

Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico

*Eduardo Fernández Daza¹, Eduardo Fernández Juan²,
Ismael Moreno Mejía³, Mauricio Moreno Mejía⁴*

Resumen: las pruebas de función hepática se emplean para detectar, diagnosticar específicamente, estimar la severidad, y monitorear el curso de la enfermedad hepática. La interpretación efectiva del panel de función hepática requiere un conocimiento de la fisiopatología subyacente y las características de las pruebas del panel. Utilizando un enfoque esquemático, se clasifican las alteraciones hepáticas en dos grandes categorías: 1) necrosis celular y 2) colestasis, y aplicando el panel de función hepática recomendado por *The National Academy of Clinical Biochemistry* y la *American Association for the Study of Liver Diseases*, se interpretan las principales pruebas y su utilidad para evaluar inicialmente las enfermedades hepáticas sospechadas o conocidas de acuerdo con su capacidad para detectar daño celular, falta de permeabilidad de vías biliares, metabolismo aniónico orgánico y síntesis proteica. Finalmente se hacen unas recomendaciones para la interpretación del panel de pruebas dentro del contexto clínico.

Palabras claves: pruebas de función hepática, necrosis celular, colestasis, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, marcadores virales, gamma-glutamilttransferasa (GGT).

Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio* 2008, 14: 533-546.

Módulo 13 (Química clínica), número 10. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®

Recibido el 29 de agosto, 2008; aceptado el 14 de octubre, 2008.

El hígado lleva a cabo varias funciones bioquímicas, de síntesis y de excreción, por lo cual no hay una prueba que tenga la capacidad de detectar el estado de la función total del hígado. Para esto se utilizan un conjunto de pruebas, denominadas pruebas de función hepática. Para una correcta interpretación de las pruebas hepáticas, es necesario acompañarlas de una historia clínica completa y de un examen físico apropiado, y muchas veces recurrir a las pruebas imaginológicas e incluso a la biopsia [1]. Las enfermedades hepáticas son comunes y muchas veces silenciosas, y son una causa importante de muerte en el mundo. Las principales entidades asociadas a daño hepático incluyen las enfermedades virales, la esteatohepatitis no alcohólica y el exceso de alcohol, entre otras.

1. Médico especialista en Patología Clínica. Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia. Médico Director, Laboratorio Clínico Eduardo Fernández. Bocagrande Carrera 1, Edificio Seguros Bolívar, Local 4. Cartagena, Colombia. efernandezdaza@gmail.net.co
2. Médico General. Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.
3. Estudiante IX Semestre, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
4. Médico Interno, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Las pruebas de función hepática se utilizan en general para: 1) determinar presencia o ausencia de daño hepático; 2) realizar diagnósticos específicos; 3) determinar severidad y establecer pronósticos; y 4) monitorizar el curso de la enfermedad hepática.

Algunas pocas pruebas hepáticas miden funciones fisiológicas identificables, como ocurre con la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protombina, mientras la mayoría no mide una función específica sino que indica la presencia de daño y la falta de permeabilidad de las vías biliares. Entre estas pruebas están las aminotransferasas, la gamma glutamil transpeptidasa y la fosfatasa alcalina. Por último, están las pruebas que evalúan la reacción al daño hepático, como las globulinas o los anticuerpos tisulares, y las pruebas que apuntan a una etiología específica, como son los marcadores de infección viral [2].

Las pruebas de función hepática no deben interpretarse como resultados anormales aislados, sino utilizando paneles con patrones característicos que permitan identificar o aproximarnos al diagnóstico de las enfermedades hepáticas, esto debido a que las pruebas pueden ser anormales en muchos procesos que no son precisamente de origen hepático, como por ejemplo la sepsis, el infarto agudo de miocardio, las infecciones como la brucelosis y la endocarditis bacteriana subaguda, entre otros [3].

The National Academy of Clinical Biochemistry y *la American Association for the Study of Liver Diseases*, recomiendan un panel específico de exámenes para ser usado en la evaluación inicial de un paciente con una enfermedad hepática conocida o sospechada, designado como “panel de función hepática”, que está compuesto por los siguientes analitos [4]:

- Proteínas totales
- Albúmina
- Aspartato aminotransferasa (AST o TGO)
- Alanino aminotransferasa (ALT o TGP)
- Fosfatasa alcalina
- Bilirrubina total
- Bilirrubina directa

La interpretación del panel de función hepática y la elección de estrategias para la selección de exámenes posteriores deberán ser vistas dentro de un contexto clínico y se facilitan si hay comprensión de la fisiopatología de la enfermedad hepática y de la capacidad de las pruebas de laboratorio para detectar, diagnosticar específicamente y estimar la severidad del daño hepático [5]. También se hace necesaria una historia clínica completa que incluya información sobre el consumo de alcohol, factores de riesgo para la hepatitis, como son la promiscuidad sexual, las relaciones homosexuales, el uso de drogas intravenosas, tatuajes, *piercing* y las transfusiones de sangre, entre otros, al igual que el consumo de medicamentos, vitaminas, remedios naturales o alternativos y los riesgos profesionales. Finalmente, también se deben tener en cuenta otras condiciones como son la diabetes, la hiperlipidemia, el sobrepeso y las enfermedades hereditarias, como son la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis, y las enfermedades autoinmunes [6].

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática puede clasificarse en dos categorías de acuerdo al daño: necrosis celular y colestasis. Las principales causas se enuncian en la **tabla 1** [4].

Tabla 1. Principales causas de enfermedad hepática

| Necrosis celular | Colestasis |
|----------------------------|------------------------------|
| Aguda | Intrahepática |
| • Hepatitis viral | • Difusa |
| • Hepatitis tóxica | • Inducida por medicamentos |
| • Hepatitis alcohólica | • Cirrosis biliar primaria |
| • Necrosis isquémica | • Focal |
| Crónica | • Tumor metastásico |
| • Hepatitis crónica activa | • Granuloma |
| • Hepatitis autoinmune | • Colelitiasis intrahepática |
| • Cirrosis | Extrahepática |
| | • Cálculo |
| | • Tumor |

Necrosis celular

La necrosis celular puede ser aguda o crónica y aun dentro del contexto de la presentación clínica, es difícil diferenciarlas a partir de unos resultados del panel de función hepática [7]. Sin embargo, una elevación marcada de las aminotransferasas (valores mayores de 10 veces los límites de referencia), es indicativo de necrosis celular aguda, mientras que elevaciones menos marcadas (menos de 7 veces los límites de referencia) indican necrosis celular crónica, todo esto dentro de un contexto clínico apropiado [7]. Adicionalmente, la necrosis celular crónica se caracteriza por una albúmina sérica disminuida y en presencia de hepatitis crónica activa, hepatitis autoinmune o cirrosis, por un aumento de las globulinas (hipergammaglobulinemia), indicando respuesta inmune a la enfermedad [8-10].

Colestasis

Esta variedad de daño celular es el resultado de un flujo biliar disminuido o ausente.

En el caso de colestasis extrahepática, tanto los niveles de bilirrubina sérica como de fosfatasa alcalina están aumentados; la bilirrubina por una falla en la excreción de la misma y la fosfatasa alcalina debido a un aumento en su síntesis hepática [8, 9]. En el caso de una colestasis intrahepática focal, la fosfatasa alcalina se incrementa por inducción de la misma colestasis, pero la bilirrubina se mantiene dentro de los límites normales, esto debido a que sólo un 10% de tejido hepático es capaz de mantener concentraciones de bilirrubina normales en el suero [8]. Esta disociación entre la fosfatasa alcalina sérica y la bilirrubina es característica de la colestasis intrahepática focal [9], y cuando se acompaña de una concentración sérica elevada de deshidrogenasa láctica (LDH), puede ser indicativo de metástasis hepática [8].

Pruebas de función hepática

Como ya se mencionó, las pruebas de función hepática en realidad no evalúan la función del hígado, sino la lesión hepática. Sólo unas pocas pruebas como la bilirrubina, albúmina, prealbúmina y el tiempo de protrombina se consideran realmente de función hepática; sin embargo, a excepción de la prealbúmina, estas pruebas pueden alterarse por factores extrahepáticos como una desnutrición proteica, hemólisis y uso de antibióticos [6].

Pruebas indicadoras de necrosis

Transaminasas

La alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) son los indicadores más comúnmente utilizados para evaluar la presencia de necrosis hepática. Se encuentran en

altas concentraciones en las células hepáticas, donde catalizan la transferencia de grupos aminos para producir ácido pirúvico y oxaloacético, respectivamente, utilizando vitamina B6 como co-factor [11]. Cuando se presenta daño en la membrana celular del hepatocito, estas enzimas que se encuentran en el citoplasma de las células pasan al plasma, aumentando su concentración en circulación. Las transaminasas son sensibles pero poco específicas del daño de los hepatocitos, siendo la ALT más específica que la AST, ya que ésta no sólo se encuentra en el hígado sino también en el músculo esquelético y cardiaco, en el riñón y en los eritrocitos [4, 9, 12].

Deshidrogenasa láctica

La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima que se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico. Existen cinco isoenzimas, LD1 a LD5, distribuidas en hígado y otros tejidos como el músculo cardiaco, riñón y eritrocitos, lo cual también le resta especificidad a esta prueba como indicadora de daño hepático [11]; sin embargo, puede ser una prueba útil en combinación con otras pruebas hepáticas y en ciertos diagnósticos diferenciales [8, 13, 14].

Pruebas indicadoras de colestasis

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina se encuentra presente en varios tejidos, incluyendo el hígado, el hueso, el riñón, el intestino y la placenta [4]. Cada uno de estos sitios contiene una isoenzima diferente que puede ser separada mediante electroforesis. La fosfatasa alcalina del hígado se encuentra en la superficie canalicular y por tanto es un marcador de disfunción biliar, cuyos valores se pueden aumentar hasta 10 veces en obstrucciones de las vías biliares, en procesos infecciosos o en presencia de masas. Esta enzima se encuentra también aumentada durante el tercer trimestre del embarazo [15], en una gran variedad de enfermedades intestinales y en la cirrosis. En el individuo normal la mayoría de la fosfatasa alcalina está compuesta por la fosfatasa alcalina proveniente del hígado y del hueso [11].

Gamma-glutamil transferasa

La gamma-glutamil transferasa (GGT) regula el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares al catalizar la transferencia de un grupo glutamil a los aminoácidos libres. Su medición concomitante con la fosfatasa alcalina es fundamental en la determinación del origen de unos valores altos de fosfatasa alcalina, ya que la gamma-glutamil transferasa proviene casi exclusivamente del hígado y no es producida por el hueso; así, unos valores elevados de fosfatasa alcalina acompañados de unos valores elevados de la gamma-glutamil transferasa se asocian con una enfermedad del tracto biliar [9, 10].

Pruebas metabólicas

Bilirrubina

La bilirrubina es el principal metabolito del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y los citocromos. Diariamente se producen alrededor de 250 mg a 350 mg de bilirrubina, 85% como resultado de la destrucción de los eritrocitos viejos [16]. La mayoría de la bilirrubina es transportada unida a la albúmina (directa o conjugada) y sólo una pequeña fracción circula libre (indirecta o no conjugada). La fracción directa corresponde a menos del 20% de la bilirrubina total. El aumento de la bilirrubina total junto con el aumento de la bilirrubina directa se presenta cuando hay necrosis y colestasis, en tanto que concomitante con el aumento de la indirecta se asocia con hemólisis o síndrome de Gilbert [4, 9, 10].

Pruebas que evalúan la síntesis proteica

Albúmina

La albúmina es la principal proteína producida por el hígado; sin embargo, no sólo se altera cuando hay daño hepático, sino cuando hay pérdida de proteínas, estados catabólicos y desnutrición. Es la proteína transportadora de numerosas sustancias endógenas, como son la bilirrubina y las hormonas tiroideas, y de sustancias exógenas, como son muchos medicamentos. Una disminución en la albúmina sérica se observa cuando hay destrucción masiva del tejido hepático y es uno de los principales factores pronósticos de la cirrosis [5, 11].

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es dependiente de la actividad de los factores de coagulación I, II, V, VI y X, todos ellos sintetizados en el hígado, por ello es la prueba con mayor utilidad para detectar anomalías en la coagulación asociadas con daño hepático.

Comparadas con las aminotransferasas, la albúmina y el tiempo de protrombina son unos indicadores pobres de daño hepático pero son buenos indicadores de la severidad de la enfermedad, en particular el tiempo de protrombina [7].

Pruebas inmunológicas

Inmunoglobulinas y anticuerpos tisulares

El panel de función hepática incluye la determinación de proteínas totales y de albúmina, lo cual permite calcular la concentración de globulinas totales. Un aumento de las inmunoglobulinas (Ig) totales es indicativo de una enfermedad hepática crónica o de una gammapatía [17].

Las enfermedades autoinmunes pueden también causar daño hepático. Entre las principales están la cirrosis biliar primaria, para la cual se utilizan los anticuerpos mitocondriales como prueba diagnóstica, y la colangitis esclerosante primaria, en donde se pueden encontrar positivos los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), los anticuerpos anti-músculo liso (anti-SMA) y los anticuerpos antinucleares (ANAs) [18-21].

Marcadores virales

Algunos virus tienen la capacidad de causar daño hepático agudo o crónico. Los virus de la hepatitis A, B y C, y los arbovirus son hepatotóxicos, en tanto que los virus Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zoster, herpes simplex, virus de la inmunodeficiencia humana, adenovirus y ecovirus inducen una hepatitis que puede ir desde leve hasta agresiva [11].

Hepatitis A

La infección aguda por virus de la hepatitis A (HAV) se confirma por la detección de IgM anti-virus de la hepatitis A, la cual aparece temprano en el curso de la infección y tiene alta sensibilidad y especificidad. La IgG aparece una a dos semanas más tarde y permanece durante toda la vida. En la práctica se utiliza la prueba de anticuerpos totales para determinar la infección por este virus [22, 23].

Hepatitis B

La infección aguda por el virus de la hepatitis B (HBV) se confirma por la presencia del antígeno de superficie (HBsAg), el cual es el primer marcador en aparecer, aun antes de que las transaminasas comiencen a elevarse. Posteriormente se pueden detectar los anticuerpos anti-core

Tabla 2. Marcadores virales de la infección por virus de la hepatitis B

| |
|--|
| Hepatitis B aguda |
| • HBsAg |
| • Anti-HBc IgM |
| Hepatitis B crónica |
| • HBsAg |
| • Anti-HBc IgG |
| • Anti-HBs IgG |
| Monitorización de la hepatitis B crónica |
| • HBsAg |
| • HBeAg |
| • Anti-HBs IgG |
| • Anti-HBe IgG |
| • Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa |

(anti-HBc), los cuales sirven como marcador de infección reciente o actual, los anticuerpos anti-antígeno e (anti-HBe) y más adelante, el anticuerpo anti-antígeno de superficie (anti-HBs) [22-24]. En la **tabla 2** se enuncian las pruebas de anticuerpos contra la hepatitis B y su aplicación clínica [11].

Hepatitis C

La mayoría de las infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (HCV) son asintomáticas, se presentan como una infección crónica que después de más de 20 años se convierte en una cirrosis en el 20% a 30% de los pacientes [23]. Los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C aparecen relativamente tarde en el curso de la infección. La nueva generación de

pruebas de laboratorio que busca anticuerpos totales anti-HCV, detecta la presencia de anticuerpos contra cuatro antígenos diferentes entre las semanas 7 a 9 después de la infección [11, 25].

La coinfección con los virus de la hepatitis B y C produce una infección hepática más severa, con mayor probabilidad de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular [26].

Marcadores genéticos

Las enfermedades genéticas más importantes que causan enfermedad hepática son la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa 1-antitripsina.

Hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética que se produce como consecuencia de mutaciones en los genes que controlan el metabolismo del hierro, produciendo una acumulación progresiva de hierro que conduce a cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca [27]. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria presentan valores de saturación de la transferrina superiores al 45% y niveles altos de ferritina sérica. El diagnóstico se confirma por análisis fenotípico y por biopsia hepática [28].

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una enfermedad genética que se produce como consecuencia de mutaciones en el gen ATP7B que controla el metabolismo del cobre, causando problemas hepáticos y neuropsiquiátricos. Los pacientes presentan niveles disminuidos de ceruloplasmina por debajo de 20 mg/dL y acumulación de cobre que se observa en la biopsia hepática [29, 30].

Deficiencia de alfa 1-antitripsina

La alfa 1-antitripsina es un inhibidor de proteasas sintetizado en el hígado. Su deficiencia hereditaria causa un desorden metabólico que predispone a las personas a padecer enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular [31]. La principal presentación clínica es una ictericia persistente del recién nacido. Se puede encontrar una disminución marcada del pico de las alfa 1-globulinas en la electroforesis de proteínas en suero y la enfermedad se confirma con el análisis fenotípico [28].

En la **tabla 3** se enuncian las principales pruebas hepáticas más utilizadas, de acuerdo con la función o daño que evalúan [5].

Interpretación del panel hepático

El primer paso en la evaluación de sospecha de disfunción hepática es determinar la presencia o ausencia de daño hepático; el segundo paso es decidir si el daño es necrosis celular o colestasis; el tercer paso es identificar la enfermedad particular y el cuarto paso es determinar la severidad [5]. A continuación se interpretan los resultados de las pruebas del panel de función hepática y su asociación con la clínica.

Detección de enfermedad hepática

- En ausencia de cualquier sospecha clínica, la combinación de unos resultados normales de ALT, ALP, fosfatasa alcalina y bilirrubinas total y directa, prácticamente excluyen enfermedad hepática activa; por otro lado, la presencia de cualquier anomalía en alguna de ellas, por ligera que sea, no excluye la enfermedad hepática [32].

Tabla 3. Pruebas de función hepática

| | |
|---|---|
| Necrosis celular | <ul style="list-style-type: none"> • Alanino aminotransferasa (ALT) • Aspartato aminotransferasa (AST) • Relación AST/ALT • Deshidrogenasa láctica (LDH) |
| Colestasis | <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina • Gamma-glutamilttransferasa (GGT) |
| Metabolismo aniónico orgánico | <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total • Bilirrubina directa |
| Metabolismo aniónico orgánico | <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total • Bilirrubina directa |
| Síntesis proteica | <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina • Tiempo de protrombina (TP) |
| Pruebas inmunológicas | <ul style="list-style-type: none"> • Globulinas totales • Anticuerpos antinucleares • Anticuerpos anti-músculo liso • Inmunoglobulinas • Anticuerpos antimitocondriales • Anticuerpos antimicrosoma hepático-renal tipo 1 (LKM-1) |
| Marcadores virales para Hepatitis A | <ul style="list-style-type: none"> • HAV total • HAV IgM |
| Marcadores virales para Hepatitis B | <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg • Anti-HBc total • Anti-HBc IgM • HBe Ag • Anti-HBe IgG • Anti-HBs IgG |
| Marcadores virales para Hepatitis C | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-HCV • RIBA (ensayo inmunoblot recombinante) • Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) |
| Marcadores genéticos para hemocromatosis hereditaria | <ul style="list-style-type: none"> • Saturación de transferrina • Ferritina • Mutación C282Y/H16BD • Índice de hierro hepático |
| Marcadores genéticos para enfermedad de Wilson | <ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmina sérica • Cobre urinario |
| Marcadores genéticos para deficiencia de alfa 1 antitripsina | <ul style="list-style-type: none"> • Electroforesis de proteínas séricas • Alfa 1-antitripsina sérica • Análisis fenotípico |

- Si la historia clínica o el examen físico dan sospecha de disfunción hepática, los resultados del panel de función hepática dentro de los límites de referencia no excluyen enfermedad [5, 32].
- Rara vez se encuentran pacientes asintomáticos cuando las aminotransferasas se encuentran con valores por encima de 1.000 UI/L [3].
- La bilirrubina total no es un indicador sensible de daño hepático [3].
- La ictericia clínica aparece cuando los valores séricos de bilirrubina total superan los 2,5 mg/dL [3].
- La presencia de bilirrubina directa mayor de 1 mg/dL en un lactante, siempre indica enfermedad [3].
- Aumentos de la fosfatasa alcalina preceden la aparición clínica de la ictericia [3].

Necrosis celular *versus* colestasis

- La ALT y la AST son los indicadores más sensibles de necrosis celular [33-35].
- El daño de la membrana de los hepatocitos causa la salida de las aminotransferasas a la circulación, tienen alta sensibilidad pero son relativamente inespecíficas de daño hepatocelular, siendo la ALT más hepato-específica que la AST, ya que la mayor parte de su producción se limita al hígado, mientras la AST se produce además en tejidos como músculo cardíaco y esquelético, riñón y glóbulos rojos [36-38].
- Actividad de las aminotransferasas marcadamente elevada, mayor de 10 veces los valores de referencia (mayor de 500 UI/L), con valores de fosfatasa alcalina menores de 3 veces los valores de referencia son sugestivos de necrosis celular en la hepatitis viral aguda [5, 32, 36, 39].
- Entre más alta sea la relación ALT/fosfatasa alcalina, más probable es el diagnóstico de necrosis celular aguda; hay excepciones, en la hepatitis aguda alcohólica tanto la ALT como la AST tienen generalmente menos de 10 veces los valores de referencia y en la colangitis ascendente causada por coledocolitiasis, la AST y la ALT pueden elevarse en mayor proporción que la fosfatasa alcalina [5, 32, 34, 40].
- La fosfatasa alcalina es el mejor indicador de obstrucción biliar pero no diferencia colestasis intrahepática de extrahepática [32, 35].
- En la obstrucción biliar (colestasis) puede observarse aumento de 3 a 10 veces los valores de referencia de fosfatasa alcalina, con aumento de las aminotrasferasas menos de 10 veces sus valores de referencia [3, 41].

Diagnóstico específico

- En la hepatitis viral aguda, la relación AST/ALT es usualmente menor de 1, mientras que en la hepatitis alcohólica aguda, la relación generalmente es mayor de 2 [4, 5].
- En el daño hepático crónico por alcohol, la relación AST/ALT es usualmente mayor de 1, pero este patrón también es encontrado en otras variedades de daño hepático crónico, como son cirrosis, metástasis hepática y colestasis extra e intrahepática.
- En pacientes con cirrosis o hipertensión portal con una relación AST/ALT mayor de 3 sugiere cirrosis biliar primaria [3].

- Valores de AST y ALT incrementados 30 a 50 veces los valores de referencia se presentan en la hepatitis viral aguda; valores marcadamente elevados (por ejemplo, mayores de 100 veces los valores normales) son raros y sugieren hepatitis isquémica (por ejemplo por falla cardíaca), hepatitis tóxica (por ejemplo por tetracloruro de carbono o intoxicación por acetaminofén) o hepatitis por el virus herpes simplex [34, 36, 42].
- Valores marcadamente elevados (más de 100 veces los valores normales) de AST y ALT, acompañados de incrementos comparables de la LDH sugieren necrosis isquémica [5].
- Pequeños incrementos de AST con ALT normal aunque podrían ser causados por un daño hepático alcohólico oculto, usualmente se deben a una causa no hepática que elevan la AST [5, 36].
- Incrementos leves a moderados de ALT y AST son típicos del daño hepático crónico, valores en este rango con una relación AST/ALT menor de 1 ayudan a distinguir esteatohepatitis no alcohólica de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol [5].
- Un aumento rápido de las aminotransferasas hasta valores muy altos (por ejemplo, mayores de 600UI/L, y con frecuencia mayores de 2.000UI/L), seguido de una disminución brusca después de 12 a 72 horas es típico de obstrucción aguda del conducto biliar [3].
- Cuando los incrementos de AST/ALT se acompañan de proteínas totales aumentadas y albúmina disminuida se debe considerar la posibilidad de necrosis celular activa crónica, posiblemente por una hepatitis crónica autoinmune [5].
- Un predominio de fosfatasa alcalina (3 a 10 veces los valores normales) sobre ALT y AST (menos de 10 veces los valores normales), favorece el diagnóstico de colestasis, sobre todo si se acompaña de aumento de la bilirrubina total y de la directa (relación bilirrubina directa/bilirrubina total mayor de 40%). El patrón colestásico puede deberse a obstrucción extrahepática o colestasis intrahepática difusa debido a drogas o a cirrosis biliar primaria [3].
- Un predominio de la fosfatasa alcalina (2 a 10 veces los valores de referencia) y de la LDH sobre las transaminasas con bilirrubina normal sugiere enfermedad intrahepática focal (por ejemplo, metástasis, amiloidosis, absceso, linfoma, leucemia o enfermedad granulomatosa) [3, 5].
- En el adulto hombre o mujer no embarazada el origen de una fosfatasa alcalina elevada se deriva del hígado o del hueso, cuando se acompaña de un aumento de la bilirrubina o de evidencia de enfermedad hepática, se confirma el origen hepático [5].
- La manera más práctica de diferenciar entre el origen hepático u óseo de una elevación de la fosfatasa alcalina es realizando una determinación de la gamma-glutamilttransferasa (GGT); en enfermedad hepática se incrementa en mayor proporción comparado con el límite superior normal, si por el contrario la GGT es normal o sólo ligeramente elevada la fuente de la fosfatasa alcalina es de origen óseo [5].
- Una relación GGT/fosfatasa alcalina mayor de 5 apoya la presencia de hepatopatía de origen alcohólico [3].
- Aumentos aislados de la fosfatasa alcalina, con el resto del panel hepático normal, generalmente tienen origen en una enfermedad ósea [5].
- Incrementos fisiológicos de la fosfatasa alcalina se encuentran en niños y adolescentes, en el tercer trimestre del embarazo, en individuos del grupo sanguíneo O y B, y en individuos con fenotipo secretor después de una comida grasa [43].

- Incrementos de la bilirrubina total con una relación directa/total menor de 20%, indican hemólisis o síndrome de Gilbert y en ambos casos la bilirrubina total es usualmente menor de 3 a 4 mg/dL y rara vez mayor 6 mg/dL [3, 35, 44].
- Una relación de la bilirrubina directa/bilirrubina total entre 20% y 40% apoya la existencia de necrosis hepatocelular más que una obstrucción extrahepática o alteraciones del metabolismo de la bilirrubina, como son el síndrome de Dubin-Johnson y el síndrome de Rotor [3].
- Relación bilirrubina directa/bilirrubina total entre 40% y 60% se produce cuando hay daño hepatocelular o colestasis extrahepática.
- Una relación bilirrubina directa/bilirrubina total mayor de 50% apoya la existencia de una colestasis extrahepática más que la existencia de daño hepatocelular.
- En la hemólisis no complicada, a excepción que ésta coexista con una enfermedad hepatobiliar, la bilirrubina total sérica no supera valores de 5 mg/dL.
- En general, en la ictericia hepatocelular el aumento del nivel sérico de la bilirrubina total es menor (menos de 10 mg/dL) que en los carcinomas periampulares (menor de 20 mg/dL) o en la colestasis intrahepática o extrahepática [3].
- Un aumento del nivel sérico de bilirrubina con fosfatasa alcalina normal sugiere hiperbilirrubinemias o estados hemolíticos constitucionales [3].
- Incrementos de la bilirrubina con elevación de la fracción directa ocurre tanto en necrosis celular como en la colestasis y usualmente no son útiles para distinguir una de otra; sin embargo, en la obstrucción extrahepática las concentraciones de bilirrubina rara vez exceden los 25 mg/dL (debido en parte por el equilibrio de la excreción renal y la conversión de la bilirrubina a otros metabolitos), mientras que en la necrosis celular aguda severa pueden presentarse valores que exceden los 25 mg/dL (en parte debido a la insuficiencia renal y a la hemólisis concomitante) [5, 7].

Severidad de la enfermedad

- El panel de función hepática es de mayor utilidad como ayuda diagnóstica que como indicador de severidad de la enfermedad [5].
- La ALT y la AST son pobres indicadores de la severidad del daño hepático agudo, la bilirrubina total y la albúmina son más útiles en este contexto [5, 39].
- Una AST que alcanza un pico de 1.000 a 9.000 UI/L y disminuye en un 50% al cabo de tres días, y hasta menos de 100 UI/L al cabo de 1 semana, sugiere hígado de shock con necrosis centrolobular, por ejemplo como consecuencia de una insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, sepsis o hemorragias gastrointestinales [3].
- La bilirrubina total no siempre refleja el grado de daño hepático.
- En hepatitis viral aguda, valores de bilirrubina total mayores de 25 mg/dL indican daño hepático severo [7, 39].
- En la hepatitis alcohólica aguda una bilirrubina total mayor de 5 mg/dL indica un pronóstico pobre.
- En la enfermedad hepática crónica los valores de albúmina disminuyen con la progresión a la cirrosis [45-47].

- El mejor indicador de severidad de daño hepático celular es el tiempo de protombina (TP); un TP mayor de 3 segundos por encima del límite superior de referencia indica daño hepático severo [7, 48].
- Un TP notablemente prolongado es un buen índice de lesión hepática grave en la hepatitis y cirrosis, además de presagiar el inicio de una cirrosis hepática fulminante [4].

Monitorización de la enfermedad hepática

- Las determinaciones seriadas de las aminotransferasas revelan la actividad clínica de la enfermedad hepática [49, 50].
- Un aumento aislado de GGT es una prueba de tamización y monitorización del alcoholismo. El aumento de GGT debido a alcohol o fármacos anticonvulsionantes no se acompaña de un aumento de la fosfatasa alcalina [51].

En la **tabla 4** se enuncian las pruebas hepáticas más utilizadas, de acuerdo con la sospecha clínica [5].

Otros exámenes de laboratorio

En la práctica clínica rutinaria, la triada historia clínica, examen físico y panel hepático generalmente logra un resultado adecuado desde el punto de vista diagnóstico. Ocasionalmente se requieren exámenes adicionales, algunos fácilmente disponibles en los laboratorios clínicos, otros requieren ser referidos a laboratorios especializados de muy alta complejidad [4, 5, 51].

Tabla 4. Guía para la interpretación de las pruebas de función hepática [5]

| Enfermedad hepática | Proteínas totales | Albúmina | AST | ALT | AST/ALT | Fosfatasa alcalina | Bilirrubina total | Bilirrubina directa |
|---------------------------------|-------------------|----------|-------|-------|---------|--------------------|-------------------|---------------------|
| Hepatitis aguda | N | N | b a ↗ | b a ↗ | <1 | N a ↗ | b a ↗ | b a ↗ |
| Hepatitis alcohólica aguda | N | N | ↗ a b | ↗ | >2 | N a ↗ | b a ↗ | b a ↗ |
| Hepatitis crónica | ↗ a b | ↗ a ♀ | ↗ a b | ↗ a b | ≤1 | N a ↗ | ↗ a b | ↗ a b |
| Enfermedad alcohólica crónica | ↗ a b | ↗ a ♀ | ↗ a b | ↗ a b | >1 | N a ↗ | ↗ a b | ↗ a b |
| Colestasis difusa intrahepática | N a b | N a ♀ | ↗ a b | ↗ a b | 1 | b a ↗ | ↗ a b | ↗ a b |
| Obstrucción extrahepática | N a b | N a ♀ | ↗ a b | ↗ a b | 1 | b a ↗ | ↗ a b | ↗ a b |
| Enfermedad focal intrahepática | N a ♀ | N a ♀ | ↗ a b | ↗ a b | 1 | b a ↗ | N | N a ↗ |

Convenciones: N: dentro del rango de referencia; ↗: ligeramente aumentada; b: moderadamente aumentada; ↗: marcadamente aumentada; ↘: ligeramente disminuida; ♀: moderadamente disminuida; ↘: marcadamente disminuida; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

Summary: Liver function tests are used to detect, specifically diagnose, estimate the severity, and monitor the course of hepatic disease. Effective interpretation of the hepatic function panel requires knowledge of the underlying pathophysiology and the characteristics of the panel tests. Using a schematic approach, hepatic alterations are classified into two categories: 1) cellular necrosis and 2) cholestasis, and applying the hepatic function panel recommended by The National Academy of Clinical Biochemistry and The American Association for the Study Of Liver Diseases, main tests are interpreted to initially evaluate the suspected or known hepatic diseases according to their ability to detect cellular injury, lack of biliary permeability, anionic organic metabolism and protein synthesis. Finally some recommendations are presented to interpretate the panel within the clinical context.

Keywords: Liver function test, cell necrosis, cholestasis, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, viral markers, gamma-glutamyltransferase (GGT).

Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Diagnostic approach of liver diseases by the clinical laboratory. *Medicina & Laboratorio* 2008, 14: 533-546.

Module 13 (Clinical chemistry), number 10. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®

Received on August 19, 2008; accepted on October 14, 2008.

Bibliografía

1. **Thapa BR, Walia A.** Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 663-671.
2. **Henry JB.** El laboratorio en el diagnóstico clínico: homenaje a Todd-Sanford & Davidson. Marban, 10a edición. Madrid; 2005.
3. **Wallach J.** Enfermedades hepatobiliares y pancreáticas. In *Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio*. Masson, 4ta edición. 2003; 255-338.
4. **Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB.** Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46: 2027-2049.
5. **Burke MD.** Liver function: test selection and interpretation of results. *Clin Lab Med* 2002; 22: 377-390.
6. **Knight JA.** Liver function tests: their role in the diagnosis of hepatobiliary diseases. *J Infus Nurs* 2005; 28: 108-117.
7. **Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB.** Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000; 46: 2050-2068.
8. **Burke MD.** Liver function. *Hum Pathol* 1975; 6: 273-286.
9. **Kamath PS.** Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1089-1094; quiz 1094-1085.
10. **Gopal DV, Rosen HR.** Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. *Postgrad Med* 2000; 107: 100-102, 105-109, 113-104.
11. **Pincus MR, Tierno P, Dufour DR.** Evaluation of liver function. In *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*, McPherson, Pincus, MR. 21st edition, Saunders Elsevier; China. 2007; 263-278.
12. **Kew MC.** Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet* 2000; 355: 591-592.
13. **Johnston DE.** Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2223-2230.
14. **Betro MG.** Significance of increased alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase activities coincident with normal serum bilirubin. *Clin Chem* 1972; 18: 1427-1429.
15. **Tolaymat N, de Melo MC.** Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South Med J* 2000; 93: 1162-1164.

16. Structure, formation, and sources of bilirubin and its transport in plasma. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 325-330.
17. **Hayden K, van Heyningen C.** Measurement of total protein is a useful inclusion in liver function test profiles. *Clin Chem* 2001; 47: 793-794.
18. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
19. **McFarlane IG.** Lessons about antibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355: 1475-1476.
20. **Kaplan MM.** Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-1580.
21. **Neuberger J.** Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1997; 350: 875-879.
22. **Saab S, Martin P.** Tests for acute and chronic viral hepatitis. Finding your way through the alphabet soup of infection and superinfection. *Postgrad Med* 2000; 107: 123-126, 129-130.
23. **Sacher RA, Peters SM, Bryan JA.** Testing for viral hepatitis. A practice parameter. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 12-17.
24. **Dienstag JL.** Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486-1500.
25. **Fabris P, Fleming VM, Giordani MT, Barnes E.** Acute hepatitis C: clinical aspects, diagnosis, and outcome of acute HCV infection. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1661-1665.
26. **Chu CJ, Lee SD.** Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 512-520.
27. **Cayley WE, Jr.** Haemochromatosis. *Bmj* 2008; 336: 506.
28. **Morrison ED, Kowdley KV.** Genetic liver disease in adults. Early recognition of the three most common causes. *Postgrad Med* 2000; 107: 147-152, 155, 158-149.
29. **Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB.** Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415-419.
30. **Mak CM, Lam CW.** Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 263-290.
31. **Fairbanks KD, Tavill AS.** Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2136-2141; quiz 2142.
32. **Giannini EG, Testa R, Savarino V.** Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj* 2005; 172: 367-379.
33. **Musana KA, Yale SH, Abdulkarim AS.** Tests of liver injury. *Clin Med Res* 2004; 2: 129-131.
34. **Sakka SG.** Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 207-214.
35. **Pratt DS, Kaplan MM.** Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271.
36. **Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I.** Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *Bmj* 2004; 328: 983.
37. **Kaplan MM.** Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Ann Intern Med* 2002; 137: 49-51.
38. **Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al.** Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10.
39. **Giannini E, Rizzo D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al.** Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 218-224.
40. **Beckingham IJ, Ryder SD.** ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Investigation of liver and biliary disease. *Bmj* 2001; 322: 33-36.
41. **Trauner M, Meier PJ, Boyer JL.** Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-1227.
42. **Navarro VJ, Senior JR.** Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-739.
43. **Vishwanath RL.** Enfermedad hepática. In *Fisiopatología médica. Manual moderno. 4ta edición.* 2003; 403-443.
44. **Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR.** Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics* 2006; 16: 70-74.
45. **Bataller R, Brenner DA.** Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218.
46. **Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J.** Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654.
47. **Iredale JP.** Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007; 117: 539-548.

48. **American Medical Association.** Current procedural terminology for pathology and laboratory medicine. 4ta. edición. AMA Press; Chicago. 2001.
49. **Quesada A.** Diagnóstico de laboratorio: principales pruebas bioquímicas y de laboratorio. 1ra edición, 2003.
50. **Ruiz-Reyes G.** Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio. 1era edición, 2004.
51. **Nicoll D, McPhee S, Pignone M.** Manual de pruebas diagnósticas. Manual moderno. 4ta edición, 2004.

