

Evaluación de la química hepática alterada

Seminario de Actualización en Gastroenterología - 20 de noviembre de 2021

Ponente: *Dr. Romero-García Jesús Gabriel*

Redactó: *Mayon-Flores Briana Arely*

La química hepática, antes conocida como pruebas de funcionamiento hepático, es un estudio rutinario que proporciona marcadores indirectos de enfermedad hepatobiliar. Tiene un amplio uso en la práctica clínica y su interpretación adecuada es necesaria para el manejo integral del paciente.

Marcadores de daño hepatocelular

La alanina aminotransferasa (ALT) es el marcador más específico de lesión hepatocelular, ya que principalmente se sintetiza y encuentra en el hígado.

La aspartato aminotransferasa (AST) es un marcador de lesión hepatocelular presente en el hígado, miocardio, músculo esquelético, riñón y cerebro. Su elevación sin aumento concomitante de ALT sugiere daño cardíaco o muscular.

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que se ubica en la membrana canalicular del hepatocito, hueso, placenta, intestino y riñón. Se considera un marcador temprano de colestasis, ya que se eleva con la obstrucción de los ductos biliares, aunque ésta sea menor e insuficiente para elevar la bilirrubina. Para confirmar su origen hepático es necesario solicitar un análisis de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).

Finalmente, la bilirrubina deriva del metabolismo de eritrocitos senescentes. La bilirrubina no conjugada o indirecta no se excreta en orina, sino que se conjuga con la 5'UDP glucuroniltransferasa para hacerse soluble y eliminarse en la bilis. En el colon, se convierte en urobilinógeno y se excreta en orina y heces, dándoles color. Por otro lado, la elevación de la bilirrubina conjugada o directa es un marcador de daño hepatocelular o colestásico.

Marcadores de función hepatocelular

La albúmina es la proteína plasmática más abundante del cuerpo humano, es de síntesis hepática exclusiva y tiene una vida media de 3 semanas. Su reducción por debajo de 3.5 g/dl en plasma indica alteración hepática mayor a su vida media. Debe tomarse en cuenta que no es una proteína específica de alteración hepática, ya que

cualquier enfermedad severa por efecto de las citocinas puede disminuir su valor.

El tiempo de protrombina (TP) es un marcador de daño hepático temprano al valorar la función hepática de las últimas 24 horas. Mide la vía extrínseca de la coagulación. En caso de colestasis, la vitamina K no se absorbe y los factores dependientes de esta vitamina (II, VII, IX, X) prolongan el TP. Otras causas de este fenómeno son el tratamiento con warfarina o heparina, coagulación intravascular diseminada e hipotermia.

Es importante notar que este grupo de marcadores también incluye a la bilirrubina.

Valores normales de la química hepática

Los niveles normales de ALT son de 29-33 UI/l en hombres y de 19-25 UI/l en mujeres. Existe una relación lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y la ALT, y cualquier incremento del nivel de esta última y una elevación de AST >18 UI/l se asocia a una mayor tasa de mortalidad. Sin embargo, los valores dentro de la normalidad no excluyen la presencia de enfermedad hepática.

Se debe considerar que los niveles de AST y ALT varían entre laboratorios y antes de iniciar el abordaje diagnóstico de la transaminasemia, se debe repetir el panel hepático.

Patrones de elevación de pruebas hepáticas

- Lesión hepatocelular: Elevación desproporcionada entre los niveles de AST y ALT en comparación con el nivel de FA.
- Lesión colestásica: Elevación desproporcionada del nivel de FA en comparación con los niveles de AST y ALT.
- Patrón mixto: Elevación de FA y AST/ALT.
- Hiperbilirrubinemia aislada: Elevación de bilirrubina con niveles normales de FA y AST/ALT.



INFORMES DE CONFERENCIA

Abordaje del paciente con elevación de AST y ALT

La elevación de las transaminasas puede ser de origen hepático o no hepático. Algunas de las causas hepáticas de elevación AST>ALT son cirrosis de cualquier etiología, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis isquémica, hepatopatía congestiva, síndrome de Budd-Chiari agudo, daño, trombosis, oclusión de arteria hepática y nutrición parenteral total (NPT). La elevación de ALT>AST se debe a esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis tóxica, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad celíaca y obstrucción aguda de la vía biliar. Entre las causas no hepáticas de elevación de estos marcadores se encuentran el daño al músculo esquelético como rabdomiólisis, daño del músculo cardíaco, enfermedad tiroidea, ejercicio agotador, golpe de calor, hemólisis e insuficiencia suprarrenal. (Tabla 1)

Para el abordaje es importante determinar qué tan elevadas se encuentran las transaminasas para llegar a un diagnóstico. En la elevación leve (2-5x LSN) se debe realizar historia clínica y exploración física, discontinuar el consumo de medicamentos hepatotóxicos y alcohol, y valorar si el paciente tiene factores de riesgo para hígado graso y hepatitis viral. Así mismo, es necesario solicitar biometría hemática completa, AST/ALT, Alk Phos, TB, albúmina, PT/INR, HBsAg, HBcAb, HBsAb, HCV Ab, confirmación por PCR, panel de hierro y ultrasonido abdominal. Si son negativos, hay que considerar seguimiento por 3 meses, repetir y continuar el protocolo de estudio. Si persisten elevadas, se debe solicitar anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), ceruloplasmina y alfa-1 antitripsina. Si aún así no se llega al diagnóstico se prosigue a realizar la biopsia hepática.

En el caso de presentar elevación moderada (5-15x LSN) se realiza el mismo procedimiento inicial, añadiendo los estudios HAV IgM, HAV IgG, HBcAb IgM, HBcAb IgG, ceruloplasmina, ANA, SMA y gamma-globulina. Si hay signos de falla hepática aguda (elevación de transaminasas, TP o INR >1.5, con datos de encefalopatía hepática) se procede a realizar consulta urgente a hepatología y referencia a centro de trasplante. Si la evaluación diagnóstica es negativa se debe considerar biopsia hepática si el paciente está estable.

Causas Hepáticas	
↑AST > ALT	Cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis isquémica, hepatopatía congestiva, sx de Budd-Chiari agudo, trombosis, oclusión de la arteria hepática y nutrición parenteral total (NPT).
↑ALT > AST	Esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis tóxica, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad celíaca y obstrucción aguda de la vía biliar.
Causas no hepáticas	
Daño al músculo esquelético, rabdomiólisis, daño al músculo cardíaco, enfermedad tiroidea, ejercicio agotador, golpe de calor, hemólisis e insuficiencia suprarrenal.	

Tabla 1. Causas hepáticas y no hepáticas de la elevación de AST y ALT. (Autor: Carolina Flores Bracamonte)

En pacientes con elevación severa (>15x LSN) se ordena, además de lo antes mencionado, estudios para HSV, EBV, CMV, Anti-LKM1, panel de drogas en suero, EGO y un doppler esplenoportal. En el caso de sospechar de intoxicación por acetaminofén, administrar N-acetilcisteína. Se deben tomar las mismas medidas en caso de datos de falla hepática aguda.

Por último, en la elevación masiva (ALT>10000 U/L) se realiza un manejo similar, con una búsqueda de antecedentes de consumo de drogas, isquemia y rabdomiólisis. Se solicitan todos los estudios de laboratorio señalados y se considera referir a centro de trasplante o en caso de una evaluación negativa, se realiza una biopsia.



Elevación de la fosfatasa alcalina

Las enfermedades hepáticas colestásicas se asocian con FA elevada con o sin bilirrubina elevada. Sus niveles pueden incrementar fisiológicamente en ciertos periodos, como en la infancia debido al rápido crecimiento óseo y en el embarazo por la producción de FA placentaria.

La colestasis se clasifica en dos tipos: extrahepática, cuando hay obstrucciones anatómicas del flujo biliar, e intrahepática, si existen alteraciones funcionales de formación de bilis por los hepatocitos. Si la FA aumenta a la par de otras pruebas hepáticas no se requiere confirmación del origen hepático; sin embargo, si la FA se eleva de forma aislada requiere confirmación con GGT o fracciones de isoenzimas de FA para diferenciar entre origen hepático y no hepático.

Al identificar la alteración de los niveles de FA lo primero a realizar es un ultrasonido de hígado y vía biliar. Si hay dilatación de la vía biliar, el origen es una causa extrahepática como coledocolitiasis o estenosis benigna o maligna. Si no se encuentra dilatación, la causa es intrahepática y es preciso solicitar marcadores autoinmunes para descartar colangitis biliar primaria o colangiopatía autoinmune.

Las causas del aumento de FA pueden ser de origen hepatobiliar como obstrucción del conducto biliar, estenosis del conducto biliar, colangiopatía por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades colestásicas del hígado, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis viral, enfermedades infiltrativas del hígado, absceso hepático y carcinoma hepatocelular. Las causas no hepáticas de su aumento son enfermedades óseas como osteomalacia y enfermedad de Paget, malignidad ósea primaria, metástasis ósea, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, linfoma, estado de inflamación, infecciones, Diabetes Mellitus y peritonitis. (**Figura 1**)

Abordaje del paciente con elevación de FA

Si se trata de un paciente con FA aumentada, bilirrubinas totales y transaminasas normales, siempre se confirma con GGT sérica. Si se encuentra en rango normal, se evalúan etiologías no hepatobiliares, pero si es anormal se indica una ecografía del cuadrante superior derecho, se evalúan

posibles medicamentos hepatotóxicos y marcadores de autoinmunidad. Si la evaluación resulta negativa y la FA se encuentra dos veces por encima de lo normal, se debe considerar biopsia hepática. Si aún así, la evaluación previa es negativa y los niveles están 1-2 veces por encima de lo normal, se procede a observación. Ante detección de dilatación del conducto biliar, el estudio de elección es una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), mientras que si el AMA es positivo se sospecha una colangitis biliar primaria. En el caso de persistir la elevación de FA después de 6 meses de observación se indica biopsia hepática y una colangioresonancia magnética (CRM).

Otro caso consiste en el aumento de la FA aunado al de las transaminasas y bilirrubina, donde directamente se hace el ultrasonido sin necesidad de confirmar el origen hepático. Si se observa dilatación ductal se realiza CPRE o CRM; de lo contrario, se miden marcadores de autoinmunidad, y hay tres opciones:

- AMA positivo: Indica colangitis biliar primaria o colangitis.
- AMA negativo y FA >2x LSN: Indicativo para realizar biopsia hepática o CRM.
- AMA negativo y FA 1-2x LSN: Se considera observación.

Si persiste el aumento de niveles de FA después de 6 meses de observación, se considera realizar una biopsia hepática o CRM.

Elevación del nivel de bilirrubina total

El primer paso para investigar la bilirrubina elevada es determinar si es de tipo directa (conjugada) o indirecta (no conjugada). El aumento de la bilirrubina directa implica enfermedad hepatocelular y obstrucción biliar en la mayoría de los casos. Cuando se trata de la bilirrubina indirecta, se debe a producción excesiva de bilirrubina (hemólisis), disminución de la captación o conjugación hepática.

Los niveles de bilirrubina total pueden exceder 30 mg/dl en el daño hepático severo, como es el caso de hepatitis alcohólica con cirrosis y cirrosis avanzada con sepsis.



Causas hepáticas

Obstrucción del conducto biliar
 Estenosis del conducto biliar
 Colangiopatía por SIDA
 Enfermedades colestásicas del hígado
 Lesión hepática inducida por fármacos
 Hepatitis viral
 Enfermedades infiltrativas del hígado
 Absceso hepático y carcinoma hepatocelular.

Causas que aumentan la FA

Osteomalacia	Hiperparatiroidismo
Enfermedad de Paget	Linfoma
Hipertiroidismo	Estado de inflamación
Metástasis ósea	Infecciones
Malignidad ósea primaria	Diabetes Mellitus
	Peritonitis.

Causas no hepáticas

Elevación de bilirrubina directa

La hiperbilirrubinemia conjugada generalmente implica daño hepático parenquimatoso u obstrucción biliar. Se asocia a trastornos hepáticos que resultan en disminución de excreción de bilirrubina en los conductos biliares y fuga biliar de los hepatocitos al suero. Los síndromes que se relacionan son el de Dubin-Johnson, que se caracteriza por un defecto en una enzima canalicular multidrogorresistente, y el síndrome de Rotor, en el que hay almacenamiento defectuoso de bilirrubina por los hepatocitos. Generalmente se trata de pacientes con pronóstico favorable y no posee tratamiento específico.

Abordaje del paciente con elevación de bilirrubina total

Ante elevación de la bilirrubina total con predominancia de la no conjugada se procede a realizar una adecuada historia clínica, examen físico y valoración de las transaminasas y FA sérica.

Figura 1. Causas hepáticas y no hepáticas de la elevación de FA.
 (Autor: Carolina Flores Bracamonte)

Síndrome de Gilbert y otras enfermedades asociadas a elevación de bilirrubina indirecta

El síndrome de Gilbert se caracteriza por un defecto genético en la UDP-glucuroniltransferasa y disminución de la conjugación hepática de bilirrubina, lo que aumenta esta última siempre a expensas de la bilirrubina indirecta. Los niveles de bilirrubina regularmente no exceden los 6 mg/dl y son menor de 3 mg/dl. Los desencadenantes del aumento de bilirrubina indirecta son ayuno prolongado, ejercicio, insomnio, entre otros.

El diagnóstico clínico se hace al excluir causas de hemólisis, uso de medicamentos y confirmar transaminasas y FA normales. Si hay duda diagnóstica se recurre a consejo genético al determinar el gen afectado *UGT1A1*. Se trata de una enfermedad de carácter benigno, sin riesgo de cirrosis o mayor riesgo de mortalidad, por lo que no hay ningún tipo de tratamiento.

Se revisan medicamentos, se evalúa hemólisis y síndrome de Gilbert. Si hay elevación persistente sin explicación se harán pruebas diagnósticas para síndrome de Gilbert; pero si es sintomática, empeora con el tiempo y/o se asocia a transaminasas anormales, se debe optar por una biopsia hepática.

En cambio, si predomina la bilirrubina conjugada, se realiza el mismo abordaje inicial con determinación del resto de la química hepática, adicionalmente se tienen que evaluar etiologías clínicamente evidentes como sepsis, NPT, cirrosis y obstrucción biliar aunado a una ecografía del cuadrante superior derecho. Si hay hallazgos de dilatación ductal se realiza la CPRE o CRM, de lo contrario se ordena realizar marcadores autoinmunes. Se consideran los mismos criterios para realizar biopsia hepática.

