

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en  
pacientes ambulatorios diagnosticados con  
hipertensión arterial en los servicios de medicina  
general de EsSalud. Ayacucho, 2015.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

**Presentado por la:**

**Bach. BARBARAN VILCATOMA, Stephany Massiell**

**AYACUCHO - PERÚ**

**2015**

Tesis  
Far 426  
Bar  
Ej-1

**ACTO DE SUSTENTACION DE TESIS**

R. D. N° 303-FC de la S-UNSCH-2015

**Bach. Stephany Massiell BARBARAN VILCATOMA**

En la ciudad de Ayacucho a los 22 días del mes de diciembre de dos mil quince, a las cuatro de la tarde en el ambiente de la Escuela de Farmacia y Bioquímica se reunieron los miembros del jurado evaluador de la tesis titulada "**Niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho, 2015.**" Presentado por la Srta. Bach. en Farmacia y Bioquímica **Stephany Massiell BARBARAN VILCATOMA** quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica.

Verificada la documentación que ampara el presente acto académico, la presidenta invita a la sustentante a exponer su trabajo de investigación en el tiempo reglamentario.

Culminada la exposición, la presidenta del jurado evaluador invita a los miembros del jurado realizar las preguntas y observaciones que crean conveniente.

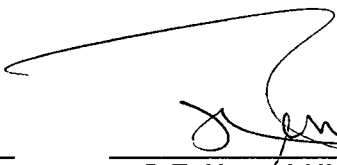
Acto seguido el presidente invita a la sustentante y al público en general a abandonar momentáneamente el auditorio para que los miembros del jurado puedan realizar la evaluación respectiva.

Miembros del jurado	Texto	Exposición	Rpta	Promedio
Dra. Roberta Brita ANAYA GONZALES	18	17	17	17
Blgo. Elbert HERMOZA VALDIVIA	18	18	18	18
Q.F. Hugo Roberto LUNA MOLERO	18	19	19	19
<b>Promedio Total</b>			<b>18</b>	

De la evaluación realizada la sustentante obtiene un promedio final de dieciocho (18.0).

Acto final la presidenta del jurado evaluador de la tesis en mención comunica a la sustentante la calificación de este trabajo de investigación que resulta ser aprobada siendo la seis y cuarto de la tarde, culmina el acto de sustentación firmado al pie del presente en señal de conformidad.

  
Blgo. Elbert HERMOZA VALDIVIA  
(Miembro)

  
Q.F. Hugo LUNA MOLERO  
(Miembro)

  
Dra. Biga. Brita ANAYA GONZALEZ  
(Presidente)

Ayacucho, 22 de diciembre de 2015

*A mis padres, Alfonso y Karim, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi *Alma Mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de excelentes profesionales al servicio de la sociedad, por haberme educado en su seno y dado las herramientas necesarias para mi desempeño profesional.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y en especial a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por sus enseñanzas durante mi formación profesional.

Al Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud" por su valiosa colaboración e interés en el desarrollo de esta investigación.

A mis padres, familiares y amigos por su apoyo completo e incondicional en la ejecución y culminación del presente trabajo.

A Dios por su inmenso amor y por todas sus bendiciones.

## ÍNDICE GENERAL

	PÁG.
ÍNDICE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	01
II. MARCO TEÓRICO	03
2.1. Antecedentes	03
2.2. Hígado (generalidades)	04
2.2.1 Funciones del hígado	05
2.3. Transaminasas	05
2.3.1. Localización y valores normales de transaminasas	06
2.3.2. Significancia clínica y elevación de las transaminasas	07
2.3.3 Alteraciones de las transaminasas por consumo de fármacos	08
2.4. Bilirrubina	09
2.4.1 Metabolismo de la bilirrubina	09
2.4.2. Valores normales de bilirrubina	10
2.4.3. Tipos de bilirrubina	10
2.4.4. Trastornos del metabolismo de la bilirrubina	11
2.4.5. Alteraciones en el metabolismo de los pigmentos de la bilirrubina	11
2.5. Hipertensión arterial (HTA)	12
2.5.1. Hipertensión arterial epidemiología	13
2.5.2. Clasificación de la hipertensión arterial	13
2.5.3. Prevención primaria y tratamiento no farmacológico	14
2.5.4. Tratamiento farmacológico	14
2.5.5. Tratamiento farmacológico en el Perú	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. Lugar de ejecución de la investigación	19
3.2. Población	19
3.3. Muestra	19
3.3.1. Determinación del tamaño de muestra	19
3.4. Criterio de inclusión	20
3.5. Criterio de exclusión	20
3.6. Diseño metodológico	20

3.6.1. Recolección y obtención de muestras biológicas	20
3.6.2. Cuantificación de transaminasa glutámica oxalacética (GOT)	21
3.6.3. Cuantificación de transaminasa glutámica pirúvica (GPT)	22
3.6.4. Cuantificación de bilirrubina	23
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	47

## ÍNDICE DE TABLAS

	PÁG.
TABLA 1. Distribución de niveles de transaminasa glutámica oxalacética normales y elevados según la terapia farmacológica	28
TABLA 2. Distribución de niveles de transaminasa glutámica pirúvica normales y elevados según la terapia farmacológica	29
TABLA 3. Distribución de niveles de bilirrubina total normales y elevados según la terapia farmacológica	30
TABLA 4. Distribución de niveles de bilirrubina directa normales y elevados según la terapia farmacológica	31
TABLA 5. Distribución de niveles de bilirrubina indirecta normales y elevados según la terapia farmacológica	32

## ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁG.
FIGURA 1. Porcentaje de personas con niveles de transaminasas normales y elevados	26
FIGURA 2. Porcentaje de personas con niveles de bilirrubina normales y elevados	27



## ÍNDICE DE ANEXOS

	PÁG.
ANEXO 1. Medicamentos y otras sustancias asociadas con elevación de transaminasas	48
ANEXO 2. Clasificación de la HTA de acuerdo al Comité Nacional Conjunto Americano en detección, evaluación y tratamiento de la HTA	49
ANEXO 3. Clasificación de la HTA según los criterios de la OMS	50
ANEXO 4. Clasificación de los fármacos antihipertensivos según su sitio primario o mecanismo de acción	51
ANEXO 5. Ficha de registros para la selección del paciente	52
ANEXO 6. Información para el paciente	53
ANEXO 7. Consentimiento informado	54
ANEXO 8. Captación del paciente con hipertensión arterial en el área de cartera de adulto del Hospital Nivel II Huamanga “EsSalud”, Ayacucho 2015	55
ANEXO 9. Recolección y obtención de la muestra biológica en el área de cartera de adulto del Hospital Nivel II Huamanga “EsSalud”, Ayacucho 2015	56
ANEXO 10. Centrifugación de la muestra biológica en el laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, Ayacucho 2015	57
ANEXO 11. Reactivos utilizados para la determinación de transaminasas y bilirrubina; y sus respectivas coloraciones	58
ANEXO 12. Equipos utilizados para la determinación de transaminasas y bilirrubina	59
ANEXO 13. Matriz de consistencia	60

## RESUMEN

Los análisis que constituyen las pruebas de la función hepática son una de las formas más frecuentes de estudiar el hígado y las eventuales enfermedades que lo afectan. Entre estas, las bilirrubinas y las transaminasas son las que dan mayor valor pronóstico y clínico de que existe un daño en el tejido hepático. El objetivo del trabajo fue evaluar los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina de pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial que acudieron al área de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud" durante los meses de setiembre a noviembre de 2015, mediante un estudio transeccional. El 34% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de transaminasas glutámico oxalacético (GOT) y el 66% presentaron niveles normales. El 26,1% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de transaminasas glutámico pirúvico (GPT) y el 73,9% niveles séricos normales. Se encontraron niveles séricos elevados de bilirrubina total en el 53,6%, de bilirrubina directa en el 15% y de bilirrubina indirecta en el 43,1%; los niveles séricos normales se presentaron en el 46,4%, 85% y 56,9% respectivamente. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de GPT, con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0,035$ ). Pero al confrontar los niveles de GOT, con el tratamiento farmacológico ( $p=0,466$ ), no se halló una relación estadísticamente significativa. Lo mismo sucedió al relacionar los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0,826$ ;  $p=0,695$  y  $p=0,280$  respectivamente). En consecuencia, está claro que los pacientes hipertensos están susceptibles a presentar alteraciones hepáticas.

**Palabras claves:** Hipertensión arterial, transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, bilirrubina.

## I. INTRODUCCIÓN

El hígado es la víscera más grande del cuerpo humano y ocupa un lugar central de su anatomía. Sus funciones son múltiples y diversas; es el órgano clave en el metabolismo y la eliminación de la mayor parte de los medicamentos y de los tóxicos.<sup>1</sup> Los análisis que constituyen las pruebas de la función hepática son una de las formas más frecuentes de estudiar el hígado y las eventuales enfermedades que lo afectan. Entre estas, las bilirrubinas y las transaminasas son las que dan mayor valor pronóstico y clínico de que existe un daño en el tejido hepático.<sup>2</sup>

Las reacciones de transaminación son de las más importantes reacciones metabólicas de la materia viva, porque son reacciones por medio de las cuales los aminoácidos se forman a partir de otros materiales orgánicos. La transaminasa glutámico oxalacético (GOT), y la transaminasa glutámico pirúvico (GPT) se encuentran ampliamente distribuidas en las células, ambas transaminasas son vertidas a la sangre cuando se lesiona la membrana celular, pero no siempre se requiere la necrosis del hepatocito para su liberación, cualquier tipo de daño celular puede ocasionar elevaciones modestas de las transaminasas.<sup>3</sup> En cambio la bilirrubina es un producto de descomposición de la hemoglobina;<sup>4</sup> las que comprende un proceso que consta de etapas sucesivas; la presencia de alteraciones del metabolismo de la bilirrubina en cualquiera de estas etapas puede provocar hiperbilirrubinemia.<sup>2,5</sup>

En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico de atención primaria, al que acuden con frecuencia pacientes tratados

con varios fármacos que presentan, muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática.<sup>6</sup> La administración de medicamentos constituye una fuente de variabilidad analítica que debe tenerse en cuenta en la realización de análisis clínicos, aunque es un efecto que puede pasar inadvertido, ya que las pruebas de laboratorio se solicitan con frecuencia sin tener en cuenta la administración de los medicamentos causantes de dicha variabilidad.<sup>7</sup> Por lo expuesto está claro que los pacientes hipertensos están susceptibles a estas alteraciones hepáticas debido a que entre el 19% y el 47% de los pacientes requieren dos o más medicamentos para poder controlar las cifras de presión arterial.<sup>4</sup>

En este sentido el objetivo del presente trabajo es evaluar los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial; para lo cual se plantea los siguientes objetivos específicos: a) Determinar los niveles de transaminasa glutámico oxalacético b) Determinar los niveles de transaminasa glutámico pirúvico y c) Determinar los niveles de bilirrubina sérica directa, indirecta y total en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

El hígado es un órgano muy complejo funcionalmente. La mayoría de las denominadas pruebas de función hepática no son tales, sino elementos para valorar el tipo y el grado de un daño hepático que no tiene por qué tener una repercusión inmediata o global. Las causas de la hipertransaminasemia varían dependiendo de la población estudiada. Un estudio extenso realizado entre donadores de sangre de la Fuerza Aérea Norteamericana mostró que, de entre 19877 donadores voluntarios, 99 (0,5%) tuvieron elevación de los niveles de aminotransferasas. Dentro de las causas de la hipertransaminasemia en 12 de esos 99 donadores se encontraron las siguientes alteraciones: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis autoinmune, coledocitis y apendicitis aguda en orden decreciente.<sup>8</sup> En un estudio prospectivo que incluyó la realización de biopsia hepática a 81 pacientes con alteraciones crónicas de las pruebas de funcionamiento hepático sin causa aparente, documentaron 41 casos de esteatosis, 26 de esteatohepatitis, 4 con fibrosis y 2 con cirrosis hepática, además de 8 biopsias normales.<sup>9</sup>

En un estudio escandinavo se incluyó a 151 pacientes con hipertransaminasemia leve a moderada persistente por más de 6 meses y referidos a un centro académico, se documentaron las siguientes causas: esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica en 42%, hepatitis C crónica en 15,3%, hepatopatía alcohólica 8%, hepatitis autoinmune 1,3%, cirrosis biliar primaria en 1,3%, deficiencia de alfa-1 antitripsina en 0,7% y hepatitis de origen desconocido en 24%.<sup>10</sup>

La evaluación de transaminasa en personas aparentemente sanas también depende de la edad, sexo, talla, peso, de las condiciones sociales, políticas, económicas y demográficas, como se plasma en un trabajo de investigación realizado en personas de 23 a 42 años de las Parroquias Urbanas de la Ciudad de Cuenca, donde tuvieron como objetivo establecer los valores promedios de GOT y GPT obteniendo a un valor promedio de GOT de  $5,6 \pm 0,07$  U/L, y un valor promedio de GPT de  $6,2 \pm 0,0893$  U/L.<sup>11</sup> Por otro lado, en un trabajo de tesis "Hallazgos anormales de la función hepática en pilotos", se demostró que de un total de 84 pilotos masculinos, con edad promedio de 32 años, el 63% tenían un IMC superior a 25 calificado como sobrepeso, el 17,8% con hiperbilirrubinemia con igual frecuencia del tipo indirecta y directa; el 22,6% con hipertransaminemia, los antecedentes de tabaquismo en un 35,7%, alcoholismo 8,3% y exposición a tóxicos como Jet A-1 el 1,19%.<sup>2</sup>

En nuestra localidad también existen estudios realizados sobre determinación de valores de transaminasas (GOT y GPT), fosfatasa alcalina y bilirrubina en pacientes con reacción adversa a medicamentos en el servicio de traumatología y ortopedia, los resultados de grupo RAM mostraron alteraciones en los niveles de GPT y GOT los análisis de fosfatasa alcalina y bilirrubina (total, directa e indirecta) no existe diferencia significativa;<sup>12</sup> en otro estudio evaluaron la concentración sérica de bilirrubina total, transaminasas glutámico oxalacético y glutámico pirúvico en gestantes.<sup>13</sup>

La HTA es una enfermedad muy frecuente en la población, en un estudio realizado en nuestro país la prevalencia estimada de HTA es de 23,7% (varones 13,4% y mujeres 10,3%); no obstante más de la mitad de la población no sabe que es hipertenso y, de quienes reciben tratamiento, solo 45,1% está compensado; la gran mayoría recibe tratamiento con los inhibidores específicos de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA); es de suponer por ello, que una gran masa de hipertensos no están detectados, muchos no tratados y similar cuantía no controlados.<sup>14</sup>

## **2.2. Hígado (generalidades)**

El hígado es una glándula impar asimétrica, la más grande del cuerpo, situada en la parte superior derecha del abdomen, debajo del diafragma, pesa aproximadamente 1500 g. Se divide en cuatro lóbulos, los cuales a su vez están compuestos por otros múltiples lóbulos que contienen los hepatocitos, o células

hepáticas activas. Presentan un abundante suministro sanguíneo: cerca de 1 litro  $\frac{1}{2}$  fluyen a través de este órgano cada minuto. Recibe sangre rica en oxígeno a través de la arteria hepática. La vena porta lleva hasta el hígado sangre que contiene nutrientes, toxinas y otras sustancias absorbidas en los intestinos. El hígado filtra esta sangre y después la envía al corazón mediante la vena hepática.<sup>15</sup>

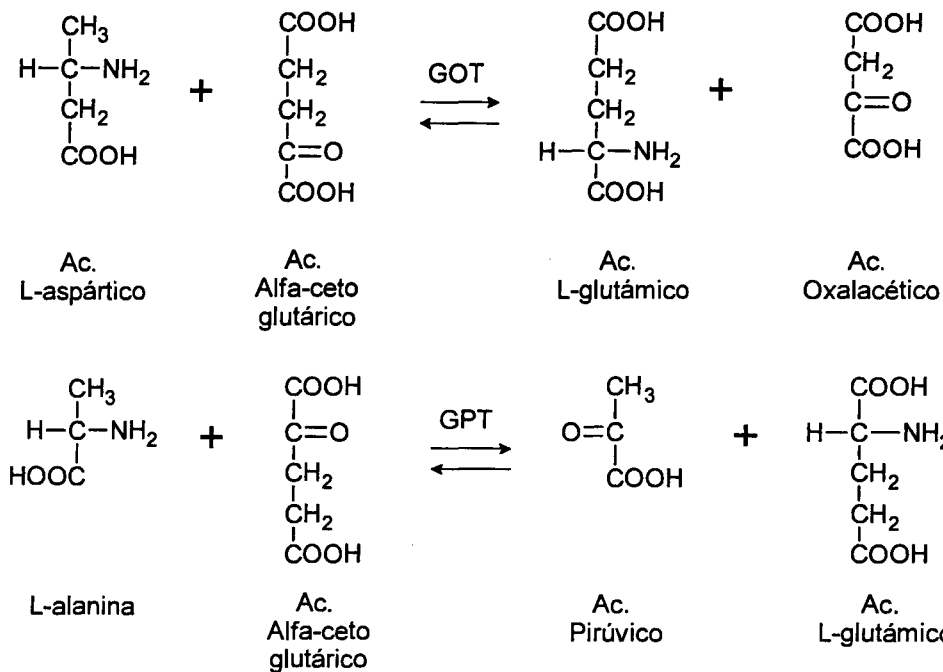
Debido a que el hígado es tan complejo, es susceptible a una amplia variedad de trastornos, algunos causados por exceso de alcohol o medicamentos, otros por infecciones como la hepatitis vírica, el cáncer, y otros trastornos metabólicos. Pero el hígado también es resistente, tiene una notable capacidad para regenerarse después de una lesión o inflamación.<sup>16</sup>

### **2.2.1 Funciones del Hígado**

El hígado es uno de los órganos más importantes en cuanto a la actividad metabólica que se desarrollan en el organismo, entre sus innumerables funciones destacan: almacenamiento del glucógeno; síntesis de ácidos grasos y conversión de cetonas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípido; síntesis de proteínas plasmáticas, conversión y desaminación de ácidos y formación de urea; síntesis liberación y degradación de factores de coagulación; catabolismo y excreción de hormonas; detoxificación de sustancias endógenas (bilirrubina), bacterias, subproductos y sustancias exógenas (fármacos); formación de bilis; mantenimiento del balance hidroelectrico; barrera defensiva por células SER.<sup>17,18</sup>

### **2.3. Transaminasas**

La degradación de los principales aminoácidos empieza con la separación del grupo  $\alpha$ -amino. Las aminotransferasas, principalmente denominadas transaminasas, catalizan esta reacción completamente reversible. El aceptor principal del grupo amino es el  $\alpha$ -oxoglutarato. Con ello se forman un ácido  $\alpha$ -oxocarboxílico y glutamato.<sup>19</sup> Desde el punto de vista clínico, son de importancia la transaminasa glutámico oxalacético (GOT) y glutámico pirúvico (GPT) que catalizan los siguientes sistemas:<sup>20</sup>



Las transaminasas constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular. Por lo cual estas enzimas son importantes en la producción de varios aminoácidos, y su medición en sangre se utiliza para diagnosticar y rastrear muchas enfermedades, y en especial para evidenciar la presencia de daño hepático. Un valor elevado de las transaminasas suele ser indicativo de daño en el hígado.<sup>21</sup>

### 2.3.1. Localización y valores normales de transaminasas

En el hígado se producen múltiples funciones de transaminación pero las únicas con valor clínico son dos: aspartato amino transferasa o transaminasa glutámico-oxalacético (AST o GOT), alanina amino transferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (ALT o GPT).<sup>17</sup>

La GPT es más específica de daño hepático que la GOT, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la GOT, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos.<sup>17, 22, 23</sup>

Las concentraciones séricas normales de GOT y GPT son proporcionales al índice de masa corporal, aunque estos valores pueden diferir de acuerdo al laboratorio;<sup>24</sup> Human Lab, menciona los siguientes valores en suero o plasma (a 37°C)<sup>25,26</sup>:



	Hombres	Mujeres
GPT	Hasta 42 U/L	Hasta 32 U/L
GOT	Hasta 37 U/L	Hasta 31 U/L

### 2.3.2. Significancia clínica y elevación de las transaminasas

La elevación anormal de las transaminasas se define como valores superiores al rango de normalidad que habitualmente se considera de 30 a 40 U/L, aunque estos rangos pueden diferir de acuerdo al laboratorio. Los límites de normalidad también pueden variar con relación a factores como raza, sexo y edad. Por ello se recomienda utilizar diferentes límites superiores del rango de referencia para ambos sexos de GOT y GPT (son significativamente mayores en hombres que en mujeres) y edad, concretamente en niños y mayores de 60 años.<sup>27</sup>

Cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones séricas ligeras de transaminasas, valores de hasta 300U/L son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier trastorno hepático. Las elevaciones intensas por encima de 1000 U/L se producen casi exclusivamente en los trastornos asociados a lesión hepatocelular extensa, como hepatitis viral, lesión hepática isquémica o lesiones inducidas por fármacos o toxinas.<sup>27</sup>

Las transaminasas se liberan hacia la sangre en grandes cantidades cuando hay daño a la membrana del hepatocito o de las demás de las células que las contienen, lo que aumentan su permeabilidad. La necrosis del hepatocito no es un requisito para la liberación de las transaminasas por lo que la correlación entre el nivel de las transaminasas y el daño del grado hepatocelular es baja.<sup>28</sup>

La causa más importante del aumento de la GPT sérica es la enfermedad hepática, bien debida a una lisis de los hepatocitos o a una alteración transitoria de la permeabilidad de la membrana. La enfermedad hepática es también una causa frecuente del aumento de GOT sérica.<sup>29</sup>

La razón más frecuente para solicitar determinación de GOT y GPT, es la de confirmar un padecimiento hepatocelular. Las causas de incremento de GOT en el plasma comprenden<sup>22</sup>:

- Hepatitis viral aguda
- Infarto agudo de miocardio

- Cirrosis activa de hígado
- Mononucleosis infecciosa
- Necrosis hepatotóxica por tetracloruro de carbono
- Carcinoma metastásico de hígado
- Traumatismo del músculo esquelético
- Dermatomiositis
- Anemia hemolítica aguda
- Quemadura intensa con daño epidérmico extenso

Las causas de elevación de GPT en plasma incluyen<sup>22</sup>:

- Hepatitis viral aguda
- Necrosis de músculo esquelético o de riñón
- Mononucleosis infecciosa
- Daño hepatotóxico por tetracloruro de carbono
- Aumento moderado por administración de medicamentos hepatotóxicos como: metotrexate, clorpromacina, salicilatos y alopurinol, entre otros.

El hígado es la fuente más abundante de ambas enzimas, por lo que, cualquier daño en parénquima hepático, como ocurre en padecimientos neoplásicos, inflamatorios o en lesiones degenerativas, ocasiona una elevación de estas enzimas.<sup>22</sup>

### **2.3.3. Alteraciones de transaminasas por consumo de fármacos**

Prácticamente cualquier medicamento puede causar elevación de los niveles de enzimas hepáticas en el suero, por lo que en el paciente asintomático con hipertransaminasemia debe realizarse un interrogatorio cuidadoso sobre el consumo de medicamentos, sustancias tóxicas y aun productos naturistas aparentemente inocuos (Anexo 1). Dentro de las causas más comunes se encuentran los anti-inflamatorios no esteroideos, antibióticos, anticonvulsivantes, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, antituberculosos y otros. Si existe la sospecha de hepatitis por fármacos, previa evaluación del riesgo-beneficio, puede suspenderse el fármaco en cuestión y valorar la necesidad de utilizar medicamentos alternativos para continuar el tratamiento previo.<sup>28</sup>

## 2.4. Bilirrubina

La bilirrubina es un tetrapirrol producto final de la degradación del hem en su mayor parte (70-80%) de los eritrocitos senescentes y en menor proporción se origina de la destrucción prematura de los eritrocitos neoformados en la médula ósea o en circulación. El resto, 20-30%, se forma de la degradación de hemoproteínas en el hígado como las catalasas y citocromo. Esta degradación del hem en bilirrubina se produce en dos pasos: en el sistema reticuloendotelial el hem pasa a biliverdina por acción de la hem oxidasa y este a bilirrubina por medio de la enzima biliverdina reductasa. La bilirrubina, en su estado inicial es un compuesto liposoluble y no conjugado y potencialmente tóxico, circula en plasma unido a albúmina y su eliminación requiere la conversión por el hígado a conjugados hidrosolubles a través de la glucuroniltransferasa y su posterior secreción hacia la bilis. En el intestino, parte de la bilirrubina puede convertirse nuevamente a su forma no conjugada por las glucoronidasa y ser reabsorbida a este nivel.<sup>30</sup>

Antes de ser conjugada es llamada "bilirrubina indirecta"; posteriormente en el hígado la bilirrubina es conjugada con el ácido glucorónico, lo que origina la llamada bilirrubina conjugada o también llamada "directa", la cual es soluble, no tóxica y se excreta fácilmente a través de la bilis.<sup>21</sup>

Se calcula que 1 g de hemoglobina rinde 35 mg de bilirrubina. La formación diaria de bilirrubina en el ser humano adulto es aproximadamente de 250-350 mg.<sup>5</sup>

### 2.4.1. Metabolismo de la bilirrubina<sup>2,5</sup>

El principal objetivo del metabolismo de la bilirrubina es conseguir que ésta sea hidrosoluble, proceso que consta de cinco etapas:

- a. **Formación:** diariamente se forman 250-350 mg de bilirrubina, de los cuales del 70 al 80% procede de la degradación de hematíes senescentes. El 20-30% restante, procede de otros grupos hem localizados principalmente en la médula ósea y el hígado. El grupo hem de la Hb se degrada a Fe y biliverdina (producto intermediario) por acción de la enzima hem-oxigenasa. La biliverdina se convierte, por acción de la enzima biliverdina reductasa en bilirrubina, estas

reacciones se llevan a cabo principalmente en las células del sistema reticuloendotelial (mononuclear-fagocítico).

- b. **Transporte plasmático:** La bilirrubina no es hidrosoluble (debido a la presencia de puentes de hidrógeno en su estructura interna) por ello para poder circular en el plasma (bilirrubina no conjugada) debe unirse a la albúmina. Esta unión con albúmina se debilita en determinadas circunstancias (por ej. acidosis) y cuando la bilirrubina debe competir con otras sustancias (ciertos salicilatos) por los lugares de unión.
- c. **Captación hepática:** Aunque no se ha podido conocer muy bien los detalles de la captación hepática de la bilirrubina ni se ha podido determinar el papel que desempeñan las proteínas de unión intracelulares (por ej. la ligandina o la proteína Y), la observación experimental ha demostrado que dicha captación es rápida, que es muy probable que se produzca por un mecanismo activo, y que no implica la captación de la bilirrubina fijada a la albúmina sérica.
- d. **Conjugación:** La bilirrubina libre es conjugada, dentro de los hepatocitos, con dos moléculas de ácido glucurónico formando el diglucoronido de bilirrubina o bilirrubina conjugada (de reacción directa con el diazoreactivo de Erlinch), reacción catalizada por la enzima glucoronil-transferasa microsomal. La bilirrubina conjugada es hidrosoluble.
- e. **Excreción biliar:** La bilirrubina conjugada se secreta hacia los canalículos biliares junto con otros componentes de la bilis.

La presencia de alteraciones en cualquiera de los cinco pasos del metabolismo de la bilirrubina puede provocar hiperbilirrubinemia.

#### **2.4.2. Valores normales de la bilirrubina<sup>31</sup>**

Los valores de referencia de bilirrubina en suero y/o plasma son los siguientes:

Bilirrubina directa: hasta 2mg/L

Bilirrubina total e indirecta: hasta 10mg/L

#### **2.4.3. Tipos de bilirrubina**

##### **2.4.3.1. Bilirrubina de acción indirecta**

También llamada pre hepática o no conjugada es un producto no polar, y por tanto, puede reaccionar con el diazorreactivo (solo en presencia de un agente

alcohol), en el cual tanto ella como el diazorreactivo son solubles. La naturaleza no polar de la bilirrubina no conjugada es también la base de que no se demuestra la bilirrubina indirecta en la orina en cantidades no superiores a indicios. La bilirrubina no conjugada está tan firmemente unida a la albúmina que no se puede filtrar en el glomérulo, y no se conoce que haya secreción tubular de bilirrubina. Por esta razón, la bilirrubina conjugada no se excreta por la orina.<sup>23</sup>

#### **2.4.3.2. Bilirrubina de acción directa**

También llamada post-hepática o conjugada, es un compuesto polar, por tanto, es soluble en solución de agua reaccionando con el diazorreactivo "directamente" y es capaz de aparecer en la orina cuando los niveles en la sangre están aumentadas. La bilirrubina conjugada, está unida al ácido glucurónico.<sup>23</sup>

#### **2.4.4. Trastornos del metabolismo de la bilirrubina**

La Hiperbilirrubinemia no conjugada se produce ya sea por aumento en la producción como hemólisis, eritropoyesis ineficaz, reabsorción de hematomas, transfusiones masivas, así como, por la captación disminuida producida por fármacos como la rifampicina entre otras. Enfermedades hereditarias como el Síndrome de Gilbert donde predomina una alteración de la conjugación de la bilirrubina por disminución de la actividad de la bilirrubina UDP glucuronil transferasa y el Síndrome de Crigler Najjar donde la actividad de la bilirrubina UGT-1 (gen de la bilirrubina) puede estar ausente (los pacientes mueren por Kernicterus en el periodo neonatal) o sustancialmente disminuida, (estos pacientes sobreviven hasta la edad adulta sin trastornos neurológicos) son el ejemplo frecuente del trastorno metabólico de la bilirrubina. Producen también hiperbilirrubinemia conjugada otros trastornos hereditarios como el Síndrome de Dubin-Johnson y el Síndrome de Rotor donde la bilirrubina directa está aumentada pero el resto de las pruebas de función hepática son normales.<sup>30</sup>

#### **2.4.5. Alteraciones en el metabolismo de los pigmentos biliares<sup>5</sup>**

La bilirrubina normal del adulto y del niño mayor es menor de 1 mg/dL. Cuando la cifra de bilirrubina en la sangre excede de 1 mg/dL, existe hiperbilirrubinemia. La bilirrubina se acumula en sangre, y cuando alcanza una cierta concentración difunde a los tejidos. Este signo se denomina ictericia y se evidencia por la

coloración amarilla en piel y mucosas, manifestación clínica muy común. La hiperbilirrubinemia puede deberse a una producción excesiva de este pigmento o a una deficiencia en su excreción y se observa en numerosas enfermedades, que van desde la hepatitis viral hasta cáncer de páncreas.

La ictericia en los adultos aparece con valores de bilirrubina mayores de 2 mg/dL. Para que un recién nacido esté icterico la bilirrubina debe ser mayor de 7 mg/dL. Más del 50% de todos los recién nacidos y un porcentaje más alto de prematuros desarrollan ictericia. Más del 5% de los recién nacidos a término normales presentan valores de bilirrubina mayores de 13 mg/dl.

La hiperbilirrubinemia puede deberse a la producción excesiva de bilirrubina que el hígado normal puede excretar o puede resultar de la insuficiencia del hígado dañado para excretar la bilirrubina producida en cantidades normales. La obstrucción de conductos excretorios del hígado, también causará hiperbilirrubinemia.

## **2.5. Hipertensión arterial (HTA)**

La presión arterial es una medición de la fuerza ejercida contra las paredes de las arterias, a medida que el corazón bombea sangre a través del cuerpo, hipertensión es otro término empleado para describir la presión arterial alta.<sup>32</sup>

La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales;<sup>33</sup> es una enfermedad controlable, de etiología múltiple, que disminuye la calidad y la expectativa de vida.<sup>34</sup>

Tanto el Séptimo Informe del Joint National Committee (JNCVII) de 2003 como el Informe de la OMS del mismo año consideran como límites de la normalidad una Presión Arterial Sistólica (PAS) de 140 mmHg o superior y/o una Presión Arterial Diastólica (PAD) de 90 mmHg o superior, en personas no tratadas con fármacos antihipertensivos.<sup>33</sup>

La HTA es un síndrome que incluye no solo la elevación de las cifras de la presión arterial, sino los factores de riesgo cardiovascular modificables o prevenibles y no modificables; los primeros abarcan los metabólicos (dislipidemia, diabetes y obesidad), los hábitos (consumo de cigarrillo, sedentarismo, dieta, estrés) y, actualmente, se considera la hipertrofia ventricular izquierda; los segundos (edad, género, grupo étnico, herencia). La hipertensión es una enfermedad silenciosa, lentamente progresiva, que se presenta en todas

las edades con preferencia en personas entre los 30 y 50 años, por lo general asintomática que después de 10 a 20 años ocasiona daños significativos en órgano blanco.<sup>35</sup>

### **2.5.1. Hipertensión arterial epidemiología**

La Hipertensión Arterial (HTA) está distribuida en todas las regiones del mundo, atendiendo a múltiples factores de índole económico, social, cultural, ambiental y étnicos. La prevalencia ha estado en aumento, asociada a patrones alimentarios inadecuados, disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales relacionados con hábitos tóxicos. Las tendencias mundiales al incremento de la expectativa de vida en la mayoría de los países, ha propiciado que una gran cantidad de personas transite hacia el envejecimiento. En la mayoría de los países la prevalencia se encuentra entre un 15% y el 30%. La frecuencia de HTA aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50% de la población padece de HTA. En muchos países es la causa más frecuente de consulta médica y de mayor demanda de uso de medicamentos.<sup>36</sup>

La prevalencia estimada en nuestro país es de 23,7% (varones 13,4% y mujeres 10,3%); no obstante más de la mitad de la población no sabe que es hipertenso y, de quienes reciben tratamiento, solo 45,1% está compensado; la gran mayoría recibe tratamiento con los inhibidores específicos de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) I; es de suponer por ello, que una gran masa de hipertensos no están detectados, muchos no tratados y similar cuantía no controlados.<sup>14</sup>

### **2.5.2. Clasificación de la hipertensión arterial**

De acuerdo a informes por parte del Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA, agrupó en 1993 la HTA en cuatro niveles o categorías tomando en consideración tanto la PAD como la PAS<sup>37</sup> (Anexo 2). Mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue tres categorías: ligera, moderada y severa, (Anexo 3).<sup>38</sup>

Desde el punto de vista etiopatogénico también se puede clasificar la HTA en dos grandes grupos: una hipertensión esencial, que engloba el 90-95% de todos los pacientes, y en la que no se llega a encontrar una causa, y otra denominada HTA secundaria, que representa el 5-10% y en la que sí podemos determinarla; a menor edad, mayor probabilidad de que la HTA sea secundaria.<sup>33</sup>

### **2.5.3. Prevención primaria y tratamiento no farmacológico**

La hipertensión arterial remite una gran importancia en la población actual, ya que es uno de los factores más importantes implicado en el desarrollo de la patología cardiovascular, siendo ésta de una elevada morbimortalidad. La prevención de la HTA es la medida más importante, universal y menos costosa<sup>(36)</sup>. Las medidas no farmacológicas son aplicables a la población general, como prevención primaria, y a población hipertensa como parte inicial y fundamental del tratamiento. Estas incluyen<sup>39, 40</sup>:

- Mantener un índice de masa corporal adecuado.
- Limitar la ingesta de alcohol
- Moderar el consumo de sal en la dieta, especialmente en ancianos y diabéticos.
- Alto consumo de fruta y verduras frescas, de alto contenido en potasio.
- Mantener ingesta adecuada de magnesio y calcio.
- Control de las dislipidemias.
- Suprimir el tabaco.
- Control del estrés.

### **2.5.4. Tratamiento farmacológico**

El debate sobre qué grupo de fármacos ha de considerarse como primera elección no debe restar atención a dos hechos trascendentales en el tratamiento antihipertensivo. Por un lado, el beneficio del tratamiento se asocia fundamentalmente con el descenso de la presión arterial (PA) y, por otro, que para conseguir una reducción adecuada de la PA es necesaria la asociación de más de un fármaco antihipertensivo en la mayoría de los pacientes.<sup>41</sup>

Con frecuencia es preferible añadir una dosis baja de un segundo fármaco antes de aumentar las dosis del antihipertensivo inicial. El uso de combinaciones sinérgicas optimiza la eficacia antihipertensiva y, al evitar la utilización de dosis altas, reduce la incidencia de efectos secundarios.<sup>41</sup>

Los fármacos disminuyen la presión mediante efectos sobre la resistencia periférica, el gasto cardiaco o ambos. Este último puede reducirse por medio de medicamentos que inhiben la contractilidad miocárdica o disminuyen la presión de llenado ventricular. En la mayor parte de los pacientes, el fármaco inicial debe



administrarse a bajas dosis, aumentándolas gradualmente hasta la dosis máxima recomendable, de acuerdo con la respuesta clínica del enfermo.<sup>42</sup>

#### 2.5.4.1. Clasificación de los antihipertensivos

Los antihipertensivos pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción (Anexo 4). Para el tratamiento de la HTA, existen los siguientes grupos terapéuticos<sup>42</sup>:

- **Diuréticos:** los diuréticos reducen la PA con efectividad comparable a la de otros antihipertensivos. Sus principales ventajas son la eficacia y el bajo costo, el efecto sinérgico cuando son combinados con otros agentes antihipertensivos y la particularidad de contrarrestar la retención de sal y líquidos que causan algunos otros agentes. El efecto sobre la PAS resulta preponderante en poblaciones particulares como los ancianos. Desde el punto de vista conceptual, una tiazida (TZ) es de elección habitual, generalmente en combinación con otros agentes antihipertensivos. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento con diuréticos son las alteraciones hidroelectrolíticas como la hipopotasemia y las alteraciones metabólicas como la hipercolesterolemia, la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la hiperuricemia, las cuales solo se desarrollan luego de un tratamiento prolongado. Pueden producir disfunción sexual.<sup>34</sup> Con las dosis recomendadas en la actualidad (12,5-25 mg/día) la incidencia de efectos secundarios es pequeña.<sup>41</sup>
- **Betabloqueantes:** son drogas útiles por sus propiedades antiarrítmicas, antiisquémicas y antihipertensivas. Más recientemente, algunos fármacos dentro de este grupo demostraron que son capaces de reducir la mortalidad y las internaciones por insuficiencia cardíaca. Farmacológicamente, pueden clasificarse en no selectivos, que bloquean competitivamente los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (propranolol) y selectivos, con mayor afinidad por los  $\beta_1$ , llamados habitualmente cardioselectivos (atenolol, metoprolol). Esta selectividad disminuye cuando se usan en dosis altas. Algunos betabloqueantes pueden además inducir vasodilatación, ya sea por bloqueo del receptor  $\alpha$  (carvedilol, labetalol), por agonismo parcial al receptor  $\beta_2$  (celiprololpindolol), o por mecanismos independientes (nebivolol). Los

efectos adversos más frecuentes con betabloqueantes son astenia, adinamia, broncoespasmo (betabloqueantes no selectivos), disfunción sexual, frialdad de miembros inferiores y trastornos del sueño.<sup>34</sup>

- **Calcioantagonistas:** son una de las drogas de primera línea en el tratamiento de la HTA. Desde el punto de vista químico, farmacológico y terapéutico, constituyen un grupo heterogéneo comprendido en dos subclases principales: Dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, nitrendipina, felodipina, lercanidipina) y no dihidropiridínicos (fenilalkilaminas: verapamilo; benzotiazepinas: diltiazem). Los efectos adversos más comunes son cefalea, taquicardia, rubor facial y edema maleolar y constipación con el verapamilo.<sup>34</sup>
- **Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina:** Los IECA son fármacos seguros y ofrecen una prevención cardiovascular primaria similar a los fármacos clásicos en el paciente hipertenso y probablemente superior en casos con HTA y diabetes y en pacientes hipertensos de edad avanzada. Los IECA ofrecen una nefroprotección especial al ser eficaces en la prevención primaria, secundaria y terciaria de la nefropatía diabética. Los IECA asociados a un diurético, han confirmado la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular. El efecto secundario más frecuente de los IECA es la tos, que en muchas ocasiones obliga a suspender el tratamiento.<sup>41</sup>
- **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** Los ARAlI tienen muchas características comunes con los IECA, radicando la principal diferencia en una mejor tolerabilidad;<sup>41</sup> incluyen al losartán, valsartán, irbesartán, bloquean de forma competitiva y selectiva los receptores AT1 (inhibiendo la acción de la angiotensina II).<sup>42</sup>
- **Alfabloqueantes:** Las indicaciones clásicas del tratamiento antihipertensivo con alfabloqueantes son las asociaciones de HTA con hipertrofia benigna de próstata y de HTA con dislipidemia.<sup>41</sup>
- **Otros fármacos antihipertensivos:** En la actualidad se dispone de varios fármacos de acción central. Entre los más antiguos figuran la clonidina y la alfametildopa. Esta última sustancia sigue siendo el tratamiento de elección para la HTA en el embarazo. En los últimos

años se ha incorporado al uso clínico un estimulador de los receptores imidazolínicos, la moxonidina, que presenta una mejor tolerabilidad. Los fármacos vasodilatadores arteriales clásicos, hidralacina y minoxidil, siguen disponibles y son útiles en asociaciones múltiples. El minoxidil es una de las sustancias antihipertensivas más potentes asociado a diuréticos y betabloqueantes, aunque tiene muchos efectos secundarios como retención hidrosalina, taquicardia e hipertricosis.<sup>41</sup>

#### **2.5.4.2. Asociación de antihipertensivos con aspirina**

La indicación de profilaxis antiagregante debe ser tomada después de una cuidadosa evaluación del balance entre el riesgo trombótico y el riesgo de hemorragia gastrointestinal e intracraneal. La HTA aumenta el riesgo de sangrado intracraneal, en especial cuando el control de la PA es subóptimo o cuando el paciente discontinúa la medicación antihipertensiva. Se recomienda un control adecuado de la PA cuando se indica aspirina (AAS) a pacientes hipertensos.<sup>34</sup>

#### **2.5.5. Tratamiento farmacológico en el Perú**

La prevalencia de HTA en el Perú ha aumentado de 23,7% a 27,3% según el estudio TORNASOL II realizado en el 2011 a nivel nacional. Parte importante de la población con HTA se encuentra sin tratamiento o con uno inadecuado. Según el estudio mencionado, el 39,3% de hipertensos recibía tratamiento, y de estos, solo el 20,6% se encontraba controlado.<sup>43</sup>

En un estudio analítico transversal en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, atendidos en el Hospital Regional de la Policía Nacional del Perú "Augusto B. Leguía", en un periodo de un año se registró una prescripción de 522,360 unidades de medicamentos, siendo los fármacos más utilizados el IECA enalapril (56,61%), los calcio antagonistas dihidropiridínicos (amlodipino 16,87% y nifedipino 5,05%), los betabloqueadores (atenolol 9,79%) y los diuréticos tiazídicos (9,60%). El 50% recibe monoterapia, el 43% utiliza dos fármacos y el 7% tres fármacos. El enalapril es el fármaco más utilizado en monoterapia (65,7%), cuando se combinan dos fármacos la asociación más frecuente es enalapril con tiazidas (38,9%) y la combinación más frecuentemente al utilizar tres fármacos es la asociación entre enalapril, calcioantagonistas dihidropiridínicos y tiazidas (51,7%). A mayor estadio de HTA se requiere de

mayor cantidad de fármacos. La posología de los fármacos mayoritariamente es a dosis convencionales y no más de dos tomas al día.<sup>44</sup>

En otro estudio sobre terapia antihipertensiva combinada, se seleccionó una muestra de 75 pacientes, de los cuales la terapia combinada fue prescrita para el 47% de los pacientes. En el grupo de terapia combinada los esquemas predominantes fueron: antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) + hidroclorotiazida (HCT) en un 51 % de los casos y ARA II + HCT + calcio antagonistas (CAA) en el 17% de casos. Siendo el ARAll el agente más utilizado en las combinaciones .<sup>44</sup>

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Lugar de ejecución de la investigación

El trabajo de investigación se realizó en el área de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud" y en los ambientes del Laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de setiembre a noviembre de 2015.

#### 3.2. Población

Todos los pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga, durante los meses de setiembre a noviembre de 2015.

#### 3.3. Muestra

Constituida por 153 pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga, durante los meses de setiembre a noviembre de 2015.

##### 3.3.1 Determinación del tamaño de muestra

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot P(1 - P)}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot P(1 - P)}$$

Donde:

n = tamaño de muestra

N= tamaño de la población

Z = nivel de confianza

P = proporción que se espera encontrar

e = margen de error

$$n = \frac{251 \times 1.96^2 \times 0.5 (1 - 0.5)}{(251 - 1) \times 0.05^2 + 1.96^2 \times 0.5 (1 - 0.5)}$$

$$n = 153$$

### **3.4. Criterio de inclusión**

Se incluyó a los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y que tengan un tratamiento con antihipertensivos.

### **3.5. Criterio de exclusión**

Se excluyó del estudio aquellos pacientes que presenten otras enfermedades asociadas.

### **3.6. Diseño metodológico**

#### **3.6.1 Recolección y obtención de muestras biológicas**

La recolección de la muestra se realizó en el área de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud"; se seleccionó al paciente mediante la revisión de la historia clínica y la formulación de preguntas (Anexo 5) para evaluar su estado de salud en base a sus antecedentes personales y patológicos; se le explicó los procedimientos y objetivos del estudio (Anexo 6); posteriormente se obtuvo la muestra biológica de la siguiente manera:

- Se aplicó un torniquete unos 5 cm por encima del sitio escogido; se palpó la vena distendida y se desinfectó la zona con una torunda empapada de alcohol.
- Se alistó el sistema vacutainer, se aproximó la aguja a la vena con el bisel hacia arriba, en un ángulo de 30 a 45°. Apenas la aguja penetró en la luz venosa se colocó el tubo y se esperó a que este se llenara de sangre.
- Se retiró el torniquete y el tubo, se colocó sobre la aguja (aún introducida) una torunda con alcohol y al mismo tiempo que se retiró la aguja se aplicó firmemente la torunda y se mantuvo presionado la vena. Luego se colocó una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción.

Posteriormente la muestra obtenida se trasladó hacia el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, y se centrifugó a 3000 rpm por 5 minutos para procesar la muestra.

### 3.6.2. Cuantificación de Transaminasa glutámico oxalacético (GOT)

Se determinó según el método de IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) sin fosfato de piridoxal (P-5'-P), haciendo uso del *GOT (ASAT) IFCC MOD. Prueba liquiUV*; kit de reactivos del laboratorio Human; método para la determinación cuantitativa enzimática colorimétrica de aspartato amino transferasa en suero o plasma.<sup>26</sup>

**a) Principio del método:** la aspartato aminotransferasa (GOT) cataliza la transferencia del grupo amino del aspartato al 2-oxoglutarato, formando oxalacetato y glutamato. La concentración catalítica se determina, empleando la reacción acoplada de la malato deshidrogenasa (MDH), a partir de la velocidad de desaparición del NADH, medido a 340 nm. En el medio de reacción hay además MDH suficiente para consumir los cetoácidos de origen endógeno, evitando así su interferencia.<sup>45</sup>

**b) Condiciones de reacción:**

- Longitud de onda: 340 nm
- Paso de luz: 1 cm
- Leer contra agua destilada
- Temperatura: 37 °C

**c) Procedimiento:** se llevó los reactivos y las cubetas a la temperatura deseada; en los tubos de ensayo previamente identificados se pipeteó lo siguiente:

Muestra	100 µL
Reactivo de trabajo	1000 µL

Se mezcló, y leyó la absorbancia después de 1 minuto y al mismo tiempo se activó el cronómetro para leer nuevamente la absorbancia exactamente después de 1 y 2 minutos ( $\Delta A/\text{min}$ ).

**d) Cálculos de los resultados**

$$\text{Actividad (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 1746$$

Factor de conversión: U/L x 0,0167 =  $\mu\text{kat/L}$

**3.6.3. Cuantificación de Transaminasa glutámico pirúvica (GPT)**

Se determinó según el método de IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) sin fosfato de piridoxal (P-5'-P), haciendo uso del *GPT (ALAT) IFCC MOD. Prueba liquiUV*; kit de reactivos del laboratorio Human; método para la determinación cuantitativa enzimática colorimétrica de alanina amino transferasa en suero o plasma.<sup>25</sup>

**a) Principio del método:** la reacción catalizada por GPT está desplazada hacia la formación de piruvato, que reacciona inmediatamente con la LDH (Lactato Deshidrogenasa), de modo que la velocidad de oxidación del NADH, medida a 340 nm, es proporcional a la actividad de GPT en la muestra. El exceso de LDH en el medio es para consumir cetoácidos de origen endógeno, evitando así su interferencia.<sup>45</sup>

**b) Condiciones de reacción:**

- Longitud de onda: 340 nm
- Paso de luz: 1 cm
- Leer contra agua destilada
- Temperatura: 37 °C

**c) Procedimiento:** se llevó los reactivos y las cubetas a la temperatura deseada; en los tubos de ensayo previamente identificados se pipeteó lo siguiente:

Muestra	100 $\mu\text{L}$
Reactivo de trabajo	1000 $\mu\text{L}$

Se mezcló, y leyó la absorbancia después de 1 minuto y al mismo tiempo se activó el cronómetro para leer nuevamente la absorbancia exactamente después de 1 y 2 minutos ( $\Delta A/\text{min}$ ).



**d) Cálculos de los resultados**

$$\text{Actividad (U/L)} = \Delta A / \text{min} \times 1746$$

Factor de conversión:  $U/L \times 0,0167 = \mu\text{kat/L}$

**3.6.4. Cuantificación de bilirrubina**

Se determinó haciendo uso del kit de reactivos de *BILIRRUBINA WIENER LAB.*, método para la determinación cuantitativa colorimétrica de bilirrubina directa y total en suero o plasma.<sup>31</sup>

**a) Principio del método:** la bilirrubina reacciona específicamente con el ácido sulfanílico diazotado produciendo un pigmento color rojo-violáceo (azobilirrubina) que se mide fotocolorimétricamente a 530nm. Si bien la bilirrubina conjugada (directa) reacciona directamente con el diazorreactivo, la bilirrubina no conjugada (indirecta) requiere la presencia de un desarrollador acuoso de benzoato de cafeína que posibilite su reacción. De forma tal que, para que reaccione la bilirrubina total (conjugada y no conjugada) presente debe agregarse benzoato de cafeína al medio de reacción.<sup>31</sup>

**b) Procedimiento:** en tres tubos marcados B (Blanco), D (Directa) y T (Total) se colocó:

	B	D	T
Muestra (suero)	200μL	200μL	200μL
Agua destilada	2,5 mL	2,5 mL	---
Reactivo A	---	---	2,5 mL
Reactivo B	200μL	---	---
Diazorreactivo	---	200μL	200μL

Se mezcló de inmediato cada tubo por inversión. Luego de 5 minutos, se leyó en el espectrofotómetro a 530nm, llevando el aparato a cero con agua destilada. Las lecturas se efectuaron entre 4 y 15 minutos, excepto la bilirrubina directa que se leyó a los 5 minutos exactos.

**c) Cálculo de los resultados**

$$\text{Bilirrubina total (mg/L)} = (T - B) \times f$$

$$\text{Bilirrubina directa (mg/L)} = (D - B) \times f$$

$$\text{Bilirrubina indirecta (mg/L)} = \text{BRB total} - \text{BRB directa}$$

Donde:

f = factor colorimétrico del estándar.

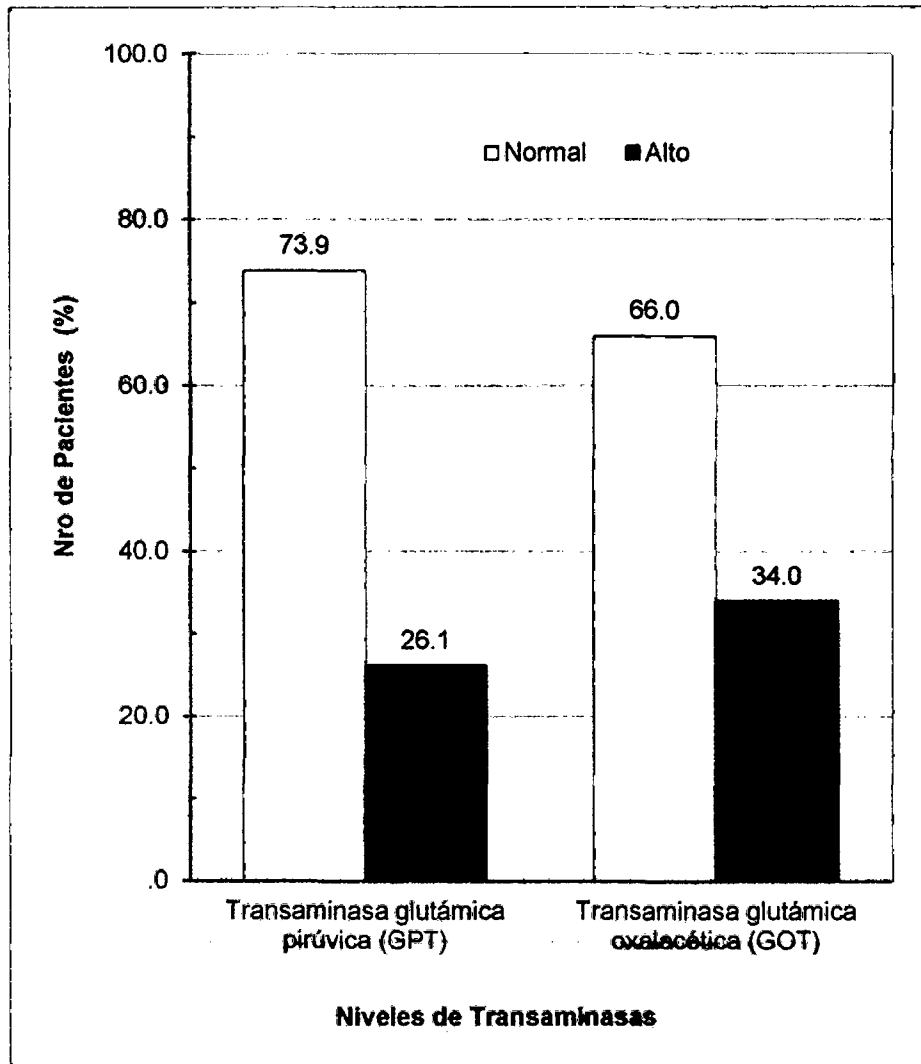
**d) Procedimiento para hallar el factor colorimétrico del estándar:** en 6 tubos marcados (1, B<sub>1</sub>, 2, B<sub>2</sub>, 3, B<sub>3</sub>), se colocó:

Tubo	Estándar	Reactivo A	Agua	Diazoreactivo	Reactivo B	Concentración (mg/L)
1	50 µL	2,6 mL	---	0,2 mL	---	25
B <sub>1</sub>	50 µL	---	2,6 mL	---	0,2 mL	---
2	100 µL	2,6 mL	---	0,2 mL	---	50
B <sub>2</sub>	100 µL	---	2,6 mL	---	0,2 mL	---
3	200 µL	2,5 mL	---	0,2 mL	---	100
B <sub>3</sub>	200 µL	---	2,5 mL	---	0,2 mL	---

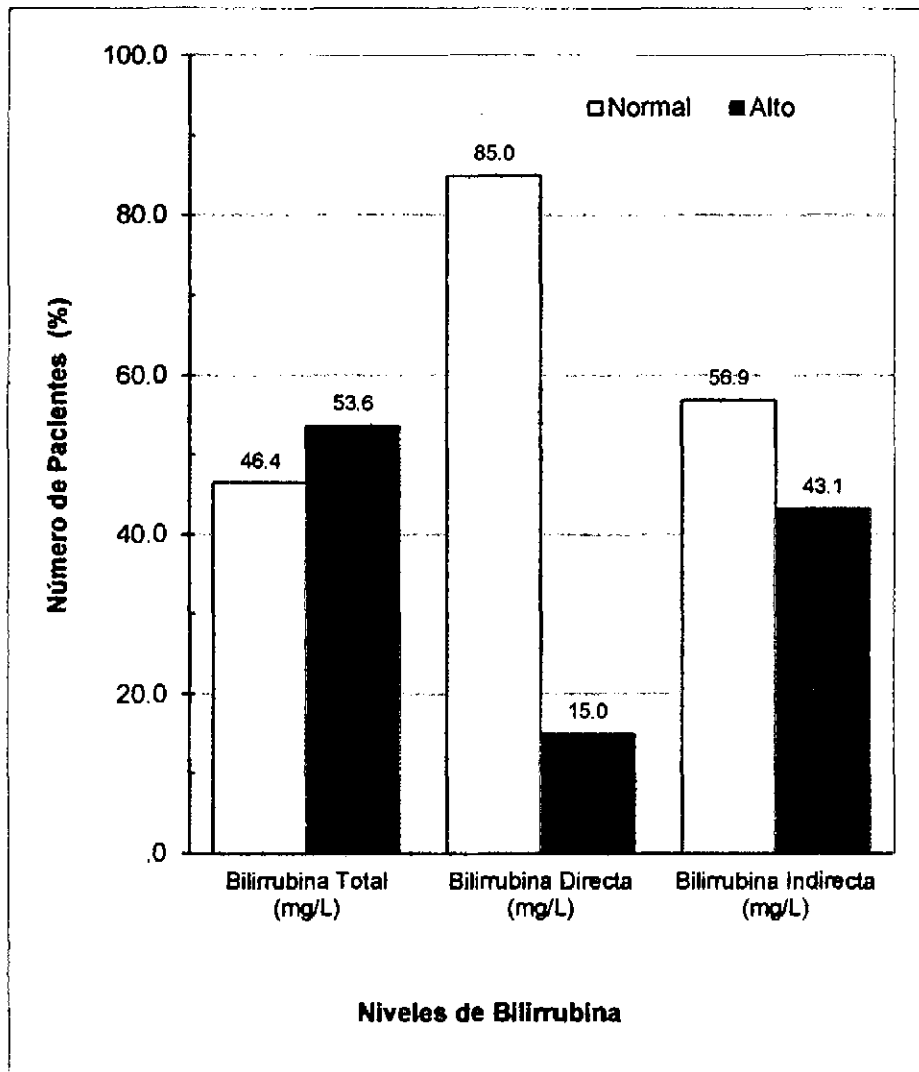
Al agregar el diazoreactivo, se mezcló inmediatamente cada tubo por inversión; a los 5 min, se leyó en el espectrofotómetro a 530 nm, llevando a cero el aparato con agua destilada. Para el cálculo se restó las lecturas de los tubos 1, 2, 3 los blancos correspondientes, obteniendo así las lecturas corregidas, y el factor promedio.

$$\text{factor} = \frac{\text{bilirrubina (mg/L)}}{\text{lectura corregida}}$$

#### **IV. RESULTADOS**



**Figura 1. Porcentaje de personas con niveles de transaminasas normales y elevados, Ayacucho 2015.**



**Figura 2. Porcentaje de personas con niveles de bilirrubina normales y elevados, Ayacucho 2015.**

**Tabla 1. Distribución de niveles de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Transaminasa Glutámica Oxalacética	Terapia Farmacológica																	
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinaciones		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	11	7.2	14	9.2	16	10.5	29	19.0	12	7.8	6	3.9	5	3.3	8	5.2	101	66.0
Alto	9	5.9	4	2.6	7	4.6	8	5.2	11	7.2	5	3.3	2	1.3	6	3.9	52	34.0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,054 P=0,466>0.05. No existe relación estadística.

Bca: bloqueadores de los canales de calcio.

**Tabla 2. Distribución de niveles de transaminasa glutámico pirúvica (GPT) normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Transaminasa Glutámica Pirúvica	Terapia Farmacológica																Total	
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinacione s			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	16	10.5	16	10.5	18	11.8	29	19.0	12	7.8	6	3.9	7	4.6	9	5.9	113	73.9
Alto	4	2.6	2	1.3	5	3.3	8	5.2	11	7.2	5	3.3	0	0.0	5	3.3	40	26.1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,146 P=0,035<0.05. Existe relación estadística.

Bca: bloqueadores de los canales de calcio.

**Tabla 3. Distribución de niveles de bilirrubina total normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Bilirrubina Total (mg/L)	Terapia Farmacológica																	
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinaciones		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	9	5.9	6	3.9	10	6.5	25	16.3	11	7.2	2	1.3	0	0.0	8	5.2	71	46.4
Alto	11	7.2	12	7.8	13	8.5	12	7.8	12	7.8	9	5.9	7	4.6	6	3.9	82	53.6
Total	20	13.1	18	11.8	23	15.0	37	24.2	23	15.0	11	7.2	7	4.6	14	9.2	153	100.0

Test de Kendall's tau-b: 0,016 P=0,826>0.05. No existe relación estadística.

Bca: bloqueadores de los canales de calcio.



**Tabla 4. Distribución de niveles de bilirrubina directa normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Bilirrubina Directa (mg/L)	Terapia Farmacológica																	
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinaciones		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	15	9.8	18	11.8	20	13.1	31	20.3	20	13.1	9	5.9	7	4.6	10	6.5	130	85.0
Alto	5	3.3	0	0.0	3	2.0	6	3.9	3	2.0	2	1.3	0	0.0	4	2.6	23	15.0
Total	20	13.1	18	11.8	23	15.0	37	24.2	23	15.0	11	7.2	7	4.6	14	9.2	153	100.0

Test de Kendall's tau-b: 0,030 P=0,695>0.05. No existe relación estadística.

Bca: bloqueadores de los canales de calcio.

**Tabla 5. Distribución de niveles de bilirrubina indirecta normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Bilirrubina Indirecta (mg/L)	Terapia Farmacológica																	
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinaciones		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	15	9.8	6	3.9	13	8.5	28	18.3	11	7.2	4	2.6	0	0.0	10	6.5	87	56.9
Alto	5	3.3	12	7.8	10	6.5	9	5.9	12	7.8	7	4.6	7	4.6	4	2.6	66	43.1
Total	20	13.1	18	11.8	23	15.0	37	24.2	23	15.0	11	7.2	7	4.6	14	9.2	153	100.0

Test de Kendall's tau-b: 0,077 P=0,280>0.05. No existe relación estadística.

Bca: bloqueadores de los canales de calcio.

## V. DISCUSIÓN

Esta investigación en un grupo de 153 pacientes hipertensos, con edad promedio de 67,3 años, y adheridos a un tratamiento farmacológico, mostró que el 26,1% y 34% de pacientes presentaron niveles elevados de GPT y GOT respectivamente, como se muestra en la figura 1, los valores promedio de niveles elevados de GPT y GOT fueron de 46,6 y 45,7 U/L respectivamente, manifestándose de esta manera una elevación moderada de aminotransferasas (menos de 5 veces por encima del límite superior normal)<sup>46</sup>, la causa más importante del aumento de la GPT sérica es la enfermedad hepática, bien debida a una lisis de los hepatocitos o a una alteración transitoria de la permeabilidad de la membrana. La enfermedad hepática es también una causa frecuente del aumento de GOT sérica.<sup>29</sup> Cabe destacar, agregan los autores,<sup>28,46,47</sup> que cualquier fármaco puede potencialmente afectar las enzimas hepáticas; en especial la GPT debido a que es más específica de daño hepático que la GOT; inclusive aquellos de venta libre, cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones séricas ligeras de transaminasas.<sup>27</sup>

La figura 2 muestra que del total de pacientes hipertensos evaluados el 53,6% (n=82) presentaron niveles elevados de bilirrubina total, 43,1% (n=66) de bilirrubina indirecta y 15% (n=23) de bilirrubina directa. Los valores promedios de bilirrubina total y directa fueron 13,1 y 11,3 mg/L respectivamente; concentraciones medias por encima de los niveles normales; por lo que nos encontramos frente a un caso de hiperbilirrubinemia indirecta o no conjugada que se produce ya sea por aumento en la producción como hemólisis, eritropoyesis ineficaz, reabsorción de hematomas, transfusiones masivas, así

como, por la captación disminuida producida por fármacos como la rifampicina,<sup>30</sup> salicilatos entre otros que pueden competir con la bilirrubina por su unión a la albúmina, provocando un incremento de la bilirrubina no conjugada, depositándose en la piel y las mucosas ocasionando ictericia.<sup>48</sup> Sin embargo en este estudio nos limitamos a realizar una exploración física para evidenciar el porcentaje de pacientes con signos de ictericia. Desde el punto de vista de las bases de la fisiología, no hay evidencia en la literatura sobre posibles efectos neurotóxicos por hiperbilirrubinemia en adultos y esto se debe a que en la edad adulta la bilirrubina está ligada a la albúmina, y las enzimas hepáticas especialmente la glucoronil transferasa considerado un desintoxicador fiable, permite que no se produzcan efectos nocivos e incapacitantes en el individuo.<sup>2</sup> Por otro parte no se encontró significativamente elevada la bilirrubina directa (solo en el 15% del total de casos), esto puede ser debido al rápido proceso de secreción biliar, ya que los niveles se elevan cuando el hígado pierde al menos el 50% de su capacidad de excreción.<sup>48</sup>

En la tabla 1 y 2 se realizó la relación que existe entre los niveles de GOT y GPT según la terapia farmacológica que recibe el paciente hipertenso, se muestra que en el primer caso no se halla una relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,054; p=0,466>0,05), lo contrario se demuestra en el segundo caso en donde si hay relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,146; p=0,035>0,05). Según refieren diferentes autores<sup>16,26,46,47,49</sup> prácticamente cualquier medicamento puede causar elevación de los niveles de enzimas hepáticas en el suero, pero por lo general las enzimas se normalizan en el término de semanas o meses después de suspender estos medicamentos, puesto que el hígado es resistente y tiene una notable capacidad para regenerarse después de una lesión o inflamación y posee reservas de nutrientes a las cuales puede recurrir cuando es lesionado.

En la tabla 3, 4 y 5 se presentan la relación de los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta respecto a la terapia farmacológica que recibe el paciente hipertenso, en ninguno de los casos se halla significancia estadística (p>0,05). Cabe destacar que el 100% de pacientes que recibieron tratamiento conformado por ARA II o IECA + bloqueadores de los canales de calcio + AAS tienen niveles elevados de bilirrubina total e indirecta.

La administración de medicamentos constituye una fuente de variabilidad analítica que debe tenerse en cuenta en la realización de análisis clínicos, aunque es un efecto que puede pasar inadvertido, ya que las pruebas de laboratorio se solicitan con frecuencia sin tener en cuenta la administración de los medicamentos causantes de dicha variabilidad. Según monografías consultadas, en general, tanto los antagonistas del calcio como los bloqueadores beta tienen un bajo potencial hepatotóxico, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), captopril,<sup>50</sup> enalapril, lisinopril y fosinopril, pueden producir colestasis, hepatitis colestásica y más raramente lesión hepatocelular. Los inhibidores de los receptores de la angiotensina II se han relacionado con RAH, tanto de tipo colestásico como hepatocelular, este último más frecuente, cuyo mecanismo patogénico parece corresponder a idiosincrasia metabólica. Irbesartán se ha relacionado con la aparición de hepatitis aguda, candesartán puede ocasionar elevación transitoria de transaminasas o daño hepatocelular y el losartán puede producir lesión hepatocelular.<sup>47</sup> Por otra parte los pacientes tratados con diuréticos pueden presentar elevaciones en los niveles de bilirrubina debido a una interferencia entre medicamentos y análisis clínico <sup>7</sup>. Por lo tanto existen diferentes motivos por el cual pueden presentarse alteraciones en los niveles de transaminasas y bilirrubina, y para poder determinar las causas deberán realizarse pruebas seriadas. Si los niveles persisten elevados o si se encuentran signos o síntomas de enfermedad hepática crónica, deberá realizarse un examen expedito y completo, dependiendo de los mecanismos fisiopatológicos implicados, incluyendo estudios de imagen y potencialmente una biopsia hepática.

## VI. CONCLUSIONES

1. El 34% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de transaminasas glutámico oxalacética (GOT) y el 66% presentaron niveles normales.
2. El 26,1% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de transaminasas glutámico pirúvica (GPT) y el 73,9% presentaron niveles séricos normales.
3. Se encontraron niveles séricos elevados de bilirrubina total en el 53,6%, de bilirrubina directa en el 15% y de bilirrubina indirecta en el 43,1%; y los niveles séricos normales se presentaron en el 46,4%, 85% y 56,9% respectivamente.
4. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de GPT, con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0,035<0,05$ ). Pero al confrontar los niveles de GOT, con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0.466>0,05$ ), no se halló una relación estadísticamente significativa. Lo mismo sucedió al relacionar los niveles bilirrubina total, directa e indirecta con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0,826$ ;  $p=0,695$  y  $p=0,280$  respectivamente).

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Hacer un seguimiento médico y farmacoterapéutico a largo plazo a aquellos pacientes que presentaron niveles elevados de transaminasas y bilirrubina.
2. Una limitación fue que el análisis estadístico en el estudio corresponde a los resultados de laboratorio de una sola muestra; y en los casos donde se presentó elevación significativa, no se pudo avanzar en la investigación diagnóstica de la etiología; por lo que se sugiere realizar tomas de muestras seriadas.
3. Realizar investigaciones similares a la actual en otro grupo de enfermedades crónicas.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ladero JM. Enfermedades hepáticas y enfermedad cardiovascular. En: Lopez A, Macaya C, coordinadores. Libro de la salud cardiovascular del hospital clínico San Carlos y la fundación BBVA. España: Editorial Nerea; 2009. p. 165-172.
2. Díaz Zagoya J, Hicks Gómez J. Bioquímica. 2ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1995.
3. Valladares G. Evaluación del paciente con pruebas hepáticas alteradas. En: Bussalleu A, Ramírez A, Tagle M, editores. Tópicos selectos en medicina interna: Gastroenterología. Perú: Santa Ana; 2006. p.372 - 377.
4. Molina R, García L. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria [monografía en internet] Andalucía: Sociedad Anadaluz de medicina de familia; 2006 [acceso 31 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
5. Aguilar A, Canche F, Gardozo E, Junco P, Mendoza R, Patraca R. Metabolismo de la bilirrubina y las proteínas totales, conceptos básicos y reacciones. [monografía en internet]. Oaxaca: UNCA; 2011 [acceso 06 de setiembre de 2015] Disponible en: <http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/metabili.pdf>
6. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. Revista Clínica Médica de la Familia REV CLIM MED FAM [revista en internet] 2010 [acceso 31 de agosto de 2015]; 3(3): [177-191]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2010000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006)
7. Vargas R, Torné N, Travé P, March M, Rodríguez G y Calero S. Revisión de las interferencias entre los medicamentos más prescritos en el servicios de atención primaria de L' Hospitalet de Llobregat (ICS) y los análisis clínicos. Elsevier [revista en internet] 2006 [acceso 28 de noviembre de 2015]; 37(3): [133-141]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-revision-las-interferencias-entre-los-13085340>
8. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. Dig Dis Sci [revista en internet] 1993 [acceso 28 de agosto de 2015]; 38(12): [2145-2150]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8261813>
9. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol [revista en internet] 1999 [acceso 29 de agosto de 2015] 94:[3010-3014]. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v94/n10/abs/ajg1999670a.html>
10. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodeman G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. Scand J Gastroenterol [revista en internet] 1999 [acceso 29 de agosto de 2015] 34(1): [85-91]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10048738>



11. Jiménez Herrera E, Pauta Corte V, Peña Gutiérrez R. Transaminasas séricas en personas de 23-42 años de la ciudad de Cuenca Ecuador, 2009-2010. [Tesis doctoral] Ecuador: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca; 2010
12. Prado Caritas R. Valores de transaminasas (GOT y GPT), fosfatasa alcalina y bilirrubina en pacientes con reacción adversa a medicamentos en el servicio de cirugía ortopedia y traumatología. [Tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico]. Ayacucho: UNSCH; 2004.
13. Soto Chuquichua N, Tapahuasco Prado N. Concentración sérica de bilirrubina total, transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica en gestantes que acudieron a su control pre-natal. [Tesis para optar el título profesional de obstetrix]. Ayacucho: UNSCH; 1993.
14. Agusti C. Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. Redalyc [revista en internet] 2006 [acceso 23 de noviembre de 2015]; 23(2): [69-75]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96623205>
15. Franciscus A, Highleyman L. Introducción sobre el hígado. HCV ADVOCATE. [revista en internet] 2012 [acceso 01 de noviembre de 2015]; 4: [1-4]. Disponible en: [http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp\\_factsheets/EI%20h%C3%ADgado.pdf](http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp_factsheets/EI%20h%C3%ADgado.pdf)
16. PKIDs (Parents of Kids with Infectious Diseases). Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica [monografía en internet] Vancouver: PKIDs; 2005 [acceso 01 de noviembre de 2015]; Disponible en: [http://www.pkids.org/files/pdf/Spa\\_phrliv.pdf](http://www.pkids.org/files/pdf/Spa_phrliv.pdf)
17. García M, Zurita A. Transaminasas: valoración y significación clínica. [monografía en internet]. España: Hospital Universitario virgen de Macarena; 2010 [acceso 04 de agosto de 2015]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>
18. Gonzales D, Santos P. Hipertransaminemia en pediatría. Asturias: Boletín de la Sociedad Privada de Pediatría de Asturias; 2013. 53.
19. Müller Sterl, W. Bioquímica. Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. España: Reverte; 2008.
20. Garrido Malo MA. Bioquímica: el laboratorio bioquímico y clínico. 1ª ed. Perú; 1967
21. Ladero JM. Hacia una estrategia diagnóstica de las enfermedades hepáticas. SciELO [revista on-line] 2007 [acceso 10 de agosto de 2015]; 24: [1-2]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v24n1/editorial.pdf>
22. Díaz Zagoya J, Hicks Gómez J. Bioquímica. 2ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1995.
23. Servicio de Bioquímica Clínica. Biblioteca de pruebas. España: AGC-Laboratorio de Medicina; 2014.
24. Laso Guzmán, J. Diagnóstico diferencial en medicina interna. 3ª ed. España: Elsevier; 2013.
25. Human diagnostics. GPT (ALAT) IFCC Mod. Prueba líquida aspartato aminotransferasa (EC 2.6.1.1) Alemania: Human diagnostics worldwide; 2011
26. Human diagnostics. GOT (ASAT) IFCC Mod. Prueba líquida alanina aminotransferasa (EC 2.6.1.2). Alemania: Human diagnostics worldwide; 2011

27. Hernández R, Martínez E. Importancia diagnóstica e interpretación de las transaminasas en el laboratorio clínico. *Imbiomed [revista en internet]* 2010 [acceso 03 de noviembre de 2015]; 22(1): [15-23]. Disponible en: <file:///C:/Users/FRIT/Downloads/La101-04.pdf>
28. Álvarez H, Pérez E. El paciente con hipertransaminasemia. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM [revista en internet]*. 2005 [acceso 13 de octubre de 2015]; 48(2): [58-65]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2005/un052e.pdf>
29. Lesmes L, Albañil MR. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. *FAPap [revista on-line]* 2013 [acceso 06 de agosto de 2015]; 6(1): [35-42]. Disponible en: [http://www.fapap.es/DetalleArticulo/\\_11urTLImMtVrea6Wra0sG8-yVpfsALiLceqUzDjPrYTWRGVM9zvy0iLXxEIguIzZyB7xrHQWYEjRia8Xfxw2NQ](http://www.fapap.es/DetalleArticulo/_11urTLImMtVrea6Wra0sG8-yVpfsALiLceqUzDjPrYTWRGVM9zvy0iLXxEIguIzZyB7xrHQWYEjRia8Xfxw2NQ)
30. Tremont G. Hiperbilirrubinemia. *SciELO [revista on-line]* 2009 [acceso 20 de agosto de 2015]; 6(2): [127-129]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032009000200014](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032009000200014)
31. Wiener laboratorios. Bilirrubina: para la determinación de bilirrubina directa y total. Rosario: Wiener Laboratorios; 2013.
32. MedlinePlus [sede web]. Washington: Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos; 2014 [actualizado 13 de mayo de 2014; acceso 22 de noviembre de 2015]. Hipertensión arterial. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000468.htm>
33. Molina Díaz R, Guija Villa E, Ortega Marlasca M, García Matarín L, Gonzales Delgado A, Alguacil Cubero P et al. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria. [monografía en internet]. Andalucía: Sociedad Andaluza de Medicina de Familia; 2006 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
34. Sociedad Argentina de cardiología. Consenso de hipertensión arterial. *Revista Argentina de Cardiología [revista on-line]* 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]; 81(2). Disponible en: <http://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-de-Hipertension-Arterial.pdf>
35. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica: Hipertensión arterial primaria (HTA). [monografía en internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias; 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/HTA/GPC\\_Prof\\_Sal\\_HTA.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/HTA/GPC_Prof_Sal_HTA.pdf)
36. Macías I, Cordiés L, Landrove O, Perez D, Vazquez A, Alfonso J et al. Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. *SciELO [revista en internet]* 1999 [acceso 23 de noviembre de 2015]; 15(12): [46-87]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v15n1/mgi09199.pdf>
37. Reverte Cejudo D, Moreno Palomares J, Ferreira Pasos E. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. *Sistema Nacional de Salud [revista on-line]* 1998 [acceso 14 de agosto de 2015]; 22(4). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/hta.pdf>

38. Séptimo Reporte del comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. 2003. JAMA. 1206-52
39. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. 2008. 1-16
40. Caja Costarricense de Seguro social. Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. [monografía en internet]. Costa Rica: Seguro social Costa Rica. 2009 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/libros/hipertension09.pdf>
41. Sociedad española de hipertensión. [sede web]. España: Sociedad Española de hipertensión; 2005 [acceso 24 de noviembre de 2015]. Guía española de hipertensión arterial 2005. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/guiahta05.htm>
42. Goodman & Gilman. In the pharmacological basic of therapeutics. 11<sup>va</sup> ed. United States of America: Mc Graw Hill Interamericana; 2003.
43. Segura L, Agustí CR, Ruiz E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. Revista Peruana de Cardiología [revista en internet] 2011[acceso 30 de noviembre de 2015]; 37(1): [19-27]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LIL.ACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=661372&indexSearch=ID>
44. Alegría S, Patrón R, Portocarrero A, Medina F. Terapia antihipertensiva combinada en pacientes hipertensos en una clínica privada de Lima. Interciencia [revista en internet] 2014 [acceso 30 de agosto de 2015] 5(1): [6-15]. Disponible en: [http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A1\\_ESP.pdf](http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A1_ESP.pdf)
45. Sociedad española de bioquímica clínica y patología molecular. Método recomendado para la determinación de rutina de la concentración catalítica de alanina y aspartato aminotransferasa en suero sanguíneo humano [sede web]. España: comisión de enzimas; 1986 [acceso 24 de setiembre de 2015]. Disponible en: [http://www.seqc.es/es/Publicaciones/6/34/Comision\\_de\\_Enzimas\\_-\\_Documentos\\_historicos/](http://www.seqc.es/es/Publicaciones/6/34/Comision_de_Enzimas_-_Documentos_historicos/)
46. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Alteración de las enzimas hepáticas: guía para médicos clínicos. Canadian Medical Association Journal [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 172(3): [367-379]. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/biblio/clmedweb497.htm>
47. Garcia M, Andrade RJ, Lucena MI, Gonzales R, Camargo R, Fernández E et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. Gastroenterol Hepatol [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 28(8): [461-472]. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pidet\\_articulo=13079002&pidet\\_usuario=0&pcontactid=&pidet\\_revista=14&ty=67&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v28n08a13079002pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=13079002&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=14&ty=67&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v28n08a13079002pdf001.pdf)
48. Sadaba B, Gil I, Fernandez V. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas [monografía en internet]. Pamplona: Servicio de

- farmacología clínica; 2012 [acceso 03 de diciembre]. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea.htm>
49. Moreno R. Hepatotoxicidad por fármacos. Revista española de reumatología suplementos [revista en internet] 2002 [acceso 06 de diciembre de 2015]; 1(1): [60-71]. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13040344&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=29&ty=55&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=29v1nSupl.1a13040344pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13040344&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=29&ty=55&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=29v1nSupl.1a13040344pdf001.pdf)
50. Martínez A, Sierra JM, Robles Y, Larumbe Y. Hepatotoxicidad por captopril. Elsevier [revista en internet] 1998 [acceso 06 de diciembre de 2015]; 21(8). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-hepatotoxicidad-por-captopril-15124>

## **ANEXOS**

**Anexo 1. Medicamentos y otras sustancias asociadas con elevación de aminotransferasas.**

<b>Antibiótico</b>	Penicilinas sintéticas Tetraciclina Amoxicilina Minociclina Flucloxacilina Rifampicina Eritromicina	Co-trimoxazole Fluconazol Ciprofloxacina Ketoconazol Nitrofurantoína Sulfonamidas isoniacida
<b>Antiepilépticos</b>	Fenitoína Carbamazepina	Ácido valproico
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>	Diclofenaco Aspirina	Sulindac
<b>Diversos</b>	Cloropromacina Zafirlukast Metotrexate Trazadona Perhexilina Inhibidores de proteasa Haloperidol Propiltiouracilo Metildopa Ácido nicotínico Ranitidina Labetalol	Etretinato Ajmalina Amiodarona Alopurinol Paracetamol Vitamina A Flozuridina Halotano Herbal tea (Kombucha) Heparina Anticonceptivos orales
<b>Drogas de abuso</b>	Alcohol Cocaína Esteroides anabólicos Ecstasy (MDMA) Fenilciclidina (PCP)	
<b>Hipoglucemiantes orales</b>	Glipizida Tolbutamida Cloropropamida Acarbosa	Tolazamida Troglitazona Gliburida
<b>Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa</b>	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Atorvastatina	
<b>Tóxicos</b>	Cloroformo Dimetilformamida Hidrazina Hidroclorofluorocarbonos	Tetracloruro de carbono Tricloroetileno Tolueno 2-Nitropropano

**Anexo 2. Clasificación de la HTA de acuerdo al Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA.**

<b>CATEGORÍA</b>	<b>PAS (mm Hg)</b>	<b>PAD (mm Hg)</b>
<b>NORMOTENSIÓN</b>	<b>&lt; 120</b>	<b>&lt; 80</b>
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130- 139	85-89
<b>HIPERTENSIÓN</b>		
Estadio I (ligera)	140-159	90-9 9
Estadio II (moderada)	160- 179	100- 109
Estadio III (severa)	180 - 209	110 - 119
Estadio IV (muy severa)	< 210	<120
HTA sistólica aislada	< 140	< 90

### Anexo 3. Clasificación de la HTA según los criterios de la OMS.

	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal	< de 140	< de 90
HTA (leve)	140 - 180	90 - 105
HTA moderada y severa	> 180	> 105
Subgrupo límite	140 - 160	90 - 95
HTA sistólica aislada	> 160	<90
HTA sistólica aislada límite	140 - 159	<90



**Anexo 4. Clasificación de los fármacos antihipertensivos según su sitio primario o mecanismo de acción.**

---

**FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS**

---

**Diuréticos antihipertensivos**

- Tiazidas ( tiazídicos) y fármacos relacionados ( hidroclorotiazida, clortalidona)
- Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida,torsemida, ácido etacrínico).
- Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, tiamtereno, espironolactona),

**Simpaticolíticos**

- Fármacos de acción central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfecina).
- Bloqueadores de neuronas adrenérgicas ( guanadrel, recerpina).
- Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol, metoprolol y otros).
- Antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (prazosina, terazosina, docxazonia, fenoxibenzamina, fentolamina).
- Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol, carvedilol).

**Vasodilatadores**

- Arteriales (hidralazina, aminoxidil, diasoóxido, fenoldopam).
- Arteriales y venosas( nitropusiato)

**Bloqueadores de canales de calcio**

- Verapamil, diltiazem, nifedipina, nimodipina, felodipina, nicardipina, isradipina, amlodipina

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**

- Captopril, enalapril, lisinopril, quinaprilremipril, venazepril, fisinopril, moexipril, perindopril, trandolapril.

**Antagonistas de los receptores de la angiotensina II**

- Losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, Telmisartán, olmersartán.
-

**Anexo 5. Ficha de registros para la selección del paciente.**

"NIVELES DE TRANSAMINASAS SÉRICAS Y BILIRRUBINA EN PACIENTES AMBULATORIOS DIAGNOSTICADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL"	
FICHA MÉDICA DE LA PERSONA INVESTIGADA	
<b>I. <u>DATOS DE FILIACIÓN</u></b>	<div style="border: 1px solid black; width: 80px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">                     Nro.                 </div>
Nombre: .....	
Edad: .....      Sexo: .....      Fecha:.....	
Ocupación:.....      Procedencia:.....	
<b>II. <u>ANTECEDEN PERSONALES Y PATOLÓGICOS</u></b>	
a) Año que fue diagnosticado con HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	
b) ¿Sufre Ud. con alguna otra enfermedad diagnosticada por un médico? Si ( ) No ( ) Especifique la enfermedad:.....	
c) ¿Qué antihipertensivos le ha prescrito el médico? ..... .....	
d) ¿Cuánto tiempo de tratamiento con antihipertensivos lleva? .....	
e) ¿Ud. Cumple con el tratamiento en el horario establecido por el médico para controlar su hipertensión? Siempre ( )                      a veces ( )                      cuando me acuerdo ( ) solo cuando se eleva la presión ( )	
f) Actualmente ¿está consumiendo algún otro medicamento o hierbas? Si ( ) No ( ) Especifique cual:.....	
g) En la actualidad Ud. tiene uno de los siguientes hábitos. (Marque con X) Cigarrillo ( )                      Alcoholismo ( )                      Ninguno ( )	
h) ¿Practica algún deporte o actividad de esparcimiento? Si ( ) No ( ) Indique cuál:.....	

## Anexo 6. Información para el paciente.

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE "NIVELES DE TRANSAMINASAS SÉRICAS, BILIRRUBINA EN PACIENTES AMBULATORIOS DIAGNOSTICADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL"

Yo Stephany Massiell Barbarán Vilcatoma, Bachiller en Farmacia y Bioquímica, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Por medio del presente me es grato informarle que se está llevando a cabo un estudio sobre la determinación de Transaminasas (TGO, y TGP) y Bilirrubinas, que proporciona información sobre el estado funcional del organismo para el diagnóstico, prevención y tratamiento de las diversas enfermedades hepáticas que pueden aparecer como resultados de alteraciones en los valores de las sustancias mencionadas.

Le hacemos conocer a usted que al acudir al centro de salud se le formulará una encuesta para evaluar su estado de salud en base a sus antecedentes personales, patológicos y familiares, con un tiempo no mayor a 10 minutos.

Para la toma de muestra se utilizará guantes quirúrgicos estériles y descartables, se extraerá la sangre de una vena de la cara anterior del antebrazo porque resulta de fácil acceso. Se desinfectará la zona con un algodón humedecido en alcohol antiséptico, aplicando un torniquete unos 5cm por encima del sitio escogido, efectuando un lazo, fácil de desatar con una mano y asequible al operador.

Le pediremos a usted que abra y cierre el puño varias veces con el fin de palpar la vena distendida y se introducirá la aguja que debe penetrar la piel y la pared de la vena. Al momento que comienza a salir la sangre se recolecta en los tubos indicados. Se retira el torniquete y la aguja al mismo tiempo, colocando el algodón con alcohol luego se coloca una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción.

Garantizamos que sus datos se manejarán de forma estrictamente confidencial, y únicamente serán de uso estadístico para nuestro estudio científico.

#### **Riesgos:**

Las molestias (efectos secundarios) que pudieran ocurrir son mínimos y poco frecuentes e incluyen un leve dolor al momento del pinchazo, un ligero moretón en el lugar de la extracción con una posible sensación de mareo.

La cantidad de sangre que se le extraerá es de 6 ml lo cual no afectará su estado de salud. Los materiales a utilizarse como agujas y tubos serán estériles y descartables por lo que usted no corre el riesgo de adquirir alguna enfermedad durante el proceso.

Las muestras serán procesadas en el Laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, para obtener los resultados.

#### **Beneficios:**

Usted estará aportando información en una investigación científica, a través de la cual se podrá comparar los valores a obtenerse en cada una de las pruebas bioquímicas con los valores referenciales que hoy en día manejan los médicos de la región y del país. Además usted contribuirá con datos para la realización y aprobación de nuestro estudio científico. Si usted decide participar en forma voluntaria en este estudio, le pedimos que se digne firmar dicho consentimiento. Usted puede en todo momento hacer preguntas y aclarar cualquier duda sobre los beneficios y riesgos del estudio a realizarse. Le aclaramos que usted está en total libertad de retirarse de este estudio cuando lo decida.

**Anexo 7. Consentimiento informado.**

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de esta carta, Yo (escriba su nombre) .....  
....., otorgo mi consentimiento informado para participar en el estudio "Niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud".

El encuestador ..... me ha explicado los procedimientos y objetivos del estudio. Entendiendo que estoy participando en este protocolo de investigación de forma voluntaria. He leído y comprendo la información dada en las hojas que constituyen este documento que ahora estoy firmando.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del encuestador

Ayacucho,..... de..... de 2015

**Anexo 8. Captación del paciente con hipertensión arterial en el área de cartera de adulto del Hospital Nivel II Huamanga "EsSalud", Ayacucho 2015.**



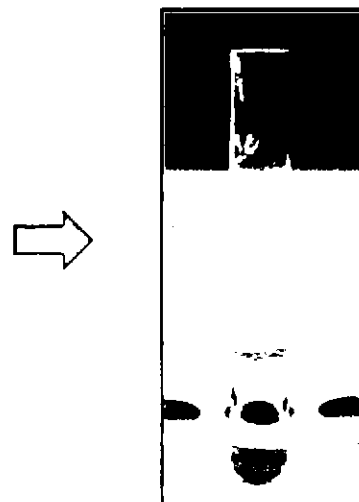
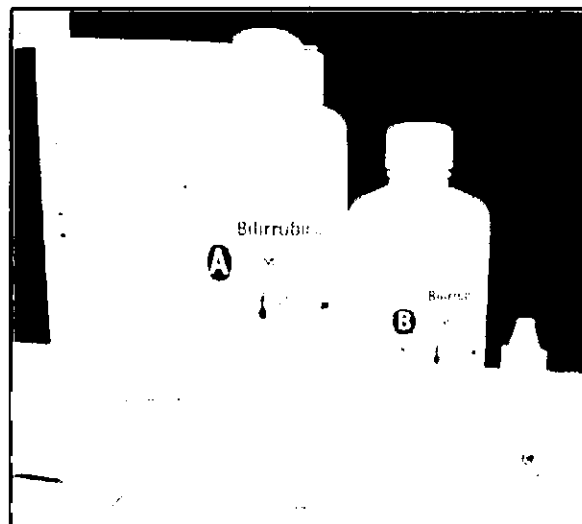
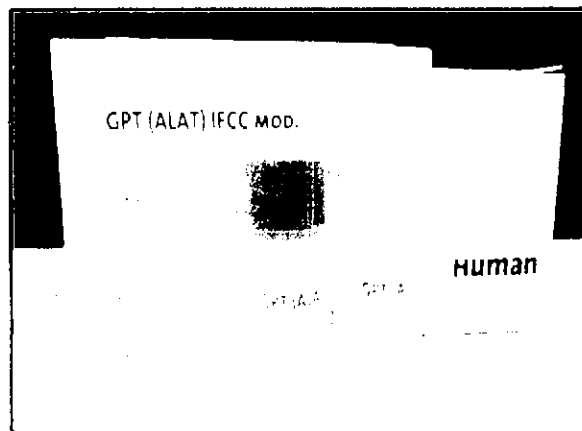
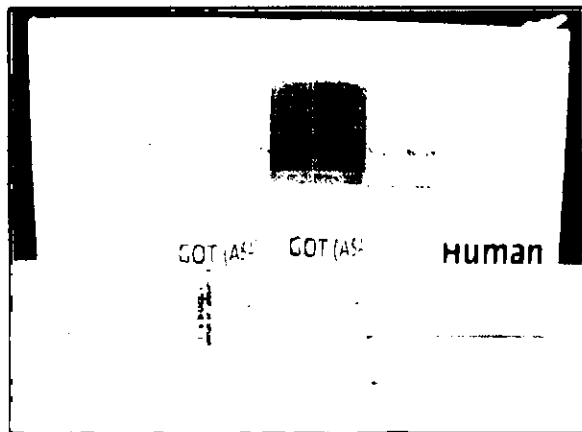
**Anexo 9. Recolección y obtención de la muestra biológica en el área de cartera de adulto del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", Ayacucho 2015.**



**Anexo 10. Centrifugación de la muestra biológica en el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, Ayacucho 2015.**

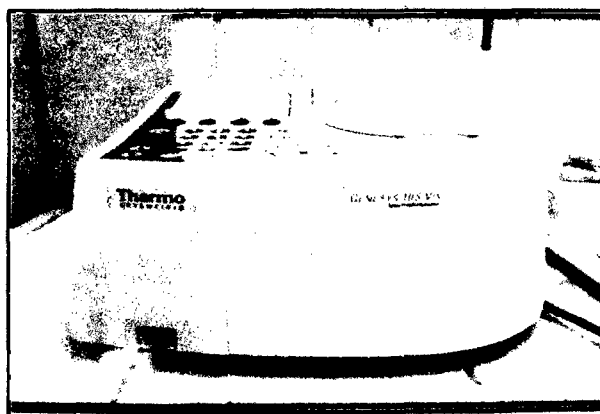
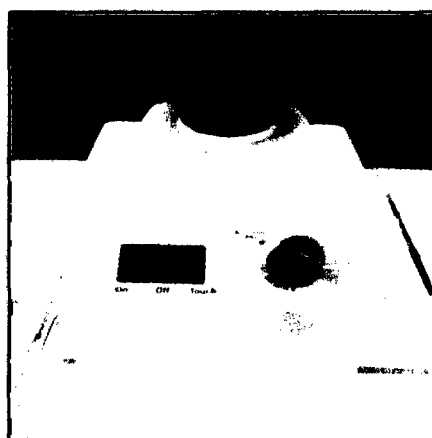
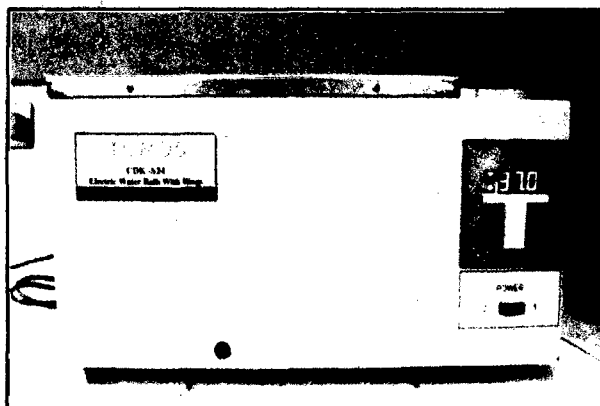


**Anexo 11. Reactivos utilizados para la determinación de transaminasas y bilirrubina y sus respectivas coloraciones.**





**Anexo 12. Equipos utilizados para la determinación de transaminasas y bilirrubina**



**Anexo 13. Matriz de consistencia**

**TITULO:** Niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho, 2015.

**RESPONSABLE:** Barbaran Vilcatoma, Stephany Massiell.

**MIEMBRO:** Dr. Emilio Ramírez Roca

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Evaluación de los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho 2015.	¿Cuál será el valor de transaminasa glutámico oxalacético, transaminasa glutámico pirúvica y bilirrubina sérica directa y total en personas hipertensas y que consumen antihipertensivos?	<p><b>Objetivo general</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar de los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar los niveles de transaminasa glutámico oxalacético, transaminasa glutámico pirúvica, bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica indirecta y bilirrubina sérica total en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.</li> </ul>	<p><b>Transaminasas</b></p> <p>En el hígado se producen múltiples funciones de transaminación pero las únicas con valor clínico son dos: GOT GPT. <sup>5</sup> La GPT es más específica de daño hepático que la GOT, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la GOT, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos.<sup>2,5,8</sup></p> <p><b>Bilirrubina</b></p> <p>La bilirrubina es un tetrapirrol producto final de la degradación del hem <sup>(18)</sup>. Antes de ser conjugada es llamada "bilirrubina indirecta"; posteriormente en el hígado la bilirrubina es conjugada con el ácido glucorónico, lo que origina la llamada bilirrubina conjugada o también llamada "directa", la cual es soluble, no tóxica y se excreta fácilmente a través de la bilis.<sup>14</sup></p> <p><b>HTA</b></p> <p>La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales <sup>(21)</sup>; es una enfermedad controlable, de etiología múltiple, que disminuye la calidad y la expectativa de vida <sup>(22)</sup>.</p>	<p><b>Hi:</b> existe incremento en los niveles de transaminasa (GOT y GPT) y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos</p>	<p><b>Variable independiente</b></p> <p>Niveles de transaminasa glutámico-oxalacético, transaminasa glutámico-pirúvica y bilirrubina directa, indirecta y total.</p> <p><b>Indicador:</b> U/L de GOT y GPT y mg/L de bilirrubina total y directa</p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Consumo de antihipertensivos</p> <p><b>Indicador:</b></p> <p>Receta médica.</p>	<p><b>TIPO DE INVESTIGACIÓN:</b></p> <p>Básica</p> <p><b>NIVEL DE INVESTIGACIÓN:</b></p> <p>Descriptivo</p> <p><b>MÉTODO:</b> descriptivo</p> <p><b>MUESTREO</b></p> <p><b>Población:</b> La población está constituida por 251 pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga.</p> <p><b>Muestra:</b> La muestra está constituida por 153 pacientes que consumen antihipertensivos.</p> <p><b>TÉCNICAS:</b> observación</p> <p>Determinación de los niveles de TGO y TGP mediante el método enzimático, Determinar los niveles de bilirrubina directa y total</p> <p><b>INSTRUMENTOS</b></p> <p>Equipos, materiales de laboratorios, reactivos y otros.</p>

# Niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho, 2015.

Stephany M. Barbarán Vilcatoma.<sup>1</sup> Emilio G. Ramírez Roca.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacia y Bioquímica: UNSCH

## RESUMEN

Los análisis que constituyen las pruebas de la función hepática son una de las formas más frecuentes de estudiar el hígado y las eventuales enfermedades que lo afectan. Entre estas, las bilirrubinas y las transaminasas son las que dan mayor valor pronóstico y clínico de que existe un daño en el tejido hepático. El objetivo del trabajo fue evaluar los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina de pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial que acudieron al área de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud" durante los meses de setiembre a noviembre de 2015, mediante un estudio transeccional. El 34% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de transaminasas glutámico oxalacético (GOT) y el 66% presentaron niveles normales. El 26,1% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de transaminasas glutámico pirúvico (GPT) y el 73,9% niveles séricos normales. Se encontraron niveles séricos elevados de bilirrubina total en el 53,6%, de bilirrubina directa en el 15% y de bilirrubina indirecta en el 43,1%; los niveles séricos normales se presentaron en el 46,4%, 85% y 56,9% respectivamente. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de GPT, con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0,035$ ). Pero al confrontar los niveles de GOT, con el tratamiento farmacológico ( $p=0,466$ ), no se halló una relación estadísticamente significativa. Lo mismo sucedió al relacionar los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta con el tratamiento farmacológico prescrito ( $p=0,826$ ;  $p=0,695$  y  $p=0,280$  respectivamente). En consecuencia, está claro que los pacientes hipertensos están susceptibles a presentar alteraciones hepáticas.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial, transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, bilirrubina.

## SUMMARY

The analyses that constitute the tests of the hepatic function are one of the most frequent forms of studying the liver and the possible illnesses that affect it. Between these, the bilirubin and the transaminases are those who give major value prognosis and clinical of that a damage exists in the hepatic textile. The target of the work was to evaluate the serum transaminases levels and bilirubin of ambulatory patients diagnosed with hypertension that came to the area of adults' portfolio of the Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud" during September to November, 2015, by means of a study transeccional. 34 % of hypertense patients presented serum levels raised of glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) and 66 % presented normal levels. 26,1 % of hypertense patients presented serum levels raised of glutamate pyruvate transaminase (GPT) and 73,9 % serum levels normal. Levels found serum raised of total bilirubin in 53,6 %, of direct bilirubin in 15 % and of indirect bilirubin in 43,1 %; the serum levels normal appeared in 46,4 %, 85 % and 56,9 % respectively. A significant statistical relation was on having confronted the GPT levels, with the prescribed pharmacological treatment ( $p=0,035$ ). But on having confronted the GOT levels, with the pharmacological treatment ( $p=0,466$ ), a relation was not as per statistics significant. The same happened on having related the levels of total, direct and indirect bilirubin to the pharmacological treatment prescribed ( $p=0,826$ ;  $p=0,695$  and  $p=0,280$  respectively). Consequently, it is clear that the hypertense patients are capable to present hepatic alterations.

**Keywords:** hypertension, glutamate pyruvate transaminase, glutamic oxaloacetic transaminase, bilirubin.

## INTRODUCCIÓN

El hígado es la víscera más grande del cuerpo humano y ocupa un lugar central de su anatomía. Sus funciones son múltiples y diversas; es el órgano clave en el metabolismo y la eliminación de la mayor parte de los medicamentos y de los tóxicos.<sup>1</sup> Los análisis que constituyen las pruebas de la función hepática son una de las formas más frecuentes de estudiar el hígado y las eventuales enfermedades que lo afectan. Entre estas, las bilirrubinas y las transaminasas son las que dan mayor valor pronóstico y clínico de que existe un daño en el tejido hepático.<sup>2</sup>

Las reacciones de transaminación son de las más importantes reacciones metabólicas de la materia viva, porque son reacciones por medio de las cuales los aminoácidos se forman a partir de otros materiales orgánicos. La transaminasa glutámico

oxalacético (GOT), y la transaminasa glutámico pirúvico (GPT) se encuentran ampliamente distribuidas en las células, ambas transaminasas son vertidas a la sangre cuando se lesiona la membrana celular, pero no siempre se requiere la necrosis del hepatocito para su liberación, cualquier tipo de daño celular puede ocasionar elevaciones modestas de las transaminasas.<sup>3</sup> En cambio la bilirrubina es un producto de descomposición de la hemoglobina;<sup>4</sup> las que comprende un proceso que consta de etapas sucesivas; la presencia de alteraciones del metabolismo de la bilirrubina en cualquiera de estas etapas puede provocar hiperbilirrubinemia.<sup>2,5</sup>

En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico

de atención primaria, al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan, muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática.<sup>6</sup> La administración de medicamentos constituye una fuente de variabilidad analítica que debe tenerse en cuenta en la realización de análisis clínicos, aunque es un efecto que puede pasar inadvertido, ya que las pruebas de laboratorio se solicitan con frecuencia sin tener en cuenta la administración de los medicamentos causantes de dicha variabilidad.<sup>7</sup> Por lo expuesto está claro que los pacientes hipertensos están susceptibles a estas alteraciones hepáticas debido a que entre el 19% y el 47% de los pacientes requieren dos o más medicamentos para poder controlar las cifras de presión arterial.<sup>4</sup>

#### Objetivo general

- Evaluar los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud.

#### Objetivos específicos:

- Determinar los niveles de transaminasa glutámico oxalacético en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
- Determinar los niveles de transaminasa glutámico pirúvico en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
- Determinar los niveles de bilirrubina sérica directa, indirecta y total en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Lugar de ejecución de la investigación

El trabajo de investigación se realizó en el área de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud" y en los ambientes del Laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de setiembre a noviembre de 2015.

#### Población

Todos los pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga, durante los meses de setiembre a noviembre de 2015.

#### Muestra

Constituida por 153 pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga, durante los meses de setiembre a noviembre de 2015.

#### Criterios de inclusión

Población de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y que tengan un tratamiento con antihipertensivos.

#### Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio aquellos pacientes que presentes otras enfermedades asociadas.

#### Diseño metodológico

#### Recolección y obtención de muestras biológicas

La recolección de la muestra se realizó en el área de cartera de adultos del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud"; se seleccionó al paciente mediante la revisión de la historia clínica y la formulación de preguntas para evaluar su estado de salud en base a sus antecedentes personales y patológicos; se le explicó los procedimientos y objetivos del estudio; posteriormente se obtuvo la muestra biológica mediante la extracción de sangre venosa del brazo y se trasladó hacia el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, y se centrifugó a 3000 rpm por 5 minutos



Figura 1. Recolección y obtención de la muestra biológica en el área de cartera de adulto del Hospital Nivel II Huamanga "ESSalud", Ayacucho 2015.

#### Cuantificación de Transaminasa glutámico oxalacético (GOT)

Se determinó según el método de IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) sin fosfato de piridoxal (P-5'-P), haciendo uso del *GOT (ASAT) IFCC MOD. Prueba liquiUV*; kit de reactivos del laboratorio Human; método para la determinación cuantitativa enzimática colorimétrica de aspartato amino transferasa en suero o plasma.<sup>8</sup>

#### Cuantificación de Transaminasa glutámico pirúvica (GPT)

Se determinó según el método de IFCC sin fosfato de piridoxal (P-5'-P), haciendo uso del *GPT (ALAT) IFCC MOD. Prueba liquiUV*; kit de reactivos del laboratorio Human; método para la determinación cuantitativa enzimática colorimétrica de alanina amino transferasa en suero o plasma.<sup>9</sup>

#### Cuantificación de bilirrubina

Se determinó haciendo uso del kit de reactivos de *BILIRRUBINA WIENER LAB.*<sup>10</sup>

#### Análisis de datos

Los resultados obtenidos en el laboratorio fueron introducidos en el programa SSPS 22.0, estadígrafo del Test de Kendall's tau-b, para ser codificados. La representación de la correlación (dato - variable) se representó mediante cuadros y gráficos.

## RESULTADOS

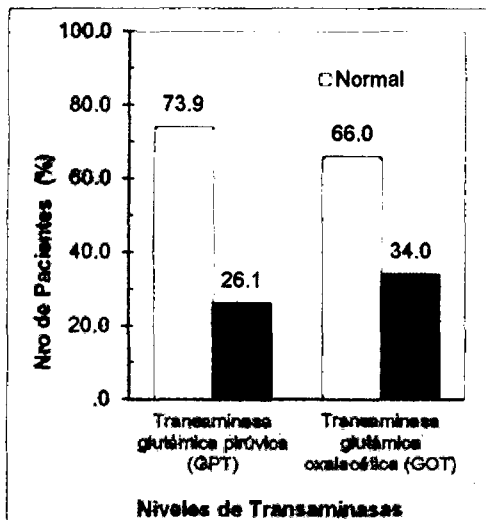


Figura 2. Porcentaje de personas con niveles de transaminasas normales y elevados. Ayacucho, 2015.

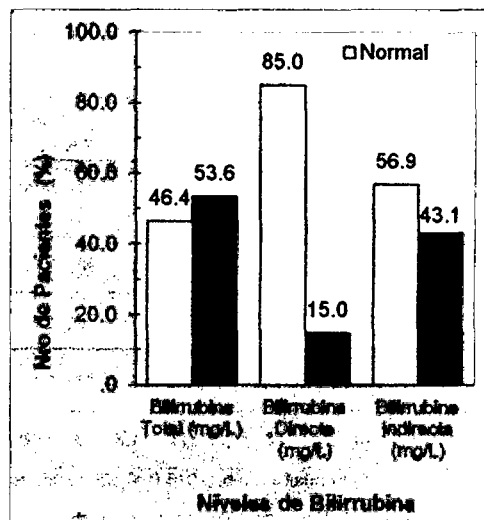


Figura 3. Porcentaje de personas con niveles de bilirrubina normales y elevados, Ayacucho 2015.

Tabla 1. Distribución de niveles de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.

GTP	Terapia Farmacológica														Total			
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinaciones					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Normal	16	10.5	16	10.5	18	11.8	29	19.0	12	7.8	6	3.9	7	4.6	9	5.9	113	73.9
Alto	4	2.6	2	1.3	5	3.3	8	5.2	11	7.2	5	3.3	0	0.0	5	3.3	40	26.1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,054 P=0,466>0.05. No existe relación estadística  
Bca: bloqueadores de los canales de calcio

Tabla 2. Distribución de niveles de transaminasa glutámico pirúvica (GPT) normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.

GOT	Terapia Farmacológica														Total			
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + Bca + AAS		Otras combinaciones					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Normal	11	7.2	14	9.2	16	10.5	29	19.0	12	7.8	6	3.9	5	3.3	8	5.2	101	66.0
Alto	9	5.9	4	2.6	7	4.6	8	5.2	11	7.2	5	3.3	2	1.3	6	3.9	52	34.0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,146 P=0,035<0.05. Existe relación estadística.

**Tabla 3. Distribución de niveles de bilirrubina total normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Bilirrubina Total	Terapia Farmacológica														Total			
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS				Otras combinaciones	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	9	5.9	6	3.9	10	6.5	25	16.3	11	7.2	2	1.3	0	0.0	8	5.2	71	46.4
Alto	11	7.2	12	7.8	13	8.5	12	7.8	12	7.8	9	5.9	7	4.6	6	3.9	82	53.6
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,016 P=0,826>0.05. No existe relación estadística.

**Tabla 4. Distribución de niveles de bilirrubina directa normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Bilirrubina Directa	Terapia Farmacológica														Total			
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS				Otras combinaciones	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	15	9.8	18	11.8	20	13.1	31	20.3	20	13.1	9	5.9	7	4.6	10	6.5	130	85.0
Alto	5	3.3	0	0.0	3	2.0	6	3.9	3	2.0	2	1.3	0	0.0	4	2.6	23	15.0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,030 P=0,695>0.05. No existe relación estadística.

**Tabla 5. Distribución de niveles de bilirrubina indirecta normales y elevados según la terapia farmacológica, Ayacucho 2015.**

Bilirrubina Indirecta	Terapia Farmacológica														Total			
	ARA II		IECA		ARA II o IECA + Tiazida		ARA II o IECA + AAS		ARA II o IECA + Tiazida + AAS		ARA II o IECA + BCa		ARA II o IECA + Bca + AAS				Otras combinaciones	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	15	9.8	6	3.9	13	8.5	28	18.3	11	7.2	4	2.6	0	0.0	10	6.5	87	56.9
Alto	5	3.3	12	7.8	10	6.5	9	5.9	12	7.8	7	4.6	7	4.6	4	2.6	66	43.1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13.1</b>	<b>18</b>	<b>11.8</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>37</b>	<b>24.2</b>	<b>23</b>	<b>15.0</b>	<b>11</b>	<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>4.6</b>	<b>14</b>	<b>9.2</b>	<b>153</b>	<b>100.0</b>

Test de Kendall's tau-b: 0,077 P=0,280>0.05. No existe relación estadística.

## DISCUSIÓN

Esta investigación en un grupo de 153 pacientes hipertensos, con edad promedio de 67,3 años, y adheridos a un tratamiento farmacológico, mostró que el 26,1% y 34% de pacientes presentaron niveles elevados de GPT y GOT respectivamente, como se muestra en la figura 2, los valores promedio de niveles elevados de GPT y GOT fueron de 46,6 y 45,7 U/L respectivamente, manifestándose de esta manera una elevación moderada de aminotransferasas (menos de 5 veces por encima del límite superior normal)<sup>11</sup>, la causa más importante del aumento de la GPT sérica es la enfermedad hepática, bien debida a una lisis de los hepatocitos o a una alteración transitoria de la permeabilidad de la membrana. La enfermedad hepática es también una causa frecuente del aumento de GOT sérica.<sup>12</sup> Cabe destacar, agregan los autores,<sup>13,14,15</sup> que cualquier fármaco puede potencialmente afectar las enzimas hepáticas; en especial la GPT debido a que es más específica de daño hepático que la GOT; inclusive aquellos de venta libre, cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones séricas ligeras de transaminasas.<sup>16</sup>

La figura 3 muestra que del total de pacientes hipertensos evaluados el 53,6% (n=82) presentaron niveles elevados de bilirrubina total, 43,1% (n=66) de bilirrubina indirecta y 15% (n=23) de bilirrubina directa. Los valores promedios de bilirrubina total y directa fueron 13,1 y 11,3 mg/L respectivamente; concentraciones medias por encima de los niveles normales; por lo que nos encontramos frente a un caso de hiperbilirrubinemia indirecta o no conjugada que se produce ya sea por aumento en la producción como hemólisis, eritropoyesis ineficaz, reabsorción de hematomas, transfusiones masivas, así como, por la captación disminuida producida por fármacos como la rifampicina,<sup>17</sup> salicilatos entre otros que pueden competir con la bilirrubina por su unión a la albúmina, provocando un incremento de la bilirrubina no conjugada, depositándose en la piel y las mucosas ocasionando ictericia.<sup>18</sup> Sin embargo en este estudio nos limitamos a realizar una exploración física para evidenciar el porcentaje de pacientes con signos de ictericia. Desde el punto de vista de las bases de la fisiología, no hay evidencia en la literatura sobre posibles efectos neurotóxicos por hiperbilirrubinemia en adultos y esto se debe a que en la edad adulta la bilirrubina está ligada a la albúmina, y las enzimas hepáticas especialmente la glucoronil transferasa considerado un desintoxicador fiable, permite que no se produzcan efectos nocivos e incapacitantes en el individuo.<sup>2</sup> Por otro parte no se encontró significativamente elevada la bilirrubina directa (solo en el 15% del total de casos), esto puede ser debido al rápido proceso de secreción biliar, ya que los niveles se elevan cuando el hígado pierde al menos el 50% de su capacidad de excreción.<sup>18</sup>

En la tabla 1 y 2 se realizó la relación que existe entre los niveles de GOT y GPT según la terapia farmacológica que recibe el paciente hipertenso, se muestra que en el primer caso no se halla una relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,054; p=0,466>0,05), lo contrario se demuestra en el segundo caso en donde si hay relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,146; p=0,035>0,05). Según refieren diferentes

autores<sup>18,13,14,15,20</sup> prácticamente cualquier medicamento puede causar elevación de los niveles de enzimas hepáticas en el suero, pero por lo general las enzimas se normalizan en el término de semanas o meses después de suspender estos medicamentos, puesto que el hígado es resistente y tiene una notable capacidad para regenerarse después de una lesión o inflamación y posee reservas de nutrientes a las cuales puede recurrir cuando es lesionado.

En la tabla 3, 4 y 5 se presentan la relación de los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta respecto a la terapia farmacológica que recibe el paciente hipertenso, en ninguno de los casos se halla significancia estadística (p>0,05). Cabe destacar que el 100% de pacientes que recibieron tratamiento conformado por ARA II o IECA + bloqueadores de los canales de calcio + AAS tienen niveles elevados de bilirrubina total e indirecta.

La administración de medicamentos constituye una fuente de variabilidad analítica que debe tenerse en cuenta en la realización de análisis clínicos, aunque es un efecto que puede pasar inadvertido, ya que las pruebas de laboratorio se solicitan con frecuencia sin tener en cuenta la administración de los medicamentos causantes de dicha variabilidad. Según monografías consultadas, en general, tanto los antagonistas del calcio como los bloqueadores beta tienen un bajo potencial hepatotóxico, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), captopril,<sup>21</sup> enalapril, lisinopril y fosinopril, pueden producir colestasis, hepatitis colestásica y más raramente lesión hepatocelular. Los inhibidores de los receptores de la angiotensina II se han relacionado con RAH, tanto de tipo colestásico como hepatocelular, este último más frecuente, cuyo mecanismo patogénico parece corresponder a idiosincrasia metabólica. Irbesartán se ha relacionado con la aparición de hepatitis aguda, candesartán puede ocasionar elevación transitoria de transaminasas o daño hepatocelular y el losartán puede producir lesión hepatocelular.<sup>15</sup> Por otra parte los pacientes tratados con diuréticos pueden presentar elevaciones en los niveles de bilirrubina debido a una interferencia entre medicamentos y análisis clínico.<sup>7</sup> Por lo tanto existen diferentes motivos por el cual pueden presentarse alteraciones en los niveles de transaminasas y bilirrubina, y para poder determinar las causas deberán realizarse pruebas seriadas. Si los niveles persisten elevados o si se encuentran signos o síntomas de enfermedad hepática crónica, deberá realizarse un examen expedito y completo, dependiendo de los mecanismos fisiopatológicos implicados, incluyendo estudios de imagen y potencialmente una biopsia hepática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ladero JM. Enfermedades hepáticas y enfermedad cardiovascular. En: Lopez A, Macaya C, coordinadores. Libro de la salud cardiovascular del hospital clínico San Carlos y la fundación BBVA. España: Editorial Nerea; 2009. p. 165-172.
2. Díaz Zagoya J, Hicks Gómez J. Bioquímica. 2ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1995.

3. Valladares G. Evaluación del paciente con pruebas hepáticas alteradas. En: Bussalleu A, Ramírez A, Tagle M, editores. Tópicos selectos en medicina interna: Gastroenterología. Perú: Santa Ana; 2006. p.372-377.
4. Molina R, García L. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria [monografía en internet] Andalucía: Sociedad Anadaluz de medicina de familia; 2006 [acceso 31 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
5. Aguilar A, Canche F, Gardozo E, Junco P, Mendoza R, Patraca R. Metabolismo de la bilirrubina y las proteínas totales, conceptos básicos y reacciones. [monografía en internet]. Oaxaca: UNCA; 2011 [acceso 06 de setiembre de 2015] Disponible en: <http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/metabili.pdf>
6. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. Revista Clínica Médica de la Familia REV CLIM MED FAM [revista en internet] 2010 [acceso 31 de agosto de 2015]; 3(3): [177-191]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2010000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006)
7. Vargas R, Torné N, Travé P, March M, Rodríguez G y Calero S. Revisión de las interferencias entre los medicamentos más prescritos en el servicios de atención primaria de L' Hospitalet de Llobregat (ICS) y los análisis clínicos. Elsevier [revista en internet] 2006 [acceso 28 de noviembre de 2015]; 37(3): [133-141]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-revision-las-interferencias-entre-los-13085340>
8. Human diagnostics. GOT (ASAT) IFCC Mod. Prueba líquidUV alanina aminotransferasa (EC 2.6.1.2). Alemania: Human diagnostics worldwide; 2011
9. Human diagnostics. GPT (ALAT) IFCC Mod. Prueba líquidUV aspartato aminotransferasa (EC 2.6.1.1) Alemania: Human diagnostics worldwide; 2011
10. Wiener laboratorios. Bilirrubina: para la determinación de bilirrubina directa y total. Rosario: Wiener Laboratorios; 2013.
11. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Alteración de las enzimas hepáticas: guía para médicos clínicos. Canadian Medical Association Journal [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 172(3): [367-379]. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/biblio/climedweb497.htm>
12. Lesmes L, Albañil MR. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. FAPap [revista on-line] 2013 [acceso 06 de agosto de 2015]; 6(1): [35-42]. Disponible en: [http://www.fapap.es/DetalleArticulo/\\_11urTLimMtVrea6WrA0sG8-yVpfsALiLceqUzDjPrYTWrgVM9zvy0iLXxEIguIZZyB7xrHQWYEjRia8Xfxw2NQ](http://www.fapap.es/DetalleArticulo/_11urTLimMtVrea6WrA0sG8-yVpfsALiLceqUzDjPrYTWrgVM9zvy0iLXxEIguIZZyB7xrHQWYEjRia8Xfxw2NQ)
13. Álvarez H, Pérez E. El paciente con hipertransaminasemia. Revista de la Facultad de Medicina UNAM [revista en internet]. 2005 [acceso 13 de octubre de 2015]; 48(2): [58-65]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2005/un052e.pdf>
14. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Alteración de las enzimas hepáticas: guía para médicos clínicos. Canadian Medical Association Journal [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 172(3): [367-379]. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/biblio/climedweb497.htm>
15. 47. García M, Andrade RJ, Lucena MI, Gonzales R, Camargo R, Fernández E et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. Gastroenterol Hepatol [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 28(8): [461-472]. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13079002&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=14&ty=67&accion=L&origen=zonalectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v28n08a13079002pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13079002&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=14&ty=67&accion=L&origen=zonalectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v28n08a13079002pdf001.pdf)
16. Hernández R, Martínez E. Importancia diagnóstica e interpretación de las transaminasas en el laboratorio clínico. Imbiomed [revista en internet] 2010 [acceso 03 de noviembre de 2015]; 22(1): [15-23]. Disponible en: <file:///C:/Users/FRIT/Downloads/La101-04.pdf>
17. Tremont G. Hiperbilirrubinemia. SciELO [revista on-line] 2009 [acceso 20 de agosto de 2015]; 6(2): [127-129]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032009000200014](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032009000200014)
18. Sadaba B, Gil I, Fernández V. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas [monografía en internet]. Pamplona: Servicio de farmacología clínica; 2012 [acceso 03 de diciembre]. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea.htm>
19. Müller Sterl, W. Bioquímica. Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. España: Reverte; 2008.
20. Martínez A, Sierra JM, Robles Y, Larumbe Y. Hepatotoxicidad por captopril. Elsevier [revista en internet] 1998 [acceso 06 de diciembre de 2015]; 21(8). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-hepatotoxicidad-por-captopril-15124>