

VALORACIÓN DE PRUEBAS HEPÁTICAS

¿Qué son las Pruebas Hepáticas?

Por lo general el termino se refiere al Perfil Químico sistemático que incluye Aminotransferasa de Alanina (ALD), Aminotransferasa Aspartato (AST), Gamaglutamiltranspeptidasa (GGT), Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina, Albúmina y Proteínas. Otros términos con que se designa las mismas pruebas son Pruebas Funcionales Hepáticas (PFH) y enzimas relacionadas con el Hígado, pero ninguno de ellos es del todo exacto. Solo las primeras cuatro pueden denominarse correctamente enzimas y solo las últimas dos pueden proporcionar una medida de la Función Hepática. Estas pruebas pueden ayudar a caracterizar patrones de lesión y brindan una medida burda de la Función de Síntesis Hepática. Diversas combinaciones permiten diagnosticar procesos Patológicos específicos pero en general, estos estudios no son diagnósticos. Otras determinaciones pueden ayudar a definir las causas específicas de Hepatopatía; pueden ser Serológicas (por ejemplo los Anticuerpos contra la Hepatitis C) o Bioquímicas (por ejemplo la concentración de Antitripsina Alfa 1) pero por lo general, no se utilizan como ensayos de detección o como parte de perfiles de salud general

¿Cuales son las verdaderas Pruebas Funcionales Hepáticas?

Las verdaderas PFH valoran la capacidad de la síntesis del Hígado o miden su capacidad para captar y depurar sustancias de la circulación o de metabolizar y alterar los reactivos de prueba. La Albúmina es el indicador de Función Sintética más utilizado, aunque no es muy sensible y puede alterarse por nutrición deficiente, enfermedad renal y otros factores. En general, las concentraciones bajas de Albúmina señalan una función deficiente de la síntesis. El Tiempo de Protrombina es otra medida simple de la capacidad del Hígado de sintetizar factores de coagulación. El Tiempo de Protrombina se relaciona con una deficiencia de la síntesis o de la Vitamina K. Un Tiempo de Protrombina alto no se corrige con la administración oral de Vitamina K (5 a 10 mg durante 3 días) e indica Enfermedad Hepática, a menos que la obstrucción de los conductos o la Colestasis Intrahepática impida la excreción de bilis al duodeno y por lo tanto, la absorción de Vitamina K. La administración de una inyección subcutánea o intravenosa de Vitamina K (10 mg) puede corregir el defecto y sugerir que la absorción de la Vitamina K en lugar de un trastorno de su síntesis es la causante del Tiempo de Protrombina anormal

Diversas pruebas de captación y excreción pretenden definir la Función Hepática, incluyendo las de Bromosulfaleina (BSP), verde de Indocianina, Aminofilina, Cafeína. Los laboratorios de investigación utilizan con frecuencia estas pruebas para determinar la gravedad de las Enfermedades Hepáticas y predecir la sobrevida, pero en la actualidad no forman parte de la practica clínica sistemática

¿Cuál es la diferencia entre Lesión Colestática y Hepatocelular?

Los dos principales mecanismos de Lesión Hepática son por daño o destrucción de las células hepáticas, que se definen como Hepatocelular y alteraciones del transporte de la Bilis, y se definen como Colestásicos. La Lesión Hepatocelular se debe, la mayor parte de las veces, a la Hepatitis Viral, Hepatitis Auto inmunitarias, diversas toxinas y medicamentos

El transporte de Bilis puede alterarse a consecuencia de la obstrucción extra Hepática de los conductos (por ejemplo Cálculos Biliares, Estenosis post quirúrgica), estrechamiento intra hepático de los conductos (por ejemplo Colangitis Esclerosante primaria), daño de los conductos biliares (por ejemplo Cirrosis Biliar Primaria) o transporte insuficiente de los Canalículos (por ejemplo efectos tóxicos en la Cloropromacina). En algunos casos intervienen elementos de ambos tipos de daño; este contexto de Colestasis se denomina patrón de lesión mixta

¿Cuál es la prueba más específica de Lesión Hepatocelular?

La prueba más específica de daño hepatocelular es el nivel de ALT. Los valores de AST también pueden estar aumentados, pero no son tan específicos

¿Cuál es la mejor manera de diagnosticar Lesión Colestática?

Por un nivel alto de Fosfatasa Alcalina; los ácidos biliares estimulan la producción de Fosfatasa Alcalina, pero la obstrucción o el daño de los conductos impide la excreción de ácidos biliares hacia el duodeno. Por lo tanto, las concentraciones de Fosfatasa Alcalina en el suero aumentan de manera espectacular. Los niveles de esta enzima pueden estar ligeramente aumentados en las primeras etapas de la Enfermedad Hepatocelular, pero este incremento se debe a la liberación de enzimas celulares, sin estimulación excesiva de nuevas enzimas

Debido a que la Fosfatasa Alcalina puede provenir de otros tejidos del organismo (por ejemplo hueso, intestinos) un aumento concomitante de la Gamaglutamiltranspeptidasa o de cinco nucleotidasa ayuda a apoyar la existencia de un mecanismo Colestático

¿Que son las Transaminasas Séricas?

Las dos Transaminasas séricas que habitualmente se usan en la práctica clínica son ALT y AST. Muchos laboratorios todavía utilizan la terminología antigua, que determina a la ALT como Transaminasa Glutámico Pirúvica y a la AST como Transaminasa Glutámico Oxalacética. Los términos modernos reflejan con más exactitud su acción enzimática que comprende la transferencia de grupos amino de una estructura a otra como se señaló antes, el aumento de ALT o de AST o ambas refleja una Lesión Hepatocelular. Es importante comprender como se llevan a cabo los ensayos y que factores de confusión pueden alterar la interpretación de los resultados de la prueba

¿Cómo se determina la ALT?

La reacción de prueba que más se utiliza para ALT es la siguiente: Alanina más Oxoglutarato Alfa se transforma en Piruvato más L Glutarato

Para esta reacción se requiere ALT y Fosfato de Piridoxal (Vitamina B6) un punto decisivo es que los ensayos enzimáticos no miden la cantidad de enzimas que existen; En cambio miden de manera indirecta la actividad catalítica de la enzima para realizar una función determinada. Por lo tanto, el ensayo no indica cuanta enzima existe, sino con que rapidez provoca la reacción mencionada anteriormente. Se supone que cuanto más rápida es la reacción, tanto mayor es la cantidad de enzima. Para complicar más la cuestión, el ensayo no mide la cantidad del producto de reacción que se genera. En su lugar, se utiliza una reacción enzimática relacionada: Piruvato se transforma en Ácido Láctico

Esta reacción tiene lugar en presencia de otra enzima, la Deshidrogenasa Láctica. La reacción requiere la Oxidación de Dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH) y crea la forma no reducida (NAD) como producto de reacción adicional. El NAD absorbe luz de longitud de onda de 340nm

Esta absorción, medida con espectrofotómetro, se utiliza para determinar la actividad de la enzima ALT. Por lo tanto, la medición final esta separada por varios pasos de la medida cuantitativa de interés. Sin embargo, diversos componentes del proceso afectan la rapidez de una reacción, incluyendo temperatura, concentración del sustrato, cantidad de enzimas o cofactores, sustancias que interfieren de la mezcla de la reacción y sensibilidad del espectrofotómetro. Por ejemplo, si un paciente tiene deficiencia de Fosfato de Piridoxal y este factor no se añade por encima de la cantidad necesaria para la reacción de la prueba, la rapidez de la reacción disminuye y el resultado final es una actividad de ALT falsamente baja. Este efecto de confusión puede ser frecuente en alcohólicos desnutridos, en quienes la deficiencia de Vitamina B6, más que la concentración de ALT es el paso limitante a la reacción

¿Cómo se determinan las concentraciones normales y anormales de ALT?

Por lo general, esta determinación la establece el laboratorio de una manera arbitraria. Se selecciona una pequeña serie de pacientes supuestamente sanos, a menudo de un banco de sangre. Se determina la ALT en todos los miembros y se calcula un promedio y una desviación estándar. Se asignan valores de corte arbitrarios por lo general en valores que representan el 2.5% superior e inferior de la población a objeto de la muestra. Esta técnica es deplorable, dado que muchos factores demográficos intervienen en los niveles de ALT. Los varones tienen valores más altos que las mujeres, las obesas tienen niveles de ALT más altos que las personas cercanas al peso corporal ideal y ciertos grupos raciales tienen una actividad de ALT más intensa que otros. Por lo tanto, si la población de muestra aleatoria consta sobre todo de mujeres caucásicas que donaron sangre en un consultorio ambulatorio, los valores de corte pueden estar muy bajos. Por ende, muchos varones con sobre peso pueden tener valores de ALT en el límite alto, incluso en la ausencia de la enfermedad

Este problema es el mismo para todas las pruebas enzimáticas descritas a continuación. Por lo tanto, cuanto más se aleje de lo normal los resultados de la prueba, es más factible que exista verdaderamente la enfermedad. A la inversa, los pacientes con Hepatopatía sintomática importante pueden tener concentraciones de ALT normal

Por lo tanto, los valores de ALT constituyen un marcador imperfecto del proceso hepático. En enfermedades que causan daño hepático masivo, como una Hepatitis Viral Aguda, intoxicación por Acetoaminofeno, o solventes, o envenenamiento del Hongo Amanita, la ALT puede aumentar a valores muy altos. Por ejemplo, es frecuente un valor de más de 2000 unidades internacionales por litro (50 veces el límite superior de lo normal) en caso de sobre dosis significativa de acetoaminofeno. Ese valor refleja la pérdida significativa de ALT por parte de los hepatocitos dañados en pacientes con Hepatitis Viral Crónica, los niveles tienden a ser más bajos y a menudo suelen ser de 2 a 10 veces lo normal

¿Que es lo que hace que aumente la concentración de Fosfatasa Alcalina?

La Fosfatasa Alcalina es un grupo de enzimas que catalizan el transporte de grupos fosfatos. Puede identificarse diferentes Isoenzimas en múltiples sitios del organismo, como hígado, hueso e intestino. La mayor parte de los Laboratorios de Hospitales no cuentan con los medios para identificar el origen. Esa imposibilidad plantea un problema para los médicos

En un gran estudio realizado en pacientes hospitalizados, solo cerca del 65% de los aumentos de la Fosfatasa Alcalina tenía origen hepático. Cuando el origen es el hígado, el mecanismo al parecer esta relacionado con una estimulación de la síntesis de la enzima vinculada con aumentos locales de los ácidos biliares. Este hallazgo, es el resultado de la Colestasis relacionada con medicamentos y de la obstrucción intrahepática y extrahepática. Los problemas asociados con determinación de la actividad enzimática y el establecimiento de límites normales son análogos a los descritos para la Transaminasas séricas. La relación entre el aumento de Fosfatasa Alcalina y de Gamaglutamiltranspeptidasa o de cinco nucleotidasa ayuda a establecer un origen hepático y sugiere la existencia de un proceso Colestático

¿Qué significa un aumento de Bilirrubina?

La Bilirrubina, es un producto de degradación de los Eritrocitos, existe en dos formas: conjugada y no conjugada. La Bilirrubina no conjugada aparece en el suero cuando se degrada la sangre con una rapidez que supera el procesamiento del hígado. Este hallazgo, es más frecuente en pacientes con Hemolisis. Varias deficiencias enzimáticas genéticamente adquiridas provocan conjugación inadecuada o incompleta de la Bilirrubina en el Hígado. La más frecuente es el Síndrome de Gilbert, defecto genético específico causante de una significativa proporción de la anomalía genotípica observada. Los pacientes a menudo tienen concentraciones de Bilirrubina entre altas y normales a casi altas

Cuando ayunan o reducen el aporte calórico (por ejemplo pacientes con gastroenteritis viral), aumenta la Bilirrubina, sobre todo por los incrementos de la forma no conjugada, si no se hace una determinación fraccionada de Bilirrubina, un individuo con dolor abdominal, náuseas, vómitos y Bilirrubina alta se puede diagnosticar en forma errónea como portador de Colecistitis. La Colectomía posterior podría haberse evitado fácilmente si se hubiese efectuado una determinación fraccionada de Bilirrubina

La elevación de Bilirrubina conjugada va asociada principalmente a Colestasis y las causas que elevan la Fosfatasa Alcalina son también las causas que pueden originar elevación de Bilirrubina conjugada

¿Como se determina el nivel de Bilirrubina?

La prueba más común para la Bilirrubina comprende una reacción bioquímica espectrofotométrica utilizando el reactivo de Ehrlich. La mayor parte de los laboratorios informan solo la Bilirrubina Total. Si se detiene la reacción en un determinado momento y se resta el resultado de la Bilirrubina Total, el laboratorio obtiene una Bilirrubina Indirecta, que es un valor aproximado a de la Bilirrubina no conjugada. La determinación exacta requiere el uso de cromatografía, que no se realiza de manera sistemática en laboratorios químicos. La Bilirrubina conjugada como ya fue descrita, esta elevada en muchas enfermedades incluyendo Hepatitis Viral, químicas inducidas por medicamentos o alcohol; Cirrosis; trastornos metabólicos y la obstrucción biliar intrahepática y extrahepática

¿Cuándo las Pruebas de Funcionamiento Hepático descritas anteriormente resultan anormales, que tipo de pruebas diagnósticas son de utilidad para investigar enfermedades?

Entre las pruebas diagnosticas se encuentra las pruebas dirigidas a investigar la Hemocromatosis, las pruebas dirigidas a investigar la deficiencia de Alfa 1 anti Tripsina, las pruebas que van dirigidas a investigar la presencia de Marcadores Vírales de Hepatitis y las pruebas dirigidas a investigar Marcadores Autoinmunitarios de Enfermedades Inmunológicas que producen Hepatopatía, también existen pruebas de laboratorio dirigidas a investigar la presencia de parásitos como el caso de la amibiasis hepática y pruebas dirigidas a investigar la presencia de Neoplanias Hepáticas

¿Cuándo deben ordenarse las pruebas de detección o pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de Enfermedad Hepática?

Las Transaminasas, la Bilirrubina y la Fosfatasa Alcalina sirven como pruebas de detección por sospecha de Enfermedad Hepática. Los antecedentes, y el examen físico de estimación de factores de riesgo ayudan a determinar que pruebas diagnósticas específicas deben ordenarse. Algunos pacientes tienen una Hepatopatía oculta, con enzimas normales o casi normales, y unos pocos tienen aumento de enzimas aisladas y ninguna enfermedad identificable. En general, deben efectuarse dos series de pruebas de enzimas hepáticas para examinar el error de laboratorio antes de comenzar una batería diagnóstica completa en busca de Hepatopatía. Muchas enfermedades como las Hepatitis B y C requieren evidencia de cronicidad (anomalía de más de 6 meses de duración) antes de comenzar el tratamiento o de obtener las Biopsias Hepáticas para confirmar el diagnóstico o para estadificación. La gravedad de la anomalía enzimática y la posibilidad de encontrar un proceso tratable puede modificar el período de la espera típico. Por ejemplo, una mujer con concentraciones de Transaminasas de 10 veces a las superiores a los normales, antecedentes de Enfermedad Autoinmunitaria de Tiroides y una Globulina elevada posiblemente tenga una exacerbación de una Hepatitis Autoinmunitaria Crónica no reconocida con anterioridad. Un Perfil Autoinmunitario y una Biopsia Hepática temprana ayudaran a apoyar a esta hipótesis y conducirá a un tratamiento inmediato con esteroides

REFERENCIAS

Valoración de pruebas Hepáticas anormales: Sherman, K. En secretos de la Gastroenterología Mc Grawhill año 2003 segunda edición. Páginas 103,108.