hepática
  - Bilirrubinas
  - Fosfatasa alcalina
  - Gamma-glutamyl transpeptidasa
3. Marcadores que miden la capacidad biosintética de hígado
  - Albúmina
  - Ceruloplasmina
  - $\alpha$ -1 antitripsina
  - Tiempo de protrombina e INR

- Seudocolinesterasa
4. Marcadores de esteatosis hepática
    - Alanina aminotransferasa
    - Ferritina
    - Puntuación ultrasonográfica de esteatosis hepática
  5. Marcadores de fibrosis hepática
    - Péptido carboxi-terminal procolágeno tipo I (PICP) y procolágeno tipo III
    - Péptido amino-terminal (PIIINP)
    - Razón AST/ALT
    - Constituyentes de la matriz extracelular
    - Puntaje FibroScan (FibroScan Scoring Card)
  6. Marcadores de tumor hepático
    - $\alpha$ -fetoproteína
    - 5' nucleotidasa

#### ***1.7.5.2. Descripción de las pruebas de rutina del perfil hepático.***

A continuación se describen los marcadores comúnmente disponibles en los exámenes de rutina de perfil hepático en Nicaragua.

Aminotransferasas séricas o transaminasas. Las enzimas más frecuentemente determinadas son la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Mientras que la ALT se encuentra predominantemente en el parénquima hepático, la AST se encuentra en diferentes localizaciones además del hígado tales como el miocardio, el músculo esquelético, páncreas y pulmones, siendo por lo tanto menos específico que la ALT para enfermedades hepáticas. La elevación de los niveles séricos de transaminasas suelen indicar una lesión o

necrosis de los hepatocitos; no obstante, la magnitud de dicha elevación no se correlaciona con la gravedad o extensión de la misma y generalmente no tiene un valor pronóstico (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kapplan, 2012).

**Bilirrubinas.** 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 endoplásmico 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 excreción (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kapplan, 2012).

**Fosfatasa alcalina (FA).** La fosfatasa alcalina se encuentra presente en varios tejidos, incluyendo el hígado, el hueso, el riñón, el intestino y la placenta. Cada uno de estos sitios contiene una isoenzima diferente que puede ser separada mediante electroforesis. La fosfatasa alcalina del hígado se encuentra en la superficie canalicular y por tanto es un marcador de disfunción biliar, cuyos valores se pueden aumentar hasta 10 veces en obstrucciones de las vías biliares, en procesos infecciosos o en presencia de masas. Esta enzima se encuentra también aumentada durante el tercer trimestre del embarazo, en una gran variedad de enfermedades intestinales y en la cirrosis. En el individuo normal la mayoría de la fosfatasa alcalina está compuesta por la fosfatasa alcalina proveniente del hígado y del hueso (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kapplan, 2012).

**Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).** La GGT regula el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares al catalizar la transferencia de un grupo glutamil a los aminoácidos

libres. Su medición concomitante con la fosfatasa alcalina es fundamental en la determinación del origen de unos valores altos de fosfatasa alcalina, ya que la gamma-glutamyl transferasa proviene casi exclusivamente del hígado y no es producida por el hueso; así, unos valores elevados de fosfatasa alcalina acompañados de unos valores elevados de la gamma-glutamyl transferasa se asocian con una enfermedad del tracto biliar (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kaplan, 2012).

**Albúmina.** La albúmina es la principal proteína producida por el hígado; sin embargo, no sólo se altera cuando hay daño hepático, sino cuando hay pérdida de proteínas, estados catabólicos y desnutrición. Es la proteína transportadora de numerosas sustancias endógenas, como son la bilirrubina y las hormonas tiroideas, y de sustancias exógenas, como son muchos medicamentos. Una disminución en la albúmina sérica se observa cuando hay destrucción masiva del tejido hepático y es uno de los principales factores pronósticos de la cirrosis (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kaplan, 2012).

**Tiempo de protrombina (TP).** El tiempo de protrombina es dependiente de la actividad de los factores de coagulación I, II, V, VI y X, todos ellos sintetizados en el hígado, por ello es la prueba con mayor utilidad para detectar anomalías en la coagulación asociadas con daño hepático. Comparadas con las aminotransferasas, la albúmina y el tiempo de protrombina son unos indicadores pobres de daño hepático pero son buenos indicadores de la severidad de la enfermedad, en particular el tiempo de protrombina (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kaplan, 2012).

**Globulinas.** El panel de función hepática incluye la determinación de proteínas totales lo cual permite calcular la concentración de globulinas totales. Un aumento de las inmunoglobulinas (Ig) totales es indicativo de una enfermedad hepática crónica o de una gammapatía. Las

enfermedades autoinmunes pueden también causar daño hepático. Entre las principales están la cirrosis biliar primaria, para la cual se utilizan los anticuerpos mitocondriales como prueba diagnóstica, y la colangitis esclerosante primaria, en donde se pueden encontrar positivos los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), los anticuerpos anti-músculo liso (anti-SMA) y los anticuerpos antinucleares (ANAs) (Cortés & Montoro, 2012; Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Pratt & Kaplan, 2012).

#### **1.7.6. Valores de referencia de las pruebas del perfil hepático.**

Los valores de referencia de las pruebas de química hepática, varían de un laboratorio a otro, dependiendo de los equipos, materiales y procedimientos e incluso de la población en la que se basan los resultados de las determinaciones analíticas (Limdi & Hyde, 2003; Montoro Huguet & García Pagán, 2016; Pruthi, 2017).

Sin embargo, tradicionalmente en la mayoría de los escenarios se han implementado los siguientes rangos como valores de referencia, generalmente establecidos para hombres adultos. Los cuales podrían variar ligeramente para mujeres. A continuación se detallan los rangos más ampliamente aceptados (Limdi & Hyde, 2003; Montoro Huguet & García Pagán, 2016; Pruthi, 2017).

- ALT: 7 a 55 Unidades Internacionales por litro (UI/L)
- AST: 8 a 48 UI/L
- FA: 45 a 115 UI/L
- GGT: 9 a 48 UI/L
- Albúmina: 3.5 a 5.0 gramos por decilitro (g/dl)
- Proteínas totales: 6.3 a 7.9 g/dl
- Bilirrubina: 0.1 a 1.2 miligramos por decilitro (mg/dl)

- TP: 9.5 a 13.8 segundos

La Sociedad Americana de Gastroenterología publicó recientemente una guía para la evaluación de la química hepática alterada, en la cual recomiendan nuevos valores de referencias para transaminasas muchos más bajos que los recomendados previamente. La nueva guía propone un rango normal para ALT y AST de 19 a 25 UI/L para mujeres y de 29 a 33 UI/L para varones (Kwo et al., 2016).

Según explican Kwo et al., (2016), tradicionalmente ha sido muy difícil de establecer valores de referencia y el amplio rango observado entre las diferentes propuestas podría ser debido a las diferencias entre las poblaciones que han sido utilizadas como población de referencia, por los diferentes laboratorios con poblaciones locales que suelen establecer valor normales de transaminasas aparentemente sin considerar factores de riesgo que son prevalentes como el IMC elevado, enfermedades infecciones hepáticas previas, entre otros muchos factores.

Los estudios más recientes en los últimos 10 años han brindado evidencia que poblaciones sin estos factores de riesgo tienen niveles significativamente menores de estas enzimas, con diferencias por género y que a niveles antes considerados normales se incrementa el riesgo de morbimortalidad por enfermedades hepáticas y otros problemas asociados (Kwo et al., 2016).

#### **1.7.7. Interpretación de las pruebas de función hepática.**

La interpretación de los resultados del análisis del perfil hepático se basan en una variedad de elementos que son importante discutir: 1) el reconocimiento de las limitaciones; 2) identificación del patrón de alteración; 3) análisis de la elevación de las enzimas, especialmente transaminasas; 4) utilidad de la Razón De Ritis para distinguir enfermedad alcohólica y no alcohólica; y 5) utilización de otros biomarcadores que ayudan a diferenciar probables etiologías.

### ***1.7.7.1. Limitaciones.***

Previo a analizar la utilidad de las pruebas de función hepática para la detección de hepatopatías es necesario describir brevemente algunas de sus desventajas. Múltiples investigaciones han señalado una serie de limitaciones, por ejemplo (Thapa & Walia, 2007):

- Baja sensibilidad: las PFH podrían ser normales en ciertas enfermedades como la cirrosis, fibrosis portal no cirrótica, fibrosis hepática congénita, etc.
- Baja especificidad y no son específicos para ninguna enfermedad en concreto: la albúmina sérica podría estar disminuida en procesos crónicos incluso en el síndrome nefrótico. Las aminotransferasas podrían estar elevadas en enfermedad cardíaca y enfermedad hepática. Excepto para los ácidos biliares, las PFH no son específicas para enfermedad hepática y todos los parámetros podrían estar elevados por procesos patológicos fuera del hígado.

### ***1.7.7.2. Patrones alterados de las enzimas hepáticas.***

Es tradicional y muy útil categorizar los patrones indicativos de enfermedad hepática en tres grandes categorías (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017):

- Hepatocelular: la lesión primaria es al hepatocito, afectando la integridad de la célula (destrucción de la membrana o necrosis).
- Colestásico: la lesión primaria es en las vías biliares.
- Infiltrativo: el hígado es invadido o reemplazado por componentes no hepáticos, tales como neoplasias o amiloides.

A pesar del intento por categorizar los patrones, hay una gran cantidad de situaciones donde los resultados de las pruebas hepáticas se traslapan dentro de cada una de las categorías, particularmente en los desórdenes colestásicos e infiltrativos (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).



La AST, ALT y FA son pruebas más útiles para la diferenciación entre la enfermedad colestásica y hepatocelular. La AST y ALT son los dos marcadores más útiles para identificar lesión a la célula hepática, aunque los niveles de AST son menos específicos para el hígado en comparación con los niveles de ALT. La elevación de los niveles de AST podría presentarse también en lesiones agudas al tejido músculo esquelético y cardíaco (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

Elevaciones menores de ALT podrían verse ocasionalmente en lesiones musculo esqueléticas o incluso después de ejercicio vigoroso. (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

Por lo tanto, en la práctica clínica no es poco común observar elevaciones de AST o ALT o ambos en condiciones no hepáticas como infarto al miocardio o rabdomiólisis (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

Las enfermedades que afectan primariamente a los hepatocitos como las hepatitis virales, causan desproporcionadas elevaciones de la AST y ALT en comparación con los niveles de fosfatasa alcalina (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

En pacientes asintomáticos con mínimas elevaciones de las aminotransferasas es razonable repetir las pruebas a las pocas semanas para confirmar su elevación. Causas comunes de incrementos leves en los niveles de AST y ALT incluyen Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA), hepatitis C, Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) y posterior al consumo de medicamentos (ejemplo, estatinas) (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

Como se mencionó anteriormente, las fosfatasas alcalinas comprenden un grupo heterogéneo de enzimas. La fosfatasa alcalina hepática está más densamente concentrada cerca de la

membrana canicular del hepatocito. En consecuencia, las enfermedades que predominantemente afectan la secreción del hepatocito (ejemplo, enfermedades obstructivas) serán acompañadas por elevaciones de los niveles de fosfatasa alcalina (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

La obstrucción de conducto biliar, colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria son ejemplos de enfermedades en las que los niveles de fosfatasa alcalina son comúnmente predominantes sobre los niveles de transaminasas (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

La enfermedad hepática infiltrativa resulta en un patrón de pruebas anormales de laboratorio similar al patrón observado en la enfermedad colestásica. La diferenciación frecuentemente requiere estudios de imagen hepática por ultrasonido, tomografía o resonancia magnética que pueden identificar infiltración del hígado por lesiones tales como los tumores (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

La imagen por colangiografía (colangiografía retrograda endoscópica, colangiografía transhepática o colangiografía por resonancia magnética) identifica muchas lesiones del conducto biliar que causa enfermedad hepática colestásica (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

La biopsia hepática es frecuentemente necesitada para confirmar con certeza trastornos infiltrativos (amiloidosis) y desordenes biliares microscópicos como la CBP (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017).

En la siguiente tabla se muestran los patrones enzimáticos típicos (categoría de enfermedad hepática) y probables según la alteración de las pruebas enzimáticas (Derosa & Maffioli, 2017; Limdi & Hyde, 2003; Murali & Carey, 2017):

Tabla 1  
*Categoría de enfermedad hepática según enzima sérica alterada predominante.*

Pruebas	Categoría de enfermedad hepática		
	Hepatocelular	Colestásico	Infiltrativo
Niveles de AST, ALT mayores que los niveles de fosfatasa alcalina	Típico*	---	---
Niveles de fosfatasa alcalina mayores que los niveles de AST y ALT	---	Típico*	---
Elevación de la fosfatasa alcalina con valores de AST y ALT aproximadamente normales	---	Típico*	Típico*
<i>Elevación de la FA principalmente con valores de GGT normal – Descartar etiología no hepática</i>		Probable**	Probable**

\*Tomado de Murali & Carey (2017).

\*\*Basado en el algoritmo para la evaluación de la FA propuesto Limdi and Hydy (2003) y confirmado por la recomendaciones más recientes de la Sociedad Americana de Gastroenterología (Kwo P, et al., 2016)

Las nuevas guías publicadas por la Sociedad Americana de Gastroenterología de los Estados Unidos, propone clasificar a los patrones enzimáticos alterados en las siguientes categorías (Kwo et al., 2016):

Hepatocelular: Elevación desproporcionada en los niveles de AST y ALT en comparación con los niveles de FA.

Colestásico: Elevación desproporcionada en los niveles de FA en comparación con los niveles de AST y ALT.

Mixto: Elevación de los niveles de FA y de los niveles de AST y ALT.

Hiperbilirrubinemia aislada: Elevación de la bilirrubina con valores normales de FA y de AST y ALT.

También se ha propuesto una nueva razón para diferenciar el patrón de lesión hepatocelular, colestásico o mixto, y podría ser aplicado en la lesión hepática inducida por fármacos. A esta razón se le conoce como razón R y se calcula mediante la siguiente fórmula:  $R = (\text{Valor de ALT} /$

valor del límite superior del rango normal para ALT) / = (Valor de FA/ valor del límite superior del rango normal para FA). Una razón R mayor de 5 es definida como hepatocelular, menor de 2 colestásico y entre 2 y 5 patrón mixto (Kwo et al., 2016).

#### ***1.7.4.3. Clasificación de la elevación de la transaminasas y su relación etiológica.***

*1.7.4.3.1. Elevación leve-moderada de las transaminasas.* La elevación leve-moderada de las transaminasas se define como la elevación inferior a 10 veces el límite superior de referencia. Generalmente, estas elevaciones ocurren en la lesión hepática crónica que suele ser asintomática o paucisintomática. La cronicidad viene definida por la persistencia de la elevación enzimática constatada al menos en dos ocasiones durante un periodo mínimo de 6 meses (Rodríguez & Martín, 2002).

Dentro de este grupo se deberían descartar por su mayor prevalencia: hepatotoxicidad por fármacos, hepatopatías virales, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis hereditaria, esteatohepatitis no alcohólica (Moreno, González, Mendoza, García, & Moreno, 2007).

El consumo excesivo de alcohol constituye una de las principales causas de hepatopatía. Tanto la cantidad como el tiempo de consumo son variables fundamentales en cuanto al riesgo de desarrollar lesión hepática. El espectro de lesión es amplio e incluye desde esteatosis hepática, cuya frecuencia asciende al 90-100% de los tomadores severos, hepatitis aguda alcohólica 10-35% o cirrosis en el 8-10% de los casos. Hay que tener en cuenta que se trata de un proceso dinámico y que por tanto en un mismo paciente pueden darse los tres tipos de lesión simultáneamente (Moreno et al., 2007).

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

hepatotóxicos, antecedentes familiares de hepatopatía y enfermedades asociadas (obesidad, diabetes, hiperlipemia, enfermedades autoinmunes, etc.). La hepatitis crónica por VHC es la más frecuente (Rodríguez & Martín, 2002).

Dentro de las causas metabólicas se encuentra principalmente la hemocromatosis hereditaria (HH). Esta enfermedad genética sigue un patrón de transmisión autosómico recesivo, asociado a una mutación en el gen HFE en el brazo corto del cromosoma 6 que conduce a una mayor absorción intestinal de hierro que causa su acumulación hepática. Ante la sospecha se deben realizar el índice de saturación de transferrina (IST) y la ferritina sérica (Moreno et al., 2007).

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 (Rodríguez & Martín, 2002).

*1.7.4.3.2. Elevación marcada de las transaminasas.* Cuando la ALT se eleva 10 o más veces el límite superior de referencia puede diagnosticarse la existencia de lesión hepática aguda (Rodríguez & Martín, 2002).

La mayoría de los casos se origina por una hepatitis aguda de etiología viral, donde la más compleja en su diagnóstico viene siendo la infección por VHC, ya que no discrimina entre infección aguda o crónica (Rodríguez & Martín, 2002).

Cuando los valores de 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% de los casos (Rodríguez & Martín, 2002).

En las guías recientes publicadas por la Sociedad Americana de Gastroenterología de los Estados Unidos toman en cuenta valores de elevación de transaminasas que son denominadas “borderline” y se refieren a elevaciones de AST y ALT menores de dos veces de límite superior del rango normal o de referencia. También incluyen los conceptos de elevación leve que corresponde a elevación de 2 a 5 veces el límite superior del rango normal, elevación moderada de AST y ALT que corresponde de 5 a 15 veces el límite superior del rango normal, elevación severa de AST y ALT mayor a 15 veces el límite superior del rango normal y elevación masiva como  $>10,000$  UI/L (Kwo et al., 2016).

#### ***1.7.7.4. Razón De Ritis.***

Durante las últimas décadas se ha investigado el uso de la relación AST/ALT en la diferenciación de la enfermedad hepática alcohólica de otras formas de enfermedad hepática, particularmente el espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Tanto las enzimas AST y ALT requieren piridoxal-5-fosfato (vitamina B6) para funcionar apropiadamente. Su ausencia en grandes bebedores nutricionalmente deficientes tiene un efecto mucho mayor en la producción de ALT que en la AST, haciendo que la relación AST/ALT aumente. Una relación AST/ALT normal debe ser  $<1$  (P. Hall & Cash, 2012).

En el 90% de pacientes con enfermedad hepática alcohólica los niveles de AST son mayores a los niveles de ALT y la razón AST/ALT es  $>2$  en el 70%. Por lo tanto, una razón de esta magnitud es fuertemente sugestiva de enfermedad hepática alcohólica. Niveles mayores de AST con respecto a ALT pueden ser vistos en cirrosis de cualquier etiología aunque típicamente la

razón no es  $> 2:1$ . Elevaciones de las transaminasas pero con razones AST/ALT  $<1$  o cercano a uno son más sugerentes de EHGNA/EHNA (P. Hall & Cash, 2012; Kwo et al., 2016).

Relaciones altas reflejan la severidad de la hepatitis o de la enfermedad hepática subyacente en lugar del alto consumo de alcohol. Esto significa que la mayoría de los bebedores pesados no tendrán una relación AST/ALT  $>1$ , ya que aún no han desarrollado EHA (P. Hall & Cash, 2012).

Ningún estudio ha demostrado que la proporción AST:ALT sola o en combinación con otros factores o modelos, tengan la necesaria sensibilidad o especificidad para definitivamente diferenciar entre EHA y EHGNA, pero actúa como guía clínica útil al considerar la necesidad de una biopsia hepática (P. Hall & Cash, 2012; Kwo et al., 2016).

Tradicionalmente se han establecidos límites de decisión simples para la razón De Ritis (ejemplo  $>2.0$  para hepatitis alcohólica o  $>1$  para fibrosis o cirrosis), sin embargo, no hay a la fecha intervalos de referencias aceptados de forma general para esta razón y de hecho es difícil definir límites que indiquen condición saludable a partir de esta razón si su principal aplicación es cuando las transaminasas son anormales (Kwo et al., 2016).

#### ***1.7.7.5. Otros marcadores que ayudan a diferenciar probables etiologías.***

***1.7.7.5.1. Elevación de la bilirrubina.*** En los casos en que la bilirrubina indirecta (fracción no conjugada) está aumentada normalmente se asocian a hemólisis; sin embargo, si se demuestra la ausencia de esta, una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada puede atribuirse a un síndrome de Gilbert o Crigler-Najjar, que son trastornos genéticos poco frecuentes observados en recién nacidos (Pratt & Kaplan, 2012).

En contraparte, cuando la bilirrubina directa (fracción conjugada) está más aumentada nos puede traducir una alteración en la función de la célula hepática o del árbol biliar. El paso limitante de la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el

transporte de la bilirrubina a los canalículos biliares. Por eso, suele elevarse la concentración de bilirrubina directa en cualquier hepatopatía. En su mayoría, suelen elevarse ambas fracciones ya que también se altera la conjugación de la bilirrubina (Pratt & Kaplan, 2012).

Por otro lado, en algunas situaciones clínicas ocurre una elevación desproporcionada de la bilirrubina conjugada con alteraciones más bien modestas de los otros exámenes. Ello es posible observar en la ictericia asociada a la sepsis por gram negativos y en algunas reacciones adversas a drogas que comprometen el hígado. La bilirrubina sérica puede estar elevada tanto en condiciones hepatocelular y colestasis y por lo tanto no es necesariamente útil para diferenciar entre los dos (Friedman et al., 2014; Moreno et al., 2007; Pruthi, 2017).

La bilirrubina conjugada se puede encontrar en la orina cuando la concentración de bilirrubina sérica total es normal, por lo tanto, bilirrubinuria puede ser un signo temprano de enfermedad hepática (Friedman et al., 2014; Moreno et al., 2007; Pruthi, 2017).

*1.7.7.5.2. Alteración de las concentraciones de albúmina sérica.* Debido a su baja tasa de recambio, su concentración no es un marcador fiable de la función sintética del hígado en los pacientes con hepatopatías agudas. Sin embargo, sí puede usarse como indicador pronóstico en los enfermos con una hepatopatía crónica. (Sánchez y Nogales, 2009).

La hipoalbuminemia no es específica de hepatopatía y puede producirse en la desnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico y las infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral en suero, que inhiben la síntesis de albúmina. La albúmina sérica no debe utilizarse como prueba de detección en los pacientes en quienes no se sospecha hepatopatía. (Pratt y Kaplan, 2012).



*1.7.7.5.3. Alteración de las concentraciones de globulinas séricas.* Las gammaglobulinas están altas en las enfermedades hepáticas crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta el incremento de la concentración sérica de globulina  $\gamma$  se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente alcanzan el hígado a través de la circulación hepática. (Pratt y Kaplan, 2012).

*1.7.7.5.4. Alteraciones del tiempo de protrombina (TP).* El TP se encuentra sin alteraciones o ligeramente prolongado en los estadios tempranos de la enfermedad hepática. A medida que avanza la enfermedad la importante disminución de los factores de la vía extrínseca (principalmente el factor VII) se ven reflejados en el alargamiento del TP. Con el mayor avance de la enfermedad, los factores XI y XII también se ven afectados, con lo cual se puede observar una afección manifestada con alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (Télliz-Ávila, Chávez-Tapia, & Torre-Delgadillo, 2007).

No hay aumento significativo del TP hasta que las concentraciones caen debajo del 10% de lo normal. Para minimizar la variación entre los diferentes reactantes usados en los laboratorios se les asigna un índice de sensibilidad internacional (ISI). Para ajustar las diferencias en el ISI de los reactantes se usa el INR (relación internacional normalizada). Marcada prolongación del TP (mayor de 5s) encima del control y no corregida por la vitamina K parenteral es un signo pronóstico pobre en hepatitis viral aguda y otras enfermedades agudas o crónicas del hígado (Valladares Álvarez, 2010).

El TP también puede estar elevado en otros trastornos que provocan un déficit de vitamina K necesaria para la síntesis de los factores de coagulación mencionados, tales como ictericia obstructiva o la mala absorción de grasas de cualquier etiología (Valladares Álvarez, 2010).

## **Capítulo 2. Diseño metodológico**

### **2.1. Tipo de estudio**

La presente investigación fue de tipo observacional, analítico de corte transversal de acuerdo a los criterios de Rothman, K. J. y Greenland (2008) y del CDC (2017), para la identificación de patrones alterados de las pruebas de función hepática y sus determinantes. Es analítico porque se compararon dos grupos, un grupo de sujetos con probables alteraciones de la función hepática y un grupo de sujetos cuyos parámetros de laboratorios fueron reportados en rangos normales (en base a los intervalos de referencia del laboratorio) y en ambos se exploró la presencia de potenciales determinantes (también conocidos como factores de riesgo). Es transversal porque se realizó la medición del estado patológico y los factores de exposición de forma simultánea y en una única ocasión (medición del perfil hepático al momento de realizar el estudio).

### **2.2. Área y período de estudio**

El estudio se realizó en el Recinto Universitario Rubén Darío (RURD) de la UNAN-Managua. La recolección de la información (aplicación del cuestionario y medición del perfil hepático) se llevó a cabo en febrero del año 2015.

### **2.3. Universo**

El universo estuvo constituido por 173 trabajadores (personal no docente) de las facultades ubicadas en el Recinto Universitario Rubén Darío de UNAN-Managua.

### **2.4. Muestra**

Para la determinación del tamaño de muestra para estudios analíticos observacionales cuando la variables relevantes son dicotómicas se utilizó la fórmula muestral para comparar

proporciones en dos grupos independientes con el programa Sample Size Calculation 3.0<sup>1</sup> aplicando los siguientes criterios: confianza del 95% (error alfa del 0.05), poder o potencia estadística del 90% (error beta 0.1), y una diferencia estimada entre los grupos del 40% (proporción esperada en el grupo de casos del 90% y en el grupo de comparación del 50%)

El resultado de la muestra mínima aceptable, estableciendo como razón de sujetos del grupo de comparación (grupo de referencia) con respecto al grupo de estudio (de casos) de 4 a 1, fue de 16 sujetos del grupo de estudio (casos) y 64 (grupo de referencia o comparación). Para un total de 80 sujetos.

Tomando en cuenta posibles rechazos o pérdidas de participación se procedió a invitar a 120 sujetos que cumplieren los criterios de selección, obteniéndose una muestra final de 81 sujetos, lo cual permitió alcanzar la muestra estimada, garantizando validez estadística. En la página siguiente se presenta el diagrama de participación.

---

<sup>1</sup> PS Power and Sample Size Calculations Version 3.0, January 2009 (Copyright © 1997-2009 por William D. Dupont and Walton D. Plummer)

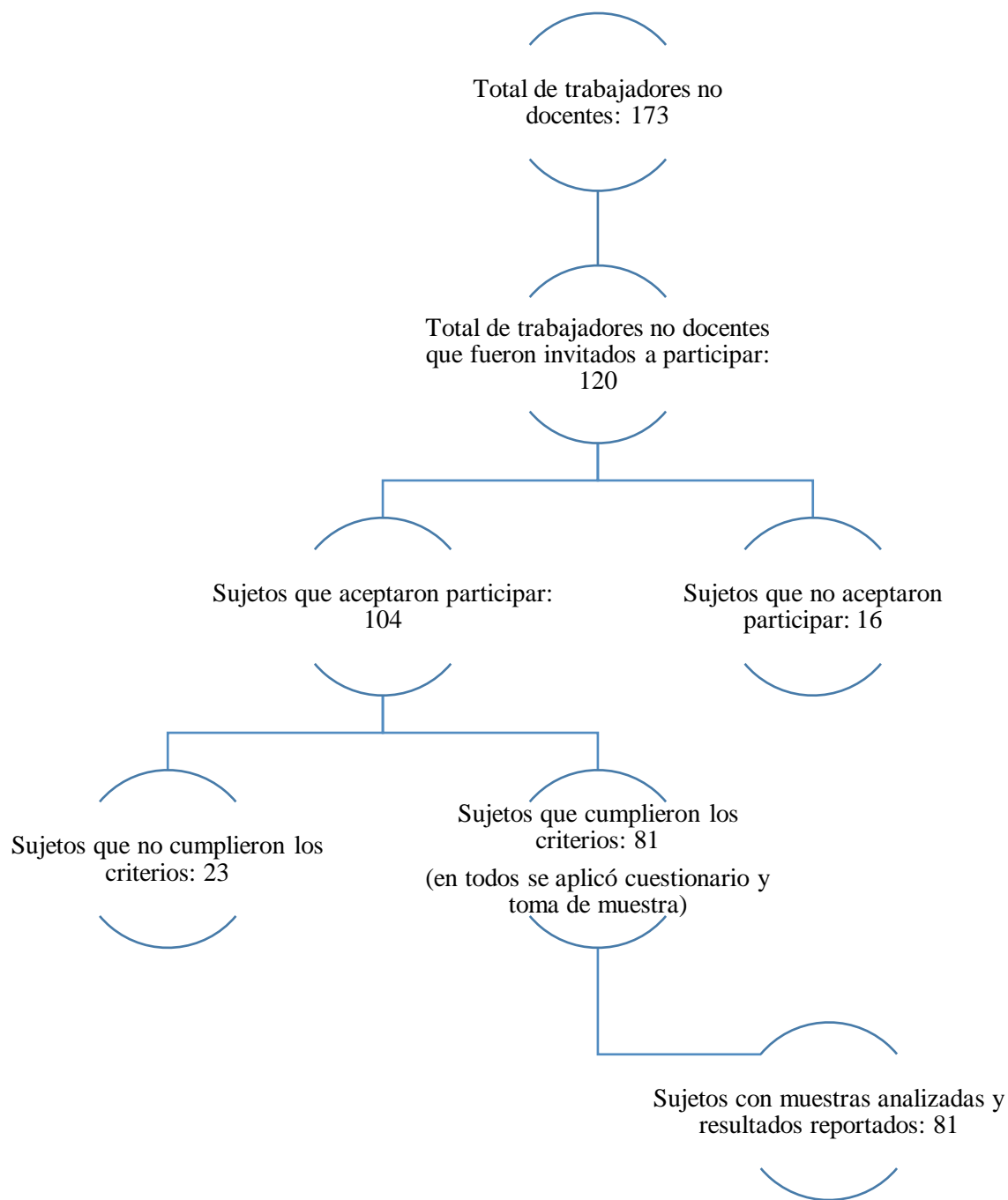


Figura 4. Diagrama de participación y muestra final estudiada.

Para la invitación e identificación de los sujetos a estudiar se utilizó un muestro tipo probabilístico aleatorio simple. Se elaboró un listado con el total de trabajadores en una hoja de Excel y se aplicó un comando de selección aleatoria de 120 sujetos, los cuales fueron invitados a través de una carta de invitación donde se explica el propósito del estudio.

## **2.5. Criterios selección de muestra**

### **2.5.1. Criterios de inclusión.**

- Personal no docente activo del RURD.
- Personal “no ocupacionalmente expuesto” (a factores conocidos relacionados con daño hepático en el lugar del trabajo).
- Personal sin hepatopatía crónica previa conocida o diagnosticada por un médico.
- Personal que aceptó la realización de historia clínica y examen físico.
- Personal que aceptó realizarse los exámenes sanguíneos o pruebas de función hepática.

### **2.5.2. Criterios de exclusión.**

- Personal que no cumplió con las indicaciones previas a la toma de muestra sanguínea.
- Personal que no aceptó participar en el llenado de la encuesta y/o que no acepto que se le realizase el examen físico correspondiente.
- Personal que no se realizó los exámenes de perfil hepático en segunda convocatoria.

## **2.6. Unidad de análisis.**

La unidad de análisis corresponde al trabajador no docente (no ocupacionalmente expuesto) de las Facultades de Educación e Idiomas, Humanidades y Ciencias Jurídicas, Ciencias Médicas y Ciencias e Ingenierías del RURD, UNAN-Managua.

## **2.7. Técnicas de recolección de la información**

### **2.7.1. Fuente de información.**

La fuente de información fue de tipo primaria, ya que los datos se obtuvieron a partir de la información brindada por cada una de las unidades de análisis.

### **2.7.2. Aplicación de cuestionario.**

Para la identificación de las características generales de los sujetos y la presencia de potenciales factores de riesgo de alteraciones de la función hepática se aplicó un cuestionario estructurado a través de entrevista directa (cara a cara).

El cuestionario estructurado incluye las siguientes secciones:

- Datos de filiación
- Características sociodemográficas
- Medidas antropométricas y estado nutricional
- Hábitos
- Antecedentes patológicos (personales y familiares)
- Manifestaciones clínicas

Síntomas

Signos

Las medidas antropométricas se llevaron a cabo con un tallímetro vertical y una pesa gravimétrica de pedestal, la cual fue calibrada al inicio de cada jornada de trabajo de recolección. Dichas mediciones fueron realizadas únicamente por el investigador (autor de la tesis).

La entrevista y el examen físico para identificación de signos fueron realizados únicamente por el investigador principal, en el laboratorio de microbiología, de forma previa a la toma de muestra, garantizando la privacidad de cada sujeto. En anexo 2 se adjunta ficha de recolección.

### **2.7.3. Determinación del perfil hepático.**

A cada sujeto que aceptó participar y cumplió los criterios de selección se le programó fecha para toma de muestras de laboratorio para determinación de perfil hepático y se le orientó una serie de medidas obligatorias previas a la toma de muestra sanguíneas:

- Ayuno de al menos ocho horas
- No haber consumido alcohol por 72 horas previas
- No ingesta de medicamentos en 24 horas previas

A cada sujeto se le indicó que asistiera al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas a las 6:30 a.m. para toma de muestra sanguínea para análisis del perfil hepático de rutina.

Los materiales y procedimientos para toma, procesamiento y análisis de las muestras sanguíneas corresponden al protocolo de actuación del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

El análisis del perfil hepático incluyó las siguientes determinaciones: ALT, AST, GGT, FA, proteínas totales y fraccionadas (albúmina y globulinas), bilirrubinas totales y fraccionadas y TP.

En la siguiente página se presenta una tabla donde se indica la forma en que los resultados son reportados (unidades) y los rangos o intervalos de referencia del laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

Tabla 2

*Intervalos de referencia reportados por el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.*

Parámetro	Unidad	Rango
Alanina aminotransferasa (ALT)	UI/L	Hasta 40
Aspartato aminotransferasa (AST)	UI/L	Hasta 40
Fosfatasa alcalina	UI/L	Hasta 270
Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)	UI/L	8-35
Bilirrubina total	mg/dl	0-1.0
Bilirrubina directa	mg/dl	0-0.5
Bilirrubina indirecta	mg/dl	0-0.5
Proteína total	g/dl	6.6-8.7
Albúmina sérica	g/dl	3.8-5.1
Globulina	g/dl	2.8-4.1
Relación A/G	g/dl	1.12-1.35
TP	segundo	10.9-17

## 2.8. Procesamiento y análisis de la información

### 2.8.1. Creación de la base de datos.

Cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa Epi Info™ 7.2 versión para Windows (CDC de Atlanta, USA).

### 2.8.2. Plan de tabulación y análisis.

En esta investigación se realizaron dos tipos de análisis: descriptivo y analítico (inferencial).

#### 2.8.2.1. Estadística descriptiva.

Las variables se describieron dependiendo de su naturaleza. Las variables cualitativas o categóricas fueron en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos son ilustrados en forma de barras y pasteles. Las variables cuantitativas fueron descritas en términos de media, desviación estándar, mediana, moda, percentiles y rango (para aquellas que siguieron una distribución asimétrica). Los datos son ilustrados en forma de histogramas, diagramas de dispersión y diagramas de cajas.



### **2.8.2.2. Estadística analítica (inferencial)**

En primer lugar se llevó a cabo la determinación de los intervalos de confianza del 95% para cada parámetro estimado. Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según corresponda). Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas se usó la correlación de Pearson o de Spearman (según corresponda). Para determinar diferencias entre los grupos con respecto a una variable cuantitativa se utilizó la prueba de T de Student o la prueba de Mann Whitney (según corresponda). Se consideró que hubo un resultado significativo cuando el valor de  $p$  de cada prueba fue  $<0.05$ .

De forma adicional, para determinar la presencia de posibles factores de riesgo de las alteraciones de la función hepática se estimaron razones de momios también denominados Odd Ratios (OR) a través de regresión logística binaria. Para cada OR también se estimó su respectivo intervalo de confianza del 95%.

## **2.9. Variables**

### **2.9.1. Listado de variables.**

Características sociodemográficas y antecedentes patológicos y no patológicos, de los participantes del estudio:

1. Edad
2. Grupos de edad
3. Sexo
4. Escolaridad
5. Procedencia
6. Peso

7. Talla
8. IMC
9. Estado nutricional según IMC.
10. Antecedentes patológicos personales.
11. Antecedentes patológicos familiares.
12. Determinantes (factores de riesgo) relacionados con el estilo de vida.
13. Otros determinantes (factores de riesgo) conocidos no relacionados con morbilidad o estilo de vida.
14. Consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos.
15. Tipo de fármaco.

Manifestaciones clínicas sugestivas de hepatopatías:

1. Padecimiento de síntomas y signos sugestivos de hepatopatía (manifestaciones clínicas).
2. Tipo de síntomas y signos.

Parámetros de laboratorio del perfil hepático de rutina y comparación con los rangos de referencia:

1. Alanina aminotransferasa (ALT)
2. Aspartato aminotransferasa (AST)
3. Relación AST / ALT
4. Fosfatasa alcalina (FA)
5. Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)
6. Bilirrubina total
7. Bilirrubina directa

8. Bilirrubina indirecta
9. Proteínas totales
10. Albúmina sérica
11. Globulina
12. Relación A/G
13. Tiempo de protrombina (TP)
14. Alteración con respecto al rango de referencia de la ALT.
15. Alteración con respecto al rango de referencia de la AST.
16. Alteración con respecto al rango de referencia de la FA.
17. Alteración con respecto al rango de referencia de la GGT.
18. Alteración con respecto al rango de referencia de la bilirrubina total.
19. Alteración con respecto al rango de referencia de la bilirrubina directa.
20. Alteración con respecto al rango de referencia de la bilirrubina indirecta.
21. Alteración con respecto al rango de referencia de las proteínas totales.
22. Alteración con respecto al rango de referencia de la albúmina sérica.
23. Alteración con respecto al rango de referencia de las globulinas.
24. Alteración con respecto al rango de referencia del TP.

Patrones enzimáticos hepáticos alterados:

1. Patrón alterado
2. Tipo de patrón alterado según la tendencia de los niveles de AST, ALT, FA y GGT.
3. Tipo de patrón alterado según la razón de R.

### **2.9.2. Plan de análisis (cruce de variables).**

Patrones de enzimas hepáticos alterados versus parámetros y las manifestaciones clínicas

1. Tipo de Patrón / Proteínas totales
2. Tipo de Patrón / Albúmina sérica
3. Tipo de Patrón / Globulinas
4. Tipo de Patrón / Relación AG
5. Tipo de Patrón / TP

Patrones de enzimas hepáticos alterados versus manifestaciones clínicas

1. Tipo de Patrón de enzimas hepáticos alterados / Signos y síntomas

Patrones de enzimas hepáticos alterados versus determinantes

1. Patrón alterado / Características sociodemográfica
2. Patrón alterado / Estado nutricional
3. Patrón alterado / Antecedentes patológicos personales
4. Patrón alterado / Antecedentes patológicos familiares
5. Patrón alterado / Determinantes relacionados con el estilo de vida
6. Patrón alterado / Determinantes relacionados con otros factores
7. Patrón alterado / Tipo de fármaco
8. Patrón alterado / Consumo de fármacos

### **2.9.3. Operacionalización de las variables.**

En la página siguiente se presenta una tabla en la que se detalla los aspectos relacionados con la operacionalización de las variables incluidas en el estudio:

- Definición conceptual
- Definición operativa
- Valor
- Tipo de variable

Tabla 3

*Operacionalización de las variables*

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Valor</b>	<b>Tipo de variable</b>
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona.	Registro en la encuesta de los años cumplidos.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa discreta
Grupo de edad	Edades agrupadas en intervalos de 10 años.	Registro en la encuesta del intervalo de edad según los años cumplidos.	20-29 30-39 40-49 50-59 60 o más	Ordinal
Sexo	Combinación de rasgos genéticos que asignan a un individuo el rol masculino y femenino.	Registro en la encuesta del fenotipo.	Masculino Femenino	Nominal
Escolaridad	Nivel de educación de una persona en base al número de años estudiados.	Registro en la encuesta del nivel de educación alcanzado.	Ninguna Primaria Secundaria Universitario/Técnico	Ordinal
Procedencia	Área geográfica poblacional donde reside el encuestado.	Registro en la encuesta de la ubicación geográfica.	Rural Urbana	Nominal
Estado nutricional	Estado de nutrición expresado en términos de categorías del índice de masa corporal (Cantidad de kilogramos por cada metro de superficie corporal).	Registro en la encuesta del resultado derivado del cálculo de la relación peso/talla para un momento dado.	Índice de Masa Corporal (IMC)=Peso / Talla <sup>2</sup>  Bajo peso < 18.5 kg/m <sup>2</sup> Normo peso 18.5 – 24.9 kg/m <sup>2</sup> Sobrepeso 25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup> Obesidad grado I 30 – 34.5 kg/m <sup>2</sup> Obesidad grado II 35 – 35.9 kg/m <sup>2</sup> Obesidad grado III > 40 kg/m <sup>2</sup>	Ordinal
			Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Valor</b>	<b>Tipo de variable</b>
Antecedentes personales patológicos	Datos médicos (enfermedades) o quirúrgicos (intervenciones quirúrgicas) desde su nacimiento hasta la fecha actual.	Registro en la encuesta de enfermedades padecidas anteriormente o enfermedades crónicas.	Si No Diabetes mellitus Hipertensión arterial Dislipidemia Enfermedades de las vías biliares Hepatitis Absceso hepático Enfermedad de las vías urinarias Insuficiencia venosa de miembros inferiores Hipotiroidismo Lupus Eritematoso Sistémico Artritis Enfermedad Ácido Péptica Dengue Chikungunya Tuberculosis Cirugías	Nominal
Antecedentes familiares	Enfermedades padecidas por los familiares.	Registro en la encuesta de las enfermedades familiares.	Si No  Obesidad Diabetes mellitus HTA Hepatitis Cirrosis hepática Carcinoma hepatocelular Enfermedad renal Enfermedad osteomuscular	Nominal
Determinantes relacionados con el estilo de vida	Factores de riesgo que incrementan la probabilidad de tener pruebas hepáticas alteradas o probable hepatopatías.	Registro en la encuesta de determinantes relacionados con el estilo de vida.	Si No  Sobrepeso/obesidad Consumo de alcohol Múltiples parejas sexuales Exposición a tatuajes y perforaciones Contactos de riesgo con personas infectada con hepatitis B o C	Nominal
Otros determinantes	Factores de riesgo conocidos no relacionados con morbilidad o estilo de vida.	Registro en la encuesta de otros determinantes.	Exposición a insecticidas Exposición a transfusiones sanguíneas	Nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Valor	Tipo de variable
Consumo de fármaco	Consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos reportados por el participante.	Registro de fármacos en la encuesta.	Si No	Nominal
Tipo de fármaco	Familia de fármaco potencialmente hepatotóxicos reportados por el participante.	Registro de familia específica de fármacos en la encuesta.	Si No  AINES ARA II Benzodiacepinas Ergotamina Estatinas Hipoglucemiantes Orales Inhibidores de la bomba de protones IECA Levotiroxina Consumo de otros fármacos	Nominal
Síntomas y signos sugestivos de hepatopatía	Manifestaciones clínicas (Síntomas y signos médicos) que orientan la sospecha clínica de enfermedad hepática o biliar.	Registro de síntomas y signos sugerentes de enfermedad hepática, en la encuesta.	Si No	Nominal
Tipo de signos y síntomas	Síntomas y signos específicos que orientan la sospecha clínica de enfermedad hepática o biliar.	Registro de síntomas y signos sugerentes de enfermedad hepática, en la encuesta.	Si No  Dolor hipocondrio derecho Heces pálidas Orina oscura y espumosa Ictericia Hepatomegalia Telangiectasias Eritema palmar Hemorroides Uñas de Terry Edema de miembros inferiores	Nominal
Alanina transaminasa (ALT)	Enzima que cataliza la transferencia del grupo amino de la alanina al alfa-cetoglutarato, que se libera del hepatocito cuando hay daño celular.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Alanina transaminasa (ALT) alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Valor</b>	<b>Tipo de variable</b>
Aspartato transaminasa (AST)	Enzima que cataliza la transferencia del grupo amino del aspartato al alfa-cetoglutarato, que se libera del hepatocito cuando hay daño celular.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Aspartato transaminasa (AST) alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Relación AST/ALT	Cociente entre las concentraciones de las enzimas AST y ALT en el plasma.	Registro de la relación entre las transaminasas.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Relación AST/ALT alterada	Elevación por encima del punto de corte sugerido para discriminar entre enfermedad alcohólica y no alcohólica.	Registro de la relación entre las transaminasas.	< 2 enfermedad no alcohólica  >2 Enfermedad alcohólica	Ordinal
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa que elimina grupos fosfatos de varias moléculas, presente en el hígado.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Fosfatasa alcalina alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Gammaglutamiltr anspeptidasa	Enzima unida a membranas que cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamilo de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido o péptido.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Gammaglutamiltr anspeptidasa alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Bilirrubina total	Producto catabólico del metabolismo del grupo hemo presente en mioglobina, hemoglobina, catalasa y citocromos.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles Registro en mg/dl	Continua
Bilirrubina total alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Bilirrubina directa	Producto catabólico del metabolismo del grupo hemo presente en la hemoglobina.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (DE) y mediana (rango), Percentiles Registro en mg/dl	Continua



<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Valor</b>	<b>Tipo de variable</b>
Bilirrubina directa alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Bilirrubina indirecta	Producto catabólico del metabolismo del grupo hemo presente en mioglobina, hemoglobina, catalasa y citocromos, fracción no conjugada con ácido glucurónico.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles Registro en mg/dl	Continua
Bilirrubina indirecta alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Proteína total	Cantidad de proteína en el plasma sanguíneo, compuesta por albúmina y globulinas.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles Registro en mg/dl	Continua
Proteína total alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Albúmina sérica	Proteína plasmática producida por los hepatocitos.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Albúmina sérica alterada	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Globulinas	Grupo de proteínas formadas por globulinas gamma producidas por linfocitos B y por globulinas alfa y beta producidas sobre todo en los hepatocitos.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Globulinas alteradas	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Relación A/G	Cociente entre la cantidad de albúmina y globulina en plasma.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Relación A/G alterada	Alteración con respecto a rangos propuestos internacionalmente.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Valor	Tipo de variable
Tiempo de protrombina (TP)	Tiempo requerido para que el plasma coagule después de añadir factor tisular y fosfolípido.	Registro del resultado de laboratorio.	Expresada en forma de media (desviación estándar) y mediana (rango) Percentiles	Cuantitativa continua
Tiempo de protrombina (TP) alterado	Alteración con respecto al rango de referencia.	Registro del resultado de laboratorio obtenido.	Elevada Normal Disminuida	Ordinal
Patrón enzimático alterado	Presencia de algún tipo de alteración de las pruebas enzimáticas hepáticas.	Análisis de los reportes de laboratorio.	Si No	Nominal
Patrón enzimático	Nivel y tendencia de las enzimas séricas ALT, AST, GGT y FA que sugiere el tipo de lesión hepática.	Análisis de los reportes de laboratorio.	Normal: Normal (todas las pruebas en límites normal) Normal con leve elevación de la GGT Normal con bilirrubina elevada  Alterado: Típicamente Hepato celular (Elevación de ALT, AST > elevación de la FA) Colestásico Típicamente colestásico (Elevación de la FA > elevación de la ALT y AST) Colestásico y/o Infiltrativo (Elevación de la FA principalmente con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal) Colestásico o infiltrativo (Elevación de la FA principalmente con valores de GGT normal – Descartar Etiología no hepática)	Nominal
Patrón enzimático basado en la razón de R	Tipo de alteración que se basa en el cálculo de la razón de R (que combina las transaminasas con la fosfatasa alcalina).	Análisis de los reportes de laboratorio.	Hepato celular Colestásico Mixto	Nominal

## **2.10. Consideraciones éticas**

En cuanto a los aspectos éticos se siguieron los principios de la declaración de Helsinki y las Guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la realización de estudios biomédicos. El estudio se realizó con previa autorización de la administración de intendencia por parte del jefe del sector de intendencia y de los trabajadores, con el propósito de no perjudicar la integridad física, social, emocional de los participantes y confidencialidad de los resultados.

A cada participante de forma individual se le informó de forma verbal y escrita en qué consistía el estudio y su finalidad, y se obtuvo un consentimiento informado por escrito para participar en éste estudio. Se hizo énfasis en cada participante tenía libertad de aceptar o no, o de abandonar el estudio en el momento que lo deseara o solicitar que sus resultados no fuesen incluidos en el análisis.

## Capítulo 3. Desarrollo

### 3.1. Resultados

En el presente estudio se investigaron 81 trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN Managua). La media de edad del grupo de estudio fue de 45.9 años ( $\pm 24$ ), solo el 25.9% de los individuos se encontraba por debajo de 40 años y el 66.7% era del sexo femenino. La mayor parte (70.4%) había cursado estudios universitarios y procedía del área urbana. (Ver Cuadro 1).

La media del peso del grupo estudiado fue de 73.4 kilogramos ( $\pm 13.7$ ), de la talla fue de 1.6 metros ( $\pm 0.1$ ). La media del índice de masa corporal fue de  $28.5 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 4.6$ ). En estos individuos el rango del IMC varió entre 20.3 y  $40 \text{ kg/m}^2$ . Solo el 24.7% de la muestra se encontraba en peso normal. Un 37% tenía sobrepeso y hasta un 38.3% tenía algún grado de obesidad (ver cuadro 2).

En cuanto a los antecedentes patológicos personales (APP) de los participantes en el estudio, un 71.6% refirió al menos un antecedente patológico y un 28.4% no refirió ningún antecedente. El antecedente que se reportó con mayor frecuencia es el antecedente de dislipidemia (34.6%), seguido de enfermedad ácido péptica (16%), antecedente de infección por el virus del dengue (16%) enfermedades de las vías biliares con un 13.6%, enfermedades de las vías urinarias (13.6%), diabetes (9.9%) e hipertensión arterial (9.9%). (Ver cuadro 3).

Con respecto a los antecedentes patológicos familiares (APF) de los participantes en el estudio, solo el 18.5% no refirió ningún antecedente. El 81.5% refirió al menos un APF. Los más frecuentes fueron diabetes mellitus (51.9%), obesidad (27.2%), enfermedad renal (27.2%), enfermedad osteomuscular (23.5%), hepatitis (13.6%), hipertensión arterial (8.6%), cirrosis hepática (6.2%) y carcinoma hepatocelular (6.2%). (Ver cuadro 4).

Como parte de la entrevista se exploró la presencia de factores de riesgos conocidos para hepatopatías no relacionados con morbilidad personal o familiar, observándose que el 45.7% reportó al menos un factor de riesgo. En cuanto a los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, del total de individuos (n=81), se reportó sobrepeso u obesidad en el 75.3%, consumo de alcohol en el 18.5%, contacto con múltiples parejas sexuales en el 18.5%, exposición a tatuajes y perforaciones en el 4.9% y contactos de riesgo con personas infectada con hepatitis B o C en el 3.7%. También se reportaron otros factores de riesgo tales como exposición a transfusiones sanguíneas (18.5%) y exposición a insecticidas (9.9%). (Ver cuadro 5).

El 65.4% de los participantes refirió consumir actualmente algún tipo de fármaco potencialmente hepatotóxico. Los fármacos que se reportaron con mayor frecuencia fueron AINES (22.2%), inhibidores de la bomba de protones (19.8%), ARA II (14.8%), hipoglucemiantes orales (8.6%), ergotamina (4.9%), IECA (4.9%), estatinas (3.7%), benzodiazepinas (2.5%) y levotiroxina (2.5%). Hasta un 24.7% refirió consumo de otros fármacos. (Ver cuadro 6).

Con respecto a la exploración de los síntomas y signos sugestivos de hepatopatías en los participantes en el estudio, se encontró que el 70.4% refirió algún tipo de síntoma o signo. Los que se reportaron con mayor frecuencia son: dolor hipocondrio derecho (37%), orina oscura y espumosa (19.8%), ictericia (19.8%), eritema palmar (18.5%), hemorroides (16%), heces pálidas (14.8%), edema de miembros inferiores (14.8%), telangiectasias (13.6%), uñas de Terry (2.5%), hepatomegalia (1.2%). (Ver cuadro 7).

En cuanto a los resultados de la determinación de las enzimas hepáticas se observó la siguiente distribución: la concentración media de ALT fue de 34.6 UI/L ( $\pm$  22.6) con una mediana de 27 UI/L (rango de 13.3 a 122.9 UI/L). La concentración media de AST fue de 35.3

UI/L ( $\pm 13.5$ ) con una mediana de 31.7 UI/L (rango de 19.4 a 83.3 UI/L). La media de la relación AST/ALT fue de 1.2 ( $\pm 0.3$ ) con una mediana de 1.2 (rango 0.5 a 1.9). La media de la concentración de FA fue de 230.7 UI/L ( $\pm 64.1$ ), con una mediana de 219.2 UI/L (rango de 108.9 a 408.8 UI/L). La media de la concentración de GGT fue de 40.5 UI/L ( $\pm 22.7$ ), con una mediana de 31.6 UI/L (rango de 15.5 a 127.3 UI/L). (Ver cuadro 8).

También se determinaron productos metabólicos como las bilirrubinas. La media de la concentración de bilirrubina total fue de 0.7 mg/dl ( $\pm 0.4$ ), con una mediana de 0.7 mg/dl (rango 0.2 a 1.8 mg/dl). La media de la concentración de bilirrubina directa fue de 0.3 mg/dl ( $\pm 0.3$ ) con una mediana de 0.3 mg/dl (rango de 0.1 a 1.7 mg/dl). La media de la concentración de bilirrubina indirecta fue de 0.4 mg/dl ( $\pm 0.3$ ) con una mediana de 0.3 mg/dl (rango 0.1 a 1.1 mg/dl). (Ver cuadro 8).

Por otro lado se determinaron proteínas y globulinas, así como el tiempo de protrombina, observándose que la media de la concentración de proteínas totales fue de 7.2 g/dl ( $\pm 0.8$ ), con una mediana de 7.1 g/dl (rango de 5.3 a 9.2 g/dl). La media de albúmina sérica fue de 3.8 g/dl ( $\pm 0.3$ ) con una mediana de 3.7 g/dl (rango de 3.1 a 4.8 g/dl). La media de globulinas fue de 3.4 g/dl ( $\pm 0.8$ ) con una mediana de 3.4 g/dl (rango de 1.6 a 5.6 g/dl). De forma adicional, se estimó la relación albúmina/globulina (A/G) resultando una media de 1.2 ( $\pm 0.4$ ), mediana de 1.1 (rango de 0.6 a 2.3). Finalmente, se midió el tiempo de protrombina encontrando que en el grupo en estudio la media de TP fue 15.7 segundos ( $\pm 1.3$ ), con una mediana de 16 segundos (rango de 10 a 18 segundos). (Ver cuadro 8).

Tomando en cuenta los rangos de referencia reportados por el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua, se determinó la proporción de individuos con niveles alterados las pruebas que componen el perfil hepático de rutina.

El 29.6% de los individuos mostró elevación de la ALT  $< 10$  veces el límite superior. Ninguno presentó elevación  $\geq 10$  veces el límite superior. El 24.7% mostró elevación de la AST  $< 10$  veces el límite superior. Ninguno presentó elevación  $\geq 10$  veces el límite superior. El 23.5% y el 40.7% mostró elevación de los niveles de fosfatasa alcalina y gammaglutamil-transpeptidasa, respectivamente. (Ver cuadro 9).

El 18.5%, 16% y 35.8% de los participantes presentaron elevación de bilirrubinas totales, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, respectivamente. (Ver cuadro 9).

Respecto a los niveles de proteínas totales un 17.3% estaban disminuidas y solo un 4.9% elevadas. La albúmina sérica estaba disminuida en el 50.6% de los casos. Las globulinas estaban elevadas en el 13.6% y disminuidas en el 23.5% de los casos. La relación albúmina/globulina fue alta en el 27.2% y baja en el 54.3%. El tiempo de protrombina solo estaba prolongado en el 3.7% de todos los casos (ver cuadro 9).

En síntesis, tomando cuenta los resultados de la medición de las enzimas hepática (ALT, AST, FA y GGT) de los participantes en el estudio, se identificaron los siguientes patrones: Un 55.6% presentó resultados para cada prueba dentro de los rangos de referencia o bien elevación leve de parámetros que no son específicos para clasificar probable daño hepático. Por otro lado, un 44.4% de los casos presentó un patrón alterado de la enzimas hepáticas. (Ver cuadro 10).

Entre los individuos clasificados como normal se observaron los siguientes patrones: 1) Normal con ALT, AST, FA, GGT y bilirrubinas normales en un 33.3%; 2) Normal con elevación aislada leve de GGT en el 16%; y 3) Normal con elevación aislada leve de bilirrubinas en un 6.2%. En el 2.5% de los casos la elevación de la bilirrubina fue a expensas de la elevación de la bilirrubina directa, en el 2.5% a expensas de la elevación de la bilirrubina indirecta y en el 1.2% a expensas de ambas. (Ver cuadro 10).

Entre los individuos clasificados como patrón alterado de las enzimas hepáticas se observaron los siguientes patrones: 1) Típicamente hepatocelular (elevación de ALT, AST > elevación de la FA) con un 27.2%; y 2) Colestásico en un 17.3%. Entre aquellos clasificados como colestásico se observaron los siguientes patrones: a) Típicamente colestásico (elevación de la FA > elevación de la ALT y AST) 1.2%; b) Colestásico y/o infiltrativo con elevación de la FA con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal en un 4.9%; y c) Colestásico o infiltrativo con elevación de la FA principalmente con valores de GGT normal 11.1%. En estos últimos se debe descartar etiología no hepática. (Ver cuadro 10).

Al aplicar la razón de R para clasificar el patrón se observó que el 55.6% seguían siendo clasificado como normal, el 27.2% fue clasificado como colestásico (razón de  $R < 2$ ) y mixto el 17.3% (razón de R de 2 a 5; ver cuadro 10).

Dentro de los resultados de las enzimas hepáticas según patrón enzimático, en los grupos clasificados como normal los niveles máximos fueron para ALT 38.2 UI/L, AST 40 UI/L, FA 263.4 UI/L y GGT 56.2 UI/L (ver cuadro 11).

El grupo clasificado como hepatocelular los niveles máximos fueron para ALT 122.9 UI/L, AST 83.3 UI/L, FA 330.6 UI/L y GGT 127.3 UI/L. (Ver cuadro 11).

En los grupos clasificados como colestásico los niveles máximos fueron para ALT 46.9 UI/L, AST 47.4 UI/L, FA 359 UI/L y GGT 19.3 UI/L (ver cuadro 11).

Con respecto a los resultados de proteínas totales, albúmina sérica, globulinas, relación A/G y TP, según patrón clasificado en los participantes en el estudio se observaron los siguientes aspectos claves (ver cuadro 12):



En el grupo clasificado como normal (ALT, AST, FA y GGT en rangos normales) la mediana y rango fueron los siguientes: proteínas totales 7.1 g/dl (5.8 a 9.2), albúmina 3.8 g/dl (3.4 a 4.5), globulinas 3.2 g/dl (1.8 a 5.6) y TP 16 segundos (13 a 18). (Ver cuadro 12).

En el grupo clasificado como normal con elevación aislada leve de la GGT la mediana y rango fueron los siguientes: proteínas totales 7.1 g/dl (5.3 a 8.2), albúmina 3.7 g/dl (3.2 a 4.3), globulinas 3.4 g/dl (1.6 a 4.3) y TP 15 segundos (14 a 18). (Ver cuadro 12).

En el grupo clasificado como normal con elevación aislada de las bilirrubinas la mediana y rango fueron los siguientes: proteínas totales 8.3 g/dl (7.4 a 9), albúmina 4.3 g/dl (3.5 a 4.5), globulinas 3.8 g/dl (3.3 a 5.5) y TP 17 segundos (10 a 17). (Ver cuadro 12).

En el grupo clasificado como típicamente hepatocelular la mediana y rango fueron los siguientes: proteínas totales 7.4 g/dl (6.2 a 8.9), albúmina 3.7 g/dl (3.1 a 4.8), globulinas 3.7 g/dl (2.2 a 4.9) y TP 16 segundos (13 a 17). (Ver cuadro 12).

En el único caso clasificado como típicamente colestásico los resultados fueron los siguientes: proteínas 7.1 g/dl, albúmina 3.5 g/dl, globulinas 3.6 g/dl y TP 17 segundos. (Ver cuadro 12).

En los casos clasificados como colestásico y/o infiltrativo (con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal) la mediana y rango fueron los siguientes: proteínas totales 7.5 g/dl (6.7 a 8.3), albúmina 3.8 g/dl (3.5 a 4), globulinas 3.8 g/dl (3.2 a 4.3) y TP 15.5 segundos (14 a 17). (Ver cuadro 12).

En los casos clasificados como colestásico o infiltrativo (con GGT normal – descartar etiología no hepática) la mediana y rango fueron los siguientes: proteínas totales 6.7 g/dl (5.6 a 7.9), albúmina 3.8 g/dl (3.4 a 4.6), globulinas 2.9 g/dl (2.2. a 3.3) y TP 16 segundos (14 a 17). (Ver cuadro 12).

Al comparar el comportamiento de los síntomas según patrón de las enzimas hepáticas se observó que en aquellos que el patrón no estaba alterado (normal) la proporción de pacientes con síntomas fue del 66.7%, mientras que en aquellos con patrón hepatocelular la proporción fue de 77.3% y en aquellos con patrón colestásico fue del 71.4%. La diferencia observada no fue significativa ( $p=0.668$ ). Sin embargo, la frecuencia de dolor en hipocondrio derecho fue mayor en el grupo con patrón hepatocelular (45.5%) y colestásico (64.3%) en comparación con el grupo con patrón normal (24.4%). La diferencia observada fue estadísticamente significativa ( $p=0.017$ ). También se observaron diferencias en cuanto al signo de uñas de Terry, presentándose este signo únicamente en los individuos con patrón hepatocelular (45.5%). La diferencia no fue estadísticamente significativa, pero se encontraba en el “borderline” (al límite de la significancia;  $p=0.064$ ). De forma similar, se observó diferencias en cuanto a la presencia de edema de miembros inferiores. En el grupo de pacientes con patrón normal el 11.1% refirió edema de miembros inferiores, mientras en el grupo con patrón hepatocelular fue el 31.8%. Ningún caso del grupo con patrón colestásico refirió edema de miembros inferiores. La diferencia observada fue estadísticamente significativa ( $p=0.019$ ). (Ver cuadro 13).

Con el propósito de identificar factores asociados a la presencia de alteraciones de los patrones enzimáticos hepáticos se compararon las características sociodemográficas, los antecedentes patológicos, factores relacionados con el estilo de vida y consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos entre individuos que presentaron algún tipo de alteración del patrón enzimáticos e individuos sin patrón alterados.

La proporción de individuos mayor de 40 años fue similar en ambos grupos, 75.6% en el grupo sin alteraciones y 72.2% en el grupo con alteraciones ( $p=0.734$ ). De forma adicional, se comparó la media ( $\pm$ ) de edad del grupo de individuos sin patrón alterado de las pruebas de

función hepática (n=45) la cual fue de 45.5 años ( $\pm 8.6$ ) con respecto al grupo con alteraciones (n=36) la cual fue de 46.2 años ( $\pm 10.5$ ), no detectándose diferencias significativas (prueba de T de Student  $p=0.753$ ).

En ambos grupos predominó el sexo femenino, 71.1% en el grupo sin alteraciones y 63.9% en el grupo con alteraciones ( $p=0.489$ ). El 76% de los individuos sin alteraciones y el 70.6% en el grupo con alteraciones tenía escolaridad universitaria ( $p=0.541$ ). El 73.3% de los individuos sin alteraciones y el 80.6% en el grupo con alteraciones procedían del área urbana ( $p=0.446$ ), no detectándose diferencias estadísticamente significativas. (Ver cuadro 14).

Al comparar el estado nutricional entre los grupos en estudio, se observó una diferencia no significativa (pero en el “borderline”). En el grupo sin alteraciones el 6.7% tenía obesidad grado II, el 20% obesidad grado I y el 33.3% tenía normopeso. Mientras que en el grupo con alteraciones, el 16.7% tenía obesidad grado II, el 36.1% obesidad grado I y solo el 13.9% tenía normopeso ( $p=0.071$ ). De forma adicional, se comparó la media ( $\pm$ ) del IMC del grupo de individuos sin patrón alterado de las pruebas de función hepática (n=45) la cual fue de 27.3 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 4.1$ ) con respecto al grupo con alteraciones (n=36) la cual fue de 30.0 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 4.8$ ), detectándose diferencias significativas (prueba de T de Student  $p=0.007$ ). (Ver cuadro 15).

Al evaluar la asociación entre los antecedentes patológicos personales y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los individuos en estudio, solo se observaron diferencias significativas entre los individuos con patrón normal y patrón alterado para los siguientes antecedentes: diabetes mellitus (2.2% vs 19.4%;  $p=0.010$ ), enfermedades de las vías biliares (6.7% vs 22.2%;  $p=0.042$ ) y antecedentes de cirugías (0% vs 3.7%;  $p=0.048$ ). (Ver cuadro 16).

Al agrupar los antecedentes patológicos personales y evaluar su asociación con la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los individuos en estudio, solo se observaron diferencias no

significativas (pero en “borderline”) entre los individuos con patrón normal y patrón alterado para el antecedente de enfermedades asociadas al síndrome metabólico (15.6% vs 33.3%;  $p=0.061$ ), y significativas para el antecedente de otras enfermedades crónico degenerativas (8.9% vs 38.9%;  $p=0.01$ ). (Ver cuadro 17).

Al evaluar la asociación entre los antecedentes patológicos familiares y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los individuos en estudio, solo se observó una diferencia significativa para el antecedente familiar de diabetes (40% vs 66.7%;  $p=0.017$ ). (Ver cuadro 18).

Al explorar la asociación entre factores relacionados con el estilo de vida y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos, se observó diferencias entre el grupo con patrón normal y el grupo con patrón alterado solo para la variable obesidad (66.7% vs 86.1%;  $p=0.044$ ). La proporción fue similar entre los grupos en estudio (normal vs alterado) para el consumo de alcohol (20.0% vs 16.7%;  $p=0.70$ ), múltiples parejas sexuales (22.2% vs 13.9%;  $p=0.337$ ), exposición a tatuajes y perforaciones (2.2% vs 8.2%;  $p=0.207$ ), contactos de riesgo con personas infectada con hepatitis B o C (2.2% vs 5.6%;  $p=0.43$ ), exposición a insecticidas (8.9% vs 11.1%;  $p=0.739$ ) y exposición a transfusiones sanguíneas (22.2% vs 13.9%;  $p=0.337$ ) (Ver cuadro 19).

Cuando se evaluó la asociación entre el consumo de fármacos hepatotóxicos y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos, se observó diferencia significativa únicamente para el consumo de hipoglucemiantes orales (2.2% vs 16.7%;  $p=0.002$ ) y una diferencia no significativa pero borderline para el consumo de fármacos ARA II (8.9% vs 22.2%;  $p=0.093$ ). (Ver cuadro 20).

Al estimar los odd ratios crudos (no ajustados) a través de regresión logística binaria tomando en cuenta las variables que resultaron con un valor de  $p$  significativo ( $p<0.05$ ), valor de  $p$  “borderline” ( $p>0.05$  y  $<0.1$ ) durante el análisis bivariado y variables con relevancia teórica y variables sociodemográficas, los siguientes factores se asociaron a un incremento significativo en

el riesgo de presentar patrones enzimáticos hepáticos alterados: antecedente familiar de diabetes (OR 3.0; IC95% 1.2 a 7.5;  $p=0.019$ ), antecedente personal de diabetes (OR 10.6; IC95% 1.2 a 90.9;  $p=0.031$ ); antecedente personal de enfermedades biliares (OR 4.0; IC95% 1.0 a 16.4;  $p=0.054$ ), antecedentes de enfermedades asociadas al síndrome metabólico (OR 2.7; IC95% 0.9 a 7.9;  $p=0.066$ ); antecedentes de otras enfermedades crónicas (OR 6.5; IC95% 1.9 a 22.2;  $p=0.003$ ); consumo de hipoglucemiantes. (Ver cuadro 21).

De forma adicional, se estimaron OR ajustados con el propósito de controlar por factores de confusión y la influencia de otras covariables. Los siguientes factores persistieron con un OR significativo, ajustados también por edad y sexo: obesidad o sobrepeso (OR 12.2; IC95% 1.9 a 77.6;  $p=0.008$ ); antecedente patológico personal de diabetes (OR 20.0; IC95% 1.9 a 214.;  $p=0.013$ ); antecedente patológico personal de enfermedad de las vías biliares (OR 11.5; IC95% 1.8 a 74.7;  $p=0.010$ ); antecedente patológicos de otras enfermedades crónicas (OR 8.2; IC95% 1.8 a 37.5;  $p=0.007$ ); y antecedente patológico familiar de diabetes (OR 3.1; IC95% 0.9 a 10.;  $p=0.066$ ). En este último análisis estos OR se estimaron a partir de un modelo que incluyó de forma simultánea las variables que resultaron con un OR no ajustado  $> 1$  y un valor de  $p$  significativo ( $p < 0.05$ ) o valor de  $p$  en “borderline” ( $p > 0.05$  y  $< 0.1$ ) en el análisis de cada potencial factor de riesgo individual. De forma adicional se incluyó en el análisis y se estimaron OR para edad y sexo para evaluar el efecto residual de dichas variables. (Ver cuadro 22).

## **3.2. Discusión**

### **3.2.1. Características y exposición a determinantes (factores de riesgo) de hepatopatías.**

En este estudio se pretendió investigar personas no ocupacionalmente expuestas a sustancias o estresores conocidos de la función hepática y sin diagnóstico previo de hepatopatías crónicas, que pudiesen representar población general nicaragüense. Los resultados del estudio reflejan que se logró obtener una muestra de participantes que presentasen estas características. Así que tanto el comportamiento de las pruebas de función hepática como la proporción de participantes con posibles alteraciones de dicha función no se ven afectados por la presencia de hepatopatías crónicas previas conocidas y por ende no se produjo sesgo de participación. Por otro lado, el grupo de participantes era principalmente mayor de 40 años y la exposición previa a factores ambientales u ocupacionales fue muy baja, por ejemplo, menos del 10% estuvo expuesto alguna vez a insecticidas.

Ahora bien, se observó que la distribución de los determinantes o factores asociados a hepatopatías en los participantes en estudio fue similar a la distribución observada en población general nicaragüense.

La proporción con sobrepeso fue del 37% y con algún grado de obesidad 38.3%. La proporción con diabetes fue del 9.9% y con hipertensión 9.9%. El 18.5% de los participantes refirió consumo de alcohol, el cual fue de tipo ocasional.

Los resultados del presente estudio son similares a los reportados para Nicaragua, en donde se ha establecido que la prevalencia de la diabetes es del 9%. Es decir, que más de medio millón de nicaragüenses están siendo afectados por esta enfermedad, sin diferencias en ambos sexos, con mayor afectación en mayores de 50 años; y con un 11.5% de personas con resistencia a la insulina (OPS, 2007; OPS/MINSA Nicaragua, 2006). Según el informe sobre Situación de Salud

en las Américas 2016 realizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2017), para el caso de Nicaragua indica que el 49.4% de la población adulta padecen sobrepeso (índice de masa corporal mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>). Según la OMS el 31.9% de los varones y el 24.7% de las mujeres mayores de 25 años padecen hipertensión arterial. (OMS, 2012).

### **3.2.2. Frecuencia de patrones alterados de enzimas hepáticas.**

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 leves o inespecíficos, pudiendo detectarse hasta en aproximadamente en el 8-10% de los análisis rutinarios realizados (Cortés & Montoro, 2012).

En el presente estudio, el 44.4% de los sujetos investigados tuvo algún tipo de alteración de las enzimas hepáticas, incluso algunas de las personas clasificadas como normal presentaban elevación aislada leve de la bilirrubina o de la GGT. La prevalencia de alteraciones en esta investigación es mucho mayor que la prevalencia reportada para países desarrollados en un meta-análisis que integró los resultados de 37 estudios publicados entre el 2000 y el 2014 a partir del cual se estima una prevalencia de alteraciones entre el 10 y el 21.7% (Radcke et al., 2015)

Este meta-análisis también señala que la prevalencia de alteraciones severas en el grupo con al menos una alteración fue baja, <5% y que una gran proporción de los casos con PFH alteradas no tenían explicación o etiología evidente. En el grupo de pacientes con valores anormales que no podían ser explicados, los factores de riesgo que predominaron fueron obesidad, resistencia a la insulina. (Radcke et al., 2015)

Si bien existe abundante evidencia de que las hepatopatías son un problema importante de salud pública de gran magnitud (Rowe, 2017), no existen estimaciones precisas sobre su prevalencia a nivel mundial (Byass, 2014; Mokdad et al., 2014) y las prevalencias estimadas se basan en cifras relacionadas con condiciones clínicas avanzadas como cirrosis e incluso cáncer hepático.

El presente estudio no abarca este tipo de población, ya que como criterio los pacientes no tenían hepatopatías previas conocidas de naturaleza crónica. Sin embargo, la mayoría de la muestra era mayor de 40 años y las alteraciones observadas sugieren un alto riesgo de desarrollar hepatopatías crónicas, que a su vez pueden agravarse conforme avanza la edad y la exposición a múltiples factores de riesgo (Agrawal et al., 2016; Díez-Vallejo & Comas-Fuentes, 2011).

La alta frecuencia de alteración de los patrones enzimáticos observados en este estudio es evidencia de que las hepatopatías son un importante problema de salud en Nicaragua. Esto está en concordancia con los datos disponibles a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2010 un millón de muertes a nivel mundial se debió a cirrosis (2% de todas las muertes) y otro millón a cáncer de hígado y hepatitis aguda (Mokdad et al., 2014). Para el 2016 la OMS estimó una incidencia de muertes por cáncer de hígado de 12.1 (11.6 a 12.5) por 100,000 hab. y de muertes por cirrosis y otras enfermedades hepáticas crónicas de 18 (17.1 a 19.6) por 100,000 hab. (Abajobir et al., 2017).

Tanto la evidencia suministrada a partir de esta investigación como la disponible a nivel mundial se contrastan con las cifras más recientes suministradas por el Ministerio de Salud para Nicaragua (MINSa Nicaragua, 2017), las cuales indican que las enfermedades hepáticas no forman parte de las 10 enfermedades crónicas más frecuentes ni se encuentran dentro de las primeras 15 causas de hospitalización a nivel nacional y que la tasa de fallecimiento por



enfermedad alcohólica del hígado en el 2016 fue 1.6 por 10,000 habitantes. Sin embargo, cuando se analizan de forma detallada las enfermedades hepáticas relacionadas con el consumo de alcohol, éstas representan la sexta causa de defunción y que los fallecimientos por tumores malignos del hígado y de las vías biliares intrahepáticas representan la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en el país. Por otro lado, los casos de hepatitis infecciosas sobre todo hepatitis A ocupan el quinto lugar entre las epidemias más frecuentes en el país. Por lo tanto este fenómeno sugiere no solo un problema de subregistro sino de consignación y clasificación diagnóstica de las hepatopatías, indicando la necesidad urgente de implementar un sistema de vigilancia de las enfermedades hepáticas eficiente integral y de amplia cobertura.

Es importante señalar que en este estudio los datos reflejan condiciones de alteración leve y en pocos casos alteraciones moderadas en los participantes investigados. Sin embargo, si no se realizan cambios en los estilos de vida y no se interviene en los factores modificables, entonces estas condiciones podrían evolucionar a formas más severas.

Por otro lado, para muchos autores en el caso de que se diese un resultado normal de las pruebas de función hepática, no es suficiente para excluir la presencia de patología hepática. Por ejemplo, la hepatitis C se caracteriza por aumento fluctuante de las aminotransferasas alrededor de los valores de referencia. (Fried, 2008)

### **3.2.3. Tipo de patrones de alteración de las enzimas hepáticas.**

En el presente estudio, el tipo de patrón más frecuente fue el hepatocelular, con elevación leve de las transaminasas, lo que se corresponde con lo reportado en la literatura médica (Montoro & Garcia Pagan, 2012; Valladares Álvarez, 2010).

La presentación de enfermedad hepática con un patrón colestásico es menos frecuentemente encontrado en la práctica clínica que la enfermedad hepática con patrón hepatocelular. La

fosfatasa alcalina y las bilirrubinas son medidas rutinarias y los niveles de GGT son frecuentemente medidos como una ayuda adicional para el diagnóstico en situaciones particulares debido a su alta sensibilidad aunque baja especificidad (Derosa & Maffioli, 2017; Friedman et al., 2014; Giannini, Testa, & Savarino, 2005).

De forma adicional y con el propósito de comparar con la clasificación antes descrita, se utilizó la razón de R para identificar patrón hepatocelular, colestásico y mixto (Kwo et al., 2016). El análisis reveló que los normales en la clasificación previa permanecían como normales, mientras todos los participantes clasificados como hepatocelular fueron clasificados por la razón de R como mixto o colestásico. Esto sugiere que probablemente en el contexto de elevación de las enzimas hepáticas la razón de R no es aplicable, por lo que se debería seguir considerando la tendencia de las enzimas y su combinación entre ellas como la premisa para establecer el probable patrón de lesión hepática.

#### **3.2.4. Severidad de las alteraciones.**

Las principales guías internacionales expresan que en un contexto clínico los resultados de las pruebas de función hepática deben ser comparados e interpretados de acuerdo a tablas de referencias, aceptadas internacionalmente, que reflejan niveles o rangos considerados normales para estas proteínas, enzimas y productos metabólicos y que ayudan a clasificar si un individuo tiene o no alteración de su función hepática.

Un incremento mínimo o leve de las transaminasas representa la alteración bioquímica más comúnmente encontrada en la práctica clínica diaria (Agrawal et al., 2016; Radcke et al., 2015). La enfermedad hepática grasa no alcohólica es la causa más común de elevación leve de las transaminasas (Hardy, Oakley, Anstee, & Day, 2016; Z. Younossi et al., 2017). Según los datos aportados en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de los Estados Unidos (Lazo et al., 2013;

Le et al., 2017), la prevalencia de EHGNA es del 23% en adultos y se caracteriza por una elevación leve de la transaminasas y con niveles de GGT elevados hasta 3 veces el límite superior del rango de referencia en la mitad de los pacientes en ausencia de consumo de alcohol.

En todos los pacientes que presenten una elevación leve de las aminotransferasas, además de descartar EHGNA, se debe investigar factores de riesgo para infección de hepatitis B o C (Larreal Espina et al., 2012; Murali & Carey, 2017; Rodríguez & Martín, 2002). En el presente estudio el 18.5% tiene múltiples parejas sexuales, el 5% tiene tatuajes y perforaciones, el 4% ha tenido contactos de riesgo con personas infectada con hepatitis B o C y un 18.5% reportó haber estado expuesto a transfusiones sanguíneas.

En cambio, en el contexto de elevación leve o moderada de las transaminasas y la GGT, la sospecha de EHGNA se incrementa cuando hay presencia de condiciones asociadas al síndrome metabólico y a la resistencia a la insulina, aunque esta enfermedad puede ocurrir sin la presencia de estos factores de riesgos (Hardy et al., 2016; Z. Younossi et al., 2017; Z. M. Younossi et al., 2016). En este estudio, el 75% de los pacientes tiene sobrepeso u obesidad, casi el 10% tiene diabetes y el 34% dislipidemia. Es razonable concluir que la causa más probable de la elevación de las transaminasas que se observó es de origen no alcohólico. Por otro lado, los participantes reportaron baja frecuencia de consumo de alcohol.

Un aspecto relevante a discutir, es que en este estudio se usó el límite superior del rango de referencia para transaminasas tradicional de 40 UI/L. Sin embargo, las guías más recientes proponen que se reduzca dicho límite superior. La Sociedad Americana de Gastroenterología recomienda nuevos valores de referencias para transaminasas muchos más bajos que los recomendados previamente. La nueva guía propone un rango normal para ALT y AST de 19 a 25 UI/L para mujeres y de 29 a 33 UI/L para varones (Kwo et al., 2016). Esto implicaría que la

proporción de participantes clasificados con elevación de las transaminasas sería mayor al reportado con el valor de referencia tradicional. También es importante señalar que existe evidencia que a niveles antes considerados normales se incrementa el riesgo de morbimortalidad por enfermedades hepáticas y otros problemas asociados (Kwo et al., 2016).

### **3.2.5. Diferenciando lesiones de origen alcohólico de no alcohólico.**

En el 90% de pacientes con enfermedad hepática alcohólica los niveles de AST son mayores a los niveles de ALT y la razón AST/ALT es  $>2$  en el 70% (Kwo et al., 2016). Por lo tanto, una razón de esta magnitud es fuertemente sugestiva de enfermedad hepática alcohólica. En el presente estudio, la razón De Ritis AST/ALT fue en todos los casos  $<2$ , sugiriendo etiología no alcohólica. La enfermedad hepática grasa no alcohólica (esteatosis no alcohólica) es la causa más común de elevación leve de las aminotransferasas en el mundo. Por otro lado, un incremento del índice de masa corporal, diabetes, hiperlipemia e hipertensión -factores asociados con el síndrome metabólico o con estado de resistencia a la insulina- deben hacer pensar en hepatitis grasa no alcohólica. La distinción entre esteatosis simple con inflamación mínima o sin ella y esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis es imposible desde el punto de vista clínico, la biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico y pronóstico.

### **3.2.6. Síntomas y signos asociados.**

La elevación de las enzimas hepáticas puede reflejar daño hepático o alteración del flujo biliar. Puede ocurrir en un paciente con signos o síntomas compatibles con enfermedad hepática o puede presentarse aisladamente, como un hallazgo inesperado, durante un estudio de laboratorio de rutina.

De forma general, las enfermedades hepáticas presentan manifestaciones clínicas coincidentes o que se superponen, dificultando el diagnóstico e incluso su investigación epidemiológica (Byass, 2014).

En el presente estudio no se observaron diferencias significativas entre los individuos con patrones alterados de las enzimas hepáticas y los individuos con patrones normales, con respecto a la frecuencia general de síntomas; sin embargo, si se observó que en los individuos con patrones alterados se reportaron con más frecuencia dolor en hipocondrio derecho, aunque éste es un síntoma es inespecífico.

Se sabe que la capacidad de reserva funcional del hígado es enorme así como su capacidad de regeneración, en consecuencia los signos pueden ser leves e inespecíficos o puede existir una hepatopatía crónica subclínica o asintomática (Díez-Vallejo & Comas-Fuentes, 2011; Kwo et al., 2016; Montoro Huguet & García Pagán, 2016). De esta manera, no existen signos clínicos específicos o diagnósticos de enfermedad hepática, en consecuencia las hepatopatías deben incluirse en una lista de diagnóstico diferencial de pacientes con signos clínicos sugestivos (Friedman et al., 2014; Ghany & Hoofnagle, 2012; Rodríguez & Martín, 2002).

Por otra parte, el hígado es un órgano básico de detoxificación y del metabolismo, en consecuencia frecuentemente sufre alteraciones secundarias en enfermedades de otros órganos, especialmente del sistema gastrointestinal (Pratt & Kaplan, 2012).

Prácticamente todas las enfermedades hepáticas causan signos clínicos similares y además generalmente no es posible realizar un diagnóstico basado únicamente en las alteraciones de las pruebas analíticas con lo cual debe realizarse un diagnóstico histológico mediante citología o biopsia para obtener un diagnóstico definitivo (Ladero, 2007; Montoro & Garcia Pagan, 2012; Valladares Álvarez, 2010).

### **3.2.7. Implicación de los niveles observados de proteínas y TP.**

En el presente estudio, la frecuencia de alteraciones de las proteínas séricas fue considerable, pero de naturaleza leve y se presentaron tres casos de TP prolongado, indicando de que si existe patología hepática ésta es de naturaleza leve y que en general no está afectando de forma importante los procesos funcionales hepáticos.

Habitualmente se considera que ambas mediciones permiten determinar la funcionalidad hepática (Agrawal et al., 2016; Daza et al., 2008; Montoro Huguet & García Pagán, 2016; Newsome et al., 2017). De hecho, la síntesis de albúmina tiende a descender en la enfermedad hepática terminal y la prolongación del tiempo de protrombina depende de la disminución en la síntesis de factores de la coagulación que se producen en hígado (I, II, V, VII y X). Sin embargo, ninguna de estas determinaciones es específica de patología hepática: el descenso de la albúmina puede obedecer a síndrome nefrótico, malabsorción, enteropatía perdedora de proteínas o desnutrición (Cequera & de León Méndez, 2014; Ghany & Hoofnagle, 2012).

Asimismo, la prolongación del tiempo de protrombina puede atribuirse a tratamiento con warfarina, a deficiencia de vitamina K (necesaria para activar a los factores II, VII y X) o a coagulopatía por consumo. Sin embargo, cuando se ha establecido que el motivo de la alteración es por enfermedad del hígado, los niveles séricos de albúmina y del tiempo de protrombina son útiles para monitorear la actividad sintética del hígado. La albúmina desciende cuando se produce cirrosis, mientras que en enfermos con necrosis hepatocelular masiva aguda los niveles de albúmina en sangre pueden ser normales (Friedman et al., 2014; Korones, Brown, & Palis, 2001; Moreno et al., 2007; Pruthi, 2017).

El tiempo de protrombina no es útil para valorar la función del hígado en pacientes con alteración leve de las aminotransferasas, ya que el primer parámetro puede permanecer dentro de

valores normales durante períodos prolongados a menos que la función hepática se comprometa considerablemente. Al contrario, pacientes con cirrosis compensada pueden tener tiempo normal de protrombina (Friedman et al., 2014; Korones et al., 2001; Limdi & Hyde, 2003; Moreno et al., 2007; Pruthi, 2017). Por lo tanto, cualquiera de estas pruebas debe interpretarse en el contexto clínico y bioquímico del enfermo.

### **3.2.8. Otros puntos claves.**

Las alteraciones enzimáticas pueden variar de una región geográfica a otra y según el origen étnico de los enfermos (Rowe, 2017; Z. Younossi et al., 2017; Z. M. Younossi et al., 2016). Por ejemplo, el 60% de los casos de incremento de aspartato-aminotransferasa (AST) en algunas regiones de Europa obedece a enfermedad tóxica o isquémica, mientras que en otras regiones es esencialmente atribuible a hepatitis infecciosa. La incidencia de cirrosis biliar primaria y la prevalencia de la mutación homocigota C282Y del gen HFE de la hemocromatosis también varían ostensiblemente de una región a otra.

De allí que los médicos deben conocer la distribución epidemiológica de las patologías hepáticas de la región en la que ejercen con la finalidad de reducir el número de estudios innecesarios.

### 3.3. Conclusiones

1. Los pacientes se caracterizaron por ser una población en su mayoría mayor de 40 años, con educación universitaria o de educación media y procedente principalmente del área urbana. La gran mayoría tenía sobrepeso o algún grado de obesidad, solo 2 de cada 10 pacientes tenía normopeso.
2. La prevalencia de alteraciones de al menos una de las pruebas de función hepática es alta (44.4%), más del doble de lo reportado en la literatura para población general adulta (no ocupacionalmente expuesta).
3. En cuanto a las manifestaciones clínicas de forma general no se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia global de signos y síntomas, pero si se observó que los pacientes con patrones alterados de las enzimas hepáticas reportaron con mayor frecuencia dolor en hipocondrio derecho. Estos datos sugieren que los síntomas y signos son inespecíficos.
4. El tipo de patrón más frecuentemente observado es el hepatocelular (27.2%), seguido de colestásico (17.3%). Sin embargo, el comportamiento de la AST, ALT, FA y GGT no descartan patrones infiltrativos. Este estudio reveló que un solo caso presenta un patrón típicamente colestásico (elevación de la FA > elevación de la ALT y AST) y un 4.9% podría ser clasificado como colestásico y/o infiltrativo (elevación de la FA principalmente con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal). Por otro lado, hasta en un 11.1% de los casos se presenta un patrón colestásico y/o infiltrativo en los cuales deben descartarse causas extrahepáticas (elevación de la FA principalmente con valores de GGT normal).



5. Los resultados de análisis de la razón De Ritis (AST/ALT) indican que las probables hepatopatía no estaban asociadas al consumo de alcohol (todos los individuos reportaron una razón <2).
6. A pesar de que la prevalencia de alteraciones es alta, la elevación de los valores enzimáticos en los participantes con alteraciones fueron leves y en pocos casos moderada y son sugestivos de procesos crónicos. Los valores de proteínas totales, albúmina, globulina y tiempo de protrombina sugieren enfermedad leve en la mayoría de los casos.
7. Los factores que incrementaron el riesgo de forma significativa fueron obesidad o sobrepeso (OR 12.2; IC95% 1.9 a 77.6); antecedente patológico personal de diabetes (OR 20.0; IC95% 1.9 a 214); antecedente patológico personal de enfermedad de las vías biliares (OR 11.5; IC95% 1.8 a 74.7); antecedente patológico de otras enfermedades crónicas (OR 8.2; IC95% 1.8 a 37.5). Este estudio indica que los antecedentes personales de enfermedades o condiciones asociadas al síndrome metabólico están asociados a la ocurrencia de un patrón alterado de las enzimas hepáticas.

### **3.4. Recomendaciones**

#### **3.4.1. A los trabajadores (participantes).**

- Adquirir e implementar hábitos de vida saludable, en especial con respecto a una dieta balanceada y ejercicios físicos, ya que estos factores influyen de manera significativa en factores de riesgo modificables como la obesidad y el riesgo de padecer diabetes o de no tener un adecuado control metabólico. Estas acciones son claves ya que este tipo de factores fueron los principales determinantes del riesgo de presentar patrones alterados de las enzimas hepáticas y por ende del riesgo de hepatopatías.
- Los pacientes que presentaron alteraciones deber buscar asesoría médica para una evaluación más precisa de la etiología de los patrones alterados.

#### **3.4.2. A las autoridades universitarias.**

- Diseñar y promover campañas educativas dirigidas a los trabajadores de la universidad que promuevan hábitos de vida saludable, que se enfoquen en los aspectos preventivos de hepatopatías y en el auto cuidado de la salud.

#### **3.4.3. A las autoridades del Ministerio de Salud de Nicaragua.**

- Este estudio releva una elevada prevalencia de alteraciones probablemente patológicas de los patrones de enzimas hepáticas, por lo que se deben impulsar estrategias y acciones dirigidas a la detección temprana de este tipo de problemas, especialmente a nivel primario. Esto debe ir acompañado de diseño e implementación de un sistema de vigilancia de las hepatopatías. La revisión de la literatura revela que los datos en Nicaragua son escasos y no se conoce la verdadera prevalencia de las hepatopatía ya que las cifras actuales para Nicaragua se basan en estimaciones que son muy susceptibles de ser afectada por el subregistro de estas enfermedades y por el hecho de que las

hepatopatías en Nicaragua no se están detectando tempranamente y en general se hacen en estadios avanzados.

#### **3.4.4. Al sistema de laboratorios clínicos del país.**

- Actualizar las técnicas analíticas y la implementación de intervalos de referencia para las enzimas hepáticas, especialmente para ALT y AST, e integrar las recomendaciones internacionales más actuales, que sugieren que el límite superior del intervalo de referencia es considerablemente menor al utilizado comúnmente en los laboratorios nicaragüenses.

### 3.5. Referencias bibliográficas

- Abajobir, A. A., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Aboyans, V., . . .  
 Ahmadi, A. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, *390*(10100), 1151-1210.
- Agrawal, S., Dhiman, R. K., & Limdi, J. K. (2016). Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*, *92*(1086), 223-234. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133715
- Bataller, R., & Brenner, D. A. (2005). Liver fibrosis. *Journal of clinical investigation*, *115*(2), 209.
- Byass, P. (2014). The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med*, *12*, 159. doi:10.1186/s12916-014-0159-5
- Cequera, A., & de León Méndez, M. G. (2014). Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de Gastroenterología de México*, *79*(3), 187-199. doi:10.1016/j.rgmx.2014.05.003
- Cortés, L., & Montoro, M. A. (2012). Datos de laboratorio: pruebas hepáticas alteradas. En M. A. Montoro & J. C. García Pagán (Eds.), *Problemas Comunes en la Práctica Clínica - Gastroenterología y Hepatología* (2 ed., pp. 699-722). Madrid, España: Asociación Española de Gastroenterología (ARG), Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y el Centro de Investigación Hospitalaria en Red (CIBERhed).
- Dancygier, H., & Schirmacher, P. (2010). Section III: Causes and Mechanisms of Liver Injury. En H. Dancygier (Ed.), *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases* (Vol. 1, pp. 169-293). New York, USA: Springer.

- Daza, E. F., Juan, E. F., Mejía, I. M., & Mejía, M. M. (2008). Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio*, 14(11-12), 533-546.
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2017). Traditional Markers in Liver Disease. En V. R. Preedy (Ed.), *Biomarkers in Liver Disease* (1ra. ed., pp. 1012). Netherlands: Springer Nature.
- Díez-Vallejo, J., & Comas-Fuentes, Á. (2011). Hipertransaminasemia asintomática en Atención Primaria. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103(10), 530-535.  
<http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082011001000005>
- Dimitroulis, D., Damaskos, C., Valsami, S., Davakis, S., Garmpis, N., Spartalis, E., . . . Kouraklis, G. (2017). From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol*, 23(29), 5282-5294. doi:10.3748/wjg.v23.i29.5282
- Fried, M. W. (2008). Hepatitis C infection with normal liver chemistry tests. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6(5), 503-505. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.040
- Friedman, L. S., Chopra, S., & Travis, A. C. (2014). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *UpToDate - Health*.
- Ghany, M., & Hoofnagle, J. H. (2012). Estudio del paciente con enfermedad hepática. En D. Longo, D. Kasper, J. Jameson, A. Fauci, S. Hauser, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison: Principios de medicina interna* (18 ed., Vol. 2, pp. 2520-2526). México D.F.: McGraw Hill
- Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian medical association journal*, 172(3), 367-379.

Hall, J. (2011). *Guyton & Hall Tratado de Fisiología Médica* (12 ed.). Barcelona, España:

Editorial Elsevier Saunders.

Hall, P., & Cash, J. (2012). What is the real function of the liver "function" tests? *Ulster Med J*, 81(1), 30-36.

Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annu Rev Pathol*, 11, 451-496.

doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044224

Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*, 6, 425-456.

Ishibashi, H., Nakamura, M., Komori, A., Migita, K., & Shimoda, S. (2009). Liver architecture, cell function, and disease. *Semin Immunopathol*, 31(3), 399-409. doi:10.1007/s00281-009-0155-6

Korones, D. N., Brown, M. R., & Palis, J. (2001). "Liver function tests" are not always tests of liver function. *Am J Hematol*, 66(1), 46-48. doi:10.1002/1096-8652(200101)66:1<46::aid-ajh1007>3.0.co;2-o

Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2016). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *The American journal of gastroenterology*. doi:

10.1038/ajg.2016.517

Ladero, J. M. (2007). Towards a diagnostic strategy of liver disease. *An Med Interna*, 24(1), 1-2.

Larreal Espina, Y. L., Zambrano, A., Lisett, E., Ruiz, C., Enmita, Y., Mendoza Rico, A. S., . . .

Valero Cedeño, N. J. (2012). Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 46(1), 38-46.

Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v46n1/v46n1a06.pdf>

- Lazo, M., Hernaez, R., Eberhardt, M. S., Bonekamp, S., Kamel, I., Guallar, E., . . . Clark, J. M. (2013). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *American journal of epidemiology*, *178*(1), 38-45.
- Le, M. H., Devaki, P., Ha, N. B., Jun, D. W., Te, H. S., Cheung, R. C., & Nguyen, M. H. (2017). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PloS one*, *12*(3), e0173499.
- Limaylla La Torre, M. L. (2012). Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del hospital militar central con tratamiento antimicótico oral, de setiembre 2007 a marzo 2008. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- Limdi, J. K., & Hyde, G. (2003). Evaluation of abnormal liver function tests. *Posgrad Med J*, *79*, 307-312.
- Méndez Rojas, E. K., Orbe Jaramillo, I. A., & Parra Muñoz, V. d. J. (2012). *Prevalencia, características de hepatopatías y factores asociados en el área de medicina interna del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el período enero 2009-diciembre 2010*.
- Mendizabal, M., & Silva, M. O. (2017). Developing multicenter consortia in liver disease in Latin America: Challenges and opportunities. *Liver Transplantation*. *23*(9):1210-1215. doi: 10.1002/lt.24793.
- Michelotti, G. A., Machado, M. V., & Diehl, A. M. (2013). NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *10*(11), 656-665.

- MINSA. (2017). Mapa de padecimientos de salud de Nicaragua 2016 - Ministerio del Poder Ciudadano para la Salud (MINSA), República de Nicaragua. Recuperado de <http://mapasalud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-de-nicaragua/>
- Mokdad, A. A., Lopez, A. D., Shahrzad, S., Lozano, R., Mokdad, A. H., Stanaway, J., . . . Naghavi, M. (2014). Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC medicine*, 12(1), 145.
- Montoro Huguet, M. A., & García Pagán, J. C. (2016). *Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología* (Vol. 2). Madrid, España: Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Grupo Editorial CTO.
- Montoro, M., & Garcia Pagan, J. (2012). *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica*: Ebook. Barcelona.
- Moreno, A., González, L., Mendoza, J., García, L., & Moreno, R. (2007). Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *Anales de Medicina Interna*, 24(1), 38-46.
- Murali, A. R., & Carey, W. D. (2017). Liver test interpretation - Approach to the patient with liver disease: A guide to commonly used liver tests. *Disease Management - Hepatology*. Recuperado de [www.clevelandclinicmeded.com](http://www.clevelandclinicmeded.com)
- Navasa Anadón, M. À., & Bru Saumell, C. (2012). Sección II Enfermedades Del Aparato Digestivo, Parte II Hepatología, Capítulo 29 Generalidades. En C. Rozman Borstnar & F. Cardellach López (Eds.), *Medicina interna* (Vol. 1, pp. 240-250). Barcelona, España: Elsevier.
- Neff, G. W., Duncan, C. W., & Schiff, E. R. (2011). The current economic burden of cirrhosis. *Gastroenterology & hepatology*, 7(10), 661.



- Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M., Dillon, J. F., Foulerton, M., Godfrey, E. M., . . .  
Yeoman, A. (2017). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*.  
doi:10.1136/gutjnl-2017-314924
- OMS. (2012). *Nicaragua: OMS Perfil Estadístico de Salud*. Recuperado de  
<http://www.who.int/gho/countries/nic.pdf?ua=1>
- OPS. (2017). *Situación de Salud en las Américas 2016: Perfil Nicaragua*. Recuperado de  
<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31288/IndicadoresBasicos2016-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Orr, J. G., Homer, T., Ternent, L., Newton, J., McNeil, C. J., Hudson, M., & Jones, D. E. (2014).  
Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *J Hepatol*,  
*61*(5), 1158-1165. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.034
- Ortiz Jiménez, H. B., Reyes Serrano, S. A., & Sandoval Benavides, M. R. (2016). *Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomycosis en pacientes entre 20-71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015*.  
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
- Pratt, D. S., & Kaplan, M. (2012). Estudio de la función hepática. En D. Longo, D. Kasper, J. Jameson, A. Fauci, S. Hauser, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison: Principios de medicina interna* (18 ed., Vol. 2, pp. 2527-2530). México D.F.: McGraw Hill
- Pruthi, S. (2017). Liver Function Tests. Recuperado de <https://www.mayoclinic.org>
- Radcke, S., Dillon, J. F., & Murray, A. L. (2015). A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *27*(1), 1-7. doi:10.1097/meg.0000000000000233

- Rodríguez, C., & Martín, L. (2002). Estudio diagnóstico del paciente con elevación de las transaminasas. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 1(7), 345-348.
- Rowe, I. A. (2017). Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*, 35(4), 304-309. doi:10.1159/000456580
- Sarem, M., Znaidak, R., Macías, M., & Rey, R. (2006). Las células estrelladas del hígado: su importancia en condiciones normales y patológicas. *Gastroenterología y hepatología*, 29(2), 93-101.
- Sarin, S., & Maiwall, R. (2012a). Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies - Part 1. *e-WGN Expert Point of View Articles Collection*, 17(2).  
Recuperado de <http://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/part-ii-global-burden-of-liver-disease-a-true-burden-on-health-sciences-and-economies>
- Sarin, S., & Maiwall, R. (2012b). Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies - Part 2. *e-WGN Expert Point of View Articles Collection*, 17(2).  
Retrieved from <http://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/part-ii-global-burden-of-liver-disease-a-true-burden-on-health-sciences-and-economies>
- Sibulesky, L. (2013). Anatomía normal del hígado. *Clinical Liver Disease*, 2(S4).
- Talwani, R., Gilliam, B. L., & Howell, C. (2011). Infectious diseases and the liver. *Clin Liver Dis*, 15(1), 111-130. doi:10.1016/j.cld.2010.09.002
- Téllez-Ávila, F. I., Chávez-Tapia, N. C., & Torre-Delgadillo, A. (2007). Trastornos de coagulación en el cirrótico. *Revista de investigación clínica*, 59(2), 153-160.

- Thapa, B., & Walia, A. (2007). Liver function tests and their interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*, 74(7), 663-671.
- Valladares Álvarez, G. (2010). Evaluación del paciente con pruebas hepáticas alteradas. *Tópicos selectos en Medicina Interna. Gastroenterología. 1ra ed. Lima: Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 372-377.
- Williams, R., Aspinall, R., Bellis, M., Camps-Walsh, G., Cramp, M., Dhawan, A., . . . Gilmore, I. (2014). Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *The Lancet*, 384(9958), 1953-1997.
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., . . . Bugianesi, E. (2017). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
- Younossi, Z. M., & Henry, L. (2015). Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacoeconomics*, 33(12), 1245-1253.  
doi:10.1007/s40273-015-0316-5
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. doi:10.1002/hep.28431

### 3.6. Anexos

#### 3.6.1. Anexo 1. Consentimiento informado.

Por medio de la presente carta yo (seudónimo o iniciales), \_\_\_\_\_, trabajador no docente del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, autorizo y acepto participar en el estudio de “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”.

El investigador principal me ha explicado que este estudio es vital para conocer la frecuencia de alteraciones en la función hepática en nuestro medio laboral y de esta forma implementar medidas preventivas para la salud del hígado. También se me ha explicado los riesgos a los que podría estar expuesto durante mi participación en el estudio.

Estoy enterado(a) y acepto que los datos demográficos (edad, sexo, etc.) y demás datos sean analizados, discutidos y autorizo sean utilizados para su publicación. Con el conocimiento de que nunca seré identificado y siempre se mantendrá el anonimato y confidencialidad de mi identidad personal. Los resultados se analizarán como grupo y mi nombre no aparecerá en la publicación. También autorizo que me sea extraída una muestra de sangre para realizar la determinación del perfil hepático conocidas también como pruebas de función hepática.

Estoy enterado(a) que este estudio es confidencial y libre de costo y que tengo la libertad de rechazarlo o abandonarlo en cualquier momento sin ninguna consecuencia para mí.

En caso de alguna inconformidad localizar a la Dra. Clara González Moncada, docente del departamento de Microbiología y Parasitología, tutora del estudio.

Firma del participante

Firma del responsable

Fecha: \_\_\_\_\_

### 3.6.2. Anexo 2. Instrumento de recolección de la información.



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

“Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”

#### FICHA DE RECOLECCIÓN

No. de ficha: \_\_\_\_\_

#### I. Datos generales.

1. Nombre completo: \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_
3. Facultad: \_\_\_\_\_
4. Ocupación (puesto): \_\_\_\_\_
5. Escolaridad:
  - a) Analfabeta      b) Primaria              c) Secundaria              d) Universitario / Técnico
6. Procedencia: \_\_\_\_\_
7. Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_
8. Estado nutricional
 

Normo peso	_____
Sobrepeso	_____
Obesidad grado I	_____
Obesidad grado II	_____

#### II. Factores asociados a la alteración de pruebas hepáticas.

##### A) Antecedentes patológicos personales

1. Diabetes mellitus \_\_\_\_\_
2. Hipertensión arterial \_\_\_\_\_
3. Dislipidemia \_\_\_\_\_
4. Enfermedades de las vías biliares \_\_\_\_\_
5. Hepatitis \_\_\_\_\_
6. Absceso hepático \_\_\_\_\_
7. Enfermedad de las vías urinarias \_\_\_\_\_
8. Insuficiencia venosa de miembros inferiores \_\_\_\_\_
9. Hipotiroidismo \_\_\_\_\_

- 10. Lupus Eritematoso Sistémico \_\_\_\_\_
- 11. Artritis \_\_\_\_\_
- 12. Enfermedad Ácido Péptica \_\_\_\_\_
- 13. Dengue \_\_\_\_\_
- 14. Chikungunya \_\_\_\_\_
- 15. Tuberculosis \_\_\_\_\_
- 16. Cirugías \_\_\_\_\_
- 17. Otros (especifique) \_\_\_\_\_

**B) Antecedentes patológicos familiares**

- 1. Obesidad \_\_\_\_\_
- 2. Diabetes mellitus \_\_\_\_\_
- 3. HTA \_\_\_\_\_
- 4. Hepatitis \_\_\_\_\_
- 5. Cirrosis hepática \_\_\_\_\_
- 6. Carcinoma hepatocelular \_\_\_\_\_
- 7. Enfermedad renal \_\_\_\_\_
- 8. Enfermedad osteomuscular \_\_\_\_\_
- 9. Otra (especifique) \_\_\_\_\_

**C) Determinantes relacionados con el estilo de vida**

- 1. Obesidad / sobrepeso \_\_\_\_\_
- 2. Consumo de alcohol \_\_\_\_\_  
Cantidad y tiempo: \_\_\_\_\_
- 3. Consumo de drogas \_\_\_\_\_  
¿Cuáles? \_\_\_\_\_  
Cantidad y tiempo: \_\_\_\_\_
- 4. Uso de fármacos \_\_\_\_\_  
¿Cuáles? \_\_\_\_\_  
Cantidad y tiempo: \_\_\_\_\_
- 5. Vida sexual activa con múltiples compañeros sexuales \_\_\_\_\_
- 6. Tatuajes o perforaciones corporales \_\_\_\_\_
- 7. Contacto con portadores de hepatitis B y C \_\_\_\_\_

**D) Otros determinantes**

- 1. Hemodiálisis \_\_\_\_\_
- 2. Transfusiones sanguíneas \_\_\_\_\_
- 3. Uso de insecticidas/actual o antecedentes \_\_\_\_\_

**III. Consumo de fármacos**

1	AINES	_____
2	ARA II	_____
3	Benzodiacepinas	_____
4	Ergotamina	_____
5	Estatinas	_____
6	Hipoglucemiantes Orales	_____
7	Inhibidores de la bomba de protones	_____
8	IECA	_____
9	Levotiroxina	_____
10	Consumo de otros fármacos (especifique)	_____

**IV. Síntomas y signos.**

1	Dolor hipocondrio derecho	_____
2	Heces pálidas	_____
3	Orina oscura y espumosa	_____
4	Ictericia	_____
5	Hepatomegalia	_____
6	Telangiectasias	_____
7	Eritema palmar	_____
8	Hemorroides	_____
9	Uñas de Terry	_____
10	Edema de miembros inferiores	_____
11	Otros síntomas (especifique)	_____

**IV. Pruebas de función hepática.**

No.	Examen	Valor de referencia	Resultado normal	Resultado alterado
1	Alanina transaminasa.	Hasta 40 UI/L		
2	Aspartato transaminasa.	Hasta 40 UI/L		
3	Fosfatasa alcalina.	Hasta 270 UI/L		
4	Gammaglutamiltranspeptidasa.	8-35 UI/L		
5	Bilirrubina total.	0-1.0 mg/dl		
6	Bilirrubina directa.	0-0.5 mg/dl		
7	Bilirrubina indirecta.	0-0.5 mg/dl		
8	Proteína total.	6.6-8.7 g/dl		
9	Albumina sérica.	3.8-5.1 g/dl		
10	Globulina	2.8-4.1 g/dl		
11	Relación A/G	1.12-1.35		
12	Tiempo de protrombina (TP).	10.9-17 s		

### 3.6.3. Anexo 3. Cuadros de resultados.

Cuadro 1

*Características sociodemográficas de los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Edad (años)	Media (DE)	45.9	(24.0)
	Mediana (rango)	48.0	(27.0-63.0)
	P <sub>5</sub> - P <sub>95</sub>	27.0	59.8
	P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	48.0	52.0
		<b>n</b>	<b>%</b>
Grupos de edad (años)	20 a 29 años	6	7.4
	30 a 39 años	15	18.5
	40 a 49 años	29	35.8
	50 a 59 años	27	33.3
	60 o más	4	4.9
	Total	81	100.0
Sexo	Femenino	54	66.7
	Masculino	27	33.3
	Total	81	100
Escolaridad	Primaria	2	2.5
	Secundaria	22	27.2
	Universidad	57	70.4
	Total	81	100
Procedencia	Rural	19	23.5
	Urbana	62	76.5
	Total	81	100

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista



Cuadro 2

*Medidas antropométricas de los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

		<b>Peso</b>	<b>Talla</b>	<b>IMC</b>
n		81	81	81
Media		73.4	1.6	28.5
Mediana		72.0	1.6	27.9
Moda		70.0	1.7	25.71
Desviación estándar		13.7	0.1	4.6
Mínimo		47.0	1.5	20.3
Máximo		104.5	1.8	40.0
Percentiles	5	50.6	1.5	21.0
	25	63.6	1.5	25.0
	50	72.0	1.6	27.9
	75	82.3	1.7	32.1
	95	100.0	1.7	37.4

		<b>n</b>	<b>%</b>
Estado nutricional	Normo peso	20	24.7
	Sobrepeso	30	37.0
	Obesidad grado I	22	27.2
	Obesidad grado II	9	11.1
	Total	81	100

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista

## Cuadro 3

*Antecedentes patológicos personales (APP) de los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

<b>Antecedentes patológicos personales (APP)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Individuos que refieren al menos un APP	58	71.6
Individuos que no refieren APP	23	28.4
Total de individuos	81	100.0
<b>Tipo de APP</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Diabetes mellitus	8	9.9
Hipertensión arterial	8	9.9
Dislipidemia	28	34.6
Enfermedades de las vías biliares	11	13.6
Hepatitis	5	6.2
Absceso hepático	1	1.2
Enfermedad de las vías urinarias	11	13.6
Insuficiencia venosa de miembros inferiores	4	4.9
Hipotiroidismo	2	2.5
Lupus Eritematoso Sistémico	1	1.2
Artritis	2	2.5
Enfermedad Ácido Péptica	13	16.0
Dengue	13	16.0
Chikungunya	1	1.2
Tuberculosis	1	1.2
Cirugías	3	3.7
Total de individuos	81	100.0

\*Porcentaje (%) estimado en base al total de sujetos estudiados. La suma de los porcentajes de cada categoría no equivale al 100, ya que un individuo puede estar sujeto a múltiples factores de riesgo (variables multirespuestas).

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista

## Cuadro 4

*Antecedentes patológicos familiares (APF) de los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

<b>Antecedentes patológicos familiares (APF)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Individuos que refieren al menos un APF	66	81.5
Individuos que no refieren APF	15	18.5
Total de individuos	81	100.0
<b>Tipo de APF</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Obesidad	22	27.2
Diabetes mellitus	42	51.9
HTA	7	8.6
Hepatitis	11	13.6
Cirrosis hepática	5	6.2
Carcinoma hepatocelular	5	6.2
Enfermedad renal	22	27.2
Enfermedad osteomuscular	19	23.5
Total de individuos	81	100.0

\*Porcentaje (%) estimado en base al total de sujetos estudiados. La suma de los porcentajes de cada categoría no equivale al 100, ya que un individuo puede estar sujeto a múltiples factores de riesgo (variables multirespuestas).

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista

## Cuadro 5

*Exposición a factores de riesgo\*de hepatopatías de los participantes en el estudio  
“Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no  
docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

<b>Exposición a factores de riesgo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Expuestos al menos a un factor de riesgo	37	45.7
No expuestos a factores de riesgo	44	54.3
Total de individuos	81	100.0
<b>Tipo de factor de riesgo</b>	<b>n</b>	<b>%**</b>
<i>Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida</i>		
Sobrepeso/obesidad	61	75.3
Consumo de alcohol	15	18.5
Múltiples parejas sexuales	15	18.5
Exposición a tatuajes y perforaciones	4	4.9
Contactos de riesgo con personas infectada con hepatitis B o C	3	3.7
<i>Otros factores de riesgo</i>		
Exposición a insecticidas	8	9.9
Exposición a transfusiones sanguíneas	15	18.5
Total de individuos	81	100.0

\*No relacionados con morbilidad o antecedentes patológicos personales y familiares.

\*\*Porcentaje (%) estimado en base al total de sujetos estudiados. La suma de los porcentajes de cada categoría no equivale al 100, ya que un individuo puede estar sujeto a múltiples factores de riesgo (variables multirespuestas).

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista

## Cuadro 6

*Consumo de fármacos con riesgo de hepatotoxicidad, de los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

<b>Consumo de fármacos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Individuos que consumen al menos un tipo de fármaco	53	65.4
Individuos que refieren no consumir fármacos	28	34.6
Total de individuos	81	100.0
<b>Tipo de fármaco</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
AINES	18	22.2
ARA II	12	14.8
Benzodiacepinas	2	2.5
Ergotamina	4	4.9
Estatinas	3	3.7
Hipoglucemiantes Orales	7	8.6
Inhibidores de la bomba de protones	16	19.8
IECA	4	4.9
Levotiroxina	2	2.5
Consumo de otros fármacos	20	24.7
Total de individuos	81	100.0

\*Porcentaje (%) estimado en base al total de sujetos estudiados. La suma de los porcentajes de cada categoría no equivale al 100, ya que un individuo puede estar sujeto a múltiples factores de riesgo (variables multirespuestas).

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista

## Cuadro 7

*Síntomas y signos sugestivos de hepatopatías en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

<b>Síntomas y signos sugestivos de hepatopatías</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Individuos que refieren al menos un síntoma o signo	57	70.4
Individuos no refieren síntomas o signos	24	29.6
Total de individuos	81	100.0
<b>Tipo de síntoma o signo</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Dolor hipocondrio derecho	30	37.0
Heces pálidas	12	14.8
Orina oscura y espumosa	16	19.8
Ictericia	16	19.8
Hepatomegalia	1	1.2
Telangiectasias	11	13.6
Eritema palmar	15	18.5
Hemorroides	13	16.0
Uñas de Terry	2	2.5
Edema de miembros inferiores	12	14.8
Total de individuos	81	100.0

\*Porcentaje (%) estimado en base al total de sujetos estudiados. La suma de los porcentajes de cada categoría no equivale al 100, ya que un individuo puede estar sujeto a múltiples factores de riesgo (variables multirespuestas).

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista

## Cuadro 8

*Resultados de las pruebas de función hepática en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango		Percentiles					Rango de referencia*
				Mínimo	Máximo	5	25	50	75	95	
Alanina aminotransferasa (ALT)	34.6	22.6	27.0	13.3	122.9	15.0	19.0	27.0	42.0	92.9	Hasta 40 UI/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	35.3	13.5	31.7	19.4	83.3	21.6	26.2	31.7	39.4	67.7	Hasta 40 UI/L
Relación AST / ALT	1.2	0.3	1.2	0.5	1.9	0.6	0.9	1.2	1.4	1.8	
Fosfatasa Alcalina (FA)	230.7	64.1	219.2	108.9	408.8	149.0	187.3	219.2	266.7	358.9	Hasta 270 UI/L
Gammaglutamil-transpeptidasa (GGT)	40.5	22.7	31.6	15.5	127.3	19.4	27.0	31.6	45.8	94.3	8 - 35 UI/L
Bilirrubina total	0.7	0.4	0.7	0.2	1.8	0.2	0.4	0.7	0.8	1.5	0.0 – 1.0 mg/dl
Bilirrubina directa	0.3	0.3	0.3	0.1	1.7	0.1	0.2	0.3	0.5	0.7	0.0 - 0.5 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.4	0.3	0.3	0.1	1.1	0.1	0.1	0.3	0.5	1.0	0.0 - 0.5 mg/dl
Proteína total	7.2	0.8	7.1	5.3	9.2	6.0	6.6	7.1	7.6	8.8	6.6 - 8.7 g/dl
Albumina sérica (A)	3.8	0.3	3.7	3.1	4.8	3.3	3.6	3.7	4.0	4.5	2.8 – 4.1 g/dl
Globulinas (G)	3.4	0.8	3.4	1.6	5.6	2.2	2.9	3.4	3.8	4.9	1.12 – 1.35 g/dl
Relación A/G	1.2	0.4	1.1	0.6	2.3	0.7	1.0	1.1	1.4	2.0	3.8 – 4.6 g/dl
Tiempo de protrombina (TP)	15.7	1.3	16.0	10.0	18.0	14.0	15.0	16.0	16.0	17.0	10.9 – 17.0 seg.

\* Rango de referencia reportados por el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua.

Fuente: Reporte de laboratorio – Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua.

## Cuadro 9

*Proporción de individuos (n=81) con pruebas de función hepática alterada\*, en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

		n	%
Alanina aminotransferasa (ALT)	Normal (Hasta 40 U/L)	57	70.4
	Elevación < a 10 veces el límite superior	24	29.6
Aspartato aminotransferasa (AST)	Normal	61	75.3
	Elevación < a 10 veces el límite superior	20	24.7
Fosfatasa alcalina (FA)	Normal	62	76.5
	Elevada	19	23.5
Gammaglutamil-transpeptidasa (GGT)	Normal	48	59.3
	Elevada	33	40.7
Bilirrubina total	Normal	66	81.5
	Elevada	15	18.5
Bilirrubina directa	Normal	68	84.0
	Elevada	13	16.0
Bilirrubina indirecta	Normal	52	64.2
	Elevada	29	35.8
Proteínas totales	Normal	63	77.8
	Elevada	4	4.9
	Disminuida	14	17.3
Albumina sérica (A)	Normal	40	49.4
	Disminuida	41	50.6
Globulinas (G)	Normal	51	63.0
	Elevada	11	13.6
	Disminuida	19	23.5
Relación A/G	Normal	15	18.5
	Alta	22	27.2
	Baja	44	54.3
Tiempo de protrombina (TP)	Sin alteraciones	78	96.3
	Prolongado	3	3.7
Total		81	100.0

\* Rango de referencia reportados por el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

Fuente: Reporte de laboratorio – Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.



Cuadro 10

*Patrón de los resultados de las pruebas de función hepática de participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

	n	%
<b>Total de participantes</b>	81	100
<b>Normal</b>	<b>45</b>	<b>55.6</b>
Normal con ALT, AST, FA, GGT y bilirrubinas normales	27	33.3
Normal con elevación aislada leve de GGT	13	16.0
Normal con elevación aislada leve de bilirrubinas	5	6.2
<i>Elevación de la bilirrubina directa</i>	2	2.5
<i>Elevación de la bilirrubina indirecta</i>	2	2.5
<i>Ambas</i>	1	1.2
<b>Alterado</b>	<b>36</b>	<b>44.4</b>
Típicamente hepatocelular (elevación de ALT, AST > elevación de la FA)	22	27.2
Colestásico	14	17.3
<i>Típicamente colestásico (elevación de la FA &gt; elevación de la ALT y AST)</i>	1	1.2
<i>Colestásico y/o infiltrativo (elevación de la FA principalmente con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal)</i>	4	4.9
<i>Colestásico o infiltrativo (elevación de la FA principalmente con valores de GGT normal – Descartar etiología no hepática)</i>	9	11.1
<b>Clasificación de patrones según la Razón de R*</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Normal	45	55.6
Colestásico	22	27.2
Mixto	14	17.3

Fuente: Reporte de laboratorio – Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

\* La razón R se calcula mediante la siguiente fórmula:  $R = (\text{Valor de ALT} / \text{valor del límite superior del rango normal para ALT}) / (\text{Valor de FA} / \text{valor del límite superior del rango normal para FA})$ . Una Razón de R mayor de 5 es definida como hepatocelular, <2 colestásico y entre 2 y 5 patrón mixto.

## Cuadro 11

*Resultados de las enzimas hepáticas según patrón clasificado en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Patrón específico		ALT	AST	FA	GGT	BT	BD	BI
Normal (n=27)	Media	22.5	28.5	205.9	27.1	0.6	0.3	0.3
	Mediana	21.5	27.5	205.4	28.6	0.6	0.3	0.2
	DE	6	5.4	41.4	4.8	0.3	0.2	0.2
	Mínimo	13.3	19.4	108.9	15.5	0.2	0.1	0.1
	Máximo	38.2	40	263.4	33.9	1.2	0.7	0.9
Normal con elevación aislada leve de la GGT (n=13)	Media	26	29.3	194.5	45.5	0.7	0.3	0.4
	Mediana	26.8	28.7	195.7	43.7	0.8	0.2	0.3
	DE	5.2	4	30.9	7.3	0.3	0.2	0.3
	Mínimo	18	23.3	156.7	36.3	0.2	0.1	0.1
	Máximo	34.3	35.9	246.8	56.2	1.2	0.7	1
Normal con elevación aislada de las bilirrubinas (n=5)	Media	19.7	31.3	188.3	32	1.6	0.6	0.8
	Mediana	16.1	28.6	193.8	30.8	1.5	0.5	1
	DE	6.1	4.3	30.1	11.3	0.1	0.2	0.3
	Mínimo	14.7	27.7	140.4	17.2	1.5	0.4	0.4
	Máximo	27	36.6	221.1	48.4	1.7	0.9	1.1
Típicamente hepatocelular (n=22)	Media	62.4	50.6	228.6	56.3	0.7	0.3	0.3
	Mediana	50.5	46.8	223.1	46.5	0.7	0.2	0.3
	DE	26.1	16.1	54.4	31.6	0.4	0.4	0.2
	Mínimo	36.8	25.9	146.5	22.7	0.2	0.1	0.1
	Máximo	122.9	83.3	330.6	127.3	1.8	1.7	0.9
Típicamente colestásico (n=1)	Valor	46.9	47.4	359	19.3	0.8	0.4	0.4
Colestásico y/o infiltrativo (con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal) (n=4)	Media	33.4	33.3	318.3	61.1	0.5	0.4	0.1
	Mediana	37.1	33.4	295.9	55.8	0.5	0.4	0.1
	DE	11.4	10.9	49.3	26.2	0.2	0.2	0
	Mínimo	17.2	20	289.7	39.7	0.3	0.2	0.1
	Máximo	42	46.6	391.7	93.1	0.8	0.7	0.1
Colestásico o infiltrativo (con GGT normal – descartar etiología no hepática) (n=9)	Media	22.4	29.1	333.1	26.8	0.7	0.3	0.4
	Mediana	18.7	26.3	335.5	26.9	0.8	0.4	0.3
	DE	6.2	6.4	44.6	3.8	0.2	0.2	0.3
	Mínimo	17.7	21.2	270.9	21.8	0.3	0.1	0.1
	Máximo	35.4	38	408.8	34.4	1	0.6	0.9

Fuente: Reporte de laboratorio – Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

## Cuadro 12

*Resultados de proteína totales, albúmina sérica, globulinas, relación A/G y TP, según patrón clasificado en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

PATRÓN ESPECÍFICO		Proteínas totales	Albúmina sérica	Globulinas	Relación A/G	TP
Normal (n=27)	Media	7.1	3.9	3.3	1.3	15.9
	Mediana	7.1	3.8	3.2	1.2	16.0
	Desviación estándar	0.8	0.3	0.9	0.4	1.1
	Mínimo	5.8	3.4	1.8	0.6	13.0
	Máximo	9.2	4.5	5.6	2.2	18.0
Normal con elevación aislada leve de la GGT (n=13)	Media	7.0	3.7	3.3	1.2	15.5
	Mediana	7.1	3.7	3.4	1.1	15.0
	Desviación estándar	0.7	0.3	0.7	0.4	1.3
	Mínimo	5.3	3.2	1.6	0.9	14.0
	Máximo	8.2	4.3	4.3	2.3	18.0
Normal con elevación aislada de las bilirrubinas (n=5)	Media	8.2	4.1	4.1	1.0	15.4
	Mediana	8.3	4.3	3.8	1.0	17.0
	Desviación estándar	0.7	0.5	0.8	0.3	3.0
	Mínimo	7.4	3.5	3.3	0.6	10.0
	Máximo	9.0	4.5	5.5	1.3	17.0
Típicamente hepatocelular (n=22)	Media	7.3	3.8	3.5	1.1	15.5
	Mediana	7.4	3.7	3.7	1.0	16.0
	Desviación estándar	0.7	0.4	0.6	0.3	1.1
	Mínimo	6.2	3.1	2.2	0.7	13.0
	Máximo	8.9	4.8	4.9	2.0	17.0
Típicamente colestásico (n=1)	Valor	7.1	3.5	3.6	1.0	17.0
Colestásico y/o infiltrativo (con valores de AST y ALT cerca del límite superior normal) (n=4)	Media	7.5	3.8	3.8	1.0	15.5
	Mediana	7.5	3.8	3.8	1.0	15.5
	Desviación estándar	0.7	0.2	0.5	0.1	1.3
	Mínimo	6.7	3.5	3.2	0.9	14.0
	Máximo	8.3	4.0	4.3	1.1	17.0
Colestásico o infiltrativo (con GGT normal – descartar etiología no hepática) (n=9)	Media	6.8	3.9	2.9	1.4	15.8
	Mediana	6.7	3.8	2.9	1.4	16.0
	Desviación estándar	0.6	0.4	0.5	0.3	0.8
	Mínimo	5.6	3.4	2.2	1.1	14.0
	Máximo	7.9	4.6	3.3	1.8	17.0

Fuente: Reporte de laboratorio – Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

## Cuadro 13

*Síntomas y signos sugestivos de hepatopatías según patrón clasificado de los resultados de las pruebas de función hepática en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

	PATRÓN GENERAL						Total (n=81)		Chi <sup>2</sup>		
	Normal (n=45)		Hepatocelular (n=22)		Colestásico (n=14)		n	%	Valor	gl	p
	n	%	n	%	n	%					
Síntomas de hepatopatías	30	66.7	17	77.3	10	71.4	57	70.4	0.806 <sup>a</sup>	2	0.668
<b>Dolor en hipocondrio derecho</b>	<b>11</b>	<b>24.41</b>	<b>0</b>	<b>45.5</b>	<b>9</b>	<b>64.3</b>	<b>30</b>	<b>37.0</b>	<b>8.186<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>0.017</b>
Heces pálidas	5	11.1	5	22.7	2	14.3	12	14.8	1.584 <sup>a</sup>	2	0.453
Orina oscura y espumosa	9	20.0	3	13.6	4	28.6	16	19.8	1.208 <sup>a</sup>	2	0.547
Ictericia	7	15.6	6	27.3	3	21.4	16	19.8	1.310 <sup>a</sup>	2	0.520
Hepatomegalia	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	1.2	2.715 <sup>a</sup>	2	0.257
Telangiectasias	6	13.3	5	22.7	0	0.0	11	13.6	3.771 <sup>a</sup>	2	0.152
Eritema palmar	8	17.8	6	27.3	1	7.1	15	18.5	2.334 <sup>a</sup>	2	0.311
Hemorroides	7	15.6	3	13.6	3	21.4	13	16.0	.404 <sup>a</sup>	2	0.817
<b>Uñas de Terry</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>2</b>	<b>9.1</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>2</b>	<b>2.5</b>	<b>5.499<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>0.064</b>
<b>Edema de miembros inferiores</b>	<b>5</b>	<b>11.1</b>	<b>7</b>	<b>31.8</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>12</b>	<b>14.8</b>	<b>7.964<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>0.019</b>

Fuente: Ficha de recolección – Entrevista / Reporte de laboratorio

## Cuadro 14

*Asociación entre las características sociodemográficas y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Características sociodemográficas	Patrón de las pruebas de función hepática						Prueba de Chi <sup>2</sup>			
	Normal		Alterado		Total		Valor	gl	p	
	n	%	n	%	n	%				
Total de participantes	45	100.0	36	100.0	81	100.0				
Edad*	<40 años	11	24.4	10	27.8	21	25.9	0.116 <sup>a</sup>	1	0.734
	>40 años	34	75.6	26	72.2	60	74.1			
Sexo	Femenino	32	71.1	23	63.9	55	67.9	0.479 <sup>a</sup>	1	0.489
	Masculino	13	28.9	13	36.1	26	32.1			
Escolaridad	Universidad	33	76.7	24	70.6	57	74.0	0.374 <sup>a</sup>	1	0.541
	Primaria / secundaria	10	23.3	10	29.4	20	26.0			
Procedencia	Rural	12	26.7	7	19.4	19	23.5	0.581 <sup>a</sup>	1	0.446
	Urbana	33	73.3	29	80.6	62	76.5			

gl=grados de libertad; p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de  $p < 0.05$ )

\*De forma adicional se comparó la media (DE) de edad del grupo de individuos sin patrón alterado de las pruebas de función hepática (n= 45) la cuál fue de 45.5 años (DE=8.6) con respecto al grupo con alteraciones (n=36) la cual fue de 46.2 años (DE=10.5), no detectándose diferencias significativas (Prueba de T de Student  $p=0.753$ ).

Nota: Los porcentajes (%) de cada categoría son estimados en base al total de la columna correspondiente.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

## Cuadro 15

*Asociación entre el estado nutricional y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Estado nutricional*	Patrón de las pruebas de función hepática						Prueba de Chi2		
	Normal		Alterado		Total		Valor	gl	p
	n	%	n	%	n	%			
Obesidad grado II	3	6.7	6	16.7	9	11.1	7.014	3	0.071
Obesidad grado I	9	20.0	13	36.1	22	27.2			
Sobrepeso	18	40.0	12	33.3	30	37.0			
Normo peso	15	33.3	5	13.9	20	24.7			
Total	45	100.0	36	100.0	81	100.0			

gl=grados de libertad, p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de  $p < 0.05$ )

\*De forma adicional se comparó la media (DE) del índice de masa corporal (IMC) del el grupo de individuos sin patrón alterado de las pruebas de función hepática (n= 45) la cuál fue de 27.3 (DE=4.1) con respecto al grupo con alteraciones (n=36) la cual fue de 30.0 (DE=4.8), detectándose diferencias significativas (Prueba de T de Student  $p=0.007$ ).

Nota: Los porcentajes (%) de cada categoría son estimados en base al total de la columna correspondiente.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

Cuadro 16

*Asociación entre los antecedentes patológicos personales y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Antecedentes patológicos personales		Patrón de las pruebas de función hepática				Total		Prueba de Chi <sup>2</sup>		
		Normal		Alterado		n	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%					
Total de participantes		45	100.0	36	100.0	81	100.0			
Diabetes mellitus	Si	1	2.2	7	19.4	8	9.9	6.664 <sup>a</sup>	1	0.010
	No	44	97.8	29	80.6	73	90.1			
Hipertensión arterial	Si	3	6.7	5	13.9	8	9.9	1.172 <sup>a</sup>	1	0.279
	No	42	93.3	31	86.1	73	90.1			
Dislipidemia	Si	14	31.1	14	38.9	28	34.6	.535 <sup>a</sup>	1	0.465
	No	31	68.9	22	61.1	53	65.4			
Enfermedades de las vías biliares	Si	3	6.7	8	22.2	11	13.6	4.124 <sup>a</sup>	1	0.042
	No	42	93.3	28	77.8	70	86.4			
Hepatitis	Si	2	4.4	3	8.3	5	6.2	.522 <sup>a</sup>	1	0.470
	No	43	95.6	33	91.7	76	93.8			
Absceso hepático	Si	1	2.2	0	0.0	1	1.2	.810 <sup>a</sup>	1	0.368
	No	44	97.8	36	100.0	80	98.8			
Enfermedades de las vías urinarias	Si	5	11.1	6	16.7	11	13.6	.526 <sup>a</sup>	1	0.468
	No	40	88.9	30	83.3	70	86.4			
Insuficiencia Venosa de Miembros inferiores	Si	2	4.4	2	5.6	4	4.9	.053 <sup>a</sup>	1	0.819
	No	43	95.6	34	94.4	77	95.1			
Hipotiroidismo	Si	1	2.2	1	2.8	2	2.5	.026 <sup>a</sup>	1	0.873
	No	44	97.8	35	97.2	79	97.5			
Lupus Eritematoso Sistémico	Si	1	2.2	0	0.0	1	1.2	.810 <sup>a</sup>	1	0.368
	No	44	97.8	36	100.0	80	98.8			
Artritis	Si	2	4.4	0	0.0	2	2.5	1.641 <sup>a</sup>	1	0.200
	No	43	95.6	36	100.0	79	97.5			
Enfermedad Ácido Péptica	Si	6	13.3	7	19.4	13	16.0	.554 <sup>a</sup>	1	0.457
	No	39	86.7	29	80.6	68	84.0			
Dengue	Si	8	17.8	5	13.9	13	16.0	.224 <sup>a</sup>	1	0.636
	No	37	82.2	31	86.1	68	84.0			
Chikungunya	Si	1	2.2	0	0.0	1	1.2	.810 <sup>a</sup>	1	0.368
	No	44	97.8	36	100.0	80	98.8			
Tuberculosis	Si	0	0.0	1	2.8	1	1.2	1.266 <sup>a</sup>	1	0.261
	No	45	100.0	35	97.2	80	98.8			
Cirugías	Si	0	0.0	3	8.3	3	3.7	3.894 <sup>a</sup>	1	0.048
	No	45	100.0	33	91.7	78	96.3			

gl=grados de libertad, p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de p<0.05)

Nota: Los porcentajes (%) de cada categoría son estimados en base al total de la columna correspondiente.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

## Cuadro 17

*Asociación entre los antecedentes patológicos personales y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Antecedentes patológicos personales		Patrón de las pruebas de función hepática				Total		Prueba de Chi <sup>2</sup>		
		Normal		Alterado		n	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%					
Total de participantes		45	100.0	36	100.0	81	100.0			
Enfermedades asociadas al síndrome metabólico*	Si	7	15.6	12	33.3	19	23.5	3.521 <sup>a</sup>	1	0.061
	No	38	84.4	24	66.7	62	76.5			
Antecedentes de enfermedades hepatobiliares**	Si	7	15.6	9	25.0	16	19.8	1.125 <sup>a</sup>	1	0.289
	No	38	84.4	27	75.0	65	80.2			
Antecedentes de enfermedades infecciosas***	Si	8	17.8	6	16.7	14	17.3	0.017 <sup>a</sup>	1	0.895
	No	37	82.2	30	83.3	67	82.7			
Antecedentes de otras enfermedades crónicas****	Si	4	8.9	14	38.9	18	22.2	10.414 <sup>a</sup>	1	0.001
	No	41	91.1	22	61.1	63	77.8			

gl=grados de libertad, p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de p<0.05)

\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia.

\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Enfermedades de las vías biliares, hepatitis y absceso hepático.

\*\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Dengue, Chikungunya y tuberculosis.

\*\*\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Insuficiencia venosa de miembros inferiores, hipotiroidismo, Lupus Eritematoso Sistémico, artritis, y enfermedad Ácido Péptica.



## Cuadro 18

*Asociación entre los antecedentes patológicos familiares y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Antecedentes patológicos familiares		Patrón de las pruebas de función hepática				Total		Prueba de Chi <sup>2</sup>		
		Normal		Alterado		n	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%					
Total de participantes		45	100.0	36	100.0	81	100.0			
Obesidad	Si	10	22.2	12	33.3	22	27.2	1.248 <sup>a</sup>	1	0.264
	No	35	77.8	24	66.7	59	72.8			
Diabetes mellitus	Si	18	40.0	24	66.7	42	51.9	5.697 <sup>a</sup>	1	0.017
	No	27	60.0	12	33.3	39	48.1			
Hipertensión arterial crónica	Si	4	8.9	3	8.3	7	8.6	0.008 <sup>a</sup>	1	0.930
	No	41	91.1	33	91.7	74	91.4			
Hepatitis	Si	5	11.1	6	16.7	11	13.6	0.526 <sup>a</sup>	1	0.468
	No	40	88.9	30	83.3	70	86.4			
Carcinoma hepatocelular	Si	4	8.9	1	2.8	5	6.2	1.290 <sup>a</sup>	1	0.256
	No	41	91.1	35	97.2	76	93.8			
Enfermedad de las vías urinarias	Si	13	28.9	9	25.0	22	27.2	0.153 <sup>a</sup>	1	0.696
	No	32	71.1	27	75.0	59	72.8			
Enfermedad osteomuscular	Si	11	24.4	8	22.2	19	23.5	0.055 <sup>a</sup>	1	0.815
	No	34	75.6	28	77.8	62	76.5			

gl=grados de libertad, p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de p<0.05)

Nota: Los porcentajes (%) de cada categoría son estimados en base al total de la columna correspondiente.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

## Cuadro 19

*Asociación entre factores relacionados con el estilo de vida y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio "Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015"*

		Patrón de las pruebas de función hepática				Total		Prueba de Chi2		
		Normal		Alterado		n	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%					
Total de participantes		45	100.0	36	100.0	81	100.0			
<i>Relacionados con el estilo de vida</i>										
Sobrepeso / Obesidad	Si	30	66.7	31	86.1	61	75.3	5.772 <sup>a</sup>	1	0.044
	No	15	33.3	5	13.9	20	24.7			
Consumo de alcohol*	Si	9	20.0	6	16.7	15	18.5	0.147 <sup>a</sup>	1	0.701
	No	36	80.0	30	83.3	66	81.5			
Múltiples parejas sexuales	Si	10	22.2	5	13.9	15	18.5	0.920 <sup>a</sup>	1	0.337
	No	35	77.8	31	86.1	66	81.5			
Exposición a tatuajes y perforaciones	Si	1	2.2	3	8.3	4	4.9	1.591 <sup>a</sup>	1	0.207
	No	44	97.8	33	91.7	77	95.1			
Contactos de riesgo con personas infectada con hepatitis B o C	Si	1	2.2	2	5.6	3	3.7	0.623 <sup>a</sup>	1	0.430
	No	44	97.8	34	94.4	78	96.3			
<i>Otros factores</i>										
Exposición a insecticidas	Si	4	8.9	4	11.1	8	9.9	0.111 <sup>a</sup>	1	0.739
	No	41	91.1	32	88.9	73	90.1			
Exposición a transfusiones sanguíneas	Si	10	22.2	5	13.9	15	18.5	0.920 <sup>a</sup>	1	0.337
	No	35	77.8	31	86.1	66	81.5			

gl=grados de libertad, p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de  $p < 0.05$ )

\*Todos los participantes refieren consumo ocasional

Nota: Los porcentajes (%) de cada categoría son estimados en base al total de la columna correspondiente.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

## Cuadro 20

*Asociación entre el consumo de fármacos hepatotóxicos y la alteración de patrones enzimáticos hepáticos en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

Fármacos		Patrón de las pruebas de función hepática				Total	Prueba de Chi2				
		Normal		Alterado			n	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%						
Total de participantes		45	100.0	36	100.0	81	100.0				
AINES	Si	9	20.0	9	25.0	18	22.2	0.289 <sup>a</sup>	1	0.591	
	No	36	80.0	27	75.0	63	77.8				
ARA II	Si	4	8.9	8	22.2	12	14.8	2.817 <sup>a</sup>	1	0.093	
	No	41	91.1	28	77.8	69	85.2				
Benzodiacepinas	Si	2	4.4	0	0.0	2	2.5	1.641 <sup>a</sup>	1	0.200	
	No	43	95.6	36	100.0	79	97.5				
Ergotamina	Si	3	6.7	1	2.8	4	4.9	0.644 <sup>a</sup>	1	0.422	
	No	42	93.3	35	97.2	77	95.1				
Estatinas	Si	1	2.2	2	5.6	3	3.7	0.623 <sup>a</sup>	1	0.430	
	No	44	97.8	34	94.4	78	96.3				
Hipoglucemiantes Orales	Si	1	2.2	6	16.7	7	8.6	5.285 <sup>a</sup>	1	0.022	
	No	44	97.8	30	83.3	74	91.4				
Inhibidores de la bomba de protones	Si	8	17.8	8	22.2	16	19.8	0.249 <sup>a</sup>	1	0.618	
	No	37	82.2	28	77.8	65	80.2				
IECA	Si	1	2.2	3	8.3	4	4.9	1.591 <sup>a</sup>	1	0.207	
	No	44	97.8	33	91.7	77	95.1				
Levotiroxina	Si	1	2.2	1	2.8	2	2.5	0.026 <sup>a</sup>	1	0.873	
	No	44	97.8	35	97.2	79	97.5				
Consumo de otros fármacos	Si	13	28.9	7	19.4	20	24.7	0.959 <sup>a</sup>	1	0.327	
	No	32	71.1	29	80.6	61	75.3				
Consumo de al menos un fármaco potencialmente hepatotóxico	Si	26	57.8	25	69.4	51	63.0	1.167 <sup>a</sup>	1	0.280	
	No	19	42.2	11	30.6	30	37.0				

gl=grados de libertad, p=valor de significancia (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de  $p < 0.05$ )

Nota: Los porcentajes (%) de cada categoría son estimados en base al total de la columna correspondiente.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

## Cuadro 21

*Estimación de Odd ratios crudos (no ajustados)\* a través de regresión logística binaria para la identificación de factores asociados al incremento en el riesgo de presentar patrones enzimáticos hepáticos alterados en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

	Significancia en el análisis bivariado previo	Odd ratios crudos (no ajustados)			
		OR	IC 95%		p
			LI	LS	
<b>Factores relacionados con las variables sociodemográficas</b>					
Edad > 40 años	0.734	0.8	0.3	2.3	0.734
Sexo Masculino	0.489	1.3	0.5	3.2	0.635
Escolaridad	0.541	1.4	0.5	3.6	0.514
Procedencia urbana	0.446	1.5	0.5	4.3	0.447
<b>Factores relacionados con los antecedentes patológicos</b>					
Antecedente familiar de diabetes	0.017	3.0	1.2	7.5	0.019
Antecedente personal del diabetes	0.010	10.6	1.2	90.9	0.031
Antecedente personal de enfermedades biliares	0.042	4.0	1.0	16.4	0.054
Antecedentes de enfermedades asociadas al síndrome metabólico*	0.061	2.7	0.9	7.9	0.066
Antecedentes de enfermedades hapatobiliares**	0.289	1.8	0.6	5.5	0.292
Antecedentes de enfermedades infecciosas***	0.895	0.9	0.3	2.6	0.895
Antecedentes de otras enfermedades crónicas****	0.001	6.5	1.9	22.2	0.003
<b>Factores relacionados con el consumo de fármacos</b>					
Consumo de ARA II	0.093	2.9	0.8	10.7	0.103
Consumo de hipoglucemiantes orales	0.022	8.8	1.0	76.9	0.049
Consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos	0.280	1.7	0.7	4.2	0.282
<b>Factores relacionados con el estilo de vida</b>					
Obesidad	0.044	3.1	1.0	9.6	0.05
Consumo de alcohol	0.701	0.8	0.3	2.5	0.701
Comportamientos de riesgo para transmisión de hepatitis B o C	0.412	1.5	0.6	4.3	0.413

OR= Odds Ratio; IC95%= Intervalo de Confianza del 95%, p=valor de significancia para un OR distinto de 1 (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de p<0.05)

\*OR estimados para variables que resultaron con un valor de p significativo (p<0.05), valor de p en “borderline” (p > 0.05 y <0.1) durante el análisis bivariado. De forma adicional se estimaron OR para variables con relevancia teórica y variables sociodemográficas.

\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia.

\*\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Enfermedades de las vías biliares, hepatitis y absceso hepático.

\*\*\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Dengue, Chikungunya y tuberculosis.

\*\*\*\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Insuficiencia venosa de miembros inferiores, hipotiroidismo, Lupus Eritematoso Sistémico, artritis, y enfermedad Ácido Péptica.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

## Cuadro 22

*Estimación de Odd ratios ajustados, a través de regresión logística binaria para la identificación de factores asociados al incremento en el riesgo de presentar patrones enzimáticos hepáticos alterados en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”*

	OR	IC95%		p
		LI	LS	
Edad > 40 años	1.0	0.3	4.0	0.984
Sexo masculino	2.5	0.7	8.9	0.173
Obesidad o sobrepeso	12.2	1.9	77.6	0.008
Antecedentes patológico personal de diabetes	20.0	1.9	214.5	0.013
Antecedentes patológico personal de enfermedad de las vías biliares	11.5	1.8	74.7	0.010
Antecedentes patológicos de otras enfermedades crónicas**	8.2	1.8	37.5	0.007
Antecedentes patológico familiar de diabetes	3.1	0.9	10.4	0.066

OR= Odds Ratio; IC95%= Intervalo de Confianza del 95%, p=valor de significancia para un OR distinto de 1 (se considera que es estadísticamente significativo cuando el valor de  $p < 0.05$ )

\*OR estimados a partir de un modelo que incluyó de forma simultánea las variables que resultaron con un OR no ajustado > 1 y un valor de p significativo ( $p < 0.05$ ) o valor de p en “borderline” ( $p > 0.05$  y  $< 0.1$ ) en el análisis de cada potencial factor de riesgo individual. De forma adicional se incluyó en el análisis y se estimaron OR para edad y sexo para evaluar el efecto residual de dichas variables.

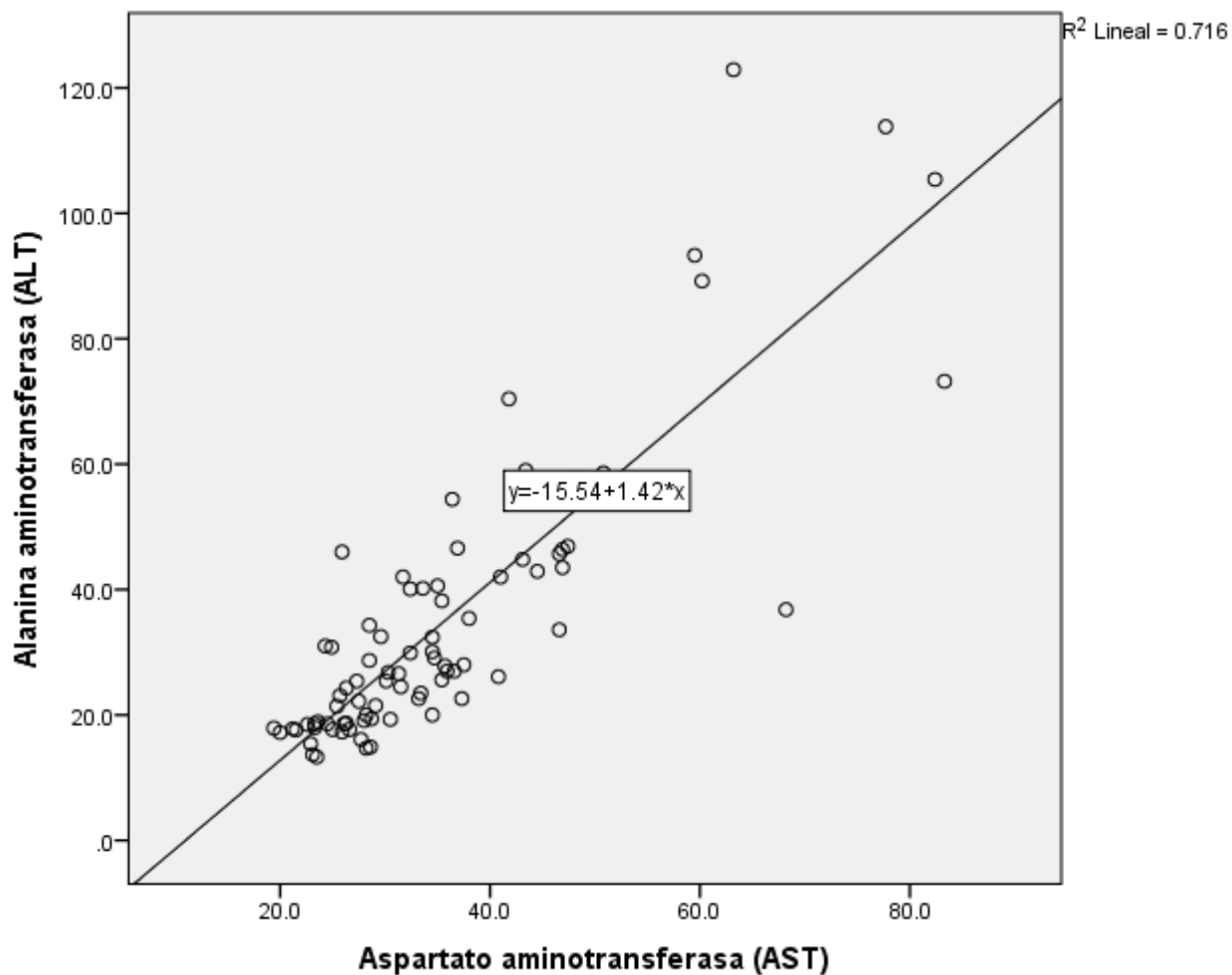
\*\*Variable compuesta conformada por todos los individuos que refieren al menos una de los siguientes antecedentes personales patológicos: Insuficiencia venosa de miembros inferiores, hipotiroidismo, Lupus Eritematoso Sistémico, artritis, y enfermedad Ácido Péptica.

Fuente: Ficha de recolección - Entrevista - Reporte de laboratorio

### 3.6.4. Anexo 4. Gráficos de resultados.

Gráfico 1

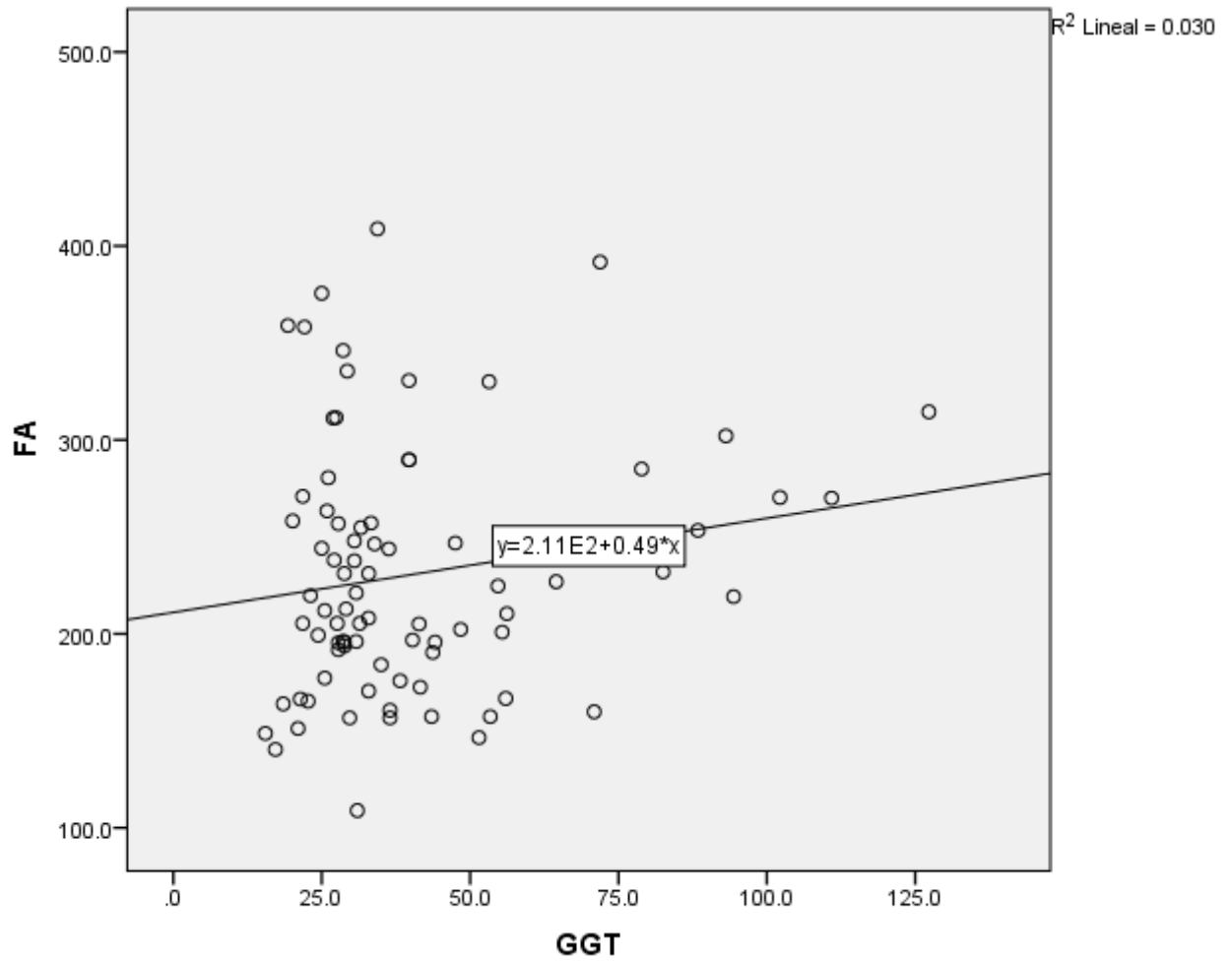
Correlación lineal entre los resultados de la ALT y la AST en los participantes en el estudio "Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015".



Fuente: Reporte de laboratorio

Gráfico 2

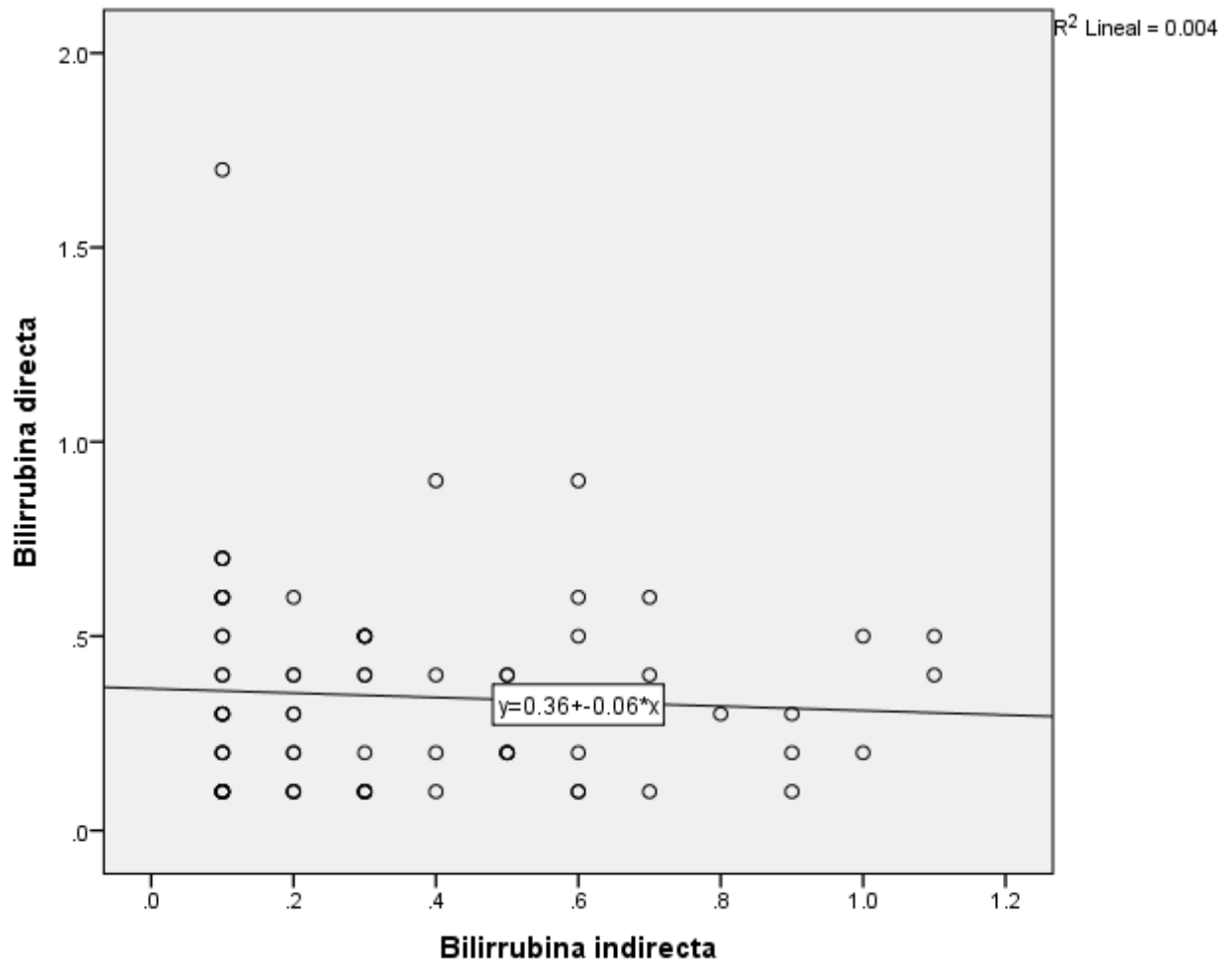
Correlación lineal entre los resultados de la FA y la GGT en los participantes en el estudio "Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015".



Fuente: Reporte de laboratorio

Gráfico 3

Correlación lineal entre los resultados de la ALT y la bilirrubina directa y la bilirrubina indirecta en los participantes en el estudio "Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015".

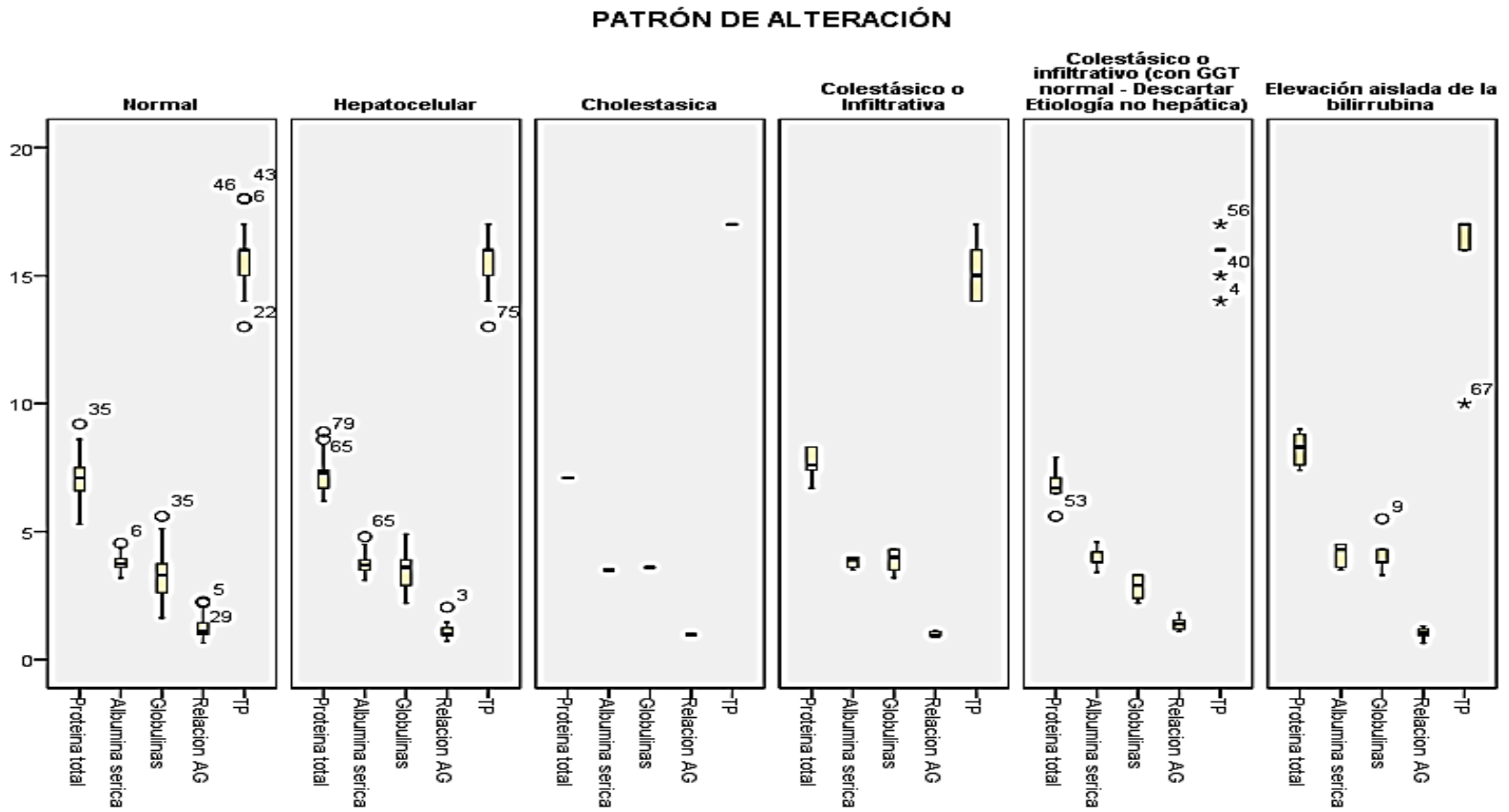


Fuente: Reporte de laboratorio



Gráfico 4

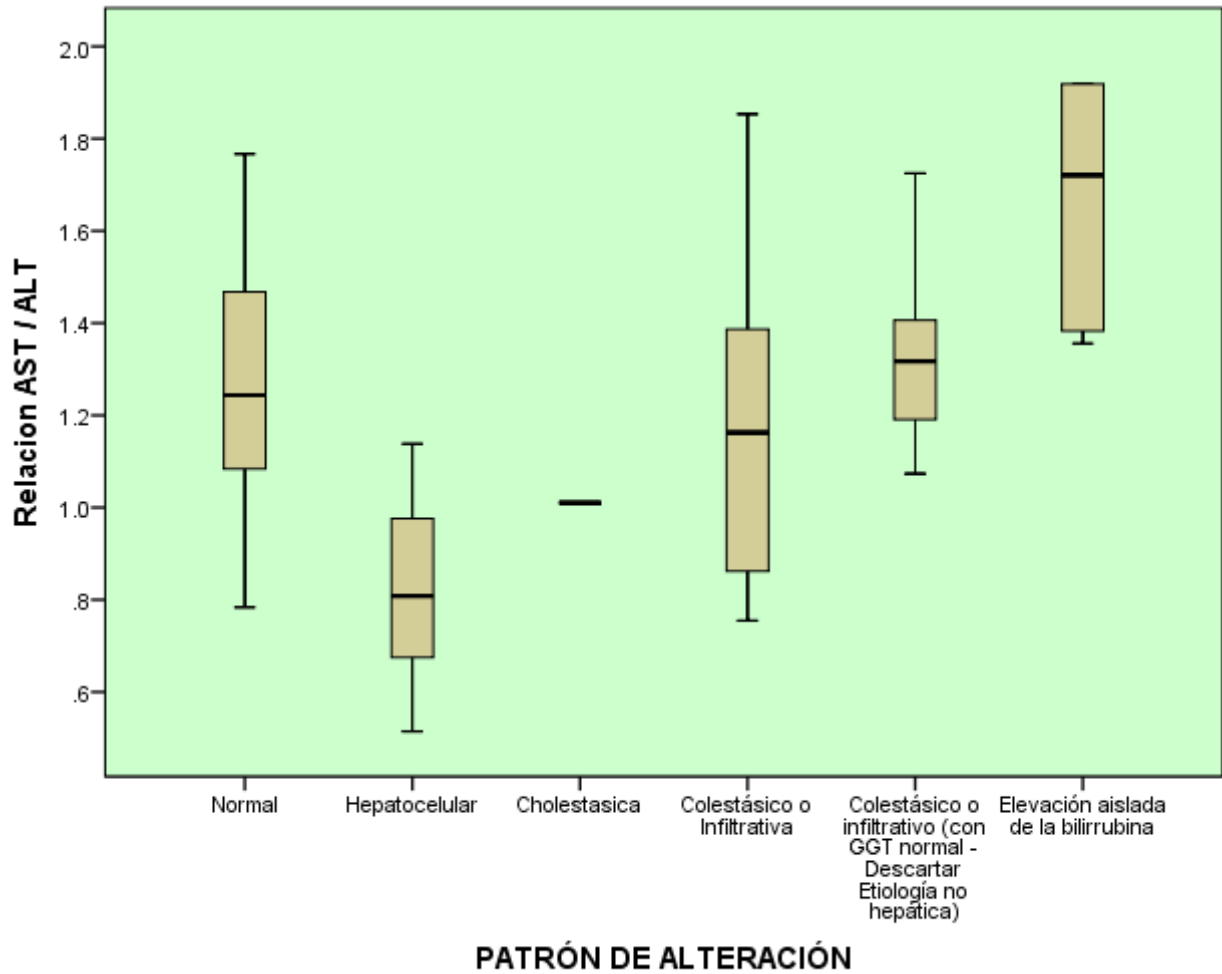
Correlación lineal entre los resultados de las proteínas totales, albúmina, globulinas y TP en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”.



Fuente: Reporte de laboratorio

Gráfico 5

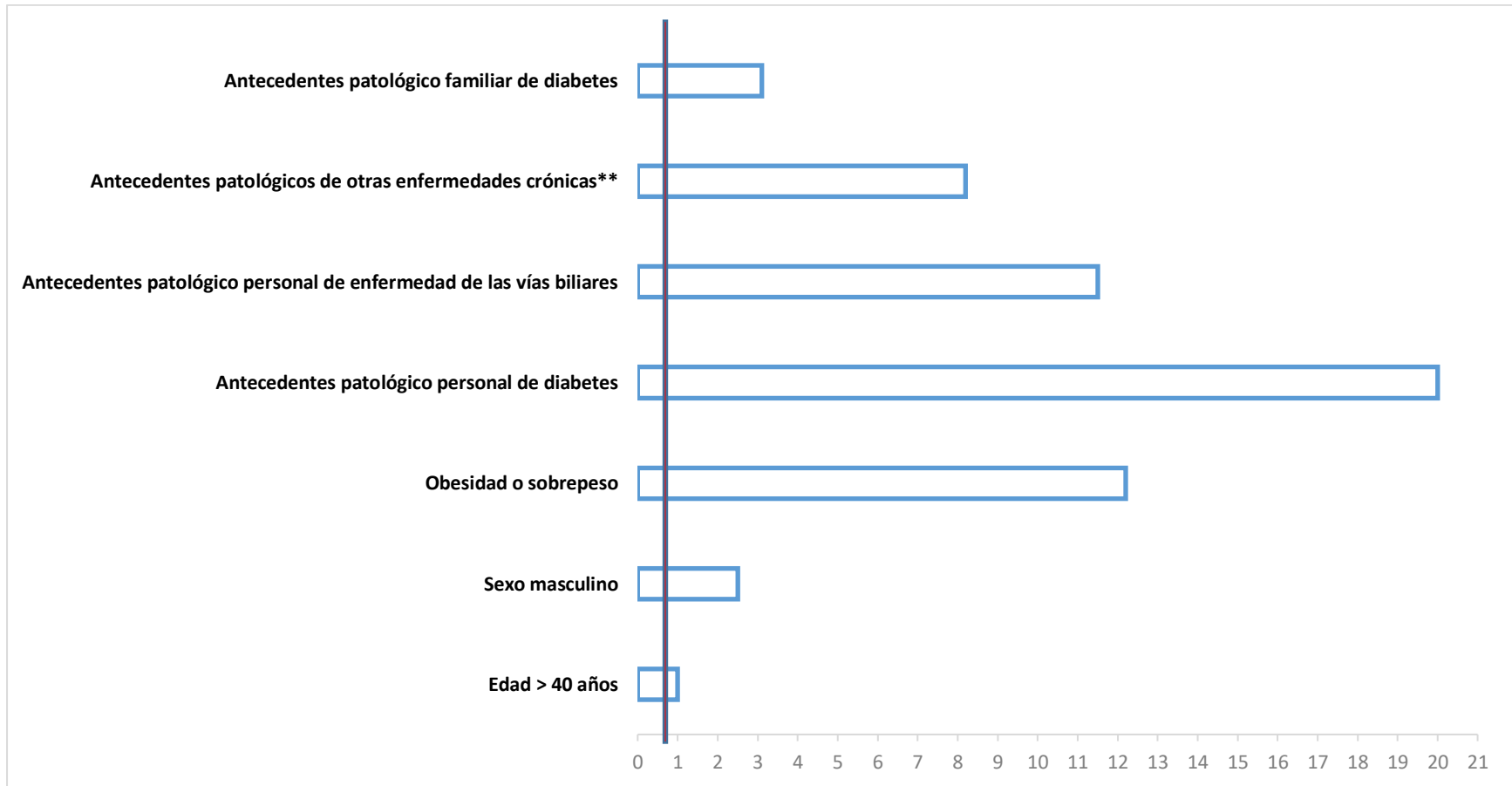
*Relación AST/ALT según tipo de patrón de alteración de las enzimas hepática en los participantes en el estudio "Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015".*



Fuente: Reporte de laboratorio

Gráfico 6

*Factores asociados a patrones alterados de las enzimas hepática en los participantes en el estudio “Alteración de patrones enzimáticos hepáticos y sus determinantes en trabajadores no docentes del Recinto Universitario Rubén Darío de la UNAN-Managua, 2015”.*



Fuente: Ficha de recolección – Entrevista / Reporte de laboratorio

