

## Utilización práctica del laboratorio en las enfermedades hepáticas

Practical use of the laboratory in hepatic diseases

Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce<sup>1\*</sup>  
Dr. Yon Trujillo Pérez<sup>1</sup>  
Dr. Martin Chiong Quesada<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Provincial Docente "Amalia Simoni". Camagüey.

\*Autor de la correspondencia: [alfredoab.cmw@infomed.sld.cu](mailto:alfredoab.cmw@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El médico asistencial debe evaluar a diario las pruebas hepáticas en personas con afecciones del hígado, o en los llamados controles a personas supuestamente normales. El objetivo fue facilitar la reflexión práctica en la interpretación de las pruebas hepáticas. Se realizó una revisión de las publicaciones más importantes en base de datos como MEDLINE, EMBASE y Scielo en los últimos años para facilitar la interpretación de las pruebas de laboratorio en el estudio de las lesiones del hígado. En la práctica diaria la elevación de las aminotransferasas, ha sido asociada con un incremento en la mortalidad total y está relacionada con disfunción hepática. Los estudios imagenológicos al igual que la biopsia hepática pueden ser considerados cuando las pruebas hepáticas no definen el diagnóstico, para estudiar al enfermo o cuando los posibles diagnósticos sean múltiples, por lo que definir el valor de la elevación de los niveles de alanino aminotransferasas, aspartato aminotransferasas, junto a la los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina en la lesión colestática, unidas al uso de pruebas que miden el metabolismo celular en la enfermedad hepatocelular o la colestasis son de vital importancia la práctica médica diaria.

**Palabras clave:** pruebas químicas hepáticas; pruebas metabólicas del hígado; hepatopatías; colestasis.

## SUMMARY

The physician providing health care should daily evaluate hepatic testes in persons with liver diseases, or in the so-called controls to persons supposedly healthy. The aim of this work was facilitating practical reflection in the interpretation of hepatic testes. The most important works published in MEDLINE, EMBASE and Scielo during the last years were reviewed for understanding laboratory tests in the study of hepatic lesions. In the regular practice the increase of aminotransferases has been associated to a growth of total mortality, and this one related to hepatic dysfunction. The imaging studies and also hepatic biopsy should be taking into consideration when hepatic testes do not define the diagnosis, to study the patient, or when there are many possible diagnoses; therefore defining the growth of the alaninotransferase and aspartate aminotransferase levels together with the levels of alkaline phosphatase and bilirubin in the cholestasis lesion and the use of testes measuring the cell metabolism in the hepatocellular disease or cholestasis are very important in the day-to-day medical practice.

**Key words:** chemical hepatic testes; liver metabolic testes; liver diseases; cholestasis.

Recibido: 30/01/2019.

Aceptado: 23/09/2019

## INTRODUCCIÓN

Los exámenes de química sanguínea usados en la práctica médica diaria son marcadores indirectos de enfermedad hepatobiliar, no son verdaderas medidas de la función hepática por lo que deben ser llamadas exámenes químicos del hígado, o exámenes hepáticos, y no se deben catalogar como pruebas de función hepática, pues en la práctica diaria no se realizan verdaderas pruebas de función hepática, que miden el sustrato metabólico producido por el aclaramiento de la captación, el metabolismo hepático o ambos procesos.<sup>(1,2)</sup>

Las aminotransferasas incluyen alanino aminotransferasas (ALT), y aspartato aminotransferasas (AST), conocidas también como transaminasas, que son enzimas que transfieren grupos aminos de aspartato y alanina al ácido alfa-cetoglutarico y su elevación sugiere daño hepatocelular y citolisis.<sup>(1,3,4)</sup>

La fosfatasa alcalina es parte de las metaloproteinasas de zinc, que cataliza la hidrólisis de los ésteres de fosfato alcalinizando el medio, esta enzima se encuentra en la membrana canicular del hepatocito, por otro lado la bilirrubina se produce de la

ruptura de los hematíes senescentes, que se conjuga en el hepatocito por la 5'-difosfo (UDP)-glucuronosiltransferasa uridine, y forma la bilirrubina conjugada componente fundamental de la bilis.<sup>(5,6)</sup>

Lo que las hace muy específicas en los trastornos de la secreción hepática. Esta revisión se hace con el objetivo de facilitar una reflexión práctica en la estandarización e interpretación de las pruebas químicas del hepatocito, incluyendo fundamentalmente las aminotransferasas (ALT, AST), aunque sin obviar otras prueba de colestasis, como son la fosfatasa alcalina, bilirrubina y la gamma glutaril transpeptidasa (GGT), al igual que las pruebas del metabolismo hepático como la albúmina sérica y el tiempo de protrombina, lo que proporciona una pauta de fácil implementación para los profesionales que se enfrenten a estas investigaciones.<sup>(7,8)</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó esta revisión de los trabajos publicados en los últimos cinco años, relacionados con el diagnóstico y evaluación de las enfermedades hepáticas mediante el uso de pruebas químicas y metabólicas en MEDLINE, EMBASE, y Scielo, haciendo hincapié en estudios que trataron de estandarizar los rangos de normalidad para las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, así como otras pruebas metabólicas, las cuales fueron revisada por el autor y otros colaboradores, además de revisar las guías del Colegio Americano de Gastroenterología de principios del año 2017.

## DISCUSIÓN

La AST está presente en el hígado y otros órganos incluyendo el músculo cardíaco, esquelético, riñón y cerebro, por otra parte la ALT está presente de forma muy específica en el hígado, por lo que es un marcador más específico de daño hepático.<sup>(4,5)</sup> Así la elevación de AST sin incremento del ALT sugiere daño muscular o cardíaco, no hepático y viceversa. Existe un elevado número de investigaciones que demuestran la correlación entre la elevación de AST y ALT con la morbilidad hepática y muerte por enfermedades hepáticas.<sup>(9)</sup>

Por lo cual se realizó esta revisión de los trabajos publicados en los últimos años, relacionados con el diagnóstico y evaluación de las enfermedades hepáticas mediante el uso de pruebas químicas y metabólicas en MEDLINE, EMBASE, y Scielo, haciendo hincapié en estudios que trataron de estandarizar los rangos de normalidad para las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, así como otras pruebas metabólicas, las cuales fueron revisada por el autor y otros colaboradores, además de revisar las guías del Colegio Americano de Gastroenterología de principios del año 2017.<sup>(1)</sup>

Un informe inicial en Alemania mostró que los pacientes con AST > 18 UI/l tenían un 3X (X veces) mayor de riesgo de muerte por todas las causas.<sup>(7,9)</sup> En otro estudio coreano se encontró, que un grupo poblacional con AST o ALT entre 30 y 39 UI/l, donde el rango normal estaba por debajo de 20 UI/l, tenía un 8X para AST ó 9.5X para ALT de riesgo relativo (RR) para la muerte por enfermedades relacionadas con el hígado.<sup>(1,9)</sup>

Estudios similares en el Condado de Olmsted que han comparado las proporciones de mortalidad estandarizadas, demostraron que los niveles más altos de ALT estaban en correlación con una mortalidad más elevada en proporción con la mortalidad estándar que es 0.95 para ALT normal ULN (Límite superior de la normalidad) 45 UI/l para los hombres, y 29 UI/l para las mujeres, 1.32 para 1-2X ULN, y 1.78 para >2X ULN con una relación similar para los niveles de AST.<sup>(1,10,11)</sup>

Los estudios que han usado las bases de datos de NHANES, para evaluar el riesgo de morbi-mortalidad en la relación a las pruebas anormales del hígado, han demostrado que el ALT elevado (ULN definido como 30 UI/l para los hombres y 19 UI/l para las mujeres) estuvo asociado con un aumento significativo en la mortalidad por daño hepático (11.2X) y la mortalidad por diabetes (3.3X).<sup>(11)</sup> Otro análisis demostró que ALT > 43 UI/l para los hombres y >30 UI/l para las mujeres estuvo relacionado con la presencia de enfermedad coronaria, incluso cuando se excluyeron los obesos, casos con hepatitis viral crónica y el alcoholismo.<sup>(11,12)</sup>

Estas recomendaciones se realizan para facilitar el uso de las pruebas químicas del hígado por clínicos, gastroenterólogos y médicos de la atención primaria, con el fin de lograr un mejor acercamiento a los diagnósticos y manejo de los enfermos con pruebas anormales del hígado estas pautas, sin embargo, deben ser flexibles y deben ajustarse al criterio clínico en cada paciente.

Generalmente se definen los valores de referencia de laboratorio como el valor medio de una población sana  $\pm 2$  desviaciones estándar (s.d.s.). Esto incorpora el 95% de la población a estudiar. Por la definición, el 2.5 % de la población tendrá niveles de ULN, mayores o menores que la población de referencia.<sup>(1)</sup>

Un reporte de la Red de Investigaciones Clínicas (Clinical Research Network) informó valores ULN de ALT, en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), con significativas diferencias en un rango entre 35-79 UI/l para los hombres y 31-55 UI para las mujeres.<sup>(13)</sup>

Estas variaciones amplias parecen ser debidas al uso de diferentes poblaciones de referencia por diferentes laboratorios, aparentemente sin control de factores como el índice de Masa Corporal (IMC). Otro estudio encontró que en 67 laboratorios la referencia, el ULN para la ALT varió entre 31 y 72 UI/l.<sup>(1,14)</sup>

En el reporte de Kwo et al,<sup>(1)</sup> la mayoría de los laboratorios utilizaron equipos diferentes y distintos métodos para alcanzar el ULN, entre ellos el 40% utilizó las recomendaciones del fabricante, la comprobación del control de personal sano se usó en el 38.5%, el 17% solo utilizaron los controles de personal sano, y 8% utilizaron los niveles normales publicados en los libros de texto. Sin embargo, las diferencias entre los laboratorios mostraron una significativa discrepancia.<sup>(1,13,15)</sup>

Al definir una población normal para ser usada como rango de referencia para las cifras de aminotransferasas se tuvo en consideración la presencia de enfermedades

hepáticas subclínicas, como el hígado graso no alcohólico (NAFLD), las hepatitis virales, hepatitis alcohólica, y el uso de medicaciones y agentes herbarios o suplementos que necesitan ser valorados para el desarrollo de rangos normales. El más pretencioso, de los múltiples estudios, ha demostrado que los niveles de ALT están en correlación con el incremento del IMC.<sup>(16,17)</sup>

Para determinar si los niveles de ALT considerados como normales y clínicamente relevantes para la práctica médica, es importante establecer los rangos de referencia entre diferentes laboratorios. Las pautas a perseguir aseguran su uso en la práctica médica diaria para el diagnóstico y las terapéuticas basadas en las decisiones clínicas incluso la evaluación de pruebas hepáticas anormales, la terapia para las hepatitis B, y evaluación de lesión hepáticas inducidas por drogas.<sup>(18,19)</sup>

Varios estudios y guías han propuesto un ULN estandarizado para ALT basado en datos adquiridos por varias metodologías. Estas investigaciones definieron como poblaciones de referencia normales, el grupo poblacional donde se excluyó a pacientes con hepatitis viral, grupos de alto riesgo y casos con factores de riesgo de hígado graso no alcohólico (IMC, triglicéridos, glucosa, y colesterol elevados). Los mismos han propuesto los valores de ALT normales más bajos que los normalmente informados y con diferencia acorde al género. De las pruebas química hepáticas, se proponen un ULN para ALT de 30 UI/l para los hombres, y 19 UI/l para las mujeres, lo cual fue demostrado en un estudio de 6 835 donantes de sangre con serología hepatitis viral normal, e IMC menor de 24.9 kg/m<sup>2</sup>.<sup>(20,21)</sup>

En un estudio realizado en China de 1 105 potenciales donantes de hígado con biopsias del hígado normales, propusieron ULN para ALT de 33 UI/l para los hombres y 25 UI/l para las mujeres, teniendo en cuenta que la edad, IMC, y los factores metabólicos que afectan significativamente los niveles de ALT.<sup>(22)</sup>

En las bases de datos de los Exámenes de Salud Nacional y Estudio de Examen de Nutrición (NHANES) 1999-2002 y 2005-2008, después de eliminar sujetos con hepatitis viral, abuso del alcohol, diabetes, IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>, o aumento de la circunferencia de la cintura, y usando un análisis estadístico, el máximo calculado para la clasificación correcta para ULN de ALT fue encontrada en 29 UI/l para los hombres y 22 UI/l para las mujeres.<sup>(1,23)</sup>

Se podría proponer para una población normal, según estudios realizados internacionalmente, con poblaciones sin factores de riesgo identificables, para enfermedades del hígado, un rango de 29 a 33 UI/l para hombres y 19 a 25 UI/l para las féminas, y niveles superiores necesitan de una valoración clínica, debiendo tener en cuenta que estos estudios son realizados en poblaciones diferentes a la del país, por lo que deben ser tomado con cautela, también queda demostrado que valores superiores en esta población, está asociado con una mayor mortalidad relacionada con hepatopatías, teniendo en cuenta la relación entre IMC y niveles de ALT, aunque cifras de ALT normal no excluyen una enfermedad del hígado.

Las enfermedades colestásicas del hígado están asociadas con la elevación de la fosfatasa alcalina, con o sin elevación de la bilirrubina (los cuales no presentaron disparidades con los valores de referencia revisados en diferentes estudios).<sup>(1-3)</sup> De esta forma ellos pueden categorizarse como respuesta a cualquier obstrucción anatómica al flujo de la bilis (colestasis extrahepática) o por el deterioro funcional en la formación de bilis por el hepatocito (colestasis intrahepática). Los niveles de fosfatasa

alcalina también están fisiológicamente elevados en los niños debido al rápido crecimiento óseo, y en el embarazo debido a la producción de fosfatasa alcalina por la placenta.<sup>(24,25)</sup>

Determinar la etiología específica de los niveles elevados de fosfatasa alcalina por lo general pueden lograrse sin la necesidad de la biopsia hepática. El 80 % de elevaciones aisladas de la fosfatasa alcalina podrían obtenerse a través de un diagnóstico clínico basado en la historia y examen físico, estudios rutinarios de laboratorios, y radiografía del tórax en los pacientes hospitalizados.<sup>(24)</sup>

Si la fosfatasa alcalina se eleva en la presencia de otras alteraciones de las pruebas química del hígado, no se requiere la confirmación del origen hepático. Con la elevación aislada de la fosfatasa alcalina, la confirmación se alcanza con la realización de la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), o pueden usarse fracciones de isoenzimas de la fosfatasa alcalina, al igual que la leucin aminopeptidasa y la 5' nucleotidasa para ayudar a diferenciar las causas hepáticas de las no hepáticas. Sin embargo, la elevación de la GGT no es específica para la enfermedad colestásica del hígado, y puede elevarse en > 50% de pacientes alcohólicos sin la evidencia obvia de enfermedad hepática.<sup>(18,20)</sup>

La GGT también puede elevarse en los pacientes con enfermedad pancreática, infarto del miocardio, insuficiencia renal, enfisema, diabetes, y en pacientes que toman ciertos medicamentos como la fenitoína, y barbitúricos. Dado su falta de especificidad para la enfermedad del hígado, la GGT no debe usarse como una prueba de la confianza para la enfermedad hepática subyacente en ausencia de pruebas químicas del hígado anormales.<sup>(25,26)</sup>

Una vez confirmada la elevación de la fosfatasa alcalina de origen hepático, debe realizarse un ultrasonido del hígado, para evaluar el parénquima hepático y los conductos biliares. La dilatación de los conductos biliares hace pensar en una causa extra hepática.

Un sistema biliar no dilatado sugiere que la causa de la elevación sea intrahepática. Las causas extrahepáticas de colestasis incluyen la coledocolitiasis, y la obstrucción del tracto biliar debido a malignidad, entre otras causas.<sup>(25)</sup>

En algunos enfermos con colestasis extrahepática no se llega al diagnóstico mediante el ultrasonido incluso en la colangitis esclerosante primaria, o la colangiopatía por HIV/AIDS y si estos desórdenes son sospechados como por una historia de colangitis o una historia de enfermedad inflamatoria del intestino grueso, debe llegarse a la colangio-pancreatografía endoscópica retrograda, o por resonancia magnética nuclear.<sup>(25)</sup>

Para el diagnóstico de colestasis intrahepática, deben verificarse los marcadores autoinmunes, incluso el anticuerpo antimitocondrial, anticuerpo antinuclear, y el anticuerpo del músculo liso, para evaluar la colangitis biliar primaria o colangiopatía autoinmune. La colangio- pancreatografía endoscópica retrograda, la resonancia magnética nuclear y/o ultrasonido endoscópico pueden utilizarse para examinar bien la morfología del conducto biliar.

Finalmente, la prueba de embarazo debe hacerse en las mujeres de edad fértil para evaluar la colestasis intrahepática del embarazo. Otros desórdenes infiltrativos que

pueden elevar la fosfatasa alcalina y producir colestasis intrahepática son la sarcoidosis, infección micótica atípica, o malignidades. Puede considerarse que una biopsia hepática podría evaluar la cirrosis biliar primaria u otras enfermedades infiltrativas.<sup>(24,25)</sup>

El primer paso para investigar los niveles elevados de bilirrubina está determinando por la identificación de la bilirrubina conjugada (directa) contra la no conjugada (indirecta) la hiperbilirrubinemia no conjugada, o por aumento de la bilirrubina indirecta es debido a la superproducción de bilirrubina (como la hemólisis), la captación hepática disminuida, o disminución de la conjugación en el hígado. La causa más común de hiperbilirrubinemia no conjugada es el síndrome de Gilbert, que afecta al 3-7 % de la población y que es debido a un defecto genético de UDP-glucuroniltransferasa que produce unión del ácido glucorónico con la bilirrubina. Los niveles de bilirrubina total casi nunca exceden los niveles de 6mg/dl y normalmente es <3mg/dl.<sup>(9,14)</sup>

La ayuna o cualquier enfermedad agresiva puede aumentar la bilirrubina no conjugada en dos a tres veces, la que a su vez, disminuirá con la ingesta alimenticia o administración de fenobarbital. La hiperbilirrubinemia indirecta aislada también pueden observarse en la hemólisis lo que reduce la haptoglobina en suero y produce elevación de los reticulocitos y la deshidrogenasa láctica (LDH). Sin embargo, la hemólisis pocas veces causa niveles de bilirrubina >5mg/dl, a menos que exista enfermedad renal, enfermedad hepática, a menos que esta sea aguda y muy severa.<sup>(27)</sup>

En general, en individuos asintomáticos, saludables que tienen hiperbilirrubinemia no conjugada ligera (<4mg/dl), la evaluación debe excluir medicaciones que causan la hiperbilirrubinemia, y se debe confirmar la normalidad de las aminotransferasas y fosfatasa alcalina en suero. Si estos datos coinciden, entonces puede hacerse un diagnóstico presuntivo del síndrome de Gilbert y la evaluación adicional no es rutinariamente necesaria.

En contraste con la hiperbilirrubinemia indirecta, la hiperbilirrubinemia conjugada (directa) generalmente implica la presencia de daño del parénquima hepático o la obstrucción de las vías biliares. Esto está asociado con varios desórdenes hepáticos que producen excreción disminuida de bilirrubina a los conductos biliares, y la regresión de bilirrubina del hepatocito al suero. Los niveles de bilirrubina total en suero pueden exceder 30 mg/dl en los casos de daño hepático severo, incluso en la hepatitis alcohólica y la cirrosis, y pueden verse en los pacientes con cirrosis avanzada, con sepsis y/o insuficiencia renal. Además la hiperbilirrubinemia aislada puede verse después de la cirugía mayor y desaparece por si sola.<sup>(20,24)</sup>

Existen dos raras condiciones heredadas asociadas con hiperbilirrubinemia directa: el síndrome de Dubin-Johnson y el síndrome de Rotor, donde la bilirrubina directa es ~50% del total con todas las pruebas hepáticas normales, incluyendo la fosfatasa alcalina y la GGT. No es necesario distinguir los dos desórdenes.<sup>(18)</sup>

Muy a menudo los médicos encuentran las pruebas químicas del hígado alteradas, la evaluación de las elevaciones de los niveles de AST y ALT deben ser guiadas por la presentación clínica y el grado de elevación. Una ALT normal debe ser <29-33 UI/l en los varones y 19-25 UI/l en las mujeres.<sup>(1)</sup> Las elevaciones mínimas pueden definirse por una historia clínica adecuada, pudiendo ser secundarias a la interrupción de medicamentos hepatotóxicos o al consumo de alcohol, entonces se realizarán las

pruebas necesarias para el diagnóstico de la hemocromatosis, hígado graso y hepatitis viral. Si estas pruebas resultan negativas se evaluará la posibilidad de enfermedad autoinmune del hígado, la enfermedad de Wilson, y la deficiencia de alfa-1-antitripsina. La elevación en grados superiores, 5 a 15 veces el límite superior normal, debe evaluarse la posibilidad de hepatitis viral A, B, C, concentraciones de hierro, la ceruloplasmina, el fenotipo de alfa-1-antitripsina, y los marcadores autoinmunes.<sup>(13,17)</sup>

Si hay señales de insuficiencia hepática aguda, se debe realizar una consulta con el centro de referencia de trasplante hepático. Aquéllos que presenten una elevación en la fosfatasa alcalina con AST, ALT, y niveles de bilirrubina normales debe confirmarse con los niveles de GGT, y otros marcadores como la leucina aminopeptidasa y la 5´nucleotidasa y si estos están elevados, realizar un ultrasonido de hígado. Si la imagen es normal, deben pedirse los marcadores auto inmune, o biopsia hepática para obtener un diagnóstico final. Una bilirrubina elevada debe evaluarse para determinar las fracciones conjugadas y no conjugadas.<sup>(24)</sup>

La elevación de la bilirrubina conjugada implica daño del parénquima hepático, o la obstrucción de las vías biliares. Las causas extrahepáticas como la hemólisis también deben ser evaluadas. El ultrasonido del hipocondrio derecho debe realizarse en todos los pacientes con elevación de la bilirrubina conjugada y la fosfatasa alcalina para evaluar para la dilatación de las vías ductales. Finalmente una biopsia hepática puede requerirse para la confirmación de diagnóstico.<sup>(1,3,26)</sup>

#### Pruebas funcionales hepáticas

Los marcadores de función hepática son la albúmina, el colesterol total y tiempo de protrombina. La albúmina es una proteína del plasma exclusivamente sintetizado por el hígado con una vida media circulante de 3 semanas.<sup>(26)</sup>

La reducción en la albúmina (normal 3.5 g/dl) normalmente indica una enfermedad hepática de más de tres semanas de duración, aunque cualquier enfermedad agresiva puede disminuir los niveles de albúmina, debido a los efectos de las citoquinas. El tiempo de protrombina es una medida más sensible de función hepática que la albúmina, porque el tiempo de protrombina puede prolongarse en los pacientes con enfermedad severa del hígado en menos de 24 horas de duración.<sup>(1)</sup>

La protrombina cronometra las medidas de la senda extrínseca de la coagulación, siendo una medida de la tendencia de la coagulación de la sangre y las medidas de los factores I, II, V, VII, IX, y X. Porque los factores II, VII IX y X son Vit K dependientes, la presencia de colestasis dónde la vitamina K no se absorbe, prolongará el tiempo del protrombina. También, el trastorno hepático severo puede producir prolongación del tiempo de protrombina. Esto no ocurre típicamente hasta que las concentraciones de los factores de la coagulación no caigan por debajo de 10% de lo normal. Como una regla general, en ausencia de enfermedad hepática, un tiempo de protrombina que se prolonga es debido a la deficiencia de vitamina K y/o esteatorrea. Debe notarse que el tiempo de protrombina también puede elevarse con la warfarina, el bolo de heparina, la coagulación intravascular diseminada (DIC), e hipotermia.

#### Aproximación diagnóstica

La magnitud de las anormalidades de la química hepática y la proporción de AST a ALT ayuda a obtener una evaluación del daño hepático. Al examinar el perfil de la química



hepática, los modelos de elevaciones son útiles para sugerir si las anormalidades de los exámenes de un paciente se relacionan a la lesión hepatocelular (elevación de AST y ALT), lesión colestásica (fosfatasa alcalina elevada), o un modelo mixto.

Una hiperbilirrubinemia aislada puede verse en presencia de aminotransferasas normales y la elevación de la fosfatasa alcalina también puede acompañar alteración hepatocelular o colestático.

Se han usado varios métodos para describir las anormalidades de la química hepática, la clasificación más común es:

- (i) Daño hepatocelular (elevación desproporcionada de los niveles de AST y ALT comparado con el nivel de la fosfatasa alcalina)
- (ii) El colestásico (la elevación desproporcionada de los niveles de fosfatasa alcalina comparado con los niveles de AST y ALT),
- (iii) Mixto (la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina y AST/ALT)
- (iv) Hiperbilirrubinemia aislada (la elevación de la bilirrubina con niveles de fosfatasa alcalina y AST/ALT normal).

También pueden elevarse los niveles de bilirrubina en cualquiera de las primeras tres categorías. Debe notarse que aunque estos modelos se refieren a la elevación predominante de las enzimas, las otras pruebas hepáticas también pueden modificarse.<sup>(27,28)</sup>

La elevación de AST y ALT en el límite superior se define como  $< 2X$  ULN, una elevación ligera de AST y ALT es  $2-5X$  ULN, la elevación moderada es de  $5-15X$  ULN, la severa  $>15X$  ULN, y la elevación masiva de AST y ALT es mayor de  $10\ 000$  UI/l.<sup>(1)</sup>

La magnitud de la elevación de AST y ALT, así como la proporción de AST a ALT son muy útiles para determinar la etiología de la enfermedad hepática. Típicamente, para la mayoría de las enfermedades hepáticas que incluyen hepatitis virales crónicas y NAFLD, los niveles de ALT  $>$  AST.

Sin embargo,  $\sim 90\%$  de pacientes con enfermedad alcohólica del hígado tienen  $AST > ALT$ , y más del  $70\%$  tienen un ratio  $>2:1$  de  $AST/ALT$ .<sup>(1,26,27)</sup>  $AST > ALT$  también puede verse en los pacientes con cirrosis de cualquier causa, aunque la proporción de  $AST:ALT$  no es típicamente  $>2:1$ .

En un estudio sobre la hepatitis C se encontró un ratio  $AST/ALT$  de  $0.60$  en pacientes no cirróticos, mientras la proporción en cirróticos era de  $1.05$ .<sup>(1,24,27)</sup>

Recientemente, se ha usado la proporción R para evaluar si el modelo de la lesión hepática era hepatocelular, colestásico, o mixto.<sup>(17)</sup> La proporción de R es calculada por la fórmula el valor de  $R = (\text{valor de ALT} \div \text{ALTULN}) \div (\text{valor de la fosfatasa alcalina} \div \text{fosfatasa alcalina ULN})$ . Una proporción de R de  $>5$  se define como hepatocelular,  $<2$  colestásico, y ente  $2-5$  son un modelo mixto.<sup>(1)</sup>

El fallo hepático fulminante se define como el desarrollo acelerado de la lesión hepática, con un deterioro severo de la función sintética, manifestada por el tiempo de protrombina y la encefalopatía hepática, en un paciente sin antecedentes de enfermedad hepática, sin tener en cuenta el nivel de ALT.

## CONCLUSIÓN

El uso de las aminotransferasas son pruebas muy importantes para el estudio de las enfermedades del hígado, considerando como anormal la AST y ALT por sobre 2X, el uso de la proporción de AST a ALT orienta para las causas de la enfermedad, siendo la ALT > AST un marcador de enfermedades frecuentes y viceversa orienta hacia enfermedades producidas por el alcohol, la proporción R, donde se correlaciona las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina evalúa si el modelo de la lesión hepática es hepatocelular, colestásico o mixto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(1):18–35. Citado en PubMed:PMID: 27995906.
2. Helmke S, Colmenero J, Everson GT. Noninvasive assessment of liver function. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(3): 199–208. Citado en PubMed:PMID: 25714706.
3. European Association for the Study of the Liver, & European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.*2016; 64(6): 1388-402. Citado en PubMed:PMID: 27062661.
4. Ruiz-Bueno P, Lavín AC, Álvarez S, et al. Protocolo diagnóstico de la elevación crónica de las transaminasas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]* 2016 [citado 02/08/2017]; 12(9): 520-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/medicine-programa-de-formacion-medica-continuada-acreditado/vol/12/issue/9>
5. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(7): 950–66. Citado en PubMed:PMID: 24935270.
6. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology.* 2012; 55(2): 447–54. Citado en PubMed:PMID: 21987480.

7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE. The diagnosis and management of non alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–23. Citado en PubMed:PMID:22656328.
8. Voican C S, Martin S, Verstuyft C, et al. Liver function test abnormalities in depressed patients treated with antidepressants: a real-world systematic observational study in psychiatric settings. *PloS One*. 2016;11(5):e0155234. Citado en PubMed:PMID:27171561.
9. Karaphillis E, Goldstein R, Murphy S, et al. Serum alanine aminotransferase levels and all-cause mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(3):284-8. Citado en PubMed:PMID:27787263.
10. Tripathi P, Tripathi M. Biochemical assessment of liver in sickle cell disease patients at a tertiary care hospital of north India. *International J Research in Med Sciences* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];4(1):57-60. Disponible en: <http://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/445>
11. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* [Internet] 2012[citado 02/08/2017];55:965–7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.25551/full>
12. Ceriotti F, Henny J, Queraltó J. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med* [Internet] 2010 [citado 04/08/2017];48:1593–601. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2010.48.issue-11/cclm.2010.315/cclm.2010.315.xml>
13. Hachemi M, Benmakhlouf S, Prost P, et al. La Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) et la Non Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) des pathologies de system: revue pour le réanimateur. *Médecine Intensive Réanimation* [Internet] 2017 [citado 02/08/2017];26(1):63-74. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13546-016-1253-9>
14. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* [Internet] 2012[citado 02/08/2017];307:832–42. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1355997>
15. Petäjä E M, Yki-Järvinen H. Definitions of normal liver fat and the association of insulin sensitivity with acquired and genetic NAFLD—a systematic review. *Internat J of Molecular Sciences* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];17(5):633. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/5/633/htm>
16. Swain M, Nath P, Parida P K, et al. Biochemical Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Eastern India with Histopathological Correlation. *Indian J Clin Biochemistry* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12291-016-0612-7>

17. Bell C C, Hendriks D F, Moro S M, et al. Characterization of primary human hepatocyte spheroids as a model system for drug-induced liver injury, liver function and disease. *Scientific Reports* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];6:25187. Disponible en: [http://www.nature.com/articles/srep25187?WT.feed\\_name=subjects\\_hepatocytes](http://www.nature.com/articles/srep25187?WT.feed_name=subjects_hepatocytes)
18. Nielsen S M B, Vinther-Jensen T, Nielsen J E, et al. Liver function in Huntington's disease assessed by blood biochemical analyses in a clinical setting. *J Neurological Sciences* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];362:326-32. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X16300831>
19. Haimerl M, Schlabeck M, Verloh N, et al. Volume-assisted estimation of liver function based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry. *European Radiology* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];26(4):1125-33. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-015-3919-5>
20. Raczynska J, Paczek L, Habor A, et al. Biochemical and Serological Markers of Liver Function in Liver Transplant Recipients with Primary Biliary Cholangitis. *J Hepatology* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];64(2):S542. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)00967-3/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)00967-3/pdf)
21. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatology* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];65(3):524-31. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827816301969>
22. Zhang P, Wang C Y, Li Y X, et al. Determination of the upper cut-off values of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in Chinese. *World J Gastroenterology*. 2015;21(8):2419. Citado en PubMed: PMID: 22656328.
23. Zoppini G, Cacciatori V, Negri C, et al. The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 2016;95(43): Citado en PubMed: PMID: 5089086.
24. Krawczyk M, Zimmermann S, Hess G, et al. Correction: Panel of three novel serum markers predicts liver stiffness and fibrosis stages in patients with chronic liver disease. *PloS One*; 2017;12(6): e0179205. Citado en PubMed: PMID: 28575071
25. Bhargava S, Singh N, Matreja P S, et al. Radiological and Biochemical aspect of Alcoholic Liver Disease: A Prospective study. *Annals of Applied Bio-Sciences* [Internet] 2016 [citado 02/08/2017];3(1):A22-26. Disponible en: <https://www.pacificjournals.com/journal/index.php/aabs/article/view/aabs642>
26. Scherzer R, Heymsfield S B, Rimland D, et al. Association of serum albumin and aspartate transaminase with 5-year all-cause mortality in HIV/hepatitis C virus coinfection and HIV mono-infection. *AIDS* [Internet] 2017 [citado 2/08/2017];31(1):71-9. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/wk/aids/2017/00000031/00000001/art0008>

27. Biegus J, Hillege H L, Postmus D, et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. *Eur J Heart Fail* 2016;18(7): 830-9. Citado en PubMed: PMID: 27170455

28. Antunes A G, Teixeira C, Vaz A M, et al. Comparación del valor pronóstico de los modelos del Chronic Liver Failure Consortium y modelos tradicionales para predecir la mortalidad en pacientes con cirrosis. *Gastroenterología y Hepatología [Internet]* 2017 [citado 4/08/2017]; 40(4): 276-85. Disponible en: <https://medes.com/publication/119861>

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de interés

### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Arredondo Bruce AE, Trujillo Pérez Y, Chion Quesada M. Utilización práctica del laboratorio en las enfermedades hepáticas. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2019 Sep-Oct [citado: fecha de acceso]; 41(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2878/4576>