

# Estudio analítico de la función hepática y biliar

(Tema 19)

## Función hepática y biliar. T-19

### 1. Visión global de las funciones hepáticas

- Metabolismo de carbohidratos
- Metabolismo de lípidos
- Metabolismo de aminoácidos y proteínas

### 2. La enfermedad hepática

- Citólisis/necrosis
- Disfunción hepatocelular
- Colestasis
- Cirrosis

### 3. Parámetros analíticos en la enfermedad hepática

- Enzimas séricos
- Bilirrubina
- Medida de la función hepática

### 4. Patología hepática más frecuente y marcadores analíticos

- Hepatitis aguda (viral y tóxica)
- Hepatitis crónica (viral y tóxica)
- Enfermedad alcohólica
- Cirrosis hepática
- Hepatitis autoinmune
- Carcinoma hepatocelular

## Visión global de las funciones del hígado

### ❖ *Regulación del metabolismo.*

El hígado es el gran regulador del metabolismo. Sus funciones en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas son esenciales para la homeostasis del organismo. Es capaz de generar la mayor parte de las moléculas necesarias para otros tejidos, y utilizar las que aquellos no pueden hacerlo.

### ❖ *Función biliar.*

El hígado segrega una secreción característica (bilis) que tiene dos funciones: digestiva y excretora. Los ácidos biliares y fosfolípidos presentes en la bilis son esenciales para la emulsión, procesamiento y absorción de las grasas.

### ❖ *Metabolismo de xenobióticos.*

Es el órgano con mayor capacidad para la biotransformación de xenobióticos. En gran medida lo hace a través de la bilis, pero puede modificar los compuestos de manera que, por su solubilidad sean fácilmente excretados en la orina.

## Visión global del metabolismo hepático

### ❖ *Metabolismo de carbohidratos.*

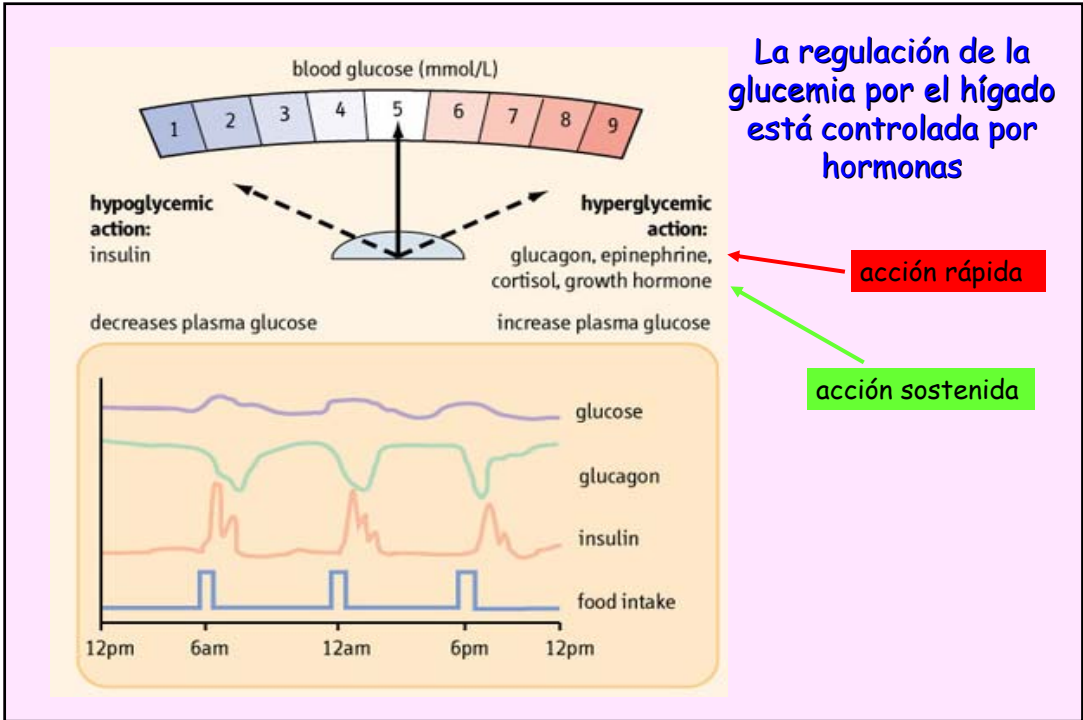
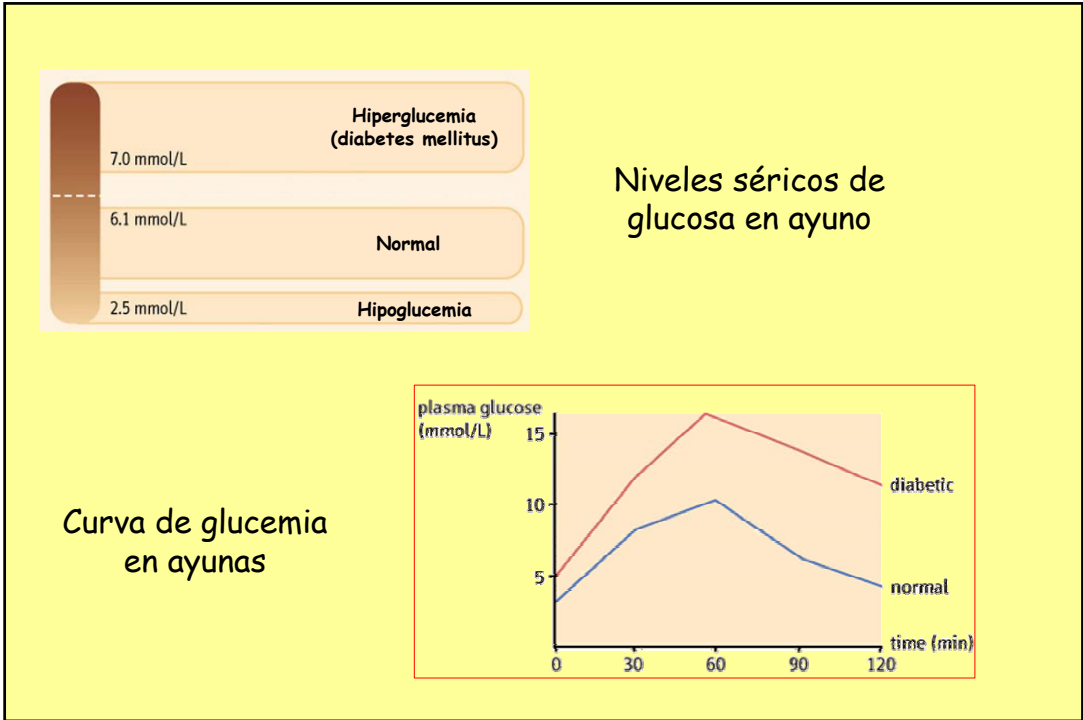
El hígado es el regulador de la glucemia. Lo hace básicamente acumulando la glucosa en forma de glucógeno cuando sus niveles son elevados, o bien movilizándolo y activando la gluconeogénesis. Es asimismo el órgano capaz de metabolizar otros monosacáridos de la dieta. El hígado no es un consumidor de glucosa (glicolítico), antes bien productor (gluconeogénico).

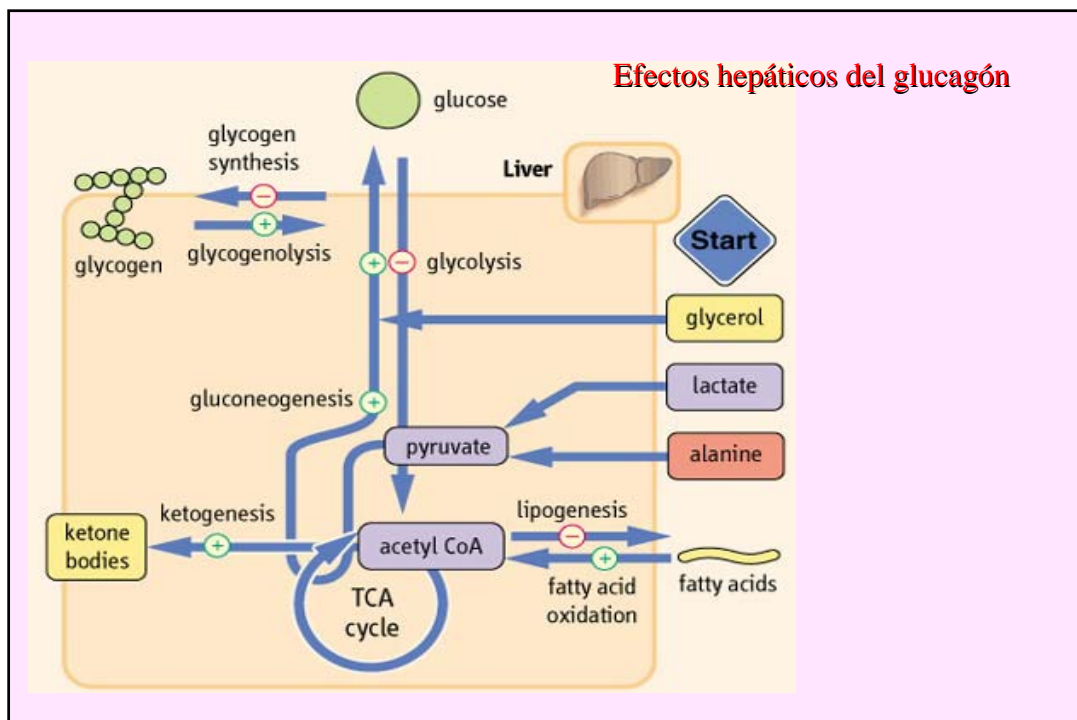
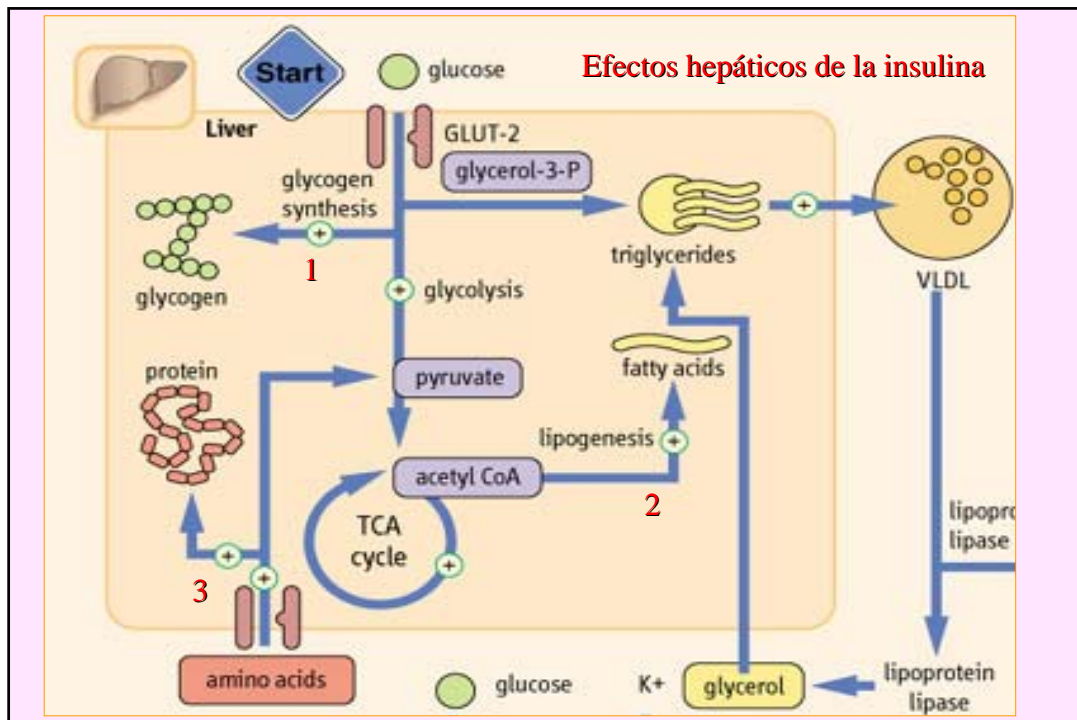
### ❖ *Metabolismo de lípidos.*

El hígado utiliza preferentemente los lípidos como combustible energético. Es capaz de sintetizarlos de novo en exceso de carbohidratos, o aminoácidos. Genera cuerpos cetónicos a partir del acetil-CoA proveniente de los lípidos masivamente movilizados durante el ayuno.

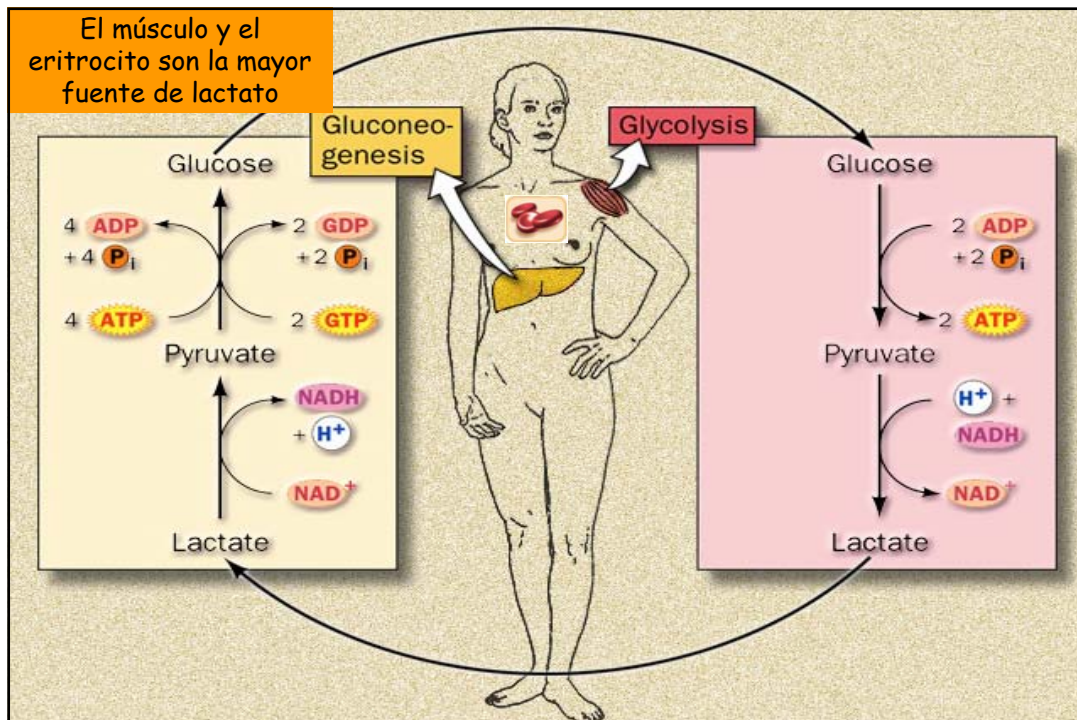
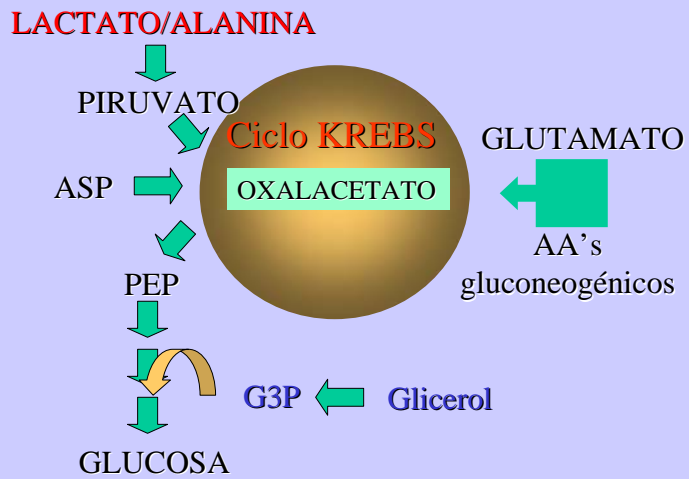
### ❖ *Metabolismo de aminoácidos y proteínas.*

Interviene en dos tipos de reacciones: Las de interconversión que garantiza que, independientemente de la dieta haya niveles plasmáticos de aminoácidos constantes. También puede obtenerse glucosa a partir de aminoácidos gluconeogénicos.

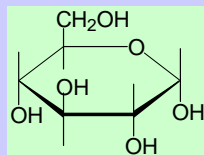




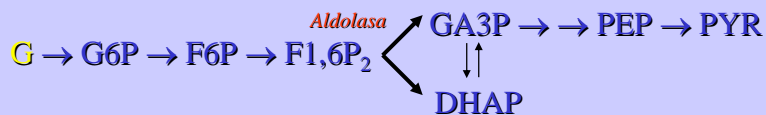
## *Gluconeogénesis hepática: origen del Oxalacetato*



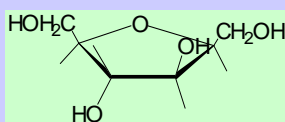
## Metabolismo glicolítico de la Glucosa



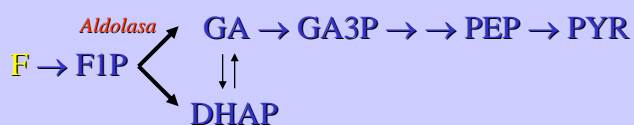
Glucosa



**Sacarosa = Glucosa + Fructosa** (hidrólisis intestinal por disacaridasas)



Fructosa



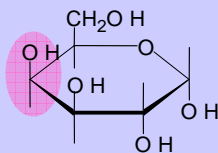
## Metabolismo glicolítico de la Fructosa

## Metabolismo de la Lactosa

**Lactosa = Glucosa - Galactosa**

1. Hidrólisis intestinal por  $\beta$ -galactosidasa

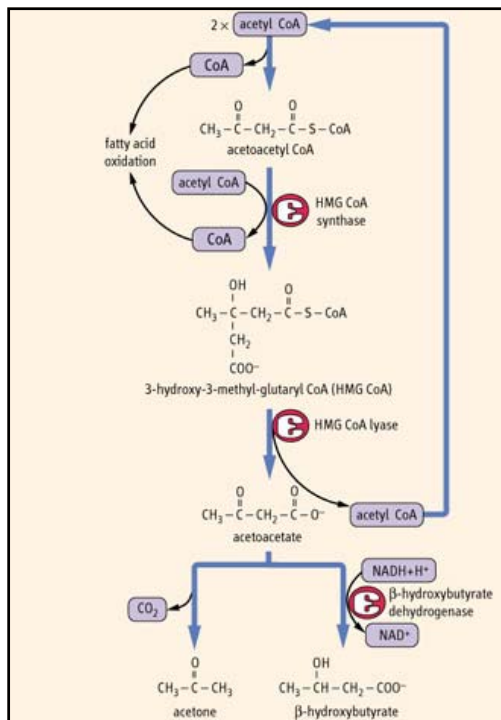
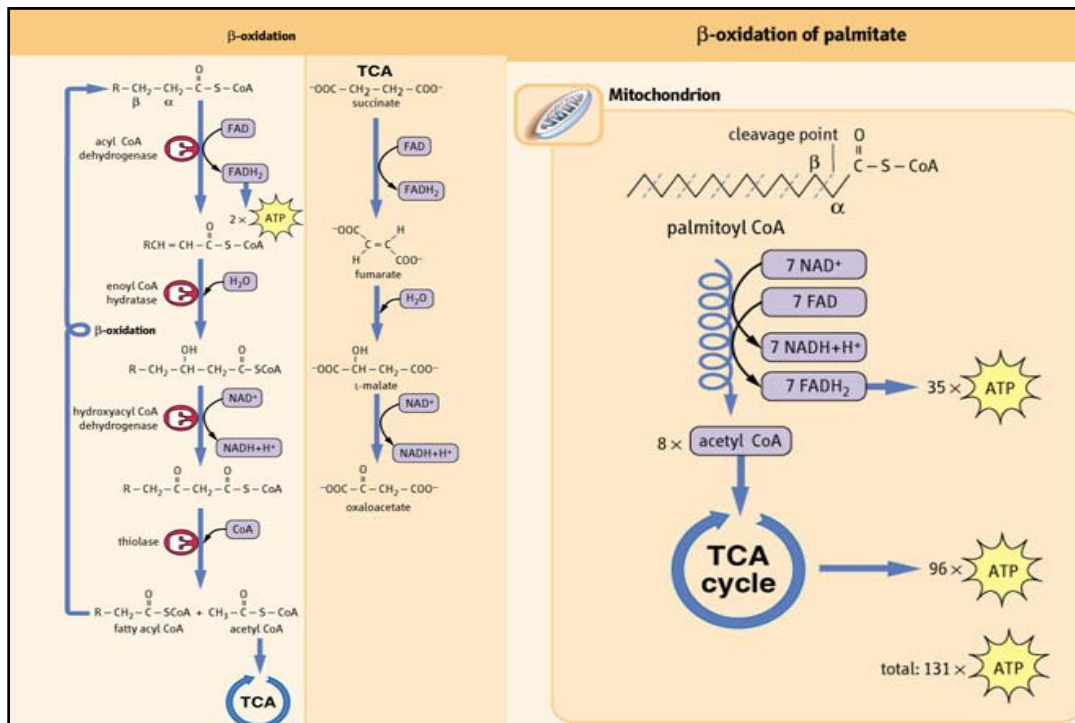
2. Conversión a G1P



Galactosa

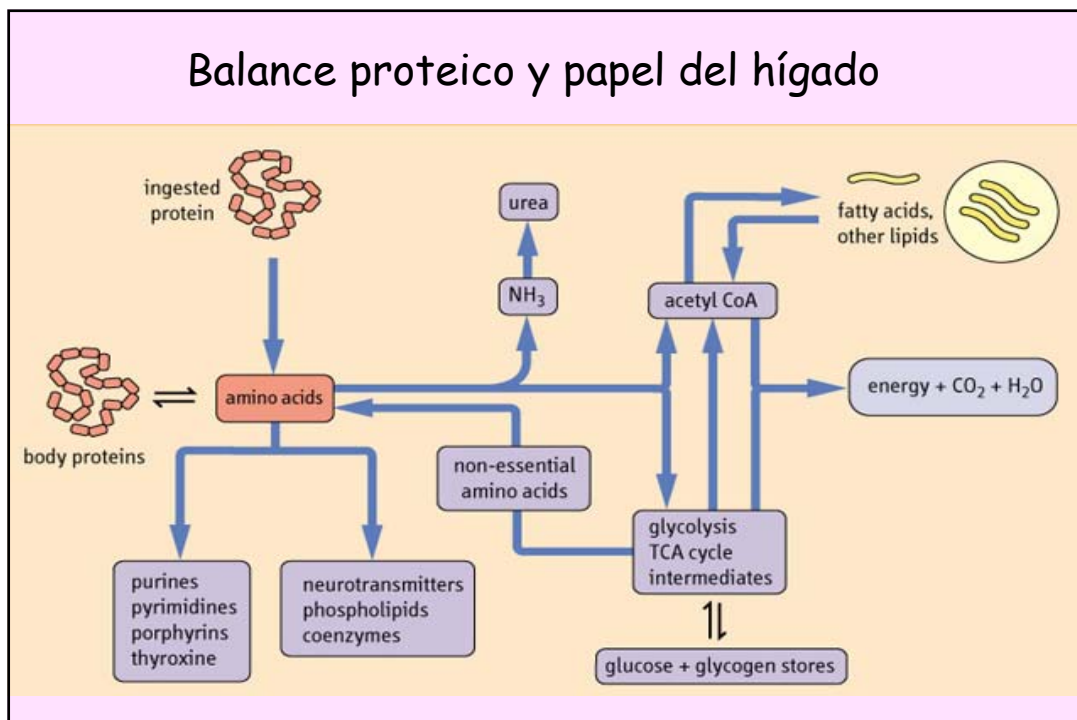
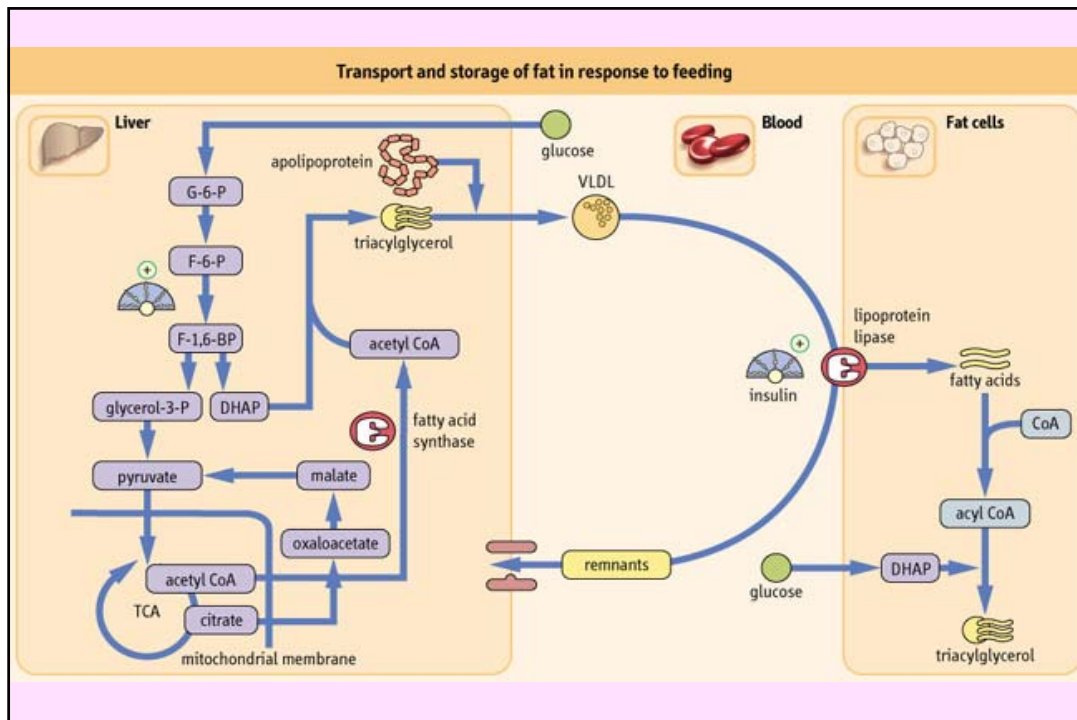






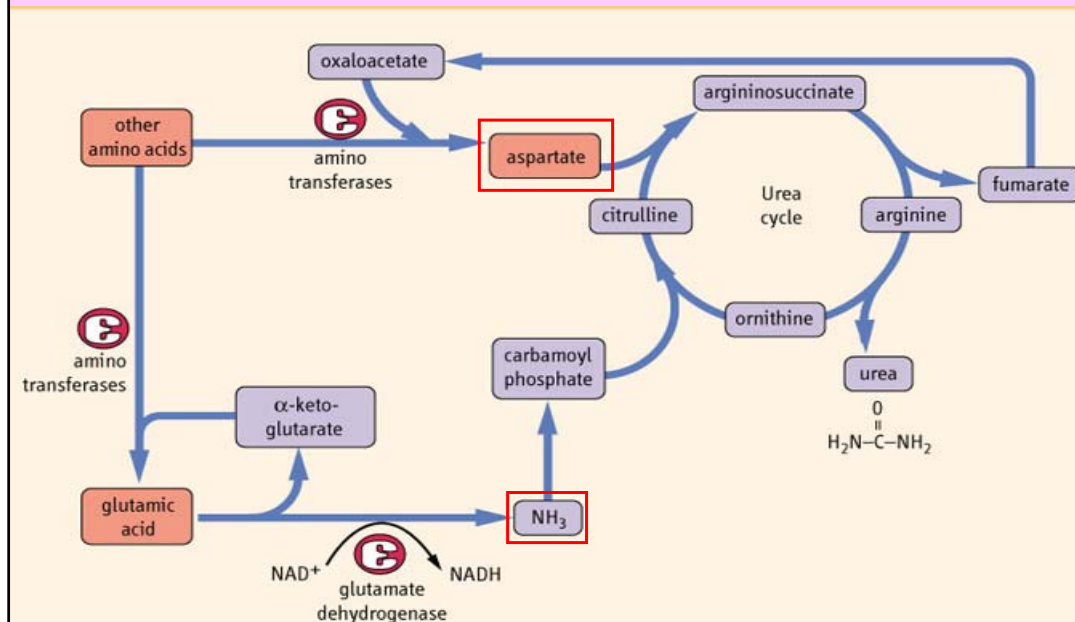
### Cetogénesis hepática

- Durante los periodos de ayuno, hay una movilización de ácidos grasos tanto de origen hepático como extrahepático.
- La  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos genera  $FADH_2$ ,  $NADH$  y acetyl-CoA
- El hepatocito obtiene suficiente energía de la oxidación del  $FADH_2$  y  $NADH$
- El acetyl-CoA no es eficientemente oxidado porque el ciclo de Krebs funciona a menor rendimiento debido a niveles bajos de oxalacetato
- La condensación del exceso de acetyl-CoA no utilizado da origen a los cuerpos cetónicos que sirven de combustible energético para otros tejidos





## Catabolismo hepático de aminoácidos: Ciclo de la urea



## La enfermedad Hepática

❖ **Citolisis/necrosis.** Es debida a un daño celular del hepatocito bien de origen tóxico o inmune. La muerte de las células se traduce en un aumento de la permeabilidad de la membrana con salida del contenido citosólico. Se detecta un aumento de las transaminasas.

❖ **Disfunción hepatocelular.** Es el resultante de un daño celular, pero que no comporta la muerte de los hepatocitos. Es el resultado también de la disminución del parénquima funcional hepático.

- Hay alteraciones tanto en el metabolismo de los carbohidratos (hipoglucemia, menor captación y metabolismo de la galactosa), de los lípidos (micro y macroesteatosis), por incapacidad de exportar VLDL. Hiperlipidemia y xantomias.
- Un metabolismo anormal de los aminoácidos aromáticos es el origen de la encefalopatía hepática.

❖ **Coolestasis.** Alteración del flujo biliar a distintos niveles.

❖ **Cirrosis.** Es el estadio final de un gradual deterioro (disminución) del parénquima funcional, como consecuencia de una reacción inflamatoria crónica. La clínica está asociada a un aumento de la hipertensión portal.

## Parámetros analíticos en la enfermedad hepática

### ❖ Enzimas séricos

- Transaminasas (ALT, AST), Fosfatasa alcalina,  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidasa, 5'-nucleotidasa, LDH

### ❖ Bilirrubina

- Conjugada (directa) y no conjugada (indirecta)
- Urobilinógeno y urobilina

### ❖ Pruebas funcionales

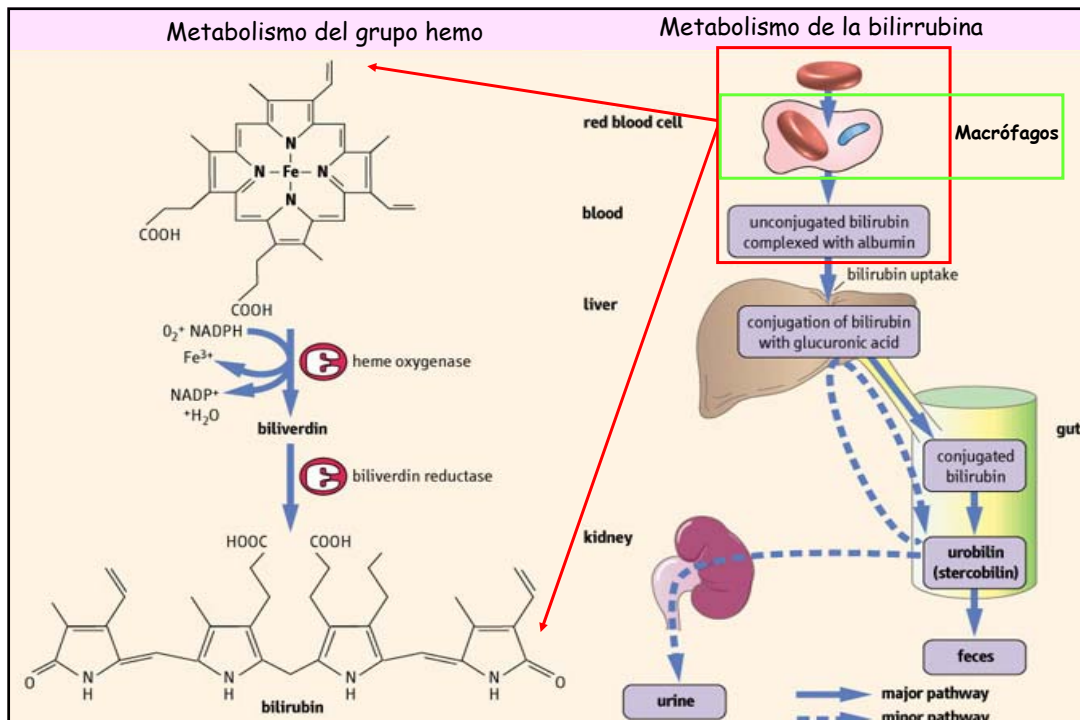
- Bromosulfaleína
- Verde de indocianina
- Test de galactosa

## Enzimas séricos en la enfermedad hepática (I)

- ❖ **Transaminasas.** De entre los múltiples enzimas propuestas, la AST (*GOT*) y la ALT (*GPT*) son las que mayor valor diagnóstico tienen. La ALT es un enzima exclusivamente citosólico, la AST tiene isoenzimas mitocondriales y citosólicos.
- ❖ Valores normales de ALT (5-55 U/L) y AST (5-40 U/L).
- ❖ La ALT es eminentemente hepática y está más elevada que la AST en: hepatitis aguda (viral), colestasis intrahepática.
- ❖ La AST es mayor que la ALT en: hepatitis alcohólica, cirrosis, colestasis extrahepática.
- ❖ **Fosfatasa alcalina.** Valores normales entre 85 y 190 U/L. En niños en edad de crecimiento alcanza valores 2x. Aumenta en la ictericia obstructiva, neoplasias de vías biliares, cirrosis biliar primaria.

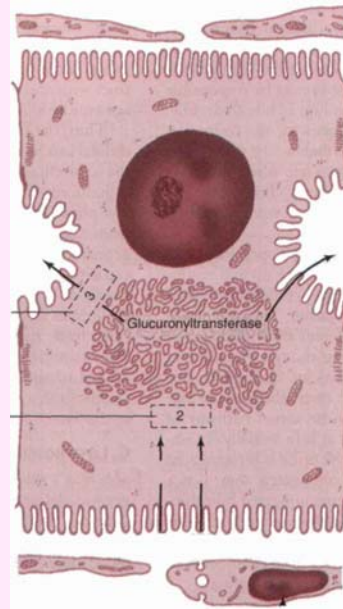
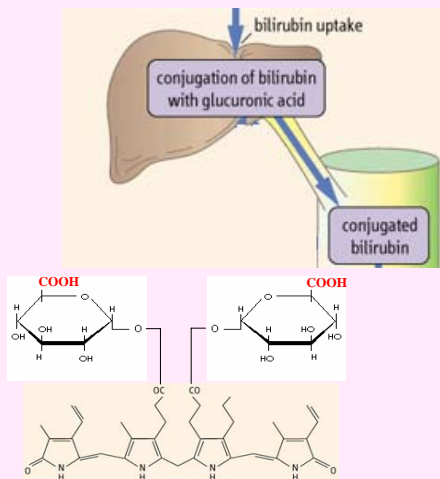
## Enzimas séricas en la enfermedad hepática (II)

- ❖  **$\gamma$ -Glutamyl transpeptidasa.** Los valores séricos normales oscilan entre 8-37 U/L en varones y 5-24 U/L en mujeres.
- ❖ Su actividad aumenta considerablemente en múltiples afectaciones hepáticas (hepatitis vírica y también otras infecciones que afecten al hígado, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus), obstrucción biliar y, en particular, la enfermedad alcohólica.
- ❖ **5'-nucleotidasa.** Enzima microsomal y de membrana celular. Valores normales <5 U/L. Su determinación es complementaria a la de la fosfatasa alcalina, para confirmar la naturaleza hepática de su elevación, y descartar su origen óseo. Existen tres isoenzimas. Los valores aparecen elevados en la colestasis (extra o intrahepática), cáncer hepático.
- ❖ **LDH.** Es más inespecífica. El isoenzima hepático aumenta.



## Metabolismo de la bilirrubina

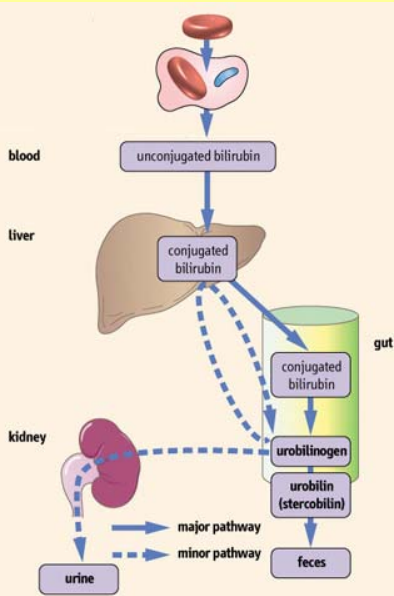
La bilirrubina no conjugada es captada por los hepatocitos y unida a la ligandina intracelular (1), conjugada con dos moléculas de ácido glucurónico (2) y transportada a la luz del canalículo biliar (3)



## Bilirrubina sérica

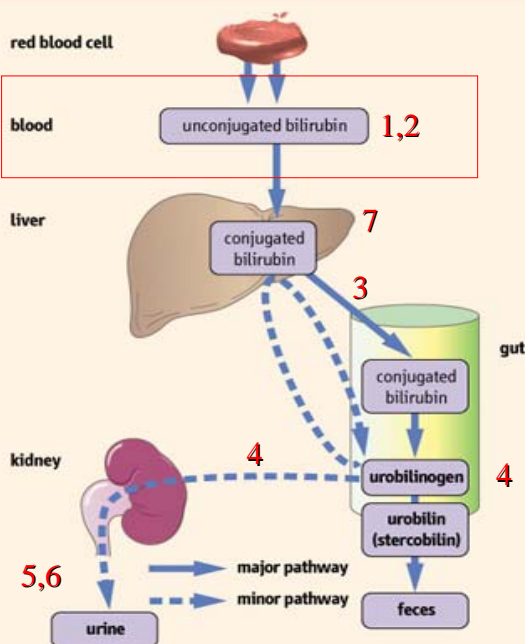
- ❖ **Bilirrubina no conjugada (indirecta).** Es la resultante de degradación del hemo por macrófagos del sistema retículo-endotelial (bazo). Migra asociada a la albúmina. Es captada por el hígado en donde se conjugua. Está aumentada en enfermedades hemolíticas y en enfermedades del metabolismo de la bilirrubina (Crigler-Najjar). Los valores séricos normales oscilan entre 0-0.8 mg/dl (hasta 15  $\mu\text{mol/L}$ ).
- ❖ **Bilirrubina conjugada (directa).** La bilirrubina se conjugua con 2 moléculas de ácido glucurónico. Se elimina activamente por la bilis. En plasma los valores son muy bajos 0-0.03 mg/dl ( $<1 \mu\text{mol/L}$ ), pero aumenta considerablemente en las colestasis intra y extrahepáticas.
- ❖ **Por lo general,** es suficiente con determinar la bilirrubina total sérica, que no debe superar 1 mg/dl (17  $\mu\text{mol/L}$ ), y de la que un 5% está conjugada.

## Urobilinógeno y Urobilina



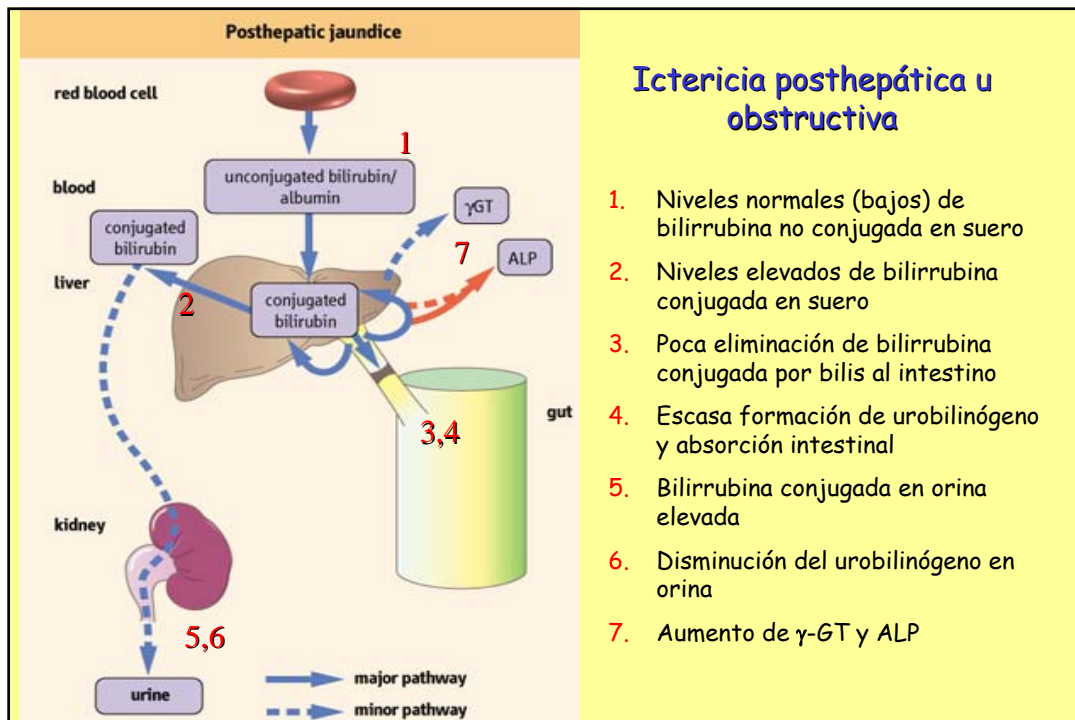
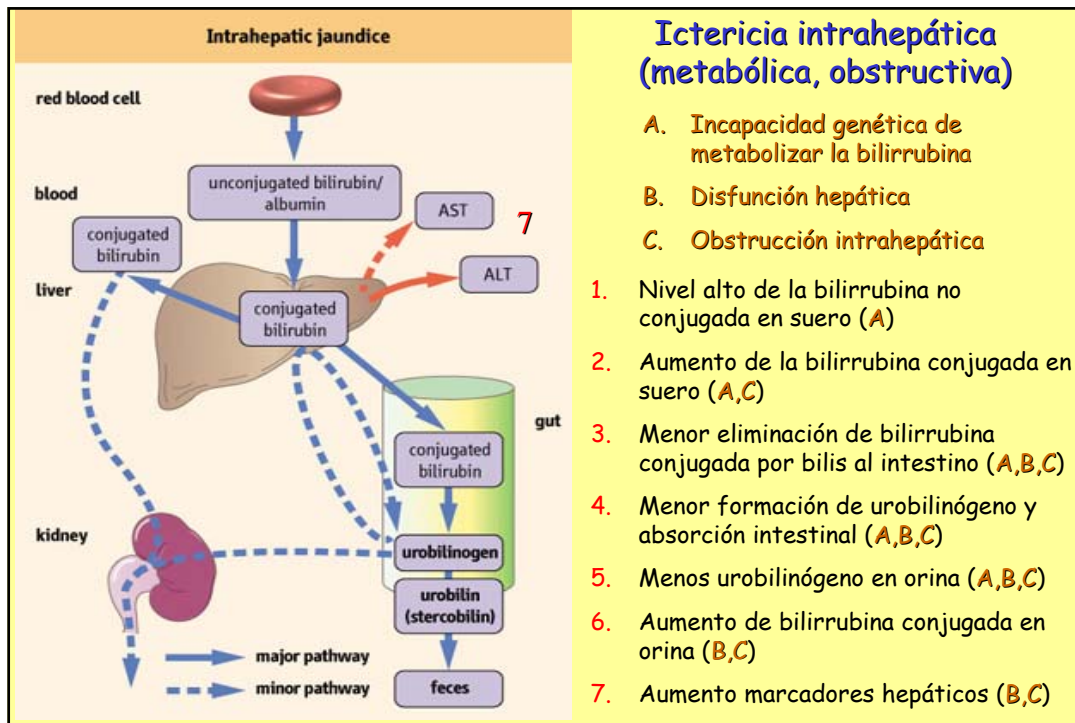
- ❖ La bilirrubina conjugada se elimina por bilis y pasa al intestino en donde es degradada por las bacterias intestinales a urobilinógeno, que en parte se oxida a urobilina.
- ❖ El urobilinógeno y la urobilina parcialmente se absorben, pasan a la circulación general, y se eliminan por vía renal.
- ❖ En el adulto sano la eliminación diaria de urobilinógeno por orina es <5mg/día. Se incrementa en enfermedades con un catabolismo alto de la hemoglobina (anemia falciforme, talasemias, anemia hemolítica).
- ❖ El urobilinógeno y urobilina no absorbidos se convierten en estercobilina, pigmento que confiere a las heces su color característico

### Prehepatic (hemolytic) jaundice



### Ictericia pre-hepática

1. Aumento de la bilirrubina no conjugada en suero
2. Niveles muy bajos de bilirrubina conjugada en suero
3. Eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
4. Formación de urobilinógeno y absorción intestinal
5. Elevación del urobilinógeno en orina
6. Ausencia de bilirrubina conjugada en orina
7. No hay elevación de marcadores hepáticos

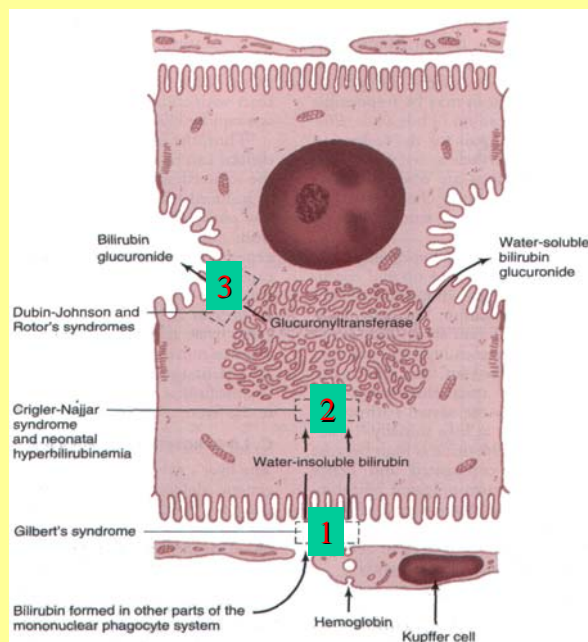




## Clasificación de las colestasis y ejemplos clínicos

Type	Cause	Clinical example	Frequency
<b>Pre-hepática</b>	hemolysis	autoimmune abnormal hemoglobin	uncommon depends on region
<b>Intrahepática</b>	infection	hepatitis A, B, C	common/very common
	chemical/drug	acetaminophen alcohol	common common
	genetic errors: bilirubin metabolism	Gilbert's syndrome Crigler-Najjar syndrome Dubin-Johnson syndrome Rotor's syndrome	1 in 20 very rare very rare very rare
	genetic errors: specific proteins	Wilson's disease $\alpha_1$ antitrypsin	1 in 200 000 1 in 1000 with genotype
	autoimmune	chronic active hepatitis	uncommon/ rare
	neonatal	physiologic	very common
	intrahepatic bile ducts	drugs primary biliary cirrhosis cholangitis	common uncommon common
<b>Extrahepática</b>	extrahepatic bile ducts	gall stones pancreatic tumor cholangiocarcinoma	very common uncommon rare

### Colestasis intrahepática: posible causas de alteración del metabolismo bilirrubina



1. Síndrome de Gilbert
2. Síndrome de Crigler Najjar
3. Síndrome de Dubin-Johnson

## Analítica diferencial de las colestasis

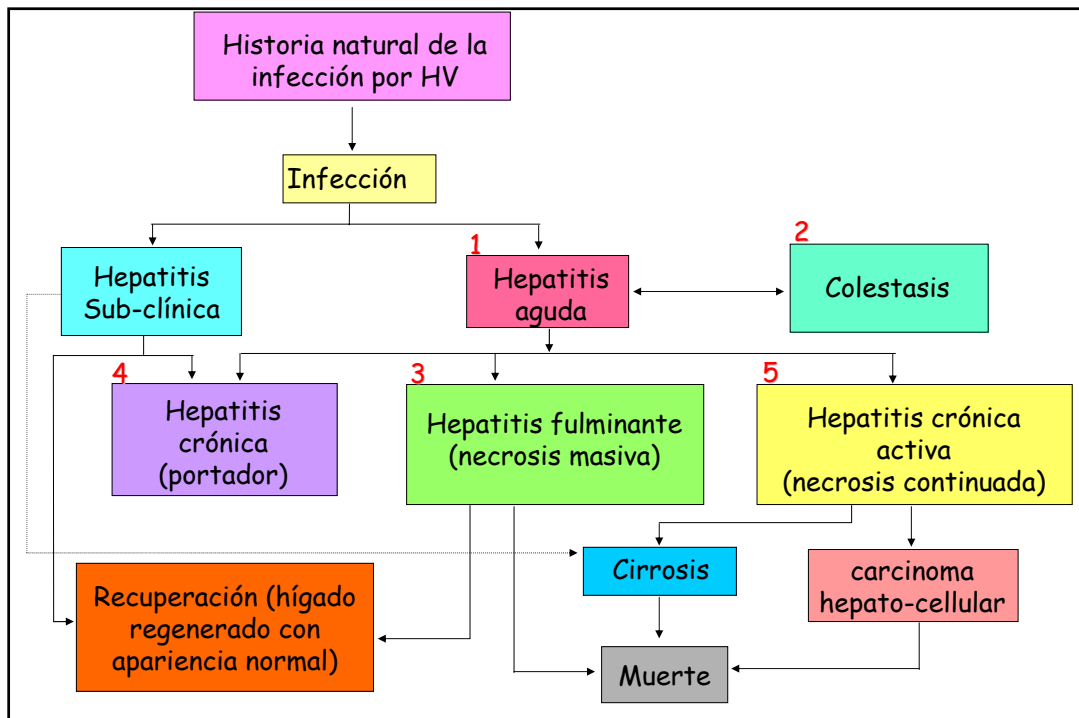
		Suero					Heces	Orina	
	Tipo	Bilirrubina (ind.)	Bilirrubina (dir)	AP	ALT/AST	Colesterol	Color	Bilirrubina conjugada	Urobilinógeno
Pre hepática	Hemolítica	↑↑	N	N	N	N	N	-	↑
Hepato-celular	Captación (Gilbert)	↑	↓	N	N	N	N	-	-/↓
	Conjugación (Crigler-Najjar)	↑	↓	N	N	N	N	-	-/↓
	Excreción (Dubin-Johnson)	N	N	N	N	N	N	↑	N
	Daño hepatocelular	↑	↑	N/↑	↑↑	N	N	↑	↑
Obstruc-tiva	Colestasis intrahepática	N	↑	N	N	N/↑	claras	↑	↓
	Colestasis extrahepática	N	↑↑	↑↑	-/↑	↑	claras	↑	↓

## Pruebas funcionales hepáticas

- ❖ **Test de bromosulfaleína.** Administración I.V. de 5 mg/Kg del colorante y medida del aclaramiento hepático. Útil para el diagnóstico de la enfermedad de Dubin-Johnson (incapacidad de transporte de bilirrubina conjugada por el canalículo biliar).
- ❖ **Test de indocianina.** El colorante se elimina sin ser conjugado. Medida del flujo sanguíneo través del hígado.
- ❖ **Test de galactosa.** Tras la administración I.V. (350 mg/Kg) se determina su aclaramiento. Los resultados son normales en la colestasis (intra y extra hepática), pero disminuyen en la insuficiencia hepatocelular.

## Patología hepática más frecuente y marcadores analíticos

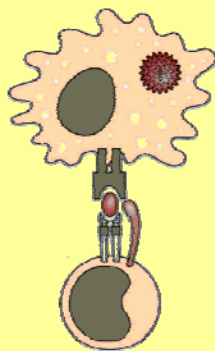
1. *Hepatitis viral aguda.* Hepatitis A, B y C
2. *Hepatitis crónica.* Crónica activa, crónica persistente
3. *Hepatitis tóxica.* Hepatitis alcohólica, iatrogénica
4. *Cirrosis hepática.*
5. *Hepatitis autoinmune*
6. *Carcinoma hepatocelular.*



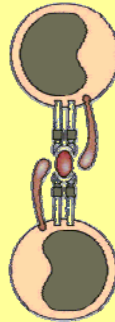
## Hepatitis viral aguda

- ❖ Los hallazgos más frecuentes son los asociados a alteraciones de la membrana de los hepatocitos (elevación de ALT y AST, hasta 10x; ALT>AST)
- ❖ Puede superponer se un cuadro colestásico (elevación de bilirrubina conjugada hasta 20mg/ml, coluria, descenso del urobilinógeno, heces blanquecinas, esteatorrea)
- ❖ El cuadro es similar en la fase aguda de las hepatitis virales, sean por virus A, B o C. Pueden presentarse hepatitis causadas por otros virus (citomegalovirus, mononucleosis infecciosa). La B es la más propensa a causar hepatitis fulminantes. La C es de curso menos agresivo
- ❖ El diagnóstico definitivo se hace a través de marcadores virales (PCR) y/o anticuerpos. Por lo general aparece en suero primero el antígeno, seguido de anti HB<sub>c</sub>, y anti HB<sub>s</sub>

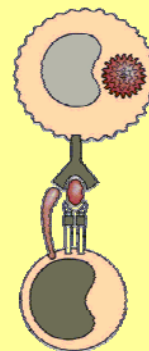
## Respuesta del sistema inmune frente a una infección por HV



Una célula presentadora de antígeno, presenta los antígenos virales a una TH1, asociado a MHC-II



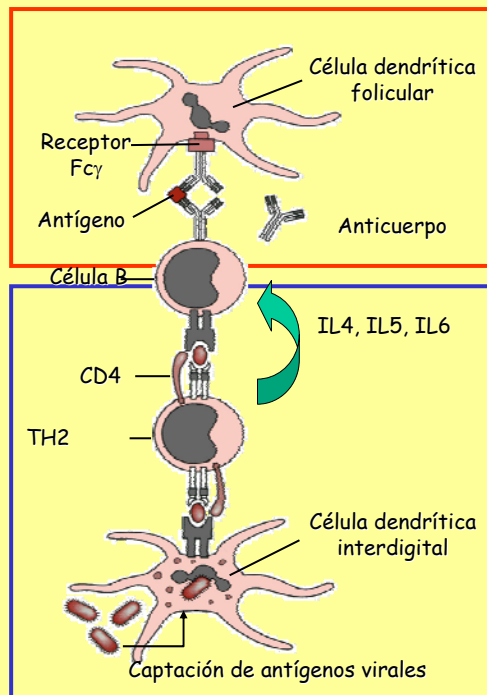
La célula TH1 estimula (IFN $\gamma$ , IL2) la proliferación de Tc que reconocen también al antígeno viral



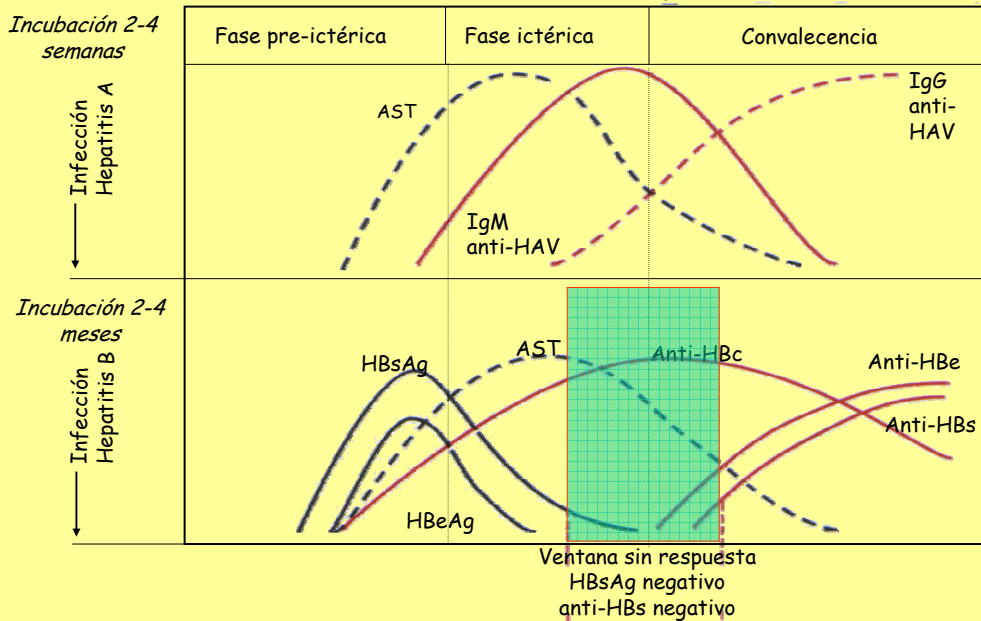
La célula Tc destruye a otras células diana infectadas por el virus, y que expresan antígenos virales asociados a MHC-I

A su vez, hay dos mecanismos por los que se instaura una respuesta humoral, con la estimulación de células B para producir anticuerpos:

1. Existencia de células Th2, previamente estimuladas por células presentadoras de antígeno, que a su vez estimulan a células B que presentan el antígeno viral
2. Estimulación de una célula B por una célula dendrítica que reconoce al antígeno



### Seroconversión en la hepatitis B



## Hepatitis crónica

- ❖ El hallazgo de elevaciones moderadas pero persistentes de transaminasas es sugerente de un proceso crónico.
- ❖ La **hepatitis crónica persistente**, es una situación en la que se detectan hasta 3x los niveles normales de AST y ALT, sin cambios significativos con el tiempo, y sin otros signos o síntomas clínicos reseñables. La ictericia es muy infrecuente.
- ❖ La **hepatitis crónica activa**, describe una situación en la que se manifiestan de manera episódica periodos de destrucción hepatocelular, intercalados con periodos de remisión. Con frecuencia se asocia a una cronificación de las hepatitis B y C, aunque puede tener también un componente autoinmune. Una elevación de las IgG (con frecuencia con autoanticuerpos), junto con elevaciones AST>ALT es característica.

## Hepatitis tóxica. Hepatitis alcohólica

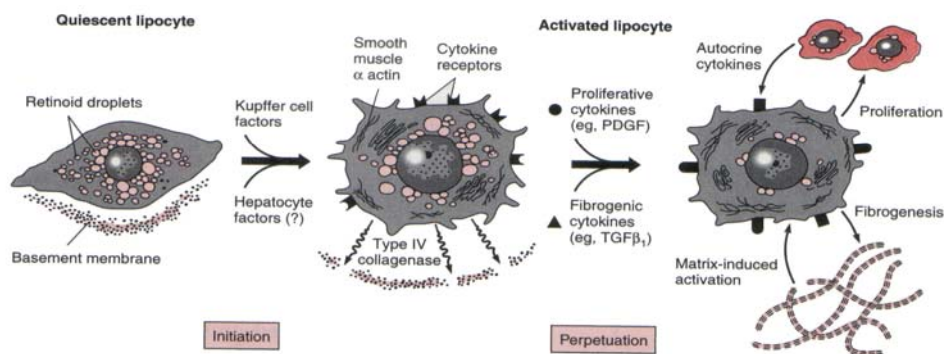
- ❖ La hepatitis tóxica medicamentosa se presenta bajo formas que van desde la citotóxica pura (elevación de transaminasas), colestásica pura (elevación de bilirrubina, AP,  $\gamma$ -GT), a la mixta.
- ❖ La causa de la lesión puede ser el propio fármaco (o uno de sus metabolitos), en cuyo caso predomina la lesión hepatocelular (hepatotoxicidad intrínseca). En ocasiones se trata de una reacción idiosincrásica con base inmunológica.
- ❖ La hepatitis alcohólica se presenta en consumidores frecuentes de cantidades elevadas de alcohol.
- ❖ Ciertas características (elevación de transaminasas y de bilirrubina directa) recuerdan las hepatitis virales. Sin embargo dichas elevaciones son menores que en el caso de la enfermedad viral. Con mucha frecuencia hay elevaciones significativas de  $\gamma$ -GT.

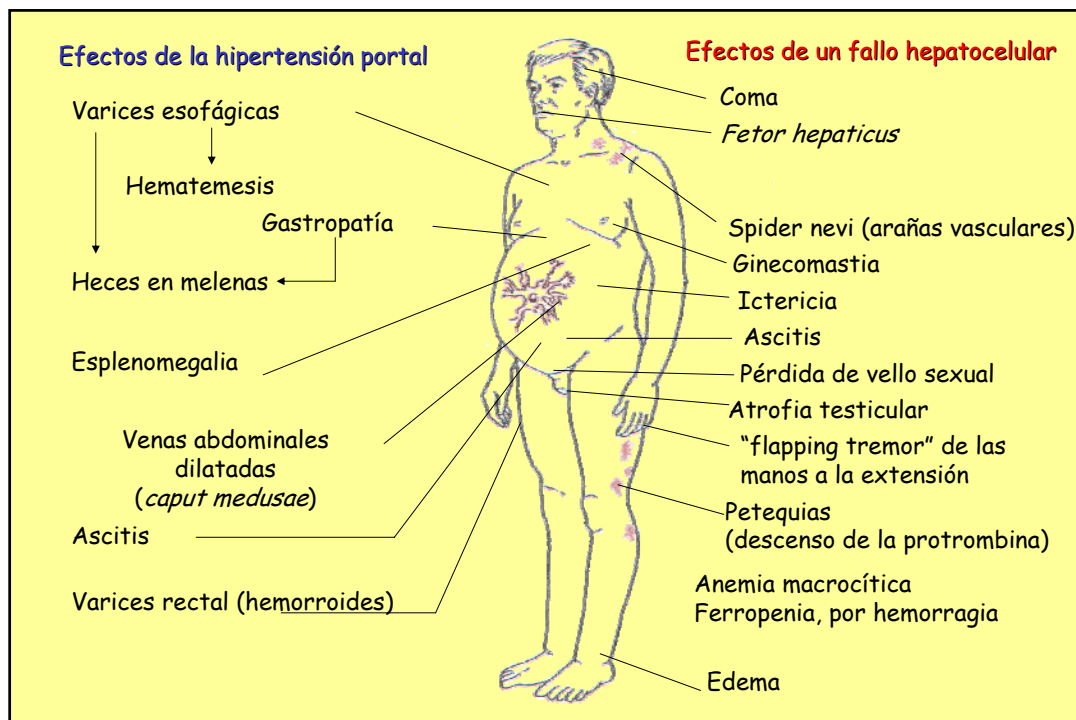


## Cirrosis hepática

- ❖ La cirrosis es el estadio final de un proceso de fibrosis hepática desencadenada como respuesta a reacción inflamatoria del hígado sostenida. Distintas patologías pueden llevar a una cirrosis hepática: hepatitis crónica activa, enfermedad alcohólica, enfermedad autoinmune.
- ❖ Las células de Ito se diferencian a miofibroblastos y producen colágeno con el ánimo de reparar la necrosis hepatocelular. El depósito de colágeno altera la arquitectura celular y la hidrodinámica de la sangre a través del hígado.
- ❖ El resultado es una mayor resistencia al avance de la sangre portal y un aumento de la presión portal, que trae como consecuencia un reflujo sanguíneo, aumento de los vasos (varices) y ascitis. Cuando el parénquima hepático es mínimo hay también hipoalbuminemia y edema periférico.
- ❖ En las fases iniciales puede no observarse alteraciones bioquímicas (AST moderada). En las fases avanzadas, con la reducción del parénquima hay hipoalbuminemia y aumento del tiempo de protrombina

## Estimulación de la fibrogénesis hepática

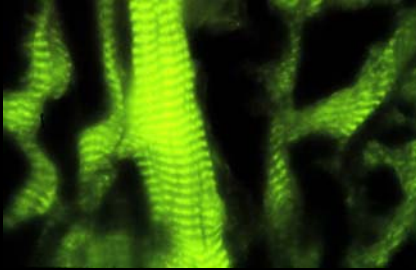




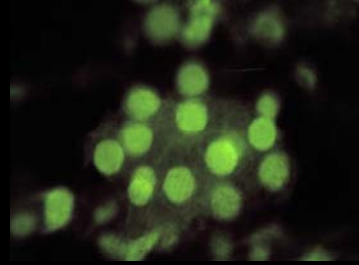
## Hepatitis autoinmune

- ❖ Muchos procesos autoinmunes se asocian a un aumento de la fracción  $\gamma$ -globulinas.
- ❖ En las hepatitis crónicas autoinmune hay un aumento de IgG y de IgM.
- ❖ En la cirrosis biliar primaria predomina el aumento de las IgM.
- ❖ En la hepatitis crónica autoinmune predominan los anticuerpos antinucleares y en menor cantidad los anti-músculo liso y anti-microsomales
- ❖ En cirrosis biliar primaria hay claramente una aumento de los anticuerpos anti-mitocondriales.

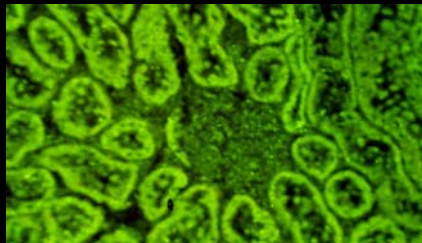
## Anticuerpos en la enfermedad hepática autoinmune



Anticuerpos anti-músculo liso



Anticuerpos anti-nucleares



Anticuerpos anti-mitocondriales

## $\alpha$ -Fetoproteína

- ❖ Glicoproteína cuya expresión máxima se observa en fetos de 7 a 9 semanas.
- ❖ Aparece también de manera habitual en el suero de la mujer embarazada.
- ❖ Los valores normales en el ser humano (mujeres no embarazadas) es  $<15$  ng/mL.
- ❖ Útil en el diagnóstico precoz del carcinoma primario de hígado y su evolución.
- ❖ Aparece elevado también en otras patologías (cánceres testiculares y de ovario), y cánceres muy indiferenciados del tubo digestivo.
- ❖ En el embarazo es indicativo de malformaciones del tubo neural (anencefalia, mielomeningocele, espina bífida).