



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

Perfil hepático y pruebas complementarias en
Hepatitis virales y no virales

TESIS

**Que para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo**

PRESENTA

Jonathan Wilfredo Ramírez Balderas

ASESOR:

Q. F. B. Ladislao Palomar Morales

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Perfil Hepático y pruebas complementarias en hepatitis virales y no virales.

Que presenta el pasante: Jonathan Wilfredo Ramírez Balderas
Con número de cuenta: 304855320 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Junio de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. René Damián Santos	
VOCAL	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
SECRETARIO	M. en C. Erik González Ballesteros	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Verónica Ruiz Solorio	
2do. SUPLENTE	M. en C. Betsabé Rodríguez Pérez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

INDICE

Índice	1
Índice de tablas.....	3
Índice de figuras	4
Abreviaturas	6
Justificación	8
Objetivos.....	9
I. ANTECEDENTES.....	10
ANATOMIA Y FUNCION DEL HÍGADO	10
Anatomía.....	10
Función.....	15
ENFERMEDADES DEL HÍGADO	18
PRINCIPALES SÍNTOMAS	19
TIPOS DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y SU DIAGNÓSTICO	21
Historia clínica.....	24
Exploración Física.....	25
Pruebas de Laboratorio.....	26
Pruebas de Función Hepática	28
Transaminasas.....	28
Alanina aminotransferasa (ALT).....	29
Aspartato Aminotransferasa (AST)	30
Transaminasas y cocientes de valor diagnóstico	31
Cociente de Ritis.....	31
Cocientes γ -GT/AST, AST+ALT/GLDH y LDH/AST	32
Gammaglutamil transpeptidasa (γ -GT).....	33
Fosfatasa alcalina (FA)	34
Bilirrubina.....	36
Albúmina	39
Tiempo de protrombina (TP)	40
Pruebas Complementarias para el diagnóstico de enfermedades hepáticas	42
Globulinas séricas.....	42
Ácidos biliares en suero	42

	Amoníaco	43
	Excreción de colorantes y aclaramiento	43
	Marcadores Serológicos y moleculares virales	45
	Seguimiento de las técnicas por Marcadores Serológicos y moleculares Virales	46
II.	PERFIL HEPATICO EN HEPATITIS VIRALES Y NO VIRALES	49
	HEPATITIS VIRALES	49
	Virus de la Hepatitis A	52
	Virus de la Hepatitis B	55
	Virus de la Hepatitis C	60
	Virus de la Hepatitis D	64
	Virus de la Hepatitis E	67
	Procedimientos de Laboratorio para Hepatitis Virales.....	70
	Consideraciones Clínicas	72
	HEPATITIS NO VIRALES.....	75
	Hepatitis Tóxicas	76
	Hepatitis Autoinmunes	83
	Hepatitis Metabólicas	92
	Enfermedad por deficiencia de α 1- antitripsina.....	102
	Enfermedad de Wilson	105
	Hemocromatosis	112
	Hepatitis Infecciosas	116
	Infecciones vírales sistémicas con afectación hepática.....	119
	Infecciones bacterianas sistémicas con afectación hepática.....	126
	Enfermedades parasitarias con afectación hepática	132
	Infecciones fúngicas con afectación hepática.....	136
	CONCLUSIONES.....	139
	BIBLIOGRAFÍA	140

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Tipos de enfermedades Hepáticas	22
Tabla 2.	Factores de Riesgo en Enfermedades Hepáticas.....	24
Tabla 3.	Pruebas de función hepática y su significado clínico.....	27
Tabla 4.	Pruebas analíticas fundamentales para evaluar la función del hígado	27
Tabla 5.	Etiología hepática con elevación de aminotransferasas	29
Tabla 6.	Cociente de De Ritis (AST)/(ALT).....	32
Tabla 7.	Otros Cocientes enzimáticos de valor diagnóstico	33
Tabla 8.	Enfermedades que cursan con hiperbilirrubinemia	38
Tabla 9.	Significación clínica de las pruebas bioquímicas hepáticas	41
Tabla 10.	Características de los virus causantes de Hepatitis.	50
Tabla 11.	Marcadores serológicos para el VHB	58
Tabla 12.	Interpretación de los marcadores de la hepatitis B.....	60
Tabla 13.	Interpretación clínica de los marcadores del VHC.....	63
Tabla 14.	Tipos de muestras y su manejo adecuado.....	70
Tabla 15.	Características generales de las diferentes hepatitis virales	71
Tabla 16.	Interpretación de los marcadores de la hepatitis.....	72
Tabla 17.	Diagnóstico etiológico de la hepatitis aguda	72
Tabla 18.	Diagnóstico etiológico de la hepatitis crónica y de la hipertransaminasemia persistente	73
Tabla 19.	Cualificación de la hepatitis B crónica [más de 6 meses con HBsAg (+) y anti-HBc(+)]	73
Tabla 20.	Cualificación de la hepatitis crónica con anti-VHC (+)	73
Tabla 21.	Pruebas de función hepática en cada caso de Hepatitis	74
Tabla 22.	Tipos de lesión hepática dependiendo del tipo de célula afectada y ejemplos de fármacos que la producen	80
Tabla 23.	Exámenes diagnósticos iniciales en el abordaje en enfermedad hepática inducida por fármacos.....	81
Tabla 24.	Principales características analíticas de las hepatitis medicamentosas.....	82
Tabla 25.	Características de la enfermedad Autoinmune y sus variantes	84
Tabla 26.	Tipos de enfermedad autoinmune	84
Tabla 27.	Autoanticuerpos de utilidad en el diagnóstico de Hepatitis autoinmune (HAI).....	88
Tabla 28.	Criterios simplificados para diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)	90
Tabla 29.	Sistema Diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.....	91
Tabla 30.	Trastornos metabólicos y enfermedades relacionadas.....	92
Tabla 31.	Hepatopatías metabólicas cuyo diagnóstico definitivo sólo puede efectuarse en biopsia hepática.....	96

Tabla 32.	Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia con hepatopatía	97
Tabla 33.	Defectos metabólicos que dan lugar a su presentación clínica como Síndrome de Reye. Diagnóstico diferencial de aproximación clínico y bioquímico.....	98
Tabla 34.	Edad de presentación en hepatopatías metabólicas. Relación con síntomas clínicos y analítica más representativa	99
Tabla 35.	Extracciones urgentes para hacer un posible “diagnóstico diferencial,” en enfermedades metabólicas de presentación aguda	101
Tabla 36.	Fenotipos de A1AT, concentraciones séricas de A1AT.....	104
Tabla 37.	Diagnóstico de la deficiencia de A1AT.....	106
Tabla 38.	Clasificación de los trastornos de la homeostasis del Fe	110
Tabla 39.	Resumen de los trastornos primarios de sobrecarga de hierro clasificados como Hemocromatosis Hereditaria.....	113
Tabla 40.	Diagnóstico analítico de la hemocromatosis hereditaria (tipo 1)	114
Tabla 41.	Principales agentes infecciosos que pueden afectar al hígado	118
Tabla 42.	Comparación entre pruebas diagnósticas empleadas en la infección por CMV	124
Tabla 43.	Manifestaciones clínicas sugestivas de hepatitis en pacientes con infección viral Aguda.....	126
Tabla 44.	Infecciones parasitarias hepáticas: clasificación de acuerdo con su agente etiológico y sus características patogénicas.	132

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Localización del Hígado.....	10
Figura 2.	Anatomía del hígado.....	11
Figura 3.	Hepatocitos, canalículos biliares y sinusoides hepáticos	13
Figura 4.	Unidad anatómica funcional del Hígado.....	14
Figura 5.	Marcadores analíticos de la Hepatitis A	54
Figura 6.	Comparación del título de Marcadores serológicos en la Infección aguda y crónica de Hepatitis B.....	58
Figura 7.	Traducción y producción de la poliproteína del VHC	61
Figura 8.	Comparación del título de Marcadores serológicos en la Infección aguda y crónica de Hepatitis C.....	64
Figura 9.	Marcadores serológicos del VHD.....	66
Figura 10.	Perfil de marcadores de laboratorio en la hepatitis aguda por VHE autolimitada	69
Figura 11.	Clasificación de agentes hepatóxicos según su fuente.....	76
Figura 12.	Metabolismo de fármacos en el hígado	78

Figura 13. Expresión clínica de la enfermedad de Wilson.....	108
Figura 14. Algoritmo diagnóstico de los síndromes de sobrecarga férrica	117
Figura 15 Concentraciones de transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa en pacientes con infección viral aguda.....	125
Figura 16 Concentración de bilirrubina y proteínas totales en pacientes con infección viral aguda.....	125

Abreviaturas

5-NT	5' nucleotidasa
A/G	Relación Albumina/Globulinas
A1AT	a1-antitripsina
Ag	Aguda
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CHE	Colinesterasa
CMV	Citomegalovirus
Co	Coinfección
Cr	Crónica
dL	Decilitro
DNA	Acido Desoxirribonucleico
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
FA	Fosfatasa alcalina
FHF	Fallo Hepático Fulminante
g	Gramos
γ-GT	Gamma Glutamil Transferasa
h	Hora
HbsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B.
IgA	Inmuno globulina A
IgG	Inmuno globulina G
IgM	Inmuno globulina M
L	Litro
LDH	Lactado Deshidrogenasa
LE	Lupus Eritematoso
mg	Miligramo
mm	Milímetro
mm ³	Milímetros cúbicos
N	Normal

nm	Nanómetro
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PI	Plural
RNA	Ácido Ribonucleico
RT PCR	Transcripción Reversa de la Reacción en Cadena de la Polimerasa
SNC	Sistema Nervioso Central
So	Sobreinfección
TGO	Transaminasa glutámico-oxaloacética
TGP	Transaminasa glutámico-pirúvica
TP	Tiempo de Trombina
UI	Unidades Internacionales
VEB	Virus Epstein–Barr
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D
VHE	Virus de la hepatitis E
VHS 1 y 2	Virus herpes simple tipo 1 y 2
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

Justificación

La siguiente investigación bibliográfica tiene como finalidad orientar al personal del laboratorio clínico (químicos y técnicos) con base a una serie de pruebas bioquímicas (perfil hepático) y exámenes de rutina como la biometría hemática, el examen general de orina, incluso pruebas como ELISA, RIA, RIBA, Western Blot, coproparasitoscópicos incluyendo Indicadores serológicos de la hepatitis viral, para lograr crear una concepción clara de la interpretación de todos ellos aun cuando no se realicen de manera conjunta y orientar a una clara interpretación sin necesidad de tener a la mano la historia clínica del paciente al que se le realizan dichos estudios.

La problemática que se desea resolver proviene de la necesidad de que el personal de laboratorio debe estar calificado en las áreas de trabajo correspondiente, con lo cual se pretende que todo personal debe de lograr llegar a la misma conclusión en cuanto la interpretación probable o por confirmar.

El tema de las hepatitis virales y no virales que aborda más adelante, tiene como fin lograr distinguir con base a los resultados de las pruebas ya mencionadas, las diferencias entre una hepatitis provocada por un virus y como resolver que realmente es un virus, así como hacer un diferencial entre los resultados de una hepatitis derivada de un parásito que pueda estar provocando dicha afección por diferentes causas.

La información que se aporta en este trabajo son una serie de tablas comparativas entre el comportamiento de las diferentes hepatitis virales tanto en su fase aguda como en la crónica, frente a la misma fase provocada por otro virus y del mismo modo con los parásitos que provocan síndromes y hepatitis, de tal manera que las vías por las que llega al hígado, así como el tipo de lesión provocadas quedan englobadas de manera clara y concisa.

La intención es llevar al lector por una serie de antecedentes que se van relacionando y profundizando conforme avanza el trabajo para finalmente llegar a una serie de deducciones e interpretaciones solo realizando los estudios de laboratorio

Objetivos

- Elaborar un manual sobre hepatitis virales y no virales haciendo énfasis en un perfil hepático y pruebas complementarias, que servirá de apoyo a los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica diagnóstica y Farmacia.
- Que los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica Diagnóstica y Farmacia encontrarán en este trabajo entenderán las diferencias entre hepatitis aguda y hepatitis crónica.
- Que los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica Diagnóstica y Farmacia aprenderán los patrones bioquímicos que se presentan en las hepatitis virales en sus formas aguda y crónica.
- Que los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica Diagnóstica y Farmacia entenderán la importancia del ciclo de vida de algunos Helminths y la manera en que estos llegan al hígado para producir una hepatitis no viral.
- Que los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica Diagnóstica y Farmacia desarrollen un criterio clínico de relación entre necrosis celular contra una colestasis, diagnóstico específico y la severidad de la enfermedad.
- Que los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica Diagnóstica y Farmacia aprendan a interpretar los marcadores virales de los agentes tipo A, tipo B, tipo C, tipo D y tipo E.
- Que los alumnos de las licenciaturas de Bioquímica Diagnóstica y Farmacia entiendan y logren aplicar estos conocimientos en su vida laboral con el área a fin de parasitología y de los análisis bioquímicos clínicos.

I. ANTECEDENTES

ANATOMIA Y FUNCION DEL HÍGADO

Anatomía

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo humano después de la piel, y es el mayor órgano interno. Se ve por primera vez en el embrión en desarrollo, durante la cuarta semana de embarazo. A medida que el feto se desarrolla, el hígado se divide en dos secciones, llamadas lóbulos: el derecho y el izquierdo. Con el tiempo, el lóbulo derecho será seis veces más grande que el izquierdo. Para cuando nace el bebé, el hígado constituye cerca de un 5 % de su peso total. ⁽¹⁾

Es el órgano de mayor importancia metabólica del cuerpo y el más grande, pesa 1.5 Kg aproximadamente en promedio. Es una glándula accesoria del tubo digestivo. Ocupa el hipocondrio derecho, y parte del epigastrio y del hipocondrio izquierdo. Está situado debajo del diafragma y suele estar cubierto por las costillas 5-10 (figura 1). ⁽²⁾

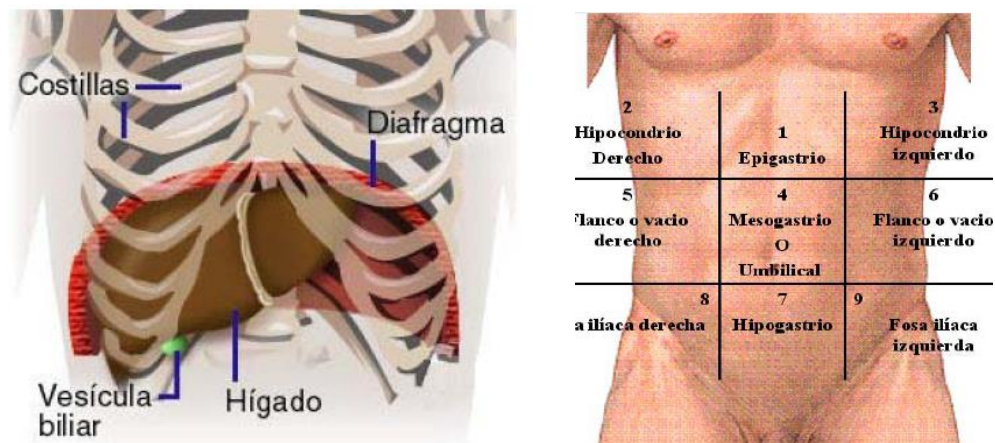


Figura 1. Localización del Hígado (Netter, 2006).

Se mueve con la respiración y varía también su posición con cualquier cambio postural que afecte al diafragma ya que está sujeto a la pared abdominal anterior y a la cara inferior del diafragma mediante el ligamento falciforme que es un pliegue de peritoneo y que separa los 2 lóbulos hepáticos, uno derecho y otro izquierdo. Presenta 4 caras: anterior, posterior, diafragmática y visceral. La cara diafragmática es lisa y con forma de cúpula. Se amolda a la concavidad del diafragma que la separa de las estructuras intratorácicas. La cara visceral presenta muchas irregularidades. Se relaciona con el estómago, el duodeno, la vesícula

biliar y el colon. En ella se encuentra el hilio hepático por el que pasa la arteria hepática, la vena porta, los conductos hepáticos derecho e izquierdo y vasos linfáticos. (3,5)

El hígado se divide por el ligamento falciforme en dos lóbulos principales, derecho e izquierdo. Existen otros dos lóbulos más pequeños el lóbulo cuadrado y el lóbulo caudado que para muchos anatomistas pertenecen al lóbulo izquierdo, aunque otros textos consideran que el hígado tiene cuatro lóbulos. Desde el punto de vista anatómico puro, se divide en 4 lóbulos (Figura 2) (4, 5, 6):

- **Lóbulo derecho**, situado a la derecha del ligamento falciforme.
- **Lóbulo izquierdo**, extendido sobre el estómago y situado a la izquierda del ligamento falciforme.
- **lóbulo cuadrado**, visible solamente en la cara inferior del hígado, limitado por el ligamento venoso a la izquierda (**Conducto de Arancio o ductus venoso**), el lecho vesicular a la derecha y el hilio del hígado.
- **Lóbulo de Spiegel (lóbulo caudado)**, situado entre el borde posterior del hilio hepático por delante, la vena cava por detrás. (3, 14, 17)

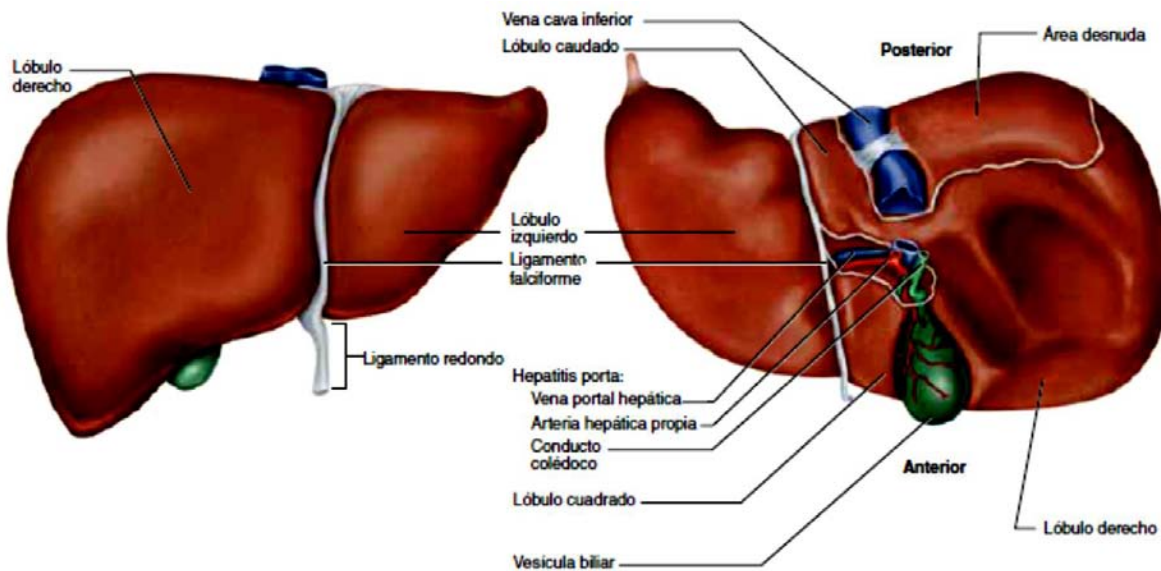


Figura 2. Anatomía del hígado (Parashurama, 2017).

Desde el punto de vista histológico, el hígado está formado por varios componentes:

- **Hepatocitos:** Los hepatocitos son las principales células funcionales del hígado son células epiteliales especializadas y cumplen una amplia variedad de funciones metabólicas, secretoras y endocrinas constituyen casi el 80 % del volumen del hígado.

Los hepatocitos forman conjuntos tridimensionales complejos llamados **láminas hepáticas**. Las láminas hepáticas son placas unicelulares de hepatocitos, con el borde engrosado a cada lado por espacios vasculares recubiertos de endotelio, los **sinusoides hepáticos**. Las láminas hepáticas son estructuras irregulares muy ramificadas.

Las depresiones existentes en la membrana celular, entre los hepatocitos vecinos, proporcionan espacios para los canalículos. ^(7, 8)

- **Canalículos biliares.** Son pequeños conductos entre los hepatocitos que recogen la bilis producida por estos. Desde los canalículos biliares, la bilis pasa hacia los **conductillos biliares** y luego hacia los **conductos biliares**, que emergen y eventualmente forman los **conductos hepáticos derecho e izquierdo**; ambos se unen y abandonan el hígado por el **conducto hepático común**, el cual se une con el **conducto cístico** de la vesícula biliar para formar el **conducto colédoco**. Desde aquí, la bilis ingresa en el intestino delgado para participar en la digestión. ⁽⁸⁾

- **Sinusoides hepáticos.** Son capilares sanguíneos muy permeables, que se encuentran entre las filas de hepatocitos que reciben sangre oxigenada de las ramas de la arteria hepática y sangre desoxigenada rica en nutrientes de las ramas de la vena porta hepática. Los sinusoides hepáticos convergen y conducen la sangre hacia la **vena central**. Desde aquí, la sangre fluye hacia las **venas hepáticas**, que drenan en la vena cava inferior. Al contrario de lo que ocurre con la sangre, que fluye hacia la vena central, la bilis fluye en dirección opuesta.

En los sinusoides hepáticos también hay fagocitos fijados llamados **células reticuloendoteliales estrelladas**, que destruyen los eritrocitos y leucocitos viejos, bacterias y cualquier otra materia extraña en el drenaje de sangre venosa desde el tracto gastrointestinal. ^(3, 7, 9)

Juntos, un conducto biliar, una rama de la arteria hepática y una rama de la vena hepática reciben el nombre de triada porta (figura 3). ⁽³⁾

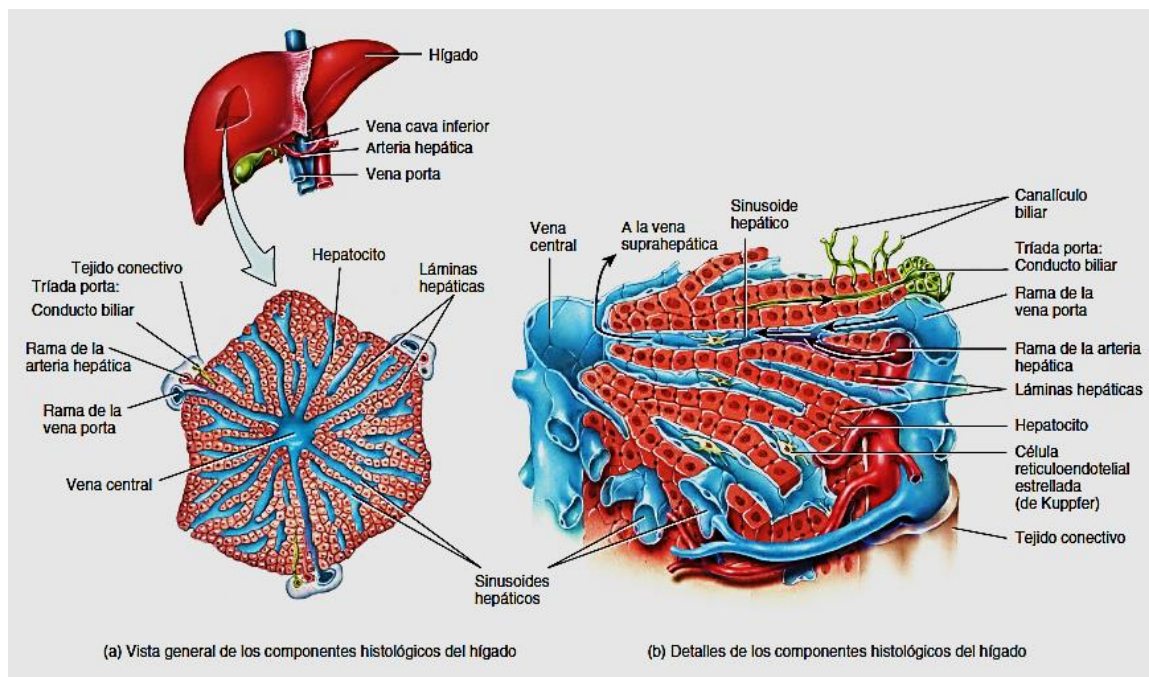


Figura 3. Hepatocitos, canaliculos biliares y sinusoides hepáticos (Tortora, 2011).

Los hepatocitos, el sistema de conductos biliares y los sinusoides hepáticos pueden organizarse en unidades anatómicas y funcionales (figura 4):

1. Lóbulo hepático. Durante años, los anatomistas describieron el lóbulo hepático como la unidad funcional del hígado. Según este modelo, cada lóbulo hepático tiene la forma de un hexágono. En tres ángulos del hexágono hay una triada porta y el centro está la vena central. Este modelo se basa en la descripción del hígado de cerdos adultos. En el hígado humano, resulta difícil encontrar lóbulos hepáticos tan bien definidos. ^(3, 8, 16)

2. Lóbulo portal. Este modelo hace hincapié en la función exocrina del hígado, es decir, la secreción de bilis. En este sentido, el conducto biliar de la triada porta es considerada el centro del lóbulo portal, que presenta forma triangular y está definido por tres líneas imaginarias que conectan tres venas centrales, cerca de la triada porta. Este modelo no ha sido ampliamente aceptado. ^(3, 9, 16)

3. Ácinos hepáticos. En la actualidad, se considera que la unidad estructural y funcional del hígado es el **ácino** hepático. Cada uno es una masa casi ovalada que incluye porciones de dos lóbulos hepáticos vecinos. El eje corto del ácino hepático está definido por ramas de la triada porta. El eje largo del ácino está definido por dos líneas imaginarias curvas, que conectan dos venas centrales cerca del eje corto. ^(3, 11, 15)

Los hepatocitos en el ácino hepático se disponen en tres zonas alrededor del eje corto (Figura 4). ^(3, 15)

- **Zona 1:** Son células que están cerca de las ramas de la triada portal
 - ❖ son las primeras en recibir oxígeno, nutrientes y toxinas de la sangre que llega y las primeras en captar glucosa y almacenarla como glucógeno
 - ❖ las primeras en mostrar cambios morfológicos, luego de una obstrucción de los conductos biliares o exposición a sustancias tóxicas.
 - ❖ las últimas en morir y las primeras en regenerarse si hay alteraciones en la circulación.
- **Zona 2:** Tienen características estructurales y funcionales intermedias entre las células de la zona 1 y las de la zona 3.
- **Zona 3:** Son las que están más lejos de las ramas de la triada portal.
 - ❖ Son las últimas en mostrar los efectos de la obstrucción biliar o la exposición a toxinas;
 - ❖ Las primeras en mostrar los efectos de la alteración en la circulación y las últimas en regenerarse.
 - ❖ Las primeras en mostrar evidencia de acumulación de grasa.^(3, 10)

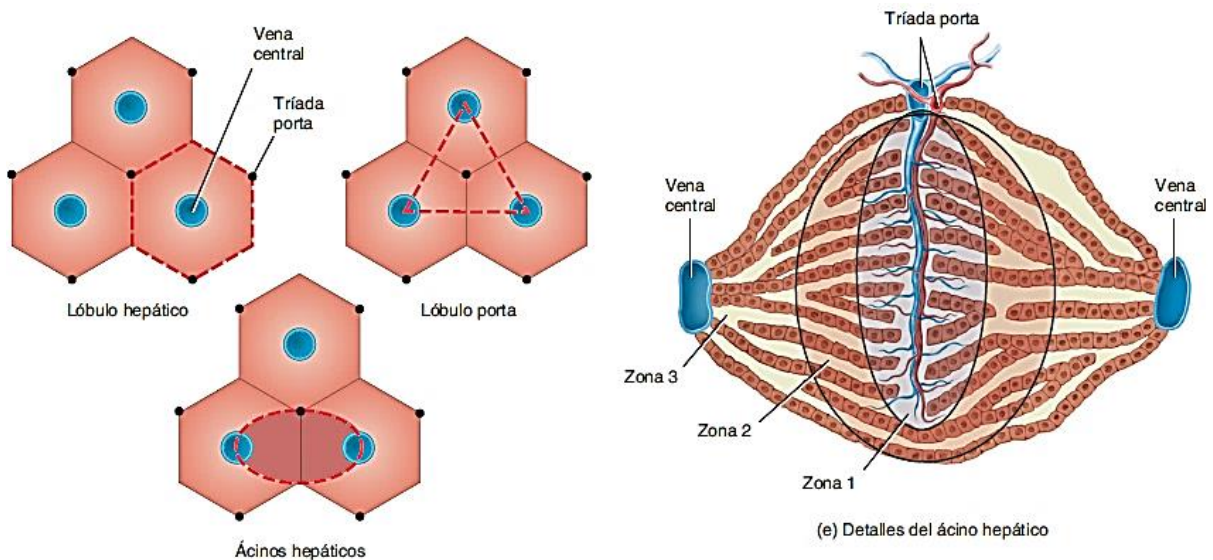


Figura 4. Unidad anatómica funcional del Hígado (Tortora, 2011)

Función

Se sabe que el hígado, el gran depurador del organismo, ejecuta más de quinientas funciones diferentes, aunque se sospecha que pueden ser muchas más. Procesa prácticamente todo lo que comemos, respiramos o absorbemos a través de la piel. Alrededor del 90 % de los nutrientes del organismo procedentes de los intestinos pasan por el hígado. ^(4, 6, 12)

De entre las múltiples peculiaridades del hígado, hay que destacar las de su riego sanguíneo. El hígado es un filtro interpuesto entre el intestino y el resto del organismo, de ahí que su estructura sea similar en todo el órgano. Toda la sangre procedente del tubo digestivo, el páncreas y el bazo confluye en un solo vaso sanguíneo, la vena porta, que desemboca en el hígado, donde la sangre se depura. Pero esta sangre es venosa, pobre en oxígeno, y aunque representa el 70 % del aporte sanguíneo hepático, debe ser complementada por las sangres que aporta la arteria hepática, rica en oxígeno y en nutrientes elementales. ⁽¹³⁾

Ambos flujos sanguíneos se juntan y circulan a través de una rica red de capilares modificados, los sinusoides hepáticos, que poco a poco van confluyendo y acaban formando cuatro venas, denominadas venas supra hepáticas, que emergen de la superficie superior del hígado y desembocan en la vena cava inferior poco antes de que esta lo haga a su vez en la aurícula derecha del corazón. ⁽¹⁵⁾

Su posición es además estratégica en la circulación ya que recibe aproximadamente un 30-40 % del gasto cardíaco, lo que da una idea de que es un órgano muy vascularizado; cerca de 1 500 mL de sangre fluyen a través de este órgano cada minuto. Recibe sangre de dos fuentes: de la arteria hepática que abastece el hígado de sangre arterial y es responsable de 25 a 30 % del total del flujo de sangre que llega y de La vena porta que drena la sangre del área esplácnica y es responsable del 75 % de la sangre que fluye hacia el hígado. Es el órgano glandular más grande del cuerpo y es una víscera fundamental que interviene en gran variedad de procesos llevando a cabo las siguientes funciones: ⁽¹⁶⁾

Sus funciones básicas son cinco:

- 1) Funciones vasculares. incluyendo la formación de linfa, almacenamiento y filtración de la sangre.
- 2) Función secretora y excretora. Se encarga de producir bilis, sustancia encargada de:
 - Facilitar la digestión de los lípidos en el intestino.

- Permitir la absorción de vitaminas liposolubles.
 - Metabolizar el colesterol y la bilirrubina.
 - Equilibrar la acidez del quimo presente en el duodeno.
 - Transportar la inmunoglobulina A hacia la mucosa intestinal.
- 3) Función metabólica. Participa en la metabolización de los carbohidratos, proteínas, lípidos, minerales y vitaminas. De hecho, el hígado es el encargado de convertir los carbohidratos y proteínas en lípidos.

a) Las actividades específicas que desempeña en el metabolismo de los Carbohidratos es la de:

- Almacenar glucógeno. Después del proceso digestivo llegan grandes cantidades de glucosa al hígado que rápidamente es metabolizada por los hepatocitos para formar glucógeno. Este proceso es mediado por la hormona insulina y permite almacenar una cantidad limitada de glucógeno (aproximadamente un 10 % del peso del hígado). Cuando se satura el sistema de almacenamiento de glúcidos en forma de glucógeno se forman ácidos grasos a partir de la glucosa. Por otra parte, cuando el animal necesita glucosa al disminuir su glucemia, moviliza el glucógeno para liberar glucosa.
- Convertir galactosa y fructosa en glucosa.
- Elaborar distintos compuestos químicos a partir de intermediarios metabólicos.

b) En cuanto al metabolismo de los lípidos, sus funciones específicas son:

- La formación de la mayor parte de las lipoproteínas, para transportar los ácidos grasos. Forman una estructura similar a los quilomicrones, con fosfolípidos, colesterol y proteínas específicas.
- La formación de colesterol y fosfolípidos.
- La gluconeogénesis.

c) En cuanto a las proteínas se refiere, lo que el hígado hace es:

- Desaminación y transaminación de aminoácidos, y su posterior conversión de la parte no nitrogenada en moléculas de carbohidratos o lípidos, que serán almacenados en forma de glucógeno o lípidos.
- Fabricar urea para suprimir el amoníaco de los líquidos corporales. De esta manera se elimina una sustancia que es tóxica, especialmente para el tejido nervioso.
- Formar la práctica totalidad de las proteínas plasmáticas, entre ellas la albúmina y los factores de la coagulación.

Cabe añadir que, aunque la mayor parte del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos se produce en el hígado probablemente podríamos sobrevivir si esa función se interrumpiera; sin embargo, si el hígado no metabolizara las proteínas la persona moriría en pocos días.

d) Las otras funciones metabólicas del hígado son las de:

- Almacenar vitaminas.
 - Almacenar hierro.
 - Formar las sustancias que intervienen en el proceso de coagulación (fibrinógeno, protrombina, factores VII, IX y X).
 - Eliminar o excretar los fármacos, hormonas y otras sustancias.
- 4) Actividad protectora y detoxificadora. En el hígado existen unas células conocidas como "células de Kupffer" -o macrófagos- que tienen la función de fagocitar (ingerir y digerir) parásitos, virus, bacterias y macromoléculas por lo que constituyen una barrera para las toxinas y microorganismos procedentes del intestino. Además juegan un papel fundamental en la formación de antígenos durante los procesos de inflamación e infección porque son las iniciadoras de la inmunidad mediada por las células B y T. Cabe añadir que hay otras células -las llamadas "células de PIT"-, equivalentes a grandes linfocitos granulares y células asesinas, que tienen también funciones similares por lo que brindan protección contra las infecciones virales.
- 5) Actividad hematológica. Durante parte de la vida embrionaria y en algunos estados patológicos en el adulto se forma sangre en el hígado. Además, éste produce fibrinógeno, protrombina y heparina; y destruye eritrocitos.^(16, 17)

Cuando se ingieren los alimentos, los nutrientes pasan por la garganta y llegan al estómago para seguir luego a los intestinos. Estos órganos descomponen y disuelven los alimentos que son absorbidos por el torrente sanguíneo. La mayoría de estas pequeñas partículas viajan desde los intestinos hasta el hígado, el cual filtra y convierte el alimento en nutrientes que el torrente sanguíneo lleva a las células que lo necesitan. El hígado almacena estos nutrientes y los libera durante el día, a medida que el organismo va necesiéndolos.⁽¹⁶⁾

ENFERMEDADES DEL HÍGADO

El hígado es un órgano indispensable para el funcionamiento del cuerpo humano. Ocupa una posición fisiológica clave, puesto que está situado entre la circulación sanguínea que procede del intestino y el resto del organismo, con lo que controla todo el aporte alimentario. El hígado funciona como una gran fábrica química. Las proteínas, lípidos, enzimas y otros químicos que el hígado crea con los nutrientes, son cruciales para la salud de una persona. Estos son algunos de los componentes y funciones críticas que proporciona el hígado y lo que sucede cuando está enfermo y no puede funcionar en toda su capacidad:

- ✓ El hígado produce las proteínas que la sangre necesita para la coagulación. Todos los factores de la coagulación, excepto el factor VIII, son sintetizados en el hígado, al igual que ocurre con los factores inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis. El descenso en la producción de estos factores, junto a la existencia de alteraciones tanto en el número como en la función plaquetaria, que frecuentemente presentan los pacientes con fallo hepático fulminante, hace que éstos tengan un incremento en el riesgo de sangrado espontáneo en diversos órganos (piel, SNC) y, especialmente, a nivel del aparato digestivo por la coexistencia de úlceras de estrés.

Para el control del sangrado activo será necesario la transfusión de concentrado de eritrocitos, plasma fresco y plaquetas, además del empleo profiláctico de vitamina K.

- ✓ El hígado también produce la bilirrubina, un pigmento amarillo rojizo formado por la descomposición de la hemoglobina de los glóbulos rojos viejos. La sangre la transporta hasta el hígado donde la combina con la bilis, y luego pasa al duodeno para ser eliminada.

Cuando el hígado está lesionado, y no puede eliminar del organismo la bilirrubina amarilla rojiza, se presenta la ictericia y la persona adquiere una coloración amarilla en el blanco de los ojos y la piel.

- ✓ El hígado produce colesterol, y albúmina una proteína que se encuentra en la sangre; que son cruciales para la composición de la membrana externa de las células. Cuando las células hepáticas están dañadas de la membrana externa, liberan ciertas enzimas en la sangre. Los médicos realizan pruebas en busca de la presencia en el torrente sanguíneo, de todas estas enzimas y otras sustancias relacionadas con el hígado, para determinar si el hígado está lesionado o enfermo.

Considerando todas sus funciones, no es sorprendente que las enfermedades hepáticas influyan negativamente sobre otras funciones del cuerpo. ⁽¹⁸⁾

Las principales consecuencias del mal funcionamiento hepático son las siguientes:

- Disminución en la producción de bilis, proteínas, síntesis de colesterol y de hormonas
- Alteraciones en el almacenamiento del glucógeno.
- Déficit en el metabolismo.
- Disminución de la capacidad de defensa frente a bacterias, virus y moléculas extrañas al organismo.

Cuando se produce un daño hepático agudo, tienen lugar una reacción inflamatoria y un proceso de remodelado, que constituyen respuestas homeostáticas cuya finalidad es promover la reparación tisular del hígado dañado. Sin embargo, en las enfermedades hepáticas, cuando la agresión tisular deviene en un proceso crónico, estos fenómenos son el origen de una sucesión de acontecimientos que incluyen la activación de múltiples procesos profibrogénicos que tendrán como resultado el desarrollo progresivo de fibrosis hepática, que en última instancia evolucionará hasta dar lugar a la cirrosis.

Es importante comprender que el desarrollo de fibrosis hepática es el resultado de la perduración en el tiempo de un proceso que en su origen era benigno y de naturaleza reparadora. Es la repetición mantenida o perpetuación, lo que acaba provocando que el proceso reparativo termine por tornarse en patológico en sí mismo. ^(18, 19)

La forma en que se manifiestan las enfermedades hepáticas es variable. Algunas comienzan súbitamente y se denominan agudas. Otras causan daño incluso cuando los síntomas ya han desaparecido, evolucionan a lo largo de muchos años y se denominan crónicas. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad hepática carecen de síntomas, y en ellos la enfermedad se descubre por una alteración en unos análisis efectuados por otro motivo.

Principales síntomas

- Debilidad (astenia), el fatigarse con facilidad y el cansancio son síntomas muy frecuentes en los pacientes con enfermedad hepática. Su valor diagnóstico es mínimo, ya que a menudo aparece en otras muchas enfermedades, así como en la depresión.

- **Anorexia.** La anorexia, o disminución del apetito, es común, en pacientes con insuficiencia hepatocelular u obstrucción biliar. Es importante cuando se asocia a la pérdida de tejido adiposo y de masa muscular.
- **Náuseas y vómitos.** Las náuseas y vómitos son habituales en la enfermedad hepática. El vómito es, a menudo, un rasgo llamativo en los pacientes con una obstrucción aguda de la vía biliar por cálculos.

Resulta muy importante conocer la naturaleza y el color de los vómitos, ya que si son de color oscuro o sanguinolento indican un posible sangrado digestivo y se hace imprescindible la búsqueda de una úlcera o de varices en el esófago.

- **Pérdida y aumento de peso.** La pérdida de peso es habitual en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica, y se debe principalmente a la anorexia y a la disminución de la ingestión de alimentos. Las causas más frecuentes de aumento de peso son la obesidad y la retención de líquidos.
- **Dolor y molestias abdominales.** Son frecuentes en el cuadrante superior derecho del abdomen o debajo de las costillas inferiores derechas. Puede aparecer un malestar generalizado con distensión abdominal en caso de *ascitis* (acumulación de líquidos en el interior de la cavidad abdominal).
- **Ictericia y coluria.** La ictericia es la coloración amarilla de la piel y mucosas consecutiva a la acumulación de bilirrubina (pigmento biliar) que pasa de la sangre a los tejidos. Indica la existencia de una alteración de eliminación de la misma por parte del sistema hepatobiliar. Se aprecia inicialmente en la parte blanca o esclerótica de los ojos. Con frecuencia se acompaña de emisión de orina oscura (coluria), como el color del coñac o del té.
- **Edema y distensión abdominal.** En pacientes con enfermedad hepática, la retención de líquidos causa una tumefacción en los tobillos y en las piernas, además de una distensión abdominal debida a la ascitis. Esta distensión también puede deberse a un agrandamiento de los órganos intraabdominales (incluidos el hígado y el bazo).

La ascitis es la causa más frecuente de distensión abdominal en los pacientes con una cirrosis establecida.

- **Oliguria y nicturia.** La oliguria, que es la disminución del volumen de orina, y la nicturia, que es el aumento de la diuresis nocturna, son características habituales de la retención de líquidos debida a una cirrosis o a un bloqueo del flujo de salida venoso hepático por una trombosis de las venas suprahepáticas.

- Prurito. El prurito o picor es un síntoma de las enfermedades hepáticas asociadas a una colestasis (disminución o interrupción del flujo biliar), a una obstrucción de la vía biliar extrahepática o de las vías biliares intrahepáticas, como la cirrosis biliar primaria o la colestasis del embarazo. Es también una característica de la hepatitis vírica A en los adultos. Su intensidad suele aumentar tras un baño caliente y durante la noche, cuando la piel se encuentra a una temperatura más elevada.
- Sangrado y contusiones. Los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica pueden experimentar hemorragias espontáneas (o fácilmente inducidas) de la nariz o las encías, o la fácil aparición de moretones, o hematomas. La gravedad de los síntomas se relaciona, habitualmente, con el grado de insuficiencia hepática.
- Encefalopatía hepática y alteración del ritmo del sueño. La encefalopatía hepática solo aparece en situaciones de insuficiencia hepatocelular avanzada. Se manifiesta por alteraciones importantes de la función mental. En los estadios precoces, los pacientes duermen más durante el día y padecen de insomnio por la noche; a veces aparece un patrón de sueño claramente invertido. En un estadio más avanzado se producen alteraciones en el nivel de conciencia hasta llegar al coma.⁽¹⁹⁾
- Impotencia y disfunción sexual. La impotencia sexual es frecuente en el paciente con cirrosis. Además, aparecen signos de hipogonadismo (disminución del tamaño de los genitales) y rasgos de feminización en aquellos casos con grados importantes de insuficiencia hepática.
- Calambres musculares. Los calambres son frecuentes en los pacientes con cirrosis. Suelen ser muy dolorosos, de unos minutos de duración. Aparecen principalmente en las pantorrillas (aunque también en los dedos de las manos, los pies y los muslos). Son habitualmente nocturnos y se agravan con el reposo.^(18, 20)

En las hepatitis de cualquier etiología, las células hepáticas son lesionadas o destruidas. Inicialmente, el hígado puede tolerar y resistir este tipo de lesión, debido a la capacidad para regenerarse y compensar el daño. Esta fase de la enfermedad hepática se denomina enfermedad hepática compensada porque el hígado puede continuar todas sus funciones.

Cuando el hígado empieza a perder la batalla, ya no puede regenerar el tejido hepático, y sus capacidades para filtrar y almacenar nutrientes se ven afectadas por el tejido cicatricial, esa fase terminal de la enfermedad hepática se denomina enfermedad hepática descompensada, porque el hígado no puede compensar la lesión que se está produciendo.

(20, 21)

Tipos de Enfermedades Hepáticas y su Diagnóstico

Aunque existen muchas causas de enfermedad hepática (Tabla 1), en la clínica generalmente se presentan agrupadas sólo en unos cuantos patrones, que por lo común se clasifican como hepatocelulares, colestáticas (obstructivas) o mixtas.

Tabla 1. Tipos de enfermedades Hepáticas (Harrison, 2011).

Hiperbilirrubinemia hereditaria <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Gilbert - Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II - Síndrome de Dubin-Johnson - Síndrome de Rotor 	Hepatitis víricas <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis A - Hepatitis B - Hepatitis C - Hepatitis D - Hepatitis E - Otras (hepatitis por mononucleosis, herpes, adenovirus) - Hepatitis criptógena 	Hepatopatía alcohólica <ul style="list-style-type: none"> - Hígado graso agudo - Hepatitis alcohólica aguda - Cirrosis de Laennec
Enfermedades hepáticas inmunitarias y autoinmunitarias <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis biliar primaria - Hepatitis autoinmunitaria - Colangitis esclerosante - Síndromes de superposición - Enfermedad de injerto contra hospedador - Rechazo del aloinjerto 	Afección hepática en enfermedades generales <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis - Amiloidosis - Enfermedades por depósito de glucógeno - Esprúe celíaco - Tuberculosis - <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> 	Hígado graso no alcohólico <ul style="list-style-type: none"> - Esteatosis - Esteato hepatitis - Hígado graso agudo del embarazo
Enfermedades hepáticas genéticas <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de antitripsina A - Hemocromatosis - Enfermedad de Wilson - Colestasis intrahepática recurrente benigna - Colestasis intrahepática familiar progresiva, tipos I-III - Otras (galactosemia, tirosinemia, fibrosis quística, enfermedad de Newman-Pick, enfermedad de Gaucher) 	Síndromes colestáticos <ul style="list-style-type: none"> - Colestasis posoperatoria benigna - Ictericia de la sepsis - Nutrición parenteral total: ictericia inducida - Colestasis del embarazo - Colangitis y colecistitis - Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis, cáncer) - Atresia biliar - Enfermedad de Caroli - Criptosporidiosis 	Enfermedad hepática inducida por fármacos <ul style="list-style-type: none"> - Patrones hepatocelulares (isoniazida, paracetamol) - Patrones colestáticos (metiltestosterona) - Patrones mixtos (sulfonamidas, fenitoína) - Esteatosis microvesicular y macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
Lesión vascular <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad venooclusiva - Síndrome de Budd-Chiari - Hepatitis isquémica - Congestión pasiva - Trombosis de la vena porta - Hiperplasia nodular regenerativa 	Tumoraciones <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma hepatocelular - Colangiocarcinoma - Adenoma - Hiperplasia nodular focal - Tumores metastásicos - Abscesos - Quistes - Hemangioma 	

Clasificación de enfermedades hepáticas según su patrón:

- En las *enfermedades hepatocelulares* (como las hepatitis víricas o la hepatopatía alcohólica) predominan lesión, inflamación y necrosis hepáticas.
- En las *enfermedades colestáticas* (como colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria o muchas enfermedades hepáticas inducidas por fármacos) predominan las características de inhibición del flujo biliar.
- En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestática.

El patrón de inicio y el carácter llamativo de los síntomas pueden sugerir rápidamente el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y sexo del paciente y sus antecedentes de exposición o de conductas de riesgo.

El estudio de los pacientes con enfermedad hepática debe dirigirse a:

- 1) Establecer el diagnóstico etiológico;
- 2) Determinar la gravedad de la enfermedad (grado), y
- 3) Establecer el estadio de la enfermedad (estadificación).

El *diagnóstico* debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo, lesión hepatocelular o colestática, así como en el diagnóstico etiológico específico.

El *grado* se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva y leve, moderada o grave.

En la *estadificación* se estima el punto de la evolución natural en que se encuentra la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, precirrótica, cirrótica o terminal. ⁽²⁰⁾

En gran parte de los casos, el diagnóstico exacto de una enfermedad hepática se puede establecer por medio de una historia clínica cuidadosa, exploración física y algunas pruebas de laboratorio. En ciertas circunstancias, los estudios radiológicos son útiles o incluso para el diagnóstico. La biopsia hepática sigue siendo la piedra angular en el estudio de la enfermedad hepática, pero ahora es menos necesaria para el diagnóstico que para la determinación del grado y el estadio de la enfermedad. ^(20, 21)

Historia clínica

La historia clínica debe centrarse en los síntomas de la enfermedad hepática (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y en los posibles factores de riesgo (tabla 2):

Tabla 2. Factores de Riesgo en Enfermedades Hepáticas (Farreras-Rozman, 2000).

FACTORES DE RIESGO	ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA
Historia familiar	Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Déficit de α_1 -antitripsina Fibrosis quística
Consumo de alcohol > 60-80 g/día	Higado graso alcohólico Hepatitis alcohólica Cirrosis
Hiperlipidemia, diabetes, obesidad	Higado graso Esteatohepatitis no alcohólica Cirrosis
Medicaciones	Lesiones inducidas por fármacos
Conductas de riesgo	Hepatitis B y C
Viajes al extranjero	Hepatitis A, B y E
Colitis ulcerosa	Colangitis esclerosante primaria
Historia de ictericia o hepatitis	Hepatitis viral Hepatitis autoinmune Cirrosis
Intervención quirúrgica hepatobiliar	Lesiones de la vía biliar Coledocolitiasis residual

- **Los factores demográficos** se utilizan para establecer las probabilidades de padecer un tipo u otro de enfermedad. Los varones de menos de 20 años de edad tienen mayor riesgo de presentar una hepatitis aguda viral, pero conforme pasa el tiempo la hepatitis crónica o las enfermedades biliares son los diagnósticos más comunes. A partir de los 55 años, la cirrosis y las neoplasias hepatobiliares son los diagnósticos más frecuentes. Las mujeres se ven afectadas por las mismas enfermedades, pero tienen una mayor probabilidad de padecer una hepatitis autoinmune tanto en la juventud como en la edad media de la vida, o una cirrosis biliar primaria si tienen más de 40 años. ^(19, 21)
- **La historia familiar** también puede identificar factores de riesgo, como es el caso de las enfermedades hepáticas de origen genético: hemocromatosis, déficit de α_1 -antitripsina (A1AT) o enfermedad de Wilson. En general una historia familiar de enfermedad hepática indica origen genético o causa viral (transmisión vertical o riesgo compartido a la exposición).
- **Los hábitos personales** constituyen un apartado importante de la historia clínica. El consumo de alcohol debe indagarse siempre. Se considera que para un varón el

consumo diario de 60-80 g durante 10 años se asocia a riesgo de desarrollo de cirrosis, aunque la susceptibilidad puede ser muy variable. En las mujeres, 20 g de alcohol diario confieren el mismo riesgo de cirrosis. La homosexualidad en los varones confiere un riesgo elevado para padecer infecciones crónicas víricas (hepatitis crónica), al igual que la utilización de drogas por vía parenteral.

- Es también importante conocer las **intervenciones médicas** anteriores como, por ejemplo, operaciones quirúrgicas, transfusiones de sangre, hemodiálisis y medicamentos habituales. ⁽¹⁹⁾

Exploración Física

La exploración física rara vez muestra signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio y pocos signos de enfermedad hepática son específicos de un diagnóstico. Los signos detectables por exploración en las enfermedades hepáticas provienen de la pérdida de masa hepática, de la obstrucción biliar o del desarrollo de hipertensión portal.

Por ello, la exploración física en lugar de sustituir, complementa otras pruebas diagnósticas. En muchos pacientes, la exploración física es normal a menos que la enfermedad sea aguda, grave o avanzada.

En cualquier caso, la exploración física es importante porque puede ser la primera prueba de insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además, la exploración física puede revelar signos que apunten a un diagnóstico específico, un factor de riesgo o una enfermedad asociada.

Los datos físicos típicos de enfermedad hepática son ictericia, hepatomegalia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, telangiectasias (angiomas en araña), eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis, en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican a veces signos de hiperestrogenemia como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina. ^(20, 21,22)

Algunos signos físicos apuntan a enfermedades hepáticas específicas:

- Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de cobre color dorado-marrón que se deposita en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea.
- La contractura de Dupuytren y el crecimiento de la parótida sugieren alcoholismo crónico y hepatopatía alcohólica.
- En el hígado metastásico o en el carcinoma hepatocelular primario los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.^(21, 22)

Pruebas de Laboratorio

El diagnóstico de enfermedad hepática se facilita en gran medida con las pruebas sensibles y fiables de función y lesión hepáticas actualmente disponibles. Las pruebas de función y lesión hepática deben proveer información fiable que pueda ser utilizada para:⁽¹⁸⁾

- a) Detectar la presencia de enfermedad hepática.
- b) Realizar diagnósticos específicos.
- c) Estimar la gravedad de la lesión hepática y establecer pronósticos
- d) Monitorizar el curso de la enfermedad hepática.

Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones. Pueden ser normales en los pacientes con enfermedades hepáticas graves y anormales en individuos con trastornos que no afectan el hígado. Rara vez sugieren un diagnóstico específico; en lugar de ello, hacen pensar en un grupo general de enfermedades hepáticas, como la hepatocelular o la colestática, lo que sirve para dirigir estudios posteriores.⁽²³⁾

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayoría no pueden ser fácilmente medidas con las pruebas sanguíneas. Por tanto, las pruebas de laboratorio tan sólo miden un número limitado de estas funciones es por eso que no existe la prueba ideal que evalúe la función global del hígado. La realización y la valoración conjunta de varias pruebas mejoran la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las hepatopatías (Tabla 3).

Las denominadas pruebas de función hepática incluyen pruebas bioquímicas y pruebas dinámicas. *The National Academy of Clinical Biochemistry* y *la American Association for the Study of Liver Diseases*, recomiendan un panel específico de exámenes para ser usado en la

evaluación inicial de un paciente con una enfermedad hepática conocida o sospechada, designado como “panel de función hepática” o perfil, que está compuesto por los siguientes analitos: Proteínas totales, Albúmina, Aspartato aminotransferasa (AST o TGO), Alanino aminotransferasa (ALT o TGP), Fosfatasa alcalina, Bilirrubina total y Bilirrubina directa (Tabla 4).^(18, 23)

Tabla 3. Pruebas de función hepática y su significado clínico (SEGHNP, 2010).

Prueba	Significación clínica
Alaninoaminotransferasa	Lesión o necrosis hepatocelular
Aspartatoaminotransferasa	Lesión o necrosis hepatocelular
Lactatodeshidrogenasa	Lesión hepatocelular
Bilirrubina en suero	Colestasis, trastorno de la captación o conjugación, obstrucción biliar, exceso de producción, lesión hepatocelular
Fosfatasa alcalina	Colestasis, obstrucción biliar
Gammaglutamil-transpeptidasa	Colestasis, enfermedad infiltrativa, obstrucción biliar
5'-nucleotidasa	Colestasis, obstrucción biliar
Ácidos biliares	Colestasis, obstrucción biliar
Albúmina	Función sintética
Tiempo de protrombina	Función sintética

Tabla 4. Pruebas analíticas fundamentales para evaluar la función del hígado (Planas, 2007).

Determinación	Función	Cambio	Significado	Manifestación clínica
Transaminasa aspartato-aminotransferasa (AST) o glutámico-oxalacético (GOT)	Enzima Sintetizada por las células del hígado y de otros órganos (corazón, músculo)	Aumento	Lesión o inflamación del hígado o de otros órganos	Ninguna
Transaminasa alanina aminotransferasa (ALT) o glutámico-pirúvica(GPT)	Enzima Sintetizada por las células del hígado.	Aumento	Lesión o inflamación del hígado	Ninguna
Bilirrubina	Sustancia eliminada por el hígado en la bilis	Aumento	Lesión del hígado	Ictericia
Fosfatasa alcalina	Sustancia Sintetizada por las células biliares y por el hueso	Aumento	Dificultad para eliminar la bilis o daño en el hueso	Ninguna
Albúmina	Proteína Sintetizada por el hígado	Disminución	Insuficiencia hepática	Contribuye al edema y la ascitis
Protrombina	Proteína Sintetizada por el hígado	Disminución	Insuficiencia hepática	sangrado por encías o nariz
Plaquetas	Células de la sangre para formar coágulos	Disminución	Cirrosis	sangrado por encías o nariz

Pruebas de Función Hepática

Todas las reacciones metabólicas que ocurren en nuestro organismo se hayan mediados por enzimas, estas en su mayoría son de naturaleza proteica. Puede definirse a las enzimas como catalizadores, capaces de acelerar las reacciones químicas en ambos sentidos, sin consumirse en ella, ni formar parte de los productos. La diferencia fundamental es que tienen gran especificidad de reacción o sea por el sustrato sobre el cual actúan. Se localizan a nivel intra y extracelular. ⁽²⁴⁾

Su concentración en el plasma es muy baja, por lo que su estudio se basa en su actividad y se expresa en unidades internacionales (UI). La unidad internacional es la cantidad de enzima (actividad enzimática) que reacciona con un micromol (μM) de sustrato por minuto en condiciones óptimas de concentración de sustrato y pH, así como temperatura a la cual se lleve a cabo la reacción. La actividad enzimática deberá indicarse como mU/mL, o bien como U/L. ^(24, 25)

El hígado contiene un gran número de enzimas, pero las que tienen mayor interés clínico son las transaminasas (AST y ALT), la fosfatasa alcalina y la γ -glutamyl-transpeptidasa (γ -GT). ^(26, 27)

Transaminasas

La alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) son los indicadores más comúnmente utilizados para evaluar la presencia de lesión hepática. Se encuentran en altas concentraciones en las células hepáticas, donde catalizan la transferencia de grupos aminos para producir ácido pirúvico y oxaloacético, respectivamente, utilizando vitamina B6 como cofactor. 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. Las transaminasas son sensibles, pero poco específicas del daño de los hepatocitos, siendo la ALT más específica que la AST, ya que ésta no sólo se encuentra en el hígado sino también en el músculo esquelético y cardiaco, en el riñón y en los eritrocitos. ^(26, 27)

El grado de elevación de las aminotransferasas séricas proporciona cierta información acerca de la naturaleza de la hepatopatía y, sin que exista una definición uniforme. En general, la mayoría de las enfermedades hepáticas se caracterizan por aumentos leves o moderados (< 500 U/L). Sin embargo, las elevaciones más importantes ($> 1\,000$ U/L) ocurren casi exclusivamente en trastornos asociados a una lesión hepatocelular extensa, como sucede en la hepatitis viral aguda, en la enfermedad isquémica hepática y en las

lesiones hepáticas de carácter tóxico. Se pueden clasificar como leve si la elevación es menos de 5 veces sobre el límite de referencia, moderada si se encuentra entre 5 y 10 veces sobre el límite de referencia, o grave si es superior a 10 veces sobre el límite de referencia (Tabla 5). Se recogen las principales etiologías de una elevación de aminotransferasas leve o muy marcada, respectivamente. Una elevación intermedia se puede observar en los distintos procesos que se incluyen en la tabla 5 y es de menor utilidad para el diagnóstico diferencial. (26, 28)

Tabla 5. Etiología hepática con elevación de aminotransferasas (SEGHP, 2010).

aminotransferasas > 15 veces sobre lo normal	aminotransferasas > 5 veces sobre lo normal
Con predominio de ALT <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis viral crónica - Hepatitis viral aguda - Esteatosis hepática - Esteatohepatitis no alcohólica - Hemocromatosis - Hepatitis por fármacos, tóxicos o productos herbáceos - Hepatitis autoinmune - Deficiencia de α1-antitripsina - Enfermedad de Wilson - Enfermedad celíaca - Porfiria cutánea tarda - Metabolopatías congénitas - Enfermedades sistémicas con afectación hepática (infecciones, hemopatías malignas, conectivopatías, amiloidosis, insuficiencia cardíaca congestiva) 	<hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis viral aguda - Necrosis hepática por fármacos o toxinas - Hepatitis isquémica - Hepatitis autoinmune - Hepatitis de células gigantes - Enfermedad de Wilson - Síndrome de Reye - Obstrucción aguda del tracto biliar extrahepático - Síndrome de Budd-Chiari agudo - Trombosis de la arteria hepática - Ligadura quirúrgica de la arteria hepática <hr/>
Con predominio de AST <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis alcohólica - Esteatohepatitis no alcohólica - Cirrosis - Hepatocarcinoma <hr/>	

Alanino aminotransferasa (ALT)

La ALT es una enzima intracelular, se encuentra principalmente en las células del hígado. Se identifica en todo proceso inflamatorio necrótico del hígado y es muy empleada como *screen* en donadores de sangre, para descartar hepatitis viral. (23, 27)

Es muy útil para seguir la evolución de las hepatitis virales, por su aumento al iniciarse y regresión paulatina en la mejoría. Su aumento es muy manifiesto en la ictericia de origen viral y se eleva muy poco en la de origen obstructivo. Las concentraciones de pueden permanecer bajas aún si el hígado está inflamado o se está formando tejido cicatricial, o durante la fase inmutolerante de la enfermedad en un niño, o durante la fase inicial de la hepatitis C. (23, 28, 29)

Valores bajos corresponden a deficiente nutrición de piridoxina (vitamina B6). También en la mujer que toma anticonceptivos y en pacientes a quienes se les practica hemodiálisis. En recién nacidos normales se han descrito valores de referencia hasta el doble de los adultos

debido a su mayor permeabilidad del hepatocito, estos valores se normalizan aproximadamente a los tres meses. ⁽²⁹⁾

En hepatitis viral las cifras pueden encontrar entre 1 000 UI/L a 4 000 UI/L.

Aspartato Aminotransferasa (AST)

La AST es una enzima intracelular, se encuentra tanto en el citoplasma del hepatocito como en las mitocondrias por lo que es bilocular, también en niveles altos en el músculo del corazón, las células del músculo esquelético y en menor cantidad en riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. ^(29, 30)

Agentes como el etanol que inducen la necrosis de las mitocondrias celulares, liberan la AST lo mismo que la hepatitis viral. Es de utilidad para medir la actividad hepática y cronicidad de hepatitis viral. En la hepatitis viral, inicialmente está más elevada que la ALT por encima de 1 000 UI/L que la sigue en el ascenso, pero en forma muy discreta.

Cuando la hepatitis es muy intensa y existe marcada necrosis, baja AST y persiste más elevada la ALT, dato de gran importancia clínica si se tiene el dato inicial de la AST. Puede estar elevada por enfermedades diferentes a la enfermedad hepática, por ejemplo, es alta durante un infarto del miocardio (ataque al corazón). ⁽²³⁾

En muchos casos de inflamación del hígado, las ALT y AST también están altas. En algunas enfermedades, como la hepatitis alcohólica, las concentraciones de AST pueden ser más altas que las de ALT. Las concentraciones de AST pueden ser normales, y de todas maneras se puede estar presentando daño hepático. Esta prueba agrega tan sólo otro punto de vista más sobre la enfermedad hepática.

Cuando la lesión es leve, la AST se eleva a expensas del citoplasma y cuando es intensa a costa también de las mitocondrias, por lo que altos niveles, traducen alteración total. ^(1, 30)

La hemolisis interfiere con la determinación debido a que los eritrocitos contienen unas 10 veces más AST que el suero, se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la AST. ⁽³⁰⁾

Transaminasas y cocientes de valor diagnóstico

La importancia clínica de las variadas relaciones enzimáticas, son susceptibles de deducción fisiopatológica o de enjuiciamiento con base en la experiencia. Para abreviar este proceso mental se han acreditado determinadas relaciones enzimáticas: los cocientes enzimáticos, los cuales facilitan el enjuiciamiento y permiten, en unión con el nivel absoluto de la actividad enzimática, una aproximación diagnóstica con grupos de afecciones más o menos importantes. Su seguridad de acierto es diversa, dependiendo de la calidad de la técnica de medición. Sin embargo, en los cuadros clínicos típicos su sensibilidad diagnóstica es muy buena (del 80 % aprox.). ⁽³¹⁾

De acuerdo con Schmidt y Schmidt (1974), Escalona (1982) y Carnevali de Tatá (1995) es adecuado determinar más de una enzima en el suero, por el hecho de no existir enzimas que sean simultáneamente órgano específicas y lo suficientemente sensibles. Por consiguiente, los diagnósticos clínicos y diferenciales sólo pueden apoyarse, la mayoría de veces, en las relaciones de las diversas enzimas entre sí; es decir: en los correspondientes patrones enzimáticos y los cocientes que de ellos derivan. Los cuales se han investigado para obtener un mejor diagnóstico. ^(30, 31)

Cociente de Ritis

La relación de las actividades séricas de AST y ALT fue descrita por primera vez por Fernando De Ritis en 1957 y ha sido conocido desde entonces como la relación De Ritis. La diferente localización de las aminotransferasas o transaminasas en el interior de la célula condujo a De Ritis y colaboradores a sugerir el cociente AST/ALT como un medio para distinguir las lesiones predominantemente inflamatorias de los procesos necróticos. Si bien inicialmente describió esa característica mencionando que la ALT era superior a la AST en la hepatitis viral aguda, otros autores posteriormente lo han encontrado útil en la hepatitis alcohólica, donde AST suele ser mayor que la ALT. Estas interpretaciones son demasiado simplistas, sin embargo, la hepatitis viral aguda puede tener AST mayor de ALT y esto puede ser un signo de enfermedad fulminante, mientras que la hepatitis alcohólica puede tener ALT mayor de AST, cuando han transcurrido varios días desde la exposición al alcohol. ⁽³¹⁾

El valor normal de la relación es de 0.70-0.88. Los valores muy inferiores a 1 (es decir, por debajo de 0.7) indican inflamación (por ejemplo, hepatitis viral, hepatitis tóxica, ictericia obstructiva reciente, etc.) mientras que los cocientes superiores a 1 sugieren necrosis, debido a que la AST se libera de las mitocondrias (por ej., cirrosis hepática descompensada,

carcinoma hepático primario, hígado con Metástasis, etc.) (Tabla 6). Por tanto, esta relación representa la evolución temporal y la agresividad de la enfermedad que se predice a partir de la vida media relativamente corta de AST (18 h) en comparación con ALT (36 h). En enfermedades virales crónicas como la hepatitis viral crónica y el alcoholismo crónico, así como la enfermedad de hígado graso no alcohólico, una relación AST/ALT elevada es un factor predictivo de largo plazo que llevaría estas complicaciones a la fibrosis y cirrosis. (23, 30, 31)

Tabla 6. Cociente de De Ritis (AST/ALT) (Alarcón, 1998).

Inferior a 1:	Alrededor de 1	Superior a 1
<ul style="list-style-type: none"> •Hepatitis viral aguda y persistente •Hepatitis tóxica (en parte) •Mononucleosis infecciosa •Hígado graso leve •Ictericia obstructiva reciente •Hepatositis colestásicas 	<ul style="list-style-type: none"> •Forma colestásica de la hepatitis viral •Hepatitis crónica por hígado graso •Hepatitis crónico-agresiva (en parte) •Hepatitis reactiva •Ictericia obstructiva antigua •Colangitis 	<ul style="list-style-type: none"> •Forma necrotizante de la hepatitis viral •Hepatitis tóxica (en parte) •Hepatitis crónico-agresiva (en parte) •Cirrosis •Hígado de estasis (continúa>>) •Intoxicaciones agudas <p>Muy superior a 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cirrosis descompensadas •Carcinoma hepático primario •Hígado con metástasis •Afecciones de otros órganos sin participación hepática, p. ejemplo, infarto cardíaco, afecciones de la musculatura esquelética

Cocientes γ -GT/AST, AST+ALT/GLDH y LDH/AST

Los patrones enzimáticos insólitos son, a menudo, signo de una superposición de fenómenos patológicos en varios órganos. Estas informaciones no son difíciles de deducir, aunque requiere de algunos conocimientos de fisiopatología o de una cierta práctica. Para una mejor perspectiva sobre las diversas variables y sus relaciones mutuas pueden formarse *cocientes enzimáticos* basados en las actividades enzimáticas particulares. (23, 31)

Se han estudiado otros cocientes enzimáticos que involucran las aminotransferasas con alguna otra enzima, tales como la γ -GT, glutamato deshidrogenasa (GLDH) y lactato deshidrogenasa (LDH) buscando más especificidad y sensibilidad para detectar hepatopatías. Ninguno de ellas ha resultado más útil que el cociente de aminotransferasas, por lo que raramente se emplean en la práctica clínica. Los cocientes se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Otros Cocientes enzimáticos de valor diagnóstico (Alarcón, 1998).

Cociente γ -GT/AST	Cociente AST+ALT/GLDH	Cociente LDH/AST
<p>Inferior a 1: Hepatitis viral aguda Hepatitis persistente crónica Lesiones hepáticas tóxicas (en parte, p.e., halotano, tetracloruro de carbono, fosfamida, anticonceptivos)</p> <p>Entre 1-3: Hepatitis crónico-agresiva Cirrosis poshepatíticas y criptógenas Hepatitis tóxico-alcohólica aguda y otras lesiones hepáticas tóxicas.</p> <p>Entre 3-6: Cirrosis alcohólica Ictericia obstructiva reciente</p> <p>Superior a 6: Hepatitis tóxico-alcohólica crónica Ictericia obstructiva antigua Cirrosis biliares Hígado metastásico Carcinoma hepático primario</p>	<p>Superior a 50 Hepatitis viral aguda, incluida la forma de curso colestásico Hepatitis tóxico-alcohólica aguda</p> <p>Entre 20-50 Brotos agudos en las hepatitis crónicas Hepatosi colestásicas</p> <p>Inferior a 20: Ictericia obstructiva Hígado metastásico Cirrosis biliares</p>	<p>Superior a 1.8 Metástasis hepática</p>
		<p>Cociente ALT/LDH</p> <p>Menor a 1 Hepatitis Isquémica</p>

Gammaglutamil transpeptidasa (γ -GT)

La γ -GT, conocida también como gammaglutamiltransferasa, cataliza la transferencia de grupos gammaglutamil de un péptido a otro o de un péptido a un aminoácido. El tejido más rico en esta enzima es el riñón, seguido del páncreas, el hígado, el bazo y el pulmón. En las células se localiza en las membranas, fundamentalmente del retículo endoplásmico liso, en los microsomas, en la fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares. (24, 32)

La γ -GT aumenta en la mayoría de las enfermedades del hígado, sin embargo, la encontramos elevada en muchos otros procesos como enfermedades pancreáticas, infarto de miocardio, insuficiencia renal, EPOC, etc. por lo que su especificidad es escasa. La γ -GT es una enzima sumamente sensible, aumenta en menor o mayor grado en todas las hepatobiliopatías, los mayores aumentos se ven en procesos obstructivos o neoplásicos, también está aumentada en la hepatitis. Los aumentos más importantes se observan en procesos tumorales, en la colestasi intrahepática o extrahepática por proliferación de conductillos biliares. (23, 26, 32)

Fármacos como los barbitúricos, warfarina y los anticomiciales, así como el alcohol, pueden estimular la síntesis de γ -GT. La actividad de la enzima es inhibida por alta concentración estrógenos y progesterona, importante a tener en cuenta porque existe una colestasis del embarazo que cursa con γ -GT normal por estar inhibida. Tener en cuenta estos 2 factores cuando se solicita su determinación. (23, 33)

La γ -GT es un parámetro muy útil para el control de los pacientes alcohólicos, aunque también pueden traducir la exposición a tóxicos industriales. La interrupción del consumo de alcohol, en ausencia de otras causas de inducción enzimática, es seguida de una reducción inmediata de los valores plasmáticos de γ -GT, hasta normalizarse completamente al cabo de 6-8 semanas. (23, 34)

En el estudio de las enfermedades hepatobiliares presta una gran ayuda, su incremento es paralelo a la FA y en casos de ictericias obstructivas, sus niveles se elevan más temprano y con más intensidad que la FA, lo que se debe a un mecanismo de inducción enzimática a nivel micrósomico, más que la lesión hepática. En las hepatitis agudas, el aumento de la γ -GT es menos intenso que en las AST y ALT, pero es de gran utilidad el dato de su normalización, pues es la última en hacerlo y establece la verdadera normalidad. (1, 33, 34)

La vida media es de 7-10 días. Los rangos normales son de 0 a 50 UI/L en hombres y 0 a 35 UI/L en mujeres.

Fosfatasa alcalina (FA)

La FA es el nombre que se le da a un conjunto de isoenzimas que catalizan la hidrólisis de un gran número de ésteres de fosfatos orgánicos. La FA sérica tiene varios orígenes (hígado, riñón, placenta, intestino, huesos, leucocitos), aunque las fuentes más importantes son el hígado, los huesos y el intestino. La FA tiene tres isoenzimas porque se origina en tres genes diferentes, una isoenzima de origen placentario, una intestinal y una que se llama no placentaria/no intestinal. (24, 28, 34)

En la práctica, la mayoría de las elevaciones séricas de la fosfatasa alcalina se deben a alteraciones óseas o hepáticas, pero las personas con los grupos sanguíneos O y B pueden tener un nivel sérico de fosfatasa alcalina elevado, en particular después de una comida rica en lípidos. Durante el crecimiento, los niveles séricos son altos debido al aumento de la fracción ósea, que traduce la actividad osteoblástica en el hueso. Lo mismo ocurre durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que las elevaciones se deben a fosfatasa alcalina de origen placentario. (24, 28)

Por tanto, ante un valor elevado de la fosfatasa alcalina será necesario evaluar el origen de la misma y determinar la concentración sérica en muestras tomadas en ayunas.

- El método más sensible y específico es la separación de las isoenzimas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida.
- Otro método consiste en la determinación de las fracciones termoestable (hepática) y termolábil (ósea). La modificación de la proporción de ambas fracciones permite conocer cuál es la responsable de la elevación de los niveles séricos.
- Sin embargo, en la práctica es suficiente efectuar una valoración indirecta mucho más sencilla, que consiste en la determinación de otras enzimas que se elevan en caso de colestasis, como la γ -GT o la 5-nucleotidasa. ^(34, 35)

La fosfatasa alcalina hepática está presente en el dominio apical de la membrana plasmática del hepatocito y en el dominio luminal del epitelio del conducto hepático. Una concentración sérica elevada de fosfatasa alcalina puede atribuirse a su liberación por parte de los hepatocitos dañados o a su inducción por procesos que provocan daño en el epitelio de las vías biliares. ⁽²³⁾

Aunque la elevación de la fosfatasa alcalina es frecuente en distintas enfermedades hepatobiliares, su principal utilidad reside en los trastornos colestásicos. Así, los incrementos de la actividad de esta enzima hasta el triple del límite superior de la normalidad se consideran inespecíficos y pueden observarse en todos los tipos de trastornos hepáticos. Sin embargo, cuando se encuentran elevaciones de cuatro o más veces con respecto al valor de referencia debe pensarse en una enfermedad colestásica, tanto intra como extrahepática, o en una enfermedad hepática infiltrativa de carácter granulomatoso o neoplásico. ^(28, 36)

Es de gran utilidad en el diagnóstico de las ictericias donde sirve para diferenciar la obstructiva de la parenquimatosa, pues cuando es de origen mecánico sus cifras son mucho más elevadas. En el Absceso hepático sus cifras se encuentran aumentadas y sin cambios ictericos. ^(23, 36, 37)

Debido a la vida media sérica de la fosfatasa alcalina (alrededor de 7 días, 3 días para la isoenzima hepática) la concentración sérica puede mantenerse elevada durante varios días después de la resolución de la obstrucción biliar. ⁽³⁴⁾

Los valores séricos normales dependen del método empleado para su determinación (40 a 190 UI/L)

Bilirrubina

La bilirrubina, es un producto del catabolismo de la hemoglobina dentro del sistema reticuloendotelial, es excretada del organismo fundamentalmente a través de la bilis. Al envejecer, los hematíes se hacen menos activos y más frágiles; por lo que al llegar al bazo son destruidos; liberando la hemoglobina, la cual es fagocitada en forma inmediata por macrófagos en muchas partes del organismo especialmente en las células de Kupffer hepáticas, en el bazo y medula ósea. ^(3, 6, 38)

La Hemo-oxigenasa actúa sobre la hemoglobina formando monóxido de carbono, hierro y biliverdina, liberando la parte proteica (globina) la cual puede ser reutilizada como tal o bajo la forma de sus aminoácidos constituyentes. El hierro resultante es liberado a la sangre, y es transportado por la transferrina a la medula ósea para la formación de nueva hemoglobina y producción de nuevos hematíes, o al hígado y otros tejidos para almacenarlo unido a ferritina. ⁽³⁸⁾

La biliverdina es convertida en **bilirrubina no conjugada** por acción de la enzima biliverdina reductasa. Una vez sintetizada, la bilirrubina debe ser excretada, proceso que involucra varios pasos: ^(23, 26, 38)

1) Transporte de la bilirrubina

La bilirrubina, denominada también **bilirrubina no conjugada** o **indirecta**, circula en el plasma unido a la albúmina. Normalmente en estas condiciones no atraviesa la barrera hematoencefálica. Puede aparecer bilirrubina no conjugada libre (no unida a la albúmina) en condiciones en que la cantidad de bilirrubina supera la capacidad de unión de la albúmina. Esto puede ocurrir porque hay cifras muy altas de bilirrubina, hipoalbuminemia o presencia de sustancias y factores que desplazan o debilitan la unión de la bilirrubina con la albúmina. La presencia de bilirrubina no conjugada libre es siempre anormal y lleva al pasaje al SNC y eventual daño del cerebro. ^(38, 39)

2) Captación de la bilirrubina por las células del parénquima hepático.

La bilirrubina circulante es captada por receptores específicos del polo sinusoidal del hepatocito. Ya en la célula hepática, el hepatocito toma la bilirrubina y la une a proteínas (ligandinas y proteínas γ -z) para ser transportada al retículo endoplasmático.

3) Conjugación de la bilirrubina en el retículo endoplasmático liso.

La conjugación es el proceso en el cual se aumenta la solubilidad en agua o polaridad de la bilirrubina. Principalmente (80 %) se conjuga con ácido glucurónico formándose monoglucoronido de bilirrubina por acción de la enzima UDP-glucuroniltransferasa y en baja proporción se forma sulfato de bilirrubina (20 %). Se obtiene así la llamada **bilirrubina conjugada** o **directa** que se caracteriza por ser soluble en agua y no difundir a través de las membranas celulares. Bajo condiciones fisiológicas toda la bilirrubina secretada en la bilis se encuentra conjugada. La actividad de la UDP-glucuroniltransferasa es más baja en los primeros días de vida. El principal estímulo fisiológico para aumentar su actividad son los niveles séricos de bilirrubina. Puede ser estimulada por tratamiento farmacológico con fenobarbital. Existen defectos congénitos en la captación y conjugación de la bilirrubina de los cuales el más frecuente es el síndrome de Gilbert y en los recién nacidos el Síndrome de Crigler-Najjar I y II. ^(3, 39)

4) Excreción y re-absorción de la bilirrubina (Circulación entero hepática).

La bilirrubina directa tomada por los lisosomas y el aparato de Golgi es sacada activamente hacia los canalículos biliares, de los canalículos a la vesícula biliar y luego al intestino delgado. Por acción de las bacterias intestinales, se transforma en urobilinógeno y se elimina por heces como estercobilinógeno. ^(38, 39)

La bilirrubina conjugada que llega al duodeno es en parte reabsorbida en la mucosa intestinal. Por circulación enterohepática, la mayor parte (90 %) vuelve al hígado y reinicia el circuito hacia al intestino. El 10 % se excreta por orina ya que llega al riñón por la circulación general y filtra a través del glomérulo renal. ^(3, 20)

En el neonato, debido a la ausencia de una flora bacteriana normal, en los primeros días de vida la materia fecal no tiene coloración. A medida que se desarrolla la flora bacteriana se incrementa la formación de los urobilinógenos fecales. ⁽²³⁾

La **bilirrubina total** es la suma de bilirrubina directa (0 a 0.3 mg/dL) y bilirrubina indirecta (0.1 a 0.5 mg/dL); por lo tanto la concentración de bilirrubina total normal del adulto y del niño mayor es menor de 1 mg/dL. ^(39, 40)

La concentración sérica de bilirrubina refleja, sustancialmente, el balance entre la destrucción de eritrocitos y la capacidad del hígado para captarla; conjugarla y excretarla. Cuando la cifra de bilirrubina en la sangre excede de 1 mg/dL, existe **hiperbilirrubinemia**. La bilirrubina se acumula en sangre, y cuando alcanza una cierta concentración difunde a los tejidos. Este signo se denomina **ICTERICIA** y se evidencia por la coloración amarilla en

piel y mucosas, manifestación clínica muy común. La hiperbilirrubinemia puede deberse a una producción excesiva de este pigmento o a una deficiencia en su excreción y se observa en numerosas enfermedades, que van desde la hepatitis viral hasta cáncer de páncreas. (23, 40)

La separación en componentes conjugado y no conjugado es esencial para detectar trastornos caracterizados por cursar con hiperbilirrubinemia de uno u otro tipo (Tabla 8), si bien en la mayoría de las enfermedades hepáticas se suelen elevar ambas fracciones de la bilirrubina. (23, 39, 40)

Tabla 8. Enfermedades que cursan con hiperbilirrubinemia (SEGHN, 2010).

Causas de hiperbilirrubinemia no conjugada	Causas de hiperbilirrubinemia conjugada
<ul style="list-style-type: none"> - Ictericia por leche materna - Sepsis neonatal - Enfermedades hemolíticas - Policitemia - Reabsorción de grandes hematomas - Síndrome de Gilbert - Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 y tipo 2 - Eritropoyesis ineficaz - Hipotiroidismo congénito - Hipopituitarismo congénito - Hipoglucemia neonatal - Metabolopatías congénitas - Aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina - Insuficiencia cardíaca - Obstrucción intestinal - Enfermedad de Hirschprung - Microcolon 	<ul style="list-style-type: none"> - Quiste de colédoco - Enfermedad poliquística - Síndrome de Caroli - Estenosis de los conductos biliares - Síndrome de bilis espesa - Síndrome del tapón biliar - Atresia e hipoplasia biliar extrahepática - Hipoplasia biliar intrahepática sindrómica (síndrome de Alagille) - Hipoplasia biliar intrahepática no sindrómica - Síndrome del conducto biliar evanescente - Colestasis familiar recurrente benigna - Colestasis intrahepática familiar progresiva tipos I (enfermedad de Byler), II y III - Otros síndromes colestásicos familiares - Errores innatos en el metabolismo de los ácidos biliares - Colecistitis aguda - Litiasis biliar - Hydrops de vesícula biliar - Colangitis infecciosa - Colangitis esclerosante primaria - Hepatitis infecciosa - Hepatitis neonatal idiopática - Cirrosis - Síndrome de Zellweger

La determinación de bilirrubina no es una prueba especialmente sensible, ya que el hígado tiene una gran capacidad para eliminarla, por lo que puede existir una hepatopatía grave con un valor de bilirrubina normal o casi normal, Además, la bilirrubinemia puede aumentar en enfermedades ajenas al hígado, como la eritropoyesis ineficaz, la hemolisis o problemas de transporte de la bilirrubina. (34)

En caso de enfermedad hepática crónica, por lo general las concentraciones de bilirrubina son estables hasta que haya ocurrido daño hepático considerable y la cirrosis esté

presente. En la enfermedad hepática aguda, por lo general la bilirrubina aumenta en relación con la gravedad del proceso agudo. ^(23, 40)

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de bilirrubina elevando sus niveles como: Algunos antibióticos, los diuréticos, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), los anticonceptivos orales y los esteroides; o disminuirlos ligera o moderadamente como: Barbitúricos, cafeína, la penicilina o dosis altas de salicilatos. ⁽³⁴⁾

Albúmina

La albúmina es la principal proteína que el hígado sintetiza y secreta en la sangre. Constituye aproximadamente un 60 % de las proteínas sanguíneas, y en una forma muy general representa aproximadamente el 50 % de la actividad sintética del hígado. Por lo que cuantitativamente es la proteína plasmática más importante, y es un indicador usual de función hepática. ^(20, 23)

Es una proteína con semivida larga, de 18 a 20 días y se degrada alrededor de 4 % por día. Dado su lento recambio, la albúmina sérica no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve. A pesar de sus limitaciones, el nivel sérico de albúmina se relaciona de forma directa con el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. ⁽²⁰⁾

La albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión oncótica, necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimiento intravascular y el extravascular, localizado entre los tejidos.

La albúmina tiene carga eléctrica negativa y es una molécula altamente soluble; lo que hace posible otra de sus principales funciones que es la de transportar o inactivar una serie de sustancias como bilirrubina, calcio, metales pesados, drogas, tinturas, ácidos grasos, hormonas y enzimas. La membrana basal del glomérulo renal, también está cargada negativamente, lo que impide la filtración glomerular de la albúmina a la orina. ^(19, 20, 37, 41)

La concentración de albúmina suele ser normal hasta que se produce un grado significativo de daño hepático. El margen normal oscila entre 3.5- 5.0 g/dL (en adultos). La baja concentración de albúmina indica deficiencia de la función hepática. Las concentraciones de albúmina por lo general son normales en las enfermedades hepáticas crónicas hasta que se presenta la cirrosis y daño hepático considerable. Las concentraciones de albúmina son bajas cuando hay desnutrición y van acompañadas por gran adelgazamiento con enfermedad gastrointestinal y renal. ⁽⁴²⁾

Hay 3 factores que pueden disminuir su concentración: ⁽²⁷⁾

- Por pérdidas cuantiosas o frecuentes (hemorragias, albuminuria persistente, paracentesis, catabolismo excesivo)
- Por síntesis defectuosa, como ocurre en la mayor parte de las hepatopatías
- Por carencia de aminoácidos, como en la hipoalimentación

La Hipoalbuminemia (Más habitual) Se observa en enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis crónica activa, Hepatitis viral en fase aguda, degeneración hepática, amiloidosis hepática), malnutrición, artritis reumatoidea, infecciones severas. ⁽²³⁾

La Hiperalbuminemia implica valores > 5.5 g/dL y es muy rara, solo se ve en casos de deshidratación.

Tiempo de protrombina (TP)

La protrombina (factor II de coagulación) es una proteína plasmática producida por el hígado y forma parte de la cascada de la coagulación. El hígado produce 11 de los factores de la coagulación, por lo que frecuentemente su disfunción se asocia a trastornos de la coagulación. Los factores de coagulación se miden habitualmente en forma indirecta mediante la determinación del TP, que mide un conjunto de factores de coagulación del plasma. Por lo anterior, una alteración del tiempo de protrombina puede deberse a diversas causas, no siempre a una disfunción hepática. El TP es una prueba de coagulación sanguínea, y el resultado es más prolongado (o elevado) cuando: ^(34, 43)

- Las concentraciones de sangre de algunos factores coagulantes elaborados por el hígado son bajas. En la enfermedad hepática crónica, el TP no suele ser elevado hasta que aparece cirrosis y se produce un grado considerable de daño hepático. El margen normal está entre 9.5 y 13.2 segundos.
- La vitamina K es un cofactor indispensable para la activación de las proteínas de la coagulación, por lo que su deficiencia prolonga el tiempo de protrombina. Las causas de déficit de vitamina K son múltiples: Uso de antibióticos, obstrucción de la vía biliar, ingesta inadecuada o mala absorción. El uso de vitamina K es especialmente útil en pacientes con ictericia, ya que una corrección indica que hay adecuada producción de proteínas de la coagulación por el hígado.

En las enfermedades hepáticas crónicas no colestásicas, por lo general el tiempo de protrombina no es alto hasta que se presentan cirrosis y daño hepático considerable. En la enfermedad hepática colestásica los pacientes tienen una capacidad reducida de absorción de la vitamina K. Esta deficiencia de vitamina K puede llevar a un tiempo de protrombina prolongado. ^(1, 20, 23, 43)

En enfermedades hepáticas agudas, el tiempo de protrombina puede ser prolongado y volver a la normalidad a medida que el paciente se recupera. En las hepatitis víricas agudas y en otras enfermedades hepáticas agudas y crónicas, una prolongación considerable del tiempo de protrombina (superior a 5 s por encima del testigo) que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K es un signo de mal pronóstico (tabla 9).⁽²⁰⁾

Tabla 9. Significación clínica de las pruebas bioquímicas hepáticas *Los valores normales corresponden a los varones adultos y varían según la metodología utilizada para la prueba.

Prueba	Límites normales*	Hepatopatías asociadas	Origen extrahepático
Aminotransferasas (ALT, AST)	ALT: 10-55 UI/L	Elevaciones leves a moderadas: muchos tipos de hepatopatías	ALT: rara fuera del hígado
	AST: 10-40 UI/L	Elevaciones importantes: hepatitis (viral, toxica, por fármacos e isquémica)	AST: inespecífica (músculo esquelético eritrocitos, riñón, páncreas, encéfalo y miocardio)
		ALT: más específica de lesión hepática que la AST AST/ALT > 2 indica hepatitis o cirrosis alcohólica	
FA	45 - 115 UI/L	Elevaciones moderadas: muchos tipos de hepatopatías. Elevaciones importantes: colestasis extrahepática e intrahepática y enfermedad infiltrativa hepática Raramente se eleva de forma importante en la hepatitis alcohólica	Huesos (crecimiento fisiológico, tumores, fracturas enfermedad de Paget) Intestino, riñón, leucocitos y placenta
γ -GT	0 - 30 UI/L	Las mismas que en la FA y además inducida por alcohol y fármacos γ -GT/FA > 2.5 indica hepatopatía alcohólica	Riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmón y encéfalo
5'-nucleotidasa	0 - 11 UI/L	Las mismas que en la FA Sus elevaciones séricas son relativamente específicas de las hepatopatías	Miocardio, páncreas, encéfalo y vasos sanguíneos
Bilirrubina	0 - 1 mg/dL	Elevaciones moderadas: muchos tipos de hepatopatías Elevaciones importantes: obstrucción biliar extrahepática e intrahepática, hepatitis viral, alcohólica o inducida por fármacos, hiperbilirrubinemia hereditaria	Aumento de la degradación de la hemoglobina (hemolisis, alteración de la eritropoyesis, resolución de hematomas) Aumento de la degradación de la mioglobina (lesión muscular)
Tiempo de protrombina (TP)/cociente internacional normalizado (INR)	TP: 10.9 – 12.5 s INR: 0.9 – 1.2	Insuficiencia hepática aguda o crónica (prolongación del TP que no responde a la vitamina K) Obstrucción biliar (prolongación del TP que suele responder a la administración de vitamina K)	Deficiencia de vitamina K (malabsorción malnutrición, antibióticos) Coagulopatía de consumo
Albumina	3,5 - 5 g/dL	Insuficiencia hepática crónica	Disminuye en el síndrome nefrótico, la enteropatía con pérdida de proteínas, la pérdida vascular, la malnutrición, las neoplasias, las infecciones y los cuadros inflamatorios

Pruebas Complementarias para el diagnóstico de enfermedades hepáticas

Globulinas séricas

Las globulinas del suero son un grupo de proteínas formadas por globulinas gamma (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B y por globulinas alfa y beta, producidas principalmente en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están elevadas en las enfermedades hepáticas crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta el incremento de la concentración sérica de gammaglobulina se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente alcanzan el hígado a través de la circulación hepática. Los incrementos en la concentración de isotipos específicos de gammaglobulinas con frecuencia son útiles para detectar determinadas enfermedades hepáticas crónicas. Las elevaciones policlonales difusas de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria; los incrementos superiores a 100 % deben alertar al médico sobre esta posibilidad. El incremento de los valores de IgM es frecuente en la cirrosis biliar primaria, mientras que la IgA se eleva en la enfermedad hepática alcohólica. ^(19, 20, 22, 23)

Ácidos biliares en suero

Los ácidos biliares son aniones orgánicos sintetizados exclusivamente en el hígado a partir del colesterol, por lo que su cuantificación en plasma puede ser de utilidad para valorar el grado de disfunción hepática y permite medir la reserva funcional hepática. La concentración de ácidos biliares en sangre depende del flujo hepático de sangre, de la captación hepática, de la secreción de ácidos biliares, de la absorción intestinal y de la circulación porto sistémica. Por ello, aunque esta prueba se ha propuesto como un marcador sensible de disfunción hepática, es inespecífica y no hay evidencias concluyentes que indiquen ventajas sobre las pruebas bioquímicas convencionales. ^(34, 44)

Concentraciones elevadas de ácidos biliares se observan en hepatopatías por colestasis, hepatitis viral, cirrosis o colangitis esclerosante, pero son normales en los síndromes de Gilbert y de Dubin-Johnson. ^(19, 20, 23)

La relación ácido cólico/ácido quenodesoxicólico se ha propuesto como un sistema para mejorar la sensibilidad y la especificidad de la prueba, pero existe un notable solapamiento entre los valores encontrados en controles sanos y en pacientes afectos de distintas hepatopatías. En personas normales, esta relación es de 0.5 a 1, se reduce a 0.1-0.58 en casos de cirrosis, hepatopatías crónicas y rechazo agudo de trasplante hepático, y aumenta a 0.96-3.6 en casos de obstrucción de las vías biliares. ⁽³⁴⁾

Amoníaco

Es el principal derivado del metabolismo de los aminoácidos y de la acción de las bacterias intestinales sobre las proteínas de la dieta. El hígado elimina su efecto tóxico al utilizarlo para la síntesis de urea que será excretada por el riñón. En las enfermedades hepáticas, típicamente el aumento de amonio es un signo de fallo hepático. Altas concentraciones sanguíneas se encuentran en las deficiencias de enzimas del ciclo de la urea, en las acidemias orgánicas, en las alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos, en los trastornos del metabolismo del piruvato, como consecuencia del tratamiento con ácido valproico o glicina, en los cortocircuitos porto-sistémicos y en las alteraciones graves del parénquima hepático. Los valores de amoníaco también son más elevados en niños, aumentan con el ejercicio físico o el tabaquismo, leucemia aguda, transfusión sanguínea, trasplante de médula ósea, sangrado digestivo o elevada ingesta proteica. Incrementos moderados de amonio en plasma se encuentran en pacientes con hepatitis crónica, en proporción a la extensión de la enfermedad. ^(23, 34)

La acumulación de amoníaco está asociada a disfunción cerebral y puede ser la causa de encefalopatía hepática. El uso de la monitorización de este producto metabólico en pacientes con encefalopatía es controvertido, ya que existen datos contradictorios respecto a la existencia de correlación entre la concentración en sangre del mismo y el grado de encefalopatía. También hay poca correlación entre el amoníaco en sangre y la función hepática, ya que puede estar elevado incluso con una función hepática normal o casi normal (hipertensión portal, cortocircuitos porto sistémicos). ^(20, 23, 34, 44)

Excreción de colorantes y aclaramiento

Debido a las limitaciones de las pruebas bioquímicas del hígado, se han desarrollado otras pruebas más sensibles y cuantitativas para evaluar la capacidad del hígado de realizar determinadas funciones metabólicas. Consisten en administrar un compuesto, cuyo metabolito puede medirse en el suero, en la saliva, en la orina o en el aire espirado. El análisis de la eliminación plasmática de ciertos colorantes, como la bromosulfaleína (BSF), el verde de indocianina y el rosa de Bengala, se ha empleado en el estudio de las enfermedades hepáticas. ^(23, 34)

En general, este tipo de pruebas se utiliza poco en la práctica clínica, ya que requieren equipos de laboratorio especiales y su costo es elevado. Por otro lado, no está claro que sean superiores a los sistemas de puntuación basados en los parámetros convencionales de laboratorio para predecir la supervivencia o las complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente. ⁽²³⁾

Prueba de la bromosulfaleína. Se utiliza poco en la actualidad, porque puede producir reacciones anafilácticas graves. Su único uso en la actualidad está en la distinción entre el síndrome de Dubin-Johnson y el de Rotor. En el primero, el valor a los 30 minutos es normal, pero hay un reascenso a los 45 minutos; en el segundo, el aclaramiento de bromosulfaleína es más lento, pero sin reascenso tardío. (34, 45, 46)

Aclaramiento del verde de indocianina. El verde de indocianina, cuyos niveles séricos pueden medirse por espectrofotometría de absorción atómica, es un colorante que se administra por vía intravenosa, es exclusivamente eliminado por el hígado a través de la bilis y no tiene circulación enterohepática importante. Fisiológicamente, este colorante aparece conjugado en la bilis a partir de los 8 minutos tras su inyección y su eliminación de la sangre depende del flujo sanguíneo hepático, de la función celular del parénquima y de la excreción biliar. (23, 34, 46)

Se ha demostrado que una tasa inferior al 9 %/min indica fallo hepático y se puede tomar como punto de corte para no realizar cirugía. Igualmente, puede ser de utilidad en el trasplante hepático, ya que un valor por debajo de 15 %/min se ha asociado con un alto porcentaje de disfunción del trasplante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta prueba, no sólo es un marcador de función hepatocelular, sino que también lo es de flujo sanguíneo y que cambios en corto plazo probablemente reflejan cambios en el flujo sanguíneo más que de la función hepatocelular. (23, 34)

Aclaramiento de galactosa. El aclaramiento de galactosa se ha empleado para medir la masa hepática funcional. La eliminación de la galactosa procedente de la sangre depende de la rápida fosforilización por la galactocinasa en los hepatocitos. Los pacientes con alteraciones hepatocelulares crónicas presentan una reducción en la tasa de eliminación de la galactosa, mientras que prácticamente no se altera en los pacientes con obstrucción biliar. (34, 46)

Se han utilizado muchas más pruebas para evaluar la función hepática, tales como (Aclaramiento de cafeína, Aclaramiento de antipirina, Formación de monoetilglicinexilidida (MEGX), Prueba del aliento con aminopirina y Fármacos marcados como fenilalanina o la metacetina). Todas ellas encaminadas a medir la capacidad metabólica o excretora del hepatocito. Teóricamente, evalúan la función hepática de forma más precisa que las pruebas bioquímicas anteriormente expuestas. Pero su uso es infrecuente y su utilidad es limitada. (23)

Marcadores Serológicos y moleculares virales

El organismo dispone de un sistema de defensa específico, que le permite defenderse con eficacia frente a los microorganismos y que exige para su desarrollo de un reconocimiento previo del agente. Este mecanismo de defensa puede adquirirse por contacto con el agente o sus antígenos; por lo cual genera una respuesta celular, produciendo anticuerpos, por lo que le permitirá reaccionar de forma más eficaz y violenta en las exposiciones posteriores al mismo antígeno. El conocimiento de la respuesta inmune ha permitido desarrollar técnicas serológicas para la detección de estos anticuerpos o de los antígenos del propio agente causal. ⁽⁴⁷⁾

Los métodos utilizados para reconocer las infecciones por virus humanos pueden clasificarse en **DIRECTOS e INDIRECTOS**, según persigan demostrar la presencia del virus o de alguno de sus constituyentes (antígeno o genoma viral) o bien la respuesta de anticuerpos específicos por parte del huésped en el curso de la infección. Algunas técnicas se pueden utilizar tanto en métodos directos como indirectos. ^(48, 49)

- **MÉTODOS DIRECTOS:** Son aquellos que detectan:
 1. El ***virus como agente infeccioso*** (aislamiento viral por cultivo celular).
 2. La ***presencia de antígenos virales*** (técnicas inmunológicas): Inmunofluorescencia (IF), Enzimoimmunoanálisis (EIA), Radioinmunoensayo (RIA), Pruebas de Aglutinación.
 3. La ***presencia de ácidos nucleicos virales*** (Técnicas de Biología Molecular): Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), Detección de ácidos nucleicos virales, etc.).
 4. El ***virus como partícula viral*** (microscopía electrónica).

- **MÉTODOS INDIRECTOS:** Son aquellos que reconocen la respuesta inmune (humoral o celular) por parte del huésped: Detección de anticuerpos específicos antivirales por técnicas inmunológicas (EIA, IFI, Western Blot (WB), etc.). ^(48, 49)

En el curso de una infección varían las poblaciones de anticuerpos frente al agente infectante. En una primera fase la clase predominante suele ser IgM, mientras que con el transcurso del tiempo las IgM disminuyen hasta desaparecer o quedar a baja concentración residual y, en cambio, aumentan las IgG. La búsqueda de anticuerpos clase IgM es de utilidad para hacer diagnóstico de infección reciente en una sola muestra de suero extraída en el período agudo de la enfermedad. ^(23, 50, 51)

Gran parte de las técnicas utilizadas en el diagnóstico clínico se basan en pruebas serológicas que identifican anticuerpos específicos frente a diversas proteínas antigénicas. Sin embargo, existen circunstancias en las cuales son necesarias pruebas que detecten precozmente la infección viral. ^(50, 51)

En algunas infecciones virales es posible detectar la presencia de antígenos virales previamente al desarrollo de la seroconversión, siendo esta prueba la única evidencia de la exposición al virus cuando no existe aumento de los niveles de anticuerpos circulantes. ⁽⁴⁸⁾

Seguimiento de las técnicas por *Marcadores Serológicos y moleculares virales*

Gran parte de las hepatitis que afectan el hígado son ocasionadas por agentes infecciosos tales como virus, bacterias o parásitos; principalmente los virus hepatotropos es por eso muchos de los marcadores serológicos van encaminados a detectarlos. ^(19, 20, 23)

La primera prueba que suele realizarse para la detección de la infección es el popular “ELISA” o “EIA”. El EIA es un ensayo que permite detectar anticuerpos contra un sólo componente del virus, habitualmente una proteína estructural que forma parte de la cápside vírica. Es una prueba serológica de “baja especificidad” es decir que puede ofrecer falsos resultados positivos o negativos. ^(49, 50, 52)

Los falsos positivos se suelen producir porque en ocasiones el sistema inmune puede generar anticuerpos muy parecidos a los que se generan con algún tipo de hepatitis por virus, sin serlo realmente. Cuando eso pasa, el test puede confundir por ejemplo un anticuerpo contra el polen con un anticuerpo contra el virus. Por el contrario, los falsos negativos se generan cuando el sistema inmune no ha generado el anticuerpo concreto que detecta el EIA, aunque el virus está presente y nuestro organismo haya generado otros anticuerpos contra el virus. Esto no quiere decir que esta prueba sea mala, sino todo lo contrario. Es una técnica que debido a su bajo coste permite realizar cribados masivos en la población y ha contribuido a detectar a muchísimos enfermos. Lo que debe quedar claro es que un resultado obtenido en un ELISA necesita confirmación. ⁽⁵²⁾

La prueba de confirmación por excelencia es el “western-blot” o una variante más moderna, llamada “inmunoblot”, también denominado RIBA. El inmunoblot se puede entender como una prueba que incluye a varios EIA a la vez. De esta forma es más difícil que se produzca un falso resultado positivo o negativo ya que la reacción detecta varios anticuerpos simultáneamente. Casi con toda seguridad se puede decir que un western-blot positivo corresponde con un portador (seropositivo) y viceversa. ^(34, 52, 53)

Sin embargo, estas pruebas indican presencia o ausencia de anticuerpos, pero no constituyen una detección directa del virus, y por tanto no son una prueba de que haya una infección actual. ^(49, 52)

Para determinar la infección con toda seguridad hay que entrar en el campo de la biología molecular, es decir volvemos a ir de menos a más. El paso siguiente a las pruebas

serológicas es la realización de pruebas de biología molecular. Existen dos importantes pruebas dentro de esta disciplina que aportan datos claves sobre la infección: ^(34, 52)

- 1) La detección y/o cuantificación del RNA del virus
- 2) La determinación del genotipo viral

Detección y cuantificación: El material genético en la mayoría de los virus de la hepatitis está constituido por ácido ribonucleico o RNA (muy parecido al DNA). El RNA viral forma parte del propio virus y por tanto su presencia indica la presencia de éste.

La detección y la cuantificación del virus tienen muchos aspectos técnicos en común, hasta el punto que algunos equipos la realizan simultáneamente, mediante técnicas de PCR. Está claro que si algo puede cuantificarse es porque también es detectable. La diferencia es que mientras una prueba sólo informa de la presencia o ausencia del virus, la otra informa de cuánto virus hay, y esto es sumamente importante. ^(49, 50, 53, 54)

La cuantificación del virus o “carga viral” es la cantidad de virus que hay en la sangre de un portador. La carga viral se expresa en cantidad de virus por mililitro de suero o plasma. La forma de expresar la carga viral debería ser un aspecto sin importancia, pero en realidad es el comienzo de algunas controversias. Dado que una parte de los virus que hay en una muestra no son posibles de detectar y que había diferentes técnicas que daban diferentes resultados. Se consideró adecuado preparar muestras conocidas y probadas por varios métodos a las que se les atribuyó un valor arbitrario, en unas unidades denominadas Unidades Internacionales (UI). Se podría pensar que debería haber una equivalencia clara entre copias y unidades internacionales, pero no es así a lo sumo una aproximación. ^(34, 52)

La realización de la prueba de carga viral es muy importante y debe realizarse de forma periódica para detectar precozmente las posibles variaciones en el curso de un tratamiento.

Determinación del genotipo viral: En el aspecto clínico, la variabilidad viral es un factor importante en la patogenia. Gracias a esta variabilidad, los virus consiguen evadirse del sistema inmune del hospedador y hacer frente a drogas antivirales y vacunas. Esta plasticidad también les permite invadir nuevos tejidos, a medida que se va desarrollando la enfermedad, y colonizar nuevos hospedadores, propiciando la aparición de nuevas enfermedades. Dos son los mecanismos que generan y mantienen la elevada variabilidad genética de estos organismos: la recombinación y la mutación. ^(53, 55)

Las pruebas para determinación del genotipo viral analizan las diferencias o variaciones en la secuencia del genoma y así identificar el tipo y subtipo. Los genotipos principales y múltiples subtipos en las hepatitis de tipo viral como la en la hepatitis C, tiene implicaciones específicas y de primordial importancia para la predicción de respuesta y su duración; por lo que la determinación del genotipo solo se debe realizar si se ha decidido tratar al individuo infectado. No es una prueba para hacer diagnóstico y no se debe usar como tal.

(34, 52)

II PERFIL HEPATICO EN HEPATITIS VIRALES Y NO VIRALES

HEPATITIS VIRALES

La hepatitis viral es una enfermedad infecciosa del hígado causada por distintos virus y caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación. El cuadro clínico y las lesiones histológicas producidas por los distintos agentes virales son prácticamente idénticos, pero existen diferencias en el mecanismo de transmisión, el período de incubación y la evolución y, sobre todo, en los marcadores serológicos que permiten reconocer el agente responsable. ^(20, 23, 56)

Las hepatitis virales son causadas por virus hepatotropos primarios que son aquellos que tienen un tropismo especial por los hepatocitos y por lo tanto, los infectan en forma preferencial lo cual no quiere decir que no infecten otros tipos celulares; y se definen como hepatotropos secundarios aquellos virus que infectan primariamente a otros tipos celulares pero que pueden, en el contexto de una infección generalizada infectar los hepatocitos. ^(56,57)

Inicialmente se conocían dos tipos hepatitis viral: la hepatitis A o “infecciosa” causada por el virus de la hepatitis A (VHA) y la hepatitis sérica causada por el virus de la hepatitis B (VHB). En el transcurso de estos 30 años se han identificado nuevos virus causantes de hepatitis en forma primaria: el virus de la hepatitis delta (VHD), el virus de la hepatitis C (VHC) responsable de la hepatitis no A no B clásica transmitida por vía parenteral y virus de la hepatitis E (VHE) que se transmite por vía entérica (Tabla 10). ⁽⁵⁶⁾

Estos virus tienen en común su tendencia a dañar el hígado, pero presentan entre sí marcadas diferencias. En primer lugar, no confieren inmunidad, por lo que una persona puede padecer sucesivamente las diferentes hepatitis víricas. Por otra parte, se diferencian por el mecanismo de transmisión: oral en el caso del VHA y VHE, a través de la sangre en el VHC y por la sangre y fluidos corporales en el VHB. Finalmente, se diferencian también en su evolución, ya que mientras algunos virus solo pueden producir hepatitis agudas (VHA y VHE), en otros existe la posibilidad de evolucionar a la cronicidad (VHB, VHC y VHD), que a la larga en algunos casos puede dar lugar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). ^(53, 56)

Tabla 10. Características de los virus causantes de Hepatitis (Vázquez, 2015).

Virus	Familia/Género	Vía de transmisión	Características
Hepatitis A (VHA)	Picornaviridae Heparnavirus	Oro-fecal sexual (oro-anal)	Simetría icosaédrica, genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, desnudo, distribución mundial, un solo tipo antigénico.
Hepatitis B (VHB)	Hepadnaviridae Hepadnavirus	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Simetría icosaédrica, genoma de DNA doble cadena, envuelto, distribución mundial, 6 subtipos diferentes.
Hepatitis C (VHC)	Flaviviridae Hepacavirus	Parenteral, sanguínea perinatal, sexual, percutánea	Simetría icosaédrica, genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, envuelto, distribución mundial, 6 subtipos.
Hepatitis D (VHD)	Satélites	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Esférico, 35-37 nm de diámetro, genoma de RNA circular de cadena sencilla, virus defectuoso - para infectar requiere una envoltura de HbsAg, distribución mundial, un solo tipo antigénico.
Hepatitis E (VHE)	Caliciviridae	Oro-fecal, sexual (oro-anal)	Esférico con espículas y proyecciones, 27-34 nm de diámetro, genoma de RNA de cadena sencilla 7.5 Kb

Investigaciones recientes destinadas a la identificación de nuevos virus causales de hepatitis condujeron al descubrimiento de otros candidatos potenciales, el virus de la hepatitis G, F y X. Tras varios años de investigación intensa y multitud de publicaciones sobre el tema, no puede afirmarse con suficiente base que estos agentes produzcan algún tipo de enfermedad hepática ni ninguna otra patología en los seres humanos. ^(54, 56)

Se conocen muchos virus (hepatotropos secundarios) capaces de infectar el hígado e inducir un síndrome similar a la hepatitis, pero ello ocurre en el contexto de una patología más generalizada y el diagnóstico puede sospecharse por manifestaciones típicas no hepáticas. Su curso puede ser atípico o más grave en pacientes inmunodeprimidos. Como por ejemplo virus de Epstein-Barr, CMV, Herpes simple enterovirus (Echo y Coxsackie), etc. Todos los virus descritos anteriormente son capaces de producir las 4 formas clínicas de hepatitis: ⁽⁵⁶⁾

- a) Hepatitis aguda
- b) Hepatitis fulminante
- c) Hepatitis subclínica
- d) Hepatitis crónica.

Hepatitis aguda. La hepatitis aguda de etiología viral abarca desde una enfermedad asintomática hasta una insuficiencia hepática fulminante. Se divide en cuatro estadios clínicos: período de incubación, fase *prodrómica*, fase ictérica y período de convalecencia. No siempre se cumplen todas estas etapas: ^(19, 20, 23, 56)

- *Periodo de incubación.* Es determinado por el agente infeccioso.
- *Fase prodrómica.* Se caracteriza por manifestaciones clínicas inespecíficas como malestar general, fatiga, letargia y anorexia y dura entre 3 y 7 días.
- *Fase ictérica.* En este periodo se presentan las manifestaciones clásicas de la hepatitis: ictericia, acolia, coluria, puede haber náusea, vómito, persiste el malestar general y la anorexia. Las pruebas de laboratorio para funcionamiento hepático muestran bilirrubinas aumentadas a expensas de la bilirrubina directa (más de 3 mg/dL) y transaminasas (AST y ALT) con valores por arriba del límite normal.
- *Fase de convalecencia.* El paciente se recupera, recobra el apetito y desaparecen los síntomas, sin embargo, la fatiga puede persistir durante varias semanas.

Las alteraciones histológicas de la hepatitis aguda por virus hepatotróficos comparten una imagen morfológica independiente de su agente etiológico, que incluyen degeneración hepatocelular con necrosis focal de las células hepáticas, infiltración de mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) en espacios porta y parénquima, proliferación de células de Kupffer y regeneración hepatocelular; las lesiones predominan en el parénquima y afectan todos los lobulillos. Entre estos cambios morfológicos existen algunos que permiten sugerir hepatitis secundaria a virus A como son la necrosis en la zona I del ácino hepático y la colestasis, sin embargo, no son exclusivos al virus al que se asocian, y existen otros agentes etiológicos diferentes al virus, como los medicamentos, que pueden generar una imagen indistinguible a la hepatitis viral aguda. ^(20, 23, 54, 56)

Hepatitis fulminante. Repentinamente, durante la fase ictérica, el paciente presenta signos de falla hepática o de encefalopatía hepática, caracterizadas por cambios en la conducta, alteraciones del ciclo sueño-vigilia y dificultad para concentrarse. Repentinamente el paciente entra en estado de coma y muere. ⁽⁵⁷⁾

Hepatitis subclínica. Tradicionalmente la hepatitis A se ha considerado como subclínica. Debido a factores socioeconómicos, presentes en nuestro país, la infección por el VHA se convierte en un evento muy frecuente en nuestra población, debido a las malas condiciones de higiene. La infección se adquiere muy temprano durante la infancia cursando de manera asintomática y anictérica. ^(56, 57)

Hepatitis crónica. Los agentes productores de hepatitis viral son capaces de establecer infecciones crónicas, en las cuales el paciente convive con el agente viral, debido a que este permanece de manera latente en el hepatocito. La hepatitis crónica se caracteriza por la presencia de síntomas completamente inespecíficos como son fatiga y dolor corporal intermitente. Algunas veces puede presentarse náusea, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. La cronicidad varía desde 1-2 % para el VHB, hasta 60-70 % para el VHC. ^(23, 57)

Dentro de los virus hepatotropos primarios causantes de hepatitis viral crónica se encuentran: VHB, VHC. Si bien el VHD requiere de antígenos de superficie del VHB para infectar, este también se asocia hepatitis crónica. ^(54, 56)

El diagnóstico del agente etiológico específico de las hepatitis virales depende sobre todo de las pruebas serológicas que serán comentados al igual que otros métodos de estudio con cada virus. ^(23, 57)

VIRUS DE LA HEPATITIS A

El VHA pertenece al grupo de los hepatovirus dentro de los picornavirus, es un virus pequeño y esférico de 27 a 32 nm sin cubierta. El virión contiene 4 polipéptidos de la cápside denominados VP1 a VP4 sintetizados a partir de una poliproteína producto de un genoma de 7 500 nucleótidos. ^(23, 50, 56)

El periodo de incubación es de 15-50 días, con una fase inicial pre-ictérica de pocos días a dos semanas. La infección tiene una fase de replicación en el hepatocito y otra fase inmunocitopática causando alteración en la arquitectura del lobulillo hepático y proliferación del mesénquima y de los conductos biliares, por destrucción de los hepatocitos por los linfocitos T citotóxicos. ^(50, 54)

El VHA sólo infecta a humanos y algunos primates. No produce estado de portador, por lo que la infección se mantiene por transmisión de individuos infectados de forma aguda a otros susceptibles. La transmisión se produce persona a persona por vía oro-fecal. El virus ingerido se replica en el intestino delgado, migra al hígado a través de la vena porta y se une mediante un receptor de membrana a los hepatocitos. Luego replica y el virus maduro se excreta a la bilis, eliminándose por las heces al final de la fase de incubación y durante un corto periodo tras el inicio de los síntomas. Las partículas virales se pueden identificar en las heces por microscopía electrónica en la fase prodrómica de la enfermedad, que se correlaciona con el periodo de infectividad máxima. ^(56, 59)

Normalmente evoluciona en forma de hepatitis aguda no complicada, con desaparición de los síntomas y signos y vuelta a la normalidad completa, sin infección crónica. Un 20 % de los adultos requieren hospitalización, y solo el uno por mil de los casos puede derivar en hepatitis fulminante con evolución hacia insuficiencia hepatocelular grave, generalmente asociados estos casos a otra patología de base. ^(49, 50, 59)

Diagnóstico. Frecuentemente, la hepatitis A no puede distinguirse de las otras hepatitis virales por las características clínicas o epidemiológicas, ya que independientemente del correspondiente virus hepatotropo que la origina, las distintas hepatitis virales son muy similares en cuanto a síntomas clínicos, signos, anormalidades bioquímicas y características histológicas. ^(49, 50)

En general las bilirrubinas están elevadas a expensas de la directa (Parte de la bilirrubina ya conjugada en lugar de seguir su camino normal refluye a la sangre, y dada la lesión hepática se establecen también dos corto circuitos uno biliar-linfáticos y otro biliar-sanguíneo, lo que da por resultado un aumento de la bilirrubinemia total a expensas de la bilirrubina conjugada), las cifras oscilan entre 5 a 6 mg/dL, pero en la hepatitis colestásica la elevación de las bilirrubinas puede alcanzar 25 mg/dL, siempre a expensas de la directa, el aumento de la actividad de las aminotransferasas séricas se halla habitualmente de 20 a 40 veces por encima de valores normales, con mayor actividad de la ALT que de la AST. La actividad de la FA está moderadamente aumentada (máximo 3 veces el valor normal), así como la de γ -GT. La biometría hemática muestra leucopenia, linfopenia, y neutropenia, especialmente en la fase preictérica, la VSG se eleva por lo general en la fase preictérica para luego regresar a los niveles normales, el proteinograma se habitualmente normal, así como el hemograma y las pruebas de coagulación, el examen general de orina (EGO) detecta bilirrubinas antes que existan manifestaciones clínicas. Por ello, su manejo está basado en la correcta utilización e interpretación de los diferentes marcadores virológicos (serológicos y moleculares) específicos obtenidos en el laboratorio de microbiología; son la base para su diagnóstico y permiten a su vez la caracterización de la historia natural de la infección en sus distintas fases. ^(19, 20, 34, 54, 56, 59)

El VHA se elimina en las heces aproximadamente una semana antes del inicio de los síntomas hasta dos semanas después, el diagnóstico se hace detectando en el suero el anticuerpo del tipo IgM contra este virus (anti VHA IgM), positivo en el 99% de los casos al inicio de esta enfermedad, con un pico durante el primer mes y permanece en el suero durante 4 a 6 meses y en ocasiones pueden declinar los valores hasta un año. Cuando disminuyen los niveles de anti VHA-IgM, progresivamente aumentan los títulos de IgG (Anti VHA IgG), y éste probablemente persista de por vida confiriendo cierta inmunidad.

Estos anticuerpos no distinguen entre infección actual o pasada y, además, también aparecen después de la inmunización, pudiendo cuantificarse, por lo que su finalidad se circunscribe a estudios epidemiológicos de prevalencia o de investigación inmunitaria (Figura 5).^(20, 54, 59)

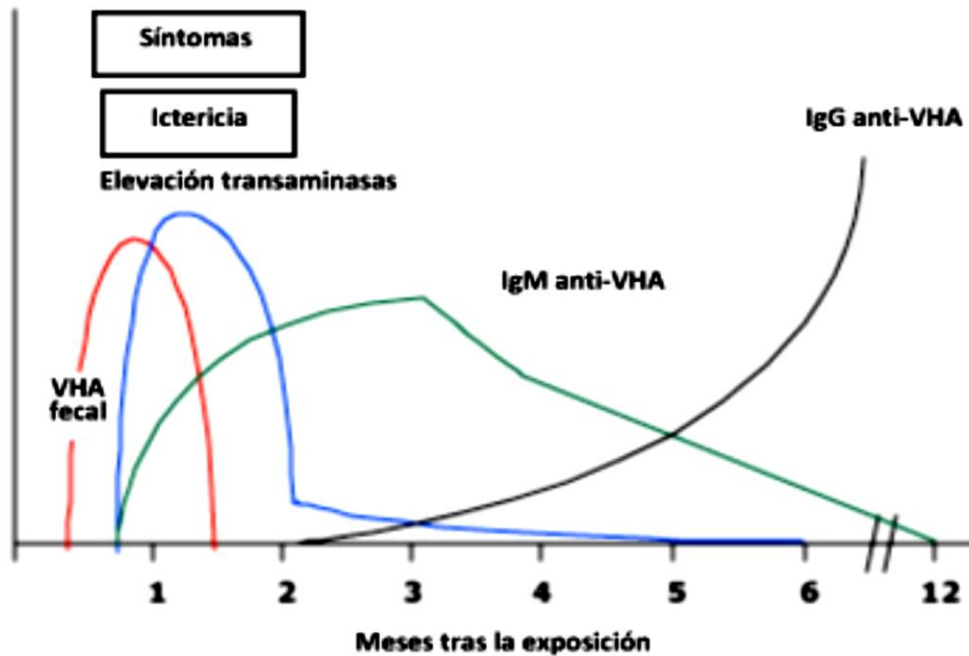


Figura 5. Marcadores analíticos de la Hepatitis A.

Existen varios métodos para cuantificar los anticuerpos, pero se deben utilizar los más sensibles o de tercera generación como el radioinmunoensayo (RIA) o el inmunoensayo enzimático (ELISA).^(34, 58, 59, 60)

Los marcadores moleculares del VHA se basan en la detección del RNA viral y permiten la detección directa del virus o su caracterización a través del genotipo viral, no suele usarse habitualmente con fines diagnósticos en la práctica clínica.^(49, 50)

La tecnología utilizada para la amplificación y detección del RNA-VHA se fundamenta en la reacción de transcripción inversa seguida de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en cualquiera de sus variantes (a tiempo final o a tiempo real).⁽⁴⁹⁾

La caracterización molecular, en laboratorios de investigación, de las secuencias amplificadas por RT-PCR del RNA genómico mediante secuenciación y posterior análisis filogenético permite determinar los diferentes genotipos virales, que son de gran utilidad en los estudios de epidemiología molecular para caracterizar los brotes epidémicos.^(49, 50)

VIRUS DE LA HEPATITIS B

El VHB fue descrito por Bloomberg (bioquímico y fisiólogo americano, Premio Nobel de Medicina) en 1963. Pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, tiene aproximadamente 42 nm. de diámetro y cuenta con una nucleocápside de morfología icosaédrica y una envuelta lipídica. ⁽⁴⁹⁾

En el curso de la infección se reconoce un periodo de incubación de 40-140 días, uno clínico (preictérico e icterico) de 30 a 90 días, y la convalecencia.

La infección ocasiona la expresión de proteínas virales modificadas, en la membrana hepatocitaria y en las células presentadoras de antígeno. Esos péptidos asociados a moléculas de HLA (Antígeno Leucocitario Humano) son reconocidos por el sistema inmune, desencadenando unas respuestas celular y humoral. El virus no causa daño directo al hepatocito. ⁽⁵⁴⁾

En circunstancias normales, ninguno de los virus de la hepatitis tiene efecto citopático directo en los hepatocitos. Parece que las manifestaciones clínicas y evolución después del daño agudo están determinadas por la respuesta inmune del huésped. ⁽²⁰⁾

La transmisión del VHB se produce fundamentalmente por vía parenteral y por vía sexual. Su frecuencia ha disminuido mucho en los países con programas de vacunación universal. Los recién nacidos de mujeres con infección activa por el VHB se infectan (más del 90 %) en el momento del nacimiento si no son protegidos adecuadamente, probablemente por contacto de las mucosas con sangre contaminada (transmisión vertical). El virus no está presente en las heces, por lo que no existe transmisión fecal-oral. ^(54, 61)

El VHB ha sido identificado en los ganglios linfáticos, médula ósea, páncreas linfocitos circulantes y bazos, en estos lugares no produce lesión, pero su presencia en ellos explica la recurrencia de la infección después del trasplante hepático. ^(19, 20, 34)

Las personas más expuestas a contraer una hepatitis B son las que presentan mayores oportunidades de inoculación percutánea con material contaminado, como los drogadictos que utilizan la vía intravenosa, el personal sanitario y los pacientes hemodializados, así como las personas con vida sexual promiscua, prostitutas y homosexuales masculinos, y los que conviven con personas con infección crónica por el VHB. ^(20, 34)

La infección por hepatitis B representa un reto pues se ha calculado que existen 300 millones de portadores crónicos en el mundo. La Organización Mundial de la Salud ha calculado que en el área Latinoamericana y del Caribe se presentan alrededor de 400 000 nuevas infecciones por el VHB cada año; si consideramos que aproximadamente 5-10 % de todos los adultos infectados se convertirán en portadores del VHB, habría que aceptar que cada 12 meses hay 20 000 a 40 000 nuevos casos de hepatitis B. Es una de las principales causas de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular cuyas secuelas son responsables de la muerte de unas 600 000 personas cada año. ^(49,50)

Cuando la infección ocurre en un escenario de inmunotolerancia del paciente (recién nacidos y niños) la tasa de evolución a la cronicidad es muy alta (cerca del 90 % en la infección perinatal y 30 % en la infancia), mientras que en la infección en jóvenes y adultos es más frecuente la forma icterica que refleja una fuerte respuesta inmune. La curación clínica va a depender finalmente del resultado de la interacción entre la respuesta inmune y la actividad replicativa viral. La persistencia de pequeños reservorios de DNAccc en el núcleo del hepatocito puede ser suficiente para que la enfermedad se mantenga de forma silente, asintomática y sin marcadores de replicación detectables, pero lista para reactivarse si concurren ciertas situaciones clínicas, como la inmunodepresión. ^(49,50)

Diagnóstico: Las manifestaciones iniciales son semejantes a las descritas en la hepatitis A. Fase preictérica insidiosa con sintomatología vaga o inespecífica: dolor abdominal, febrícula, o fiebre, cefalea, ataque al estado general, fatiga, mialgias, artralgiás, hiporexia, náuseas o vómitos, durante esta fase es poco frecuente encontrar datos exploratorios relevantes. Habitualmente dura 7 a 10 días y da paso a la fase icterica (10 a 20 % de todos los casos); en ésta suele disminuir la intensidad de los síntomas generales, pero en algunos pacientes se produce una pérdida de peso moderada (2.5 a 5 kg) que se mantiene durante la fase icterica.

La fase icterica tiene una duración variable y no predice la evolución última que tendrá el proceso; cabe esperar una recuperación completa tres o cuatro meses después de la icterica en las tres cuartas partes de los casos no complicados, en el resto de los casos la recuperación puede retardarse. Una proporción sustancial de pacientes con hepatitis B nunca presentan icterica (80 %). ^(19, 20, 22)

La posibilidad de pasar a la cronicidad después de padecer una hepatitis B aguda depende de la edad, el 90 a 95 % de los niños (menores de 5 años), y el 5-10 % de los adultos desarrollan hepatitis B crónica ^(20, 21)

La cápside, del virión del VHB contiene el genoma que consiste en una molécula circular de DNA bicatenario de 3.2 kb, cuya cadena positiva está parcialmente incompleta en su extremo 3'. El resultado es un DNA no cerrado covalentemente. Este pequeño genoma contiene 7 señales de iniciación de la transcripción que definen genes parcialmente solapantes, con una capacidad de codificar proteínas, muy superior a la que cabría esperar de su tamaño.

Se distinguen 4 genes: el gen C que codifica para la proteína del core o HBcAg y la proteína precore que por proteólisis genera el HBeAg; el gen P que codifica para la DNA polimerasa viral; el gen S que cuenta con 3 señales de iniciación de la transcripción que definen las regiones preS1, preS2 y S que codifica para el HBsAg y el gen X que codifica una proteína no estructural (HBxAg) que es un potente transactivador de la transcripción, quizás implicado en la cronificación de la enfermedad y en la evolución a carcinoma hepatocelular. ^(50, 62)

En la hepatitis aguda B aparecen en la sangre HBsAg, HBeAg y VHB DNA que se incrementan durante varias semanas hasta alcanzar cifras muy altas, aunque no haya manifestaciones de enfermedad; poco antes de que se manifiesten los síntomas, los niveles del VHB DNA, el HBeAg y el HBsAg comienzan a descender.

En los casos de resolución el HBeAg desaparece en el curso de seis semanas o antes, el DNA lo hace antes. El HBsAg puede persistir hasta por seis meses, pero en casos en resolución su concentración disminuye en las primeras cuatro semanas. El HBabc total y el de IgM se elevan al comienzo de los síntomas clínicos y alcanzan sus valores máximos durante la fase tardía en que aparece Anti-HBe y por último Anti-HBs. ^(50, 62, 63)

En la hepatitis crónica B, se detectan HBsAg, que indica replicación y por tanto riesgo de reactivación; también son detectados IgG anti-HBc, así como títulos bajos de IgM anti-HBc que persiste durante el curso de la enfermedad. En caso de resolución de la infección se detectan IgG anti HBs, IgG anti HBc (Figura 6). ^(49, 54, 62)

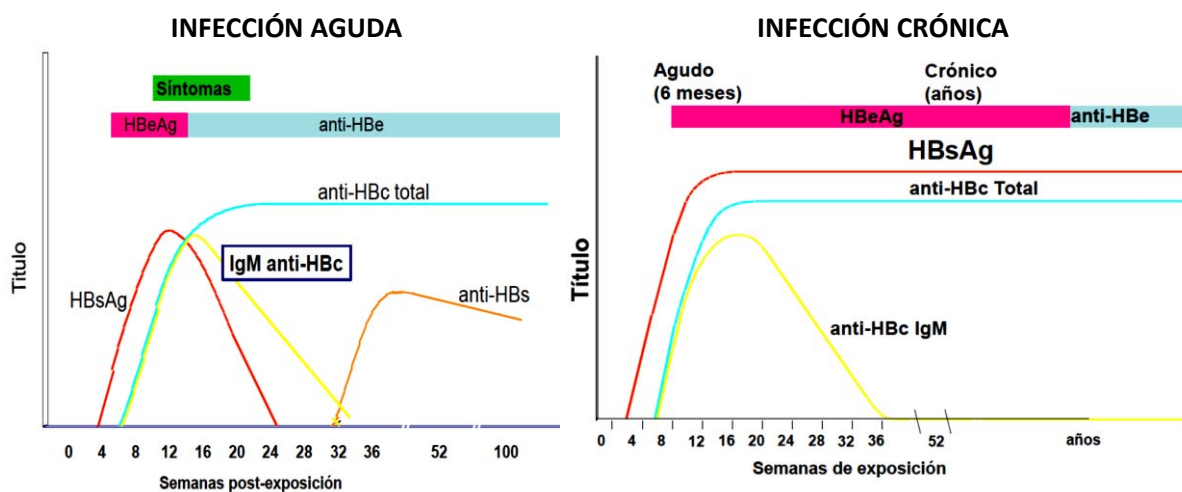


Figura 6. Comparación del título de Marcadores serológicos en la Infección aguda y crónica de Hepatitis B.

El diagnóstico es fundamentalmente serológico y ya se ha tratado previamente sobre los marcadores del virus, siendo los ensayos más utilizados en la actualidad de tipo ELISA, con las siguientes determinaciones y su utilidad (Tabla 11): ⁽⁶²⁾

Tabla 11. Marcadores serológicos para el VHB.

MARCADORES DIRECTOS		MARCADORES INDIRECTOS	
HBsAg		antiHBs	
HBeAg		antiHBc-IgG	
HBV-DNA		antiHBc-IgM	
		antiHBe	
Marcador	Utilidad		
HBsAg	Infección aguda o crónica		
Anti-HBc IgM	Infección aguda		
Anti-HBs	Inmunidad		
Anti-HBc	Marcador de prevalencia de infección		
DNA-HBV	Marcador de replicación viral		

Las posibles interpretaciones de los perfiles serológicos más frecuentemente encontrados se exponen en la tabla 12.

El DNA es detectable como marcador de la replicación viral en fase temprana, posteriormente es muy difícil detectarlo y su presencia nos indica la persistencia de la replicación viral, por ende, su perpetuidad crónica. El hecho de encontrarlo en otras células diferentes al hepatocito como son los mononucleares sugiere que la replicación viral no está limitada al hígado. De hecho, es el único marcador que nos permite detectar virus completo.

Tabla 12. Interpretación de los marcadores de la hepatitis B.

Fase de infección	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc		HBe Ag	Anti-HBe
			IgG	IgM		
Hepatitis B Periodo de incubación tardío	+	-	-	-	+/-	-
Hepatitis B Aguda, muy contagiosa	+	-	-	+	+	-
Hepatitis B, periodo ventana	-	-	+	-	+/-	+/-
Hepatitis B aguda HBs Ag negativa	-	-	+	+	-	-
Portador HBs Ag Asintomático	+	-	+++	-	-	+
Portador a títulos bajos	-	-	+	-	-	+/-
Hepatitis B crónica replicativa HBeAg+	+	-	+++	+/-	+	-
Hepatitis B crónica con replicación mínima HBeAg-	+	-	+++	-	-	+
Seroconversión en curso o HBsAg de un subtipo y anti HBs heterotípico (infección por dos subtipos distintos)	+	+	+	+	+/-	+/-
Hepatitis B Infección pasada reciente	-	++	++	+/-	-	+
Hepatitis B Infección pasada distante	-	+/-	+/-	-	-	-
Vacunación reciente	-	++	++	-	-	-
Contacto pasado	-	-/+	+	-	-	-/+
Remisión hepatitis B aguda	-	+	+	-	-	+/-

Clásicamente se realiza por métodos de hibridación, que siguen siendo el método estándar para cuantificar la viremia que es de gran utilidad en la monitorización del tratamiento con interferón. Recientemente se ha introducido la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otras técnicas de biología molecular como la hibridación del DNA ramificado. ^(62, 64)

Se puede considerar dos tipos de hepatitis B: Asintomáticas y Sintomáticas. Las primeras se refieren a aquellas que no han tenido manifestaciones clínicas presentan anomalías en el resultado de laboratorio como son la elevación de las aminotransferasas. Se incluyen igualmente las infecciones autolimitadas sin antígeno de superficie detectable (HBsAg) pero si se detectan anticuerpos (Anti-HBs y Anti-HBc) del tipo IgM. ⁽⁶⁴⁾

Las concentraciones de alanina y asparto amino transferasas pueden incrementarse entre 1 000 y 2 000 UI/L. Comúnmente, los niveles de ALT son mayores que los de AST. Las concentraciones de bilirrubina pueden ser normales. ^(23, 34, 64)

El marcador más temprano es el HBsAg. Este antígeno aparece aun antes de que se eleven las transaminasas y en algunos pacientes, (menos del 15 %) pueden desaparecer cuando aparece la ictericia.

El anticuerpo contra el antígeno de superficie aparece después de la infección aguda posteriormente declinará progresivamente pero aun a décadas posteriores será factible de detectar este anticuerpo neutralizante. (63, 64)

El antígeno c, HbcAg generalmente no se detecta en suero, pero su derivado el antígeno e, HVBeAg se detecta de días a semanas posteriormente a que se ha detectado el antígeno superficial y en curso normal, desaparecerá antes que el de superficie. Poco después de haber aparecido el antígeno e, aparece su correspondiente anticuerpo anti-HBe y ese persistirá por mucho tiempo. (62, 63)

VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC, fue identificado en 1989. La partícula viral tiene forma icosaédrica que mide de 40 a 60 nm con envoltura lipídica, con RNA lineal; es monocatenario, de polaridad positiva, constituido por 9 400 nucleótidos de lectura abierta que codifica una lipoproteína viral de 3 000 aminoácidos, aproximadamente; pertenece a la familia *Flaviviridae*. (50, 54, 56, 65)

Se caracteriza por una alta tasa de mutaciones debido a que la RNA polimerasa dependiente del virus no posee actividad exonucleasa 3'-5' correctora de errores, lo que se traduce en un incremento de la heterogeneidad del virus en cada ciclo de replicación. La heterogeneidad es manifiesta por los genotipos o variantes entre distintos individuos y por la existencia de cuasiespecies en un mismo individuo. El virus es capaz de originar infecciones agudas y persistentes. Se conocen 6 genotipos y, al menos, 50 subtipos diferentes. (50, 66)

El genoma del VHC se compone de una región no codificable adyacente a los genes que codifican las proteínas estructurales (core de la nucleocápside y envoltura viral). Los genes 5' no codificante y del core se conservan en todos los genotipos tienen un papel importante en la replicación, pero la síntesis de las proteínas de la envoltura es codificada por la región hipervariable, que varía entre los diferentes especímenes e incluso en el mismo virus. Esto permite al virus evadirse de los mecanismos inmunitarios del huésped dirigidos contra las proteínas de envoltura viral. El extremo 3' del genoma contiene los genes de las proteínas no estructurales (NS) 1 a 5. (50, 66, 67)

El grado de variabilidad no es homogéneo; dentro de todo el genoma generalmente se conservan el área 5', y las secuencias de aminoácidos de los productos codificados por los genes del núcleo, así como NS3 y NS4. Por el contrario, las glucoproteínas de la envoltura codificada por los genes E1 y E2/NS1 y las proteínas codificadas por los genes NS2 y NS5 muestran una gran variabilidad entre los distintos virus que se han aislado. ^(64, 67)

Esta distribución segmentaria de la heterogeneidad en el genoma del VHC posiblemente se deba a las diferencias existentes entre los genes que codifican las proteínas esenciales para la replicación del virus –que toleran pocas mutaciones y los genes de la envoltura en donde la presión inmunológica del huésped puede dar lugar a una evolución rápida. ⁽⁶⁷⁾

Se sabe que este virus circula en varias formas y tiene la capacidad de unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), lo cual le facilita la entrada a la célula, utilizando los receptores para estas lipoproteínas. El ciclo de vida del virus comienza con su adhesión al receptor que le permite la entrada a las células por endocitosis. Luego se fusiona la membrana del endosoma y se libera el genoma viral al citoplasma celular. Como ocurre con los virus RNA de cadena positiva, el genoma del VHC actúa como RNA mensajero y comienza la traducción y producción de la poliproteína, que es segmentada por proteasas para generar las proteínas estructurales (core, E1 y E2) y no estructurales como la enzima RNA polimerasa viral (Figura 7). ^(64, 65, 67)

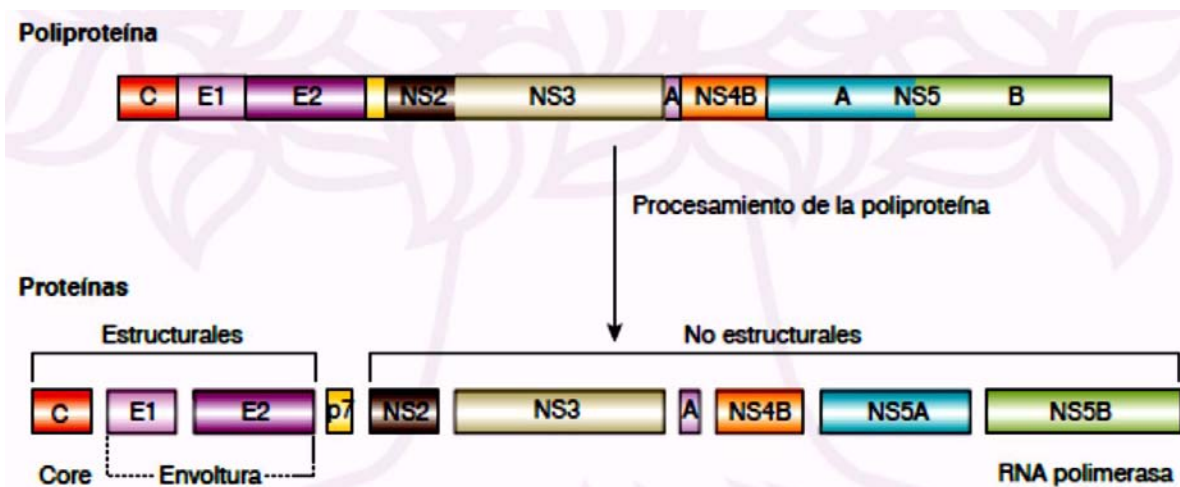


Figura 7. Traducción y producción de la poliproteína del VHC (Restrepo, 2011).

La hepatitis C causada por el VHC y conocida originalmente como hepatitis no-A no-B, es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y trasplantes hepáticos en el mundo.

El VHC solo infecta en forma natural al hombre. Aunque los hepatocitos son el principal blanco del virus, éste también puede infectar otras células, como los linfocitos B y las células dendríticas, entre otras. Similar a lo que ocurre con el VHB, el virus no es directamente citopático y es la respuesta inmune del hospedero la responsable de las manifestaciones clínicas. ⁽⁵⁶⁾

Dos sucesos del siglo XX han tenido gran impacto en la epidemiología de la hepatitis C: los medicamentos parenterales y el uso de drogas ilícitas intravenosas. La prevalencia mundial de la infección por VHC es de 3 %, con 170 millones de personas infectadas. Aunque la infección se presenta en todo el mundo, hay gran variabilidad geográfica en su distribución; los países con mayor prevalencia se encuentran en África y Asia. ^(61, 62)

Hasta el momento se han descrito al menos 6 genotipos del VHC, cada uno de ellos con múltiples subtipos, y aunque los genotipos 1, 2 y 3 son los de mayor distribución a nivel mundial, la prevalencia varía en cada región geográfica. En Latinoamérica el genotipo más prevalente es el 1. ^(61, 64)

Los principales factores de riesgo para la transmisión del VHC son las transfusiones de sangre a partir de donantes no tamizados y el uso de drogas ilícitas o medicamentos parenterales. La transmisión del virus se produce por el contacto de sangre o fluidos corporales de pacientes infectados. ^(62, 64)

Diagnóstico: Se cuenta con dos categorías de pruebas de laboratorio para realizar el diagnóstico de infección por VHC: pruebas indirectas basadas en la detección de anticuerpos contra VHC (anti-VHC) y pruebas directas con base a la detección del genoma del virus (VHC-RNA) o de componentes de la partícula viral (detección de antígeno core). Las técnicas indirectas constituyen la primera línea diagnóstica y son indicativas de infección activa o pasada, mientras que las técnicas directas de demostración de viremia indican infección activa. ^(63, 67)

La detección del RNA-VHC en plasma implica infección activa y por lo tanto capacidad infectiva. Sin embargo, un resultado negativo (o indetectable) no excluye totalmente la infección, ya que el virus puede encontrarse en los hepatocitos o en los linfocitos. Su determinación es útil en diversas circunstancias; así, proporciona evidencias de infección aguda cuando los anticuerpos anti-VHC aún no son detectables, sirve para verificar el diagnóstico de infección vertical, confirma una hepatitis crónica C, confirma la infección en pacientes con una alteración de la inmunidad humoral y que no expresan el anti-VHC, y, además, es muy importante en la monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral (Tabla 13). ⁽⁶⁷⁾

Tabla 13. Interpretación clínica de los marcadores del VHC (Restrepo, 2011).

Serológicas	Viroológicas	Interpretación
Positiva	Positiva	Infección aguda o crónica
Positiva	Negativa	Infección resuelta Infección con nivel indetectable de RNA VHC Falso positivo de la prueba serológica
Negativa	Positiva	Infección aguda temprana Infección crónica en pacientes inmunosuprimidos Falso positivo de la prueba virológica
Negativa	Negativa	No hay infección

La técnica de ELISA detecta anticuerpos dirigidos contra varios antígenos del VHC, de la cual se han desarrollado diferentes generaciones. La prueba de primera generación incorporó sólo el antígeno recombinante c100-3 obtenido de la región no estructural NS4 del genoma viral. Esta prueba aportó dos importantes avances: permitió la detección de anticuerpos contra el virus en donantes de sangre y posibilitó establecer el diagnóstico de hepatitis no-A, no-B. Sin embargo, tuvo numerosos falsos positivos, sobre todo en las poblaciones de bajo riesgo como los donantes de sangre, en los que la prevalencia de la infección es baja. Las pruebas de segunda generación se crearon en 1992 con la adición de antígenos de la región del core y del gen NS3. Los resultados falsos positivos se limitaron a poblaciones de bajo riesgo, mientras que los resultados falsos negativos pueden obtenerse en dos circunstancias particulares: 1) el periodo de ventana que prosigue a una infección aguda, cuando no se detecta reactividad de anticuerpos, 2) poblaciones de pacientes inmunocomprometidos que no generan anticuerpos detectables aún después de varios años de estar infectados. Las pruebas de tercera generación sustituyen la proteína 5-1-1 por la región NS5 y reconfigura el core y los antígenos de NS3. Con esto se logró una sensibilidad de 97 % y una especificidad de 99 %. ^(63, 65)

Las pruebas complementarias no tienen indicación en la práctica clínica. Se recomienda emplear una prueba complementaria para confirmar un resultado positivo de anti-VHC en individuos sin factores de riesgo para la infección. Las pruebas que más se usan para confirmar una prueba de ELISA positiva para VHC son: RIBA y LIA-TEK, que consisten en impregnar varios antígenos del VHC en tiras de nitrocelulosa. Estas pruebas se utilizan para distinguir falsos positivos de la prueba de ELISA en pacientes que nunca estuvieron expuestos al VHC. ^(63, 67)

La detección del RNA del VHC en sangre es un índice directo de la replicación del VHC y confirma la presencia de infección activa. El método de laboratorio más sensible para esta

determinación es la prueba de amplificación de ácidos nucleicos mediante la PCR, a través de una transcripción inversa. ^(65, 67)

La infección por el VHC, al igual que sucede con la causada por el VHB, puede presentarse en forma aguda o crónica. La infección aguda es usualmente asintomática y por lo tanto rara vez se diagnostica. Los síntomas, en quienes aparecen, se manifiestan entre 3 a 12 semanas después de la exposición, e incluyen malestar, astenia, anorexia e ictericia. La enzima alanino aminotransferasa (ALT) que se aumenta como resultado de la necrosis de los hepatocitos, comienza a aumentar entre 2 y 8 semanas posteriores a la exposición al virus y puede llegar a tener niveles 10 veces los normales. El RNA del VHC se puede detectar en el suero de los pacientes entre 1 y 2 semanas después de la exposición, en tanto que la aparición de anticuerpos solo comienza a hacerse evidente después de 8 a 12 semanas (periodo de ventana), lo cual convierte la detección de anticuerpos en una prueba prácticamente inútil para el diagnóstico temprano de la infección aguda. En la hepatitis aguda que se resuelve, los síntomas pueden permanecer varias semanas y comienzan a desaparecer una vez los niveles de ALT y de RNA VHC empiezan a disminuir, como se observa en la figura 8. En la hepatitis que progresa a crónica, los síntomas pueden o no permanecer por más tiempo; sin embargo, los niveles de ALT y de RNA VHC van a permanecer a lo largo de los años (ver figura 8). La detección del RNA viral después de 6 meses postinfección se asocia con la progresión a la fase crónica. ^(56,67)

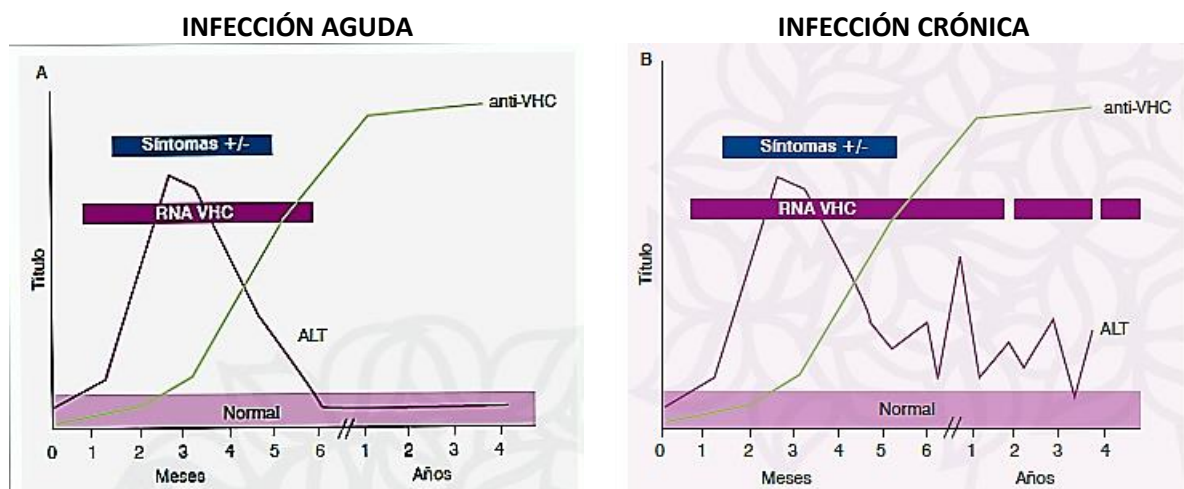


Figura 8. Comparación del título de Marcadores serológicos en la Infección aguda y crónica de Hepatitis C.

VIRUS DE LA HEPATITIS D

El virus de la hepatitis D (VHD) fue descubierto, hace aproximadamente 30 años, por el Dr. Rizzetto y colaboradores a partir del hallazgo de un nuevo sistema antígeno-anticuerpo

(delta-antidelta) en el suero de portadores del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). ^(20, 64, 68)

El agente etiológico de la hepatitis delta, el virus delta o virus D (VHD) es un virus defectivo que necesita la presencia del VHB para producir infección. El virión cuenta con una envuelta lipoproteica formada por el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y una estructura proteica interna donde reside el genoma viral. El genoma del virus está formado por una única hebra de RNA que forma un complejo con el único antígeno codificado por el propio virus, el HDAg. Es un virus RNA de cadena sencilla, con polaridad negativa, mide entre 36 y 43 nm con simetría icosaédrica. ^(49, 63, 68)

Desde principios de la década de 1980 los estudios epidemiológicos llevados a cabo en distintas áreas geográficas demostraron que el nuevo virus tenía distribución universal, aunque con prevalencias y patrones epidemiológicos diferentes. ⁽⁶⁸⁾

Dado que la infección por el VHD va necesariamente ligada a la infección por el VHB, la prevención de la hepatitis D comienza con la de la hepatitis B. De hecho, el control del VHB conseguido con las campañas de vacunación universal en los años ochenta y noventa fue la causa fundamental del marcado descenso de la prevalencia de infección D en esos años, al que ya nos hemos referido. Sin embargo, aún está lejos de conseguirse el control del VHB en muchas áreas donde el VHD es endémico. ^(56, 57, 64, 68)

Las presentaciones clínicas de la infección, pueden variar de formas agudas benignas, formas crónicas a veces asintomáticas a cuadros de hepatitis fulminante. La infección por VHD siempre ocurre en la presencia de VHB. Aunque parece demostrado que la replicación del VHD ralentiza o inhibe a la del VHB, frecuentemente ambos virus contribuyen al daño hepático resultando en una enfermedad de mayor severidad. Aunque no es regla general en todos los pacientes, es frecuente la rápida progresión de la enfermedad a cirrosis. ⁽⁵⁰⁾

La infección simultánea por VHD y VHB (coinfección) normalmente condiciona una hepatitis aguda, muchas veces autolimitada e indistinguible de una hepatitis aguda por VHB exclusivamente. El porcentaje de pacientes que cronifican en la coinfección es similar al de pacientes que cronifican en la mono infección por VHB. La infección por VHD en pacientes previamente infectados por VHB (sobreinfección) suele tener un peor pronóstico, causa una hepatitis aguda severa o una exacerbación de una hepatitis B crónica. La evolución a una forma crónica de hepatitis por VHD ocurre en casi la totalidad de los pacientes. ^(49, 50)

Diagnóstico: Es importante recalcar que no debe buscarse la presencia de VHD en ausencia del VHB. En muchas ocasiones, además, será necesario detectar determinados marcadores del VHB, para realizar una caracterización precisa de la infección por VHD.

El diagnóstico microbiológico del VHD se basa en la detección y/o cuantificación de antígenos, anticuerpos y del genoma del virus. Las muestras de elección son el suero y, en determinadas ocasiones, la biopsia hepática. (49, 68)

Dado que el VHD es un virus defectivo que requiere la ayuda del VHB para producir infección, esta puede ocurrir de dos formas: simultáneamente con el VHB, lo que se denomina coinfección, o en pacientes previamente portadores de este virus, en cuyo caso se cataloga como sobreinfección.

La expresión clínica de la coinfección consiste en una hepatitis aguda cuya severidad puede ser leve, grave o fulminante y que es clínicamente indistinguible de una hepatitis aguda B. La diferencia entre ambas viene dada por la presencia de marcadores serológicos del VHD (RNA-VHD, HDV Ag y anticuerpos frente al VHD, anti-HD, totales y de la clase IgM) asociados al anticuerpo de la clase IgM frente al antígeno del core del VHB (anti-HBc IgM).

Al igual que en la mono infección B, la evolución habitual de la coinfección B + D es a la curación, con una tasa de progresión a la cronicidad de sólo el 2 % la sobreinfección D también se manifiesta como una hepatitis aguda con positividad de los marcadores del VHD en un paciente portador del HBs Ag, conocido previamente o no. En esta situación, el anti-HBc IgM es negativo y los pacientes desarrollan una hepatitis D crónica en más del 80 % de los casos. Por tanto, la gran mayoría de las hepatitis D crónicas proceden de una sobreinfección (figura. 9). (49, 50, 64, 68, 69)

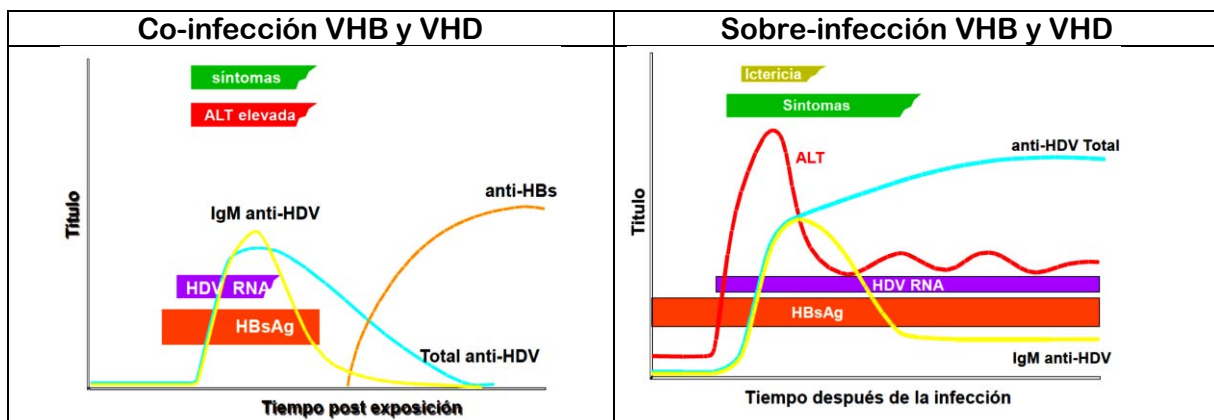


Figura 9. Marcadores serológicos del VHD. Los anticuerpos anti-VHD aparecen siempre en presencia del antígeno de superficie del VHB. En la coinfección (A) los anticuerpos anti-VHD se elevan conjuntamente con la IgM anti HBc. En la sobreinfección (B), la seroconversión de VHD se presenta sobre anticuerpos anti-HBc de clase IgG.

El diagnóstico debe establecerse con marcadores serológicos y moleculares. (49, 50)

➤ Serológicos

- *Detección de HDAg en suero*: El HDAg puede detectarse en sistemas tipo EIA o RIA, aunque su utilización no es frecuente en los laboratorios de diagnóstico sino más bien en laboratorios de referencia o investigación muy especializados.
- *Detección de anticuerpos anti-VHD*: Existen sistemas de detección de anticuerpos totales (IgG+IgM) así como sistemas que detectan separadamente anticuerpos anti-VHD de clase IgG e IgM.

➤ Moleculares

- *RNA del VHD*: El RNA del VHD es el marcador de replicación viral en la infección por el VHD y permanece detectable en todos los pacientes con infección aguda y crónica.
- *Genotipos del VHD*: En base a su variabilidad genética, se han descrito 8 genotipos del VHD con diferentes propiedades y distribución geográfica. La infección por el genotipo 1, está asociada con un peor pronóstico de la enfermedad. Por lo que se refiere a su determinación, esta se basa en la secuenciación directa de las secuencias virales amplificadas por RT-PCR y su posterior análisis filogenético con secuencias de referencia.

VIRUS DE LA HEPATITIS E

El VHE fue descrito por primera vez en 1990. Pertenece a la familia *Hepeviridae* y constituye el género *Hepevirus* (anteriormente *Caliciviridae*, *Togaviridae*). Se trata de un virus RNA, de polaridad positiva y tamaño de 30 a 34 nm., sin envoltura, icosaédrico y de genoma sencillo. Existen 4 genotipos descritos, de los cuales el I y el II afectan exclusivamente al hombre y el III y el IV al hombre y a los animales, muy especialmente al ganado porcino. (53, 64, 70)

El periodo medio de incubación de la hepatitis E es de unos 40 días. Su mecanismo de transmisión es muy similar al de la hepatitis A y, al igual que esta, la hepatitis E generalmente no se cronifica. El virus alcanza el hígado por mecanismos aún desconocidos y, tras replicarse en este órgano, se acumula en la vesícula biliar, desde donde alcanza el intestino a través del conducto biliar para, posteriormente, ser excretado en las heces en grandes cantidades.

Aunque la enfermedad generalmente presenta una baja mortalidad (0.2-0.3%), puede llegar a ser extremadamente grave en mujeres embarazadas, en las que con frecuencia

origina un fallo hepático fulminante con tasas de mortalidad entre el 20-30 % y en pacientes inmunodeprimidos. Por otro lado, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, la infección por el VHE puede desencadenar una descompensación hepática grave. ^(53, 54, 64)

Fue denominado VHE (E por entérica y epidémica). Representa una proporción significativa de las enfermedades hepáticas de transmisión entérica y constituye un importante problema de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo, aunque también parece endémica en países industrializados de Europa y en Estados Unidos. ⁽⁵⁰⁾

Las vías de transmisión del VHE, que en orden decreciente de importancia son: a) Fecal-oral, por contaminación de los suministros de agua potable; b) por alimentos contaminados, crudos o poco cocidos; y de forma menos frecuente c) por transfusión de productos sanguíneos infectados; d) por transmisión vertical (materno-fetal), y e) por contacto directo con sujetos infectados. ^(49, 50, 70)

Diagnóstico: Su cultivo es difícil y no se suele utilizar en laboratorios de diagnóstico clínico. Los inmunoensayos enzimáticos constituyen la herramienta de diagnóstico principal para la detección de anticuerpos frente al VHE. Durante la infección aguda por el VHE los anticuerpos de clase IgM se elevan casi simultáneamente a los de clase IgG. Los anticuerpos IgM disminuyen hasta desaparecer transcurridos 4 o 5 meses. La respuesta tipo IgG se va incrementando desde la fase aguda hasta la de convalecencia, pudiendo permanecer con altos títulos hasta 4 años después de la fase aguda de la enfermedad. La detección de anticuerpos de clase IgM tiene utilidad diagnóstica en la infección aguda, mientras que la presencia de IgG como único marcador, indica infección pasada por el VHE. La detección de partículas virales en heces mediante inmunomicroscopía electrónica se utiliza poco por ser una técnica compleja y además poco eficaz. El genoma (RNA) del VHE se puede detectar en heces y en suero mediante RT-PCR su detección indica infección activa (Figura 10). ^(49, 70)

La elevación de los valores séricos de enzimas hepáticas se produce normalmente entre los 30 y 120 días después de la infección. La excreción fecal del VHE comienza alrededor de una semana antes del inicio de los síntomas de la enfermedad y continúa durante 2 o 3 semanas después. La fase “ictérica” se caracteriza por la aparición de una coloración amarillenta en la piel y mucosas, asociada a un cuadro similar a la gripe (malestar general, pérdida del apetito, dolor de las articulaciones, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, etc.). También se puede observar coluria, heces de color arcilloso, hepato- y esplenomegalia, eritema y rash con prurito, etc. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones por el VHE son asintomáticas. ^(49, 50, 70)

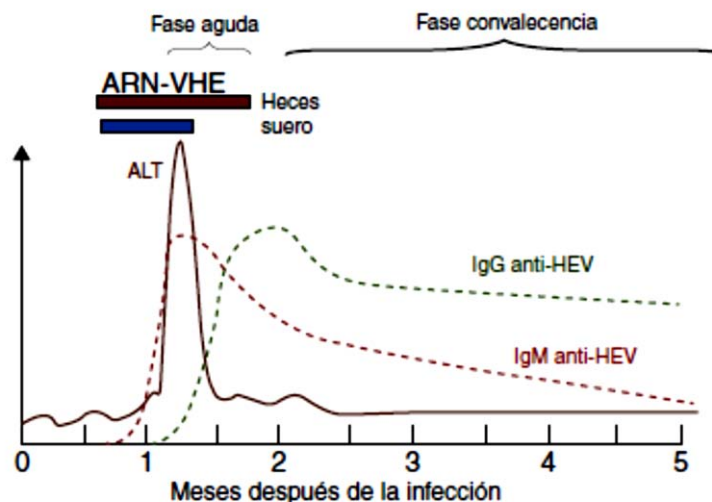


Figura 10. Perfil de marcadores de laboratorio en la hepatitis aguda por VHE autolimitada.

El diagnóstico virológico directo de la infección por el VHE no suele estar disponible en la cartera de servicios de la mayoría de los laboratorios de microbiología por su falta de demanda. En la actualidad, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la detección de marcadores serológicos, como los anticuerpos específicos frente al virus, y últimamente en la detección molecular del RNA del VHE mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (RT-PCR).⁽⁴⁹⁾

La caracterización molecular del VHE mediante secuenciación de los fragmentos genómicos amplificados y posterior análisis filogenético con las secuencias de las cepas de referencia permite clasificarlo en cuatro genotipos bien conocidos. Este método presenta la ventaja de poder caracterizar los nuevos genotipos, así como la presencia de aquellos asociados a casos de zoonosis, hepatitis fulminante, manifestaciones extrahepáticas, etc.^(49, 50)

Procedimientos de laboratorio para hepatitis virales⁽⁷¹⁾

Según el manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las Hepatitis virales de la Dirección General de Epidemiología (Secretaría de Salud)

“Criterios de aceptación: Serán aceptadas todas las muestras que se hayan recibido y que cumplan con las políticas de aceptación (embalaje triple, oficio de solicitud, resumen de la historia clínica, formato único de envío de muestras, etc.) descritas en el Manual para Toma Manejo y Envío de Muestras del InDRE (REMU-MA-01).

Criterios de rechazo: Se rechazarán las muestras que incumplan lo establecido en el REMU-MA-01, muestras contaminadas, hemolizadas o lipémicas.”

Tipos de muestras

Descripción: Se utilizan para el diagnóstico de hepatitis virales muestras de suero o plasma (Tabla 14).

Tabla 14. Tipos de muestras y su manejo adecuado

Muestra	Método	Medio/contenedor /forma de envío	Tiempo	Técnica
Suero o plasma	Flebotomía. Usar de preferencia tubos con gel, tipo SST. Para plasma utilizar tubos con EDTA como anticoagulante	Enviar con refrigerantes en triple embalaje de 2 °C a 8 °C	Los marcadores positivos o negativos dependiendo del estadio de la enfermedad	Quimioluminiscencia

Material: Torunda, etanol 96°, aguja calibre 22 para toma múltiple, soporte de seguridad para aguja, tubo para toma de muestra, ligadura, marcador, etiquetas.

Procedimientos: De acuerdo a lo descrito en el REMU-MA-01. **Transporte:** Las muestras se envían a 2-8 °C con triple embalaje.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La solicitud de un estudio serológico para estos virus presenta una gran variabilidad que depende de la situación clínica del paciente. Esta situación debe comunicarse al laboratorio de Microbiología para la elección del perfil diagnóstico adecuado. La más frecuente son las alteraciones de los parámetros bioquímicos hepáticos, principalmente las transaminasas.

Aunque la hepatitis aguda es en la actualidad minoritaria, mantiene una relevancia clínica de primer orden. Además es enfermedad de declaración obligatoria, lo que hace imprescindible el diagnóstico serológico. La edad, factores de riesgo y sintomatología clínica del paciente pueden orientar respecto al agente etiológico, pero siempre se requiere una confirmación mediante métodos de laboratorio. El diagnóstico de las hepatopatías crónicas o las alteraciones de la bioquímica hepática son las solicitudes más frecuentemente recibidas y los agentes a estudiar deben reducirse a los que producen infección crónica, básicamente el VHB y el VHC. A estos dos agentes también podemos adscribir aquellas solicitudes de cuadros clínicos extrahepáticos.

Finalmente, puede haber solicitudes sobre el estado inmunitario de un paciente, que deben estar limitadas a posibles vacunaciones frente al VHA y VHB, y a donación de sangre u órganos en este último y en el VHC. Toda esta complejidad aconseja la elaboración de

algoritmos diagnósticos o perfiles serológicos adecuados para cada situación. La tendencia actual de realizar los mismos marcadores a todos los pacientes es poco eficiente, no sólo desde el punto de vista económico, sino también del científico, al variar los valores predictivos del ensayo en función de la población estudiada.

Los avances en este campo, con el mejor conocimiento de los marcadores víricos (productos del virus o anticuerpos específicos), han permitido en los últimos años aproximarse a un diagnóstico más preciso de estas infecciones.

Las siguientes tablas pueden ayudar a orientar e interpretar los resultados de las pruebas hechas en el laboratorio:

Tabla 15. Características generales de las diferentes hepatitis virales

Hepatitis	A	B	C	D	E
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus
Envoltura	No	Sí	Sí	Sí	No
Diámetro	27 - 32nn	42 nn	40-60 nn	35 - 37nn	32-34 nn
Ácido nucleico	RNA monocatenario polaridad +	DNA doble cadena, Circular	RNA monocatenario polaridad +	RNA monocatenario polaridad +	RNA monocatenario polaridad +
Periodo de incubación (media)	14 - 45 d (30 d)	30-180 d (70 d)	14-180 d (50 d)	–	14-60 d (40 d)
Transmisión Fecal-oral	Sí	No	No	No	Sí
Sangre	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Vertical	No	Sí	Sí	Sí	No
Sexual	No	Sí	Sí	Sí	No
*Antígenos	HAAg	HBsAg, HBe Ag	–	HDAg	HEAg
*Anticuerpos	Anti-VHA Ig M	Anti-HBs Anti-HBe Anti-HBc Anti-HBc IgM	Anti-VHC Anti-HBe	Anti-VHD Anti-VHC IgM	Anti-VHE Anti-VHD IgM
Hepatitis fulminante	0.001 - 0.5 %	0.001 - 1.0 %	0.5 - 1.0 %	1.3 – 25 %	2 % (25-?)
Resolución espontánea de hepatitis aguda	> 99 %	< 90 %	5 – 15 %	50 – 85 %	> 90 %
Hepatitis crónica activa	> 0 %	> 10 %	75 - 85 %	20 - 50 %	? (< 5 %)
Cirrosis hepática	> 0.1 %	1 %	5-30 %?	10 %?	?
Vacunación activa	Sí	No	No	No	No
Inmuno Profilaxis pasiva	Sí	No	No	No	No

Tabla 16. Interpretación de los marcadores de la hepatitis. Ante la sospecha de hepatitis C aguda, la negatividad de los anti-VHC no resulta excluyente en las primeras semanas. En tal caso puede ser útil la determinación del RNA del VHC.

Fase de infección	Anti-VHA IgM	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc		HBe Ag	Anti-HBe	Anti VHC	Anti VHD		Anti VHE	
				IgG	IgM				IgG	IgM	IgG	IgM
Hepatitis A Aguda	+											
Hepatitis C								+				
Confección Hepatitis D		+	-	-	+	+/-	+/-		-	+		
Sobreinfección Hepatitis D		+	+	+	+	-	+/-		+	+		
Hepatitis E temprana											-	+
Hepatitis E tardía											+	+

Tabla 17. Diagnóstico etiológico de la hepatitis aguda

Anti-VHA IgM	Anti-VHE IgG*	HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-VHD IgM**	Anti-VHC	ARN VHCó HCcAg	Avidéz IgG anti-VHC***	Hepatitis aguda por
+	-	-/+	-	-				VHA
	+	-/+	-	-				VHE
		+	+	-	-/+	-/+	Alta	VHB
		+	+	+				VHB+VHD
		+	-	+				VHD
-	-	+	-	-	-/+	-/+	Alta	(1)
		-/+	-	-	-	+		VHC(2)
		-/+	-	-	+	+	Baja	VHC
		-/+	-	-	-/+	-	Alta	No ABCDE

* Sólo se debe estudiar en casos con antecedente epidemiológico que lo justifique.

** Sólo se debe estudiar en pacientes UDVP positivos para HBsAg.

*** Sólo puede estudiarse en casos positivos para anti-VHC.

(1): Se confirmará o descartará la infección aguda por VHB mediante detección de HBeAg y/o ADN VHB y comprobando seroconversión para anti-VHD IgM y/o total en el seguimiento.

(2): Como criterio general, se confirmará infección aguda por VHC comprobando seroconversión para anti-VHC en el seguimiento. Dada la elevada viremia que es característica del periodo de ventana de la infección aguda por VHC, los métodos de detección de ARN VHC y HCcAg pueden utilizarse recíprocamente para confirmar el resultado en la muestra inicial.

Tabla 18. Diagnóstico etiológico de la hepatitis crónica y de la hipertransaminasemia persistente

HBsAg	Anti-HBc	Anti-VHD total*	Anti-VHC	Hepatitis crónica por
+	+	-	-	VHB
		+	-	VHB+VHD
		+	+	VHB+VHD+VHC
		-	+	VHB+VHC
	-	-/+	-	(1)
-	+	-/+	+	VHC (1)
	-		-	(2)
			+	VHC (2)
			+	VHC
			-	Hepatitis No ABCDE

* Estudiar sólo en pacientes UDVP positivos para HBsAg.

(1): Estudiar HBeAg y ADN VHB. Si ambos son positivos, indica infección crónica por VHB en presencia de inmunotolerancia extrema a la infección. Si son negativos, proceder según esquema de confirmación, estudio e interpretación de casos con HBsAg aislado.

(2): Estudiar anti-HBs. Si positivo, indica infección pasada y resuelta, descartando la infección crónica por VHB. Si es negativo, proceder según esquema de estudio e interpretación de casos con anti-HBc aislado.

Tabla 19. Cualificación de la hepatitis B crónica [más de 6 meses con HBsAg (+) y anti-HBc (+)]

PERFIL DE CUALIFICACIÓN VHB	HBeAg	Anti-HBe	ADN VHB	INTERPRETACIÓN
	+	-	+	Replicación viral
	+	-	-	Ausencia de replicación viral Posible seroconversión a anti-HBe en poco tiempo
	-	+	+*	Replicación viral Infección por variante pre-core defectiva Probabilidad alta de resistencia al tratamiento con interferón
	-	+/-	-	Portador asintomático
PERFIL DE CUALIFICACIÓN VHD**	Anti-VHD total			INTERPRETACIÓN
	+			Infección crónica por VHD
	-			Ausencia de infección por VHD

* En algunos pacientes, el nivel bajo de viremia sólo permite detectar el ADN VHB mediante técnicas de amplificación (concentraciones de ADN VHB inferiores a 1 pg/ml).

** Sólo recomendado en pacientes UDVP.

Tabla 20. Cualificación de la hepatitis crónica con anti-VHC (+)

Confirmación de anti-VHC*	ARN VHC ó HCCAg	Genotipificación	INTERPRETACIÓN
Positiva o indeterminada**	+	Genotipos 1 ó 4 (cualquier genosubtipo)	Hepatitis C crónica Probabilidad alta de resistencia al tratamiento
		Genotipos 5 ó 6	Hepatitis C crónica Probabilidad moderada de resistencia al tratamiento
		Genotipos 2 ó 3	Hepatitis C crónica Probabilidad baja de resistencia al tratamiento
	-		Seguimiento ***
Negativa	-		Hepatitis NANBNC
Indeterminada	-		Seguimiento ***

* En la actualidad no se considera necesario salvo circunstancias excepcionales

** Algunos pacientes muy concretos, en especial los pacientes con inmunodeficiencias humorales o los que están en hemodiálisis, pueden desarrollar respuestas parciales de anticuerpos que se traducen en patrones indeterminados (anti-NS3 ó anti-core) que persisten en el tiempo. En algunos casos, el anti-VHC puede revertir a negativo o serlo ya desde el inicio del estudio.

*** Si las pruebas de detección de viremia persisten negativas durante un seguimiento de un año, el caso quedaría etiquetado como hepatitis No-A No-B No-C (NANBNC).

Tabla 21. Pruebas de función hepática en cada caso de Hepatitis

Virus	A	B(Ag)	B(Cr)	C(Ag)	C(Cr)	D(Co)	D(So)	E	
Proteínas totales	N	N	↓	N	↓	N	↓	N	
Albumina	N	N	↓	N	↓	N	↓	N	
Globulinas	N	N	↑	N	↑	N	↑	N	
Relación A/G	N	N	↓	N	↓	N	↓	N	
AST	20 a 40 veces ligeramente menor que TGP	1 000 a 2 000 UI/L ligeramente menor que TGP	Elevadas < 300 UI ligeramente menor que TGP	200-600 UI ligeramente menor que TGP	Elevadas < 300 UI	Elevadas > 500 U TGP ≥ TGO	Elevadas < 300 UI	20 a 40 veces ligeramente menor que TGP	
ALT	20 a 40 veces	1 000 a 2 000 UI/L	1 000 a 2 000 UI/L	200-600 UI	Elevadas < 300 UI	Elevadas > 500 U ALT ≥ AST	Elevadas < 300 UI	20 a 40 veces	
AST/ALT	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	
FA	Max 3 veces	Normal a < 3 veces su valor normal	Normal a < 3 veces su valor normal	Normal a < 3 veces su valor normal	Normal a < 3 veces su valor normal	Normal a < 3 veces su valor normal	Normal a < 3 veces su valor normal	Max 3 veces	
γ - GT	↑	N	N/↑	N	N/↑	N/↑	N/↑	↑	
Bilirrubinas	BT	De 5 a 6 mg/dL	N/↑	N/↑	N/↑*	N/↑*	N/↑	N/↑*	entre 2 y 20 mg/dL
	BD	↑	N/↑	N/↑	N/↑*	N/↑*	N/↑	N/↑*	↑
	BI	N	N/↑	N/↑	N/↑*	N/↑*	N/↑	N/↑*	N
CHE	↓	↓	N/↓	↓	N/↓	↓	N/↓	↓	
LDH	↑	↑	N/↑	↑	N/↑	↑	N/↑	↑	
5-NT	↑	↑	N/↑	↑	N/↑	↑	N/↑	↑	

Acotaciones

↑: aumento ligero ↑↑: aumento moderado ↑↑↑: aumento notable *Solo se altera en cierto porcentaje de los casos	Ag: aguda Cr: crónica Co: coinfección generalmente aguda So: Sobreinfección tiende a la cronicidad N: normal
--	--

HEPATITIS NO VIRALES

La hepatitis es una inflamación del hígado que es causada por diferentes tipos de enfermedades que tienen diversas etiologías. Esta inflamación puede ser aguda y resolverse en pocas semanas o meses o puede ser crónica, durando varios años. Las hepatitis crónicas pueden ser silentes durante 20 años o más antes de causar síntomas relevantes relacionados con una lesión progresiva. ^(23, 64)

Las causas más importantes en términos de frecuencia de enfermedad hepática son la infección por los virus de la hepatitis, de los que se conocen cinco tipos, el virus de la hepatitis A, B, C, D y E, y el consumo excesivo de alcohol. Actualmente está aumentando la frecuencia del hígado graso, causado por sobrepeso o por alguna alteración metabólica, como diabetes o hipercolesterolemia, en coincidencia con el aumento de la obesidad en todo el mundo desarrollado. También aumenta el número de hepatitis tóxicas, especialmente las causadas por medicamentos. ^(18, 22, 23)

Existen algunas enfermedades hepáticas menos frecuentes, unas relacionadas con alteraciones genéticas y otras con alteraciones del sistema inmunológico. Entre las primeras se incluyen la hemocromatosis, causada por una absorción intestinal excesiva de hierro, y la enfermedad de Wilson, debida a un defecto en la excreción biliar del cobre. Entre las enfermedades autoinmunitarias, unas afectan primariamente a las células hepáticas, como la hepatitis autoinmune, y otras a las células de los conductos biliares, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante. ^(23, 64)

Muchas de las enfermedades hepáticas son prevenibles, como las hepatitis víricas y el consumo excesivo de alcohol, que constituyen las principales causas de enfermedad hepática terminal. ^(19, 20)

Algunas enfermedades hepáticas están indirectamente relacionadas con el progreso, como son las desencadenadas por fármacos. El crecimiento continuado de nuestro arsenal terapéutico determina que el riesgo de tomar algún medicamento capaz de inducir en determinadas personas una reacción hepatotóxica aumenta, por lo que es esencial que las autoridades sanitarias ejerzan una vigilancia constante para la detección de estos potenciales efectos tóxicos que permitan la prohibición de fármacos con excesivos riesgos. ⁽²⁰⁾

Las enfermedades hepáticas por depósito de metales, proteínas, lípidos y otras sustancias constituyen un amplio espectro de trastornos metabólicos hereditarios o adquiridos, que conducen a distintos grados de insuficiencia hepática aguda o crónica. ^(19, 20, 23)

Los agentes infecciosos son otra causa importante de hepatitis pues no solamente el hígado es órgano diana de infecciones como la colangiohepatitis bacteriana, sino que este puede sufrir daño por afecciones en otros órganos o por procesos sistémicos como la peritonitis, sepsis o endotoxemias. ⁽⁶⁴⁾

Como se ha visto las causas de hepatitis tiene diversas etiologías. Una vez descartadas las causas víricas, que se vieron en capítulo anterior; habrá que pensar en otras etiologías menos frecuentes. En este capítulo, revisaremos estas posibles causas, haciendo hincapié en otros datos clínicos o biológicos de relevancia.

HEPATITIS TÓXICAS

El hígado, denominado gráficamente “laboratorio principal del cuerpo humano”, está formado por una compleja estructura anatomo-funcional que interviene en múltiples procesos metabólicos, y asume, entre sus importantes y numerosas competencias, el papel de filtro y aclaramiento de ciertas sustancias nocivas, exógenas o endógenas, medicamentos o tóxicos, que por cualquier circunstancia afectan al organismo. ^(23, 64)

Las sustancias capaces de dañar a los hepatocitos se denominan hepatotóxicas y, entre ellas, se suele distinguir entre hepatotóxicas intrínsecas e idiosincrásicas. Las primeras producen daño hepático en cualquier individuo expuesto a partir de una determinada dosis. Con las segundas, la lesión hepática se manifiesta de manera muy desigual, sólo en algunos individuos y, en ocasiones, sin que exista una aparente correlación con la dosis o la pauta prescrita. ⁽⁷²⁾

Por su situación anatomofuncional y por su capacidad específica para metabolizar compuestos extraños al organismo (xenobióticos), el hígado puede estar expuesto a concentraciones elevadas del compuesto y a su posible acción tóxica. Algunas hepatotóxicas ejercen su acción de manera directa, ya que son capaces de interferir con procesos metabólicos clave del hepatocito (hepatotoxinas activas). Otras (hepatotoxinas latentes), manifiestan su acción tóxica en el curso de las biotransformaciones que experimentan en los hepatocitos. ⁽⁷²⁾

Teóricamente la hepatotoxicidad puede ser clasificada según la fuente y naturaleza química de los agentes hepatotóxicos, según el mecanismo de lesión o según el patrón morfológico de la lesión.

De acuerdo a la fuente de exposición los agentes hepatotóxicos pueden ser clasificados en naturales o sintéticos, siendo la gran mayoría de origen sintético (Figura 11).⁽⁷³⁾

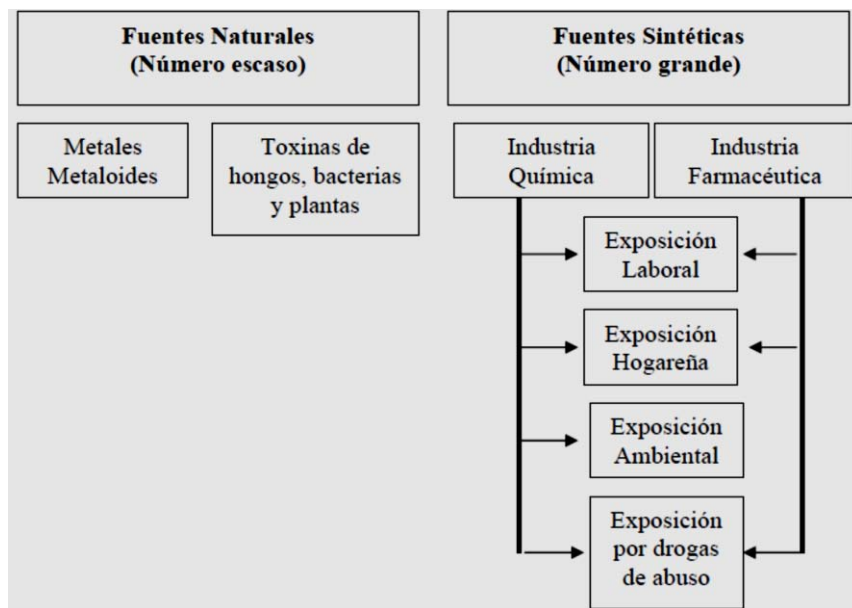


Figura 11. Clasificación de agentes hepatotóxicos según su fuente.

Los agentes provenientes de fuentes sintéticas son principalmente los producidos por la industria química y farmacéutica. A su vez, dentro de los agentes de origen sintético se pueden incluir los subproductos o materiales de desecho de la industria que alcanzan al hombre por mecanismos de contaminación ambiental, además de los productos medicinales, no-medicinales y las drogas de abuso.⁽⁷³⁾

Las reacciones de biotransformación, cuya finalidad última es facilitar la eliminación de compuestos extraños al organismo, que por su lipofilia lo harían muy lentamente, son un conjunto de reacciones enzimáticas que modifican químicamente los xenobióticos e introducen nuevos grupos funcionales (reacciones de fase I) y los conjugan con moléculas endógenas (ácido glucorónico, GSH, sulfato, etc.; reacciones de fase II) para convertirlos en compuestos más solubles y, en definitiva, más fácilmente eliminables.^(72, 74)

Reacciones de fase I: Las reacciones de fase I consisten en reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, cada reacción puede ser catalizada por diversas enzimas con diferente especificidad de sustrato. El sistema del citocromo P-450 ocupa el primer puesto entre las enzimas de la fase I en cuanto a versatilidad catalítica y número de xenobióticos que activa e inactiva.^(73, 75)

Sin embargo, en el transcurso de las reacciones de fase I pueden generarse metabolitos más reactivos y/o tóxicos que el compuesto de partida (radicales, epóxidos, N y S-óxidos) o bien especies reactivas de oxígeno (O_2^- , OH^- , H_2O_2), cuyos productos son capaces de

provocar lesión al hepatocito (reacciones de bioactivación). Bien es cierto que los hepatocitos poseen eficaces mecanismos de defensa para contrarrestar esa posible acción tóxica. Así, por lo general, las reacciones de conjugación actúan como reacciones de detoxificación en cuanto que los conjugados suelen ser menos activos y más fácilmente eliminables. (72, 74)

Los mecanismos de defensa incluyen también moléculas reductoras (GSH), inhibidores radicales libres (vitamina E) y enzimas especializadas (glutatión transferasa, superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasas). En última instancia, es el balance entre la bioactivación, la detoxificación y los mecanismos de defensa lo que determina si un compuesto dañará a los hepatocitos. (73, 76)

Reacciones de fase II: Las reacciones de fase II se localizan principalmente en el citosol y comprenden la glucuronidación, la sulfatación, la acetilación, la metilación, la conjugación con glutatión y la conjugación con aminoácidos tales como glicina, taurina. Estas reacciones aumentan la hidrófila del xenobiótico a excepción de la metilación y la acetilación que aumentan la liposolubilidad y disminuyen la actividad farmacológica y tóxica de los xenobióticos, pero a veces, la sulfatación activa aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos produciendo metabolitos carcinógenos (Figura 12). (75, 76)

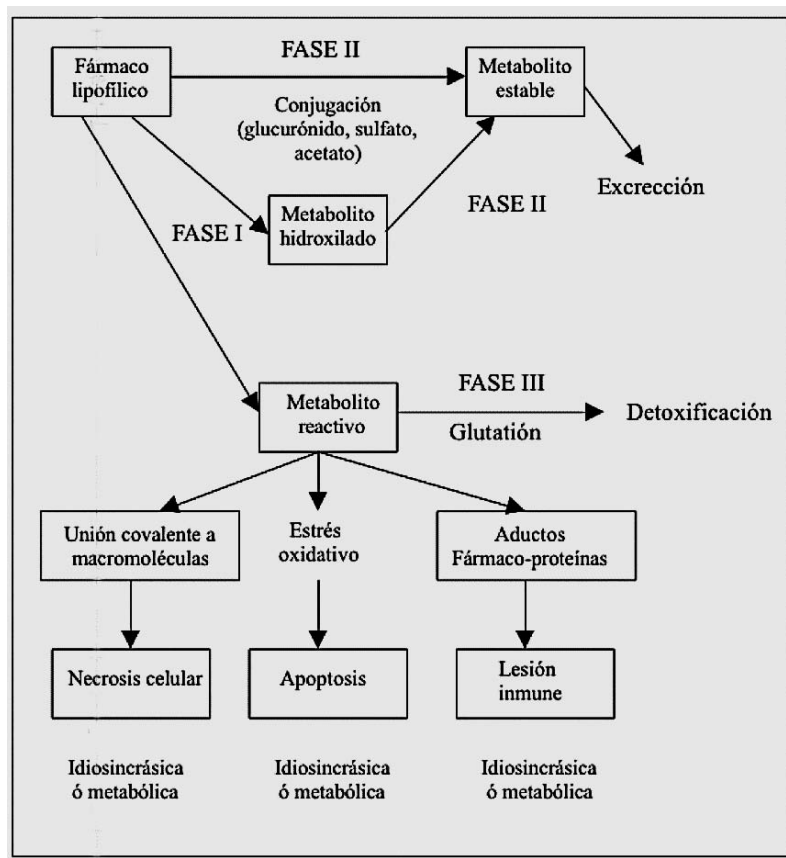


Figura 12. Metabolismo de fármacos en el hígado (Tejeda, 2010).

Básicamente se pueden producir 3 tipos de daño a los hepatocitos: citotóxico, metabólico o genotóxico. La mayoría de la hepatotoxinas intrínsecas, en la medida que alteran funciones celulares esenciales del hepatocito, producen efectos citotóxicos. La citotoxicidad aguda producida por xenobióticos puede conducir a un tipo de muerte celular conocida como necrosis que, precedida por una alteración drástica de la homeostasis celular, se acompaña de cambios en la morfología del citosol (vacuolización, esteatosis, acidofilia, etc.) y de los organelos citoplásmicos, aumento del volumen celular, rotura de la membrana plasmática, salida de componentes citosólicos al espacio extracelular, pérdida de la capacidad metabólica y de un proceso inflamatorio en las áreas circundantes. Otros compuestos también pueden inducir la muerte celular por mecanismos de apoptosis, que se caracteriza por una condensación progresiva de la cromatina nuclear, colapso celular con pérdida de contacto entre células vecinas y rotura de la célula con la formación de vesículas acidófilas conocidas como cuerpos apoptóticos. ^(72, 73)

Aunque el hepatocito es la célula diana habitual del efecto tóxico de los medicamentos sobre el hígado y la hepatitis aguda icterica o anictérica la forma de presentación más frecuente de la hepatotoxicidad (90% de los casos), cualquier célula parenquimatosa o no parenquimatosa del hígado puede resultar dañada de forma aislada o combinada, pudiendo simular cualquier tipo de enfermedad hepática conocida. Por lo tanto, el tipo de lesión va a depender fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada (Tabla 22). ^(74, 75, 77)

- La lesión de los *hepatocitos* puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, cirrosis, hepatitis granulomatosa o tumores.
- El daño de los *colangiocitos* desembocaría en la aparición de colangitis aguda o crónica, o más raramente colangitis esclerosante.
- La toxicidad sobre las *células endoteliales* podría ser causa de enfermedad venooclusiva hepática, peliosis hepática, síndrome de Budd-Chiari o incluso del desarrollo de un angiosarcoma.
- El ataque de las *células estrelladas* (células de Ito) puede causar fibrosis hepática.

Tabla 22. Tipos de lesión hepática dependiendo del tipo de célula afectada y ejemplos de fármacos que la producen (Tejeda, 2010).

Tipo de célula afectada	Cuadro clínico-patológico	Ejemplos
Lesión hepatocitos	Hepatitis Aguda Hepatocelular	Paracetamol Halotano Isoniazida Diclofenac Sulfamidas Trazodona Nefazodona Troglitazona
	Hepatitis colestásica/mixta aguda	Amoxicilina/Ac.clavulánico Macrólidos (Eritromicina) Clorpromacina
	Hepatitis Granulomatosa	Difenilhidantoína Alopurinol Sulfamidas Diltiazem
	Hepatitis Crónica	Nitrofurantoina Diclofenac Metildopa Bentazepan
	Esteatosis-Esteatohepatitis	Amiodarona Tetraciclinas Metotrexate Acido Valproico Inhibidores Transcriptasa inversa Corticoides / Estrógenos Tamoxifeno Antagonistas del calcio
	Adenoma/adenocarcinoma hepático	Anticonceptivos orales Andrógenos
Colangiocito	Colestasis aguda	Anabolizantes Estrógenos
	Colestasis crónica	Clorpromacina
	Colangitis esclerosante	
Célula Endotelial	Enfermedad venooclusiva	Azatioprina
	Dilatación sinusoidal	Acido nicotínico
	Peliosis hepática	Agentes quimioterápicos (ciclofosfamida)
	Síndrome Budd-Chiari	Anticonceptivos orales/anabólicos
Células estrelladas (Ito)	Fibrosis perisinusoidal	Metotrexate Vitamina A

Diagnóstico: No existe un examen o marcador que sea indicador absoluto de hepatotoxicidad, por lo que es principalmente un diagnóstico de exclusión basado en evidencia circunstancial. El abordaje inicial de su sospecha debe abarcar una historia clínica detallada que incluya un interrogatorio exhaustivo acerca de los antecedentes médicos y factores de riesgo, uso de fármacos formulados o automedicados, y de sustancias no convencionales como medicina alternativa y herbales; adicionalmente, se debe indagar sobre el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas. Muchas veces este interrogatorio incluye no solo al paciente, sino también a su familia. Todos estos datos deben ir acompañados del tiempo de inicio del consumo para asociarlo temporalmente con la lesión hepática, sobre todo en los pacientes polimedcados. ^(77, 78)

Además de los parámetros de laboratorio que se realizan para evaluar daño y función hepática, la realización de un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos es útil para detectar la presencia de eosinofilia asociada a la lesión hepática por mecanismos de hipersensibilidad (Tabla 23).⁽⁷⁸⁾

Tabla 23. Exámenes diagnósticos iniciales en el abordaje en enfermedad hepática inducida por fármacos (Morales, 2016).

Prueba	Utilidad clínica
Hematológicos*	
Hemograma (incluidos eosinófilos)	Reacciones de hipersensibilidad
Bioquímicos*	
AST/ALT	Definición del patrón de daño hepático
Lactato deshidrogenasa	
Gammaglutamil transpeptidasa	
Fosfatasa alcalina	
Bilirrubina total y directa.	Gravedad de la lesión
Albúmina	
Coagulación*	
Protrombina	Gravedad de la lesión
INR	
Serológicos (autoinmunidad)*	
IgG, IgA, IgM	Diagnóstico diferencial (solicitar de acuerdo con la sospecha clínica)
Anticuerpos anti-nucleares (ANA)	
Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA)	
Serología viral	
IgM anti-HA*	Diagnóstico diferencial (solicitar de acuerdo con la sospecha clínica)
HBsAg*, IgM-HBc*, anti-HBc, HBV-DNA	
Anti-HCV*, HCV-RNA	
Anti-HDV, HDV-DNA	
Anti-HEV, HEV-RNA	
IgM-EBV	
IgM-CMV	
Imágenes	
Ecografía transabdominal	Diagnóstico diferencial (solicitar de acuerdo con la sospecha clínica)

Dado que el diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión de otras causas, los exámenes de laboratorio deben incluir:⁽⁷³⁾

1. Test serológicos para hepatitis A, B, C, para excluir causas virales.
2. Proteinograma electroforético para detectar incremento de banda policlonal de Gamma globulinas en caso de hepatitis autoinmune, o disminución marcada de la banda de α -globulinas, en caso de deficiencias de A1AT.
3. Anticuerpos anti-músculo liso y anti-nucleares, para excluir hepatitis autoinmune.
4. Niveles de ferremia y capacidad de transporte de la transferrina, para excluir hemocromatosis.
5. Niveles de ceruloplasmina, para excluir Enfermedad de Wilson.

6. Niveles de A1AT, para excluir su deficiencia.

La necrosis hepatocelular es un tipo de lesión en la que predominan los efectos citotóxicos sobre los hepatocitos. Esto se traduce en cambios morfológicos importantes (vacuolización, esteatosis, acidofilia), necrosis celular y aumento de enzimas citosólicas hepáticas en el suero (tabla 24).^(72, 73)

Tabla 24. Principales características analíticas de las hepatitis medicamentosas

Tipo de lesión	Parámetros analíticos	Fármaco prototipo
Hepatoceleular	Aumento de transaminasa ALT \times 2N Aumento del cociente ALT/AP \times 5	Isoniazida, halotano, paracetamol, ácido valproico
Colestásica	Aumento de fosfatasa alcalina \times 2N Aumento del cociente ALT/AP \leq 2 Aumento de GGT \times 3N (si lesión a células ductales) Aumento de la bilirrubina conjugada \times 2N	Clorpromacina, eritromicina, contraceptivos orales
Mixta	Aumento del ALT \leq 2 Incremento de AP $>$ 2 Aumento del cociente ALT/AP $>$ 2	Varios

El primer paso en la evaluación de un paciente con elevación de enzimas hepáticas, pero asintomático es repetir el test para confirmar el resultado. Si existe una elevación aislada y asintomática de TGP $>$ 2 a 3 veces el valor normal se debe evaluar el caso particular y realizar a una monitorización frecuente. Valores de TGP que se elevan 4 a 5 veces por encima de lo normal debería impulsar la suspensión inmediata del agente sospechado para evitar causar lesiones más severas.^(72, 73, 77, 78)

Los valores de ALT son más específicos de daño al hígado que los valores de AST y ayudan a excluir el posible efecto del alcohol sobre la lesión hepática y/o la lesión muscular. En el daño hepático alcohólico se mantiene una relación AST/ALT 2/1 o 3/1 y debe sospecharse como primer causa cuando se cumple dicha relación. En las hepatitis virales y en muchos tóxicos esta relación es inversa. Otro parámetro de sospecha de daño por alcohol es la elevación de la g-GT que tiene una sensibilidad entre el 52 a 94 %. Es interesante recordar que existen otras causas de elevación de g-GT, como la fenitoína, la carbamazepina y los barbitúricos. La utilización conjunta de AST/ALT más γ -GT tiene una sensibilidad cercana al 95 % y una especificidad del 80 % en la detección de alcoholismo.^(73, 78)

Una relación entre la bilirrubina directa/bilirrubina total es típicamente menor del 50 % en la enfermedad hepatocelular, mientras que una relación superior al 50 % puede indicar obstrucción extrahepática o intrahepática.^(72, 73, 74)

En general, el diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión de otras causas, salvo algunas excepciones de lesión por toxicidad intrínseca (dependiente de la dosis, como por ejemplo el paracetamol), en donde los niveles plasmáticos elevados pueden hacer el diagnóstico etiológico. ⁽⁷³⁾

HEPATITIS AUTOINMUNES

Conocida inicialmente como “hepatitis crónica viral”, se considera que fue descrita con rigor por primera vez en 1950 por Waldeström, al observar en Suecia un tipo de hepatitis persistente que afectaba principalmente a mujeres jóvenes y se asociaba con infiltración hepática de células plasmáticas, hipergammaglobulinemia, amenorrea y manifestaciones dermatológicas. ^(23, 79)

En 1955, Joske describió la presencia del fenómeno Lupus Eritematoso (anticuerpos antinucleares, ANA) en hepatitis crónicas activas y en 1956 MacKay la denominó (erróneamente, pues no está relacionada con el lupus) como hepatitis lupoide. También fue denominada como: cirrosis con síndrome adrenogenital y hepatitis plasmocelular. Posteriormente, en 1966, Whittingham observó la asociación con anticuerpos anti-músculo liso (SMA) y denominó la enfermedad como hepatitis crónica activa autoinmune, estableciéndola como una entidad diferenciada. ^(64, 79)

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatitis crónica de curso generalmente progresivo, con períodos fluctuantes de mayor o menor actividad que afecta a niños y adultos de cualquier edad, fundamentalmente del sexo femenino. Su prevalencia es relativamente baja, afectando alrededor del 0.02 % de la población. Aunque la etiología exacta no es completamente conocida, se aduce que la (HAI) está mediada por una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno de la inmunorregulación. Dicha reacción está desencadenada probablemente por agentes ambientales y sustancias químicas en sujetos genéticamente predispuestos. ^(23, 64, 80)

Se engloban bajo este término una serie de enfermedades de origen desconocido en las que el daño hepático está mediado por un proceso relacionado con el propio sistema inmunológico del paciente. Según la localización de la lesión principal, se diferencian distintos procesos: hepatitis autoinmunitaria (HAI) cuando la lesión radica en el parénquima hepático y cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP), cuando incide en los conductos biliares (Tabla 25). Además, están las denominadas formas variantes, en las que se incluyen aquellos procesos con manifestaciones autoinmunitarias que no cumplen los criterios diagnósticos de una HAI. Suelen presentar

rasgos de HAI mezclados con los de otra enfermedad hepática crónica, especialmente cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o hepatitis crónica por virus C, y se conocen globalmente como síndromes de solapamiento. (23, 64, 81)

Tabla 25. Características de la enfermedad Autoinmune y sus variantes

Lesión hepatocelular (citólisis)	Hepatitis autoinmunitaria
Lesión del epitelio biliar (colestasis)	Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria
Formas variantes (daño mixto)	Síndromes de solapamiento

Hace unos años se propuso una clasificación de la HAI de acuerdo con la presencia en el suero de los pacientes de determinados marcadores inmunológicos, pero no fue validada al carecer de un comportamiento particular o una estrategia terapéutica específica. No obstante, en la práctica clínica y con un valor esencialmente descriptivo se reconocen fundamentalmente dos subtipos (Tabla 26). (82)

Tabla 26. Tipos de enfermedad autoinmune

Características	HAI-tipo 1	HAI-tipo 2
Autoanticuerpos	ANA y/o AML	Anti-LKM-1
Edad	Bimodal: 10-20 y 45-70 años	Niños y jóvenes
Género	Mujer (75%)	Mujer (95%)
Gravedad clínica	Muy variable	Inicio grave
Fracaso terapéutico	Infrecuente	Frecuente
Recidiva postratamiento	Variable	Común

AML: anticuerpos antimúsculo liso; Anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón del tipo 1; ANA: anticuerpos antinucleares. *Modificado de Krawitt EL. N Engl J Med, 2006.*

La etiología de la HAI es desconocida, pero se considera que el desarrollo de la enfermedad es el resultado de la combinación de factores ambientales, una susceptibilidad genética del huésped y alteraciones en la regulación del sistema inmunitario. La hipótesis más postulada sobre la patogenia de la HAI es que un agente ambiental desencadena una cascada de hechos modulados por los linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos hepáticos en un huésped genéticamente predispuesto, dando lugar a un proceso progresivo de necroinflamación y fibrosis hepática. No se conocen con exactitud los factores desencadenantes, aunque se han incluido agentes infecciosos (virus hepatotropos como el virus de la hepatitis A, B o C, otros virus como el virus del sarampión, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, etc.), así como tóxicos, ciertos fármacos (metildopa, diclofenaco, interferón, atorvastatina, y nitrofurantoínas, entre otros) y productos de herbarios. Pero los

estudios realizados con análisis de PCR sólo han detectado genoma viral en una minoría de los pacientes. (23, 64, 80)

De forma simple podemos resumir que los antígenos (o en este caso autoantígenos) son procesados y presentados por las células presentadoras de antígenos (CPA), junto a las moléculas HLA tipo II, al linfocito T helper CD4. Tras el reconocimiento del antígeno por medio del receptor correspondiente (TCR), el linfocito T CD4 se activa y promueve la secreción de citosinas mediadoras de la respuesta inmune. (80, 81)

La presentación clínica de la HAI es heterogénea y su curso clínico suele caracterizarse por períodos fluctuantes de mayor o menor actividad. Las formas de presentación clínica oscilan desde formas asintomáticas, hasta formas de hepatitis aguda. En un estudio reciente, un 27 % de los casos de HAI se presentaron en forma de hepatitis aguda y un 30% como hepatitis crónica. El 43 % restante, correspondía a pacientes asintomáticos que presentaban alteraciones en el perfil hepático. (82, 83)

La HAI puede estar asociada con otras enfermedades con características autoinmunes; Sjogren, Crest, LES, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus, hipotiroidismo, tiroiditis, enfermedad celíaca, colitis ulcerativa, vitíligo etc. Un estudio prospectivo, por ejemplo, encontró enfermedades inmunológicas concurrentes presentes en 38 % de 122 pacientes con hepatitis autoinmune en comparación con el 22 % de 63 pacientes con hepatitis viral crónica. (23, 64, 82)

Diagnóstico: Debido a que la HAI constituye una enfermedad crónica inflamatoria hepática, que con frecuencia evoluciona a cirrosis, insuficiencia hepática y muerte, es prioritario realizar un diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento en forma oportuna, con el propósito de mejorar la sobrevida y/o prevenir en forma temprana la aparición de complicaciones. (23, 82)

La mayoría de los afectados son mujeres (70 %). La clínica puede variar, dentro de un amplio espectro, desde una hepatitis subclínica asintomática (pero con resultados analíticos anormales) hasta una hepatitis aguda que suele ser de tipo 2 y que en algunos casos se resuelve espontáneamente. (80, 83)

La presentación aguda se da hasta en un 30-40% de los pacientes, a menudo con encefalopatía, franca ictericia y marcada coagulopatía. Su rápido diagnóstico y terapia es fundamental para evitar la progresión a fallo hepático subagudo que pudiera requerir un trasplante hepático. Pero la presentación más frecuente es como enfermedad hepática crónica. (74, 79)

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso (en un 50 % de los pacientes), con síntomas inespecíficos pero frecuentes de las hepatopatías crónicas, un tercio de los pacientes refieren molestias en el hipocondrio derecho. Una vez instaurada la enfermedad, los síntomas más comunes, compartidos con la mayoría de afecciones hepáticas son: hepatomegalia (83 %), ictericia (69 %), arañas vasculares (58 %) y esplenomegalia (32 %). Con frecuencia los únicos síntomas que presente el paciente son dermatológicos o reumáticos, éstos suelen presentar una enfermedad más benigna que responde mejor y con más prontitud a la terapéutica inmunosupresora que aquellos en los que se observa una presentación aguda o insidiosa. Los que muestran una cirrosis claramente establecida manifiestan las complicaciones clásicas de ésta. ^(79, 82)

Para establecer el diagnóstico de HAI, se requiere un conjunto de signos y síntomas clínicos asociados, la presencia de alteraciones de laboratorio (elevación de AST o ALT en suero e incremento de IgG sérica total), de hallazgos serológicos (anticuerpos antinucleares, anti-SMA, anti LKM-1 o anti-LC1) y de la presencia de características histológicas (hepatitis de interfase). ^(79, 83, 84)

Si bien no existe ninguna alteración bioquímica específica en la HAI, los hallazgos característicos son: ^(79, 84, 85)

- Elevación de los niveles de transaminasas entre 2 y 50 veces del valor normal.
- La hipergammaglobulinemia de tipo IgG, que suele ser mayor al 1.5 del valor normal. En la infancia se ha demostrado correlación entre los niveles de IgG y el grado de actividad de la enfermedad. En un 10 a un 20 % de los niños puede ser normal.
- La hiperbilirrubinemia y los niveles normales de γ -GT o levemente aumentados, son hallazgos frecuentes.
- El déficit de IgA por debajo de 1.2 g/L se presenta en el 45 % de la HAI tipo 2 y en el 9 % de la HAI tipo 1.
- Los niveles de C4 pueden estar disminuidos hasta en el 69 % de los casos.
- Leucopenia y pancitopenia se observan en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, secundaria a hiperesplenismo.
- La hipoalbuminemia y el déficit de los factores de la coagulación se presentan en los niños con insuficiencia hepática.
- La coagulación puede ser anormal principalmente en la enfermedad crónica avanzada o hepatitis fulminante.

Autoanticuerpos: permiten identificar a los pacientes con hepatitis autoinmune, clasificarlos y orientan hacia el tratamiento adecuado; sin embargo, no son específicos de AIH, sus expresiones pueden variar a lo largo de la enfermedad (Tabla 27).

Anticuerpos antinucleares (ANA): son los anticuerpos más comunes en circulación en la hepatitis autoinmune. Se observan en adultos y niños con HAI tipo 1 y rara vez en la HAI tipo 2. Los títulos considerados positivos dependen en parte de la metodología utilizada y la edad del paciente, en la mayoría de los laboratorios, títulos en el rango de 1/80 a 1/100 o superiores se consideran positivos en los adultos, en los niños los títulos de 1/20 o superiores se consideran positivos.

Anticuerpos antimúsculo liso (SMA): son la segunda clase importante de autoanticuerpos, que han demostrado su utilidad en el diagnóstico de HAI tipo 1. Aunque menos frecuente que ANA son más específicas, sobre todo cuando están presentes en los títulos de 1/180 o más. En los niños, los títulos de 1/20 o superiores se consideran positivos. Los *anticuerpos antiactina* (AAA) son más específicos para la hepatitis autoinmune tipo 1 que otros anticuerpos, títulos de ASMA de 1/320 o mayor en general, reflejan la presencia de AAA y pueden servir como un marcador sustituto para estos anticuerpos.

Anticuerpos antimicrosomales 1- hígado-riñón (A-LKM-1): ALKM-1 son los principales autoanticuerpos de la hepatitis autoinmune tipo 2, están dirigidos a la enzima del citocromo P450 CYP2D6.

Anticuerpo antihígado citosol-1 (ALC-1 o LC1): marcador de la HAI tipo 2, por lo general se presenta junto con LKM-1, pero puede ser el único autoanticuerpo. El antígeno reconocido por LC1 es la ciclodeaminasa formiminotransferasa (FTCD), una enzima metabólica específica del hígado.

Anticuerpos anti antígenos solubles hepáticos/hígado páncreas (anti-SLA/LP): se han encontrado en un 10 a 30% de los pacientes adultos con HAI tipo 1, pero son más comunes en los niños con ambos tipos de HAI. Son anticuerpos dirigidos contra una única enzima (posiblemente una proteína supresora de UGA o una proteína asociada a tRNA, miembro de la superfamilia de transferasas dependiente de piridoxal fosfato). Anti-SLA/LP es el único anticuerpo que circula en algunos pacientes, que originariamente condujo a su consideración como un tipo distinto (tipo 3).

Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo (ANCA): ANCA son un grupo de anticuerpos que reconocen proteínas de neutrófilos, p-ANCA atípicos han sido identificados en HAI tipo 1, pero no en el tipo 2.

Tabla 27. Autoanticuerpos de utilidad en el diagnóstico de Hepatitis autoinmune (HAI)

Anticuerpo	Antígeno Blanco	Enfermedad Hepática	Valor en la HAI
ANA*	Múltiples blancos incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Cromatina • Ribonucleoproteínas • Complejos de ribonucleoproteínas 	<ul style="list-style-type: none"> • HAI • CBP - CSP • DILI • VHC Crónica • VHB Crónica • NASH 	Diagnóstico de HAI tipo 1
AML*	Microfilamentos (Filamentos de actina) y filamentos intermedios (Vimentina, desmina)	<ul style="list-style-type: none"> • HAI • CBP - CSP • DILI • VHC Crónica • VHB Crónica • NASH 	Diagnóstico HAI tipo 1
LKM 1*	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	<ul style="list-style-type: none"> • HAI tipo 2 • VHC crónica 	Diagnóstico de HAI tipo 2
LC 1*	Formiminitransferasa ciclo deaminasa (FTCD)	<ul style="list-style-type: none"> • HAI tipo 2 • VHC crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico HAI de tipo 2 • Implicaciones pronósticas • Enfermedad Severa.
pANCA (Atípico)	Proteínas de la lámina nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • HAI • CSP 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico HAI tipo 1 • Reclasificación de la hepatitis crónica criptogénica como HAI tipo 1
SLA	tRNP(ser)Sec	<ul style="list-style-type: none"> • HAI • VHC crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de HAI • Implicaciones pronósticas • Enfermedad severa • Recaída • Dependencia al tratamiento
ASGPR	Receptor asialoglicoproteína	<ul style="list-style-type: none"> • HAI • CBP • DILI • VHB, VHC, VHD 	<ul style="list-style-type: none"> • Implicaciones pronósticas • Enfermedad grave • Actividad histológica • Recaída
LM	Citocromo P450 1 A2	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis inducida por dihidralazina • Hepatitis por APECED 	Diagnóstico de hepatitis por APECED.

* Repertorio serológico convencional para el diagnóstico de HAI. Los otros autoanticuerpos pueden ser útiles en pacientes quienes tengan falta de autoanticuerpos convencionales.

HAI: Hepatitis autoinmune, ANA: anticuerpos antinucleares, APECED (poliendocrinopatía autoinmune candidiasis distrofia ectodérmica), ASGPR: anticuerpo hacia el receptor de asialoglicoproteína, LC1: citosol hepático tipo 1, LKM 1: microsoma hepatorenal, LM: anticuerpo microsoma hepático, pANCA; anticuerpo perinuclear anti neutrofilico citoplásmico, CBP: Cirrosis Biliar Primaria, CSP: Colangitis esclerosante primaria, SLA: Antígeno soluble hepático, AML: anticuerpo anti músculo liso, DILI- hepatotoxicidad por fármacos, VHC: virus de Hepatitis C, VHB: virus de Hepatitis B, VHD: virus de Hepatitis D.

Fuente: Manss MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawin EI, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2010; 513-31

La biopsia hepática al inicio del estudio se recomienda para establecer el diagnóstico y guiar la decisión de tratamiento. La hepatitis autoinmune se caracteriza histológicamente por los siguientes hallazgos no específicos: ^(79, 84, 85)

- Infiltrado portal de linfoplasmocitario, con eosinófilos ocasionales.
- Hepatitis de interfase o invasión de la placa limitante que rodea la triada portal.
- Compromiso lobulillar ocasional, incluso con necrosis centrizonal.
- Cambios de la vía biliar (colangitis destructiva, no destructiva y ductopenia) presentes en aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes.
- Granulomas son vistos rara vez.
- Infiltrados de células plasmáticas, rosetas de hepatocitos y células gigantes multinucleadas.

La fibrosis está presente en todas las formas de hepatitis autoinmune incluso las más leves y su grado puede ser variable desde muy leve hasta avanzada con puentes con distorsión de la arquitectura y aparición de nódulos de regeneración resultando en cirrosis. ^(79, 84)

Debido a las importantes dificultades que se planteaban en el diagnóstico de la HAI, en 1999 el Grupo Internacional de Hepatitis (IAIHG), creó un sistema de puntuación para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. El sistema de puntuación considera parámetros clínicos, bioquímicos, histológicos en conjunto con la respuesta a un tratamiento. El sistema evalúa 13 variables del paciente y permite clasificar a los pacientes como HAI ausente, probable o definitiva. ^(82, 85)

Este sistema permite clasificar a los pacientes en dos grupos: a) **HAI definitiva:** puntuación pretratamiento H 15 puntos (sensibilidad de 95 %, especificidad del 97 % y exactitud diagnóstica del 94 %) y, b) **HAI probable:** puntuación pretratamiento H 10 puntos o puntuación post-tratamiento H 12 puntos (sensibilidad del 100 %, especificidad del 73 % y exactitud diagnóstica del 67 %) (ver Tabla 26).⁽⁸²⁾

Posteriormente se utilizó un sistema de puntuación simplificado se incluyen cuatro componentes (naturaleza y nivel de auto anticuerpos, nivel de IgG, presencia de las características típicas o compatible histológicas y, la ausencia de marcadores virales) y 12 posibles grados, con el que se clasifica a los pacientes en: a) HAI probable: sensibilidad H 80 % y una especificidad H 95 %, y b) HAI definitiva: sensibilidad del 88% y especificidad del 99 % (ver Tabla 28). ^(79, 82)

El sistema de puntuación original tiene un mejor desempeño diagnóstico en pacientes con pocas manifestaciones o bien con características atípicas de HAI, mientras que el sistema simplificado es mejor en excluir el diagnóstico ante enfermedades con manifestaciones inmunológicas concurrentes. ^(82, 84)

Tabla 28. Criterios simplificados para diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)

Variable	Valores	Puntos
ANA o SMA	≥1/40	1
ANA o SMA	≥1/80	2a
o anti-LKM-1	≥1/40	
o SLA	Positivo	
IgG	Mayor al límite superior normal	1
	Mayor a 1.1 veces el límite superior normal	2
Histología hepática	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2b
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

Puntaje de 6 probable HAI; puntaje ≥7: HAI definitivo.

ANA: anticuerpos antinucleares, **SMA:** Anticuerpos antimúsculo liso, **anti-LKM 1:** anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, **anti LC1:** anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, **SLA/LP:** antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, **pANCA:** anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilo.

- a) El puntaje alcanzado con los autoanticuerpos no puede ser mayor a 2 puntos.
- b) Para ser histología típica debe encontrarse hepatitis de interfase, rosetas o emperipolesis. La histología compatible se considera con hepatitis crónica e infiltrado linfocitario.

Fuentes:

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergni D, Vierling JM *et al.* AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6):3-3

Zachou K, Muratori P, Koukoulis K, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, *et al.* Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887-913.

Tabla 29. Sistema Diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

Parámetro	Característica	Puntaje
Sexo	Femenino	+2
Radio FA/AST (o ALT)	>3	-2
	1.5-3	0
	<1.5	+2
IgG o inmunoglobulinas (veces por encima de lo normal)	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
Títulos de ANA, SMA o anti-LKM-1	>1/80	+3
	1/80	+2
	1/40	+1
	<1/40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores de infección viral	Positivo	-3
	Negativo	+3
Historia de medicamentos hepatotóxicos	Sí	-4
	No	+2
Promedio de alcohol consumido	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
Características histológicas	Hepatitis de interface	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las previas	-5
	Cambios biliares	-3
	Cambios atípicos	-3
Enfermedad autoinmune	Tiroiditis, EII, otra	+2
HLA	DR3 o DR4	+1
Seropositividad para otros anticuerpos	Anti-SLA/LP, actin, ASGPR, pANNA	+2
Respuesta a tratamiento	Remisión	+2
	Recaída	+3

Puntaje pre-tratamiento >15: definitivo para hepatitis autoinmune; **puntaje de 10-15:** probable hepatitis autoinmune; **Posttratamiento >17:** definitivo para hepatitis autoinmune; **12-17:** probable Hepatitis autoinmune.

FA: fosfatasa alcalina, **AST,** aspartato aminotransferasa; **ALT,** alanino aminotransferasa; **IgG,** inmunoglobulina G; **ANA:** anticuerpos antinucleares, **SMA:** Anticuerpos antimúsculo liso, **anti-LKM 1:** anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, **anti LC1:** anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, **SLA/LP:** antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, **pANNA:** anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilos.; **HLA,** antígeno leucocitario humano.

Fuente:

Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. J Autoimmun 2013;41:126-139.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergni D, Vierling JM *et al.* AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51(6):3-31

HEPATITIS METABOLICAS

El metabolismo humano es un proceso constante que comienza en el momento de la concepción y termina con la muerte. Abarca un amplio espectro de rutas o vías metabólicas que implican sucesivas reacciones químicas a partir de un sustrato inicial (proteínas, carbohidratos, aminoácidos, lípidos, minerales y otros) llegando a uno o varios productos finales, a través de una serie de metabolitos intermediarios. La alteración de este proceso en cualquiera de sus etapas, trastorno metabólico, conduce a diversas enfermedades que involucran a los sustratos mencionados. Así se pueden mencionar enfermedades metabólicas relacionadas a: (20, 23, 64, 86)

Tabla 30. Trastornos metabólicos y enfermedades relacionadas

Sustrato	Enfermedades metabólicas relacionadas
Carbohidratos	Diabetes <i>mellitus</i> , glucosuria renal, mucopolisacaridosis, oxalosis, fructosuria esencial, oxaluria, galactosemia, pentosuria esencial; enfermedad por almacenamiento de glucógeno (Andersen, Cori, Forbes, Tauri, Von Gierke, etc.), por deficiencia de sucrasa, por intolerancia a la lactosa, otras.
Aminoácidos	Fenilcetonuria, alcaptonuria, tirosinemia, sarcosinemia, hipervalinemia, metioninemia, argininemia, citrulinemia, ornitinemia, cistinuria, aciduria glutárica, tirosinosis, cistinosis, albinismo, adrenoleucodistrofia; enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA), enfermedad de Hartnup, otras.
Lípidos y esfingolípidos	Gangliosidosis GM2 (enfermedad de Sandhoff, de Tay-Sachs), esfingolipidosis (leucodistrofia metacromática, Síndrome de Farber, Enfermedad de Fabry, de Gaucher, de Niemann Pick,), lipofuscinosis ceroides neuronal, colesterosis cerebrotendinosa, otras.
Lipoproteínas	Deficiencia de lipoproteínas, hipercolesterolemia, hiperquilomicronemia, hipergliceridemia, hiperlipidemia, otras.
Porfirinas y bilirrubina	Porfirias, Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler Najjar, Síndrome de Dubin-Johnson, Síndrome de Rotor, otras.
Glicoproteínas	Deficiencia de A1AT, mucopolisacaridosis, fucosidosis, mannosidosis.
Minerales	Calcio (condrocalcinosis, hiperparatiroidismo, hipercalcemia idiopática); fósforo (hipofosfatemia familiar, osteomalacia, raquitismo); cinc (acrodermatitis enteropática); cobre (enfermedad de Wilson); hierro (anemias, enfermedades por sobrecarga de hierro: hemocromatosis, hepatitis crónica, otras).

Las hepatopatías metabólicas pueden tener tres formas clínicas de presentación: ⁽²³⁾

Hepatopatía metabólica aguda: Generalmente con implicación grave neurológica en forma de coma. En estos casos está afectada una vía metabólica indispensable para el mantenimiento de funciones vitales neuronales por una de las siguientes causas: Por una disminución del aporte de energía: como en las Hepatopatías que cursan con hipoglucemia, que puede ser secundaria a un fracaso hepático grave o la única expresión de un defecto enzimático puntual en las vías de síntesis de glucosa, como son glucogénesis; Alteraciones que conducen a la deficiencia de síntesis de cuerpos cetónicos y hepatopatías mitocondriales. Por la toxicidad de un metabolito que afecta gravemente al metabolismo intermediario del hepatocito, del astrocito, de la neurona o de todos ellos. Como las alteraciones del ciclo de la urea; metabolismo de aminoácidos o el síndrome de Reye.

Hepatopatía metabólica subaguda: Generalmente se debe a depósitos hepáticos de un potente tóxico que condiciona la afectación progresiva del hepatocito hasta dar lugar a un fracaso hepático. Las funciones hepáticas van alterándose en mayor o menor tiempo según las condiciones nutricionales y el grado de gravedad. Es el caso de la galactosemia (galactosa-1-fosfato), de la intolerancia a la fructosa de presentación crónica (fructosa-1-fosfato), de la tirosinemia tipo I hepato-renal (maleil y fumaril acetato), de la enfermedad de Wilson (cobre), de las hemocromatosis (hierro)

Hepatopatía metabólica crónica: Cursa con hepatomegalia progresiva, secundaria al depósito de metabolitos intermediarios que no se pueden hidrolizar en los lisosomas de las células de Kúpffer, del hepatocito y de otros órganos. Su sintomatología no depende de la nutrición ni de las situaciones de estrés.

Diagnóstico: Síntomas y signos que pueden ayudar a reconocer una alteración determinada; además de una anamnesis cuidadosamente efectuada, la exploración física exhaustiva, sin descuidar el más mínimo detalle, ayudará a efectuar el posible diagnóstico diferencial y decidir qué analítica pertinente se ha de realizar, para llegar a un diagnóstico definitivo. ^(23, 87)

En caso de presentación aguda-coma

Analítica cuyos resultados debemos tener en 1-2 horas:

Lactato y amonio (ambos se deben extraer sin compresor); Glucemia (de vía venosa o arterial, no capilar); Gasometría venosa para valorar acidosis metabólica; cuerpos cetónicos

en sangre; Bioquímica con glucemia sérica, perfil hepático, Ac. úrico, triglicéridos, iones, creatinina, CPK e insulinemia; Hemograma y Coagulación.

Para recoger en el momento agudo y para procesar más adelante:

- Estudio hormonal si hay hipoglucemia. Se determinará insulina y péptido C inmediatamente, y a los 20 min del inicio de la hipoglucemia se obtendrá una nueva muestra para cortisol y GH.
- Estudio metabólico. Son determinaciones especiales que se deben valorar en laboratorios que manejen técnicas para diagnóstico de enfermedades metabólicas).
- Plasma. Determinación de aminoácidos, acilcarnitinas, carnitinas total y libre, biotinidasa y ácidos grasos libres.
- Orina (1ª orina emitida, guardar congelada), para aminoácidos y ácidos orgánicos).

En caso de presentación subaguda o crónica (23, 87, 88, 89)

Cada enfermedad tiene una analítica determinada de confirmación diagnóstica que se detalla a continuación.

- Galactosemia. Valorar la actividad galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa y la concentración de galactosa-1-fosfato. Posteriormente pueden estudiarse las alteraciones del gen.
- Intolerancia a la fructosa. Valorar mutaciones del gen de la aldolasa B en sangre periférica
- Glucogénesis. Actividades enzimáticas en hígado: glucogénesis I (α , β), III, VI y IX (β y γ). Glucogénesis IX: actividad fosforilasa β -kinasa + glucógeno en eritrocitos en glucogénesis IX α 1 - α 2, y γ .
- Acidemias orgánicas. Estudio de ácidos orgánicos en orina y actividades enzimáticas en fibroblastos de piel cultivados. Estudio del gen en leucocitos y fibroblastos.
- Aminoacidopatías. Tirosinemia I, confirmarla con la presencia de succinilacetona en plasma/orina.
- Alteraciones del ciclo de la urea (Tabla V). Todas ellas tienen la glutamina en plasma muy alta (> 800 μ mol/L). En general las deficiencias de NAGS (N-Acetilglutamato sintetasa), CPS (Carbanil Fosfato Sintetasa) y ornitín transcarbamilasa (OTC) no tienen

marcadores específicos en el estudio de aminoácidos en plasma, sólo tienen aumento de glutamina y deficiencia de citrulina y arginina.

- Alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos. El estudio de acilcarnitinas, carnitina total y libre en plasma y ácidos orgánicos en orina permiten el diagnóstico diferencial. Las actividades enzimáticas y estudio genético, en fibroblastos de piel cultivados, confirmarán el diagnóstico.
- Citopatías mitocondriales. Actividades enzimáticas de la cadena respiratoria mitocondrial en biopsia muscular y en ocasiones muy determinadas en biopsia hepática.
- Defectos de la gluconeogénesis. Actividad de piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxi-cinasa en fibroblastos de piel cultivados. Actividad fructosa 1-6-bifosfatasa en biopsia hepática.
- Enfermedades peroxisomales. Estudio de ácidos grasos de muy larga cadena y de ácidos pristánico y fitánico en suero, y de plasmalógenos en eritrocitos, así como de ácidos biliares en suero y orina, nos hacen el diagnóstico diferencial.
- Enfermedades lisosomales. La primera aproximación la efectuamos con el estudio de mucopolisacáridos y oligosacáridos en orina. Posteriormente, el estudio de actividades enzimáticas y mutaciones del gen en fibroblastos de piel cultivados darán el diagnóstico.
- Defectos de glicosilación de proteínas. Valorar en suero el porcentaje de transferrina sin glicosilar (% CDT).
- Otras utilidades del % CDT. En la galactosemia y en la intolerancia hereditaria a la fructosa hay acúmulo de galactosa-1-fosfato y de fructosa-1-fosfato, respectivamente. Ambos metabolitos son tóxicos e inhiben la actividad fosfomanosa isomerasa en el hepatocito.

En las tablas siguientes se resume los tipos de enfermedades metabólicas; Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas para su posible diagnóstico. En algunas de estas enfermedades el diagnóstico definitivo solo es posible con la biopsia como las de la tabla 31; Algunas requieren de análisis urgentes sobre todo las de proceso agudo para establecer el diagnóstico diferencial como las de la tabla 35 y muchas de estas requieren de técnicas especiales para su diagnóstico. ^(23, 87)

Tabla 31. Hepatopatías metabólicas cuyo diagnóstico definitivo sólo puede efectuarse en biopsia hepática (SEGHNP, 2010).

Enfermedad metabólica	Defecto enzimático	Hallazgos anatómo-patológicos típicos	Observaciones
Glucogenosis I: a	Deficiencia glucosa 6 fosfatasa	Hepatocitos con glucógeno + esteatosis hepática	Actividad G-6-fosfatasa afectada en hígado fresco y en hígado congelado
b	Defecto transportador de glucosa 6 fosfato	“ ”	Actividad G-6-fosfatasa afectada en hígado fresco y aumentada en hígado congelado
c	Defecto transportador de fosfato	“ ”	Igual que en b.
d	Defecto transportador de glucosa	“ ”	Igual que en b.
Glucogenosis VI hepática	Def. sistema fosforilasa. (fosforilasa “a” hepática)	Hepatocitos con glucógeno	Futuro: estudio de los genes codificantes
Glucogenosis IX (defecto en la proteína β)	Deficiencia en fosforilasa b cinasa (hígado y músculo)	Hepatocitos con glucógeno	
Deficiencias en enzimas gluconeogénicas;	Fructosa 1-6-bifosfatasa	Fibroesteatosis hepática	
Wilson (en casos dudosos)			Determinación del contenido de cobre en hígado
Deficiencia de NAGS (N-acetilglutamato sintetasa) 1ª enzima del ciclo de la urea	Deficiencia de NAGS en el hepatocito	No hay lesiones típicas en anatomía patológica	Recomendamos, previamente a la biopsia, ver respuesta al carbamil glutamato. Puede hacerse el diagnóstico por estudio genético en sangre

Los demás defectos metabólicos pueden confirmarse en otro tipo de células y de muestras (fibroblastos de piel cultivados, leucocitos, plasma, orina, eritrocitos y músculo). Posteriormente, el diagnóstico definitivo se efectuará en el tejido idóneo o con los estudios del gen afectado en sangre periférica.

Tabla 32. Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia con hepatopatía (SEGHNP, 2010).

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Observaciones
Hipoglucemia con hiperinsulinismo e hiperamoniemia	Hipoglucemias de repetición siempre con hiperamoniemia entre 70 y 150 μ moles/L e hiperinsulinemia. Episodios de <i>Reye's like</i> . Se le conocía con el nombre de hipoglucemia por sensibilidad a la leucina	La hiperamoniemia y la hipoglucemia mejoran con glucagón, con dióxido y con aceite MCT.	Secundaria a un trastorno en la regulación de la glutamato deshidrogenasa. El tratamiento con dióxido a dosis de 2-5 mg/kg/día es muy efectivo para mantener glucemias y disminuir amonio
<i>Glucogenosis</i> Deficiencia de glucógeno sintetasa, glucogenosis 0	Hepatomegalia muy discreta ó (-)	Hipoglucemia normocetósica. Lactato y amonio (N).	El lactato aumenta con la ingesta de glucosa.
Glucogenosis I (a, b, c y d). Puede considerarse también como defecto de la gluconeogénesis	Hepato/ nefromegalias. Cara de muñeco. Hipoglucemia desde 2 h, después de ingesta	Hipoglucemia normocetósica. Lactato > 2,5 mM. Amonio (N). Alanina > 400 μ mol/L. CPK (N). Transaminasas y ácido úrico aumentados.	Neutropenia (b,c, d). Hipoglucemia no responde al glucagón (a 2-3 h de ayuno) Galactosa oral: no aumenta glucemia pero sí el lactato.
Glucogenosis III	Hepatomegalia. Hipoglucemia desde 3 h de ayuno	Hipoglucemia normocetósica. Lactato (N). CPK aumentada, Transaminasas muy aumentadas	No responde al glucagón. La sobrecarga de glucosa aumenta lactato
Glucogenosis VI	Hepatomegalia. Hipoglucemias variables	Hipoglucemia normocetósica. Lactato y CPK normales	No responde al glucagón. La sobrecarga de glucosa aumenta lactato
Glucogenosis IX (fosforilasa b kinasa), formada por 4 proteínas α , β , γ , δ (de diferentes genes). El gen de la α está en el X.	Hepatomegalia de diferente tamaño, según el paciente Hepatopatía: α y Hepatopatía + miopatía: β	Indistinguible de la VI, salvo que puede tener CPK alta (β). Si α o γ están afectadas, hay aumento de glucógeno en eritrocitos	Responden al glucagón con ayuno. La sobrecarga de glucosa aumenta el lactato. Véase actividad en eritrocitos (α o γ)
<i>Alteraciones del transporte mitocondrial de la carnitina</i>			
1. Deficiencia CPT I	Hepatopatía, miopatía y encefalopatía.	Carnitina total y libre altas. Ac. orgánicos en orina (-).	<i>Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas</i>
2. Deficiencia CPT II	Patologías muscular y hepática en la forma neonatal	Hipocarnitinemia libre. Ácidos orgánicos en orina marcadores	
3. Deficiencia de translocasa	Trastornos del ritmo cardiaco + hepatopatía	Hipocarnitinemia libre. Ácidos orgánicos marcadores	
β -oxidación mitocondrial. 1. Deficiencia de Acil Co A deshidrogenasas, de cadenas larga, media y corta	Hipoglucemia con estrés ó en ayunas. Muerte súbita. <i>Reye's like</i> . Mioptía. Mioglobinuria	Hipocarnitinemia libre. Lactato > Ac. orgánicos: 4 cis-decenoico + dicarboxílicos de cadena media y 5 cis tetradecenoico (cadena muy larga)	<i>Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas</i>
2. Deficiencia de 3OH-acil deshidrogenasa, cadena larga. Enzima trifuncional	Encefalo, miopatía, retinopatía, hepatopatía, miocardiopatía	Ac. orgánicos: 3OH - dicarboxílicos de cadena larga. Carnitina baja. Lactato alto	<i>Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas</i>
3. Alteraciones complejo II de cad. respiratoria mitocondrial = Glutárico aciduria tipo II = Deficiencia múltiple de Acil Co deshidrogenasas (MADD)	Edad variable. Clásica: olor a sudor, acidosis, hipoglucemia, quistes renales, Suave: miopatía, retraso psicomotor, <i>Reye's like</i> .	Ac orgánicos: glutárico, isovalérico, etilmalónico, dicarboxílicos cadenas larga y media, acil glicinas y acil carnitinas	Algunos responden al tratamiento con vit B ₂ , a dosis 100-200 mg/día.
<i>Defectos de síntesis de cetónicos.</i> Deficiencia de 3OH- 3- metil glutaril CoA liasa	Hipoglucemia hipocetósica con intensa acidosis. <i>Reye's like</i>	Normocarnitinemia. A veces hiperamoniemia. Siempre hay 3OH ₂ metil glutárico en orina	
<i>Trastornos de la gluconeogénesis.</i> Deficiencia de fructosa 1 - 6 difosfatasa	Hepatomegalia. En cualquier edad. <i>Reye's like</i> . Muerte súbita	Hipoglucemia normocetósica con hiperlactacidemia e hiperuricemia. Las transaminasas pueden estar aumentadas. Gliceroluria	La dieta rica en grasas y en proteínas produce lactacidemia.
<i>Intolerancia hereditaria a la fructosa</i>	Aguda: crisis de hipoglucemia tras ingesta de sacarosa o fructosa. Crónica: hepatomegalia cirrótica, vómitos, desnutrición grave y tubulopatía	Nada especial salvo disminución de Pi y Mg en sangre, coincidiendo con hipoglucemia. El %CDT está aumentado antes de comenzar tratamiento. En crónica: hepatopatía grave con colostasis, dura, fibrosis	La sobrecarga con fructosa es muy peligrosa. Recomendamos hacer la biopsia hepática para el estudio enzimático, y el estudio de mutaciones en sangre periférica ⁽²⁸⁾ y www.EDDNL.com

**Tabla 33. Defectos metabólicos que dan lugar a su presentación clínica como Síndrome de Reye.
Diagnóstico diferencial de aproximación clínico y bioquímico (SEGHNP, 2010)..**

Enfermedad	Hipoglucemia en relación con	Síntesis de cetónicos	Lactato en sangre	Amonio en sangre (µmol/L)	Carnitinemia libre (L), total (T) (µmol/L)	Ácidos orgánicos y acilcarnitinas patológicos
Def. transporte de carnitina	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 50	L: < 15 T: < 25	Ninguno
Def. CPT I	Ayuno/estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> 50	L:> 60 T:> 120	Ninguno
Def. traslocasa	Ayuno, estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> 50	L : muy baja	Acilcarnitinas de cadena larga
Def. CPT II	Ayuno/estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> 50	L: muy baja	Acilcarnitinas de cadena larga
Def. VLC acil CoA DH	Ayuno/estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> o >>	L: muy baja	Ácido 5-cistradecenoico y acilcarnitinas de cadena larga
Def MC acilCoA DH	Ayuno/estrés. <i>Reye's like</i>	Hipocetosis	N o > 2,5 mM	> o >>	L: muy baja	Ácido 4 cis decenoico + dicarboxílicos de cadena media + acilcarnitinas de cadena media
Def SC acil CoA DH (4)	Estrés/Ayuno prolongado	Hipo ó normocetosis	N o >	N o >	L: muy baja	Etilmalónico + acilcarnitinas de cadena corta
Glutámico aciduria tipo II (MADD)	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 100	L: muy baja	Glutámico+ isovalérico + 4 cis decenoico + 5 cis tetra decenoico + etilmalónico + acilcarnitinas de cadenas larga-media y corta.
Def. enzima trifuncional	A veces sin hipoglucemia Encefalopatía Miocardiopatía Esteatosis, <i>Reye's like</i>	Suele haber hipocetosis	N o >	N ó >	L: baja	Ácidos 30H dicarboxílicos de cadena larga y 30H acil carnitinas de cadena larga
Deficiencia 30H ₃ metil glutaril CoA liasa	Igual que en el trifuncional	Siempre hipocetosis	> 2,5 mM o Normal	N o >	Normal	Ácido 30H ₃ metil glutámico en orina, siempre
MCD	Hipoglucemia con ayuno	Cetonuria ++	> 4mM	> 50	L: muy baja	Lactato, propiónico y 3metil crotonico en orina
Defectos del ciclo urea	Casi nunca debutan con hipoglucemia	Puede haber cetonuria ++	Normal pero puede estar aumentado	> 200	Normal	Aminoácidos y ácidos orgánicos, alteraciones dependiendo de cada deficiencia (Tabla VI)
Defectos de la gluconeogénesis	Hipoglucemia en relación con ayuno. Coincide con úrico y lactato altos	Cetonuria +++ Normocetosis	> 2,5 mM en hipoglucemia	Normal	L: muy baja en hipoglucemia	Lactato alto. En deficiencias de fructosa 1-6 bifosfatasa puede haber aumento de glicerol.
Acidemias orgánicas de aa. ramificados	Hipoglucemias cuando está descompensada	Cetonuria +++ Hipercetosis	Suele estar muy alto	En algunas muy alto	En general la carnitina libre muy disminuida	Cada acidemia orgánica tiene patrón de aminoácidos y ac.orgánicos patognomónicos

VLC AcilCoA DH: Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga, MCacilCoA DH: Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media. SC acil CoA DH: acilCoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. CPT1: carnitín palmitoil transferasa I. MCD: deficiencia múltiple de carboxilasas sensible a biotina. MADD: deficiencia múltiple de Acil CoA deshidrogenasas por alteración del complejo II de cadena respiratoria mitocondrial.

Hipoglucemia hipocetósica: si la relación ácidos grasos libres (FFA) en plasma (mM) / c. cetónicos en plasma (mM) >2.

Hipoglucemia normocetósica: si la relación FFA (mM)/c. cetónicos (mM) = 0,5-2.

Hipoglucemia hipercetósica: si la anterior relación es < 0,5; hepatopatías metabólicas con hepatomegalia y manifestaciones de necrosis hepatocelular moderada o grave, en relación con la edad de presentación y otros síntomas asociados. Aproximación diagnóstica bioquímica.

Tomada de^(22,23), corregida y ampliada actualmente.

Tabla 34. Edad de presentación en hepatopatías metabólicas. Relación con síntomas clínicos y analítica más representativa.

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Analítica indispensable para aproximación diagnóstica
Al nacimiento	Hydrops fetalis	LISOSOMALES: SLY, GM1, Sialidosis tipo II, Galactosialidosis Glicosilación de proteínas Ia	Esplenomegalia + edema de escroto/ vulva + piel reticulada. Piel de naranja, mamilas invertidas, diarrea, fenotipo raro	Linfocitos vacuolados. Oligo y mucopolisacáridos en orina. % CDT > 10%. Sialotransferrinas anormales
1ª semana de vida	Hepatomegalia, fracaso hepático	• Galactosemia ⁽²⁴⁾	• Catarata (o no) + sepsis a <i>E. coli</i> colestasis + tubulopatía	• C. reductores en orina ++. %CDT aumentado (> 3 e < 10%)
		• Hemocromatosis neonatal • Alteraciones del ciclo urea y atrofia <i>gyrata</i> .	• Anemia hemolítica. • Coma neurológico + midriasis + edema cerebral en TAC	• Saturación transferrina > 92% • Hiperamonemia + alteración de aminoácidos en sangre/orina
		• Alteraciones β-oxidación de los ácidos grasos	• <i>Reye's like</i> . Coma. Trastornos cardiacos. Hepatopatía + miocardiopatía + miopatía + retinopatía. HELLP materno	• Hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia y acidosis láctica. Ácidos dicarboxílicos o 3OH dicarboxílicos en orina y acil carnitinas patológicas en plasma
		• Acidemias orgánicas ^(26,27) - Isovalérica (IVA): (huele a pies). - Jarabe arce (MSUD). - Propiónica (PA) - Metilmalónica (MMA). - Deficiencia de carboxilasas	• Coma neurológico agudo con acidosis metabólica y cetonuria ++. Hiperamonemia (PA y MMA). MSUD: macrocefalia y edema de sustancia blanca en TAC	• Aminoácidos y ác. orgánicos en sangre y orina. Cada acidemia tiene metabolitos patológicos marcadores. Carnitina libre baja
		• Aciduria 3OH ₃ metilglutárica	• Gluc < 45 mg/dl, cetonas (-), acidosis.	• 3OH ₃ metilglutárico en orina.
		• Defectos gluconeogénesis G-6 pasa: glucosa 6 fosfatasa (von Gierke, glucogenosis I) Fr 1-6 diPasa: fructosa 1-6 bi fosfatasa. PC: piruvato carboxilasa y PEPCK : fosfoenol piruvato carboxi cinasa	• Hipoglucemia con cetonas ++ y acidosis láctica. El lactato mejora con glucosa iv. En deficiencia de Fr 1-6 bifosfatasa, puede haber glicerol libre en orina	• Hipoglucemia normocetósica con acidosis láctica e hiperuricemia. Actividades enzimáticas sólo en hígado excepto PC y PEPCK (leucocitos y fibroblastos de piel)
2ª a la 4ª semanas de vida (las anteriores y además)	Daño hepatocelular con hepatomegalia	• Tirosinemia tipo 1	• Tubulopatía + colostasis. Crisis de porfiria <i>like</i>	• Succinilacetona (+) en orina.
		• Porfirias	• Anemia hemolítica.	• Porfobilinógeno y porfirinas (o)
		• Defecto de síntesis de ácidos biliares	• Ictericia + coluria +/- acolia	• Estudio de ácidos biliares
		• Deficiencia de β1 antitripsina	• Colostasis + ictericia ó no	• α1 antitripsina en suero. Fenotipo
		• Niema Pick tipos A y C	• Esplenomegalia, neumonía intersticial. Hepatitis de células gigantes (NP tipo C)	• Linfocitos vacuolados. Filipina en fibroblastos (NP tipo C). Esfingomielinasa fibroblastos
		• Wolman: lipasa ácida lisosomal	• Vómitos + diarrea + desnutrición grave	• Calcificación de suprarrenales. Ésteres de colesterol en biopsia de mucosa intestinal
		• Defectos de cadena respiratoria mitocondrial	• Síntomas neurológicos, retinopatía, miocardiopatía. Hipertriglicidemia. fracaso multiorgánico	• Acidosis láctica, en plasma y LCR. Sobrecarga de glucosa aumenta el lactato
		• Glucogenosis I: glucosa 6 Fosfatasa	• Hipoglucemia cetósica con aumento de úrico, triglicéridos y lactato.	• No responde al glucagón ni a galactosa. Lactato baja con glucosa
		III: amilo 1-6 glicosidasa VI: fosforilasa hepática	• Hepatopatía+miopatía (CPK alta) • Hipoglucemia. Lactato normal. El lactato aumenta con glucosa	• El lactato aumenta con glucosa. • No responde al glucagón.
		IX: sistema Fosforilasa b kinasa hepática: 4 diferentes proteínas α, β, γ, y δ	• Hipoglucemia sin acidosis láctica, responde al glucagón. CPK (β) alta	• Fosforilasa b cinasa baja en eritrocitos (α y γ). Glucosa i.v. aumenta lactato.
		• 0: glucógeno sintetasa: (No hepatomegalia)	• Hipoglucemia en ayuno, acidosis láctica post ingesta. Cetonuria siempre ++	• Sobrecarga de glucosa aumenta lactato
• Peroxisomales: defectos de la biogénesis peroxisomal: (Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal(Refsum neonatal)	• Hipotonía grave (muñeco de trapo) + fontanela grande + afectación neurológica	• Aumento de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma. Indispensable plasmalógenos		

Tabla 34. Edad de presentación en hepatopatías metabólicas. Relación con síntomas clínicos y analítica más representativa. (Continuación)

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Analítica indispensable para aproximación diagnóstica
Lactante	Daño hepatocelular con hepatomegalia	Los anteriores y además		
		• Intolerancia a la fructosa	• Ingesta previa de fructosa, sacarosa, setas (trehalosa) o sorbitol. Aguda: hipoglucemia Crónica: cirrosis, desnutrición	• Hipoglucemia post ingesta de fructosa + hipomagnesemia + hipofosforemia. %CDT > 3%
		• Intolerancia a la lisina	• Diarrea + malabsorción + hiperamonemia	• Alteración en los aminoácidos d.básicos en plasma/orina
		• Fibrosis hepática + enteropatía exudativa	• Diarrea secretoria + cirrosis	• Trastorno de glicosilación de proteínas Ib: %CDT > 10%
		• Deficiencia de S-adenosil homocisteína hidrolasa	• Retraso mental + hipoglucemia. Hemólisis	• Hipermetioninemia sin homocistinuria
		• Wilson ⁽²⁸⁾ raro en lactantes	• Fracaso hepático + involución neurológica con epilepsia mioclónica.	• Aumento de Cu en orina (> 50 µg/24 h) y en hígado >250 µg (microgramos)/g de hígado seco
		• Síndrome hemofagocítico linfoproliferativo (secundario)	• Esplenomegalia + cel NK + Ferritina alta	• Descartar: lisinuria, Gaucher, Niemann-Pick, galactosialidosis
		• De Alper	• Como en las citopatías mitocondriales. Acidosis láctica. Polio distrofia.	• Múltiples defectos mitocondriales descritos
		• Enfermedades lisosomales (gangliosidosis, Gaucher II, Niemann Pick A-B-C, Wolman, sulfatidosis, galactosialidosis...)	• Esplenomegalia + leucocitos vacuolados + alteraciones de esqueleto + afectación neurológica. Miocardiopatía e hipotonía +++ en Pompe. Mancha rojo cereza en fondo de ojo (en varias)	• Oligosacáridos y mucopolisacáridos en orina patológicos. Células patognómicas en: aspirado medular (Gaucher II, Niemann-Pick A,B...), biopsia mucosa intestinal (Wolman), lisosomas anormales en leucocitos
• Glucogenosis tipo IV	• Cirrosis. Esplenomegalia. Hepatomegalia moderada	• Glucógeno anómalo, amilopectinosis		
• Hipoglucemia-hiperinsulinismo e hiperamonemia persistente ⁽³⁰⁻³²⁾	• <i>Reye's like</i> . Hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia	• Trastorno de regulación de la glutamato deshidrogenasa		
de 1 a 16 años	Daño hepatocelular y hepatomegalia	• Nieman Pick tipo B.	• Esplenomegalia + neumonía intersticial	• Deficiencia esfingomielinasa en leucocitos y en fibroblastos
		• Depósito de lípidos neutros ⁽³³⁾ (Chanarin-Dorfman), gen CGI	• Ictiosis + miopatía + linfocitos vacuolados	• Los lípidos neutros se depositan en todos los tejidos
		• Depósito de ésteres de colesterol (C.E.S.D)	• Cirrosis	• Deficiencia de lipasa ácida lisosomal en fibroblastos
		• Gaucher tipos I y III.	• I: Esplenomegalia + fémures en Erlenmeyer. III: involución neurológica + esplenomegalia	• Defecto glucocerebrosidasa. Mutaciones diferentes: L444P y otras
		• Defectos del ciclo de la urea.	• <i>Reye's like</i> , episodios de coma + retraso psicomotor, "psicosis"	• Hiperamonemia, orótico en orina, arginosuccinilcoaciduria, citrulinemia...
		• Citopatías mitocondriales.	• Encefalopatía + mioclonías + acidosis láctica	• Mutaciones depleción mtDNA, deleciones, mutaciones del mtDNA
		• WILSON: la más frecuente ⁽²⁸⁾	• Anillo de Kayser-Fleisher + signos extrapiramidales + anemia hemolítica.	• Cupruria basal puede ser normal. Con penicilamina 20 mg/kg la cupruria basal se multiplica x 3 = sospecha de Wilson. Cu en hígado >250 µg/g de tejido
		• Porfirias	• Crisis de dolor abdominal + fotosensibilidad + hemólisis+ esplenomegalia+ orinas oscuras	• Porfobilinógeno y porfirinas, en orina de 24 h en oscuridad
		• Peroxisomales: deficiencia de ± metil Acil CoA racemasa.	• Neuropatía + retinopatía + nefropatía + colestasis	• Ác. grasos de cadena muy larga (suero), plasmalógenos, ácidos biliares, ácido fitánico ...
		• Colestasis intrahepática familiar progresiva	• Colestasis, cirrosis en varios miembros de la familia	• Ácidos biliares (plasma y orina). Estudio del gen afectado (transportador ácidos biliares)

Fuente: Tratado de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica de la SEGHP
<https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHNP.pdf>

Tabla 35. Extracciones urgentes para hacer un posible “diagnóstico diferencial,” en enfermedades metabólicas de presentación aguda. En plasma/suero: pH gases, bioquímica (glucemia, transaminasas, creatin cinasa (CK), úrico, triglicéridos), amonio, lactato, 3OH butirato, ácidos grasos libres (FFA), carnitina (total/libre), acilcarnitinas y aminoácidos. Nota: Si hay hipoglucemia, hacer además: cortisol, GH, insulina. μmol (micromol), mmol (milimol). mM (milimolar: mmol/L), μg (microgramos). 1ª orina: cuerpos cetónicos (labstix), aminoácidos, ácidos orgánicos. Neonato con cetónicos (+) en orina es una acidemia orgánica mientras no se demuestre lo contrario.

Si hay hipoglucemia Gluc<45 mg/dl	Acidosis metabólica	Amonio (N < 50 $\mu\text{mol/L}$ < 90 $\mu\text{g/dl}$)	Lactato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dl)	GOT – GPT N< 40 UI/L	CK N<190 UI/L	Ác. urico N< 7 mg/dl	Triglicéridos N< 150 mg/dl	3-OH butirato Si es > 0,4 mM hay síntesis de cetónicos)	FFA > 0,8 mM hay síntesis de Ác. grasos libres
3-OH-3metil glutárico aciduria	Sí (grave)	Alto > 300 $\mu\text{mol/L}$	Normal o alto	Altas	Alta	Normal	Normal	Bajo (< 0,3 mmol/L)	Altos (> 0,8) FFA/3OH but > 2
Trastornos de la β oxidación de ácidos grasos	Sí (moderada grave)	Alto y a veces muy alto (> 500)	Alto > 2 mM	Altas	Alta	Normal o alto	Normal	Bajo	Altos FFA/3OH but > 2
Defectos de la gluconeogénesis	Sí (grave)	Normal	Muy alto > 4 mM	Altas	Alta	Alto	Altos	Alto: > 1,5 mmol/L	Muy altos: >2 mm ol/L FFA/3OH but = 0,5-2
Defecto complejo II de cadena respiratoria (MADD) (GLUT II)	Sí (grave)	Alto	Alto	Altas	Alta	Alto	Normal o altos	Bajo	Altos FFA/3OH but > 2
Hiperinsulinemia + hiperamoniemia	No	Alto pero < 200 $\mu\text{mol/L}$	Normal	Normales	Normal	Normal	Normal o bajos	Siempre < 0,3	Siempre < 0,5 FFA/3 OH but > 2
Si no hay hipoglucemia Trastornos del ciclo de la urea	No o leve	Muy alto (> 450 $\mu\text{mol/L}$)	Normal o alto	Altas	Normal	Normal	Normal	Normal o alto según ayuno	Normal o altos según ayuno
Jarabe de arce	Leve-moderada	Normal	Normal o levemente alto	Normales	Normal	Normal	Normales	Normal o alto	Normal o alto
Acidurias isovalérica y 3 metil crotonica (catabolismo leucina)	Moderada-grave	Normal o alto	Alto	Normal o altas	Normal	Normal o en límite superior	Normal	Alto	Altos
Acidemias propiónica y metilmalónica	Grave	Altísimo	Alto	Normal o altas	Puede estar alta	Normal	Normal	Altísimos	Muy altos
Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	Moderada-grave	Normal o alto	Alto	Normal o altas	Normal	Normal o en límite alto	Normal	Alto	Altos

De las enfermedades metabólicas mencionadas, las que afectan directamente al hígado y que están más detalladamente aquí explicadas, son la deficiencia de A1AT, la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson. Entre estas hepatopatías, destacan las inducidas por el depósito de hierro y cobre debido a que se dispone de medidas terapéuticas específicas, capaces de evitar o modificar la evolución de la enfermedad, cuando se aplican con precocidad. ⁽⁸⁶⁾ El resto de hepatopatías metabólicas no tienen un tratamiento médico eficaz, por lo que el trasplante hepático es la única alternativa terapéutica viable cuando evolucionan hacia una insuficiencia hepática grave e irreversible.

Enfermedad por deficiencia de α 1-Antitripsina

La A1AT, es una glicoproteína hidrosoluble de fácil difusión en tejidos y con una vida media en sangre de 4 a 5 días. Es sintetizada y secretada en aproximadamente un 90 % por los hepatocitos y, en menor proporción por las células alveolares, páncreas, enterocitos y los fagocitos. La concentración en plasma oscila entre 1-2 g/L, de allí difunde casi en su totalidad al espacio intersticial y en menor cantidad a los fluidos biológicos, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, semen, lágrimas, bilis, líquido alveolar, etc. ^(23, 86, 90)

La función principal de la A1AT es inhibir la elastasa secretada por los neutrófilos, y la liberada por las bacterias y el páncreas y neutralizar numerosas proteínas. Otras funciones atribuibles a la A1AT son: actividad antimicrobiana, antiinflamatoria (reduce la expresión del óxido nítrico y de las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-32, IL-1 β , TNF- α) y renovadora del tejido conectivo por estimular la actividad de los fibroblastos. ^(86, 91, 92)

El gen que codifica para la A1AT se denomina SERPINA1 y su locus está ubicado en el extremo distal del cromosoma 14 en la posición q31-32,3. El gen se activa durante los procesos inflamatorios por la presencia de citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-6), elementos procedentes del estrés oxidativo, interferón- β , lipopolisacáridos y demás productos inherentes a los estados inflamatorios e infecciosos. ^(23, 86)

El gen presenta dos alelos, llamados M, que se transmiten en forma autosómica codominante, resultando un genotipo MM para un individuo normal (un alelo M paterno y otro M materno). Pero existen otros alelos deficientes, siendo los más comunes el S y Z, dando diversos genotipos, consecuencia de la combinación de los alelos. Así, cerca del 90 % de la población es MM (genotipo normal) y el 10 % restante es MS, MZ, SZ, SS y ZZ (genotipos deficientes). ^(86, 90)

El estudio de la A1AT no se basa habitualmente en el genotipo (estudio de las alteraciones genéticas) sino en el fenotipo (análisis de la concentración y de las características de la proteína que se detecta en la sangre) (Tabla 36). El estudio genético solo es útil cuando existen dudas o en los portadores de alteraciones genéticas raras. ^(23, 86)

Tabla 36. Fenotipos de A1AT, concentraciones séricas de A1AT (SEGHNP, 2010).

Fenotipo	Nivel plasmático según test estándar comercial (mg/dl)	Nivel plasmático verdadero ($\mu\text{M/L}$)**
MM	150-350	20-53
MZ	90-120	12-35
SS	100-140	15-33
SZ*	75-120	8-19
ZZ	20-45	2,5-7
<i>Null-Null</i>	0	0

La concentración de A1AT en sangre se manifiesta en un 100 % en los individuos con genotipo MM, en cambio los de genotipos MS, SS, MZ, SZ y ZZ presentan un 80, 60, 55, 40 y 15 %, respectivamente, de la concentración normal de A1AT. ^(86, 92)

En condiciones fisiológicas, cuando se presenta un proceso inflamatorio en algún sector del organismo, los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) migran a la zona afectada y liberan, desde sus lisosomas intracitoplasmáticos, la elastasa (miembro de la familia de las proteasas de serina o serínproteasas). Esta hidrolasa, con un aminoácido de serina en su centro activo, cumple la función de degradar los enlaces peptídicos de los péptidos y las proteínas. Así, la actividad proteolítica permite al cuerpo humano eliminar los productos de degradación del tejido alterado por el proceso inflamatorio. ^(23, 86)

No obstante, existe un mecanismo que frena esta proteólisis, ya que de continuar en forma ilimitada conduciría a daños tisulares que provocarían alteraciones tanto estructurales como funcionales en el órgano afectado. El equilibrio estricto lo ejercen las antiproteasas, principalmente la A1AT que aporta a la sangre el 90 % de la actividad antiproteasa. Se podría concluir que la integridad de los tejidos se mantiene gracias al balance entre dos sustancias: la elastasa neutrofílica y la A1AT. ^(86, 91)

El déficit o deficiencia de A1AT deriva de mutaciones del gen de la SERPINA1 (con mayor frecuencia del gen S y Z) que conducen a cambios conformacionales en las proteínas A1AT, las que tienden a polimerizarse con otras también mutadas. ^(86, 90)

Los órganos mayormente afectados son el hígado y los pulmones. En el hígado, debido a la polimerización de moléculas A1AT en el retículo endoplásmico rugoso (RER) de los

hepatocitos, se forman cuerpos de inclusión. Éstos emiten señales de despolarización a la membrana mitocondrial que libera citocromo-c para activar la cascada de las caspasas que estimulan la apoptosis. Esta situación, con la participación de complejos mediadores proteicos que detectan señales de daño intracelular vía receptores NOD, desencadena un desequilibrio entre apoptosis y regeneración celular que puede conducir a la necrosis hepatocitaria, fibrosis, cirrosis y eventual hepatocarcinoma celular. (23, 86, 91)

Diagnóstico: La determinación del fenotipo sérico de A1AT mediante electroforesis constituye la mejor herramienta para el diagnóstico de la deficiencia de A1AT y debe realizarse en todas las situaciones clínicas de sospecha. (23, 86)

Dado que la A1AT constituye el 90 % de la fracción α_1 -globulina circulante, se puede sospechar la deficiencia cuando existen niveles muy bajos de dicha fracción en el proteinograma obtenido en pacientes con enfermedad hepática. (23, 26, 34, 36)

La cuantificación de niveles séricos de A1AT puede realizarse mediante inmunodifusión radial, electroinmunodifusión, ELISA o nefelometría. Los niveles séricos de A1AT han sido expresados convencionalmente en mg/dL, considerándose un nivel de 80 mg/dL el umbral de protección pulmonar. Los valores normales dependen de cada laboratorio, aunque generalmente se sitúan entre 80 a 180 mg/dL. (23)

Tabla 37. Diagnóstico de la deficiencia de A1AT (SEGHNP, 2010).

Método	Observaciones	Limitaciones
Disminución de la fracción α_1 globulina en proteinograma	La α_1 -antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1 -globulina	
Niveles séricos de α_1 -antitripsina	Valores normales: 80 a 180 mg/dl (p5 y p95 a los 6 meses de edad) Fenotipo ZZ: niveles séricos generalmente < 60 mg/dl	Diferencia de niveles entre distintas técnicas Inflamación hepática o infección puede elevar los niveles Niveles más bajos en lactantes pequeños Requiere siempre fenotipo
Fenotipo Pi (proteasa inhibidor)	Mediante electroforesis en gel de acrilamida/bisacrilamida Constituye la mejor herramienta para el diagnóstico	La infección por CMV puede crear una banda Z falsa En niños con enfermedad hepática el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ
Genotipo	Mediante PCR Primers para alelos M, Z y S.	Sólo en laboratorios especializados
Histología e inmunohistoquímica hepática	Gránulos PAS positivos, diastasa resistentes en el hepatocito	Sólo obvios a partir de los 3 meses de edad. Sensibilidad y especificidad para fenotipo ZZ < 100%

En el fenotipo ZZ los niveles séricos son generalmente menores a 60 mg/dL. La cuantificación de la A1AT proporciona sólo un diagnóstico de sospecha por los siguientes motivos: ^(23, 34, 90, 93)

- 1) algunos de los estándares comerciales sobreestiman las concentraciones hasta en un 30 a 40 %, recomendándose la utilización de patrones puros y la expresión de los niveles en micromoles (μM);
- 2) los niveles pueden estar más bajos en lactantes pequeños o en situaciones de insuficiencia hepática por otra causa o enteropatía pierde-proteínas;
- 3) los niveles pueden elevarse en situaciones de inflamación hepática, infección o enfermedades inflamatorias incluso hasta niveles normales en individuos ZZ.

La determinación del genotipo de A1AT Es útil como test complementario en aquellas situaciones en que se sospecha la presencia de alelos inusuales, al no existir relación entre el fenotipo y la concentración de A1AT.

Recientemente se han desarrollado algunos test comerciales basados en la reacción en cadena de la polimerasa del DNA obtenido de los leucocitos o de la mucosa bucal, estando disponibles los primeros para los alelos S, Z y M.

La biopsia hepática no es imprescindible para establecer el diagnóstico ya que se considera el fenotipo de A1AT como la prueba determinante. Sin embargo, proporciona información acerca de la gravedad del daño hepático ^(90, 93)

El manejo de los individuos con hepatopatía por deficiencia de A1AT debe incluir la monitorización periódica clínica y de la función hepática (perfil hepático y ecografía hepática) ^(23, 90, 92)

Enfermedad de Wilson

Los primeros casos de esta enfermedad, con nombres y manifestaciones clínicas diversas, fueron citados por numerosos científicos. Westphal en 1883 y Strumpell en 1898, la describieron como un trastorno neurológico que llamaron “pseudoesclerosis” y más tarde, en 1906, Gowers la denominó “corea tetanoide”. Fueron Kayser (1902) y Fleischer (1903) quienes relacionaron esa alteración neurológica con la presencia de anillos corneales de color pardo, signo característico de la enfermedad que más tarde llevaría sus nombres (anillos de Kayser Fleischer). ^(23, 86, 94)

En 1912 el neurólogo inglés Samuel Alexander Kinnier Wilson, describió a un grupo de pacientes de corta edad con cirrosis hepática asociada a alteraciones neurológicas secundarias a una degeneración lenticular, que luego se denominó Enfermedad de Wilson (EW) o degeneración hepatolenticular progresiva. Al año siguiente, Rumpell encontró cantidades elevadas de cobre en el hígado y en el encéfalo, que Mandelbrote en 1948 asoció a una excreción exagerada de cobre urinario. En 1952 Scheinberg y Gitlin lo relacionaron con niveles séricos de ceruloplasmina muy disminuidos. Recién en 1993 fue identificado el gen que produce la enfermedad, en el brazo largo del cromosoma 13 (gen ATP 7B). ^(86, 94, 95)

La EW se produce por una alteración en el metabolismo del cobre (Cu) que conduce a la acumulación del metal en el hígado, núcleos lenticulares del sistema nervioso central, ojos y otros tejidos. ⁽⁹²⁾

El cobre es un oligoelemento esencial para el ser humano, que se incorpora a residuos aminoacídicos específicos en el sitio proteico activo de las llamadas cuproenzimas (superóxido dismutasa, tirosinasa, citocromo oxidasa, dopamina beta hidroxilasa, etc.). Participa en la homeostasis del hierro, en las reacciones de transferencia electrónica, el metabolismo de neurotransmisores y melaninas, en la protección antioxidante, síntesis de neuropéptidos, y la formación del tejido conectivo, entre otros. Sin embargo, un exceso del mismo puede llegar a ser letal por su elevada capacidad oxidativa de lípidos y proteínas, actuando como un promotor de la formación de radicales libres. ^(86, 92, 95)

En el intestino delgado el Cu es captado por una proteína transportadora (CTR1) e ingresa al interior del enterocito; luego, con participación de la proteína ATP7A es liberado al torrente sanguíneo y circula ligado a la albúmina y aminoácidos. De esta manera, y por la vena porta entra al hígado, principal órgano en la homeostasis del cobre. ^(86, 96)

Dentro de cada célula hepática este metal puede seguir diferentes vías: unirse al glutatión y quedar como metalotioneína, o integrarse al complejo citocromo oxidasa (COX 17) con vía a la mitocondria, o ligarse a la chaperona cúprica (CCS) para la superóxido dismutasa (SOD), o unirse a la chaperona ATOX 1 (también llamada HAH1) para ser transportado a los lisosomas. Esta última vía sirve de almacenamiento transitorio del Cu hasta su cesión al transportador ATP7B, que lo vehiculiza desde el citoplasma al interior del aparato de Golgi.

Ahí se une a la apo-ceruloplasmina (ceruloplasmina inactiva) y la transforma en holo-ceruloplasmina (ceruloplasmina activa), forma en que es exportado por el polo sinusoidal de cada hepatocito hacia la sangre. ^(23, 86, 95)

Cuando el cobre está en exceso en el citoplasma, el transportador ATP7B modifica su posición a la zona post-Golgi, facilitando la eliminación de vesículas con alto contenido de cobre hacia el canalículo biliar. Esto implica que el cobre transportado en la bilis no se recupera por la circulación enterohepática, pues sale de los hepatocitos por la vía biliar intrahepática, del hígado por la vía biliar extrahepática y mediante el colédoco desemboca en el duodeno, donde es finalmente excretado con las heces. ^(23, 86, 97)

La acumulación patológica de cobre siempre es consecuencia de un defecto en la eliminación biliar aparece en dos circunstancias: la colestasis, en la que está detenido el flujo biliar y en la EW.

En la EW la deficiencia de ATP7B condiciona la eliminación biliar de cobre y por otro lado en ausencia de esta misma, no hay unión de cobre a la apo-ceruloplasmina por lo que se degrada y no se libera al plasma. ^(23, 86, 99)

Como consecuencia, habrá un exceso de cobre en el citoplasma de los hepatocitos, el que por su capacidad oxidativa producirá daños en las estructuras celulares. Entonces el organismo tratando de compensar los efectos tóxicos, reduce la absorción de cobre por el intestino y aumenta la capacidad de fijación por parte de las metalotioneínas (ruta metabólica alternativa). Si estos mecanismos no logran el equilibrio, el exceso de cobre sale del hepatocito a la sangre aumentando su fracción libre plasmática (el cobre total desciende ya que la fracción ligada a la ceruloplasmina está muy disminuida). El cobre libre incrementará su excreción urinaria (aumentando la cupruria) pero también se depositará en tejidos y órganos afines produciendo daño oxidativo. ^(86, 99)

En la enfermedad de Wilson se producen mutaciones en los dos alelos del gen ATP7B, resultando una proteína ATP7B anómala que no cumplirá con sus funciones en forma normal.

La enfermedad de Wilson afecta a ambos sexos y presenta una distribución universal, con una prevalencia de 1 en 40 000 y una tasa de 1 por cada 90 ó 100 portadores sanos heterocigotos. ^(23, 86, 99)

Clínicamente se manifiesta en forma muy variada, según el órgano y/o tejido alterado. La mayoría de los pacientes con afectación hepática muestran desde una hepatitis aguda y grave a una fulminante, o una crónica con desarrollo de cirrosis hepática, y en algunos casos progresan hacia hepatocarcinoma. ^(86, 97)

Conlleva dos presentaciones clínicas “clásicas”: la hepática y la neurológica, pues el hígado y el cerebro son los dos tejidos en los que se deposita la mayor cantidad de cobre. (23, 86, 98) (Figura 13)

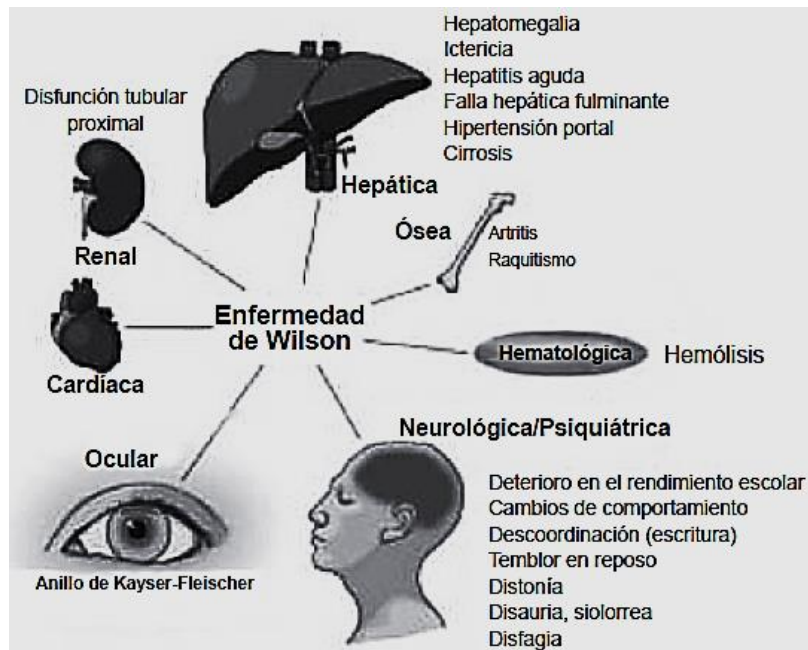


Figura 13. Expresión clínica de la enfermedad de Wilson.

Diagnóstico: Conocer y diagnosticar en tiempo y forma la enfermedad de Wilson es muy importante. No lo es por su frecuencia, porque seguramente los médicos que no hacen hepatología verán solo uno o dos casos en su vida. Es muy importante porque se trata de una enfermedad multiorgánica de carácter progresivo y que responde muy bien al tratamiento médico. (86, 95, 97)

Las formas fulminantes de la enfermedad de Wilson tienen algunas características distintivas: (86, 95, 100)

- 1) Marcada elevación de la bilirrubina (50-100 mg/dL) por aumento de su producción y debido a hemólisis intravascular con insuficiencia hepática y renal con disminución de su eliminación.
- 2) Valores disminuidos de fosfatasa alcalina (hipofosfatemia) de causa desconocida.
- 3) Insuficiencia renal aguda, generalmente oligoanúrica.
- 4) Sin respuesta al tratamiento quelante.
- 5) Mortalidad universal sin trasplante hepático.

En el laboratorio bioquímico, los marcadores de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson son: (23, 86, 100)

Las aminotransferasas: Habitualmente están elevadas de forma moderada, y no siempre expresan la gravedad de la afectación hepática. Generalmente están invertidas siendo más elevada la AST que la ALT (más de 4 veces), como expresión de un daño profundo mitocondrial.

La fosfatasa alcalina: Puede estar normal o descendida. La *ratio* entre la cifra de fosfatasa alcalina y la bilirrubina tiene valor pronóstico en las formas fulminantes, siendo peor si esta relación es inferior a dos. Esto no se cumple en niños dada la elevación de fosfatasa de origen óseo durante el crecimiento.

El ácido úrico y el fósforo: Suelen estar disminuidos tanto en la presentación hepática como en la neurológica como expresión de la disfunción tubular renal.

La ceruloplasmina: Es un reactante de fase aguda de síntesis hepática, secretada a la circulación desde los hepatocitos. De vida media 4 días y concentración normal entre 20 y 50 mg/dL. Los niveles pueden medirse enzimáticamente por actividad oxidativa cobre-dependiente, por métodos de radioinmunoensayo o inmunodifusión, y los más avanzados mediante anticuerpos monoclonales que diferencian las dos formas de ceruloplasmina (apo y holo).

Los niveles de ceruloplasmina son fisiológicamente bajos en los primeros seis meses de vida, posteriormente se elevan hasta normalizarse al final del primer año. En la EW es típico encontrar niveles bajos de ceruloplasmina, aunque también puede verse en pacientes con pérdida renal o entérica de proteínas, fase final de otras hepatopatías.

Cobre sérico total: Es usualmente bajo en estos enfermos, pero, en pacientes con insuficiencia hepática aguda, puede estar elevado, por liberación desde los hepatocitos necrosados. Nivel inferior a 60 µg/dL (VR 60-120 µg/dL).

Cobre sérico libre: Se puede calcular el cobre libre en suero mediante la fórmula:

Cu libre = Cu sérico total - (ceruloplasmina x 3) nivel superior a 25 µg/dL (VR 5-10 µg/dL).

Cobre urinario (cupruria): El aumento de la excreción urinaria de cobre en un periodo de 24 horas, es uno de los datos fundamentales tanto para el diagnóstico, como para el control del tratamiento. Una determinación urinaria de cobre de 100 microgramos/día, o incluso menor en pacientes sintomáticos, nos aportará una elevada sospecha diagnóstica nivel superior a 100 µg/24 h (VR < 40 µg/24 h)

Cobre hepático: nivel superior a 250 µg Cu/g hígado seco (VR.15-55 µg/g hígado seco).

Otros marcadores bioquímicos alternativos, que pueden estar presentes, pero no son específicos de la enfermedad de Wilson, se mencionan: ^(34, 86)

- a) Prueba de Coombs negativa: asociada a una hemólisis intravascular como consecuencia del daño oxidativo del Cu sobre los eritrocitos, y no por la existencia de anticuerpos unidos a la membrana de los hematíes. La anemia hemolítica se ve raramente en los enfermos de Wilson (10-15 %).
- b) Proteinuria, aminoaciduria y/o fosfaturia, debido al depósito de cobre libre en el túbulo renal.

El estudio genético (genotipo) mediante el análisis mutacional del gen ATP7B se focaliza en determinar si la mutación está presente en uno o en los dos cromosomas.

La más frecuente es la mutación His1069Gln y en menor grado la Met645Arg; sin embargo, un estudio negativo no descarta totalmente la enfermedad al existir mutaciones aún no identificadas. Aproximadamente se han detectado doscientas mutaciones en pacientes con Wilson, por lo cual el análisis genético está muy limitado en la práctica bioquímica. ^(86, 100)

Hemocromatosis

En la última década, se ha profundizado considerablemente en el conocimiento del metabolismo del hierro y de los mecanismos reguladores de su absorción, transporte y almacenamiento en el organismo, tanto en condiciones normales como patológicas. ^(23, 86)

La hemocromatosis, denominada con los nombres de primaria, idiopática, hereditaria o genética, es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por un depósito progresivo de hierro principalmente en el hígado (tabla 38). ^(86, 101)

Tabla38. Clasificación de los trastornos de la homeostasis del Fe (SEGHNP, 2010).

<p>Hemocromatosis hereditarias</p> <p>Tipo 1 Hemocromatosis hereditaria por mutaciones gen HFE (cromosoma 6p21.3)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homocigosis C282Y - Heterocigosis compuesta C282Y / H63D - Otras mutaciones <p>Tipo 2 Hemocromatosis juvenil (cromosoma 1q)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones del gen HJV (hemojuvelina) - Mutaciones del gen HAMP (hepcidina) <p>Tipo 3 Mutaciones gen TFR2 (receptor transferrina) (cromosoma 7q22)</p> <p>Tipo 4 Mutaciones gen ferroportina (cromosoma 2q32)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo A: pérdida función exportadora de Fe (depósito de Fe en macrófagos) - Tipo B: ferroportina que no responde a la hepcidina (similar a HHJ) 	<p>Otros trastornos hereditarios de la homeostasis del Fe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aceruloplasminemia - Hipotransferrinemia/atransferrinemia - Síndrome de hipertransferrinemia asociada a cataratas* <p>Hemocromatosis neonatal (causa no bien determinada)</p> <p>Hemocromatosis secundarias o adquiridas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrecarga férrica transfusional - Anemias graves de origen genético - Anemias sideroblásticas y diseritropoyéticas - Intoxicación aguda o crónica por hierro - Algunas hepatopatías crónicas (hepatitis B y C, esteatosis, hepatitis alcohólica, porfiria cutánea tarda ...) - Insuficiencia renal crónica /transplante renal
---	---

* El S. hiperferritinemia-ataratas cursa sin sobrecarga férrica, por lo que no puede considerarse una forma de hemocromatosis (véase texto)

Las hemocromatosis pueden ser hereditarias o adquiridas. Las hemocromatosis hereditarias, o primarias, están relacionadas con mutaciones genéticas de las distintas proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro y que regulan su absorción y distribución en el organismo. En las hemocromatosis adquiridas, el acúmulo de hierro es secundario a otras enfermedades de base y situaciones en las que puede producirse sobrecarga férrica, como ocurre en algunas anemias crónicas graves y en pacientes que requieren transfusiones repetidas. ^(23, 86, 101, 102)

El hierro es un elemento esencial para la vida que tiene un importante papel en el funcionamiento de todas las células del organismo, formando parte de proteínas intracelulares que intervienen en el transporte de oxígeno y en los procesos de respiración celular (hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasas, peroxidasas).

La cantidad de hierro del organismo se mantiene, con escasas variaciones, mediante la regulación de su absorción intestinal y distribución corporal. El hierro es absorbido en el duodeno a través de los enterocitos y transferido al plasma unido a la transferrina, quedando disponible para su captación en los distintos tejidos corporales mediante receptores de la transferrina. El almacenamiento de hierro en los macrófagos reticuloendoteliales y en los hepatocitos mantiene una reserva que puede ser movilizada para proporcionar hierro a los eritrocitos y a las células parenquimatosas. ^(86, 92, 103, 104)

En condiciones normales el balance entre la ingesta y las pérdidas se mantiene estable. Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, como la sobrecarga postransfusional o hereditaria de hierro, se produce un depósito del mismo en los hepatocitos y en otros tejidos, ya que no existe un mecanismo fisiológico de excreción de este elemento. En estos casos, el exceso de hierro no unido a moléculas protectoras como la transferrina o la ferritina puede catalizar reacciones que generan radicales libres (O_2^{\cdot} , OH^-), que terminan por lesionar los tejidos en los que se produce el acúmulo. ⁽¹⁰¹⁾

El organismo es capaz de detectar variaciones mínimas de la concentración de Fe y responder rápidamente a estos cambios. La evolución del conocimiento respecto al metabolismo del hierro va acompañada del replanteo de las diversas hipótesis que intentan explicar el complejo mecanismo involucrado en la regulación de la homeostasis. ^(23, 86, 92)

Así, antes se mencionaba la proteína de reserva (ferritina), la proteína transportadora (transferrina) y el responsable de internalizar al hierro (receptor de transferrina-RTf). Pero actualmente se conocen nuevas moléculas proteicas con funciones variadas como ser: transportadores de metales divalentes (DMT1 y la ferroportina-Fpn); enzimas con actividad ferroxidasa como la hefastina y la ceruloplasmina; enzimas con actividad ferrirreductasa como el citocromo b duodenal, etc. Se conocen otras nuevas proteínas con funciones reguladoras como la hepcidina, hormona de síntesis hepática que inhibe la expresión de la ferroportina y del DMT1 con lo cual evita la absorción de hierro; la hemojuvelina y un segundo receptor de transferrina. Y la proteína reguladora HFE. El conocimiento se amplió aún más con el descubrimiento de las proteínas reguladoras de hierro o IRP. ^(86, 103, 104)

La mayoría de las teorías coinciden en que el principal centro de control de los niveles de hierro se encuentra en el hepatocito, debido a su capacidad de sintetizar las proteínas de depósito (ferritina, hemosiderina) y la hormona reguladora hepcidina, además de contener hefastina, ferroportina y un elevado número de receptores de la Tf y proteínas de transporte DMT1. ^(23, 92)

La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es el nombre genérico que se da al conjunto de diversas entidades clínicas de causas hereditarias. Casi un 90 % de estos síndromes corresponden a la HH primaria que se relaciona con mutaciones del gen HFE. El 10 % restante se refiere a otra forma de HH asociada a mutaciones de los genes que codifican las otras proteínas involucradas en la homeostasis del hierro (Tabla 39). ⁽⁹²⁾

La HH tipo 1 es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por un trastorno del metabolismo del hierro, con incremento de su absorción intestinal. En consecuencia, se produce sobrecarga férrica y acúmulo progresivo de este elemento en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, corazón, hipófisis y otros órganos, que acaban presentando alteraciones anatómicas y funcionales. El acúmulo de hierro se produce desde el nacimiento, pero la sobrecarga férrica no suele alcanzar cuantía suficiente para desarrollar síntomas hasta la edad adulta (cuarta década en los varones y quinta en mujeres), siendo las manifestaciones clínicas más habituales: hepatopatía con evolución a cirrosis, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrófico. ^{20, 22, 23 101)}

Después del nacimiento se inicia la acumulación patológica de hierro en los tejidos en forma ferritina, a un ritmo aproximado de 0.5 g/año, pudiendo llegar a existir en estadios avanzados sobrecargas de hierro superiores a los 20 g (20-60 g) al no poder ser eliminado. La sobrecarga férrica no suele alcanzar suficiente cuantía para expresarse fenotípicamente hasta la adolescencia. Posteriormente se asocia a daño tisular y desarrollo de síntomas, hasta la edad adulta (Tabla 35). ^(101, 103)

Tabla 39. Resumen de los trastornos primarios de sobrecarga de hierro clasificados como Hemocromatosis Hereditaria (Fernández, 2006).

Entidad	Hemocromatosis Hereditaria ligada al HFE *	Hemocromatosis Hereditaria Juvenil		Hemocromatosis Hereditaria Ligada al TFR-2	Sobrecarga de hierro Ligada a la Ferroportina **
		Tipo 2, subtipo A	Tipo 2, subtipo B		
Clasificación de OMIM	Tipo 1	Tipo 2, subtipo A	Tipo 2, subtipo B	Tipo 3	Tipo 4
Gen implicado	HFE	HJV	HAMP	TFR-2	SLC40A1
Localización cromosómica	6p21.3	1q21	19q13.1	7q22	2q32
Proteína implicada	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina	Receptor-2 Transferrina	Ferroportina
Patrón de herencia	AR	AR	AR	AR	AD
Edad de desarrollo de daño orgánico	4.ª-5.ª década (30-50 años)	2.ª-3.ª década (10-30 años)	2.ª-3.ª década (10-30 años)	4.ª-5.ª década (30-50 años)	4.ª-5.ª década (30-50 años)
Elevación del IST	1.ª anomalía detectable	1.ª anomalía detectable	1.ª anomalía detectable	1.ª anomalía detectable	En las fases avanzadas
Órganos que acumulan hierro	Hígado, corazón, glándulas endocrinas	Hígado, corazón, glándulas endocrinas	Hígado, corazón, glándulas endocrinas	Hígado, corazón, glándulas endocrinas	Hígado y bazo
Localización celular del depósito de hierro	Células Parenquimatosas	Células Parenquimatosas	Células Parenquimatosas	Células Parenquimatosas	Células del SRE
Potencial de daño orgánico	Variable	Elevado	Elevado	Variable	Bajo
Respuesta a las flebotomías †	Excelente	Excelente	Excelente	Excelente	Pobre

OMIM: siglas en inglés de Online Mendelian Inheritance in Man; *: también denominada como hemocromatosis hereditaria (HH) o clásica o hemocromatosis ligada al HLA; **: también denominada como hemocromatosis autosómica dominante (AD) o sobrecarga reticuloendotelial de hierro AD o enfermedad de la ferroportina; HJV : gen de la hemojuvelina (anteriormente denominado como HFE tipo 2); TFR-2: receptor 2 de la transferrina; AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante; IST : índice de saturación de la transferrina; SRE: sistema reticuloendotelial; †: Excelente: el IST y la ferritina disminuyen de forma simultánea y sin desarrollo de anemia; Pobre: se produce un rápido descenso del IST con ferritinas persistentemente elevadas y con riesgo elevado de desarrollar anemia con las flebotomías.

Diagnóstico: El diagnóstico de la enfermedad se basa en las manifestaciones clínicas, pruebas serológicas, estudio genético, biopsia hepática y estudios de imagen. El diagnóstico de HH se debería sospechar en todos aquellos pacientes con las típicas características clínicas derivadas de una avanzada sobrecarga tisular de hierro que pueden presentar los siguientes síntomas y/o signos clínicos: fatiga, hiperpigmentación cutánea, hepatomegalia, artralgias y otras manifestaciones de artropatía, pérdida de la libido y otras manifestaciones de hipogonadismo, síntomas de hipotiroidismo, manifestaciones secundarias a la diabetes o a la cirrosis y síntomas debidos a insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía. ^(23, 34, 101)

La HH tipo 1 debe sospecharse cuando existan síntomas o hallazgos físicos sugestivos de hemocromatosis, elevación de las enzimas hepáticas de causa no establecida, alteración del metabolismo del Fe en análisis rutinarios (aumento de IST y ferritina) o bien historia familiar de HH (Tabla 40). ^(86, 101)

Tabla 40. Diagnóstico analítico de la hemocromatosis hereditaria tipo 1 (SEGHNP, 2010).

	Valores normales	Enfermedad latente	Enfermedad manifiesta
<i>Sideremia</i> (mg/100ml)	75-150	75-150	200
<i>IST (%)</i>	25-50	50-90	90
<i>Ferritina</i> (ng/ml)	300	300-1.000	> 1.000
<i>Fe en tejido hepático</i> (µg/100 mg)	1-25	250	450

La manifestación fenotípica más precoz desde el punto de vista bioquímico en la HH es el incremento del *índice de saturación de la transferina (IST)*. Se obtiene del cociente entre la sideremia sérica (Fe) y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y se expresa en tanto por ciento (Fe/TIBC x100).

El rango de referencia es de 25 a 50 % con una media de 30 %, siendo ésta ligeramente mayor en hombres con un 32 % sobre el 26 % de las mujeres. Con un valor por encima del 50 % puede pensarse en una sobrecarga de hierro, sin embargo, valores normales no descartan una hemocromatosis. ^(86, 103, 104)

Hierro sérico: El rango de referencia es amplio correspondiendo entre 75 y 150 mg/dL para el sexo masculino y entre 37 y 145 mg/dL para el sexo femenino. Los valores máximos alcanzados se han registrado en la hemocromatosis avanzada, aunque los niveles séricos de

hierro pueden aumentar en situaciones de hemólisis o citólisis hepática y disminuir en procesos inflamatorios. ^(34, 86, 103)

Ferritina sérica: Los niveles de ferritina sérica se encuentran dentro de un rango referencial de 18-300 ng/mL para los hombres, y de 11-264 ng/mL para las mujeres. En la HH primaria plenamente desarrollada son habituales valores superiores a los 1 000 ng/mL. ^(34, 86)

Marcadores genéticos: Una vez establecida la sospecha clínica y fenotípica el siguiente paso es realizar el estudio genético para el gen HFE.

Las dos principales mutaciones del gen HFE son la C282Y y la H63D. El estudio de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE se realiza de forma rutinaria en prácticamente todos los laboratorios, amplificando mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) los fragmentos del gen que contienen la mutación y estudiando el fragmento de diversas formas (por secuenciación automática, con digestión con enzimas de restricción y análisis del patrón electroforético resultante, mediante hibridación con oligonucleótidos específicos de alelo. El estudio de ambas permite identificar entre un 60-90 % de los pacientes con HH genética, encontrándose fundamentalmente un estado de homocigosis para la mutación C282Y y en menor medida doble heterocigosis C282Y/H63D.

Otra mutación del gen HFE es la S65C que también ha sido relacionada con un fenotipo de sobrecarga de hierro. De hecho, su proximidad a la mutación H63D hace que sea muy fácil estudiarlas en paralelo. ^(23, 86, 92, 101)

En caso de pacientes con características clínico-bioquímicas muy sugestivas de tener una HH y en los que no se detecten mutaciones del gen HFE, ni otras causas que ocasionen hem siderosis secundaria debe considerarse individualmente la realización de otros estudios genéticos de 2ª línea, que incluyen el estudio de los genes de la hemojuvelina, de la hepcidina, del receptor-2 de la transferrina y de la ferroportina.

En algunos casos la sobrecarga férrica puede ser explicada por mutaciones en estos genes. El gen de la ferroportina ocasiona un cuadro genético distintivo, autosómico dominante (AD), con sobrecarga de hierro en el sistema reticuloendotelial (macrófagos del hígado y bazo), elevación precoz de la ferritina sérica con IST normal o bajo y mala respuesta a las sangrías terapéuticas con posible desarrollo de anemia con las misma. ⁽¹⁰¹⁾

Biopsia: La indicación y utilidad clínica de la biopsia hepática en la era del diagnóstico genético de la hemocromatosis es objeto de debate. El estudio genético para el gen HFE ha eliminado la necesidad de realizar una biopsia hepática con fines diagnósticos en una

proporción muy importante de pacientes. Para algunos autores su realización sólo estaría justificada en pacientes de > 40 años, con ferritinas de > 1 000 mg/L, elevación de la AST y hepatomegalia. La biopsia hepática es la prueba estándar para conocer si existe fibrosis hepática establecida y su grado, y permite establecer si existe cirrosis hepática asociada a la hemocromatosis e identificar la esteatosis, lesiones histológicas sugestivas de alcoholismo o de hepatopatías virales, etc. ^(34, 86, 101)

Pruebas de imagen: Dentro de los estudios más recientemente empleados para valorar la sobrecarga corporal de hierro cabe mencionar la resonancia magnética nuclear (RMN), fundamentalmente por su carácter no invasivo. Diferentes publicaciones han analizado el papel de la RMN en la estimación de la cantidad de hierro almacenado a nivel hepático. ⁽¹⁰¹⁾

El pronóstico de la HH viene marcado fundamentalmente por el momento en que se realiza el diagnóstico de la enfermedad. Cuando ésta se diagnostica y se trata de forma precoz (existiendo poco depósito corporal de hierro y en ausencia de daño orgánico), el pronóstico es muy bueno. ^(23, 101, 104)

Se han propuesto algoritmos con los posibles pasos que pueden orientar al diagnóstico de la sobrecarga de hierro. Uno de ellos responde a los lineamientos dados por los profesionales hepatólogos de España (Figura 14). ⁽¹⁰¹⁾

HEPATITIS INFECCIOSAS

Además de los virus hepatotropos, el hígado puede verse afectado en el curso de numerosas infecciones, con manifestaciones hepáticas de importancia variable.

Habitualmente se trata de alteraciones asintomáticas reconocidas únicamente por una alteración moderada de las pruebas de función hepática. En ocasiones el cuadro hepático adquiere protagonismo, presentándose como una hepatitis aguda febril, que puede acompañarse de otras manifestaciones (v.g. adenopatías) que orientan el diagnóstico.

El sustrato anatomopatológico suele ser una hepatitis reactiva inespecífica; a veces se forman granulomas más o menos específicos, como es el caso de la fiebre tifoidea, y en pocas ocasiones se logra identificar al agente causal en la biopsia. ⁽¹⁰⁵⁾

La afectación hepática en el contexto de infecciones sistémicas es un problema clínico frecuente, debido al tamaño del parénquima hepático, al papel activo del sistema retículo-endotelial en procesos infecciosos, así como al doble aporte sanguíneo, arterial y venoso, que recibe; y a la capacidad de recibir también gérmenes (o sus toxinas) por vía linfática. La

lesión hepática puede ser producida por un daño directo, debido a la invasión del parénquima por el propio germen, o indirecto, por múltiples mecanismos (toxinas, reacción inmune, en el contexto de *shock* o fallo multiorgánico, etc.). (22, 23, 106)

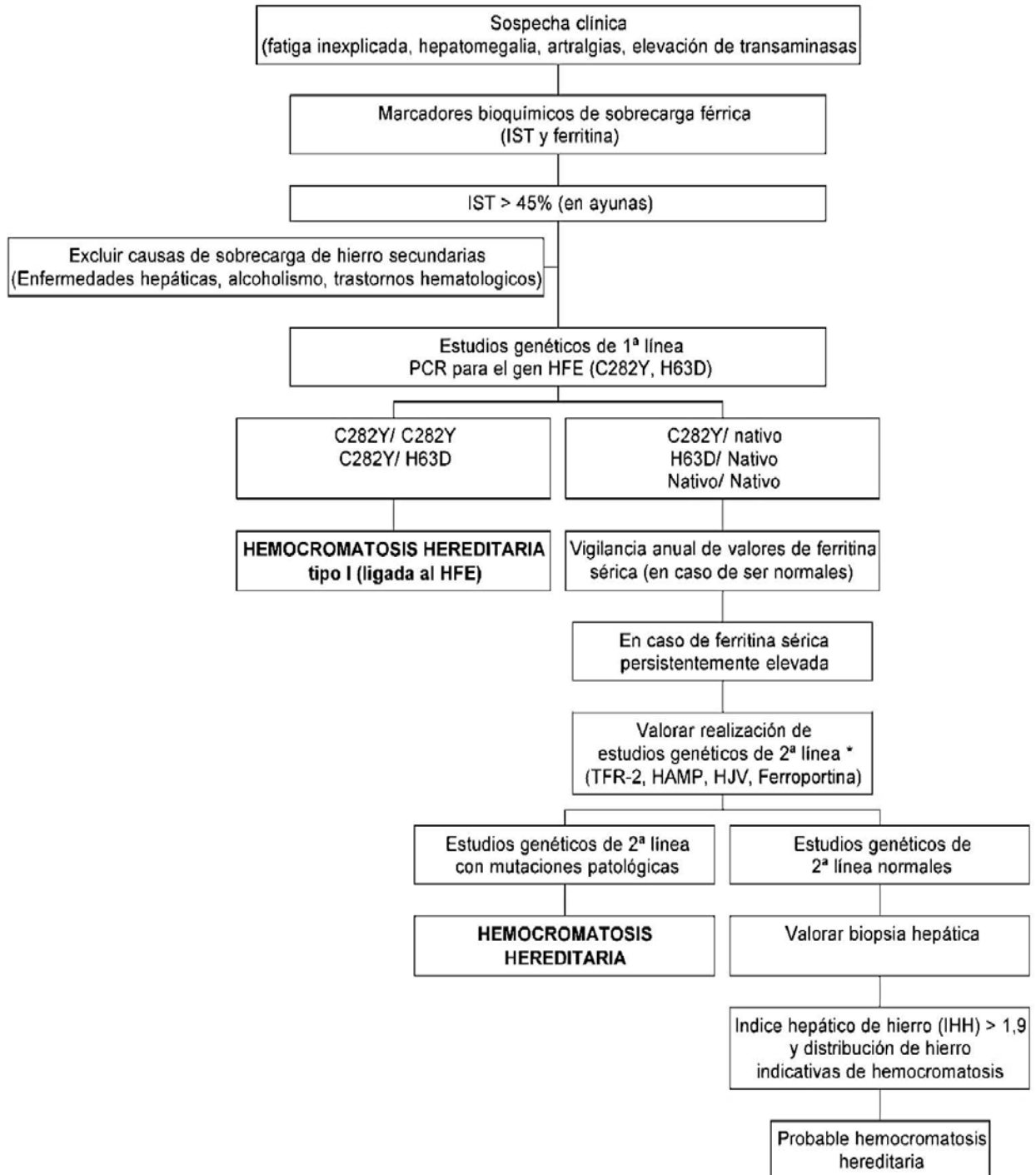


Figura 14. Algoritmo diagnóstico de los síndromes de sobrecarga férrica. * TFR-2: receptor 2 de la transferrina; HAMP: siglas de Human Antimicrobial Peptide, Hepsidina; HJV: hemojuvelina (Fernández, 2006).

El espectro clínico comprende desde hepatitis reactivas leves, con escasa o nula expresión clínica, hasta formas muy graves de hepatitis fulminante con alta mortalidad. Dicha variabilidad en cuanto a la expresión clínica puede ser debida a la magnitud de la infección sistémica; al grado de virulencia y hepatotropismo del patógeno, así como a la respuesta inmune del paciente, y a la presencia o ausencia de daño hepático previo a la infección. ⁽¹⁰⁶⁾

Los agentes principales capaces de producir infecciones hepatobiliares se clasifican de acuerdo con su etiología. En el presente capítulo se recogen, de manera resumida, las infecciones sistémicas por virus, bacterias, hongos o parásitos más relevantes desde el punto de vista de la afectación hepática que producen (Tabla 41).

Tabla 41. Principales agentes infecciosos que pueden afectar al hígado (Augustin, 2013).

VIRUS	BACTERIAS	PARASITOS	HONGOS
<p>HERPESVIRUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus Epstein-Barr. • Citomegalovirus. • Otros herpesvirus. <ul style="list-style-type: none"> – Herpes simple (1 y 2). – Varicela-Zóster. – HHV-6. – HHV-8. <p>OTROS VIRUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VIH. • Sarampión. • Rubéola. • Coxsackie. • Echovirus. • Adenovirus. • Parvovirus B19. • Virus exóticos. <ul style="list-style-type: none"> – Fiebre amarilla. – Dengue. – Otras fiebres hemorrágicas: ébola, Marburg, Lassa, Rift, Crimea-Congo, Hantavirus, Marburg. 	<p>Cocos piógenos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumococo. • <i>S. milleri</i> y otros estreptococos. • Estafilococos. <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Enterobacteriáceas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>E. Coli</i>. • <i>Salmonella Sp.</i> • Otras: <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>. <p>Micobacterias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • M. tuberculosis. • Otras: <i>M. scrofulaceum</i>, <i>M. leprae</i>, <i>M. avium intracellulare</i>. <p>Espiroquetas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptospirosis. • Sífilis. • Enfermedad de Lyme. <p>Rickettsias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre Q. • Ehrlichiosis. • Fiebre botonosa mediterránea. <p>Otras: chlamydia, listeriosis, tularemia, enfermedad de Whipple, brucelosis, meliodosis, bartonelosis.</p>	<p>Protozoos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Entamoeba histolytica</i>. • <i>Leishmania donovani</i>. • <i>Plasmodium falciparum</i>. • <i>Toxoplasma gondii</i>. • <i>Giardia lamblia</i>. • <i>Trypanosoma cruzii</i> • <i>Cryptosporidium sp.</i> <p>Helmintos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Schistosoma (mansoni, japonicum)</i>. • <i>Fasciola hepática</i>. • <i>Clonorchis Sinensis</i>. • <i>Echinococcus (granulosus, alveolaris)</i>. <p>Otros:</p> <p><i>Ascaris lumbricoides</i>, <i>Strongyloides stercolaris</i>, <i>Toxocara canis</i>.</p>	<p>Coccidioidomicosis</p> <p>Histoplasmosis</p> <p>Blastomicosis</p> <p>Criptococosis</p> <p>Paracoccidioidomicosis</p> <p>Aspergilosis</p> <p>Mucormicosis</p> <p>Candídiasis sistémica</p>

El número de enfermedades infecciosas que pueden causar alteración de las pruebas hepáticas es muy elevado. La lesión hepática es generalmente modesta, y a menudo inespecífica, aunque en algunas infecciones puede identificarse en el hígado el agente

responsable o cambios histológicos que poseen bastante especificidad. Las que causan una enfermedad con mayor expresividad clínica, especialmente en forma de ictericia, son menos, como la leptospirosis, las hepatitis por virus no hepatotropos y las sepsis tanto causadas por bacterias Gram negativas como Gram positivas. (21, 23, 34, 64)

Para confirmar la presencia de una infección en un paciente febril, debe seguirse una sistemática que incluye exámenes serológicos para detectar la naturaleza del agente infeccioso, una radiografía de tórax para descartar una neumonía o una tuberculosis y una ecografía abdominal para descartar un absceso hepático o patología biliar. Algunos hallazgos en el examen físico o analítico del paciente pueden orientar hacia una determinada patología, como el hallazgo de neutrofilia o de eosinofilia, que sugiere una infección bacteriana o parasitaria, respectivamente, de una esplenomegalia que sugiere un Kala-Azar. (20, 22, 34)

Infecciones vírales sistémicas con afectación hepática

Las hepatitis virales agudas afectan a millones de personas en todo el mundo y muchas de ellas representan un problema de salud pública importante. Cuando se piensa en una hepatitis viral existe la tendencia a evaluar mayormente a los virus de la hepatitis (virus hepatotropos); sin embargo, deben plantearse otros agentes infecciosos para realizar un buen diagnóstico diferencial. (23, 53, 107)

En todos estos casos, los hepatocitos constituyen las células hospedadoras principales y dianas de la infección, aunque también son capaces de infectar otras células. Las hepatitis víricas incluyen también síndromes agudos de enfermedad hepática debida a otros virus humanos no específicamente hepatotropos, entre los cuales se destacan, en especial, el Citomegalovirus humano (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB); también se han descrito hepatitis agudas asociadas a infecciones por virus herpes simple (VHS), virus de la varicela-zoster (VVZ), virus de la rubeola (VR), parvovirus humano B19 y adenovirus. (105, 107)

La familia herpesvirus agrupa unas 150 especies de virus DNA, 8 de las cuales afectan a humanos. Los herpesvirus se caracterizan por presentar, tras una infección primaria más o menos sintomática, un periodo de latencia de por vida en ganglios nerviosos, glándulas secretoras o linfocitos, con reactivaciones posteriores de frecuencia y gravedad variable. Estos virus pueden producir enfermedad mediante lesión tisular directa, por mediación inmune o, incluso, a través de transformación neoplásica. (53, 106)

Virus de Epstein-Barr (VEB): es un virus DNA, cuyo único huésped conocido es el hombre. Es un miembro de la familia de los herpesviridae, que se caracterizan por su capacidad para

persistir en estado latente e inducir inclusiones intranucleares en las células que infectan. La infección por el VEB se adquiere por vía orofaríngea, generalmente por el beso, desde donde se disemina a través del sistema linforreticular, estimulando la inmunidad celular y humoral. La primoinfección por el VEB puede manifestarse de forma asintomática, sobre todo en niños, o como una “mononucleosis infecciosa” (MNI), en adultos jóvenes.

También se ha relacionado a este virus con tumores como el linfoma de Burkitt, algunos linfomas no Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo. (53, 107, 108)

La MNI es la manifestación clínica más frecuente de la infección aguda por el VEB y se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, amigdalitis, adenopatías y molestias abdominales. En la mayoría de los casos la MNI cursa con una elevación leve y autolimitada de las transaminasas, por lo que la afectación hepática no suele documentarse histológicamente, y sólo en el 5 % de los casos se ha asociado con hepatitis aguda colestásica (HAC) aunque se han publicado algunos casos de hepatitis colestásica (bilirrubina x 2N, g-GT x 3N, FA x 2N y cociente ALT/FA < 2, (siendo N el valor de referencia) (108, 109)

No se conoce el mecanismo exacto por el que el VEB produce daño hepático, aunque se ha descartado un efecto citopático directo y se ha especulado que las células inflamatorias reactivas a la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB (linfocitos T y células natural killer), podrían estar implicadas en la necrosis hepatocelular. Tampoco se ha establecido el mecanismo por el cual el VEB es capaz de provocar colestasis, pero podría justificarse por la inhibición de la enzima antioxidante superóxido dismutasa o por la infección directa del epitelio biliar por el VEB. (108)

Para el diagnóstico suele bastar la presencia de los síntomas descritos, las alteraciones hematológicas y bioquímicas y la positividad de anticuerpos heterófilos y de la serología específica. (106, 108)

Citomegalovirus (CMV). Es un virus ubicuo que habitualmente infecta a personas de cualquier edad, raza y grupo étnico y especialmente a grupos socialmente desfavorecidos. El CMV es miembro de la familia Herpesviridae, junto con virus Epstein-Barr, herpes simple, varicela-zoster y herpes virus tipo 6,7 y 8. Todos estos virus comparten propiedades incluido genoma de DNA de doble cadena lineal, cápside icosaédrica y envoltura. Puede transmitirse por saliva, leche materna, secreciones cervicales y vaginales, orina, semen, heces, sangre y trasplantes de tejidos o de órganos. (53, 106, 110)

El espectro de la enfermedad causada por CMV es diverso y mayoritariamente depende del huésped (La infección puede ser congénita, postnatal y adquiridas) siendo la adquirida la de mayor incidencia a partir del primer año. La mayoría de las infecciones son asintomáticas en población sana y solo en un 10% se presentan síntomas. ⁽¹¹⁰⁾

La presentación clínica más frecuente en la infección sintomática por CMV es la clásica mononucleosis es una enfermedad caracterizada por fiebre, astenia, faringitis, adenopatía (cervical) y hepatitis. ^(61, 110)

La presencia de linfocitosis con > 10 % linfocitos atípicos es característica, aunque no todos la presentan. Además, puede presentarse trombocitopenia, elevación de transaminasas y anemia leve o moderada. Estas características pueden acrecentarse en pacientes inmunocomprometidos (receptores de trasplantes y aquellos con infección VIH). ^(109, 110)

Dado que los signos y síntomas de enfermedad por CMV a menudo se solapan con otros procesos infecciosos, el diagnóstico debe hacerse integrando información de la historia clínica, la presentación clínica y datos de laboratorio.

En la tabla 42 se hace una comparación de las técnicas para el diagnóstico.

Los test serológicos miden la presencia de anticuerpos (AC) anti CMV IgM e IgG. La serología aporta evidencia indirecta de una infección previa o reciente por CMV según los cambios en el título de AC en diferentes momentos durante la enfermedad clínica. La técnica de ELISA es la más comúnmente utilizada. ⁽¹¹⁰⁾

La presencia de AC IgM para CMV puede indicar:

- 1) infección reciente,
- 2) reactivación de una infección adquirida en el pasado o
- 3) falso positivo.

Por tanto, la presencia de AC IgM CMV por sí sola no es diagnóstica de infección primaria por CMV. El hallazgo de AC IgG CMV positivo indica infección pasada en algún momento durante la vida de ese individuo no pudiendo determinar el momento. Recientemente los test de avidez de IgG, que miden la madurez de los AC, pueden detectar de manera fiable la infección primaria por CMV. Cuando una persona se infecta por primera vez por CMV, los AC que se producen son de baja avidez. Después de 2 a 4 meses los AC que se producen serán IgG anti CMV de alta avidez. Por lo tanto, según el resultado de estos test podemos inferir el momento de la infección. ^(61, 107, 110)

Otras técnicas que se utilizan para el diagnóstico son: Técnicas moleculares para detectar el antígeno viral como (PCR cualitativa y cuantitativa en tiempo real; pruebas de antigenemia de CMV.pp65 el cual utiliza anticuerpos monoclonales específicos marcados con fluorescencia). Técnicas de cultivo convencional en fibroblastos humanos y la Biopsia. En esta última el diagnóstico se basa en la presencia de cuerpos de inclusión, típicas inclusiones basófilas intranucleares, aunque también se pueden ver inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas.⁽¹¹⁰⁾

Tabla 42: Comparación entre pruebas diagnósticas empleadas en la infección por CMV (Peinador, 2014).

Prueba diagnóstica	Serología	Técnicas Amplificación genómica (PCR)		Test Antigenemia	Cultivo	
Técnica	Miden Ac anti CMV IgM e IgG	PCRc	PCRq	Mide el Ag viral dentro neutrófilos	Cultivo convencional	Cultivo Shell vial
	Interpretación en un contexto clínico	Detección DNA viral, mediante amplificación y visualización banda en geles de agarosa	Detección DNA viral con sistema automatizado copias genoma/ml	(proteína pp65) Resultado en 24horas	En fibroblastos humanos	Centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV
Ventajas	- IgG + confirma infección pasada -Test de avidéz de Ac	-Buena S y E -Mejor S que cultivo	-Cuantifica carga viral: marcador pronóstico -Mejor S que PRCc y que cultivo		- Todo tipo de muestra. - Útil en inf.congénita y enf.invasora	- Resultados en 2-3 días
Desventajas	-Ac IgM: Falsos +/- persiste meses ¿Inf.previa o actual? - Ac IgG: ¿maternos? - Precisa muestras pareadas x 4 - Poco útil Inmuno-deficientes	-Subjetiva. -No distingue ADN latente de replicación viral activa -NO cuantifica carga viral		-Menor estabilidad muestra -Precisa mayor volumen muestra - Carece S si leucocitos <1000 cel/µl	- Tarda 1 a 6 sem hasta observar efectos citopáticos - S varía con el tipo de muestra, menor en sangre -Interferencia en muestras orina* -Poco útil en Inmuno-deficientes	- S varía con el tipo de muestra, menor en sangre

PRCc: PCR cualitativa, PCRq: PCR cuantitativa

S: Sensibilidad, E: Especificidad

(*)En las muestras de orina podemos encontrar cristales de uratos, fosfatos que repercuten negativamente sobre la viabilidad de la línea celular. Las técnicas moleculares realizan

Los **virus herpes simple (VHS) tipo 1 y 2** son herpesvirus humanos ubicuos que pueden afectar todos los tejidos. La enfermedad visceral en el adulto inmunocompetente es excepcional, pero tanto en el periodo neonatal, como en embarazadas y adultos inmunodeprimidos, puede ser muy grave. En estos casos, el diagnóstico precoz es esencial, ya que la hepatitis herpética es una de las pocas causas de hepatitis aguda grave tratable. La hepatitis neonatal por VHS es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda en esta franja de edad, y suele formar parte de un cuadro multivisceral grave. El diagnóstico ha de basarse en la sospecha clínica y en una confirmación mediante serología, PCR y/o biopsia. El tratamiento de elección es el aciclovir, y su empleo empírico hasta la confirmación diagnóstica debe considerarse en casos de hepatitis aguda grave. ^(53, 106)

En su máxima expresión de severidad, la hepatitis herpética aguda puede adoptar la forma evolutiva de hepatitis fulminante, la cual tiene una mortalidad superior al 80%, hecho que puede reducirse si se la diagnostica en forma temprana y se inicia rápidamente el tratamiento. Es por ello que la biopsia hepática debe ser considerada en forma temprana siempre que se sospeche este diagnóstico.

La histopatología característica consiste en áreas de necrosis extensas, focos de hemorragia, infiltración leucocitaria mononuclear mínima o nula y la presencia de inclusiones virales (DNA) en el interior de los hepatocitos.

La varicela y el herpes-zoster son dos enfermedades de la especie humana producidas por el mismo virus, VVZ (**virus Varicela-Zoster**). La varicela se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad benigna, propia de la infancia, caracterizada por un exantema maculo-vesículo-costroso generalizado.

El herpes zoster constituye el segundo contacto con el VVZ, afecta fundamentalmente a adultos, sobre todo ancianos y pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad, y cursa con una erupción eritemato-vesiculosa, unilateral, muy dolorosa, localizada en el dermatoma correspondiente a las raíces sensoriales o craneales inflamadas por la reactivación del VVZ, que ha permanecido latente en dicha localización desde la infección primaria. Causa afectación hepática casi exclusivamente en pacientes gravemente inmunocomprometidos.

Generalmente, se trata de una hepatitis leve concomitante a un brote cutáneo, aunque se han descrito casos de hepatitis fulminante. ^(106, 111)

El Diagnóstico de Varicela generalmente es clínico, si fuera necesario en cuadros atípicos o huéspedes inmunocomprometidos se puede realizar búsqueda viral en el fluido de las

vesículas. Una tinción vista al microscopio revela células gigantes multinucleadas, compatibles con VVZ. (22, 53)

La primoinfección por **herpesvirus humano 6 (HHV-6)** se puede manifestar en forma de hepatitis aguda, en algunos casos grave. **El HHV-8** es el agente causal del sarcoma de Kaposi, y se ha relacionado también con la enfermedad de Castleman. En pacientes receptores de trasplante de donantes infectados se han descrito casos de hepatitis graves.⁽¹⁰⁶⁾

La afectación hepática en los pacientes infectados por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** es frecuente. Se ha demostrado la presencia de RNA del virus en hepatocitos, células de Kupffer y células del endotelio hepático, tanto en la primoinfección como en fases avanzadas de la enfermedad. La forma de enfermedad hepática por VIH más característica ha sido tradicionalmente la colangiopatía esclerosante crónica, aunque desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), es infrecuente. La afectación directa por el virus puede dar lugar también a una hepatitis concomitante, con necrosis focal, inflamación portal, granulomas e incluso peliosis.

En numerosas enfermedades ocasionadas, que cursan con hepatoesplenomegalia importante, ictericia y moderada elevación de enzimas colestásicos y en las cuales pueden dar lugar a cuadros insuficiencia hepática aguda grave hasta una hepatitis fulminante. Se ha encontrado que puede ser ocasionada por muchas otras especies de virus a parte de las que se han descrito anteriormente, tales como el **virus del sarampión, virus de la rubéola, virus coxsackie, echovirus, adenovirus, parvovirus B19** y numerosas especies de virus denominados exóticos, con prevalencias variables en países tropicales y subtropicales, que se manifiestan generalmente en forma de síndromes febriles sistémicos como virus de la **Fiebre amarilla, virus del Dengue, del Ébola**, etc. (53, 106)

En la mayoría de estas etiologías los factores de riesgo son los que predisponen a desarrollar afectaciones hepáticas. Los pacientes con mayor riesgo son neonatos, pacientes inmunocomprometidos y persona mayores.

En las tabla y gráficos siguientes en un estudio llevado a cabo la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia en la ciudad de Maracaibo, Venezuela se hizo un estudio comparativo a pacientes con infección viral aguda ocasionada por virus hepatropos (VHA, VHB y VHC) y otros virus (no hepatropos) que causan afectación hepática (CMV, VEB, VVZ), virus de la parotiditis (VP) y virus del Dengue (VD)

Debido al impacto que causan estos virus en el funcionalismo hepático a cada paciente se le hicieron las pruebas necesarias para evaluar la función y daño hepático.

Las pruebas incluyen enzimas transaminasas (AST y ALT), FA, y γ -GT; Bilirrubinas totales (BT) (figura 15), bilirrubina directa (BD) y proteínas totales (PT) (figura 16). También a cada paciente con sintomatología de infección viral aguda se le realizó una historia clínica y un examen físico, enfocándose en manifestaciones como fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y exantema, entre otras; y aquéllas relacionadas con disfunción hepática: ictericia, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, coluria, acolia, con lo cual el personal médico de las instituciones realizó un diagnóstico clínico presuntivo. (Tabla 43)

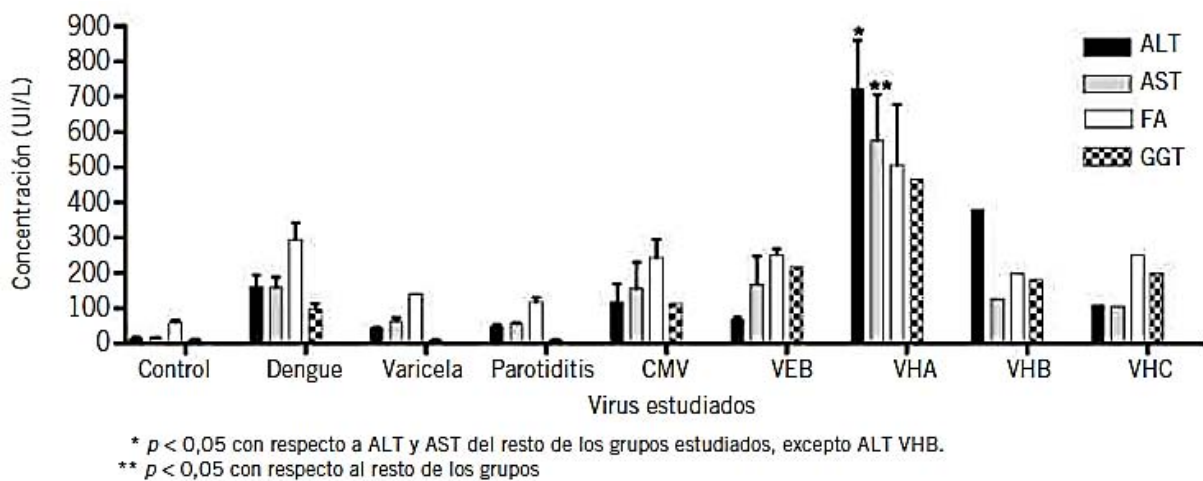


Figura 15. Concentraciones de transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa en pacientes con infección viral aguda (Larreal, 2012).

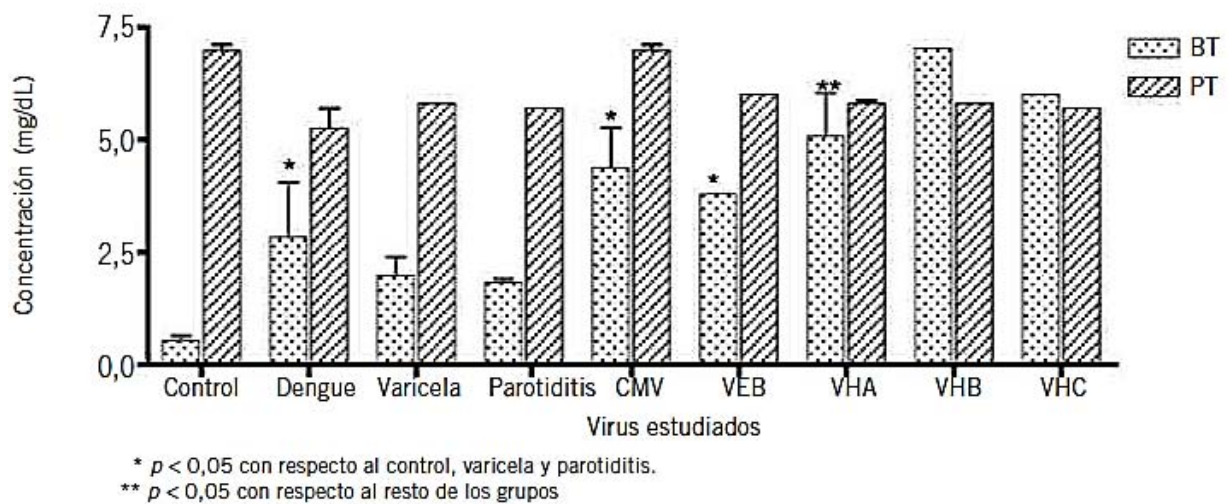


Figura 16. Concentración de bilirrubina y proteínas totales en pacientes con infección viral aguda (Larreal, 2012).

Tabla 43. Manifestaciones clínicas sugestivas de hepatitis en pacientes con infección viral aguda (Larreal, 2012).

Sintomatología	Dengue (n=22)		Varicela (n=11)		Parotiditis (n=9)		CMV (n=7)		VEB (n=4)		VHA (n=13)		VHB (n=1)		VHC (n=1)		Total (n=68)	
	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
Náuseas/Vómitos	12	54,5	3	27,2	2	22,2	4	57,1	3	75	11	84,6	-	-	1	100	36	52,9
Dolor abdominal	12	54,5	5	45,4	-	-	2	28,5	1	25	6	46,1	1	100	1	100	28	41,1
Ictericia	6	27,2	-	-	-	-	1	14,2	-	-	8	61,5	1	100	1	100	17	25
Hepatomegalia	3	13,6	-	-	-	-	1	14,2	1	25	6	46,1	1	100	-	-	12	17,6
Coluria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	38,4	1	100	-	-	6	8,8
Acolia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	23,0	1	100	1	100	5	7,3

Estos resultados demuestran que otros virus no específicamente hepatotropos pueden producir afectación hepática y ser capaces de alterar las pruebas de funcionalismo hepático en forma variable, pero en menor grado que las causadas por virus hepatotropos. También se puede observar en los gráficos que en las infecciones por CMV, VEB y VD la afectación hepática es mayor que la de los otros virus no hepatotropos (ver figuras 15 y 16).

Permite concluir que todos los virus estudiados pueden producir alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático, con aumento significativo de ambas transaminasas (AST, ALT), que la ALT predominó en las infecciones por virus de hepatitis y AST en el resto de las infecciones virales estudiadas.

Infecciones bacterianas sistémicas con afectación hepática

Las infecciones bacterianas que afectan solo al hígado son excepcionales, y también las únicas que merecerían el término de Hepatitis Bacterianas. Habitualmente, el hígado se afecta de forma secundaria en el curso de numerosas enfermedades bacterianas sistémicas o de otros órganos, pero en algunas ocasiones, la afectación hepática adquiere protagonismo clínico. ⁽¹¹²⁾

Las bacterias pueden afectar a la función hepática por invasión biliar o del parénquima, o como manifestación sistémica de bacteriemia o endotoxemia. La afectación hepática puede variar desde alteraciones mínimas de las pruebas de función hepática hasta el fallo hepático con insuficiencia hepatocelular severa. ^(112, 113)

La incidencia de la disfunción hepática en las infecciones extrahepáticas varía entre el 0.6 y el 34 % de los pacientes con bacteriemia, mientras que, en pacientes que presentan shock

séptico y fracaso multiorgánico, prácticamente todos tienen algún grado de disfunción hepática. ⁽¹¹³⁾

Manifestaciones clínicas:

Suelen ser las típicas del proceso infeccioso inicial (neumonía, infección urinaria u otros), a las que se añade fiebre, escalofríos, ictericia y posible hepatomegalia. La patogenia de las alteraciones hepáticas halladas en el transcurso de una infección extrahepática no está totalmente aclarada y pudiera deberse a más de un factor, entre ellos: defectos aislados en la excreción de bilirrubina conjugada, por lesión hepatocelular, acción de endotoxinas en infección por gérmenes gramnegativos, cambios en el flujo sanguíneo hepático por lo que pueden causar granulomas y abscesos en el parénquima hepático. Los abscesos hepáticos piógenos son lesiones relativamente raras a pesar de la frecuencia de las colecistitis, apendicitis, diverticulitis y peritonitis, trastornos que a menudo son las fuentes de infección bacteriana del hígado. Últimamente se ha demostrado que es una complicación infecciosa frecuente del trasplante hepático. El absceso hepático con frecuencia es polimicrobiano y en la mayor parte de ellos han sido cultivados los bacilos gramnegativos entéricos como la *E. Coli*. ^(20, 113, 114)

Los datos de laboratorio característicos muestran una elevación de bilirrubina directa con un aumento de las fosfatasas alcalinas (FA) y un aumento moderado de las transaminasas. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con infecciones que afectan específicamente al hígado y que suelen cursar con elevación de transaminasas y también con hepatitis tóxicas. ⁽¹¹³⁾

Cocos piógenos:

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) se ha asociado con diversos grados de afectación hepática, bien por invasión directa o toxemia. El absceso por neumococo es raro. Aunque la elevación concomitante de transaminasas no es muy frecuente (20 %). En la neumonía neumocócica pueden observarse elevaciones de las transaminasas y de las enzimas de colestasis, y la ictericia es rara si no existe bacteriemia, sepsis o fracaso multiorgánico. La histología puede mostrar colestasis, necrosis focal e infiltrados celulares periportales. ^(106, 114, 115)

La identificación de neumococo se lleva a cabo a través de tres pruebas fenotípicas:

1. Su solubilización en presencia de sales biliares.
2. Su sensibilidad a optoquina.

3. La reacción capsular frente a antisueros específicos o "Quellung"

Staphylococcus aureus puede causar afectación hepática por 2 mecanismos: *a)* mediante el desarrollo de una sepsis bacteriana y *b)* como consecuencia de un síndrome de shock tóxico. Este último se define como una enfermedad multisistémica grave que se produce en pacientes colonizados o infectados con una cepa de *S. aureus*, productora de una toxina específica (toxina 1 del síndrome del shock tóxico o TSST-1). Los hallazgos histológicos en el hígado son microabscesos y granulomas. La presencia de ictericia en estos casos es un dato de mal pronóstico. ^(113, 114, 115)

Las pruebas de identificación de *S. aureus* pertenecen a 3 grupos: microscopía, cultivo y pruebas bioquímicas. La característica más confiable para la identificación de *S. aureus* es la prueba de la coagulasa. ⁽¹¹⁵⁾

***Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)** es un diplococo Gram negativo, que causa la gonococia, una enfermedad de transmisión sexual que se presenta en el ser humano. Los microorganismos se visualizan al microscopio de luz como diplococos intracelulares, dentro de los neutrófilos. Esta apariencia contribuye a la identificación de la infección por gonococo. ^(106, 115)

La sepsis gonocócica puede asociar grados variables de hepatitis concomitante, aunque la forma más característica de afectación hepática por gonococo es la perihepatitis aguda, o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Se trata de una inflamación fibrinosa del espacio subfrénico, que no da lugar a formación de abscesos, pero sí de bandas fibrinoides adherentes, que en la exploración laparoscópica presentan la imagen típica en "cuerdas de violín". La afectación perihepática suele darse en mujeres, por diseminación peritoneal directa (más raramente hematógena o linfática), como secuela de una salpingitis gonocócica. Clínicamente suele presentarse tórpidamente, como un dolor en hipocondrio derecho, epigástrico o incluso en hombro, con grados variables de peritonismo y, en ocasiones, roce a la auscultación. Puede haber datos de laboratorio inespecíficos de inflamación, aunque la bioquímica hepática suele ser normal. La ecografía o TC abdominal pueden mostrar engrosamiento del peritoneo a ese nivel. La laparoscopia es útil, tanto para confirmar el diagnóstico, como para aliviar el dolor mediante la liberación de las adherencias. ^(106, 115)

Enterobacterias

Las bacterias Gram-negativas entéricas representan en su conjunto la principal causa de absceso hepático

Salmonella typhi: La fiebre tifoidea, es causada por, una infección sistémica que puede afectar al hígado. Los pacientes pueden presentar un cuadro similar a una hepatitis, con fiebre y hepatomegalia. Hasta en un 60 % de los casos (del 1 al 26 % en algunas series) se observan alteraciones de la función hepática con un aumento moderado de transaminasa (AST) sérica e hiperbilirrubinemia leve y con fosfatasa alcalina frecuentemente normal o poco elevada. La histología hepática muestra una hepatitis reactiva inespecífica, aunque en algunos pacientes pueden observarse los característicos nódulos tifoideos que son granulomas con una importante proliferación de las células de Kupffer. ^(113, 114)

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis por *Salmonella* son similares a las que se encuentran en la hepatitis vírica entérica, sin embargo, la ictericia puede ser un marcador importante en el diagnóstico. En la hepatitis por *Salmonella* la ictericia se produce al inicio de los síntomas, durante la primera semana del cuadro febril, y se resuelve con el cuadro clínico, a diferencia de la hepatitis viral, en la cual la fiebre desaparece cuando sobreviene la ictericia o, en otras palabras, con la ictericia desaparecen los síntomas prodrómicos. ⁽¹⁰⁶⁾

Los síntomas que se presentan en la hepatitis por *Salmonella* son inespecíficos, por lo tanto, el cuadro clínico puede ser indistinguible de otras causas de ictericia y fiebre. Para el diagnóstico, se requiere del aislamiento de la *Salmonella* en sangre, medula ósea, heces, secreción del tubo digestivo o lesiones cutáneas. El hemocultivo es el método diagnóstico más usado, se encuentra positivo solo en el 60 % a 80 % de los pacientes, y su sensibilidad es mayor en la primera semana de la presentación clínica. El cultivo en medula ósea es la prueba de oro para el diagnóstico, ya que es más sensible que el hemocultivo, con positividad en el 95 % de los casos. ^(106, 116)

En las infecciones por *E. coli*, *Y. enterocolítica*, *V. cholerae*, o *S. dysenteriae* la presencia de grados variables de afectación hepática no es infrecuente, y está ligada esencialmente a la presencia de endotoxemia y shock. ⁽¹¹⁶⁾

Mycoplasmas

La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* suele presentar una hepatitis colestásica producida por la presencia de crioaglutininas frías que produce hemólisis, con la consiguiente anemia e ictericia, que suele aparecer en el curso de la segunda o tercera semana desde el inicio de la enfermedad, cursa con hiperbilirrubinemia indirecta, GPT y FA normales. En algunos casos, puede aparecer hipertransaminasemia moderada sin hiperbilirrubinemia. ^(115, 116)

Micobacterias

La forma de afectación hepática más frecuente es la presencia en el parénquima de múltiples granulomas pequeños. Aunque la hepatitis granulomatosa tuberculosa es frecuente, su expresión clínica es generalmente leve, y rara vez se da independientemente de manifestaciones de enfermedad en otras localizaciones, que suelen dominar el cuadro. La presentación de la tuberculosis en su forma diseminada o miliar, sin embargo, sí puede simular una hepatitis vírica aguda, y representa un reto diagnóstico relevante. Clínicamente, suele presentarse en forma de afectación del estado general, con fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia, y puede evolucionar rápidamente a fallo multiorgánico con hepatitis fulminante. ^(106, 113, 115)

En formas más tórpidas de la enfermedad, la coalescencia de granulomas puede dar lugar a tuberculomas, de aspecto nodular y de tamaño variable (1-4 cm), que a su vez pueden ser la causa de colangitis tuberculosas con esclerosis biliar secundaria. También pueden degenerar hacia la formación de un absceso por caseificación. ⁽¹⁰⁶⁾

Otras micobacterias se han descrito también asociadas a afectación hepática. En la lepra, la afectación hepática aparece en el 50-90 % de los casos, aunque su expresión clínica no suele ser relevante. El *M. scrofulaceum* forma parte también de la larga lista de agentes causantes de hepatitis granulomatosa. El complejo *M. avium intracellulare* ha constituido tradicionalmente la principal causa de afectación hepática oportunista en los pacientes con sida, aunque desde la introducción de los nuevos antirretrovirales su incidencia es mucho menor. ^(20, 106)

Espiroquetas

L. interrogans es microorganismo aerobio obligado, oxidasa positivo y catalasa positiva. La leptospirosis es una enfermedad producida por espiroquetas del género *Leptospira*. Es una zoonosis propagada por roedores, que eliminan el germen por la orina. El contagio humano puede ocurrir por o a través de contacto de piel y mucosas con agua o material contaminado, o mediante la ingestión de alimentos. Tras un periodo de incubación de 7 a 14 días, suele presentar un curso bifásico. En la primera fase de la enfermedad, aparece de forma brusca un cuadro gripal en el que domina la fiebre alta, cefalea y mialgias intensas, y sufusión conjuntival bilateral. Y tras un periodo sin síntomas de 1-3 días, puede iniciarse la segunda fase de la enfermedad, en la que las manifestaciones son más variadas.

Más del 90 % de los casos exhiben esta forma anictérica y relativamente benigna de leptospirosis, pero un pequeño porcentaje puede presentar formas graves, la más

importante de las cuales es el síndrome de Weil (forma icterica grave de leptospirosis). La enfermedad progresa rápidamente a ictericia intensa, alteraciones renales graves y diátesis hemorrágica. Suele haber hepatomegalia y, al contrario que en las hepatitis víricas, es frecuente que se descubran elevaciones importantes de bilirrubina (principalmente conjugada) y de fosfatasa alcalina (así como de CPK), pero sólo moderadas de transaminasas (hasta 200 UI/L). ^(114, 115, 117)

La biopsia hepática suele mostrar signos de hepatitis colestásica y, en las fases precoces, pueden identificarse leptospiras en sangre y líquido cefalorraquídeo, aunque el diagnóstico suele ser serológico. ⁽¹¹⁷⁾

Treponema pallidum: La sífilis es una enfermedad infecciosa con afectación sistémica. Un 10 % de los pacientes con sífilis secundaria puede presentar hepatomegalia y hepatitis colestásica, en raras ocasiones con evolución a formas fibróticas e incluso cirrosis. En las formas terciarias, los gomas sífilíticos pueden afectar el parénquima hepático, provocando problemas asociados con la ocupación de espacio (dolor, compresión del árbol biliar o las venas suprahepáticas, etc.). Un 10 % de los pacientes con sífilis secundaria puede presentar hepatomegalia y hepatitis colestásica, en raras ocasiones con evolución a formas fibróticas e incluso cirrosis. En las formas terciarias, los gomas sífilíticos pueden afectar el parénquima hepático, provocando problemas asociados con la ocupación de espacio (dolor, compresión del árbol biliar o las venas suprahepáticas, etc.). ^(106, 114, 115)

Afectación hepática por infecciones sistémicas producidas por otras bacterias

La infección por ***L. monocytogenes*** afecta fundamentalmente a neonatos, inmunodeprimidos, pacientes alcohólicos y embarazadas, y cursa habitualmente como sepsis y/o meningitis. La hepatitis es más frecuente en neonatos y en adultos parece una hepatitis vírica con elevaciones de transaminasas de más de 10 veces el valor basal.

En la brucelosis, la alteración de las pruebas de función hepática es común con hipertransaminasemias leves. Es típica la presencia de granulomas no caseificantes múltiples en las piezas de biopsia hepática

La fiebre de las Montañas Rocosas y la fiebre Q producida por ***C. burnetti*** son 2 enfermedades febriles sistémicas que pueden cursar con afectación hepática. ^(106, 116)

En conclusión, muchas de las infecciones ocasionadas por bacterias, tienen curso con afectación sistémica, principalmente en pacientes con un grado de inmunidad baja, por lo que el microorganismo puede afectar diversos órganos entre ellos el hígado.

Enfermedades parasitarias con afectación hepática

El hígado puede estar afectado, en numerosas ocasiones, en las infecciones parasitarias, y producir lesiones variables, dependiendo del agente etiológico y de sus características patogénicas. Puede afectar al parénquima hepático, y producir abscesos o pequeñas áreas de necrosis al sistema reticuloendotelial y, en ocasiones, a la vía biliar, produciendo su obstrucción (Tabla 44).⁽¹¹⁶⁾

Las infecciones hepáticas producidas por parásitos tienen una amplia variabilidad de formas clínicas, según el parásito y sus características patogénicas. El diagnóstico de la mayoría de las infecciones parasitarias hepáticas requiere el aislamiento de los huevos y/o larvas en las heces, aunque, en ocasiones, es necesaria la biopsia del órgano afectado.⁽¹⁰⁶⁾

Tabla 44. Infecciones parasitarias hepáticas: clasificación de acuerdo con su agente etiológico y sus características patogénicas.

Parénquima hepático	Agente etiológico
Hepatitis granulomatosa	Esquistosomiasis Fasciolosis Toxocariasis Capilariasis Estrongiloidiasis
Fibrosis portal	Esquistosomiasis
Abscesos hepáticos o necrosis	Amebiasis Toxoplasmosis
Enfermedad reticuloendotelial	
Infección o hiperplasia de las células de Kupffer	Leishmaniasis Paludismo Toxoplasmosis
Enfermedad biliar	
Colangitis	Fasciolosis Clonorquiasis/opistorcosis
Hiperplasia biliar	Ascariasis Fasciolosis Clonorquiasis
Colangiocarcinoma	Clonorquiasis/opistorcosis

Protozoarios

E. histolytica. La amebiasis es la tercera parasitosis más frecuente en el mundo. Tiene una distribución geográfica global, aunque es más frecuente en países subtropicales y tropicales. La transmisión suele ocurrir por vía fecal/oral, mediante ingestión de la forma quística del parásito. En el intestino, la forma minuta puede provocar un síndrome diarreico leve o moderado, y parasitar de manera más o menos permanente el tracto digestivo del portador sano. En determinadas circunstancias, puede pasar a su forma magna, que es capaz de invadir la pared intestinal y diseminar a otros órganos. En la forma disintérica, es frecuente encontrar una hepatitis reactiva inespecífica, generalmente poco aparente.⁽¹⁰⁶⁾

Sin embargo, la ameba es capaz de afectar de manera directa al hígado y provocar una marcada necrosis citolítica focal, que da lugar al denominado absceso amebiano. Éste se presenta característicamente de manera brusca, en forma de hepatomegalia dolorosa febril. Es importante tener en cuenta que la diarrea, ya sea concomitante o en los días previos, sólo es referida en menos de un tercio de los casos. El análisis de sangre suele mostrar leucocitosis y elevación de fosfatasa alcalina (la ictericia es rara). La ecografía abdominal permite identificar el absceso (puede ser múltiple en 30-50 % de pacientes) y guiar la punción y aspiración del mismo. Ésta da salida a un material viscoso verdoso-marrónáceo, que en menos del 10 % de los casos permite identificar el germen. El diagnóstico es, por tanto, casi siempre serológico (sensibilidad mayor del 95 %).^(106, 118)

Plasmodium: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*. La malaria es una infección causada por cualquiera de estas especies. Afecta a cerca de 2 000 millones de individuos y causa 2 millones de defunciones al año.⁽¹¹⁶⁾

El hepatocito es el lugar de invasión y multiplicación inicial de los esporozoitos inyectados en la circulación sanguínea por la picadura del mosquito. En el hígado se produce la maduración para formar un esquizonte. Cuando éste se rompe, se liberan al torrente sanguíneo los merozoitos que ingresan en los eritrocitos. Las 4 especies de *Plasmodium* difieren en la cantidad de merozoitos liberados y el tiempo de maduración. El grado de lesión hepática varía según la especie que provoque la enfermedad (más grave con el ***P. falciparum***). Pueden aparecer desde una discreta elevación de las aminotransferasas y de bilirrubina no conjugada por hemólisis, sobre todo en pacientes con parasitemia baja, hasta hepatitis aguda, y la hepatitis fulminante es la forma más grave. La ictericia es muy frecuente y suele ser multifactorial. Sin embargo, si es a expensas de la fracción conjugada y se acompaña de una elevación moderada o importante de ALT, ha de hacer sospechar el diagnóstico de hepatitis malárica. En la biopsia hepática es excepcional encontrar el

parásito, por lo que el diagnóstico de confirmación ha de basarse, idealmente, en la observación directa del plasmodio en sangre (gota gruesa), o mediante pruebas serológicas. ^(106, 116, 119)

L. donovani. La leishmaniasis es una zoonosis de distribución mundial que se transmite al hombre (fundamentalmente desde perros y roedores) a través de la picadura del mosquito phlebotomus; tras la infección en el huésped, los promastigotes son fagocitados por los macrófagos en el sistema reticuloendotelial, donde se multiplican. La afectación hepática más relevante se observa en las formas viscerales asociadas a L. donovani. La leishmaniasis visceral, o kala-azar suele presentarse de manera insidiosa, en forma de fiebre remitente prolongada, que en su fase florida se acompaña de una marcada esplenomegalia. Esta última provoca, por hiperesplenismo, una pancitopenia que puede llegar a ser profunda (simulando incluso una leucosis), y que condiciona en gran medida el riesgo de complicaciones (infecciones, hemorragias) y el pronóstico. En el examen de la biopsia hepática pueden identificarse numerosos gérmenes (en las células de Kupffer) y abundantes granulomas. El diagnóstico suele realizarse mediante serología o PCR. ^(106,119)

T. gondii. La toxoplasmosis, en su forma congénita, conduce a una afectación grave del sistema nervioso central, aunque puede aparecer también hepatoesplenomegalia e insuficiencia hepática en casos de parasitación masiva. En adultos puede ser causa de hepatitis granulomatosa que, en casos raros, puede llegar a evolucionar a cirrosis. Afecta, sobre todo, a pacientes inmunodeprimidos, en los que, generalmente, ocurre una reactivación de una infección crónica latente. ^(22, 106, 116)

G. Lamblia. La giardiasis se manifiesta normalmente como una enteritis duodenal. En ocasiones, puede migrar al hígado y, de manera especial, a la vía biliar, donde puede provocar colecistitis y/o colangiopatía crónica. ⁽¹¹⁶⁾

El **T. cruzii** es el agente causal de la enfermedad de Chagas, que puede cursar con gran hepatomegalia.

Helmintos

La afectación hepática en las helmintiasis es especialmente frecuente. La diseminación del parásito hasta el hígado puede ocurrir a través de la vena porta (como en la esquistosomiasis), por vía arterial (*equinococosis*), ascendente por vía biliar (*Clonorchis*, *Ascaris*) o incluso transperitoneal (*Fasciola*). La presencia del parásito en el hígado o la vía biliar suele generar una característica respuesta local hepática (granulomas, activación

fibroblástica con fibrosis, infiltrados eosinofílicos) y sistémica (eosinofilia, aumento de IgE), común a la mayoría de infestaciones. ^(106, 119, 120)

***S. mansoni* y *S. japonicum*.** La esquistosomiasis una de las principales causas de hipertensión portal en el mundo. El contagio ocurre a través del contacto de la piel o de las mucosas con agua o alimentos contaminados con la forma larvaria del parásito. La forma adulta, ya desde el hígado, migra hepatofugalmente por el sistema venoso portal y mesentérico, donde se instala. Desde allí produce una gran cantidad de huevos, que embolizan las vénulas perisinusoidales, o que son excretados en las heces. La enfermedad aguda por esquistosoma se presenta en forma de síndrome febril inespecífico, generalmente autolimitado, en el que puede observarse una hepatitis reactiva leve. En la afectación crónica hepática, se produce una respuesta granulomatosa centrada en el huevo parasitario, que posteriormente conduce a una marcada fibrosis portal y perilobular, alteración morfológica que, tras un periodo de latencia variable (5-15 años), genera un síndrome de hipertensión portal presinusoidal intrahepático. Por todo ello, la principal complicación clínica es la hemorragia por varices esofágicas, en general con mejor tolerancia que en el paciente cirrótico. El hiperesplenismo es casi constante. En fases avanzadas, pueden aparecer ascitis y edemas. La ictericia y la encefalopatía hepática, sin embargo, son infrecuentes. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante observación directa del patógeno en heces o en la biopsia hepática, mediante detección serológica o por PCR. ^(19, 20, 106, 120)

Fasciola hepática. Este parásito es un trematodo con forma de hoja que infesta fundamentalmente el ganado. El hombre actúa como huésped intermediario, al adquirir la cercaria de *Fasciola* mediante la ingestión de berros y otras plantas acuáticas contaminadas. De la pared intestinal, la larva migra a través de la cavidad peritoneal y de la cápsula de Glisson hasta el hígado. Este parásito afecta al hígado mediante dos mecanismos patogénicos distintos, que condicionan dos síndromes diferenciados. En la fase aguda, la migración de la larva a través del parénquima en dirección al árbol biliar produce necrosis hemorrágica y hepatitis. Esta fase se expresa clínicamente en forma de síndrome febril, dolor en hipocondrio derecho, urticaria y hepatoesplenomegalia. El análisis de sangre suele mostrar eosinofilia y elevación moderada de transaminasas. En la fase crónica se producen cambios inflamatorios crónicos en el parénquima y vía biliar, en respuesta a la presencia de la forma adulta del parásito, que infesta el árbol biliar intra- y extrahepático. La ecografía puede mostrar estas formas adultas en la vía biliar; apareciendo en ocasiones abscesos nodulares peribiliares múltiples. El diagnóstico suele ser serológico, ya que la detección del parásito en heces, aunque específica, es poco sensible. ^(20, 116, 120)

C. sinensis. Este tremátodo es endémico en China, Japón y sudeste asiático. El contagio en el hombre se produce mediante la ingestión de pescado crudo. La infección suele manifestarse en forma de dolor epigástrico e hipocondrio derecho, con fiebre, hepatomegalia, eosinofilia y elevación de fosfatasa alcalina. La forma adulta prolifera en el árbol biliar, pudiendo originar complicaciones tales como abscesos y litiasis. En algunos casos puede llegar a evolucionar a cirrosis biliar, y los pacientes infestados tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar un colangiocarcinoma. La infección aguda es silenciosa y las manifestaciones crónicas están dominadas por las complicaciones hepatobiliares similares a la *Fasciola*. El diagnóstico se basa en la detección del parásito en heces. ^(22, 106, 116)

E. granulosus. Los equinococos son cestodos que producen afectación hepática. El huésped principal de este parásito es el perro, y el ganado suele ser el huésped intermediario; de ahí que sea más frecuente en zonas rurales ganaderas. El hombre actúa como huésped accidental, al ingerir los huevos del parásito. El equinococo llega al hígado por vía ascendente biliar. En el parénquima hepático, el parásito da lugar al típico quiste hidatídico de 3 capas. El lóbulo derecho se afecta en un 75 % de los casos y en un tercio de las veces sólo se objetiva un quiste único. La evolución suele ser lenta, y manifestarse entre los 5 y los 30 años de la infestación. Hoy en día, suele ser un hallazgo incidental. ^(21, 106, 120)

Otros helmintos. En la **ascaridiasis**, la migración del parásito al árbol biliar puede dar complicaciones obstructivas. En raras ocasiones también puede invadir estructuras vasculares hepáticas, o el propio parénquima. En la infección por **S. stercoraris** pueden darse fenómenos colestásicos, con hepatomegalia e ictericia obstructiva. La afectación por **T. canis** puede dar lugar al síndrome de la larva migrans visceral, con hepatomegalia, síntomas broncopulmonares, eosinofilia y presencia de la larva de *Toxocara* en la biopsia hepática. ⁽¹¹⁶⁾

Infecciones fúngicas con afectación hepática

El hígado es diana frecuente en las infecciones fúngicas sistémicas. Sin embargo, la expresión clínica de dicha afectación suele quedar en segundo plano respecto a las manifestaciones de la enfermedad en otros órganos (pulmón, sistema nervioso central). Las infecciones fúngicas sistémicas son muy infrecuentes en pacientes inmunocompetentes. Para la diseminación sistémica del hongo, y la producción de daño en los distintos órganos por parte del mismo, es necesaria la presencia de uno o varios factores predisponentes que condicionen una disminución de los mecanismos de defensa endógenos. Por otro lado, cabe destacar que los hongos también pueden producir enfermedad hepática de manera

indirecta, mediante la producción de toxinas hepatotóxicas. El caso paradigmático es el de la aflatoxina, producida por distintas especies de *Aspergillus*. Esta toxina penetra en el organismo a través de la ingestión de alimentos contaminados, y tiene una alta capacidad de producir en el hombre daño hepático (hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma). (19, 21, 106)

C. albicans. La *Candida sp.* es el hongo que más frecuentemente produce afectación hepática. La especie más frecuentemente identificada es **C. albicans**, aunque en los últimos años ha aumentado la importancia relativa en nuestro medio de otras especies presentes con frecuencia en unidades de cuidados intensivos, como **C. glabrata** o **C. parapsilosis**. La *Candida* suele estar presente como microorganismo saprófito en la mucosa oral, digestiva alta o genital de individuos sanos. Por ello, la mayoría de infecciones por *Candida* se dan en estas localizaciones. En determinadas circunstancias, el hongo puede penetrar en el árbol bronquial o en la mucosa digestiva y diseminarse desde allí. La identificación de factores predisponentes para este tipo de infección es esencial para establecer la sospecha diagnóstica como: (20, 106, 121,122)

- ❖ Enfermedades de base del paciente.- Neutropenia, Trasplantes, Leucosis, linfoma, Neoplasias sólidas, Traumatismo grave y Grandes quemados.
- ❖ Procedimientos diagnósticos y terapéuticos.- Catéteres endovasculares, sonda urinaria, Alimentación parenteral, Quimioterapia o radioterapia recientes, Corticoides, Antibióticos de amplio espectro, Ventilación mecánica durante más de 3 días, Cirugía tubo digestivo y Hemodiálisis. (121)

La enfermedad por *Candida* se presenta de manera más tórpida, con afectación hepatoesplénica predominante en relación al desarrollo de lesiones parenquimatosas de carácter granulomatoso con escasos hongos, que tienden a necrosarse, confluir y originar abscesos. Esta forma hepatoesplénica suele manifestarse clínicamente en forma de síndrome febril prolongado inespecífico. (20, 22, 116)

En ocasiones hay hepatoesplenomegalia o episodios de colangitis. Sin embargo, lo más frecuente es que no haya datos clínicos que orienten a una localización hepática del hongo, lo que hace difícil su diagnóstico etiológico. La identificación de factores predisponentes, y la mala respuesta a los antibióticos empíricos, debe despertar la sospecha el origen fúngico. La elevación de fosfatasa alcalina es constante, y puede persistir durante meses. Las pruebas de imagen (ecografía, TC, resonancia) son claves en el diagnóstico, y permiten objetivar múltiples abscesos hepáticos y/o esplénicos de 0.5-2 cm. La afectación concomitante de hígado y bazo (que aparece en más de dos tercios de los casos), así como la apariencia en “rueda dentro de rueda” de los abscesos, deben orientar hacia esta

etiología. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudio de biopsia y/o microbiológico (cultivo, PCR). ^(116, 123)

Otros hongos. En la **histoplasmosis, aspergilosis, blastomicosis y coccidiosis** sistémicas, suele predominar la afectación pulmonar. En todas ellas puede haber daño hepático con granulomas y microabscesos, cuya expresividad clínica queda en segundo plano. ⁽¹⁰⁶⁾

CONCLUSIONES

En este trabajo se elaboró un manual sobre las hepatitis virales y no virales haciendo énfasis en el perfil hepático y las pruebas complementarias, se abordaron las diferencias entre hepatitis aguda y hepatitis crónica, así como los patrones bioquímicos que se presentan en las hepatitis formas aguda y crónica, se incluyó la interpretación de los marcadores virales de los agentes tipo A, tipo B, tipo C, tipo D y tipo E.

Se trata la importancia del ciclo de vida de algunos Helmintos y la manera en que estos llegan al hígado para producir una hepatitis no viral a partir de un criterio clínico, de relación entre necrosis celular contra una colestasis, diagnóstico específico y la severidad de la enfermedad

Todo lo anterior se ve desarrollado a lo largo del trabajo con el objetivo de que se logren aplicar estos conocimientos en la vida laboral con el área afín de parasitología y de los análisis bioquímicos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica. Disponible:
http://www.pkids.org/files/pdf/Spa_phrliv.pdf
- 2) Sistema Digestivo. Disponible:
<https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/98/Sistema%20digestivo.pdf?1358605461>
- 3) Tortora G. J, Derrickson B. (2011). Principios de Anatomía y Fisiología. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- 4) West J. B. Bases fisiológicas de la práctica médica. 12^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1993.
- 5) ANATOMÍA DEL HÍGADO. Disponible:
www.fundapoyarte.org/contenidos/ANATOMIA_DEL_HIGADO%5B1%5D.pdf
- 6) Anatomía y Fisiología Hepática. Disponible:
www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales02.pdf
- 7) Organización del Hígado. Disponible: ocw.um.es/cc.-de-la-salud/citologia-e-histologia.../material.../tema26-higado.pdf
- 8) Vidales R. L. HIGADO <http://bioterapia.com.mx/24%20HIGADO.pdf>
- 9) ANATOMIA CLINICA Disponible:
<http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/proanatomiaclinica.pdf>
- 10) Maximilian, B. L., Krueger, G. R. F. 2006. Anatomía patológica. Editorial Masson. Pág.139.
- 11) Martínez C. M. L. Biología del Hepatocito. Disponible: aeeh.es/wp-content/uploads/2016/12/AEEHpresentacionMLMCH.pdf
- 12) Tema 5. Fisiología Hepática. Disponible: ocw.um.es
- 13) Morfofisiología del Hígado. Disponible:
https://patogfesc.weebly.com/uploads/6/9/4/8/.../morfofisiología_del_hígado_ii.pdf
- 14) Segmentación Hepática: Evaluación Ecográfica. Disponible:
www.webcir.org/revistavirtual/articulos/junio13/argentina/faardit_espanol_a.pdf
- 15) Pró Eduardo A. Anatomía Clínica. Editorial Médica Panamericana. 2012. p.p 591-607
- 16) Ganong, Fisiología Médica. Edit. McGraw-Hill. 23^a ed. 2010. Pp.479-488
- 17) El Hígado. Disponible: www.nature-relax.com/app/download/5783689902/hígado.pdf
- 18) Planas R. Salmerón J. Enfermedades Hepáticas: Consejos prácticos. Publicaciones Permanyer. Barcelona, España. 2007.
- 19) Farreras-Rozman: Medicina Interna, 17^a Edición. Ediciones Harcourt 2000. p.p 239-365
- 20) Harrison: Principios de Medicina Interna, 18^a Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2010. pp.1918-1983
- 21) Stein Jay: Tratado de Medicina Interna. Editorial Interamericana. 2006.
- 22) Bennett Plum Cecil, L., Tratado de Medicina Interna, 20 edición, Editorial Interamericana, México 2009.

- 23) Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Disponible: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHNP.pdf>
- 24) Brandan N. Llanos C. Enzimas. 2008. Disponible: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/enzimas.pdf>
- 25) Enzimología Clínica. Disponible: <http://www4.ujaen.es/~esiles/TEMA%205enzimologia.pdf>
- 26) Fernández D. E., Fernández J. E. Química Clínica: Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Disponible: www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl0811-12c.pdf
- 27) Cortés L., Montoro M. A. Hígado; Datos de laboratorio: Pruebas hepáticas alteradas. Disponible: https://www.aegastro.es/sites/.../48_Datos_laboratorio_Pruebas_hepaticas_alteradas.pdf
- 28) Brandan N. Luponio A. Enzimas para el Diagnóstico Clínico. Disponible: <http://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/FaiUnneAr/Pdf/Diag-Clinico.pdf>
- 29) Gilberto Ángel Mejía, Mauricio Ángel Ramelli. Interpretación clínica del laboratorio. Edit. Médica Panamericana. 7ª Ed. p.p 516-518
- 30) Martín G. M., Molina Z. A. Transaminasas: Valoración y significación clínica. Disponible: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>
- 31) Alarcón-Corredor O. M., Ramírez de Fernández M. Los Mapas Enzimáticos Tisulares y séricos y la utilidad diagnóstica de los cocientes enzimáticos. Una Revisión. Disponible: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/21677/1/articulo3.pdf>
- 32) Chávez L. G., Pedro G. A., López V. C. E., Elizalde B. C. I., Guerrero G. J. Concentraciones séricas de γ -GT como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa. Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim141c.pdf>
- 33) Moreno Borque A., González Moreno L. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. Disponible: scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000100010
- 34) Prieto Valtueño, J. M. Balcells: La Clínica y el Laboratorio. 20ª Ed. Disponible: sabe618093a56776c.jimcontent.com/download/version/.../Balcells.%20La%20Clinica%y%20el%20Laboratorio.pdf
- 35) Shipman K. E., Holt A. D., Gama R. Fosfatasa alcalina elevada en un paciente asintomático, ¿qué hacer? Interpretación de un nivel de fosfatasa alcalina sérica elevada aislado en un paciente asintomático. Disponible: <http://sovemo.org/site/wp-content/uploads/2013/06/Fosfatasa-alcalina.pdf>
- 36) Sánchez Sendín D. y Nogales Aguado P. Pruebas diagnósticas en el paciente con enfermedad hepatobiliar. Disponible: <https://upemedicina.files.wordpress.com/2015/04/pruebas-dx-hepaticas.pdf>
- 37) Perfil Hepático. Disponible: <https:// analisisclinicos.wikispaces.com/file/view/perfil-hepatico.pdf>
- 38) Metabolismo de la Bilirrubina. Disponible: <http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/metabili.pdf>

- 39) Interpretación clínica de las pruebas analíticas y su aplicación en Atención Farmacéutica Disponible: <http://www.ub.edu/farmaciapractica/sites/default/files/interpretacion.pdf>
- 40) Vistín Chávez C. F. La detención oportuna de hiperbilirrubinemia en El diagnóstico de ictericia en recién nacidos Atendidos en el hospital provincial general Docente de riobamba, en el período Junio-Noviembre de 2014. Tesina de Grado. Universidad Nacional de Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. 2015. p.p. 6-19. Disponible: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/1334/1/UNACH-EC-LAB.CLIN-2015-0031.pdf>
- 41) Albumina: Disponible: <https://es.wikipedia.org/wiki/Albúmina>
- 42) Cómo interpretar los resultados de una analítica: Guía básica. Hoja Informativa HCSP Disponible: http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp_factsheets/fs_sp_lab_tests.pdf
- 43) Tiempo de protrombina. Disponible: <http://hepatitis.cl/292/protrombina>
- 44) Stryer, . Bioquímica con Aplicaciones Clínicas. 7a ed. Reverté; México, D. F. 2012.
- 45) Sayol Quadres, M. Fundamentos y Técnicas de Análisis Bioquímico. Química Clínica. Disponible: <https://sayol.files.wordpress.com/2016/01/7-estudio-de-la-funcic3b3n-hepc3a1tica.pdf>
- 46) López Baena J. A. Aclaramiento del verde de indocianina y flujos vasculares hepáticos intraoperatorios. Utilidad en la predicción de la función precoz del injerto hepático cadavérico completo, daño biliar no anastotómico y supervivencia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad De Medicina. Madrid, 2013. P.p -139-172 Disponible: <http://eprints.ucm.es/23531/1/T34917.pdf>
- 47) Protocolos de Diagnóstico Serológico Clínico - Núm. 1. Disponible: <http://coli.usal.es/web/abydl/biblioteca/bibelectro.alu/documentos/protocolos3/diagmicro/Serologia.html>
- 48) Jura W. Métodos de Diagnóstico y Tratamiento Viral General. Marzo 2018. Disponible: <https://updoc.tips/download/free-pdf-ebook-metodos-de-diagnostico-y-tratamiento-viral-general>
- 49) R. Alonso, A. Aguilera. J. Córdoba. A. Fuertes. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas: Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014;50. Disponible: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf>
- 50) R. Alonso, A. Aguilera. J. Córdoba. A. Fuertes. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33(9):e53–e62. Disponible: www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf
- 51) Diagnóstico Microbiológico. Disponible: ecaths1.s3.amazonaws.com/.../1146219109.diagnostico%20microbiologico.pdf
- 52) Las pruebas de diagnóstico molecular. Disponible: http://www.progenie-molecular.com/ArticuloRevision_AEEHC_062007.pdf
- 53) Carbajal G., Oubiña J. R. Virología Médica. Corpus Editorial. 4ª Ed. El Rosario Argentina. 2014. Disponible: https://catedrabiologiamolecularusal.files.wordpress.com/2017/08/virologia-medica-4a-edicion_carballal_booksmedicos-org.pdf

- 54) Monografía: **Hepatitis viral**. Rev Fac Med UNAM Vol.43 No.3 Mayo-Junio, 2000.
<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no43-3/RFM43306.pdf>
- 55) Evolución en Poblaciones Experimentales de Virus de RNA. Disponible:
http://biotechvana.uv.es/sesbenew/sites/sesbe.org/files/recursos-sesbe/evol_virus.pdf
- 56) N. Cordeiro, R. Taroco, H. Chiparelli. Virus de las hepatitis
Disponible: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/hepatitis.pdf>
- 57) Vázquez Campuzano R. Hepatitis Virales. Dpto. de Microbiología y parasitología: Recursos en Virología. UNAM. Disponible:
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/hepatitis.html>
- 58) Nainan OV, Xia GV, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: A molecular approach. Clin Microbiol Rev. 2006;19:63–79. (4)
- 59) Herrero Uribe L. El Virus De La Hepatitis A. Disponible:
<http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v8n3/art8.pdf>
- 60) Estudio Epidimiológico de Hepatitis A. Tesis. Disponible:
<http://dSPACE.unach.edu.ec/bitstream/51000/45/1/TESIS%201%203.pdf>
- 61) Bruguera. M., Fornsa X. Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quién puede protegerse?. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:443-7. Disponible:
<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-epidemiologia-actual-las-hepatitis-virales-13066849>
- 62) Delgado Iribarren A. Epidemiología y diagnóstico del virus de la hepatitis B en familiares de individuos HBsAG positivo: Distribución Intrafamiliar de subtipos virales. Tesis Doctoral. Disponible: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/1/D1026301.pdf>
- 63) Sánchez Sendín D., Nogales Aguado P. Interpretación de la serología en las hepatitis virales Disponible: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1722/39/00390045_LR.pdf
- 64) Herrerías Gutiérrez J. M., Díaz Belmont A., Jiménez Sáenz M. Tratado de Hepatología Education. Universidad de Sevilla. España. 1996. P.p. 323-386. Disponible:
<https://books.google.com.mx/books?isbn=8447203336>
- 65) Rojo Contreras J. T. Manifestaciones clínicas reumáticas y marcadores de autoinmunidad en pacientes con infección por virus de hepatitis C. Tesis Maestría. Universidad de Colima. Fac. de Medicina. México. 2009. Disponible:
http://digeset.ucol.mx/tesis_posgrado/Pdf/ROJO_CONTRERAS_JOAQUIN_TRINIDAD.pdf
- 66) Lérica J. B., O'Valle A. V., Sánchez M. D. Tratamiento y alternativas de la hepatitis C. Universidad Complutense. Fac. de Farmacia. Trabajo Fin de Grado. España. 2016. Disponible:
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DIEGO%20SANCHEZ%20MORENO.pdf>
- 67) Restrepo Gutiérrez J. C., Toro Montoya A. I. Hepatitis C. La Clínica y el Laboratorio. Universidad de Antioquia, Edimeco. Medicina & Laboratorio 2011; 17: 411-428. Disponible:
<http://132.248.9.34/hevila/Medicinalaboratorio/2011/vol17/no9-10/2.pdf>
- 68) Álvarez Navascués C. Hepatitis D, ¿una enfermedad en extinción? GH Continuada. Enero-Febrero 2010. Vol. 9 N.º 1. Disponible: www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-pdf-S1578155...
- 69) Hepatitis Virales. Disponible:
www.fmed.uba.ar/depto/microbiologia/catedra2/9_hepatitis_virales.pdf

- 70) Rodríguez Frías F., Jardi R., Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm. Infecc. Microbiol Clin.* 2012;30(10):624–634. Disponible: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000800013
- 71) Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012 y Manuales para la Vigilancia Epidemiológica. Disponible: <https://www.gob.mx/salud/documentos/manuales-para-la-vigilancia-epidemiologica-102563>
- 72) Castell J. V., Miñana M. I. Hepatitis inducida por tóxicos. *GH Continuada.* Septiembre- Octubre 2003. Vol. 2 No. 5 (16). Disponible: https://www.uv.es/jcastell/Hepatitis_por_%20toxicos.pdf
- 73) Valeria Risso M. Hepatotoxicidad: Enfoque Clínico Toxicológico. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. 2008. Disponible: www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162n.pdf
- 74) Pessayre D., Larrey D. Lesiones hepáticas inducidas por fármacos. *Tratado de Hepatología Clínica, Tomo II, Masson-Salvat Medicina.* 1993; 17: 1015-47.
- 75) Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev. Clín. Med. Fam.* 2010; 3 (3): 177-191. Disponible: <http://www.revclinmedfam.com/PDFs/006f52e9102a8d3be2fe5614f42ba989.pdf>
- 76) Castell J. V., Gómez Lechón M. J. Fármacos y hepatotoxicidad: Mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos. *Monografías de la Real Academia de Farmacia Madrid, vol. IV, 1997; p. 45-68.*
- 77) Gallego Gómez P., Azcoaga Lorenzo A., García Fernández M.L. Hepatotoxicidad por fármacos. *Jano* 7-13. Enero 2005. Vol. LXVIII N.º 1.546. Disponible: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/68/1546/29/1v68n1546a13070329pdf001.pdf>
- 78) Morales M. L., Vélez L. N., Muñoz M. O. Hepatotoxicidad: Patrón colestásico inducido por fármacos. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología.* 2016. Disponible: www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/v31n1a06.pdf
- 79) Orts Costa J. A., Zúñiga Cabrera A., Alarcón Torres I. Hepatitis Autoinmune. *An. Med. Interna (Madrid).* Vol. 21, N.º 7, 2004. Pp. 340-354. Disponible: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n7/revision.pdf>
- 80) Morillas R. M., Planas R. Hepatitis autoinmune. Disponible: www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas.../51_Hepatitis_autoinmune.pdf
- 81) Krawitt E. L. Autoimmune hepatitis. *N Engl J. Med.* 2006;354:54-66.
- 82) Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune. *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-701-13.* Disponible: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-701-HEPATITIS_AUTOINMUNE/IMSS-701-13-GRR-HepatitisAutoinmune.pdf
- 83) Galicia Poblet G., López Manzanares M. J. *Protocolos Diagnóstico- Terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2010.* SEGHP-AEP. Hepatitis Autoinmune: 211-220.
- 84) Prieto Ortiz J. E., Preciado J., Huertas Pacheco S. Hepatitis autoinmune: Revisión de tema. *Rev. Colombiana Gastroenterología / 27 (4) 2012.* Disponible: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v27n4/v27n4a07.pdf>

- 85) Ciocca M., Bastianelli C., Nacif P., Porta G., Ramírez F., Ríos G., Romero J., Rumbo C. REVISIÓN: Hepatitis autoinmune en la infancia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46:237-245. Disponible: <http://actagastro.org/hepatitis-autoinmune-en-la-infancia-grupo-de-trabajo-de-la-sociedad-latinoamericana-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-pediatrica-slaghnp/>
- 86) Véliz M. A. Roque R. R. Las Enfermedades Metabólicas del Hígado. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2016; 50 (4): 583-608. Disponible: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v50n4/v50n4a07.pdf>
- 87) Díaz Fernández C, Jara Vega P. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ed Ergón S. A. Madrid. 2006; 26: 329-34.
- 88) Martínez-Pardo M. Coma en errores congénitos del metabolismo. *Pediatría. Diagnóstico y Tratamiento*. Eds. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 143-155.
- 89) Campos Y., Pineda M., García Silva M. T., Montoya J., Antoni L. A. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Eds. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. © Mead-Johnson and Bristol Myers Squibb S.A Company. 2006; 13: 355-432
- 90) Vidal R., Blanco I., Casas F., Jardí R., Miravittles M. y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol*. 2006; 42: 645-59.
- 91) Hernández Pérez J. M., Blanco I. Primer estudio argentino del déficit de alfa-1-antitripsina en muestras de sangre seca de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch. Bronconeumol*. 2015. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres>.
- 92) Hernández G. M., Quintero E. Enfermedades Metabólicas del Hígado. Disponible: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/57_Enfermedades_metabolicas_del_higado.pdf
- 93) Menga G., Miravittles M., Blanco I, Echazarreta A. L., Rossi S. E., Sorroche P. B., et al. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Rev Am Med Respir* 2014; 1: 28-46.
- 94) López Hernández M. A., Serrano Rufino M. Enfermedad de Wilson: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medicina Interna Mexicana* 2007; 23 (5): 458-63.
- 95) Villamil F. Enfermedad de Wilson: Lo importante es tenerla siempre presente. Disponible: http://fundieh.org.ar/?post_type=amigos&p=1001. F FUNDIEH
- 96) Ochoa Palominos A., Ibáñez Samaniego L., Vega Catalina Rodríguez M., Pajares Díaz J., Clemente Ricote G. Enfermedad de Wilson: Espectro clínico de la enfermedad hepática. *Gastroenterología Hepatológica* 2013; 36 (2): 86-91.
- 97) Pérez-Aguilar F. Enfermedad de Wilson: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Gastroenterología Hepatológica* 2003; 26: 42-51.
- 98) Jara Vega P., Hierro Llanillo L. La enfermedad de Wilson: Formas de presentación en la infancia. *Gastroenterología Hepatológica* 2006; 29: 560-7.
- 99) De Castro S. *Manual de patología general*. Elsevier Health Sciences (7a ed.). p.p 530-538. Disponible: <https://books.google.com.mx/books?isbn=8445822160>

- 100) Campos Franco J., Domínguez Santalla M^a J., Tomé Martínez De Rituerto S., Otero Antón E., González Quintela A. Enfermedad de Wilson de manifestación tardía. An. Med. Interna (Madrid) Vol. 20, N.º 8, pp. 416-418, 2003. Disponible: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v20n8/notacli3.pdf>
- 101) Fernández Rañada J. M., Gil Fernández J. J., Blas López C. Hemocromatosis. Inst. de España. Real Academia Nacional de Farmacia. (2006). Monografía XX: Enfermedades Metabólicas. 223-244. Disponible: <https://analesranf.com/index.php/mono/article/download/582/887>
- 102) Véliz M. A. Depósito Hepático de Hierro en Pacientes con Enfermedades Crónicas del Hígado. 1ª ed. Tucumán. Ediciones de la Universidad Nacional de Tucumán; 2013.
- 103) Pérez-Aguilar F, (2002), Hemocromatosis hereditaria: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas, Med Clin, 118 (3), 103-110.
- 104) Drelichman G, Rabinovich O, Riveros D, Watman N. Guías Prácticas para Diagnóstico y Tratamiento de la Sobrecarga de Hierro en Talasemia Mayor, Anemias Relacionadas y Síndromes Mielodisplásicos. Sociedad Argentina de Hematología, 2010.
- 105) Ballesteros J. A., Orfila J., Pórtela D., Payeras A., Rubert C. Revisión: Diagnóstico diferencial de las hepatitis agudas. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6361347.pdf>
- 106) Augustin S., Guardia J. Infecciones sistémicas que pueden afectar al hígado: virus, bacterias, hongos y parásitos (incluyendo abscesos hepáticos). Disponible: <http://holisticdreams.info/index.php?p=/discussion/37/infecciones-siste%CC%81micas-que-pueden-afectar-al-hi%CC%81gado>
- 107) Larreal Espina Y. L., Andrade Zambrano, E. L., Cuevas Ruiz Y. E., Mendoza Rico A. S., Montiel Aguilar M. del V., Levy Guiffrida A. C., Valero Cedeño N. J. Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda. Acta bioquím. clín. Latinoam. vol.46 no.1 La Plata ene/mar. 2012. Disponible: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572012000100006
- 108) Barreales M., Pérez-Carreras M. Infección por el virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica. An. Med. Interna (Madrid 2006). Vol. 23, N.º 10, Pp. 483-486. Disponible: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v23n10/nota1.pdf>
- 109) Méndez-Sánchez N, Uribe M. Infectious mononucleosis hepatitis: a case-report. Ann Hepatol 2004; 3: 75-76.
- 110) Peinador M., Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Junio de 2014. Disponible: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento_cmv.pdf
- 111) Haddad L, Orozco F. Caso Clínico: Hepatitis fulminante por virus herpes simplex tipo 1. Disponible: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/11016_PAG%2099-101_HI%203-6%20Haddad.pdf
- 112) Ulloa Arias B., González de la Paz J. E., Álvarez Guerra O., Castellanos Carmenatte T. Infecciones Hepatobiliares y Nuevas Especies Helicobacter. Ciencia en su PC, núm. 4, 2008, pp. 87-95. Santiago de Cuba. Disponible: <http://www.redalyc.org/pdf/1813/181317818007.pdf>
- 113) Diago Madrid M. y Huguet Malavés J.M. ENFERMEDADES HEPÁTICAS INFECCIOSAS. Infecciones bacterianas y sistémicas. GH continuada. Septiembre-octubre 2006. Vol. 5 No. 5.

- pp. 218-221. Disponible: www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-pdf-70000353...
- 114) Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica. 18ª. Edición. Editorial el manual moderno. 2005. PP. 786
 - 115) Ausina Ruiz V., Moreno Guillén S. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Edit. Médica Panamericana. Madrid, España. 2005. Disponible: <https://books.google.com.mx/books?isbn=8479039213>
 - 116) Chung R. T., Friedman LS. Abscesos y enfermedades hepáticas bacterianas, parasitarias, micóticas y granulomatosas. 2002. Disponible: www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-pdf-70000351...
 - 117) Monte Alicia D. Leptospirosis. Instituto de Higiene. Universidad de la República de Uruguay. Facultad de Medicina. Depto. De bacteriología y Virología. 2003. Dirección : <http://www.higiene.edu.uy/leptos.htm>
 - 118) Salles J. M., Salles M. J., Moraes L. A., Silva M. C. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:893-901.
 - 119) Cañavate C., Cuadros J., Martínez Ruiz R., Martín-Rabadán P. El laboratorio de microbiología ante las enfermedades parasitarias importadas. SEIM. Procedimientos en Microbiología Clínica. Disponible: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia35.pdf>
 - 120) Infecciones por parásitos. Disponible: <http://diarium.usal.es/lcal/files/2012/11/infecciones-por-par%C3%A1sitos.pdf>
 - 121) Celi A. P., Riera F., Thompson L. Manual Práctico: Manual de infecciones fúngicas sistémicas. Disponible: <http://www.apinfectologia.com/wp-content/archivos/manual-infecciones-fungicas-sistemicas.pdf>
 - 122) González A., Tobón A. M. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. *Infect. Oct./Dec. 2006; 10(4): 279-288.* Disponible: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000400011
 - 123) Canteros C. E., Davel G. O., Tiraboschi I. N., Córdoba S. El Laboratorio y el Diagnóstico de las Micosis Sistémicas. Disponible: <http://www.anlis.gov.ar/inei/micologia/wp-content/uploads/2016/05/guia%C2%ADa-Curso-teorico-practico-micosis-sistemicas.pdf>