



SECCION ARTICULO ORIGINALES
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 7 Vol 2 No. 9(Pags. 27 - 37)

IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN DE ÁCIDOS BILIARES SÉRICOS EN ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

Martha Guerra López¹ Martha Alvarado Gamboa²

Grupo de investigación: Clínico-Genético-Molecular en Dislipoproteinemias Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: Jun 20-07 Enviado a evaluar: Jun 25-07 Aceptado: Nov 30-07

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue evaluar el comportamiento de los ácidos biliares séricos en la enfermedad hepatobiliar y su potencial utilidad para el diagnóstico diferencial de la colestasis (intrahepática y extrahepática). Para ello, se valoraron ácidos biliares séricos, bilirrubinas, aminotransferasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamiltranspeptidasa (GGT), colesterol total (Col T), proteínas totales y albúmina, en 100 pacientes diagnosticados clínica y patológicamente con colestasis. Paralelamente se evaluaron los parámetros anotados anteriormente en 100 individuos saludables. Las características clínicas de los pacientes permitieron clasificarlos en dos grupos. El I incluyó los diagnosticados con colestasis intrahepática y el II con colestasis extrahepática. Los primeros exhibieron aumentos marcados de ácidos biliares séricos, de bilirrubinas, de FA, de AST, de ALT y de GGT. En los que conformaron el grupo II se observó aumento ligero de los ácidos biliares, bilirrubinas, AST y ALT; la FA y la GGT presentaron incremento marcado. Los dos grupos mostraron las proteínas totales y el colesterol normales; en contraste, la albúmina reveló descenso. Se observó diferencia estadística significativa en las concentraciones de ácidos biliares séricos de los grupos en estudio (sanos vs colestasis; colestasis intrahepática vs. colestasis extrahepática).

Palabras clave: Enfermedad hepatobiliar, colestasis, ácidos biliares, perfil hepático.

1 Magíster en Bioquímica Clínica. Directora Especialización Bioquímica Clínica-Pontificia Universidad Javeriana Departamento de Bioquímica y Nutrición. Bioquímica Clínica Grupo de investigación: Clínico-Genético-Molecular en Dislipoproteinemias Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. mguerra@javeriana.edu.co

2 Magíster en Sistemas Docente-Pontificia Universidad Javeriana Grupo de investigación: Clínico-Genético-Molecular en Dislipoproteinemias

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the behavior of serum bile acids in hepatobiliary disease and the potential usefulness for the differential diagnosis of cholestasis (intrahepatic and extrahepatic). were valued serum bile acids, bi-lirrubinas, aminotransferases (AST and ALT), alkaline phosphatase (FA), glutamiltranspeptidase gamma (GGT), total cholesterol (T Col), total protein and albumin in 100 patients diagnosed by clinical and pathologically with cholestasis. We also evaluate the parameters listed above in 100 healthy individuals. Because the clinical characteristics of patients, they weren classified into two groups. Group 1 included individuals diagnosed with intrahepatic cholestasis and group II with extrahepatic cholestasis. The first exhibited marked increases in serum bile acids, bilirubin, FMD, AST, ALT and GGT. In group II showed slight increase in bile acids, bilirubin, AST and ALT, GGT and the FA showed marked increases. Both groups showed the total normal protein and cholesterol , in contrast, showed decreased albumin. Statistically significant differences were observed in concentrations of serum bile acids in the study group (healthy vs colestasis; vs intrahepatic cholestasis, Extrahepatic cholestasis).

Key words: Hepatobiliary disease, cholestasis, bile acids hepatic profile

INTRODUCCION

En nuestro medio, las enfermedades hepatobiliares, son una de las disfunciones más comunes y en numerosas veces, de elevado índice de morbimortalidad. Dentro de ellas, ocupa papel relevante la colestasis. ⁽¹⁾

La colestasis (del griego, cole: bilis y estasis: permanecer) se define fisiológicamente como el proceso en el que existe disminución o impedimento del flujo de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno y evidencia histológica de depósito de pigmentos

biliares en los hepatocitos y conductos biliares.

Se origina tanto en los hepatocitos, donde se produce la glucoronoconjugación, como en los conductos biliares intrahepáticos mayores; en contraste, en la colestasis extrahepática existe obstrucción mecánica en el colédoco. Por ello, cualquiera sea su causa, se asocia a elevación de las concentraciones séricas de compuestos que habitualmente son eliminados en la bilis (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, etc.), como también, de las enzimas fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamiltranspeptidasa (GGT). ⁽²⁾

Los mecanismos inductores de la colestasis

son complejos. Los factores contribuyentes pueden incluir la interferencia con las enzimas hidroxilantes microsómicas, que conduce a la formación de ácidos biliares poco solubles; disfunción de la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa, que al disminuir el transporte de energía, altera el funcionamiento de los transportadores que son imprescindibles para el flujo en el canalículo biliar; variación de la composición y la fluidez de los lípidos de membrana (proteínas y transportadores intramembranales); interferencia con la función de los microfilamentos y microtúbulos, encargados del transporte de sustancias hacia el canalículo biliar; y aumento de la resorción de componentes de la bilis en los canalículos.⁽³⁾

La captación y excreción hepática de sales biliares y de aniones orgánicos están mediadas por proteínas transportadoras específicas, localizadas en las membranas basolateral y canalicular de los hepatocitos. Algunos sistemas de transporte hepatobiliar han sido identificados y clonados en los últimos años mediante el análisis biológico y molecular en la colestasis experimental y en las enfermedades colestásicas del humano.⁽⁴⁾

En la actualidad, existen evidencias que sugieren que la disminución o ausencia de la expresión de estos sistemas transportadores (por ejemplo, PFIC: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis; BSEP: Bile Salt Export Pump)⁽⁵⁾, pueden inducir alteraciones en la función transportadora, ocasionando hiperbilirrubinemia y colestasis hereditarias por defectos genéticos.^(6, 7, 8)

Considerando el número y la complejidad de las funciones realizadas por el hígado, no debe sorprender que no exista una prueba única confiable para valorar su funcionalidad, debido a que la sensibilidad y la especificidad son limitadas.

Ésta debe ser evaluada mediante exámenes y

marcadores de enfermedad hepatobiliar que el médico suma a la información clínica y al examen de su paciente.

A través del tiempo, se han propuesto numerosas pruebas para evaluar las funciones del hígado: la mayoría de ellas han sido abandonadas o son poco utilizadas al no satisfacer las expectativas.

Algunas, identifican enzimas y otras sustancias liberadas a la sangre como resultado de la lesión a las células hepáticas, pero no son determinantes definitivas del funcionamiento hepático. Otros marcadores de enfermedad hepatobiliar proveen amplia e indirecta información del funcionamiento hepático.

Una selección adecuada y cuidadosa de pruebas apropiadas, acrecentará la exactitud diagnóstica de enfermedades hepatobiliares, pues en un momento dado, no todas las funciones específicas estarán alteradas simultáneamente o su recuperación no ocurre al mismo tiempo.⁽⁹⁾

La medición de las bilirrubinas, la fosfatasa alcalina (FA) y el colesterol, pueden indicar habitualmente, la existencia de colestasis.

Los pacientes con colestasis intrahepática y extrahepática exhiben similitud en los resultados de las pruebas bioquímicas utilizadas habitualmente en su evaluación; existe elevación de la bilirrubina conjugada, de la FA, de AST y de ALT. En forma similar, la anormalidad de la albúmina y de algunos factores de coagulación, pueden reflejar alteraciones, aunque no exclusivas, de la capacidad del hígado para sintetizar proteínas.

En la extrahepática, el patrón típicamente observado es incremento significativo de las enzimas canaliculares FA y GGT. Desafortunadamente, los signos habituales de enfermedad hepática (por ejemplo, anorexia,

letargia, depresión, vómitos intermitentes, pérdida de peso) también se observan frecuentemente en otras condiciones.

Además, al valorar la imagen histológica del hígado, también muestra dificultad para diferenciarlas debido a que en ambas, se observa acumulación del pigmento biliar en las células hepáticas, de Kupffer y en canalículos biliares.

Las modificaciones en estos últimos, están representadas en disminución en el número, dilatación, engrosamiento y distorsión de sus microvellosidades, vacuolización del aparato de Golgi, aumento en el número de lisosomas y deformación de las mitocondrias de las células de los canalículos. ⁽¹⁰⁾

En los últimos años, el estudio de los ácidos biliares ha adquirido notabilidad. El conocimiento de su metabolismo, el papel central del hígado en su síntesis y en su biotransformación, han sido demostrados adecuadamente. En la actualidad, se utilizan en el tratamiento de algunas enfermedades gastroentéricas; sin embargo, paradójicamente, no es reconocida la utilidad de su valoración como marcador bioquímico en la patología hepática. Se ha señalado la utilidad de conocer la concentración de ácidos biliares séricos totales, puesto que podrían ser significativos en disfunciones hepáticas y de vías biliares.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la importancia de los ácidos biliares séricos como posible parámetro que permitiera establecer diferencias entre las colestasis. Para ello, paralelamente se valoraron los parámetros habitualmente utilizados como marcadores de la función hepática.

MATERIALES Y METODOS

La muestra estuvo constituida por 200 individuos de la ciudad de Bogotá, D.C. Colombia, con edades comprendidas entre 40 y 80 años. Se utilizó el muestreo estratificado, en donde los estratos correspondían a las condiciones de los pacientes: 1. Pacientes con enfermedad hepatobiliar (n: 100) y 2. Sujetos aparentemente saludables (n: 100), seleccionados respectivamente, en los servicios de Medicina Interna y Consulta Externa del Hospital Universitario La Samaritana (previa aprobación del Comité de Bioética), para lo cual se aplicó una encuesta a cada individuo, en donde se indagó acerca de los antecedentes médicos, personales y familiares; se les comunicó las características e importancia del estudio y se obtuvo su consentimiento por escrito, el cual, sigue las directrices establecidas por la legislación colombiana. ⁽¹¹⁾

La selección buscó una distribución homogénea de pacientes con condiciones socioeconómicas similares y se excluyeron aquellos individuos con patologías diferentes a la enfermedad hepatobiliar. Los pacientes que conformaron el grupo 1 se subagruparon de acuerdo al diagnóstico en: I. Colestasis intrahepática (n: 50) y II. Colestasis extrahepática (n: 50).

Las condiciones preanalíticas fueron las recomendadas mundialmente para este tipo de determinaciones. La muestra se obtuvo mediante venopunción directa del pliegue del codo con agujas múltiples estando el paciente con un ayuno de 12-14 horas (entre las 7:00 y 9:00 h), sin dieta previa, utilizando tubos secos con activador del coágulo y gel separador del suero (Vacutainer®), se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos dentro de la hora posterior a su extracción y se realizaron inmediatamente las mediciones de los analitos en estudio.

Los métodos fueron: ácidos biliares;⁽¹²⁾ bilirrubinas (Jendrassik y Grof); proteínas totales (Del Biuret); albúmina (Dumas, Watson y Biggs); colesterol (Allain);⁽¹³⁾ aminotransferasas (AST y ALT) (Reitman y Frankel); fosfatasa alcalina (FA) (Bessey, Lowry y Brock); gama glutarilaminotranspeptidasa (GGT) (Kokot).⁽¹⁴⁾ Las concentraciones séricas de bilirrubina total y directa, proteínas totales y albúmina se realizaron mediante técnicas colorimétricas de punto final; los ácidos biliares y el colesterol con ensayos enzimáticos-colorimétricos. Las actividades de las enzimas (AST, ALT, FA, GGT) por métodos cinéticos ultravioletas.

El análisis estadístico de la información se realizó usando la prueba t de Student para dos muestras suponiendo varianzas desiguales en el caso de la comparación de los grupos de estudio y control.

Teniendo en cuenta los tamaños muestrales y aplicando el teorema del límite central, no fue necesario hacer pruebas de normalidad para las poblaciones involucradas en la investigación. Además, cuando se compararon los tres grupos en estudio (controles, colestasis intrahepática y colestasis extrahepática), se utilizó el análisis de varianza de un factor.

Las valoraciones de los analitos en estudio se realizaron en el laboratorio de la Especialización en Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C. Colombia, en el instrumento RA-50 (Siemens).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En 100 pacientes diagnosticados con enfermedad hepatobiliar, se estudió la posible variación en algunos parámetros sanguíneos indicativos de función hepática y se compararon con 100 individuos saludables.

Tabla 1.

Parámetros marcadores de función hepática en pacientes con enfermedad hepatobiliar y controles

Analitos	Controles n: 100		Enfermedad hepatobiliar n: 100	
	X	S	X	S
Ácidos biliares (µmol/L)	3,6	1,8	91,1	23,2
Bilirrubina total (mg/dL)	0,60	0,12	11,9	4,1
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,23	0,08	5,3	2,5
Colesterol (mg/dL)	167	44,2	175	70,1
Proteínas totales (g/dL)	7,6	0,64	6,1	0,8
Albúmina (g/dL)	4,1	0,45	3,1	0,07
AST (U/L)	15,8	4,8	131,5	67,2
ALT (U/L)	17,6	3,6	202,2	80,2
FAL (U/L)	55,8	10,4	173,1	71,1
γ-GT (U/L)	20,3	6,2	190,2	64,2

Los promedios y la desviación estándar de los ácidos biliares (µmol/L), bilirrubinas (total y directa), colesterol (mg/dL), proteínas totales, albúmina (g/dL), AST, ALT, FA, GGT (U/L) se muestran en la Tabla 1. Se pudo constatar concentraciones de ácidos biliares significativamente superiores al confrontarlos con las de los controles; además, incrementos significativos de las bilirrubinas, AST, ALT, FA, GGT ($p < 0,05$) siendo estadísticamente significativos. En contraste, la albúmina fue significativamente baja en los pacientes con enfermedad hepatobiliar en relación a los controles ($p < 0,05$). Al comparar las concentraciones de proteínas totales y de colesterol intergrupos, no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$).

Las características clínicas de los pacientes diagnosticados con enfermedad hepatobiliar permitieron clasificarlos en dos grupos: El I incluyó los calificados con colestasis intrahepática y el II los diagnosticados con colestasis extrahepática.

Los pacientes del grupo I se caracterizaron por exhibir prurito, incremento marcado de los ácidos biliares, de las bilirrubinas, de AST y ALT, al compararlos con los pacientes del grupo II y los controles ($p < 0,05$).

También se observó en estos pacientes la albúmina disminuida. Así mismo, se encontró que tanto el colesterol como las proteínas totales, estaban dentro de las cifras referenciadas y no se observaron diferencias significativas con el grupo II y con los controles ($p > 0,05$). Por otra parte, el suero exhibió tinte icterico.

El grupo II incluyó los diagnosticados con colestasis extrahepática. Éstos exhibieron concentraciones plasmáticas ligeramente aumentadas de ácidos biliares, de bilirrubinas, de AST y ALT, al compararlos con los pacientes del grupo I y diferencias significativas en las comparaciones con el grupo control ($p < 0,05$).

Los pacientes del grupo II presentaron, además, actividades marcadamente elevadas de FA y GGT, al compararlos con los pacientes del grupo I y los controles ($p < 0,05$).

Las proteínas totales y el colesterol pueden considerarse dentro de la normalidad y la albúmina presentó ligero descenso. Además, el aspecto del suero en los pacientes del grupo II fue normal o ligeramente icterico.

Tabla 2.

Comportamiento de los ácidos biliares séricos, bilirrubinas, colesterol, proteínas totales, albúmina, AST, ALT, FA y GGT en pacientes con colestasis intrahepática, extrahepática y sanos

Analito	Controles	Colestasis intrahepática n: 50	Colestasis extrahepática n: 50
Ácidos biliares ($\mu\text{mol/L}$)	3,6 \pm 1,8	176,3 \pm 90,2	10,1 \pm 3,4
Bilirrubina total (mg/dL)	0,60 \pm 0,12	10,7 \pm 2,5	3,9 \pm 0,9
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,23 \pm 0,08	6,8 \pm 1,5	2,6 \pm 0,9
Colesterol (mg/dL)	167 \pm 44,2	136,5 \pm 75,1	153,5 \pm 50,2
Proteínas totales (g/dL)	7,6 \pm 0,64	6,6 \pm 0,84	6,1 \pm 0,8
Albúmina (g/dL)	4,1 \pm 0,45	2,9 \pm 0,09	3,1 \pm 0,07
AST (U/L)	15,8 \pm 4,8	194,8 \pm 93,2	68,5 \pm 23,1
ALT (U/L)	17,6 \pm 3,6	344,6 \pm 133,1	72,2 \pm 30,2
FAL (U/L)	55,8 \pm 10,4	114,5 \pm 100	141,6 \pm 88,2
γ -GT (U/L)	20,3 \pm 6,2	111,7 \pm 65,1	171,2 \pm 56,1

Si bien se ha propuesto que la acumulación cutánea de ácidos biliares puede ser la causa del prurito observado en pacientes con colestasis intrahepática, sus concentraciones no se correlacionan con la intensidad de éste.

También se ha sugerido que el incremento de los ácidos biliares en el hígado promueve la ruptura de la membrana celular y liberación de componentes pruritogénicos al torrente sanguíneo. A su vez, cada vez existe mayor evidencia del papel de los

opioides endógenos (por ejemplo, encefalinas) en los receptores del cerebro de pacientes colestásicos y en la patogenia del prurito de la colestasis. Además, la serotonina también parece ser un mediador del prurito colestásico, probablemente, modulando la acción opioide central. ^(15, 16)

El hígado es el único órgano responsable del metabolismo, síntesis, conjugación, transporte y excreción de los ácidos biliares. Fundamentalmente, la captación hepática es el principal indicador de la integridad de la circulación enterohepática. Es rotundamente evidente que cualquier lesión hepática compromete a una o más fases del delicado mecanismo de regulación de los ácidos biliares, promoviendo siempre incremento de sus concentraciones séricas.

Las concentraciones significativamente elevadas de ácidos biliares en colestasis intrahepática, fueron ocasionadas posiblemente, por la interrupción del flujo biliar, debido a eventos bioquímicos en el hígado, que obstruyen la secreción de la bilis hacia los conductos biliares. En condiciones fisiológicas, la etapa limitante de la secreción biliar es el transporte canalicular de ácidos biliares. El transportador es una proteína identificada con nombres diferentes: Bile Salt Export Pump (BSEP), Sister P-glycoprotein (SPGP), ATP Binding Cassette Sub-family B11 (ABCB11). Este transporte es estimulado por ATP. ⁽¹⁷⁾

Al existir suspensión del flujo biliar, los principales constituyentes de la bilis, los ácidos biliares, regurgitan desde los canalículos hacia los espacios intercelulares de Disse, promoviéndose desviación hacia el sistema porta, contribuyendo al incremento de sus concentraciones plasmáticas por reducción del parénquima hepático. El mecanismo posible es la pérdida eficiente de la capacidad de captación de los ácidos biliares por la célula hepática para su pronta secreción en los

canalículos biliares, generada por la lesión o por la inflamación de la membrana que los recubre.

⁽¹⁸⁾

Así, cuando existe interrupción de la circulación enterohepática, la enzima responsable de la degradación del colesterol (7 α -hidroxilasa) aumenta de cinco a diez veces, incrementándose la eliminación del colesterol en forma de ácidos biliares. Si su única función fuese facilitar la absorción de grasas, tendría solo significación nutricional. Pero la importancia de los ácidos biliares en gastroenterología clínica es mucho mayor. Son productos hidrosolubles que permiten la eliminación del colesterol mediante la formación de micelas mixtas con fosfolípidos en la bilis; en consecuencia, el metabolismo de los ácidos biliares está íntimamente acoplado con el del colesterol; una deficiencia de ellos, tendría severas consecuencias metabólicas. ⁽¹⁹⁾

Cuando el equilibrio entre la absorción y la captación de ácidos biliares se deteriora, se genera saturación hepática que conlleva a sus incrementos en la circulación. Partiendo del hecho de que su concentración sérica representa el balance entre la absorción intestinal y la captación hepática, es permisible especular que su concentración en sangre periférica es directamente proporcional a la carga que es presentada al hígado. Los ácidos biliares son indetectables en orina de individuos saludables; la razón de ello, es la cantidad pequeña que es filtrada por el glomérulo, la resorción tubular renal activa, la eficiente captación hepática y la sustancial unión a la albúmina. ⁽²⁰⁾

Cuando se interrumpe la circulación enterohepática por desviación externa al hígado, la síntesis de ácidos biliares aumenta. El incremento ligero detectado en los pacientes integrantes del grupo II, posiblemente, se debió a que la conjugación, captación y secreción de los ácidos biliares por parte de la célula hepática

no está alterada; sin embargo, la circulación enterohepática de los elementos metabólicos exhibe alteraciones leves que se manifiestan por ligero aumento en la síntesis de ellos. Por ello, se puede concluir que la valoración de ácidos biliares, permite la diferenciación clara de los dos tipos de colestasis.⁽²¹⁾

En la colestasis, los parámetros de función hepática, bilirrubinas, aminotransferasas (AST y ALT), FA y GGT están elevados de manera variable e inespecífica.⁽²²⁾

Los efectos fisiopatológicos de la colestasis reflejan la acumulación de los constituyentes biliares (en mayor proporción bilirrubina, sales biliares y lípidos) hacia la circulación sistémica, además de la insuficiencia de su ingreso al intestino para ser excretados. La retención de bilirrubina ocasiona hiperbilirrubinemia mixta con bilirrubinuria; no obstante, en ocasiones las heces pueden ser acólicas, debido a carencia de bilirrubina en el intestino.

El incremento en la concentración sérica de la bilirrubina puede deberse a un exceso en su producción o a una deficiencia en su eliminación (obstrucción de los conductos biliares o inflamación hepática). En colestasis, independientemente de la causa (intra o extrahepática) el hígado continúa generando bilirrubina, por lo que se desviará hacia la sangre. Por ello, la concentración de bilirrubina puede ser buen indicador de la severidad de la colestasis, pero no de su causa inductora.⁽²³⁾

El aumento de las concentraciones de bilirrubina, especialmente a expensas de la fracción conjugada, es consecuencia de la obstrucción del flujo biliar que conlleva a regurgitarse hacia la circulación general y son altamente específicos para disfunción hepatocelular, colestasis intrahepática u obstrucción biliar extrahepática. Hay que

enfaticar que, el incremento de la bilirrubina se debe solo a un defecto excretor alterado a nivel hepático. La concentración de ácidos biliares séricos es mejor indicador de la función de transporte hepático que la de bilirrubina.^(24, 25, 26)

Las aminotransferasas (AST y ALT) constituyen excelente marcador de lesión hepatocelular. Participan en la gluconeogénesis al catalizar la transferencia reversible de grupos amino del ácido aspártico o alanina hacia el grupo alfa-ceto del ácido cetoglutarico para originar ácido oxalacético y pirúvico respectivamente, aportando una fuente de nitrógeno para el ciclo de la urea.

La aspartato aminotransferasa (AST: EC 2.6.1.1) es una enzima bilocular localizada en el citoplasma y en la mitocondria celular. Se encuentra en concentraciones altas en el músculo cardíaco, las células hepáticas y del músculo esquelético y en menor proporción, en otros tejidos. Aunque su elevación sérica no es específica de la enfermedad hepática, se usa primordialmente para diagnosticar y controlar el curso de esta condición, en combinación con otras enzimas como la ALT, FA y las bilirrubinas.

La alanina aminotransferasa (ALT: EC 2.6.1.2) se halla en el citoplasma de los hepatocitos y en menor proporción en los riñones, corazón y músculos. Puede elevarse en condiciones de lesión o necrosis celular, asociada con el aumento de la permeabilidad de la membrana celular.⁽²⁷⁾

La AST y ALT son marcadoras de citólisis. Se liberan a la circulación como resultado de lesión o apoptosis hepatocelular (fundamentalmente la ALT). Pueden ocurrir elevaciones en procesos inflamatorios y en necrosis de las células hepáticas, reveladoras del daño hepatocelular; por tanto, existe incremento en mayor o menor magnitud, en cualquier enfermedad que conlleve al deterioro de la célula hepática (colestasis

intrahepática); no obstante, los niveles absolutos no se correlacionan suficientemente con el grado ni con la severidad de la lesión. Las actividades de las aminotransferasas se hallaron elevadas (en menor grado la AST).⁽²⁸⁾

La fosfatasa alcalina (FA: EC. 3.1.3.1) está involucrada en el transporte de analitos a través de las membranas celulares. Hidroliza enlaces éster de fosfatos orgánicos en medio alcalino, originando un radical orgánico y fosfato inorgánico. Se encuentra en orden decreciente de abundancia, en placenta, mucosa ileal, riñón, hueso e hígado. Se localiza tanto en la membrana canalicular del hepatocito, como en la superficie de las células de los conductos biliares (parte canicular y luminal).

Aumenta notablemente en aquellas condiciones en que se dificulte la formación de bilis (colestasis), y en menor medida, en la enfermedad hepatocelular (por ejemplo, diversas formas de hepatitis, cirrosis, trastornos infiltrativos). Las actividades se elevan en colestasis, sea por causas intrahepáticas (cirrosis biliar primaria, hepatopatía inducida por fármacos, rechazo de trasplante hepático), por enfermedad injerto contra huésped o por causas extrahepáticas (obstrucción del conducto biliar por estenosis, cálculo o tumor); sin embargo, en estas últimas, las actividades son superiores.

Se considera que al existir colestasis de cualquier tipo, el flujo biliar disminuye con regurgitación de la enzima hacia el plasma. El aumento de su actividad se correlaciona con situaciones de colestasis, sin embargo, no es marcador útil para diferenciar las formas intrahepáticas de las extrahepáticas. Cuando hay lesión celular se origina regeneración necrótica formándose tejido fibroso (nódulos). En éstos, posiblemente, por no tener vena central se acumula la FA y se aumenta. No obstante, las elevaciones no son

discriminativas. La magnitud de la elevación carece de valor pronóstico y no tiene correlación con el grado de lesión hepática, pero es importante en la evaluación del efecto de la terapia.⁽²⁹⁾

A diferencia de la bilirrubina, cuya elevación es consecuente del bloqueo de su excreción, las actividades de la FA se aumentan debido al incremento de su síntesis por el epitelio canalicular seguido de su regurgitación en las sinusoides. El nivel absoluto de la concentración de bilirrubina es proporcional al grado de obstrucción, pero la elevación de la FA no mantiene relación ni con el grado de obstrucción ni con su causa y en general, el aumento de esta enzima es índice más sensible de la existencia de obstrucción.⁽³⁰⁾

Otra enzima que se libera en disfunción colestásica es la GGT (EC 2.3.2.2). Participa en la transferencia de aminoácidos a través de la membrana celular, como también en el metabolismo del glutatión (transfiere el grupo γ -glutamilo desde un péptido a otro, o a un L-aminoácido). Se origina en las microvellosidades de los canaliculos biliares y hepáticos, túbulo contorneado proximal renal, ductos y acinos pancreáticos y borde en cepillo de los enterocitos. Se incrementa en enfermedades del hígado, del tracto biliar y del páncreas, cuando hay obstrucción del colédoco, como consecuencia de su regurgitación a la circulación sanguínea. Como se trata de una enzima microsomal, su síntesis es inducida fácilmente por múltiples fármacos o tóxicos que actúan sobre el sistema biotransformador del hígado; no obstante, es en la colestasis donde alcanza actividades superiores, teniendo mayor sensibilidad y especificidad que la FA.

Las actividades de GGT evolucionan paralelamente a las de la FA en los trastornos colestásicos, sin embargo, no diferencia colestasis extra o intrahepática. La extremada sensibilidad de la GGT (superior a la de la FA) restringe su

utilidad, pero ayuda a detectar la enfermedad hepatobiliar como causa del aumento aislado de la FA. ⁽³¹⁾

Los dos grupos de pacientes exhibieron concentraciones plasmáticas de proteínas normales o ligeramente disminuidas; en contraste, la albúmina mostró concentraciones bajas (sobre todo en colestasis intrahepática).

De las proteínas plasmáticas, la albúmina es la más abundante. Se genera en los hepatocitos (retículo endoplásmico rugoso). De allí, utilizando el aparato de Golgi, es secretada en la sangre sinusoidal para luego distribuirse en el organismo. La velocidad de producción es dependiente de varios factores [la provisión de aminoácidos, la presión oncótica plasmática, las concentraciones de citocinas inhibitorias (particularmente IL-6) y el número de hepatocitos funcionantes]. En ausencia de enteropatía perdedora de proteínas y de defecto en la ingesta, la concentración baja de la albúmina indica pérdida de la capacidad hepática para sintetizarla y se correlaciona con el pronóstico de las colestasis. La concomitancia de cifras bajas con ictericia, está a favor de colestasis intrahepática por lesión celular. ⁽³²⁾

Este estudio por consiguiente, ratifica la importancia de valorar los ácidos biliares séricos como marcadores para el diagnóstico diferencial de la colestasis, porque las pruebas de laboratorio evaluadoras de función hepática utilizadas de rutina, se hallaron semejantes.

CONCLUSIONES

Existió diferencia notable en los parámetros de función hepática, incluidos los ácidos biliares, entre los individuos sanos y los pacientes con enfermedad hepatobiliar.

Los pacientes con colestasis intrahepática y extrahepática, exhibieron diferencia estadística

significativa en las concentraciones de ácidos biliares séricos.

El aumento significativo de los ácidos biliares séricos en los pacientes con colestasis intrahepática, confirma la importancia de su valoración como parámetro de rutina en la evaluación de la función hepática y en el diagnóstico diferencial de las colestasis.

REFERENCIAS

1. Lidofsky, S. y Scharschmidt. B.F. Ictericia. En: Sleissenger y Fordtran (ed) Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. (6 ed). Buenos Aires: (Editorial Médica Panamericana). 2000.
2. López Serrano, P. y Fernández Rodríguez, C. "Colestasis crónicas". Rev. esp. enferm. Dig 2006; Vol. 98, No. 1: 52-52.
3. Muntane, J., González, R., Ranchal, I. et al. "Mechanisms of liver injury. Rev. esp. enferm. Dig 2007; Vol. 99, No. 7: 405- 410.
4. Méndez Sánchez, N., Chávez Tapia, N.C., Uribe Esquivel, M. "Nuevos aspectos moleculares de las enfermedades colestásicas del hígado". Rev Invest Clin 2003; Vol. 55, No 5: 546-556.
5. Jacquemin, E. "Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Genetic Basis and Treatment". Clin Liv Dis 2000; Vol. 4, No 4: 753-763.
6. Arrese, M., Ananthanarayanan, M., Suchy, FJ. "Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis". Pediatr Res 1998; Vol. 44: 141-7.
7. Shneider, B.L. "Genetic cholestasis syndromes". J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; Vol. 28: 124-31.
8. Balistreri, W.F. "Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport: Novel form of metabolic liver diseases". Gastroenterol Clin North Am 1999; Vol. 28: 145-72.
9. Dufour, D.R., Lott, J.A Nolte, F.S. Gretch, D.R. Koff R.S. and Seeff, L.B. "Diagnosis and

- monitoring of hepatic injury: II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis and monitoring". *Clin. Chem* 2000; Vol. 46: 2050-2068.
10. Kim, W.R., Ludwig, J., Keith, D. "Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults". *Am J Gastroenterol* 2000; Vol. 95: 1130-8.
 11. Londoño de la Cuesta, J.L.; Alvarado, E.J.; Casas, J.V.; Rosella, D.A. "Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud resolución 008430". Ministerio de Salud, Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico. Santa Fé de Bogotá, D.C; 1993.
 12. Mashige, F., Imai, K., Osuga, T. "A simple and sensitive essay of total serum bile acids". *Clin Chim Acta* 1976; Vol. 70: 79-86.
 13. Tietz, N.W. "Fundamentals of Clinical Chemistry". 2nd. ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia; 1976.
 14. Dufour, D.R., Lott, J.A., Henry, J.B. "Clinical enzymology". In: Henry, J.B., editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001; 281-303.
 15. Jones, E.A., Bergasa, N.V. "The pruritus of cholestasis". *Hepatology* 1999; Vol. 29: 1003-6.
 16. Jones, E.A., Bergasa, N.V. "Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis". *Can J Gastroenterol* 2000; Vol. 14, No.1: 33-40
 17. Ferenci, P., Zollner, G. y Trauner, M. "Hepatic transport systems". *J Gastroenterol Hepatol* 2002; Vol. 17: 105-112.
 18. Kim, W.R., Ludwig, J., Lindor, K.D. "Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults". *Am J Gastroenterol* 2000; Vol. 95: 1130-8.
 19. García García, C. "Fisiopatología de la colestasis". *Med Int Mex* 2006; Vol. 22:411-21
 20. Ibid
 21. Alpini, G., Glaser, S., Phinzy, J.L., Kanno, N., Francis, H., Ludvik, M. and LeSage, G. "Regulation of cholangiocyte apical bile acid transporter (ABAT) activity by biliary bile acids: different potential compensatory changes for intrahepatic and extrahepatic cholestasis". *Gastroenterology* 2001; Vol. 120: A6.
 22. Burke, MD "Liver Function: Test selection and Interpretation of Results". *Clin. Lab Med* 2002; Vol. 22, No 2: 377-390.
 23. Pérez Fernández, T., López Serrano, P., Tomas, E. et al. "Abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome colestásico". *Rev. esp. enferm. Dig* 2004; Vol. 96, No. 1: 60-73.
 24. Dufour, R. "Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury". The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). *Clinical Chemistry* 2000; Vol. 12.
 25. Quesada, L.D., Zamora, H. y Marten, A. "El enfoque del paciente icterico". *Acta méd. Costarric* 2005; Vol. 47, No. 1: 15-23.
 26. Dufour, D.R., Lott, J.A. Nolte, F.S. Gretch, D.R., Koff, R.S. and Seeff, L.B. "Diagnosis and monitoring of hepatic injury: I. Performance characteristics of laboratory tests". *Clin. Chem* 2000; Vol. 46: 2027-2049.
 27. Limdi, J.K. y Hyde, G.M. "Evaluation of Abnormal Liver Function Tests". *Postgraduate Medical Journal* 2003; Vol. 79 No 932: 307-312.
 28. Ibid
 29. Ibidem
 30. Dufour. R. *Clinical Enzymology*. In: *Clinical Diagnosis and management by Laboratory methods*. Ed 20th. Philadelphia: WB Saunders. 281- 303.
 31. Sheeman, M., Maythorn, P. "Predictive value of gammaglutamyl transpeptidase in various liver diseases". In: Goldberg DM, Werner M, eds. *Progress in Clinical Enzymology*, New York: Masson 1979; 184 - 7.
 32. Dufour, R. "Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática". *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; Vol. 39, No 3: 359-76.