

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

FIRMAS


 Tomasa Verónica Barón Flores
 Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico


 Luis Camilo Ríos Castañeda
 Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Económico


 Alumno
 Nombre, firma


 Tomasa Verónica Barón Flores
 Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 23 de noviembre de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted concluí el proyecto de servicio social: "Principales marcadores sanguíneos que indican daño hepático", que se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología molecular, ubicado en UAM Xochimilco, del 16 de Abril de 2021 al 16 de Octubre de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.
ATENTAMENTE.

Montes de Oca Castañeda Karen Anette
2162032333



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 23 de noviembre de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna Karen Anette Montes de Oca Castañeda, matrícula: 2162032333, concluyó el proyecto de servicio social: "Principales marcadores sanguíneos que indican daño hepático", que se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología molecular, ubicado en UAM Xochimilco, del 16 de Abril de 2021 al 16 de Octubre de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.
ATENTAMENTE.

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores
26848

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias. Directora de la DCBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 23 de noviembre de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna Karen Anette Montes de Oca Castañeda, matrícula: 2162032333, concluyó el proyecto de servicio social: "Principales marcadores sanguíneos que indican daño hepático", que se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología molecular, ubicado en UAM Xochimilco, del 16 de Abril de 2021 al 16 de Octubre de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

16190

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias. Directora de la DCBS UAM-X



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**PRINCIPALES MARCADORES SANGUÍNEOS QUE INDICAN DAÑO
HEPÁTICO**

Proyecto genérico:

Evaluación de productos relacionados con la salud

Etapas:

Evaluación fármaco toxicológica de compuestos activos

Alumna: Karen Anette Montes de Oca Castañeda

Matricula: 2162032333

Asesores internos:

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores 26848

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda 16190

Fecha de inicio: 16 de abril de 2021

Fecha de término: 16 de octubre de 2021

Índice

1. Introducción	3
2. Antecedentes.....	3
2.1 Hígado	3
2.2 Pruebas hepáticas	5
2.2.1 Intervalos de referencia	6
2.2.2 Bilirrubina sérica	8
2.2.3 Aminotransferasas séricas.....	9
• Aspartato aminotransferasa (AST)	9
• Alanino aminotransferasa (ALT)	10
• Clasificación de las elevaciones de aminotransferasas.....	11
2.2.4 Lactato deshidrogenasa (LDH).....	12
2.2.5 Fosfatasa alcalina (FA)	13
2.2.6 Gamma-glutamil transferasa (GGT)	14
2.2.7 Tiempo de protrombina.....	14
2.2.8 Colinesterasa.....	15
2.2.9 5' -Nucleotidasa	16
2.3.0 Glutación S-transferasa (GST)	17
2.3.1 Proteínas en plasma.....	17
2.3.2 Pruebas inmunológicas	18
2.3.3 Marcador de fragmentos circulantes de ADN (cfDNA)	19
2.4 Principales enfermedades hepáticas	20
2.4.1 Hiperbilirrubinemia.....	21
2.4.2 Lesión hepática inducida por medicamentos (LHIM).....	21
2.4.3 Enfermedad hepática alcohólica	22
2.4.4 Enfermedad del hígado graso no alcohólico.....	23
2.4.5 Cirrosis.....	24
3. Objetivos.....	25
4. Metodología.....	26
5. Discusión.....	26
6. Conclusiones.....	27
7. Referencias.....	27

1. Introducción

Actualmente los problemas relacionados con daño hepático son uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. En México los problemas relacionados con daño hepático van en aumento y esto debido principalmente a que existen varios factores de riesgo en la población que podrían incrementar este problema de salud.

El hígado es el mayor órgano interno y lleva a cabo diversas funciones sintéticas, excretoras o metabólicas, existe una gran variedad de enfermedades y afecciones que dañan la función normal de este órgano como por ejemplo las enfermedades virales, el exceso de alcohol, el consumo excesivo de medicamentos, entre otras. La mayoría de las enfermedades hepáticas si no son detectadas a tiempo podrían complicarse e incluso significar la muerte (Odena y Bataller, 2012) ,es por eso que hoy en día existen pruebas de laboratorio que tienen el propósito de diagnosticar y detectar anomalías que interfieran en el funcionamiento del hígado, estas pruebas se conocen como pruebas de función hepática y tienen la finalidad de detectar marcadores presentes en el hígado (Eduardo Fernández Daza *et al.*, 2020), es por ello la importancia de conocer los principales marcadores sanguíneos, ya que la presencia anormal de estos podrían ser un indicio de un problema hepático grave.

2. Antecedentes

2.1 Hígado

El hígado es un órgano grande ubicado en el cuadrante superior derecho del abdomen y tiene un peso aproximado de 1.2 1.5 Kg en un adulto sano. Su consistencia es blanda y depresible, y está recubierto por una cápsula fibrosa, tiene forma alargada transversalmente, de coloración rojo pardo, en adultos tiene una longitud aproximada de 28 x 15 cm (Sibulesky, 2013). El órgano tiene un suministro doble de sangre oxigenada, con sangre suministrada por la vena porta y la arteria hepática (Dasgupta y Amitava, 2014); el sistema porta constituye el 70-75 por ciento

del flujo sanguíneo y contiene sangre poco oxigenada y rica en nutrientes, la circulación general depende de la arteria hepática que contiene la sangre oxigenada. 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) (Barba, 2019), estas células son de diferente origen embriológico, incluidos hepatocitos, células epiteliales biliares (colangiocitos), células estrelladas, células de Kupffer y células endoteliales sinusoidales hepáticas. Cada uno de estos tipos de células posee funciones únicas que regulan cooperativamente la función hepática en múltiples niveles (Trefts *et al.*, 2017).

Entre las funciones más importantes del hígado están:

1.- *Secreción de bilis*. El hígado secreta bilis, que contiene bicarbonato, fosfolípidos, iones inorgánicos y sales biliares.

2. *Procesamiento metabólico de nutrientes*. El hígado convierte parte de la glucosa absorbida en glucógeno, los aminoácidos absorbidos en ácidos grasos, también sintetiza los triglicéridos y el colesterol.

3. *Eliminación de glóbulos rojos de la sangre*. El hígado contiene macrófagos que retiran de la sangre glóbulos rojos viejos y bacterias.

4. *Eliminación de desechos del organismo*. La bilirrubina y otros productos de descomposición de la hemoglobina se secreta en la bilis y se eliminan del organismo en las heces. Otras de las sustancias que elimina la bilis son el colesterol, compuestos exógenos, como las drogas o los tóxicos.

5. *Síntesis de proteínas plasmáticas*. El hígado sintetiza la mayoría de las proteínas que están presentes en el plasma, como la albumina y las proteínas de coagulación.

6. *Secreción y modificación de hormonas*. (Stanfield, 2011).

2.2 Pruebas hepáticas

Las pruebas de función hepática generalmente se usan para determinar presencia o ausencia de daño hepático, realizar diagnósticos específicos, determinar el daño hepático y para monitorear una enfermedad hepática (Eduardo Fernández Daza *et al.*, 2020); estas pruebas miden enzimas hepáticas liberadas a la circulación sanguínea como es la liberación de aminotransferasas cuando una célula hepática esta lesionada, evalúan la función hepática mediante el análisis de la excreción hepatobiliar por ejemplo, la bilirrubina. Otras pruebas se utilizan para evaluar la capacidad de síntesis del hígado como es el tiempo de protrombina (Lindermeyer, 2019). Se sabe que las determinaciones de bilirrubina, albumina, prealbúmina y el tiempo de protrombina (TP) miden de manera efectiva la capacidad funcional del hígado (Barba, 2019). Se ha encontrado que la sensibilidad (resultados positivos en pacientes con enfermedad) de las pruebas de función hepática es del 59-90%, dependiendo de la anomalía histológica (Laker, 1990).

Las pruebas de función hepática en ocasiones son insensibles para detectar la enfermedad hepática debido a la capacidad de reserva que tiene el hígado o debido a otras patologías, por lo que además de estas pruebas se usan marcadores de daño hepático que muestran una mayor sensibilidad y especificidad clínica, estos son útiles tanto en el reconocimiento como en el diagnóstico diferencial de patologías hepáticas, incluidas la hepatitis viral, alcohólica y tóxica, así como la obstrucción del tracto biliar y la insuficiencia hepática aguda. Los biomarcadores de lesión o enfermedad hepática más utilizados son las enzimas asociadas al hígado que se liberan en la circulación sistémica. Las enzimas que están asociadas con varios tipos de daño hepático incluyen alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), lactato deshidrogenasa (LDH) y gamma-glutamil transferasa (GGT; también conocida como gamma-glutamil transpeptidasa) (Marzinke y Dufour, 2020). Cuando más de una de estas pruebas es anormal o cuando la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una enfermedad hepática es elevada, por el contrario, si

no hay sospecha clínica de enfermedad y además unos resultados de laboratorio normales de ALT, ALP, fosfatasa alcalina y bilirrubinas total y directa, prácticamente excluyen enfermedad hepática activa.

Una adecuada interpretación de los resultados en cualquier prueba de función hepática debe ir siempre acompañada de una rigurosa historia clínica en la que se tenga presente los síntomas y signos que presenta el paciente, es importante tener en cuenta aquellos factores de riesgo que pudiesen incrementar el riesgo de padecer una enfermedad hepática, factores sexuales, consumo de alcohol, fármacos o el uso de productos herbolarios (Moreno, *et al.*, 2007).

Interpretación del panel hepático

El primer paso en la evaluación de sospecha de disfunción hepática es determinar la presencia o ausencia de daño hepático; el segundo paso es decidir si el daño es necrosis celular o colestasis; el tercer paso es identificar la enfermedad particular y el cuarto paso es determinar la severidad (Daza, *et al.*, 2013).

2.2.1 Intervalos de referencia

Una buena interpretación de los resultados de los análisis clínicos es fundamental para tomar decisiones clínicas sobre el paciente. Los resultados de exámenes morfológicos son importantes especialmente en las hepatopatías crónicas, pero deben valorarse siempre junto con los hallazgos de los exámenes de laboratorio.

Es importante comprender las limitaciones de las pruebas de laboratorio de diagnóstico para la enfermedad hepatobiliar para evitar una mala interpretación de los resultados. Generalmente, estas pruebas son ensayos cuantitativos que se realizan en muestras de suero o plasma que se miden con una escala continua. La interpretación clínica de estos ensayos está guiada por un intervalo de referencia (Lawrence, 2017).

El intervalo de referencia es el conjunto finito de valores, desde un límite inferior hasta un límite superior, con el cual se compara el valor obtenido en una medición, logrando así determinar si dicho valor pertenece o no a la población de la que se obtuvo el intervalo de referencia. Las variaciones en los resultados de laboratorio no sólo son debidas a las interacciones metodológicas y técnicas de laboratorio diferentes, sino también a condiciones individuales (edad, sexo, etc.) y factores ambientales (Yofre *et al.*, 2012).

Los pacientes con enfermedad hepatobiliar significativa pueden tener resultados de prueba normales y los pacientes sanos pueden tener resultados de prueba anormales. No todos los valores fuera del intervalo de referencia son clínicamente relevantes. Para evitar malas interpretaciones, a menudo se utilizan valores de corte que desencadenan un determinado diagnóstico o respuesta. Por ejemplo, aunque una actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica de 125 U / L puede ser mayor que el límite superior del intervalo de referencia, solo un valor superior a ese desencadenaría más pruebas de diagnóstico. Los parámetros bioquímicos clínicos pueden variar debido a la heterogeneidad biológica intrínseca dentro de un paciente, pero también pueden variar debido a la imprecisión analítica. La magnitud de la heterogeneidad biológica también es variable, algunos parámetros tienen grandes cambios en el tiempo y otros están bajo una regulación homeostática más estricta. Es importante comprender la presencia y el grado de heterogeneidad biológica intrínseca y la determinación de los valores de cambio críticos para los parámetros bioquímicos medidos para la evaluación de pacientes caninos y felinos para una posible enfermedad hepatobiliar. Un estudio reciente en perros sanos encontró que el valor de cambio crítico para la alanina transaminasa fue del 47,7% .2 Por lo tanto, en un perro sano, la actividad de la alanina transaminasa debe cambiar al menos en un 47,7% para que ese cambio se considere estadísticamente diferente. Actualmente se desconoce la variación biológica que ocurre en perros con enfermedad hepatobiliar y en gatos sanos o enfermos (Lawrence, 2017).

2.2.2 Bilirrubina sérica

Ya en 1916 se estableció que había dos tipos de bilirrubina 'directa' e 'indirecta' (McIntyre y Rosalki, 1994). La bilirrubina es el producto catabólico de la hemoglobina producida dentro del sistema reticuloendotelial, liberada en forma no conjugada que ingresa al hígado, a través de la enzima UDP-glucuroniltransferasa se convierte en las formas conjugadas de bilirrubina mono y diglucurónidos (Gowda et al., 2009). La bilirrubina no conjugada es insoluble en agua, la mayoría de la bilirrubina no conjugada se une a la albúmina en el plasma y no puede excretarse en la orina (McIntyre y Rosalki, 1994). La bilirrubina se conjuga en el hígado con ácido glucurónico para formar diglucurónido de bilirrubina, que es más hidrosoluble. Una vez en el intestino, la bilirrubina conjugada es desconjugada por la flora bacteriana, para formar pigmentos incoloros llamados urobilinógenos. El 80% de los urobilinógenos, siguen su trayecto intestinal y se denominan estercobilinógenos que también son incoloros, una parte de estos últimos se oxidan para formar el pigmento que les da el color típico a las heces: estercobilina. Los aumentos en la bilirrubina conjugada son altamente específicos para enfermedad hepática o de los ductos biliares. Los incrementos en la bilirrubina conjugada también pueden ocurrir con alteraciones de la excreción de bilirrubina (Lindenmeyer, 2019).

La bilirrubina total sérica normal varía de 2 a 21 $\mu\text{mol} / \text{L}$. El nivel de bilirrubina indirecta (no conjugada) es inferior a 12 $\mu\text{mol} / \text{L}$ y la bilirrubina directa (conjugada) es inferior a 8 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Los niveles de bilirrubina sérica superiores a 17 $\mu\text{mol} / \text{L}$ sugieren enfermedades hepáticas (Gowda, *et al.*, 2009).

La bilirrubina generalmente se mide usando dos ensayos, bilirrubina total y bilirrubina directa. El método más comúnmente usado en la práctica clínica para medir el nivel de bilirrubina es el de la *reacción diazo o método de van der Bergh*. El mismo consiste en dos etapas, ambas involucran al ácido sulfanílico diazoado. La bilirrubina directa forma con el ácido sulfanílico diazotado un colorante azoico, el cual produce un cambio de absorbancia que se puede medir espectrométricamente (Carvajal, 2019).

En la mayoría de los laboratorios, la bilirrubina sérica total se mide agregando un reactivo diazo (p. Ej., Sulfanilicácido diazotizado) al suero en presencia de metanol, cafeína u otro acelerador. La profundidad del color violeta producido es proporcional a la concentración total de bilirrubina. Sin acelerador, el desarrollo del color es menos intenso y la lectura se toma como la cantidad de bilirrubina "directa"; La bilirrubina 'indirecta' es la diferencia entre las mediciones total y 'directa'. El límite de referencia superior para la bilirrubina de 'reacción directa' se toma generalmente como alrededor de 3 $\mu\text{mol} / \text{L}$; concentraciones superiores a 5 $\mu\text{mol} / \text{L}$, en presencia de bilirrubina total normal, sugieren enfermedad hepatobiliar, pero esto solo es cierto si se puede garantizar la fiabilidad del análisis (McIntyre, *et al.*, 1994).

2.2.3 Aminotransferasas séricas

Las aminotransferasas (antes transaminasas) son los indicadores específicos y más utilizados de la necrosis hepatocelular (Thapa y Walia, 2007). Un predominio en la elevación de las aminotransferasas indica comúnmente daño hepatocelular, sin embargo, un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamil transpeptidasa (GGT) orientan hacia un daño de tipo colestásico (García, 2013).

- **Aspartato aminotransferasa (AST)**

Esta enzima se localiza en varios tejidos como el corazón, musculo esquelético, riñón, cerebro e hígado (Thapa y Walia, 2007). Se encuentra en altas concentraciones en las células hepáticas, donde catalizan la transferencia de grupos amino para producir ácido pirúvico y oxaloacético, estas reacciones enzimáticas requieren de un cofactor de fosfato de piridoxal (vitamina B6) (Daza, *et al.*, 2008). La deficiencia de piridoxina puede ocurrir durante estados de abuso crónico de alcohol, desnutrición o en presencia de quelantes de piridoxina. Cuando se presenta daño en la membrana celular del hepatocito, estas enzimas que se encuentran en el citoplasma de las células pasan al plasma, aumentando su concentración en circulación y son el marcador más útil de daño hepático

(inflamación o necrosis celular) (Marzinke y Dufour, 2020).

Existen dos formas diferentes de AST que son genéticamente distintas, la forma mitocondrial y citoplasmática. Aproximadamente el 80% de la actividad de AST del hígado es aportada por la isoenzima mitocondrial, mientras que la mayor parte de la actividad de AST circulante en personas normales se deriva de la isoenzima citosólica. Sin embargo, la relación entre la AST mitocondrial y la actividad de la AST total tiene importancia diagnóstica para identificar la enfermedad de tipo necrótico de las células hepáticas y la hepatitis alcohólica (Gowda et al., 2009).

En particular, las vidas medias de las isoenzimas AST citoplásmicas y mitocondriales difieren; la vida media de la AST citoplásmica es de 16-18 horas, mientras que la AST mitocondrial es de aproximadamente 10 días. En consecuencia, en el contexto del abuso crónico de alcohol, las mediciones de la actividad de la AST pueden permanecer elevadas por encima del límite superior de referencia normal durante un período de tiempo más prolongado que la ALT (Marzinke y Dufour, 2020). La AST sérica normal es de 0 a 45 U / L (Strasser, *et al.*, 2014).

Es importante considerar que el daño muscular y la hemólisis pueden causar aumentos considerables de la actividad de AST, por tanto, la AST se considera menos específica para el hígado que la ALT. No obstante, la evaluación de la AST sérica junto con las actividades de otras enzimas hepáticas y la creatinina quinasa generalmente permite al médico distinguir entre los aumentos debidos al daño hepático y los debidos al daño muscular (Lawrence, 2017).

- **Alanino aminotransferasa (ALT)**

La ALT se encuentra en los riñones, el corazón, los músculos y una mayor concentración en el hígado; principalmente dentro del citoplasma de los hepatocitos (Gowda *et al.*, 2009). La ALT es un marcador clave de lesión hepática que se utiliza

en el diagnóstico diferencial y la monitorización de la lesión o enfermedad hepática. La ALT cataliza la transferencia reversible de glutamato a piruvato, generando alanina; la actividad de la ALT es más sensible al estado de la vitamina B6 que la AST. Tiene una vida media de 40- 48 horas, por lo que, si existe una lesión hepática aguda, los niveles de la enzima AST aumentan primero y los de la enzima ALT se elevan por encima del límite de referencia durante un tiempo más prolongado. (Marzinke y Dufour, 2020).

Se ha encontrado que hay 2 isoenzimas de ALT (es decir, ALT1, ALT2) que se pueden diferenciar en función de la estructura molecular y la especificidad del tejido. La reactividad inmunohistoquímica de ALT1 se ha localizado en los hepatocitos, las células epiteliales de los túbulos renales y las células epiteliales de las glándulas salivales, mientras que la ALT2 se ha localizado en miocitos cardíacos, fibras del músculo esquelético, células de los islotes del páncreas endocrino y la corteza suprarrenal (Lawrence *et al.*, 2017).

La ALT sérica normal es de 0 a 45 U / L (Strasser, *et al.*, 2014), cualquier lesión en las células hepáticas aumentan estos niveles. Las elevaciones marcadas de los niveles de ALT superiores a 500 U / L generalmente se encuentran en personas con enfermedades que afectan principalmente a los hepatocitos, como la hepatitis viral, la lesión hepática isquémica (choque hepático) y la lesión hepática inducida por toxinas (Gowda *et al.*, 2009). Las actividades de la ALT sérica aumentan dentro de las 12 horas posteriores a la lesión hepatocelular y alcanzan niveles máximos después de aproximadamente 24 a 48 horas (Lawrence *et al.*, 2017).

- **Clasificación de las elevaciones de aminotransferasas**

1. Grave (> 20 veces, 1000 U / L): los niveles de AST y ALT aumentan hasta cierto punto en casi todas las enfermedades hepáticas. Las mayores elevaciones se producen en hepatitis vírica grave, necrosis hepática inducida por fármacos o toxinas y shock circulatorio. Aunque los niveles de enzimas pueden reflejar la extensión de la necrosis hepatocelular, no se correlacionan con el resultado final.

De hecho, la disminución de AST y ALT puede indicar una recuperación de mal pronóstico en la insuficiencia hepática fulminante.

2. Moderado (3-20 veces): El AST y ALT están moderadamente elevados en hepatitis aguda, hepatitis neonatal, hepatitis crónica, hepatitis autoinmune, hepatitis inducida por fármacos, hepatitis alcohólica y obstrucciones agudas del tracto biliar. Por lo general, la ALT aumenta con más frecuencia en comparación con la AST, excepto en la enfermedad hepática crónica. En la hepatitis viral aguda no complicada, los niveles iniciales muy altos se acercan a los niveles normales dentro de las 5 semanas posteriores al inicio de la enfermedad y los niveles normales se obtienen en 8 semanas en el 75% de los casos.

3. Leve (1-3 veces): estas elevaciones se observan generalmente en hepatitis neonatal inducida por sepsis, hígado graso, cirrosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), toxicidad por fármacos, distrofia muscular. Se ha encontrado que entre un tercio y la mitad de los individuos sanos con una elevación aislada de ALT en pruebas repetidas son normales (Thapa y Walia, 2017).

2.2.4 Lactato deshidrogenasa (LDH)

La LDH se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico (Eduardo Fernández Daza *et al.*, 2020). Se distribuye ampliamente en los tejidos, con una alta expresión de proteínas en los eritrocitos, así como en el corazón, el hígado, los músculos y los riñones. La LDH de origen hepático tiene semivida corta de 4 a 6 horas. Si bien la LDH aumenta en varios estados patológicos, como anemia megaloblástica, infarto de miocardio o pulmonar o anemia hemolítica, las causas relacionadas con el hígado para la elevación de la actividad de la LDH son principalmente hepatitis tóxica o isquémica (Marzinke y Dufour, 2020).

El valor promedio normal de LDH en adultos es de 50 - 150 U/L. En niños el rango

es dependiente de la edad: en menores de un año: 170 - 580 U/L, de uno a nueve años: 150 - 500 U/L y de 10 a 19 años: 120 a 330 U/L (Aranda, 2010).

2.2.5 Fosfatasa alcalina (FA)

Las fosfatasas alcalinas son una familia de metaloenzimas de zinc, con una serina en el centro activo; liberan fosfato inorgánico de varios ortofosfatos orgánicos y están presentes en casi todos los tejidos; En el hígado, la fosfatasa alcalina se encuentra histoquímicamente en las microvellosidades de los canalículos biliares y en la superficie sinusoidal de los hepatocitos (Thapia y Walia, 2007). Esta prueba es sensible para la detección de obstrucción del tracto biliar. La FA se considera un marcador sensible de colestasis con una sensibilidad informada del 85%. Un aumento de FA sérica es el resultado de una mayor síntesis hepática de la enzima esto debido a que se sintetiza en respuesta a la obstrucción biliar (Martin y Friedman, 2018). Los rangos normales de FA sérica en adultos son de 20 a 120 U/L (García, 2013). Los niveles de FA son más altos en niños y mujeres embarazadas; por lo tanto, se utilizan límites de referencia separados para estas dos poblaciones (Vuppalanchi y Chalasani, 2011). La fosfatasa alcalina también se produce en hueso y enfermedades óseas, por lo que se puede complicar la interpretación de aumentos de esta por eso es importante medirse en conjunto con la GGT la cual es de producción biliar (Tremont, 2009).

El método de referencia para estimar la FA recomendado internacionalmente utiliza fosfato de p-nitrofenol como sustrato, en un tampón alcalino. El suero fresco sin hemolizar es la muestra de elección para la estimación. También se puede utilizar plasma heparinizado. La prueba no debe realizarse en plasma si se usaron citrato, oxalato o EDTA como anticoagulantes, estos forman un complejo con el zinc y la fosfatasa alcalina, provocando una inactivación enzimática irreversible (Thapia y Walia, 2007).

En la hepatitis viral aguda, la fosfatasa alcalina suele ser normal o moderadamente elevada. Se han encontrado niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina intestinal

en pacientes con cirrosis, particularmente aquellos con grupo sanguíneo tipo O. Se pueden observar niveles levemente elevados de fosfatasa alcalina en la cirrosis y la hepatitis por insuficiencia cardíaca congestiva. Se producen niveles bajos de fosfatasa alcalina en el hipotiroidismo, la anemia perniciosa, la deficiencia de zinc y la hipofosfatasa congénita (Thapia y Walia, 2007).

2.2.6 Gamma-glutamil transferasa (GGT)

La GGT es una enzima glucoproteica que se expresa en la membrana canalicular y en los microsomas hepáticos (Marzinke y Dufour, 2020). Generalmente está presente en grandes cantidades en los riñones, páncreas, hígado, intestino y próstata (McIntyre y Rosalki, 1994). Similar a FA, los niveles de GGT aumentarán en respuesta al daño canalicular. Las mediciones de GGT se usan típicamente junto con FA para evaluar la obstrucción del conducto biliar u otras formas de daño de los conductos. Las mediciones de la actividad de GGT también pueden aumentar después de la exposición a fármacos inductores de enzimas microsomales, como etanol, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (Marzinke y Dufour, 2020). El nivel normal de GGT es de 9 a 85 U / L. Se observa un aumento del nivel en aproximadamente el 30% de los pacientes con infección crónica por hepatitis C; en el alcoholismo se observan niveles elevados de GGT en suero de más de 10 veces. Los niveles de GGT pueden ser 2-3 veces mayores que el valor de referencia en más del 50% de los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (Gowda *et al.*, 2009).

2.2.7 Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es uno de varios análisis de sangre que se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica para evaluar el estado de coagulación de los pacientes. Más específicamente, la PT se utiliza para evaluar las vías extrínsecas y comunes de la coagulación, que detectarían deficiencias de los factores II, V, VII y X, y concentraciones bajas de fibrinógeno. El TP mide el tiempo, en segundos, para

que el plasma se coagule después de agregar tromboplastina (una mezcla de factor tisular, calcio y fosfolípidos) a la muestra de plasma de un paciente. Generalmente el TP está prolongado cuando existe una deficiencia congénita o adquirida de uno o varios de los factores II, V, VII y X, cuando el paciente presenta enfermedad hepática o bien una deficiencia de vitamina K (Yang y Moosavi, 2021).

Por años se ha considerado que alteraciones en el funcionamiento del hígado provocan, a su vez, repercusiones en la coagulación que pueden llegar a poner en riesgo la vida de los pacientes con algún padecimiento hepático. Es bien conocido que los pacientes con hepatopatías crónicas presentan de manera frecuente alteraciones en las pruebas de coagulación, así como episodios importantes de sangrados principalmente de origen gastrointestinal. El TP se encuentra sin alteraciones o ligeramente prolongado en los estadios tempranos de la enfermedad hepática. A medida que avanza la enfermedad la importante disminución de los factores de la vía extrínseca (principalmente el factor VII) se ven reflejados en el alargamiento del TP (Téllez *et al.*, 2007).

Se encuentran disponibles muchas preparaciones diferentes de reactivos de tromboplastina que pueden dar diferentes resultados de TP incluso cuando se usa el mismo plasma. Debido a esta variabilidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el índice internacional normalizado (INR) y se ha convertido en el formato de informe estándar para los resultados de TP. Los rangos de referencia para el TP varían según el laboratorio, ya que las diferentes instalaciones utilizan reactivos o instrumentos diferentes. Sin embargo, en la mayoría de los laboratorios, el rango normal de TP es de 10 a 13 segundos (Yang y Moosavi, 2021).

2.2.8 Colinesterasa

La colinesterasa se sintetiza principalmente en los hepatocitos y se libera en la sangre. La actividad de la colinesterasa sérica se reduce en la disfunción hepática debido a una síntesis reducida, en contraste con otras enzimas séricas asociadas con la evaluación clínica de la función hepática, cuyas actividades aumentan como

resultado de una mayor liberación de sus fuentes celulares después del daño de la membrana celular (Meng *et al.*, 2013).

En la hepatitis aguda, de origen infeccioso o tóxico, la actividad de la colinesterasa plasmática cae modestamente a los pocos días de iniciada, volviendo gradualmente a la normalidad con la recuperación. Cuando el paciente presenta hepatitis crónica, cirrosis, enfermedades neoplásicas y otras enfermedades que provocan daño del hígado también dan como resultado una baja actividad. Con el hígado graso, los niveles son normales o están aumentados. La colinesterasa se estudia mejor en serie y es de gran valor como herramienta de pronóstico. Una caída repentina o marcada a una cuarta parte de la actividad habitual indica un deterioro de la función hepática. Se ha informado que un gran número de fármacos provocan una reducción de la actividad de la colinesterasa (McIntyre y Rosalki, 1994).

Normalmente, los valores normales de colinesterasa oscilan entre 8 y 18 unidades por mililitro (U / mL), los rangos de valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios (UCSF, 2019).

2.2.9 5' -Nucleotidasa

La 5'-nucleotidasa cataliza la hidrólisis de nucleótidos liberando fosfato inorgánico de la posición 5' del anillo de pentosa. La 5'-nucleotidasa está presente en los intestinos, el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos, el páncreas y el hígado (Poynard y Bismut, 2012).

Se ha visto que la enfermedad hepática causa una elevación significativa de la actividad 5'-nucleotidasa. El rango normal de actividad en plasma es de 1 a 15 U/L (medido a 37 ° C). La mayor actividad ocurre con la obstrucción intrahepática o extrahepática del flujo de bilis, pero también aumenta en la hepatitis crónica activa, cirrosis, hepatitis y otros trastornos hepatocelulares. El uso de la medición de la actividad 5'-nucleotidasa para confirmar que la enfermedad hepática es la causa de la fosfatasa alcalina elevada ha sido reemplazada en gran medida por la medición

de GGT (McIntyre y Rosalki, 1994).

Los niveles séricos de 5'-nucleotidasa se correlacionan estrechamente con los niveles séricos de FA y, debido a que la 5'-nucleotidasa sérica es tan específica para las enfermedades hepáticas, se utiliza para confirmar el origen hepático de los niveles séricos elevados de ALP. Las mediciones de 5'-nucleotidasa en suero pueden ser útiles para diagnosticar enfermedad hepática en la niñez y el embarazo (Poynard y Bismut, 2012).

2.3.0 Glutación S-transferasa (GST)

Las glutatión S-transferasas son enzimas que generalmente catalizan la formación de conjugados entre el glutatión (GST) y una amplia variedad de compuestos electrofílicos (carcinógenos, toxinas y fármacos). La característica distintiva de las GST es su aparición como isoenzimas específicas de tejido. Se han identificado isoenzimas GST en hígado, bazo, páncreas, pulmones, corazón, testículos, riñón, tejido nervioso, eritrocitos y placenta. La GST está presente de en todos los tipos de células, pero en una concentración particularmente alta en los hepatocitos. La GST se puede utilizar como un biomarcador más sensible de la función hepática que la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) analizadas convencionalmente debido a su menor peso molecular y su vida media más corta (Czuczejko *et al.*, 2019). Se han observado aumentos masivos con la toxicidad del paracetamol y con hepatitis fulminante. Tiene una vida media plasmática corta, lo que facilita el reconocimiento del cese del daño celular activo (McIntyre y Rosalki, 1994).

2.3.1 Proteínas en plasma

El hígado secreta muchas proteínas plasmáticas circulantes. La enfermedad hepática puede afectar su concentración plasmática, pero los efectos son complejos y dependen no solo de los cambios en la síntesis de proteínas, sino también de los efectos sobre el volumen y la distribución de los líquidos extracelulares y la vida

media de las proteínas individuales. También puede haber cambios en el metabolismo de las proteínas producidas fuera del hígado. La estimación de la "proteína plasmática total" por sí sola tiene un valor relativamente pequeño. Puede ser normal a pesar de las graves alteraciones de los componentes individuales. La importancia de un nivel total alto o bajo se puede interpretar solo después de medir las fracciones principales (McIntyre y Rosalki, 1994).

2.3.2 Pruebas inmunológicas

Las pruebas de función hepática incluyen la determinación de proteínas totales lo cual permite calcular la concentración de globulinas totales. Un aumento de las inmunoglobulinas (Ig) totales es indicativo de una enfermedad hepática crónica. Las enfermedades autoinmunes también pueden causar daño hepático. Entre las principales están la cirrosis biliar primaria, para la cual se utilizan los anticuerpos mitocondriales como prueba diagnóstica, y la colangitis esclerosante primaria, en donde se pueden encontrar positivos los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos y los anticuerpos antinucleares. Algunos de los marcadores virales más estudiados son los de la enfermedad por hepatitis.

Hepatitis A

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

Hepatitis B

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

anticuerpos anti core, los cuales sirven como marcador de infección reciente o actual, los anticuerpos anti-antígeno y así como el anticuerpo anti-antígeno de superficie.

Hepatitis C

La mayoría de las infecciones causadas por el virus de la hepatitis C son asintomáticas, evolucionan a una infección crónica y después de 20 años se convierte en una cirrosis en el 20% a 30% de los pacientes. Los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C aparecen relativamente tarde en el curso de la infección (Cordeiro *et al*, 2006).

2.3.3 Marcador de fragmentos circulantes de ADN (cfDNA)

El daño hepático actualmente es diagnosticado mediante las mediciones séricas de las enzimas hepáticas citoplasmáticas. Las moléculas de ADN liberadas por los hepatocitos muertos son un biomarcador alternativo, inexplorado hasta ahora, que potencialmente permite una evaluación cuantitativa de la muerte de las células hepáticas. Los fragmentos de ADN de vida corta liberados de las células agonizantes están emergiendo como un biomarcador valioso. El análisis de ADN libre de células (cfDNA) se utiliza como una biopsia líquida para detectar ADN derivado de células fetales, células cancerosas u órganos trasplantados, según las diferencias genéticas entre el huésped y el tejido de interés.

De acuerdo con Lehmann-Werman *et al.* (2018), las mediciones de cfDNA de hepatocitos tienen varias características distintas en comparación con los ensayos enzimáticos estándar, que pueden resultar útiles en la investigación y, finalmente, en entornos clínicos. En primer lugar, la especificidad de hepatocitos del ensayo de cfDNA puede resultar útil en condiciones ambiguas, en las que puede haber ocurrido daño en tejidos que expresan marcadores hepáticos clásicos. En segundo lugar, la elevación de la AST / ALT sérica indica daño hepático que podría resultar de la muerte celular o de una fuga transitoria. Es más probable que la señal de cfDNA,

que implica la escisión y liberación de DNA genómico, refleje la muerte real de los hepatocitos. En tercer lugar, es difícil inferir el número de células dañadas a partir de los niveles de enzimas hepáticas circulantes; por el contrario, el ensayo cfDNA, que cuenta las moléculas de ADN individuales en el plasma, puede, en principio, informar sobre el número exacto de hepatocitos agonizantes.

El ensayo de cfDNA de hepatocitos puede resultar útil en muchas áreas de la biología y la enfermedad del hígado. Por ejemplo, la determinación de la muerte de hepatocitos en la esteatohepatitis no alcohólica requiere en la actualidad una biopsia de hígado, que teóricamente puede ser reemplazada por cfDNA. Otro caso importante es la hepatitis autoinmune, en la que las mediciones de las enzimas hepáticas a menudo no revelan el daño hepático en curso. En estas situaciones, la enfermedad hepática puede progresar silenciosamente a cirrosis sin elevaciones marcadas en AST o ALT (Lehmann-Werman *et al.*, 2018).

2.4 Principales enfermedades hepáticas

Las enfermedades hepáticas se clasifican de acuerdo con el daño: necrosis celular y colestasis. La necrosis celular a su vez se clasifica en aguda y crónica, los niveles elevados de aminotransferasas es un indicativo de necrosis celular aguda, mientras que elevaciones menos marcadas indican necrosis celular crónica, además de que se caracteriza por presentar niveles disminuidos de albumina sérica y en presencia de hepatitis crónica activa, hepatitis autoinmune o cirrosis, por un aumento de las globulinas (hipergammaglobulinemia), indicando respuesta inmune a la enfermedad. Por otra parte, la colestasis es el daño celular resultado del flujo biliar disminuido o ausente y se clasifica en colestasis extrahepática en la que los niveles de bilirrubina sérica y de fosfatasa son elevados y por otra parte, la colestasis intrahepática focal en la cual la fosfatasa alcalina se eleva por inducción de la colestasis y la bilirrubina se mantiene en límites normales (Eduardo Fernández Daza *et al.*, 2020).

2.4.1 Hiperbilirrubinemia

La hiperbilirrubinemia se define como una concentración de bilirrubina superior a 19 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La ictericia, coloración amarillenta de la piel, de las membranas mucosas y de los fluidos corporales, se presenta a una concentración de 40 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de bilirrubina. Tradicionalmente la hiperbilirrubinemia, y la ictericia, pueden clasificarse de dos formas, según su origen (prehepática, hepática y poshepática), ó según su tipo (conjugada y no conjugada). En la hiperbilirrubinemia prehepática predomina la bilirrubina no conjugada y en la hepática puede haber cuadros tanto de predominio de bilirrubina no conjugada como conjugada. En la hiperbilirrubinemia poshepática predomina la bilirrubina conjugada (Carvajal, 2019).

2.4.2 Lesión hepática inducida por medicamentos (LHIM)

La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos (Tejada, 2010).

La LHIM es una de las enfermedades que mayor preocupación en el sector salud, principalmente es causa por los medicamentos recetados, de venta libre o bien por productos herbolarios. Es una de las principales enfermedades hepáticas crónicas, por lo general se clasifica como intrínseco, o idiosincrático. La LHIM intrínseca generalmente es dependiente de la dosis y predecible, y ocurre en la mayoría de las personas expuestas al fármaco en un periodo corto de tiempo; un ejemplo de LHIM intrínseco es la causada por acetaminofén que causa disfunción mitocondrial y necrosis en los hepatocitos. Por otra parte, en la LHIM idiosincrático, las características son opuestas a la LHIM intrínseco. Por lo general no dependen de la dosis, y afectan solo a una proporción de personas expuestas (Fu *et, al.*, 2020).

Las enfermedades causadas por fármacos implican un reto desafiante esto debido a que se manifiesta como cualquier otra enfermedad hepática, además carece de biomarcadores específicos para su diagnóstico. El diagnóstico de LHIM generalmente es poco confiable, por lo tanto, es importante conocer si el paciente ha estado expuesto a medicamentos, un producto herbolario o si se ha automedicado. Sin embargo, un diagnóstico preciso es de suma importancia, ya que la retirada inmediata del agente causal es esencial en el manejo de LHIM (Andrade

y Robles, 2020).

Su diagnóstico aún se basa en la exclusión de otras causas que inducen daño hepático. Las pruebas tradicionales de la función hepática se basan en biomarcadores séricos como la alanina, aminotransferasa (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina (ALP), la glutammil transpeptidasa (GGT), y la bilirrubina total (Fu *et al.*, 2020).

2.4.3 Enfermedad hepática alcohólica

El alcohol es una hepatotoxina que se consume en todo el mundo, y se asocia con un espectro de lesiones hepáticas. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo para la salud, actualmente es una de las principales causas de muerte en el mundo (Torruellas, *et al.*, 2014). El inicio de consumo de alcohol se sitúa en la adolescencia temprana para la mayoría de los individuos. El sexo, la edad y las características biológicas del consumidor determinan el grado de riesgo al que se exponen cuando consumen. De acuerdo con la OMS, el consumo de alcohol ocupa el tercer lugar mundial entre los factores de riesgo de enfermedades y de discapacidad. En México, el uso de alcohol es la cuarta causa de muerte de la población en el país (8.4%) (Cortez, *et al.*, 2017).

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) es un término general utilizado para referirse a este espectro de lesiones hepáticas relacionadas con el alcohol. Si bien el alcohol es una hepatotoxina bien establecida con niveles más altos de consumo asociados con un mayor riesgo de desarrollar EHA, no es necesario un umbral absoluto de consumo de alcohol para el desarrollo de daño hepático, y no hay una correlación lineal directa entre el nivel de consumo de alcohol y la gravedad de EHA (Torruellas, *et al.*, 2014).

Debido a varios factores de susceptibilidad, las personas que consumen mucho alcohol a largo plazo siguen en riesgo de enfermedad hepática avanzada con esteatohepatitis alcohólica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La mayoría de los pacientes con EHA se presentan para recibir atención médica después de haber

desarrollado ictericia o complicaciones de la cirrosis. Actualmente se considera que la terapia más eficaz para atenuar el curso clínico de la EHA e incluso revertir el daño hepático es la abstinencia prolongada de alcohol. Como no existe un biomarcador específico para el diagnóstico de EHA, el diagnóstico requiere excluir otras enfermedades hepáticas en un paciente con un consumo excesivo de alcohol (Singal, 2018).

Los dos índices de laboratorio más comunes para detectar el consumo excesivo de alcohol son una gamma-glutamil transferasa sérica elevada y el volumen corpuscular medio. Individualmente, estas pruebas tienen una sensibilidad del 30% al 40%, pero combinar las pruebas nos proporciona más información (Walsh y Alexander, 2000). Los niveles de transaminasas séricas a menudo no se elevan mucho en la EHA, pero una relación de AST a ALT superior a 2 es muy sugestiva de EHA. La mayoría de los pacientes sin EHA tienen proporciones de AST a ALT por debajo de uno (Torruellas, *et al.*, 2014).

2.4.4 Enfermedad del hígado graso no alcohólico

El HGNA se define como la presencia de esteatosis hepática en al menos 5% de los hepatocitos en ausencia de otras enfermedades hepáticas como hepatitis viral, uso de medicamentos que inducen esteatosis y otras enfermedades hepáticas tales como la hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson o consumo significativo de alcohol. La mayoría de los pacientes con EHGNA padecen obesidad como resultado de un desequilibrio entre la ingesta alta de energía (sobrenutrición) y el gasto energético (Carr *et al.*, 2016). El HGNA puede evolucionar a cirrosis. En México se ha reportado una prevalencia de 17.1% en población general asintomática y la prevalencia global de EHNA en pacientes con HGNA se ha reportado hasta en 59.1% (Delgado y Gracia, 2018).

El diagnóstico de HGNA se basa en una combinación de factores clínicos e imágenes del hígado. La evaluación clínica implica un historial detallado de consumo de alcohol, examen de los factores de riesgo metabólico personales y familiares, historial de medicamentos (incluidos los suplementos) y pruebas

serológicas. La historia clínica y las pruebas serológicas se combinan con los hallazgos radiológicos (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) para hacer el diagnóstico de HGNA en la mayoría de los pacientes.

Debido a las limitaciones de las pruebas no invasivas en pacientes con HGNA, la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para la estadificación de HGNA. Sin embargo, la prevalencia de HGNA, la probabilidad relativamente baja de enfermedad progresiva en la mayoría de los pacientes, la escasez de opciones de tratamiento, el riesgo de biopsia y la incierta rentabilidad de las pruebas invasivas impiden que se recomiende la biopsia hepática en todos los pacientes (Carr *et al.*, 2016).

2.4.5 Cirrosis

La cirrosis es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades que afectan al hígado (Ayala, 2012). La cirrosis es la consecuencia de un daño hepático crónico debido a múltiples causas: alcohol, infecciones virales, enfermedades autoinmunitarias, daño inducido por fármacos, colestasis y enfermedades metabólicas. En México la cirrosis ocupa la cuarta causa de mortalidad, siendo los estados de mayor prevalencia: Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Estado de México y Ciudad de México (Magallan *et al.*, 2008).

No es raro que, a veces, la cirrosis curse de forma asintomática, en cuyo caso el diagnóstico tiene lugar de modo totalmente casual, ya sea en un chequeo médico o por hallazgos hematológicos a los que se unen pruebas de imagen. De hecho, es habitual que la cirrosis curse con un período asintomático, cuya duración es variable. Actualmente la cirrosis hepática puede diagnosticarse atendiendo a una serie de hallazgos clínicos, resultados analíticos y ecográficos. No obstante, el diagnóstico de certeza pasa por el examen histológico del hígado previa biopsia. Esta prueba, a pesar de su invasividad, se considera el estándar de oro desde la

perspectiva diagnóstica. Pruebas bioquímicas, cuyos resultados más significativos incluyen bilirrubina elevada, transaminasas moderadamente elevadas o incluso normales, y fosfatasa alcalina significativamente elevada en cirrosis de origen colestático o hepatocarcinoma (Ayala, 2012).

Terapia

Los desarrollos recientes en nuestra comprensión del proceso de fibrogénesis hepática han revelado que el proceso es dinámico y reversible. La evidencia clínica y animal ha confirmado que cualquier grado de fibrosis e incluso cirrosis son potencialmente reversibles mediante estrategias terapéuticas razonables. En la actualidad, las estrategias terapéuticas para la fibrosis hepática incluyen las siguientes: eliminación de los factores etiológicos es el método más directo y quizás el más eficaz para tratar la fibrosis hepática. Terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras, la inflamación intrahepática y la respuesta inmunitaria son causas directas de lesión de los hepatocitos y activación de las células madre hematopoyéticas, por lo tanto, las terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras son medidas importantes para inhibir la fibrogénesis, especialmente para la fibrosis y cirrosis. La apoptosis de hepatocitos es un evento común en la lesión hepática y contribuye a la fibrogénesis y al desarrollo de cirrosis, por tanto, evitar que los hepatocitos experimenten apoptosis y promover la regeneración de los hepatocitos puede ser estrategias terapéuticas útiles para la fibrosis hepática y la cirrosis (Zhou *et al.*, 2014).

3. Objetivos

Objetivo general

Investigar los principales marcadores sanguíneos usados en el laboratorio como índice de daño hepático.

Objetivos específicos

Describir los principales marcadores sanguíneos usados como indicadores de daño hepático.

Investigar el rango biológico de referencia de los marcadores presentes en el hígado.

Describir las principales enfermedades hepáticas y analizar que marcadores sanguíneos están presentes en estas.

4. Metodología

Se realizó un trabajo de manera documental por lo que se realizó una búsqueda de información en las principales bases de datos como: Pubmed, ScienceDirect, SCOPUS, BIDIUAM, SciFinder, SciELO, Springer journals. En estas bases de datos se usarán términos de búsqueda como: hígado, enfermedades hepáticas, pruebas de función hepática, marcadores de daño hepático, entre algunas otras. Con base en los resultados de búsqueda, la información recopilada se analizó y se discutió los puntos más importantes.

5. Discusión

Las enfermedades hepáticas representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. La muerte de hepatocitos y otros tipos de células hepáticas es un rasgo característico de varias formas de daño hepático, como colestasis, hepatitis viral, daño inducido por fármacos o toxinas y daño hepático inducido por alcohol.

Las pruebas hepáticas de laboratorio ayudan a explicar la alteración de los marcadores que reflejan la enfermedad hepática. La evaluación de anomalías enzimáticas como, el patrón predominante de alteración enzimática, la magnitud de la alteración enzimática en el caso de las aminotransferasas, la elevación aislada o en conjugación con algún otro parámetro ayuda en el diagnóstico de la enfermedad. Por otra parte, es importante mencionar que una sola prueba hepática tiene poco valor en la detección de enfermedades hepáticas, ya que muchas enfermedades

hepáticas graves pueden estar asociadas con niveles normales y se pueden encontrar niveles anormales en individuos sanos asintomáticos. El patrón de anomalía enzimática, interpretado con los síntomas del paciente, además de estudios complementarios de imagen, puede ayudar a orientar el diagnóstico.

Son muchos los factores que están implicados en el daño hepático, por ejemplo, en los últimos años ha ido en aumento el daño hepático inducido por fármacos, se sabe que el metabolismo único del hígado y su estrecha relación con el tracto gastrointestinal lo convierten en un objetivo importante de la toxicidad de los fármacos. Por otra parte, el consumo de alcohol es un problema e implica un desafío a nivel mundial, actualmente el escenario del daño hepático inducido por el consumo de alcohol subyace a la urgente necesidad de promover la investigación, así como estrategias de política preventiva para reducir la carga clínica y económica que implica el abuso del alcohol.

6. Conclusiones

En conclusión, el enfoque de un paciente con sospecha de daño hepático requiere de una evaluación rigurosa para poder identificar las causas más graves.

Para mejorar la calidad de vida y prevenir las complicaciones médicas en pacientes diagnosticados con enfermedad hepática avanzada deben evaluar su estado nutricional, su consumo de alcohol, de inmediato y recibir el apoyo de intervenciones dietéticas adecuadas.

7. Referencias

- Andrade, R. J., & Robles-Díaz, M. (2020). Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. *Liver International*, 40(1), 6-17.
- Aranda Torrelio, Eduardo. (2010). Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Revista de La Sociedad Boliviana de Pediatría*, 49(2), 132–134.

- Ahumada-Cortez, Jesica Guadalupe, & Gámez-Medina, Mario Enrique, & Valdez-Montero, Carolina (2017). EL CONSUMO DE ALCOHOL COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA. *Ra Ximhai*, 13(2),13-24.
- Ayala, A. E. G. (2012). Cirrosis hepática: actualización. *Farmacia profesional*, 26(4), 45-51.
- Barba, R. (2019). Enfermedad hepática y laboratorio clínico. *Revista mexicana de patología clínica*, 66 (2), pp.81-99.
- Carvajal Carvajal, C. (2019). Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 73-83.
- Carr, R. M., Oranu, A., & Khungar, V. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterology clinics of North America*, 45(4), 639–652.
- Colinesterasa en sangre. UCSF Benioff Childrens Hospitals. Recuperado de: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/medical-tests/cholinesterase---blood>.
- Cordeiro, N., Taroco, R. y Chiparelli, H. (2006). Virus de las hepatitis. *República Udl. Temas de Bacteriología y Virología Médica .: FEFMUR* , 447.
- Czuczejko, J., Mila-Kierzenkowska, C. y Szewczyk-Golec, K. (2019). Evaluación de la α - glutati6n S- transferasa plasmática en pacientes con lesi6n hepática aguda y cr6nica. *Revista canadiense de gastroenterología y hepatología* , 2019 , 5850787.
- Dasgupta, Amitava (2014). *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control || Liver Diseases and Liver Function Tests.*, 177–195.
- Delgado, H., García, F., & García, I. (2018). La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. *Obtenido de https://www. medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju182e. pdf*.
- Eduardo Fernández Daza, Eduardo Fernández Juan, Ismael Moreno Mejía, & Mauricio Moreno Mejía. (2020). Aproximaci6n al diagn6stico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio*, 14(11-12), 533–546.
- Fu, S., Wu, D., Jiang, W., Li, J., Long, J., Jia, C., & Zhou, T. (2020). Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: challenges and future perspectives. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1667.

- García Ferrera, Waldo Orlando. (2013). ¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas?: Su importancia para el médico general. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 33(3), 262-264.
- Gowda, S., Desai, P. B., Hull, V. V., Math, A. A. K., Vernekar, S. N., & Kulkarni, S. S. (2009). A review on laboratory liver function tests. *The Pan African Medical Journal*, 3, 17.
- Laker MF. Liver function tests. *BMJ*. 1990, 250-1.
- Lawrence, Yuri A.; Steiner, Jörg M. (2017). Laboratory Evaluation of the Liver. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(3), 539–553.
- Lehmann-Werman, R., Magenheimer, J., Moss, J., Neiman, D., Abraham, O., Piyanzin, S., Zemmour, H., Fox, I., Dor, T., Grompe, M., Landesberg, G., Loza, B. L., Shaked, A., Olthoff, K., Glaser, B., Shemer, R., & Dor, Y. (2018). Monitoring liver damage using hepatocyte-specific methylation markers in cell-free circulating DNA. *JCI insight*, 3(12), e120687.
- Lindenmeyer Christina. (2019). *Pruebas de laboratorio para el hígado y la vesícula biliar*. Manual MSD Versión Para Profesionales. Consultado el 04 Mayo 2021 en:<https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-para-trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-de-laboratorio-para-el-h%C3%ADgado-y-la-ves%C3%ADcula-biliar>
- Martin P., Friedman L. (2018). *Handbook of Liver Disease || Assessment of Liver Function and Diagnostic Studies*. 1–17.
- Marzinke, M. A., & Dufour, D. R. (2020). Laboratory diagnosis of liver disease. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*, 545–559.
- Meng, F., Yin, X., Ma, X., Guo, X. D., Jin, B., & Li, H. (2013). Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients. *Biomedical reports*, 1(2), 265–268.
- McIntyre, N., & Rosalki, S. (1994). Tests of the functions of the Liver. In *Scientific Foundations of Biochemistry in Clinical Practice*, 383-398.
- Odena, Gemma; Bataller, Ramón (2012). *Fibrogénesis hepática: fisiopatología*. *Gastroenterología y Hepatología*, 35(), 3–9.
- Poynard, T. y Imbert-Bismut, F. (2012). Pruebas de laboratorio para enfermedad hepática. *Hepatología de Zakim y Boyer*. Elsevier Saunders , 201-15.

- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16.
- Sibulesky, Lena (2013). Anatomía normal del hígado. *Enfermedad hepática clínica*, 2 (S1), S1-S3.
- Singal, A. K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2018). ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *The American journal of gastroenterology*, 113(2), 175–194.
- Stanfield, C. L. (2011). *Principios de fisiología humana* (Cuarta edición). España: Pearson Educación.
- Strasser, Mathew; Singh, Dushyant (2014). *Interpretation of Abnormal Liver Function Tests. Hospital Medicine Clinics*, 3(1), 139–148.
- Tejada Cifuentes, Francisco. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 3(3), 177-191.
- Téllez-Ávila, Felix I, Chávez-Tapia, Norberto C, & Torre-Delgadillo, Aldo. (2007). Trastornos de coagulación en el cirrótico. *Revista de investigación clínica*, 59(2), 153-160.
- B. R. Thapa; Anuj Walia (2007). *Liver function tests and their interpretation.* , 74(7), 663–671.
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current biology : CB*, 27(21), R1147–R1151.
- Tremont, G. (2009). Hiperbilirrubinemia. *Gen*, 63(2), 127-129.
- Torruellas, C., French, S. W., & Medici, V. (2014). Diagnosis of alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20(33), 11684–11699.
- Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2011). Laboratory tests in liver disease. *Practical hepatic pathology: a diagnostic approach. Sanders (Elsevier), Philadelphia, PA, USA*, 55-62.
- Yofre, P., Fuentealba, S., Torrent, M., Finocchietto, P., Robelli, M., Bórquez, F., ... & Allasia, E. (2012). Intervalos de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 46(1), 15-22.
- Walsh, K., & Alexander, G. (2000). Alcoholic liver disease. *Postgraduate medical*

journal, 76(895), 280-286.

- Yang, R., & Moosavi, L. (2021). Prothrombin Time. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Zhou, W. C., Zhang, Q. B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 20(23), 7312–7324.