

“LA GAMMA GLUTAMIL TRANSPeptIDASA COMO INDICADOR DE TRASTORNO HEPATICO EN NIÑOS CON ALIMENTACION PARENTERAL”*

Débora González L.**, Nidia Calvo F.***

Resumen

Se valora la gamma glutamil transpeptidasa (GGTP) en el suero de 18 niños con alimentación parenteral, todos pacientes de muy alto riesgo. Se quiere introducir la GGTP como una enzima indicadora de disfunción hepática en estos niños, al estar sometidos a este procedimiento alimentario.

Demostramos que, a pesar de que estos niños sufrían problemas muy graves que los llevaron a compromiso hepático, la alimentación parenteral no fue la causa para agravar su estado. Observamos que la GGTP indica en forma sensible, trastorno de la función hepática, ya que cuando se alteró fue porque el niño tenía lesión hepática añadida a su cuadro clínico (*Rev. Cost. Cienc, Méd. Dic. 1981; 2(2):*).

Introducción

La enzima gamma glutamil transpeptidasa (GGTP) fue descrita por primera vez en 1950 por Hanes *et al.* (5). En 1960, Goldberg *et al.* (4) la encontraron en diferentes tejidos y fluidos normales de animales de laboratorio: en hígado, riñón, páncreas, pulmón, bilis, orina, suero, y poca cantidad en los eritrocitos, ya que prácticamente no existe en estos. Su actividad en el suero de pacientes con daño hepático fue investigada por Szczeklin *et al.* (14), en 1961. Sus hallazgos fueron corroborados por Pineda *et al.* (10) atribuyéndole importancia en el diagnóstico de la enfermedad hepatobiliar pancreática.

La confirmación de la elevación de GGTP en el suero de pacientes con enfermedad hepatobiliar pancreática fue realizado por Rutenburg *et al.* (11), en 1963, quienes a la vez habían comprobado el diagnóstico de esta enfermedad por examen microscópico de los tejidos. Aronsen *et al.* (1), en 1965, postulan que mediante la investigación de GGTP en el suero, se puede diferenciar la obstrucción hepática de la inflamación hepática.

Villa *et al.* (16), en 1966, dieron valor pronóstico a los niveles de GGTP, para dos enfermedades del hígado. En primer lugar, la toxicidad hepática por tetracloruro de carbono produce un leve aumento de GGTP. En segundo lugar, en la hepatitis viral, se halla poco incremento de la enzima al inicio de la enfermedad, alcanzando su máximo valor durante la fase de recuperación clínica.

La GGTP cataliza la reacción de transferencia de los grupos gamma glutamil del glutatión y de otros péptidos gamma glutamil a receptores tales como aminoácidos, formando así compuestos gamma glutamil (9).

Esta enzima se determinó primero por métodos cromatográficos (5). Posteriormente se aplicaron métodos que llevaban como sustrato al glutatión (2). Luego el glutatión fue sustituido por (N—gamma-glutamil) aminopropionitrilo (14). Se introdujo después otro

* Trabajo realizado en el Hospital Nacional de Niños, y presentado en las IV Jornadas Costarricenses de Microbiología Puntarenas, Costa Rica, 1981.

** Laboratorio clínico, Clínica Dr. Marcial Fallas.

*** Laboratorio Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

sustrato que fue la gamma glutamil alfa y beta naftilamida (14). En 1963. Goldberg et al. (4) aplican un sustrato sintético N—(DL-gamma glutamil) anilina, que incubándolo con el suero y tampón de tris metionina, libera la anilina, que al diazotarla con nitrito de sodio, produce color morado al reaccionar con N- (1—naftil) etilenamina.

El método de Orłowski (9) es modificado al introducir la glicilglicina que actúa como tampón y aceptor del grupo glutamil, siendo la reacción más simple y menor el tiempo de incubación (8). Combinando los métodos anteriores Szasz describe un micrométodo. cuya medida enzimática es cinética (13).

García *et al.* (3), en 1973, hacen un estudio de diferentes métodos de valoración de la GGTP en suero de niños, no encontrando diferencia entre sexos, cosa que sí se observa en adultos (13).

Es importante recordar que la GGTP es una enzima de membrana del hepatocito (7) y que se eleva por lo tanto antes que otras enzimas cuando hay alteración hepática. Según Zein *et al.* (17) no es una enzima específica para ningún tipo determinado de afección a nivel hepático, siendo útil en el alcoholismo y, si no hay ictericia, confirma hepatomas primarios y secundarios.

Los niños de nuestro estudio, fueron sometidos a alimentación parenteral, procedimiento nutricional temporal que en adultos se usa como método de mantenimiento. En pediatría, promueve además el crecimiento en niños con situaciones clínicas muy variadas y difíciles. Se destacan los casos sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal por trastornos congénitos o adquiridos, enteritis, tracto intestinal inadecuado para la alimentación oral (prematuridad, diarreas crónicas, pancreatitis, fístulas), catabolismos masivos, quemaduras, quimioterapia y traumas (15).

Se administraron soluciones hipertónicas de aminoácidos y fuentes calóricas no nitrogenadas como lípidos y dextrosas, junto a vitaminas y minerales. con el objeto de lograr un balance de nitrógeno positivo (15).

El uso de estas sustancias, conocidas desde la Primera Guerra Mundial, fue demostrado como una técnica que hace ganar peso, fuerza y actividad (15). Sin embargo, este método está asociado a múltiples complicaciones, principalmente las de tipo metabólico y de sepsis. Entre las primeras están las que involucran el hígado, con alteración de las enzimas y otras pruebas de laboratorio. Puede encontrarse hiper o hipoglicemia, hiperamonemia, hiperlipidemia, depósito de material graso en células, desplazamiento de bilirrubina unida a proteínas por ácidos grasos, produciendo riesgos de kernicterus, hepatomegalia, disfunción hepática y colestasis. Por esto se hace necesario un control diario y cuidadoso de estos parámetros (15).

Nuestro objetivo es introducir la GGTP como otra de las enzimas importantes, junto con las transaminasas (TSGO—TSGP), indicadoras de disfunción hepática. La valoración rutinaria puede incluirla como un parámetro más para informar acerca de la función hepática en niños de alto riesgo, con alimentación parenteral y con posible compromiso del hígado al estar sometidos a este procedimiento alimentario.

Materiales y Métodos

Se valoró la GGTP en el suero de 18 niños con alimentación parenteral cuya edad fue de 1 a 60 días, 9 de sexo femenino y 9 de sexo masculino, todos pacientes de muy alto riesgo; 8 con diagnóstico de malformaciones intestinales (6 de ellas congénitas y 2 adquiridas), 2 niños con malformaciones esofágicas, una de tipo congénito y la otra

adquirida (fístula esofágica). Seis tenían diagnóstico de enterocolitis, de estos 2 presentaron prematuridad y otros 2, además, presentaron un cuadro de necrosis. Hubo un caso con enfermedad diarreica crónica y otro con desnutrición proteico calórica severa.

Para obtener el grupo control normal, se determinó la GGTP en 8 niños de edades semejantes a las de los niños de la muestra en estudio, sin patología hepática ni enfermedades concomitantes que puedan inducir a disfunción hepática.

El método usado para la determinación de TSGO y TSGP es el directo modificado de Reitman y Frankel (Dade Co. Miami, Fla.), sus normales son para la TSGO hasta 40 U/ml, y para la TSGP hasta 30 U/ml (12). El método usado para la determinación de la GGTP en suero, se basa en la modificación de la casa Sigma (Saint Louis, Missouri), del método de Szasz (16), siendo el valor normal en adultos hasta 30 U/ml. Lum *et al.* (6), en 1972, valoran por el método de Szasz la GGTP en niños y adolescentes, encontrando valores normales semejantes a los de adultos.

El suero es estable a temperatura ambiente durante dos días y más de una semana a 4°C.

Resultados y Discusión

Los resultados de las determinaciones de las enzimas antes y después de la alimentación parenteral se muestran en los Cuadros 1 y 2.

CUADRO 1

**VALORES DE GGTP EN NIÑOS
DEL GRUPO CONTROL**

Número de casos	GGTP (U/ml)
1	64,6
2	16,2
3	8,1
4	54,9
5	12,3
6	32,3
7	13,3
8	11,3

n	8
\bar{X}	26,6
DS	21,9
CV	82,1%

CUADRO 2

**VALORES DE ENZIMAS HEPATICAS EN NIÑOS DE ALTO RIESGO
CON ALIMENTACIÓN PARENTERAL**

No. casos	GGTP (U/ml)		TSGO (U/ml)		TSGP (U/ml)	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
1	177,0*	Falleció	55,4	Falleció	27,4	Falleció
2	3,2*	Falleció	119,8*	Falleció	18,7	Falleció
3	35,6	18,0	120,9*	41,2	39,9	31,2
4	51,7	48,4	119,8*	—	102,9	—
5	48,3	51,6	68,6	—	37,4	—
6	64,6	32,0	112,2*	54,8	28,7	24,9
7	177,0*	261,0*	—	37,5	—	24,9
8	32,3	27,5	46,1	38,7	24,9	18,7
9	19,4	24,2	62,3	39,9	68,6	68,6
10	19,4	Falleció	—	Falleció	—	Falleció
11	48,4	51,7	—	—	—	—
12	29,1	32,3	24,9	56,2	22,5	37,4
13	90,4	90,4	9,9	55,0	12,5	12,5
14	77,5	66,5	28,7	62,3	21,8	11,2
15	52,3	90,5	21,5	31,2	13,7	21,8
16	48,4	48,4	24,9	24,9	12,5	28,1
17	177,0*	> 323,0*	230,9*	> 230,9*	138,6*	> 138,6*
18	48,0	32,3	41,1	—	34,3	—

n	18	15	15	11	15	11
\bar{X}	66,6	79,9	72,5	61,1	40,3	38,0
DS	54,8	89,6	58,9	57,5	36,2	36,8
CV	82,2%	112,2%	81,3%	94,0%	89,8%	96,9%

n**	14	13	10	10	13	10
\bar{X}	47,5	47,2	38,3	44,2	27,9	27,9
DS	20,3	23,5	19,4	12,2	15,2	16,4
CV	42,7%	42,2%	50,7%	27,7%	54,4%	58,6%

* Casos extremos.
** Sin casos extremos.

El valor promedio de la GGTP obtenido para el grupo control fue de 26,6 U/ml, con un rango de 8,1 a 64,6 U/ml.

En nuestro estudio 12 casos iniciaron la alimentación parenteral con valores dentro del rango aceptado como normal para la GGTP, 5 casos la iniciaron con valores elevados por el compromiso hepático que ya tenían, causado por la necrosis intestinal masiva, la enterocolitis o la prematuridad; y un caso la inició con valores por debajo del rango que se obtuvo en el grupo control.

Luego de 8 a 10 días de alimentación parenteral, la GGTP se mantuvo dentro del rango aceptado como normal en 10 casos; en 3 no se realizó la determinación (debido al fallecimiento de los niños), en 5 casos la enzima continuó elevada, 2 de ellos (pacientes números 7 y 17) cursaron con una enterocolitis necrotizante masiva en la cual la función hepática se alteró, ya que produjo septicemia. En otro caso (paciente número 15) aumentó el valor enzimático por la prematuridad. Se comprueba así que en estos 10 días, la alimentación parenteral no es la causa de alteración a nivel de la célula hepática y por lo tanto de aumento de GGTP.

Las transaminasas son enzimas que indican lesión hepática o necrosis de la célula hepática, no tienen relación con el valor de la GGTP que indica disfunción de la célula hepática.

Probablemente la TSGO cursó con cifras elevadas antes de la alimentación parenteral debido al trauma muscular por cirugía (pacientes números 2, 3, 6, 9), por prematuridad (pacientes números 1 y 5), por necrosis a nivel intestinal o esofágico (pacientes números 8 y 17), por desnutrición proteico calórica severa (paciente número 4). La TSGP aumentó únicamente en 3 casos, todos niños con inmadurez hepática y uno de ellos con necrosis intestinal asociada, por lo tanto, iniciaron la alimentación parenteral con cifras elevadas.

En el Hospital Nacional de Niños, dentro de las normas y cuidados del paciente con alimentación parenteral, se incluye, entre otros análisis (glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, amonio, sodio, potasio, cloruros, osmolaridad, calcio, magnesio, y otros) el control de la función hepática, mediante las enzimas transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, las cuales por ser las tradicionales se utilizaron como parámetro de comparación en nuestro estudio.

No se encuentra en esta muestra un número de casos estadísticamente representativo, ya que este tipo de alimentación parenteral no es rutinario, sino como se indica anteriormente, para los niños con ciertos problemas que los convierten en niños de alto riesgo.

A pesar de esta circunstancia se considera importante dar a conocer los resultados.

En cuanto a la muestra control, eran niños sin patología hepática. a pesar de tener otras enfermedades. No se pudo obtener muestras de niños sanos que llegan a consulta externa, debido a que las madres no lo permitieron.

Tanto en los niños del estudio como del control, la muestra fue de difícil obtención, no se pueden sangrar constantemente porque se traumatizan fácilmente, se altera la volemia por el tamaño del niño, además, se corre el riesgo de provocar infecciones. Se debe recordar que estos niños están también enfermos y en cualquier momento se pueden agravar, por lo que no se deben maltratar más de lo necesario.

En este pequeño estudio, demostramos que, a pesar de que estos niños sufrían problemas muy graves que los llevaron a compromiso hepático, la alimentación parenteral no fue la causa para agravar su estado, confirmándose así que el buen manejo y cuidados que se les brinda, favorecen el uso de este procedimiento. Además, observamos que la GGTP indica en forma sensible, trastorno de la función hepática, ya que las enfermedades que estos niños padecen, alteran las transaminasas más fácilmente, no la GGTP. Cuando la GGTP se alteró fue porque el niño tenía lesión hepática añadida a su cuadro clínico.

ABSTRACT

We evaluated gamma glutamil transpeptidase (GGTP) values in 18 children undergoing parenteral feeding, and considered as very high risk patients. We have demonstrated that the parenteral feeding was not the cause of hepatic disfunction in these children, since the enzymatic values did not change significantly after the feedings, but the hepatic complications arose from the severe problems they presented. We note that the GGTP is very sensitive to indicate such malfunctions.

Bibliografía

1. Aronsen, K. F., Hanson, A., Nosslin, B. The value of gamma glutamyl transpeptidase in differentiating viral hepatitis from obstructive jaundice. A statistical comparison with phosphatase. *Acta Chir. Scan.* 1965;130:92-99.
2. Ball, E. C., Revel, J. P., Cooper, O. The quantitative measurement of gamma glutamyl transpeptidase activity. *J. Biol. Chem.* 1956; 221:895-908.
3. García, A. P., Vicente, P., Pérez-Sandoval, D. Cifras de gamma glutamil transpeptidasa en el niño normal y sus métodos de valoración. *Rev. Diag. Biol.* 1973; 22:275—282.
4. Goldberg, J. A., Pineda, E. P., Smith, E. E., Fridman, O. M., Rutenburg, A. M. A method for the colorimetric determination of glutamyl transpeptidase in human serum; enzymatic activity in health disease. *Gastroenterology* 1963; 44:127—133.
5. Hanes, C. S., Hird, F. S. R., Isherwood, F. A. Enzymatic transpeptidase involving gamma glutamyl transpeptidase and alfa amino acyl peptidase. *Biochem. J.* 1952; 51:25-30.
6. Lum, G., Gambino, S. R. Serum gamma glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone. *Clin. Chem.* 1972; 18(4):358—362.
7. Meinster, A., Tate, S.S., Thompson, G. A. On the function of the gamma glutamyl cycle in the transport of amino acids and peptides. Peptide transport and hydrolysis. Ciba Foundation. Symposium 50 (New Series). *Elsevier Experta Médica* 1977; 123—143.
8. Naftalin, L., Sexton, M., Whitaker, J. F., Tracey, D. A routine procedure for estimating serum gamma glutamyl transpeptidase activity. *Clin. Chem. Acta* 1969; 26:293—296.
9. Orłowski, M., Szewczuk, A. Determination of gamma glutamyl transpeptidase activity in human serum and urine. *Clin. Chem. Acta* 1962; 7:755—759.
10. Pineda, E. P., Goldberg, J. A., Rutenburg, A. M. Serum Gamma glutamyl transpeptidase activity in hepatobiliary pancreatic disease. *Fed. Proc.* 1961; 20:152—157.
11. Rutenburg, A. M., Goldberg, J. A., Pineda, E. P. Serum gamma glutamyl transpeptidase in hepatobiliary pancreatic disease. *Gastroenterology* 1963; 45(1):43—48.
12. Schosinsky, K., Brilla, E., Gutiérrez, A., Vinocour, C., Sáenz, G. F. *Manual de técnicas de laboratorio.* Edit. Universidad de Costa Rica, San José, 1978; 2:88—95.
13. Szasz, G. A kinetic photometric method for serum gamma glutamyl transpeptidase, *Clin. Chem.* 1969; 15: 124—136.
14. Szczelin, E., Orłowski, M., Szewczuk, A. Serum gamma glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology* 1961; 41: 353-359.
15. Tapia, P., Gamboa, M., Castro, A. Alimentación parenteral total en pediatría. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1980;1(2):199-218.
16. Villa, L., Dioguardi, N., Agostini, 3, Ideo, G. Stabilini, R. Prognostic value of serum gamma glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Enzymologia Biol. Clin.* 1966; 7:109—114.
17. Zein, M., Discombe G. Serum gamma glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. *Lancet.* 1970; 2:748—750.