



Enfermedad hepática y laboratorio clínico

Liver disease and clinical laboratory

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Enfermedad hepática,
perfil hepático,
química hepática.

Keywords:

Liver disease,
liver profile, liver
chemistry.

RESUMEN

En la actualidad, no se considera a la enfermedad hepática como un problema grave de salud pública, en primer lugar porque no se conoce la prevalencia real de algunas entidades, como los portadores de hepatitis B y C, y en segundo lugar porque la mayoría de las enfermedades de este órgano son crónicas, y como toda enfermedad de este tipo, se manifiestan cuando el padecimiento está muy avanzado o el daño es irreversible, como ocurre en el hígado graso no alcohólico. Por otra parte, es vital la participación del laboratorio, ya que el perfil de química hepática (mal llamada prueba de funcionamiento hepático) es incluido con gran frecuencia en exámenes de rutina tanto en pacientes asintomáticos como en sintomáticos, por lo que es de vital importancia que los resultados sean evaluados de manera correcta.

ABSTRACT

At present, liver disease is not considered a serious public health problem, firstly, because the real prevalence of some entities such as carriers of hepatitis B and C is not known, and secondly because most diseases of this organ are chronic, and like any disease of this type, they manifest themselves when the condition is very advanced or the damage is irreversible, as occurs in non-alcoholic fatty liver. On the other hand, the participation of the laboratory is vital, since the profile of hepatic chemistry (badly called liver function test), are included with great frequency in routine examinations in asymptomatic patients as symptomatic, so it is of vital importance that the results are correctly evaluated.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por lo general crean consecuencias sociales negativas para las poblaciones afectadas por ellas; dentro de las repercusiones que cabe resaltar de una enfermedad se encuentran algunos aspectos que competen a la salud pública como son: la frecuencia de la enfermedad (medida por la incidencia y la prevalencia), su efecto sobre la longevidad o años de vida perdidos debido a muerte prematura, morbilidad (caracterizada por la declinación del estado de salud y de la calidad de vida), así como los costos financieros (directos e indirectos) relacionados con la salud de los individuos afectados. El conocimiento de estas repercusiones es esencial en las políticas de salud pública para asegurar que la asignación de los recursos pueda priorizarse.¹

A pesar de que se considera que las enfermedades hepáticas son de poca importancia, es necesario señalar que algunas de ellas son de alta prevalencia en la población, como es

el caso de la hepatitis viral y el hígado graso no alcohólico, y otras tienen un índice de mortalidad elevada como son la cirrosis, el carcinoma hepatocelular y la hepatitis fulminante.¹

Las primeras cinco causas de muerte en México durante 1922 se debieron a enfermedades infecciosas, lo cual se puede observar en la Tabla 1. Este mismo patrón se conservó hasta la década de los años 50, cuando se observó una transición en las causas de muerte, en donde las enfermedades crónicas o no transmisibles comenzaron a posicionarse en los primeros lugares, así, para el año 2000, las enfermedades del hígado fueron la tercera causa de muerte, y la quinta para el año 2013 con 34,765 muertes.²

ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla. Su peso promedio en individuos adultos es de 1,400 ±

* Coordinador
Clínico de turno de
la Unidad Médica
de Alta Especialidad
de Mérida, Yucatán.
Instituto Mexicano
del Seguro Social.
Responsable Sanitario
del Banco de Sangre
del Instituto Médico
Panamericano, S.A.
de C.V.

Correspondencia:
**José Roberto
Barba Evia**
Calle 37 A Núm. 318,
entre 24 y 26,
Fracc. Montealbán,
97114,
Mérida, Yucatán,
México.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

Recibido:
06/08/2019
Aceptado:
23/09/2019

270 g, sin diferencias significativas relacionadas con el género. Está compuesto de cinco tipos distintos de células que ocupan cerca de 80% de su volumen, y 20% restante corresponde a los espacios extracelulares y componentes de la matriz extracelular (MEC). Entre sus innumerables funciones destacan: almacenamiento de glucógeno, síntesis de ácidos grasos y conversión a cetonas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos, síntesis de proteínas plasmáticas, síntesis de factores de coagulación, detoxificación de sustancias y formación de bilis.^{3,4}

El signo clínico común de las afecciones hepáticas es la ictericia, mientras que la fibrosis es la respuesta común a la lesión crónica, la cual puede ser producida por una variedad de agresiones, como enfermedades metabólicas, infecciones virales, abuso en la ingesta de alcohol, drogas o por ataque autoinmune a los hepatocitos, conductos biliares o anomalías congénitas.⁴

De acuerdo al daño, las enfermedades hepáticas pueden clasificarse en dos categorías (*Tabla 2*):

A. Necrosis celular. Ésta se clasifica por su tiempo de evolución en aguda o crónica.³

B. Colestasis. Es la denominación que se le da al aumento de la bilirrubina directa que se produce como

consecuencia del bloqueo o la supresión del flujo biliar que impide, total o parcialmente, la llegada de bilis al duodeno, lo que provoca la aparición de coluria y acolia. Esta variedad de daño se clasifica de acuerdo con:^{5,6}

1. Tiempo de evolución:
 - a) Agudas: si su evolución es menor a seis meses.⁶
 - b) Crónicas: cuando es mayor de este tiempo, y pueden ser recurrentes o no, según aparezcan en forma periódica o repetida.⁶
2. Localización anatómica y tipo de lesión: es universalmente aceptada y establecida por la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (1994), al mismo tiempo que resulta la más práctica para facilitar el diagnóstico e indicar el tratamiento:⁶
 - a) Intrahepáticas: son las que resultan de alteraciones hepatocelulares de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos y que puede ser debido a tumores, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, inducido por drogas, sepsis e infiltraciones.^{5,6}
 - b) Extrahepáticas: son originadas por alteraciones de los conductos biliares macroscópicos y cuyas causas pueden ser debidas a tumores o litiasis.^{5,6}

Tabla 1: Primeras cinco causas de muerte en México 1922-2013.²

	1922	1950	1970	1990	2000	2013
1	Neumonía, influenza	Gastroenteritis, colitis	Neumonía, influenza	Enfermedades del corazón	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
2	Diarreas, enteritis	Gripe y neumonía	Enteritis y otras enfermedades	Tumores malignos	Enfermedades del corazón	Enfermedades isquémicas del corazón
3	Fiebre y caquexia palúdica	Ciertas enfermedades de la primera infancia	Enfermedades del corazón	Accidentes	Cirrosis y otras enfermedades del hígado	Tumores malignos
4	Tos ferina	Accidentes, envenenamientos y violencia	Ciertas causas de enfermedades perinatales	Diabetes mellitus	Enfermedades cerebrovasculares	Accidentes
5	Viruela	Paludismo	Tumores malignos	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Enfermedades del hígado

Tomado de: Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua-Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med (Méx.). 2016; 59 (6): 8-22.

Tabla 2: Principales causas de enfermedad hepática.^{5,6}

Necrosis celular	Colestasis
<p>Aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis viral • Hepatitis tóxica • Hepatitis alcohólica • Necrosis isquémica <p>Crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis crónica activa • Hepatitis autoinmune • Cirrosis 	<p>Intrahepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin obstrucción mecánica con daño hepatocelular predominante ✓ Agudas <ul style="list-style-type: none"> – Virales: hepatitis A, B, B + D, C, E, Epstein-Barr y citomegalovirus – Hepatitis autoinmune – Hepatitis isquémica – Congestiva: síndrome de Budd-Chiari, valvulopatías e insuficiencia cardiaca – Hepatitis tóxicas – Infecciones bacterianas, leptospirosis, salmonelas. – Enfermedades hereditarias (de Wilson) ✓ Crónicas <ul style="list-style-type: none"> – Virus de las hepatitis B, C, D; citomegalovirus, virus Epstein-Barr – Hepatitis autoinmune – Lesiones primarias de los conductillos biliares intrahepáticos (cirrosis hepática biliar primaria y colangitis esclerosante primaria inicial) – Hereditarias (enfermedad de Wilson, insuficiencia de alfa-1 antitripsina) • Sin obstrucción mecánica con mínimo o nulo daño hepatocelular ✓ Colestasis recurrente del embarazo ✓ Alimentación parenteral ✓ Fármacos: estrógenos y esteroides anabólicos ✓ Colestasis benigna recurrente • Obstrucción mecánica al paso de la bilis ✓ Infiltrativas <ul style="list-style-type: none"> – Infecciosas (tuberculosis, microabscesos) – Granulomatosas (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener) – Neoplasias (hepatocarcinoma, metástasis hepáticas, linfomas) ✓ Lesiones primarias de conductillos biliares <ul style="list-style-type: none"> – Cirrosis biliar primaria – Colangitis esclerosante – Fármacos (eritromicina, alfametildopa) <p>Extrahepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> ✓ Coledocolitiasis ✓ Síndrome de Mirizzi ✓ Cuerpos extraños ✓ Parásitos (áscaris y fasciolias) • Enfermedad de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad biliar benigna <ul style="list-style-type: none"> – Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática, isquémica) – Sección o ligadura de colédoco o de los conductos hepáticos – Úlcera duodenal cicatrizada con daño en la papila

Continúa tabla 2: Principales causas de enfermedad hepática.^{5,6}

Necrosis celular	Colestasis
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad biliar neoplásica <ul style="list-style-type: none"> - Colangiocarcinoma - Carcinoma ampular - Cáncer vesicular infiltrante ✓ Enfermedad biliar inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> - Colangitis esclerosante primaria - Colangitis por SIDA - Papilitis y odditis estenosantes • Compresión extrínseca de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cáncer de páncreas ✓ Pancreatitis ✓ Linfadenopatías en el hilio hepático ✓ Diverticulitis yuxtapapilar del duodeno

Tomado y modificado de: Fernández-Daza E, Fernández JE, Moreno-Mejía I, Moreno-Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14 (11-12): 533-546.

Del Valle-Díaz S, Piñera-Martínez M, Medina-González N, Sánchez-Vega J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN. 2017; 21 (7): 876-900.

No obstante, en algunas enfermedades existe superposición entre ambos grupos, como en la colangitis esclerosante primaria, que afecta ambos niveles, ya que los conductos biliares macroscópicos pueden resultar afectados en su trayecto tanto intra como extrahepático, por lo cual la denominación de extrahepática para esta colestasis no es correcta en un sentido estricto.⁶

En ocasiones, es posible encontrar anatómicamente una obstrucción al flujo de la bilis, junto con aumento o no de las cifras de bilirrubina directa o conjugada, sin que se aprecie ictericia en el examen físico; en este caso se utiliza el término de colestasis anictérica o íctero latente. También cabe señalar que generalmente las colestasis se acompañan de ictericia.⁶

BREVE HISTORIA DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS HEPÁTICAS

Previo al advenimiento de la medición de las enzimas hepáticas, la evaluación de la salud hepática estaba limitada al examen clínico (ictericia, dolor abdominal) así como pruebas de función hepática. Desafortunadamente, muchas de estas pruebas eran laboriosas y consumidoras de tiempo y no fueron aplicadas para muchas enfermedades hepáticas. Por otra parte, la gran capacidad funcional del hígado y su habilidad de regeneración provocaban que muchas de estas determinaciones no arrojaran resultados

anormales, excepto en aquellos casos de enfermedad muy severa o prolongada.⁷

En 1913, por ejemplo, la bilirrubina directa podía ser medida usando la reacción de van den Bergh. El aclaramiento de colorantes, como la bromosulfaleína, y la formación de metabolitos de compuestos, como el ácido benzoico, proporcionaban información de la capacidad del hígado para metabolizar y excretar xenobióticos. La prueba de tolerancia a la galactosa evaluaba la capacidad del hígado para convertir galactosa en glicógeno. La flocculación de muestras después de mezclarlas con reactivos específicos como el complejo cefalin-colesterol, preparado a partir de cerebro de oveja, podría ser examinada para medir los cambios en la composición proteica en el suero causado por la disfunción del hígado.⁷

Aunque la fosfatasa alcalina (FA) se ha medido en suero en varias enfermedades desde 1930, los cambios en los niveles en suero de otras enzimas hepáticas, incluidas las aminotransferasas de pacientes con enfermedad o lesión hepática, no se describieron hasta mucho tiempo después. Esto se debió a que se pensaba que las enzimas intracelulares estaban ancladas a los organelos celulares y no podían liberarse incluso después del daño a la membrana plasmática. Karmen y colaboradores fueron los primeros en reportar la presencia de niveles elevados de aminotransferasas en el suero de un paciente con hepatitis aguda y dos con cirrosis en 1955. Inicialmente, la

medición de la actividad de la aminotransferasa también podría llevar mucho tiempo, ya que se realizaba mediante cromatografía en papel para separar el glutamato producido por la reacción de la enzima con α -cetoglutarato y alanina o aspartato. Las manchas de glutamato se cortaron del papel y se extraían midiéndose con una prueba colorimétrica.⁷

Por desgracia, poco se ha avanzado en la descripción de nuevos biomarcadores de lesión hepática desde la introducción de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), en la década de 1960, como marcador útil de enfermedad hepática, si lo comparamos con otros marcadores de lesión en otros órganos, como los utilizados para el daño agudo de miocardio, los cuales han evolucionado de manera constante (*Figura 1*).⁷

El aumento en la determinación de los niveles de aminotransferasa, en relación con las encuestas de salud y los programas de detección a principios de la década de 1980, condujo a una mejor detección de la función hepática individual con patología hepática.⁸

Pruebas hepáticas

Desde el punto de vista funcional, el hígado consiste en tres sistemas: el hepatocito responsable del metabolismo bioquímico, los canalículos biliares responsables del transporte de la bilirrubina y el sistema reticuloendotelial con las células de Kupffer para la defensa inmune, por lo que no existe una sola prueba que pueda valorar la totalidad de la función hepática. Para lograr esto, todos los laboratorios suelen emplear una batería de pruebas frecuentemente mal denominadas: «pruebas de función

hepática» (PFH), para la detección inicial y manejo de las enfermedades de este órgano. A pesar de que son de poco valor en la evaluación de la función y de recibir muchas críticas por esta terminología, la frase «PFH» está firmemente arraigada en el léxico médico debido a que tienen una gran difusión tanto en la práctica clínica habitual como en la literatura médica. Estas pruebas son indicadas, por lo general, para la investigación de sospecha de enfermedad hepática, monitoreo de la actividad de la enfermedad o sólo como análisis de sangre «de rutina» en perfiles metabólicos integrales, los cuales son marcadores indirectos de enfermedad hepatobiliar y sirven al médico para:

- Cribado: son métodos no invasivos, pero sensibles para determinar la presencia o ausencia de disfunción hepática.
- Realizar diagnósticos específicos: son útiles para reconocer y diferenciar entre hepatitis virales agudas y crónicas, así como diversos trastornos colestásicos.
- Determinar la severidad y establecer pronóstico: la evaluación y cuantificación de la función hepática real es crucial en pacientes con enfermedad hepática crónica para monitorear la progresión de la enfermedad y predecir el pronóstico individual, como en la cirrosis biliar primaria.
- Seguimiento del curso de la enfermedad: son útiles para evaluar la respuesta a terapia como en el caso de la hepatitis autoinmune.⁹⁻¹²

The National Academy of Clinical Biochemistry y la American Association for the Study of Liver Diseases

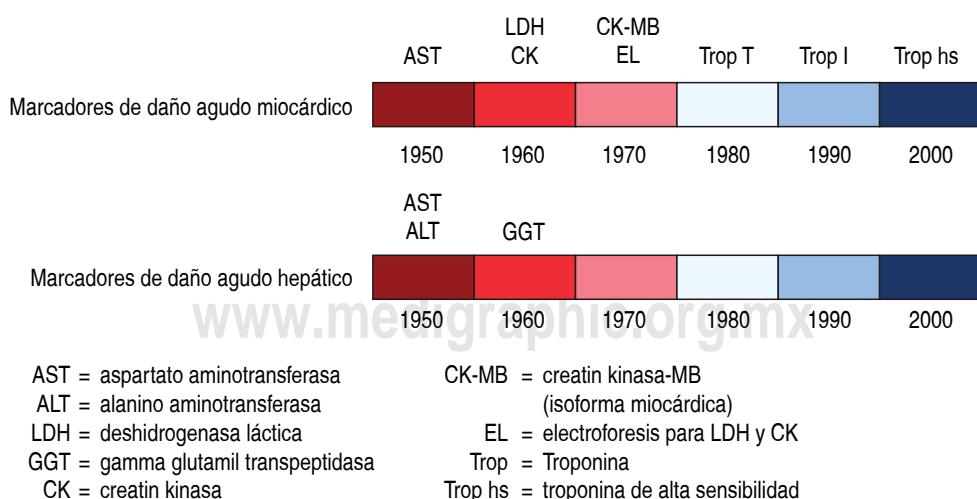


Figura 1: Línea de tiempo en el desarrollo de biomarcadores de lesión aguda miocárdica y hepática (1950-2010). Tomado y modificado de la Referencia 7

recomiendan un panel específico de pruebas para ser utilizado en la evaluación inicial de una enfermedad hepática conocida o sospechada, dentro de las que se incluyen varios parámetros bioquímicos como son: la aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina, albúmina y actividad de protrombina (TP). Sin embargo, estas pruebas en realidad son consideradas potenciales indicadores, tanto de daño hepático como de falta de permeabilidad de las vías biliares, ya que las «verdaderas» pruebas de función hepática comúnmente no son solicitadas porque incluyen mediciones de sustratos, los cuales son eliminados mediante su captación y/o metabolismo hepático. Se considera que sólo las determinaciones de bilirrubina, albúmina, prealbúmina y el tiempo de protrombina (TP) miden de manera acertada la capacidad funcional identificable del hígado; no obstante, estas pruebas pueden alterarse por factores extrahepáticos (desnutrición proteica, hemólisis y uso de antibióticos), con excepción de la prealbúmina, por lo tanto, estas expresiones o terminología de PFH (como se le denomina a este grupo de pruebas) son imprecisas y pueden conllevar a errores conceptuales, por lo que es mejor referirlas como «química hepática» o «pruebas hepáticas». ^{9,10,13,14}

Es importante también señalar que dicho perfil, como se ha mencionado con anterioridad, es incluido de manera frecuente dentro de programas de tamizaje, tanto de pacientes asintomáticos como sintomáticos, lo que origina en la práctica clínica un problema al realizar una correcta interpretación de los resultados obtenidos del mismo. Para lograr esto, se debe tomar en cuenta lo siguiente:⁹

1. De acuerdo con las necesidades clínicas, el marcador ideal debe reunir las siguientes características: a) alta sensibilidad y especificidad; b) disponibilidad, seguridad, economía y reproducibilidad; y c) capacidad para diferenciar de otros trastornos, es decir evitar falsos positivos.⁴
2. El rango biológico de referencia (no utilizar el término valor normal), para cualquier prueba de laboratorio, se encuentra en el intervalo comprendido entre \pm 2 desviaciones estándar en relación al valor medio obtenido a partir de una población con características similares considerada como «sana». Tomando en cuenta este criterio, se puede establecer que por definición quedan incorporados 95% de los sujetos y que entre 2.5 y 5% de la población «sana» a la que se solicitan estas pruebas pueden tener valores superiores al límite considerado en la población de referencia,

o al menos un valor alterado. Resultados obtenidos dentro del valor biológico de referencia no excluyen con total seguridad la existencia de patología hepática, como sucede con la hepatitis por virus C, en la que es característica la fluctuación en los valores de las transaminasas a lo largo del tiempo, o bien, la cirrosis avanzada, donde es posible encontrar valores dentro del rango biológico de referencia.⁹

3. El perfil hepático no debe interpretarse como un resultado anormal aislado, esto debido a que los parámetros bioquímicos incluidos en dicho perfil no son órgano-específicos y pueden reflejar tanto patología hepática como procesos a otros niveles. Así, podemos encontrar hiperbilirrubinemia asociada a hemólisis o elevaciones de la FA en casos de patología ósea o elevaciones de la ALT tras ejercicio físico, patología muscular o hipotiroidismo.^{5,9}

De acuerdo con lo expuesto, se deduce que para llegar a una adecuada interpretación de los resultados obtenidos de las pruebas hepáticas, es indispensable contar con:

- a) Historia clínica en la que se citen los signos y síntomas que presenta el paciente, así como la identificación de potenciales factores de riesgo de tipo sexual o parenteral (transfusión, consumo de drogas, etcétera), existencia de enfermedades concomitantes y consumo de alcohol o fármacos que orienten hacia una determinada patología concreta, lo que permita la realización de las pruebas complementarias para confirmar dicho diagnóstico.
- b) Examen físico apropiado.
- c) Pruebas de imagen.
- d) En muchos casos la biopsia hepática.^{5,9}

Sin embargo, en un porcentaje importante de casos, el paciente se encuentra asintomático y no existen datos que permitan realizar un diagnóstico de presunción. Son numerosos los estudios realizados para conocer la(s) causa(s) más frecuente(s) de hepatopatía en asintomáticos con elevación de alguno de los analitos hepáticos.⁹

Clasificación de las pruebas de perfil hepático

Desde un punto de vista conceptual, de la misma manera como se clasifica la patología hepática, las pruebas hepáticas se pueden dividir en dos grandes grupos:

- A. **Patrón citolítico:** es difícil diferenciarlas dentro del contexto de la presentación clínica (aguda o crónica) a partir de los resultados de un panel hepático, pero es

Tabla 3: Pruebas de función hepática.⁵

Necrosis celular	Alanino aminotransferasa (ALT) Aspartato aminotransferasa (AST) Relación AST/ALT Deshidrogenasa láctica (DHL)
Colestasis	Fosfatasa alcalina (FA) Gamma glutamiltransferasa (GGT) Bilirrubina total Bilirrubina directa Albúmina
Metabolismo aniónico orgánico	Tiempo de protrombina Globulinas totales
Síntesis proteica	Anticuerpos antinucleares Anticuerpos anti músculo liso Inmunoglobulinas Anticuerpos antimitocondriales Anticuerpos antimicrosoma hepático-renal tipo 1
Pruebas inmunológicas	HAV total HAV IgM HBsAg Anti-HBc total Anti-HBc IgM HBe Ag Anti HBe IgG Anti HBs IgG Anti HVC RIBA (ensayo inmunoblot recombinante)
Marcadores virales hepatitis A	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR)
Marcadores virales hepatitis B	Saturación de transferrina Ferritina Mutación C282Y/H16BD Índice de hierro hepático Ceruloplasmina sérica Cobre urinario Electroforesis de proteínas séricas Alfa 1 antitripsina sérica Análisis fenotípico
Marcadores virales hepatitis C	
Marcadores genéticos para hemocromatosis hereditaria	
Marcadores genéticos para enfermedad de Wilson	
Marcadores genéticos para deficiencia de alfa 1 antitripsina	

Tomado de: Fernández-Daza E, Fernández JE, Moreno-Mejía I, Moreno-Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14 (11-12): 533-546.

importante señalar que la presencia de una elevación marcada de las transaminasas (valores ≥ 10 veces los valores biológicos de referencia) indica necrosis celular aguda, mientras que elevaciones menos marcadas (≤ 7 veces) son indicadores de necrosis crónica. Otro parámetro que sugiere necrosis celular crónica es la presencia de valores séricos disminuidos de albúmina con aumento de globulinas (hipergammaglobulinemia) sobre todo si está asociada con la presencia de hepatitis crónica activa, hepatitis autoinmune o cirrosis, lo que indica respuesta inmune a la enfermedad.⁵

B. Patrón colestásico: existe elevación preponderante de la FA, acompañado por lo general de aumento de la GGT con o sin elevación de la bilirrubina. En las de tipo intrahepático existe incremento de FA, pero los niveles de bilirrubina se mantienen dentro de límites biológicos de referencia. Esta disociación entre la FA y bilirrubina sérica es característica de este tipo de colestasis. Cuando se acompaña de una elevación en la concentración sérica de DHL, puede ser un indicio de metástasis hepática. En las de tipo extrahepático, existe incremento en los niveles tanto de bilirrubina

como de FA; la primera debido a una falla en su excreción y la FA por incremento en su síntesis.^{5,6,9}

Por último, podemos referir que existe un tercer grupo de pruebas que evalúan el daño hepático como las globulinas o los anticuerpos tisulares y las pruebas que apuntan hacia una etiología específica como son los marcadores de infección viral (*Tabla 3*).¹⁵

Desde el punto de vista fisiopatológico, la batería de pruebas hepáticas puede dividirse en tres grandes grupos:

- 1) Pruebas de la capacidad del hígado de síntesis, transporte de aniones orgánicos y metabolismo de drogas. Estas pruebas son indicadoras de función hepática.
- 2) Pruebas que detectan daño a los hepatocitos. Es decir, son indicadoras de lesión hepática y
- 3) Pruebas inmunológicas.^{7,11,15}

A continuación, se describen cada una de estas pruebas:

Pruebas de la capacidad del hígado de síntesis, transporte de aniones orgánicos y metabolismo de fármacos

Pruebas de síntesis hepática

Albúmina

Es la proteína plasmática más abundante, cuya principal función es el transporte de sustancias tanto endógenas como exógenas. Es sintetizada de manera exclusiva en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos, en una cantidad aproximada de 10 g cada día. La velocidad de producción es dependiente de varios factores como son la provisión de aminoácidos, la presión oncótica del plasma, niveles de citoquinas inhibitorias, así como del número de hepatocitos funcionales. Su vida media en la circulación es de alrededor de 19 a 21 días (tres semanas). Una reducción en sus niveles por lo general indica enfermedad hepática progresiva de más de tres semanas de evolución (hepatitis aguda debido a su larga vida, y en las crónicas cuando la enfermedad progride a cirrosis). Es uno de los principales marcadores de descompensación y pronósticos de la cirrosis; sin embargo, no sólo por esta causa se alteran sus niveles, sino también, como se ha mencionado previamente, cuando existe pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, quemaduras, enteropatía con pérdida de proteínas), un recambio incrementado de albúmina (estados catabólicos, glucocorticoides), así como disminución en la ingesta de proteínas (desnutrición, dietas muy bajas en proteínas). Sus valores se incrementan típica-

mente por hemoconcentración debido a deshidratación, uso prolongado de torniquete durante la recolección de la muestra o por evaporación de la misma.^{3,5,10,15-17}

Tiempo de protrombina (TP)

El hígado es el sitio de producción para todas las proteínas séricas excepto las inmunoglobulinas y el factor de von Willebrand. La medición del TP mide la tasa de conversión de protrombina en trombina, y es considerado el método de medición más sensible de la función hepática comparado con la albúmina, esto debido a que el TP puede estar prolongado en aquéllos con enfermedad hepática severa de < 24 horas de evolución. Esta prueba mide la vía extrínseca de la coagulación, es decir, es dependiente de la actividad de los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII, IX y X. Los factores II, VII, IX y X son activados mediante una enzima, dependientes de vitamina K a través de la adición de un segundo grupo γ -carboxilo sobre los residuos de ácido glutámico. Es importante distinguir entre un TP prolongado debido a enfermedad hepatocelular y uno que se debe a colestasis crónica con malabsorción de grasas. Por regla general, en ausencia de enfermedad hepática, un TP prolongado puede ser debido a deficiencia de vitamina K. La presencia de malabsorción por un proceso colestático, esteatorrea o cuando se toman antibióticos que alteran la microflora intestinal, provoca que la vitamina K no se absorba, dando como resultado que el TP se prolongue, lo cual se corrige de 24 a 48 horas tras la administración parenteral de vitamina K, lo que no ocurre si el origen de la alteración es una enfermedad hepatocelular. En aquéllos con disfunción o daño hepatocelular significativo, un TP patológico, sobre todo si es más de 4 o 5 segundos superior al control y no responde a la administración de vitamina K, suele indicar una lesión extensa del parénquima y mal pronóstico a largo plazo. Otras causas que prolongan el TP pueden ser bolos de heparina, anticoagulación con warfarina, coagulación intra vascular diseminada (CID) e hipotermia. El TP es relativamente insensible a la deficiencia de cualquier factor de coagulación individual, ya que no existe una prolongación significativa hasta que las concentraciones del factor deficiente caen por debajo de 10% de la concentración normal.^{3,5,10,15-17}

En los casos de falla hepática aguda, con frecuencia se desarrolla coagulopatía, debido a la reducción en la síntesis de los factores procoagulantes, síntesis baja de inhibidores de coagulación (proteína C, proteína S, anti trombina III, α_1 -antitripsina, inhibidor esterasa C1). El aclaramiento de los factores activados se encuentra también reducido y la tromboplastina tisular es liberada de los hepatocitos. El resultado final es la presencia de CID

con elevación en los niveles sanguíneos de dímero D y prolongación de los tiempos de coagulación.¹⁵

Relación normalizada internacional

Se utiliza para estandarizar el reporte de los resultados del TP, lo que evita la variabilidad interlaboratorio en su medición. Se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Radio internacional normalizada} = (\text{TP paciente}/\text{media TP control})^{1/2}$$

ISI = índice de sensibilidad internacional.

Ceruloplasmina

Es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado y sirve como un importante transportador de cobre en la sangre. Su nivel plasmático normal es de 200 a 600 mg/L. El nivel es elevado en infecciones, artritis reumatoide, embarazo, enfermedad hepática no Wilson e ictericia obstructiva. Niveles bajos se observan en neonatos, enfermedad de Menkes, Kwashiorkor, marasmo, enteropatía por pérdida de proteínas, deficiencia de cobre, aceruloplasmolemia y en la enfermedad de Wilson.¹⁸

α -Fetoproteína (AFP)

La AFP es la proteína sérica principal en el feto de mamíferos en desarrollo. Es producida en niveles altos en el hígado fetal y endodermo visceral del saco vitelino, y en niveles bajos por el intestino y el riñón, lo cual se reprime después del nacimiento. La AFP es necesaria para la fertilidad femenina, ya que durante el desarrollo embrionario protege al cerebro femenino en desarrollo de la exposición prenatal a estrógenos. Existen tres variantes diferentes de AFP, las cuales se diferencian en sus cadenas de azúcar (AFP-L1, AFP-L2, AFP-L3). La AFP-L1 es la fracción ligada a la aglutinina (LCA) y es la principal glicoforma de la AFP en el suero de pacientes con enfermedad hepática crónica no maligna. En contraste, la AFP-L3 (forma reactiva), puede detectarse en el suero de pacientes con hepatocarcinoma. La estimación de la relación AFP-L3/AFP es útil para el diagnóstico y pronóstico de hepatocarcinoma. El nivel normal de AFP es de 0 a 15 µg/L. Un valor de AFP superior a 400-500 µg/L se considera diagnóstico de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis.¹⁸

Prealbúmina

El nivel sérico de prealbúmina es de 0.2 a 0.3 g/L. Estos niveles disminuyen en presencia de enfermedad hepática,

se piensa que es debido a la reducción en su síntesis. Su determinación se considera útil en los casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos.¹¹

Pruebas de transporte de aniones y metabolismo

Bilirrubinas

La bilirrubina es un pigmento y principal metabolito de degradación del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y los citocromos. La producción diaria de bilirrubina no conjugada es de 250 a 350 mg, y 85% proviene de la destrucción de los eritrocitos senescentes en el bazo. Es transportada, unida predominantemente a la albúmina (bilirrubina directa o conjugada), desde su lugar de producción hasta el hígado en donde se disocia de la albúmina y es captada por el retículo endoplásmico liso del hepatocito, en donde mediante la acción de la 5'uridinadifosfato glucuroniltransferasa cataliza la conjugación rápida de la bilirrubina con el ácido glucurónico, lo que hace a la bilirrubina hidrosoluble o no conjugada y permite su excreción en los canalículos en forma de sales biliares, las cuales son convertidas por las bacterias del colon en urobilinógeno (hidrosoluble) y urobilina para su subsecuente excreción de manera mayor como pigmento de las heces fecales y en menor medida en orina. El nivel de bilirrubina sérica total por lo general es de < 1.1 mg/dL, del cual 20% corresponde a la bilirrubina directa y 70% a la indirecta.^{3,5,10,15,16}

La bilirrubina sérica se encuentra principalmente en una forma no conjugada, lo que refleja un equilibrio entre producción y excreción hepatobiliar. Elevación de los niveles de bilirrubina total junto con incremento de bilirrubina directa son indicativos de necrosis del parénquima hepatocelular y obstrucción biliar o colestasis (obstrucción con cálculos o malignidades), mientras que si el incremento es en relación a la bilirrubina indirecta es sinónimo de hemólisis, eritropoyesis ineficiente, reabsorción de un hematoma o errores innatos del metabolismo (síndrome de Gilbert y síndrome de Crigler-Najjar).^{10,15,17}

La bilirrubina delta se deriva de la reacción de la bilirrubina conjugada o directa con la albúmina, por lo que tiene una vida media similar al de la proteína. Niveles de bilirrubina delta se detectan en aquéllos con ictericia prolongada, como convalecientes de hepatitis u obstrucción significativa, y su valor decrece en relación directa como se ha mencionado antes, a la vida media de la albúmina (tres semanas).¹⁰

Exposiciones prolongadas a la luz de la muestra, así como un buffer de pH incorrecto, pueden incrementar de manera falsa los niveles de la reacción de bilirrubina indirecta.¹⁵

Ácidos biliares séricos

Son aniones orgánicos sintetizados en el hígado a partir del colesterol y reflejan la integridad de la circulación enterohepática. Su concentración en sangre depende del flujo de sangre en el hígado, la captación hepática, la secreción de ácidos biliares, la absorción intestinal y la circulación portosistémica. Por este motivo, es una prueba poco específica y no hay evidencias concluyentes que indiquen ventajas sobre las pruebas bioquímicas convencionales. Sus valores de referencia son 0 a 8 µmoles/L en ayunas y 1.5 a 18 µmoles/L postprandial. Sus valores están aumentados en casos de lesión hepática aguda, como la colestasis intra y extrahepáticas y en la insuficiencia hepática.^{3,7}

Amoníaco

Es producto del metabolismo de los aminoácidos, y debido a que el hígado es el único órgano del cuerpo que contiene enzimas del ciclo de la urea, la depuración del amoníaco se realiza en este órgano, por lo que su incremento es un signo típico de lesión hepática y esto sólo ocurre cuando más de 80% del tejido sano del hígado se daña y no se regenera, como ocurre en la cirrosis o en la falla fulminante. Altas concentraciones arteriales de amonio pueden observarse en deficiencias de enzimas del ciclo de la urea, síndrome de Reye y en encefalopatías agudas o crónicas, por lo que se correlacionan de manera directamente proporcional la concentración de amoníaco con el desarrollo de encefalopatía y falla hepática aguda fulminante. Incrementos leves se observan en sujetos con hepatitis crónica. Otros factores que afectan los niveles de amoníaco son la edad (4-8 veces más alto en neonatos), origen de la muestra (los valores son más altos en sangre arterial que venosa), ejercicio (aumenta hasta tres veces), tabaquismo (aumenta 10 µmol/L luego de un cigarrillo), demora en el análisis (aumenta debido al metabolismo celular en 20% después de una hora y 100% a las dos horas), y otros (leucemia aguda, transfusiones de sangre, trasplante de médula ósea, sangrado gastrointestinal, alta ingesta proteica, ingesta de ácido valproico y glicina).^{11,16}

Pruebas indicadoras de necrosis hepatocelular

Aminotransaminasas

AST y ALT son dos enzimas que se encuentran en altas concentraciones en los hepatocitos, donde catalizan la transferencia de grupos amino para producir ácidos pirúvico y oxalo-acético respectivamente, al utilizar vitamina

B6 como cofactor. La causa del aumento de la actividad de ambas enzimas está relacionada con su vertido al torrente sanguíneo debido al aumento de la permeabilidad de la membrana celular de los hepatocitos dañados, lo que las constituyen como los indicadores utilizados de manera común para valorar necrosis hepática, mientras que el valor predictivo de la relación AST/ALT se ha validado en la enfermedad hepática no alcohólica, hepatitis viral crónica, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria. ALT es citoplasmática de manera exclusiva y por lo general se encuentra presente en el hígado, lo cual lo convierte en el marcador más específico de lesión hepatocelular, mientras que la forma mitocondrial, como la citoplasmática de AST, se encuentra en todas las células de otros órganos, incluidos riñón, cerebro, miocardio y músculo esquelético. La vida media de la AST es 17 ± 5 horas, mientras que la de ALT es de 47 ± 10 horas. En el adulto, las actividades de AST y ALT son mayores en el hombre que en mujeres, y los intervalos de referencia varían con la edad.^{3-5,10,15,16}

La actividad de ALT es mayor que la de AST en muchos tipos de enfermedad hepática, excepto en la hepatitis alcohólica o en casos de enfermedad cardiaca o muscular, donde es mayor la de AST.¹⁶

Debido a que los valores límites superiores de referencia varían muy poco entre los 25 y 60 años de edad, no se requiere usar límites de referencia ajustado por la edad para esta población, que comprende a la mayoría de las personas con lesión hepática crónica. Límites de referencia separados se requieren para niños y ancianos.¹⁶

Hay un conjunto acumulado de datos que demuestran que las elevaciones de AST y ALT se correlacionan con la morbilidad y mortalidad.¹⁰

Deshidrogenasa láctica (DHL)

Es una enzima que se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de lactato y piruvato en la glucólisis. Existen cinco isoenzimas LD1 a LD5, cuya composición tetramérica varía de acuerdo con su distribución tisular (hígado, miocardio, corteza renal, pulmón, músculo esquelético y eritrocitos), lo que le resta especificidad como indicadora de daño hepático, ya que su elevación es sensible al daño tisular, pero no específica para el origen.^{5,15}

Pruebas indicadoras de colestasis

Fosfatasa alcalina (FA)

Forma parte de una familia de enzimas metaloproteinasas zinc-dependientes, que catalizan la hidrólisis de ésteres

de fosfato en presencia de pH alcalino. Esta enzima se encuentra en los hepatocitos de la membrana canalicular así como en hueso (es la localización extrahepática más común), placenta, células germinales, intestino (mucosa ileal) y riñón. Las FA de hueso, hígado y riñón comparten una estructura proteica, la cual es codificada por el mismo gen y sólo difieren en su contenido en hidratos de carbono. La vida media de la isoenzima hepática es de tres días.^{3,9,14,13}

Se encuentra documentado que en personas con grupos sanguíneos O y B, los niveles de FA pueden incrementarse después de una comida grasosa como consecuencia de incremento de FA intestinal. Típicamente la FA se incrementa en obstrucciones biliares.^{5,9,13}

Para confirmar que el incremento de la FA es de origen hepático, se debe medir la GGT, la cual, si se encuentra también elevada, sugiere que el incremento es de origen hepático. El descenso de FA está descrito en: hipotiroidismo, enfermedad celíaca, escorbuto y acondroplasia. Agentes tales como el citrato, oxalato o EDTA unen cationes como zinc y magnesio, los cuales son cofactores necesarios para la actividad de FA, lo que causa falsos valores disminuidos, como sucede en la transfusión de sangre (que contenga citrato).^{3,9,14}

Los límites biológicos de referencia difieren poco en los hombres y mujeres entre las edades de 25 y 50 años de edad. Después de los cincuenta años, los límites de referencia aumentan en las mujeres debido a la resorción ósea. Se requieren rangos de referencia separados para niños y mujeres embarazadas.^{5,9,14}

Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)

Es una enzima microsomal unida a membranas del epitelio biliar (ductos pequeños) y de los hepatocitos. Su función es regular el transporte de aminoácidos a través de las membranas canaliculares de los hepatocitos al catalizar la transferencia de un grupo glutamilo a los aminoácidos libres. Se localiza, en orden decreciente de abundancia, en el túbulos proximal renal, hígado, páncreas e intestino. La actividad principal de esta enzima en suero proviene del hígado. Aunque es una prueba sensible de enfermedad hepatobiliar, su utilidad está limitada por la falta de especificidad, ya que niveles elevados pueden encontrarse en la enfermedad pancreática, infarto de miocardio, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y alcoholismo. Medicamentos como la fenitoína, la carbamazepina y los barbitúricos también pueden causar un aumento leve de esta enzima. Su vida media es de 7 a 10 días, y ésta aumenta en casos de lesión hepática asociada a alcohol hasta por 28 días.^{3,5,15-17}

Se deben establecer límites de referencia para hombres, mujeres y niños, esto debido a que en hombres adultos existe un único rango de referencia entre las edades de 25 y 80 años, mientras que en mujeres y niños los límites superiores aumentan gradualmente con la edad y son más bajos que los encontrados en los hombres adultos de manera considerable.¹⁶

5'Nucleotidasa (5 NTP)

Es una glicoproteína localizada en la membrana citoplasmática de los tejidos del cuerpo, cuya función es catalizar la liberación de fosfato inorgánico del nucleósido 5 fosfato. El rango normal establecido es de 0 a 15 U/L. Se encuentran niveles elevados en personas con ictericia obstructiva, enfermedad hepática parenquimatosa (hepatitis infecciosa aguda y en hepatitis crónica), metástasis hepáticas, enfermedad ósea y en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La 5 NTP es un marcador temprano de tumores hepáticos primarios o secundarios.¹⁸

Pruebas inmunológicas

Inmunoglobulinas y anticuerpos tisulares

El incremento de las inmunoglobulinas totales es indicativo de enfermedad hepática crónica o de una gammopathía. Las enfermedades autoinmunes también pueden causar daño hepático, como sucede con la cirrosis biliar primaria (diagnosticada mediante la determinación de anticuerpos antimitocondriales) y la colangitis esclerosante primaria (puede existir positividad a los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) y/o los anticuerpos anti músculo liso (anti-SMA) y/o los anticuerpos antinucleares (ANAs)).⁵

Marcadores virales

Algunos agentes virales tienen la capacidad de causar daño hepático agudo o crónico, dentro de los que se incluyen: los virus de la hepatitis A, B y C, los arbovirus, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela zóster, herpes simplex, virus de la inmunodeficiencia humana, adenovirus y ecovirus.⁵

Marcadores genéticos

Las enfermedades genéticas más importantes (ver más adelante) que causan hepatopatía son:

Hemocromatosis hereditaria: se produce como consecuencia de mutaciones en los genes que controlan el metabolismo del hierro, lo que produce acumulación

progresiva del mismo y conduce a cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se confirma mediante análisis fenotípico y por biopsia hepática.⁵

Enfermedad de Wilson: se produce como consecuencia de la mutación del gen ATP7B, el cual controla el metabolismo del cobre, lo que causa problemas hepáticos y neuropsiquiátricos. El diagnóstico se realiza, como se ha mencionado con anterioridad, mediante la determinación de ceruloplasmina y presencia de altas concentraciones de cobre en la biopsia hepática.⁵

Deficiencia de alfa 1 antitripsina: glicoproteína inhibidora de serina proteinasas elastasa sintetizada por el hígado. Su concentración normal es de 1.0 a 1.6 g/L. Debido a que es una proteína de fase aguda, sus niveles séricos aumentan en trastornos inflamatorios, embarazo y después de la anticoncepción oral. Su deficiencia ocasiona un desorden metabólico que predispone a enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se confirma mediante el análisis fenotípico.^{5,11}

NUEVOS BIOMARCADORES

En la última década, ha habido un enorme crecimiento en el interés por el desarrollo de nuevos biomarcadores de lesión hepática. Las principales categorías de biomarcadores emergentes se resumen en la *Tabla 4* y se describen a continuación.

Biomarcadores de daño mitocondrial

Se han identificado o sugerido varios biomarcadores de daño mitocondrial:

Enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa (GLDH) y ADN mitocondrial (ADNmT): estos marcadores son específicos para lesiones relacionadas con el daño mitocondrial, ya que se ha demostrado que ambas aumentan en la circulación después de la sobredosis de paracetamol y la hepatitis hipóxica.⁷

Acilcarnitininas y las enzimas de la matriz mitocondrial carbamoil fosfato sintetasa-1 (CPS1) y ornitina carbamoil-transferasa: investigaciones más recientes las han identificado como posibles biomarcadores de disfunción mitocondrial.⁷

Aunque todos estos biomarcadores parecen tener utilidad clínica limitada por el momento, representan un primer paso hacia el desarrollo de biomarcadores que predicen un resultado mejor que las pruebas de lesión hepática actuales.⁷

Biomarcadores de muerte celular

Las dos formas principales de muerte celular son la necrosis oncotíca y la apoptosis. En la actualidad, los biomarcadores circulantes más populares del modo de muerte celular son las formas de queratina-18 (K18) divididas en caspasas y caspasas de cadenas completas. Es importante

Tabla 4: Nuevos biomarcadores de lesión hepática.^{7,11}

Categoría	Biomarcador
Biomarcadores de daño mitocondrial	GLDH, ADNmT, acilcarnitininas, CPS1
Biomarcadores de muerte celular	Cadenas completas y caspasa K18, HMGB1, miR-122
Biomarcadores de fibrosis	Recuento de plaquetas, péptido procolágeno III, péptido carboxilo-terminal de la procolágena tipo I y péptido amino-terminal de la procolágena tipo III, colágena tipo IV, factor de crecimiento transformante 1, ácido hialurónico, proteína 4 asociada a microfibrillas, marcadores indirectos
Biomarcadores de daño en el ADN	Fragmentos de ADN nuclear
Biomarcadores de otros ácidos nucleicos	miR-122 y otras miARNs
Biomarcadores de inflamación	HMGB1 acetilada, varias citoquinas
Otros biomarcadores	Ácidos biliares, ASS, CSF1, KIM1, aldolasa B

Tomado y modificado de:

McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. EXCLI J. 2016; 15: 817-828.

Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. Indian J Pediatr. 2007; 74 (7): 663-671.

destacar que existe evidencia de que K18 es útil para la predicción del pronóstico del sujeto.⁷

Biomarcadores de fibrosis

La fibrosis puede ser determinada mediante dos formas no invasivas, una de ellas se basa en una aproximación biológica (cuantificación de marcadores en suero) y la segunda en una aproximación física (midiendo la rigidez del hígado); por último, ambas resultan complementarias. Aunque no existe un marcador ideal para la fibrosis, se han identificado varias moléculas o algoritmos como indicadores útiles, cuando se manejan combinados.⁴

Recuento de plaquetas: la trombocitopenia es un marcador valioso para enfermedades hepáticas avanzadas, puede estar relacionada con mecanismos tales como hiperesplenismo, mielosupresión por VHC, disminución de la producción de trombopoyetina y el desarrollo de procesos autoinmunes; sin embargo, la evaluación conjunta de la relación AST/ALT y el recuento de plaquetas tiene un valor diagnóstico alto para la cirrosis (70-90%).⁴

Péptido procolágeno III: la concentración sérica de este péptido aumenta en casos de fibrosis hepática, inflamación y necrosis. Se ha sugerido la utilidad de su medición en el seguimiento de enfermedades crónicas de hígado.¹¹

Péptido carboxilo-terminal de la procolágena tipo I y péptido amino-terminal de la procolágena tipo III: en el hígado humano sano, las colágenas tipo I y III son las más abundantes. Durante la fibrogénesis, los niveles de colágena tipo I pueden aumentar hasta ocho veces; además, la relación I/III también cambia, de 1:1 en el hígado sano, a 1:2 en el cirrótico. El péptido amino-terminal de la procolágena tipo III es un componente importante del tejido conectivo; su concentración relativa en la membrana basal es mayor durante la fibrogénesis hepática seguida por un aumento de sus niveles en suero; su determinación para uso clínico es limitado debido a su baja sensibilidad (78%) y especificidad (81%). En la hepatitis aguda, los niveles de este péptido se correlacionan con los niveles de aminotransferasas, reflejando el grado de fibrosis, pero no es específico, ya que también se eleva en la acromegalia, fibrosis pulmonar, pancreatitis crónica y enfermedades reumáticas. Mientras que los niveles séricos de péptido carboxilo-terminal de la procolágena tipo I se eleva en personas con fibrosis moderada o avanzada, así como aquéllos con cirrosis hepática, por lo que su determinación sérica no permite detectar casos potenciales de fibrosis.⁴

Colágena tipo IV: es un componente esencial de la MEC hepática. A diferencia de las colágenas tipo I y III que son procesadas por proteólisis, esta molécula se deposita

intacta en la MEC y su presencia en el suero refleja su degradación de manera directa. Por lo tanto, los ensayos para detectar estos fragmentos en suero tienen correlación con el grado de fibrosis hepática en aquéllos con hepatitis viral crónica y enfermedad hepática alcohólica, y funciona como indicador sensible a la presencia de cirrosis en la hemocromatosis.⁴

Factor de crecimiento transformante 1 (TGF-1): es una citocina pleiotrópica implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación tisular, producción de MEC y en la respuesta inmune. Se han identificado tres isoformas de esta citocina (1, 2 y 3), pero sólo la 1 ha sido vinculada a la fibrogénesis hepática. El TGF-1 es conocido comúnmente como un componente central de respuesta fibrogénica en las heridas y un sobre regulador de diferentes enfermedades, por lo que existe correlación entre los niveles de TGF-1 y la progresión de la fibrosis.⁴

Ácido hialurónico: glucosaminoglicano componente de la MEC sintetizado por las células hepáticas estelares. Los niveles elevados pueden deberse a disminución en su eliminación o por aumento en su producción; estos han sido detectados en el suero de individuos con enfermedades hepáticas de etiologías diferentes y en particular en aquéllos con cirrosis. La utilidad principal de este marcador reside en que es posible descartar fibrosis avanzada y cirrosis dependiendo de su nivel sérico.⁴

Proteína 4 asociada con microfibrillas: proteína de unión a colágena que participa en la respuesta inmune innata y permite el libre intercambio gaseoso en los pulmones. Un estudio mostró la utilidad de los niveles séricos de esta proteína como diagnóstico para la predicción de cirrosis en un grupo control (individuos sanos) comparado con un grupo de pacientes con VHC con una sensibilidad de 91.6% y una especificidad de 95.6%.⁴

Marcadores indirectos (multicomponentes): los marcadores directos e indirectos se pueden usar solos o combinados para producir puntuaciones compuestas. El cálculo de tales índices puede ser relativamente simple o estar basado en fórmulas complicadas (por ejemplo, FibroTest/FibroSure). El FibroTest® (BioPredictive, París, Francia) fue el primer multicomponente que combinó los datos resultantes de diversas pruebas. También han sido propuestos otros índices, cuatro de ellos están patentados y son comerciales, mientras que otros se encuentran aún en estudio (*Tabla 5*).⁴

Biomarcadores de daño en el ADN

El daño en el ADN se puede evaluar al escalar o frotar en un gel de agarosa, o mediante la detección de nucleosomas por inmunoensayo; sin embargo, falta sensibilidad y especificidad.⁷

Tabla 5: Índices serológicos de multicomponentes.⁴

Estudio	Prueba serológica	Sensibilidad %	Especificidad %
APRI	AST/plaquetas	89	75
PGA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1	91	81
PGAA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1, α2 macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
Fibro test	Edad, género, GGT, bilirrubinas, α2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	75	85
HepaScore	Edad, género, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, γ2 macroglobulina	71	84
Fib-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, γ2 macroglobulina, TP, ácido hialurónico, urea	81	84

Tomado de: Cequera A, García de León-Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. Rev Gastroenterol Méx. 2014; 79 (3): 187-199.

Biomarcadores de ácidos nucleicos

El reciente descubrimiento de que los microARN (miARN) pueden detectarse en circulación, ha provocado el interés de éste y otros ácidos nucleicos como biomarcadores no invasivos de enfermedades. Múltiples estudios han reportado aumentos en miR-122, miR-192, miR-125b y otros miRNAs en suero o plasma después de una sobredosis de paracetamol en humanos y ratones. Es importante destacar que el uso de los perfiles miRNA circulantes como biomarcadores puede ir más allá de la detección de lesión y pronóstico en la enfermedad hepática, ya que también pueden ser útiles para el diagnóstico de la causa subyacente de la lesión.⁷

Otros biomarcadores

Se han informado cambios de manera reciente en una variedad de otros biomarcadores de suero y plasma en personas con lesión hepática, por ejemplo:

Arginino succinato sintetasa: parece aumentar antes que la ALT en la lesión hepática aguda y puede ser más sensible.⁷

Por otra parte, se ha demostrado que los marcadores utilizados para diagnosticar o seguir condiciones distintas a la lesión hepática presentan elevación en la circulación en aquéllos con patología hepática y pueden ser útiles para la predicción del resultado, incluida la molécula 1 de lesión renal (KIM-1) y troponina I. Otros biomarcadores propues-

tos incluyen aldolasa B y el factor estimulante de colonias de macrófagos 1. Por último, se ha demostrado que varias citocinas y marcadores inflamatorios están elevados en la circulación de sujetos con lesión hepática, como IL-6 e IL-8.⁷

UTILIDAD DEL LABORATORIO EN LA PATOLOGÍA HEPÁTICA

La lesión del hepatocito es un hallazgo común en la práctica médica. La enfermedad hepática puede ser: aguda o crónica, focal o difusa, leve o grave, así como reversible o irreversible. La mayoría de los casos de enfermedad aguda son tan leves que nunca llegan a la atención médica, debido a que los síntomas transitorios como fatiga, pérdida del apetito y náuseas suelen atribuirse a otras causas, y tampoco se identifican anomalías bioquímicas en análisis de sangre atribuibles al hígado. La enfermedad hepática crónica (EHC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el grupo de 45 a 61 años, lo que la está convirtiendo de manera rápida en una carga cada vez mayor para el sistema de atención médica. Debido a la gran reserva funcional en el hígado, la mayoría de los pacientes con EHC clínicamente silente no son diagnosticados hasta el final de la enfermedad. Los pacientes buscan atención médica cuando el hígado ya no puede mantener la homeostasis y comienza a descompensarse con la aparición de ascitis, sangrado visceral, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía o ictericia, es decir, hasta períodos tardíos, lo que además hace difícil deter-

minar la prevalencia de la EHC en la población general; se espera que el número de personas afectadas aumente en la siguiente década. Por esta razón, son importantes las pruebas de laboratorio para la pronta detección de la enfermedad hepática, así como para diferenciar su etiología. Es común la presencia de las enzimas hepáticas elevadas, lo cual afecta 7.9% de los estadounidenses. Entre los adultos, las anomalías más frecuentes observadas en ausencia de síntomas son un nivel elevado de ALT o actividad de GGT. Los niveles de ALT se elevan en 2.8% de la población general, y en aproximadamente 10% de estos casos no se puede identificar una causa de esta hipertransaminasemia crónica. El pronóstico en relación con esta condición sigue siendo desconocido. En el mundo la causa más común de lesión hepática es la infección primaria por virus de la hepatitis (virus hepatitis B y C alrededor de 8% de los casos). Para darnos una idea de su frecuencia, por ejemplo, se estima que 4.1 millones de estadounidenses son positivos para los anticuerpos contra la hepatitis C, y que 3 millones albergan infección crónica con base a la presencia de ARN positivo de hepatitis C en el suero.^{7,10,16,19-21}

Por otra parte, la enfermedad hepática subyacente en personas con enzimas hepáticas elevadas a menudo está relacionada con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (40%), la cual es la causa más común en el mundo occidental, o bien, con la enfermedad hepática alcohólica (25% de los casos). Enfermedad del hígado graso no alcohólico es una condición altamente prevalente asociada con el síndrome metabólico; se observa con mayor frecuencia en aquéllos con trastornos coexistentes como obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y/o hipertensión, y deben considerarse en gran medida en individuos con elevaciones de los niveles de AST/ALT. El consumo de alcohol es una causa muy común de elevación de la química hepática. La definición de consumo de alcohol significativo se ha sugerido como > 210 g de alcohol/semana en hombres y > 140 g en mujeres. Uno de los patrones asociados de forma común con lesión hepática alcohólica es la relación AST/ALT de al menos 2:1, con valores de AST o ALT rara vez superior a 300 UI/L. Una proporción más alta de AST/ALT que excede 3:1 aumenta aún más la probabilidad de enfermedad hepática alcohólica, y esta relación refleja en gran medida la actividad sérica relativamente baja de ALT en comparación con AST conducida por la deficiencia de piridoxina. La medición de GGT puede representar una prueba complementaria para identificar patrones de alcoholismo o abuso de alcohol, aunque GGT por sí solo no es útil para establecer un diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.^{8,10}

Existen más etiologías que pueden causar lesión hepática:

- a) **Desórdenes inmunológicos:** hepatitis autoinmune crónica representa una causa importante de enfermedad hepática crónica la cual se asocia con elevación persistente de la química hepática, y puede ocurrir en presencia de otros desordenes autoinmunes como son hipotiroidismo, colitis ulcerativa, sinovitis, Sjögren's, artritis reumatoide y psoriasis.¹⁰
- b) **Desórdenes congénitos y adquiridos del metabolismo:** la hemocromatosis hereditaria es el trastorno hereditario más frecuente que afecta al hígado. La presencia de antecedente familiar positivo o un historial médico/características del examen físico que sugieran la afectación por sobrecarga de hierro en el hígado, páncreas, piel, articulaciones o corazón puede indicar un diagnóstico probable. La enfermedad de Wilson es un raro trastorno autosómico recesivo de la enfermedad biliar que ocurre en 1: 30,000 individuos, en la cual existe alteración en la excreción del cobre debido a un defecto en la proteína transportadora de cobre ATP7B. Es una causa poco frecuente de niveles anormales de AST/ALT. A pesar de que con mayor frecuencia es diagnosticado en varones jóvenes, puede presentarse a cualquier edad. La enfermedad puede presentarse como enfermedad hepática, neurológica y/o manifestaciones psiquiátricas. La presentación en el hígado puede ser variable y conducir a insuficiencia hepática aguda y cirrosis, también puede incluir hepatoesplenomegalia, enzimas hepáticas anormales. Se debe considerar la detección en todos los sujetos con niveles de AST/ALT elevadas de forma persistente y determinar niveles de ceruloplasmina sérica. Si es bajo, se deben realizar pruebas de confirmación que incluyen determinación de cobre en suero y/o en orina de 24 horas, examen ocular con lámpara de hendidura para identificar anillos patognomónicos de Kayser-Fleischer y posible biopsia hepática para confirmar el diagnóstico, así como para estadiificar la fibrosis y cuantificar la sobrecarga hepática de cobre. Más de 32 diferentes mutaciones del gen de Wilsons han sido identificadas, por lo que se pueden realizar análisis genéticos para la mutación ATP7B en casos de incertidumbre diagnóstica. Deficiencia de α 1 antitripsina es una enfermedad genética rara en adultos, aunque representa la causa genética más común de enfermedad hepática en niños, con una prevalencia de 1:2,500 en caucásicos norteamericanos. Se debe al defecto en la producción

de la proteína α 1 antitripsina, lo que puede provocar enfisema panacinar y enfermedad pulmonar obstrutiva crónica, así como también enfermedad hepática progresiva, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. El cribado debe considerarse en todos los sujetos con niveles hepáticos persistentemente anormales de AST/ALT, y consiste en pruebas para cuantificar niveles bajos de α 1 antitripsina y pruebas de genotipo para mutación PiZZ que resulta en una deficiencia severa de enzimas.¹⁰

- c) **Enfermedades raras:** las pruebas de laboratorio son críticas para el reconocimiento de éstas, como son la colangitis biliar primaria y colangitis primaria esclerosante 0.01%.
- d) **Fármacos:** los medicamentos recetados y de venta libre, así como los alternativos complementarios o suplementos dietéticos no recetados, representan una fuente común de lesión hepática aguda y crónica. Casi todos los medicamentos están asociados con al menos un pequeño riesgo de elevación de ALT/AST/FA o bilirrubina con o sin hepatotoxicidad. Las clases de medicamentos que pueden causar un aumento en la química del hígado incluyen antibióticos, antiepilepticos, anti inflamatorios no esteroideos (principalmente paracetamol), inhibidores de la HMG-Co-A-reductasa (estatinas), medicamentos anti tuberculosis, tratamiento antirretroviral para el VIH, agentes biológicos como medicamentos contra el factor de necrosis tumoral y algunos agentes quimioterapéuticos para el cáncer. La lesión hepática a un agente específico con frecuencia requiere pruebas empíricas de la interrupción del fármaco para observar la recuperación completa de la química del hígado, aunque en los casos en que el agente sospechoso es médicaamente necesario, se deben hacer esfuerzos para identificar posibles alternativas, y/o establecer un plan de vigilancia para monitorear la progresión de la lesión o bien el desarrollo de insuficiencia hepática. En casos de hepatitis fulminante aguda o grave, se puede requerir una biopsia del hígado para confirmar la gravedad de la lesión y establecer un diagnóstico. Los suplementos herbales comunes asociados con la hepatotoxicidad incluyen chaparral, efedra, ji bu huan, germander, extracto de té verde y cartílago de tiburón. Un recurso útil que está disponible para los clínicos que intentan determinar si un fármaco o un suplemento puede ser hepatotóxico es el sitio web livertox.nih.gov.^{7,10,16,19}

La identificación de individuos con riesgo de lesión hepática crónica requiere un alto índice de sospecha, un historial y examen físico completos. Los estudios de labo-

ratorio, como las pruebas hepáticas alteradas, identifican a algunos sujetos, pero no a todos, con lesiones hepáticas significativas, por lo que, en los últimos años han proliferado los biomarcadores de lesión hepática, muchos de ellos con el potencial de reemplazar o al menos complementar a las aminotransferasas séricas. Un considerable progreso se ha hecho en el desarrollo de nuevos biomarcadores mecánicos, marcadores de inflamación, biomarcadores basados en ARN extracelular, entre otros; por lo que se ha sugerido que, en un futuro cercano, uno o más de estos marcadores reemplazarán o complementarán los biomarcadores existentes para algunos propósitos.^{7,20}

CONCLUSIONES

El hígado realiza múltiples funciones, por lo tanto ninguna prueba o batería de pruebas de laboratorio es suficiente para proporcionar una estimación completa de la función de este órgano en cada situación clínica. Tradicionalmente, se utiliza una amplia gama de pruebas bioquímicas que incluyen enzimas hepáticas, bilirrubina total, TP y nivel de albúmina sérica para evaluar tanto las funciones del hígado como a los individuos con enfermedad hepática sospechada o establecida. Estas pruebas se conocen de manera errónea como «pruebas de función hepática» (PFH), y están disponibles para la mayoría de las causas, pero no está claro si los médicos deben ordenarlas todas a la vez o solicitar pruebas directas según la probabilidad de una enfermedad determinada, ya que se utilizan para detectar la presencia de enfermedad hepática en las personas, sugerir la causa subyacente, estimar la gravedad, evaluar el pronóstico y monitorear la eficacia de la terapia.^{19,22}

Alrededor de 1 a 4% de asintomáticos exhiben pruebas hepáticas anormales en sangre. Una comprensión de las implicaciones celulares de estas anomalías es útil para determinar lo que puede ser la primera indicación de una de las muchas posibles enfermedades hepáticas subclínicas, algunas de las cuales son muy comunes, otras raras y, por lo tanto, pueden guiar una evaluación diagnóstica adicional que permita llegar a la etiología de la lesión hepática. Después de que se reconozca la existencia de disfunción hepática, el patrón específico de anomalías en las pruebas hepáticas puede sugerir la categoría de la enfermedad hepática subyacente, como hepatitis, obstrucciones biliares o enfermedad hepática infiltrativa. El valor de detectar personas sanas y asintomáticas para la enfermedad hepática mediante el uso de este perfil de pruebas bioquímicas es controvertido y puede no ser rentable. Si se realiza un examen de detección, es preferible utilizar un panel de pruebas,

Tabla 6: Significancia clínica de las anomalías de las pruebas químicas hepáticas.¹¹

Normal	Bases de la anomalía	Enfermedad hepática asociada	Fuentes extrahepática
Bilirrubina 0-1 mg/dL	Disminución de la depuración hepática	Elevación leve: enfermedad hepática, ictericia fisiológica, hiperbilirrubinemia hereditaria Elevación moderada: fármacos, hepatitis viral, hiperbilirrubinemia hereditaria	Hemólisis, eritropoyesis ineficaz, hematoma, mioglobina
Aminotransferasa ALT 10-55 U/L AST 10-40 U/L	Fugas desde los tejidos dañados	Elevaciones marcadas: sugieren lesión de hepatocitos hepatitis, autoinmune, tóxica, hepatitis neonatal, isquemia AST/ALT > 2 en CLD AST/ALT < 1 hepatitis aguda, lesión hepática	ALT específica para necrosis hepatocítica. AST específica para hueso, corazón, músculo, riñón y cerebro
Fosfatasa alcalina 45-115 U/L	Sobreproducción y su paso a la sangre	Elevación leve: enfermedad hepática Elevación moderada: sugieren lesiones en cualquier parte del árbol biliar, desórdenes infiltrativos, hepatitis granulomatosa	Enfermedades óseas, placenta, intestino, tumores
γ glutamil transpeptidasa 0-30 U/L	Sobreproducción y su paso a la sangre	Las mismas que para la fosfatasa alcalina. Criado en EHBA, PFIC	Riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmón, cerebro
5' nucleotidasa 0-11 U/mL	Sobreproducción y su paso a la sangre	Las mismas que para la fosfatasa alcalina	Específica para hígado
Tiempo de protrombina 10-14 segundos	Disminución en la capacidad de síntesis	Enfermedad hepática aguda/ crónica no respondedora a vitamina K. EAHB/obstrucción biliar respondedora a vitamina K	Deficiencia de vitamina K secundaria a MAS, PEM, DIC
Radio internacional normalizado 0.9-1.2	Disminución en la capacidad de síntesis	Mismas que para tiempo de protrombina	Mismas que para tiempo de protrombina
Albúmina 3.5-5.5 g/dL	Disminución en la capacidad de síntesis	CLD, cirrosis	Síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteína, PEM, IBD malignidades

Tomado y modificado de: Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. Indian J Pediatr. 2007; 74 (7): 663-671.

por ejemplo, AST, FA, bilirrubina, albúmina, en lugar de utilizar una prueba única debido a la sensibilidad y especificidad superiores para la enfermedad hepática y un costo menor que la suma de las pruebas realizadas de manera individual.^{19,22-25}

La prueba de química hepática ideal es aquella que sea barata, fácil de realizar y analizar, segura, tener un perfil farmacocinético simple con interacciones mínimas con medicamentos, tener un alto valor predictivo y proporcionar resultados rápidos. Se han desarrollado nume-

rosas pruebas que parecen ser prometedoras en algunos estudios; sin embargo, las pruebas hepáticas disponibles en la actualidad presentan las siguientes desventajas:

- a) **Falta de sensibilidad:** puede ser normal en ciertas enfermedades del hígado como la cirrosis, la fibrosis portal no cirrótica, fibrosis hepática congénita, etcétera.
- b) **Falta de especificidad:** con excepción de los ácidos biliares del suero, todos los demás parámetros carecen de especificidad y pueden estar elevados en procesos patológicos fuera del hígado.

Por lo tanto, estas pruebas tienen ciertas ventajas y limitaciones al mismo tiempo, esto debido a la complejidad del hígado y sus diversas funciones, por lo que es importante el perfil clínico del individuo.^{11,26,27}

Puntos importantes a recordar durante la evaluación del daño hepático incluyen:

Primero: las transaminasas hepáticas reflejan necrosis hepatocelular y se requiere un cierto grado de integridad celular residual para que las transaminasas se eleven.

Segundo: muchos de los parámetros de las pruebas hepáticas no son producidos de manera exclusiva por el hígado, por lo que causas extrahepáticas pueden presentarse como daño en la función hepática.

Tercero: el trastorno mental bioquímico puede manifestarse sólo cuando la mayor arquitectura hepática es destruida por inflamación crónica y fibrosis en cirrosis avanzadas.¹⁵

La química hepática disponible por lo general incluye las mediciones de parámetros séricos (*Tabla 6*), los cuales son marcadores de lesión y no de función hepática, por lo que es importante diferenciar entre aquéllos que permiten establecer la sospecha o el diagnóstico de un trastorno hepático y aquéllos que, además, se relacionan con el grado de función, o de reserva funcional hepática en los sujetos con cirrosis y que además pueden ser influenciados por factores extrahepáticos. Otras pruebas son a menudo realizadas por un especialista e incluyen la serología de la hepatitis, niveles de hierro, cobre, α -1-antitripsina, y estudio de autoanticuerpos.¹⁰

Ante una anomalía en un asintomático, es imperativo establecer en primer lugar que está presente una anomalía, así como determinar si es de origen extrahepático. Un enfoque sistemático y rentable es esencial para la interpretación del perfil bioquímico anormal, lo cual incluye el planteamiento de los siguientes cuestionamientos: a) grado de alteración de los resultados fuera de

rango de referencia y en su caso repetirse las pruebas y confirmar el resultado; b) el tipo de patrón que presenta la alteración (hepatocelular, colestasis o extrahepático); c) tiempo de evolución (agudo o crónico) y d) presencia de signos clínicos o analíticos de disfunción hepática. Una vez que se da respuesta a estos planteamientos, la historia clínica detallada, el examen físico completo y el uso de marcadores de enfermedades específicas (serología de la hepatitis, marcadores autoinmunes, etcétera) permiten reducir el diagnóstico diferencial. Estos pasos ayudan a establecer una base para realizar más pruebas individualizadas. La investigación adicional a menudo involucra pruebas bioquímicas para marcadores específicos de la enfermedad, imágenes radiográficas e incluso la consideración de que el diagnóstico definitivo de todas las enfermedades hepáticas por lo general se basa en la histología: la biopsia de hígado como el estándar de oro. La evaluación de estas pruebas cuando están fuera de rango, suele ser más urgente en hospitalizados que en sujetos ambulatorios. El progreso en la ciencia de la medicina depende del desarrollo del conocimiento sobre las condiciones anatómicas y fisiológicas en la salud y los trastornos en la enfermedad. Cada avance, ya sea en el campo de la anatomía patológica o de la fisiología patológica, ha hecho posible una mejor comprensión cualitativa y cuantitativa del proceso anormal, lo que permite un diagnóstico más preciso, un pronóstico más exacto y una terapéutica más racional. Por último, con la llegada de los tratamientos para la enfermedad hepática, identificar y diagnosticar con precisión a los pacientes con trastornos hepáticos dará como resultado una mejor calidad de vida y mejor supervivencia.^{3,17,23,24,28,29}

REFERENCIAS

1. Méndez-Sánchez N, Uribe M. Hepatología. Conceptos básicos y clínicos. Editorial McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V; 2016.
2. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua-Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med (Méx.). 2016; 59 (6): 8-22.
3. González-Jiménez D, Santos-Rodríguez PM. Hipertransaminasemia en pediatría. Bol Pediatr. 2013; 53: 137-145.
4. Cequer A, García de León-Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. Rev Gastroenterol Méx. 2014; 79 (3): 187-199.
5. Fernández-Daza E, Fernández JE, Moreno-Mejía I, Moreno-Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14 (11-12): 533-546.
6. del Valle-Díaz S, Piñera-Martínez M, Medina-González N, Sánchez-Vega J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN. 2017; 21 (7): 876-900.
7. McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. EXCLI J. 2016; 15: 817-828.

8. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010; 51 (2): 595-602.
9. Moreno-Borque A, González-Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna*. 2007; 2 (1): 38-46.
10. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACC Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (1): 18-35.
11. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr*. 2007; 74 (7): 663-671.
12. Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E et al. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAX test. *Dig Dis Sci*. 2014; 59 (12): 2983-2991.
13. www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/48_Datos_laboratorio_Pruebas_hepaticas_alteradas.
14. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? *Ulster Med J*. 2012; 81 (1): 30-36.
15. Lui F. Laboratory tests in liver failure. *JAICM*. 2017; 19 (1): 1-3.
16. The National Academy of Clinical Biochemistry. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39(3): 359-376.
17. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 2003; 79 (932): 307-312.
18. Gowda S, Desai PB, Hull WV, Math AA, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J*. 2009; 3: 17.
19. Tapper EB, Saini SD, Sengupta N. Extensive testing or focused testing of patients with elevated liver enzymes. *J Hepatol*. 2017; 66 (2): 313-319.
20. Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, Ren J, Martin DK, Moole H et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11: 301-307.
21. Hammer GD, McPhee SJ. *Fisiopatología de la enfermedad. Una introducción a la medicina clínica*. 7^a edición. McGraw-Hill LANGE; 2015.
22. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004; 8 (1): 3-9.
23. Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clinics in Liver Disease*. 2009; 13 (2): 167-177.
24. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1998; 2 (4): 379-389.
25. Rincón-Rodríguez D, Pérez-Carazob L, Klímová K. Interpretación diagnóstica y pronóstica de las pruebas de función hepática. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11 (12): 733-739.
26. Jalan R, Hayes PC. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9 (3): 263-270.
27. Ilan Y. Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26 (10): 1293-1302.
28. O'Brien CB. The hospitalized patient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis*. 2009; 13 (2): 179-192.
29. Greene CH, Snell AM, Walters W. Diseases of the liver. I a survey of tests for hepatic function. *Arch Intern Med*. 1925; 36 (2): 248-272.