

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO E INTERPRETACIÓN

M. en C . Javier Alejandro Buendía J.
M en C. Graciela Castañeda Aceves
M en C Guadalupe Mondragón
Olvera



DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA

Proceso diagnóstico

Historia clínica

Examen físico

Pruebas de laboratorio

Técnicas de diagnóstico por imagen:

Radiografía.

Ecografía.

Angiografía.

Biopsia hepática.

SIGNOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA

- **Signos relativamente específicos:**

- Microhepatopatía
- Hepatomegalia
- Ictericia
- Ascitis
- Encefalopatía hepática

- **Signos inespecíficos:**

- Tendencia hemorrágica
- Depresión
- Disminución del apetito
- Pérdida de peso
- Anorexia
- Vómitos
- Diarrea
- Heces grises (acólicas)

SIGNOS RELACIONADOS CON:

Microhepatopatía

Comunicación porto sistémica

Fibrosis hepática

Cirrosis en perros

Disminución de la perfusión

Colestasis

Heces voluminosas y claras

Esteatorrea

Ictericia

Hemorragias x vit K



Hepatomegalia

Hepatopatía por esteroides

Infiltración grasa

Congestión biliar y cardiovascular

Inflamaciones

Neoplasias

Hiperplasia nodular

Anemias graves

Amiloidosis

Enfermedad por almacén de glucógeno

Quistes, abscesos y hematomas

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Se deben tomar en cuenta varias consideraciones para la selección de las pruebas a utilizar como:

- Historia clínica y sinología compatible
- Tener una orientación de lo que se pretende diagnosticar
- Ninguna prueba es estándar
- Hay que combinarlas y así confrontar los resultados para poder hacer una mejor interpretación.
- Conocer la sensibilidad y especificidad de la prueba

FINALIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

- Identificar y caracterizar cualquier disfunción hepática.
- Identificar las posibles causas primarias de una enfermedad hepática secundaria.
- Diferenciar entre las posibles causas de ictericia.
- Evaluar los riesgos anestésicos.
- Identificar las causas de las anemias de origen desconocido.
- Valorar el pronóstico.
- Valorar la respuesta a los xenobioticos.
- Controlar la respuesta al tratamiento.

VALORACIÓN DEL ESTADO DEL HÍGADO

- Pruebas de laboratorio disponibles para la valoración del estado hepático, que pueden dividirse en cuatro clases:
 - Pruebas generales
 - Pruebas de función hepática. (Pruebas de metabolismo)
 - Marcadores de daño hepático. (Pruebas estructurales)
 - Índices de pronóstico. (Pruebas de transporte y tolerancia)

PRUEBAS GENERALES

- Biometría Hemática
Glóbulos blancos
Anemia leve a moderada
Leucograma de inflamación
- Pruebas de Coagulación
Hemorragias
Trombocitopenia moderada
Alteradas (excepto VIII)
Deficiencia vitamina K (II VII IX X)
- EGO
Ictericia (BC – bilirrubinuria-)
Urobilinógeno aumentado
Cristales de urato (metabolismo ac urico alterado, hiperamonemia)
GE baja (polidipsia, poliuria)

PRUEBAS DE COAGULACIÓN

- Los problemas de coagulopatias son frecuentes en casos de insuficiencias hepáticas agudas
- El tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de protrombina se ven incrementados pero la ultima prueba es de utilidad practica por que evalúa los 4 factores de la coagulación dependientes de vitamina K.
- Los resultados anormales pueden verse afectados por colestasis, insuficiencia hepática severa o por una deficiente síntesis de vit. K

Resultados de BH que sugieren daño hepático

Pruebas generales

Hallazgo de laboratorio	Lesión hepática sugerida	Patogenia
Acantocitos	Hemangiosarcoma defecto en el metabolismo de lípidos	Trauma vascular Alteración en la composición de lípidos de membrana
Codocitos	↓ de la masa funcional	Alteración en la composición de lípidos de membrana
Microcitosis	↓ de la masa funcional	Probable ↓ en la producción de transferrina

Resultados del Urianálisis, Pbas. de coagulación, Excremento y Fluido peritoneal que sugieren daño hepático

Pruebas generales

Hallazgo de laboratorio	Lesión hepática sugerida	Patogenia
Cristales de Biurato de amonio	↓ de la masa funcional	Inadecuada fijación de NH_4 en urea y ↓ en la conversión del Ac. Úrico a alantoína
Cristales de Urato	↓ de la masa funcional	↓ en la conversión del Ac. Úrico a alantoínas
Bilirubinuria	Colestasis ↓ en el transporte de B. conjugada	Inadecuada excreción biliar de bilirrubina
Hipostenuria o isostenuria	↓ de la masa funcional	↓ la tonicidad medular debido a la ↓ de urea y al ↑ de NH_4
TTPA y TP	Colestasis ↓ de la masa funcional	↓ de los factores de coagulación de la vitamina K dependientes ↓ en la eliminación de factores inhibidores de la coagulación
Esteatorrea	Colestasis	Deficiente digestión de lípidos
Trasudado	Cirrosis ↓ de la masa funcional	↓ en la presión oncótica vascular Hipertensión portal

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA (PRUEBAS DE METABOLISMO)

METABOLISMO PROTEICO

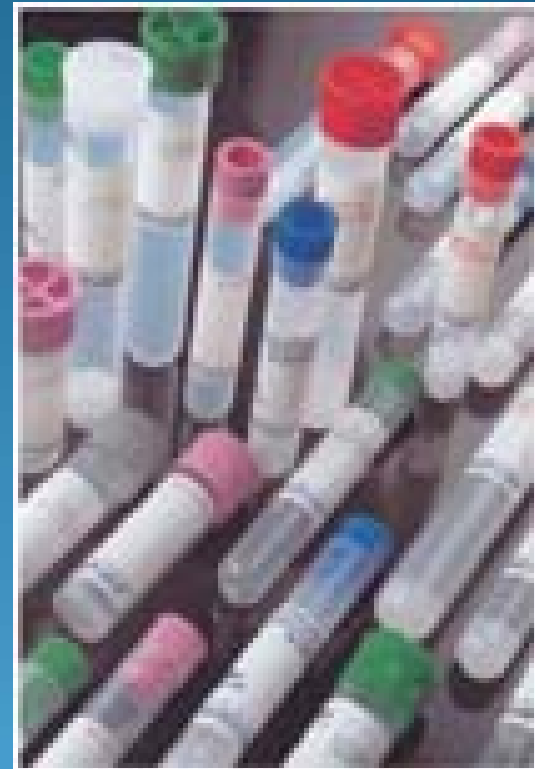
- * Proteínas totales séricas
- * Albúmina y globulinas
- * Aminoácidos libres

METABOLISMO DE LÍPIDOS

- * Colesterol total
- * Colesterol esterificado

METABOLISMO DE CHOS

- * Glucosa
- * Pruebas de tolerancia a la glucosa (ver en Páncreas endócrino)



PRUEBAS DE METABOLISMO

- **PROTEINAS TOTALES.**

Los niveles totales en raras ocasiones tienen valor diagnóstico en las hepatopatías ya que estos pueden variar mucho. En las insuficiencias crónicas generalmente baja la albúmina y aumentan las globulinas. Solo cuantifican estas

- **ALBUMINA Y GLOBULINAS**

La disminución de la albúmina se observa en enfermedades crónicas difusas como la cirrosis.

El incremento en las globulinas se observa en enfermedad hepática aguda y crónica 2,3.

AMINOACIDOS LIBRES

- La determinación de estos esta indicada en pacientes con insuficiencia hepática crónica por que genera cambios en la composición total de los aminoácidos libres
- Son importantes los aminoácidos que son depurados en el hígado (aminoácidos aromáticos) y los inducidos por la insulina son utilizados por el músculo para ganar energía (aminoácidos de cadena ramificada)
- Estos junto con el amoniaco participan en el coma hepático

COLESTEROL TOTAL

- El hígado participa en la síntesis esterificación y excreción del colesterol
- Pero para determinar la funcionalidad hepática se debe cuantificar el colesterol esterificado y el colesterol total
- Esto se hace para poder determinar la disminución de la relación (CE/CT) ya que la esterificación se encuentra muy deprimida en casos de insuficiencia

COLESTEROL ESTERIFICADO

- Proporción de colesterol esterificado: Normalmente la colestina esterificada constituye el 50-70% de la total y esta proporción se mantiene constante cualquiera que sea la cifra absoluta de la colisterinemia. Si existe insuficiencia hepática, la proporción de los ésteres de colesterinemia respecto de la total decrece progresivamente (“caída de los ésteres”) a medida que se agrava la insuficiencia.
- En la ictericia obstructiva, el descenso de los ésteres señala la afectación secundaria del parénquima hepático.⁷

GLUCOSA

- Las determinaciones de la glucosa y la tolerancia a esta se pueden utilizar ya que el hígado participa en el control de la glicemia solo que son bastante inespecíficas
- Se puede aumentar la especificidad si se utiliza galactosa ya que esta solo la remueve el hígado en cantidades significativas

Resultados de Química sanguínea que sugieren daño hepático

Pruebas de función Hepática

↓ Urea	↓ de la masa funcional	↓ en la produc. de urea
Hiperamonemia	↓ de la masa funcional Comunicaciones portosistémica	Inadecuada fijación de NH_4 en urea
Hiperbilirrubinemia	Colestasis, ↓ en el transporte de Bc	Inadecuada excreción biliar de bilirrubina
Hiperglicemia	Cirrosis, Hepatopatía	Hiperglucagonemia ↑ gluconeogenesis
Hiperuricemia	↓ de la masa funcional	↓ en la conversión del Ac. Úrico a alantoina
Hipoalbuminemia, Hipocolesterolemia, Hipofibrinogenemia, Hipoglicemia, Hipoproteinemia.	↓ de la masa funcional	↓ en la síntesis

MARCADORES DE DAÑO HEPÁTICO (PRUEBAS ESTRUCTURALES)

- Las enzimas hepáticas cuya actividad puede determinarse en el suero pueden clasificarse en dos tipos principales:
 - **Enzimas hepatocelulares** liberadas a causa de un daño hepático (marcadores de permeabilidad).
 - **Enzimas biliares** cuya síntesis está inducida por ciertos fármacos y por la retención de bilis (marcadores de colestasis).

EVALUACIÓN DIAGNOSTICA DE DAÑO HEPÁTICO

ENZIMAS HEPATOCELULARES:

- * Alaninaminotransferasa (ALT antes TGP)
- * Aspartatoaminotransferasa (AST antes TGO)
- * Arginasa
- * Glutamato deshidrogenasa (GDH o GLDH)
- * Lactato deshidrogenasa (LDH)
- * Sorbitol deshidrogenasa (SDH)
- * Ornitil-carbamiltransferasa (OCT)

MEMBRANE

cellule de Ito

CYTOPLASMIC

cellules endothéliales

ALP

ALT, AST, LD

GGT

cellule de
Küpffer

lumière du capillaire

espace de
Disse

fibres de
réticuline

microvillosités

mitochondrie

appareil de Golgi

canalicule
biliaire

réticulum
endoplasmique

zone de
fonction

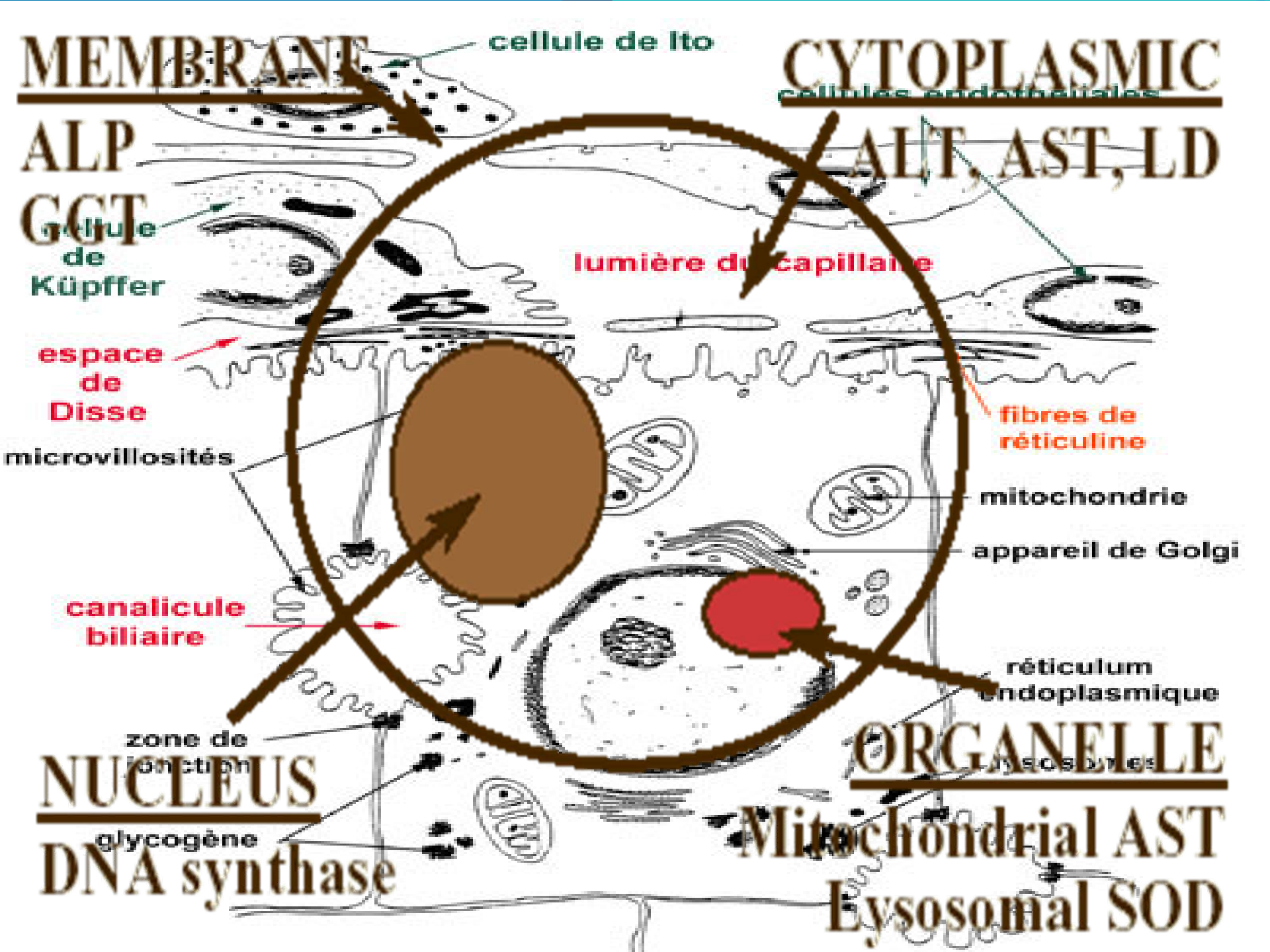
NUCLEUS

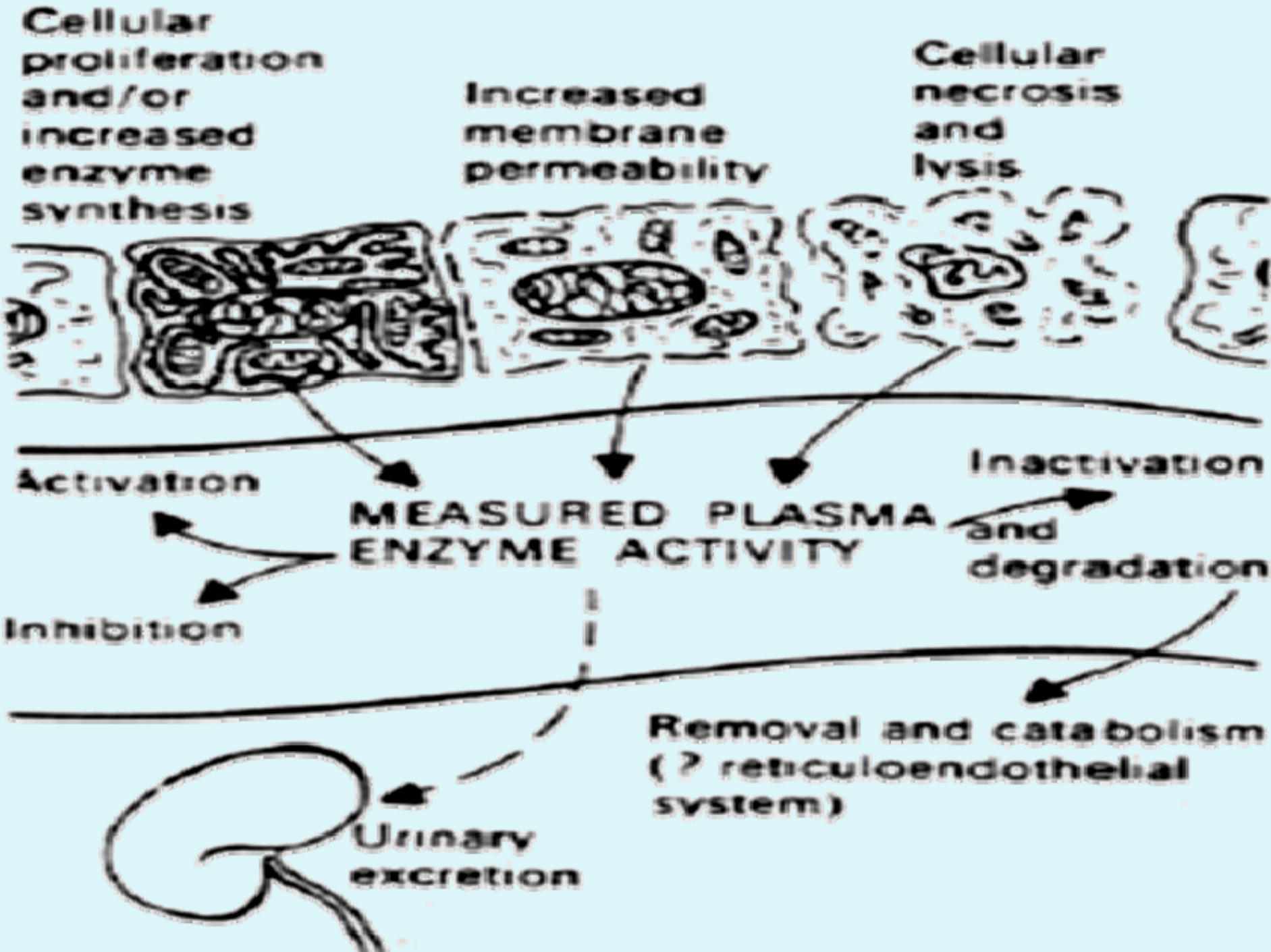
ORGANELLE

glycogène
DNA synthase

Mitochondrial AST

Lysosomal SOD



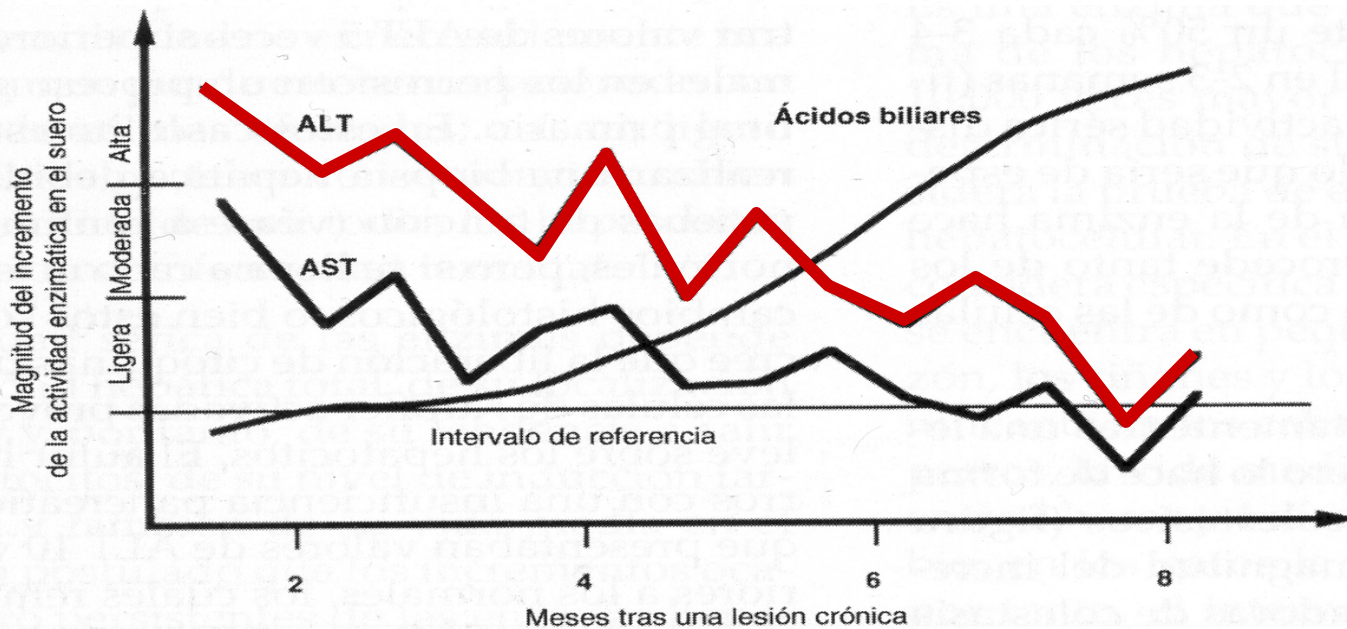
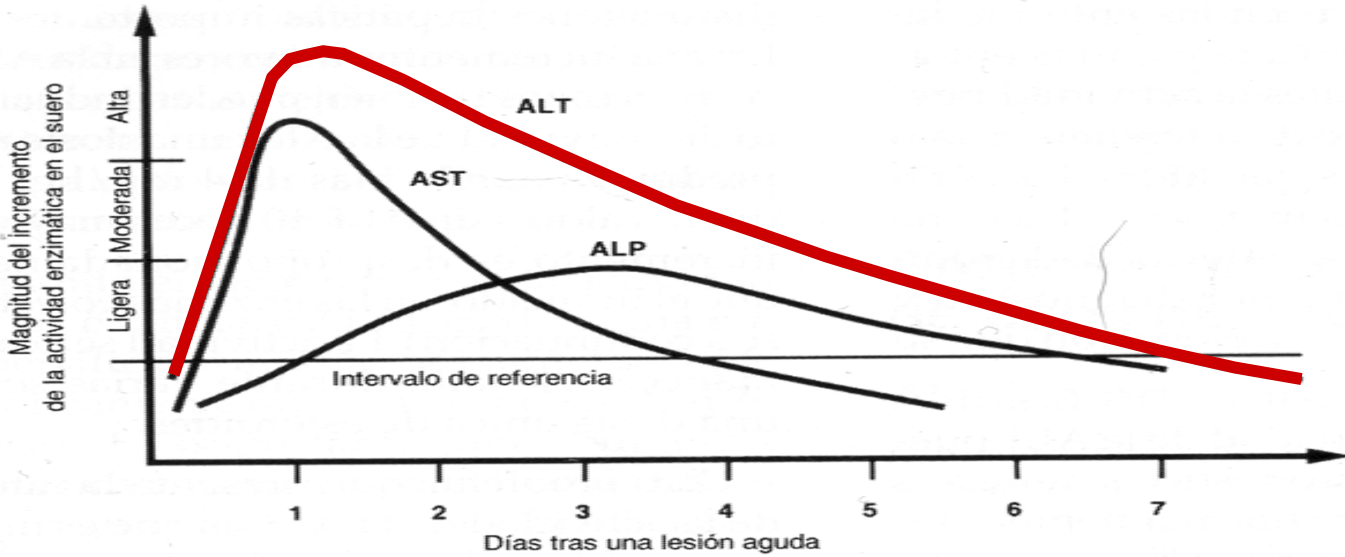


ENZIMAS HEPATOCELULARES:

• ALT

- Enzima de elección para daño hepatocelular.
- Específica en caninos felinos y primates.
- Presente también en ↓ cantidad en corazón, riñón y músculo.
- Insignificante en caballos y los rumiantes.
- Su elevación se da por escape y es proporcional al número de hepatocitos dañados, su vida media es de 3 a 5 horas
- Su actividad ↑ rápidamente en necrosis, inflamación y regeneración o por alteración de la permeabilidad de la membrana celular (derrame) y/o por la alteración del metabolismo celular; o inducción medicamentosa (glucocorticoides, barbitúricos, acetaminofén, tetraciclinas, sulfonamidas).
- Presente en ↓ cantidad en estasis biliar debido al daño 2º a hepatocitos
- En gatos la colangio-hepatitis causa un incremento moderado en la concentración plasmática.
- También se aprecian incrementos en su actividad en neoplasias.

Niveles enzimáticos

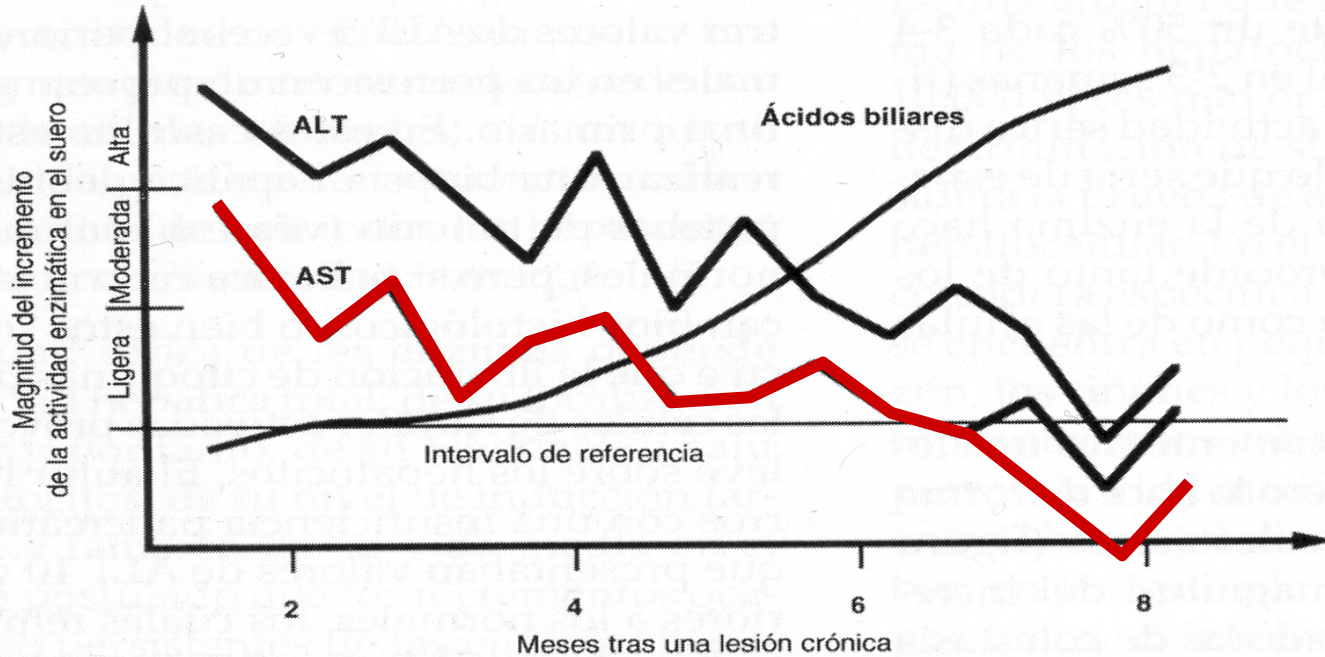
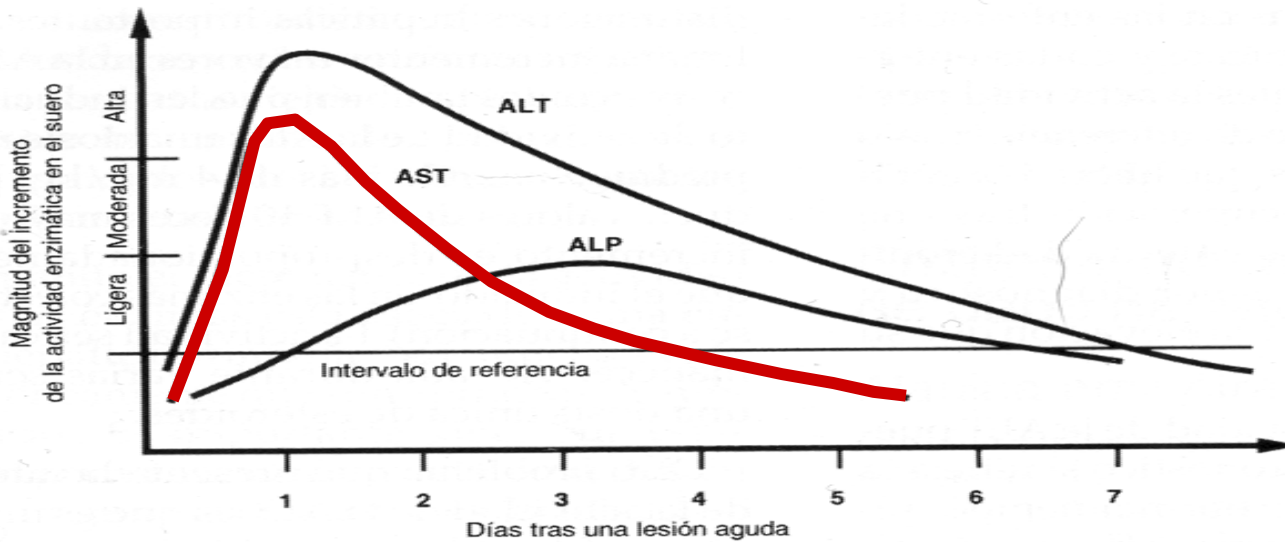


ENZIMAS HEPATOCELULARES:

- **AST**

- Enzima presente en citoplasma y mitocondrias.
- El incremento en su actividad es más influida por la necrosis celular (escape), vida media 5 horas.
- Presente también en # importantes en músculo cardíaco y esquelético, eritrocitos, cerebro y riñón.
- Aumenta de forma paralela a la ALT
- Su liberación se produce con retraso, respecto a la de la ALT.
- Su vida media es más corta que la de la ALT, por lo que su presencia indica lesiones más profundas o persistente que si sólo aparece elevada la ALT.
- Su presencia puede ser un indicador más específico de una lesión hepática importante a diferencia de la ALT.
- Su aumento sérico ligero se da en casos de inflamación o inducción microsomal enzimática y un severo aumento se da en casos de necrosis hepatocelular y por inducción medicamentosa.

Niveles enzimáticos



ENZIMAS HEPATOCELULARES:

- **Arginasa.**
 - Específica de hígado localizada en mitocondrias y de distribución uniforme en el lobulillo.
 - Elevación x escape, y liberación cesa durante la recuperación.
 - Los valores persistentemente elevados conllevan un peor pronóstico (necrosis hepática e inducción medicamentosa severa).
- **Glutamato deshidrogenasa.**
 - Alta [] en hígado y menor en músculo estriado, cardiaco y riñones.
 - Marcador enzimático de elección para la necrosis hepatocelular en rumiantes.
 - Distribución centrolobulillar y localizada en mitocondrias, su liberación indica necrosis hepatocelular.
- **Lactato deshidrogenasa.**
 - De valor muy limitado por tener 5 isoenzimas (corazón, músculos y otros tejidos).
- **Sorbitol deshidrogenasa y Ornitil-carbamiltransferasa.**
 - Específicas de hígado y de distribución centrolobulillar.
 - Aunque no han demostrado ser ventajosas respecto la ALT. La SDH no es estable en el suero y debe determinarse antes de pasadas unas pocas horas (vida media 2 horas).
 - Elevación por escape en casos de necrosis.

ENZIMAS BILIARES

- **Inducidas o secretadas por los hepatocitos.**
 - **Fosfatasa alcalina. (ALP o AP)**
 - **Gama Glutamil Traspeptidasa (GGT)**

ENZIMAS BILIARES

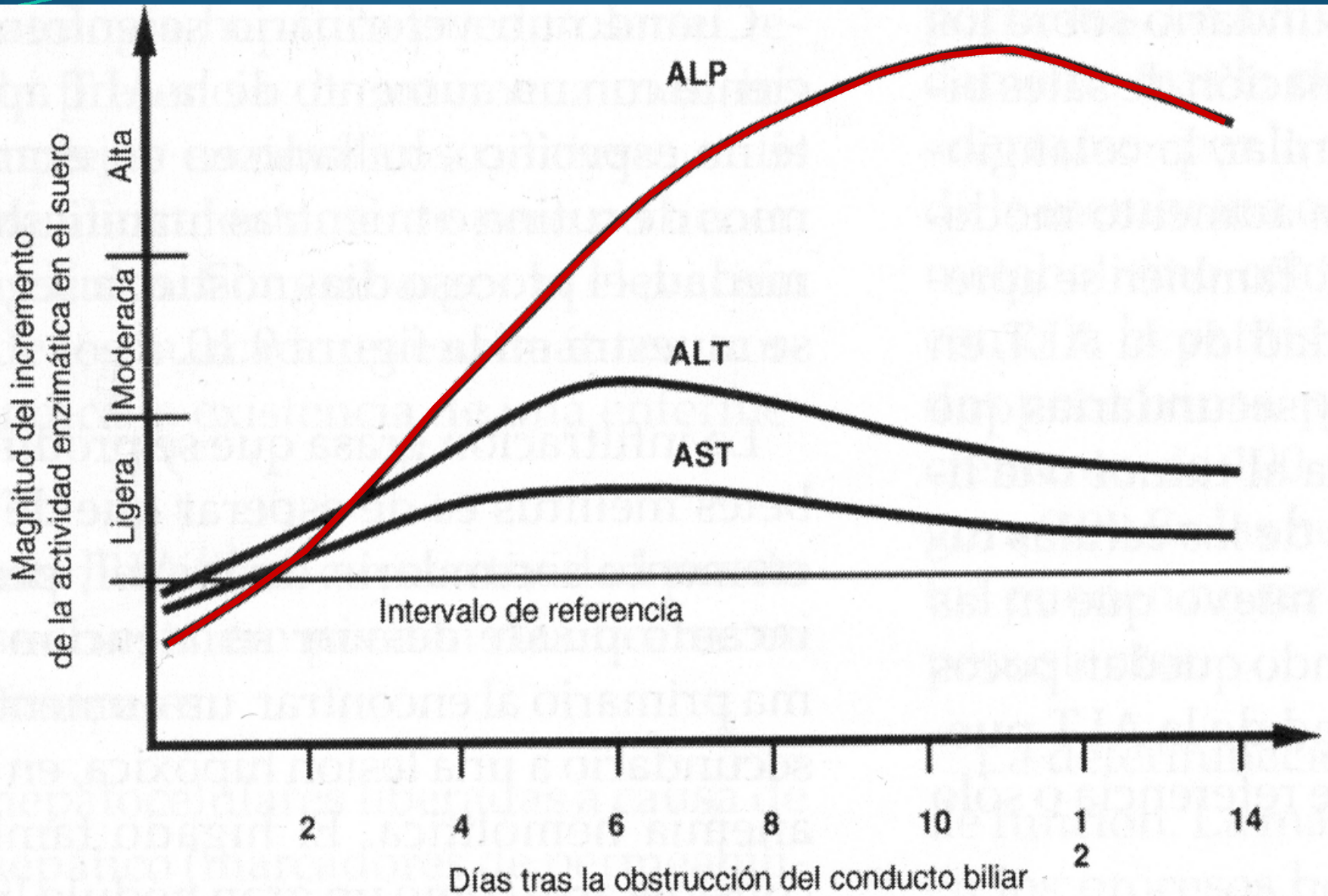
- **Fosfatasa alcalina**

- Localizada en las membranas microsomales y en las que forman los canalículos biliares de los hepatocitos
- Secretada normalmente en bilis y liberada en sangre en respuesta a colestasis y a la inducción farmacológica (glucocorticoides, fenobarbital, ketoconazol).
- Inducida por esteroides solo en perros
(corticosteroíd-induced ALP CIALP o SIALP)
- Su liberación es retardada con respecto a la ALT debido a que debe inducirse la síntesis.
- Suele ser la enzima que tarda más en disminuir tras una lesión aguda
- La síntesis permanece elevada hasta después de haberse resuelto el proceso
- Su valor como indicador de colestasis es limitado por la existencia de diversas isoenzimas, en especial en los perros (mucosa intestinal, riñones, placenta, hueso, bazo y leucocitos).

ENZIMAS BILIARES

- **GGT (gamma glutamyl transpeptidasa)**
 - Es otra glucoproteína microsomal de membrana del árbol biliar , de distribución difusa en el lobulillo
 - Aumenta de forma paralela a la ALP (inducción), pero es menos influida por necrosis hepatocelular.
 - Su elevación serica seda por colestasis intra o extrahepatica, por pancreatitis, también por uso de glucocorticoides y otros drogas
 - Presente también en riñón, páncreas, intestino, corazón, pulmón, músculos y GR, pero la mayor parte es de origen hepático.
 - No existe una isoenzima ósea y por lo tanto, la GGT no aumenta durante el crecimiento o en las enfermedades óseas.
 - El calostro y la leche contienen GGT, y se ve aumentada en animales lactantes.
 - Se sugiere que la determinación conjunta de la ALP y de la GGT ↑ su valor diagnóstico.
 - En los perros, es más específica y menos sensible que la ALP pero en los gatos ocurre lo contrario.

Niveles enzimáticos



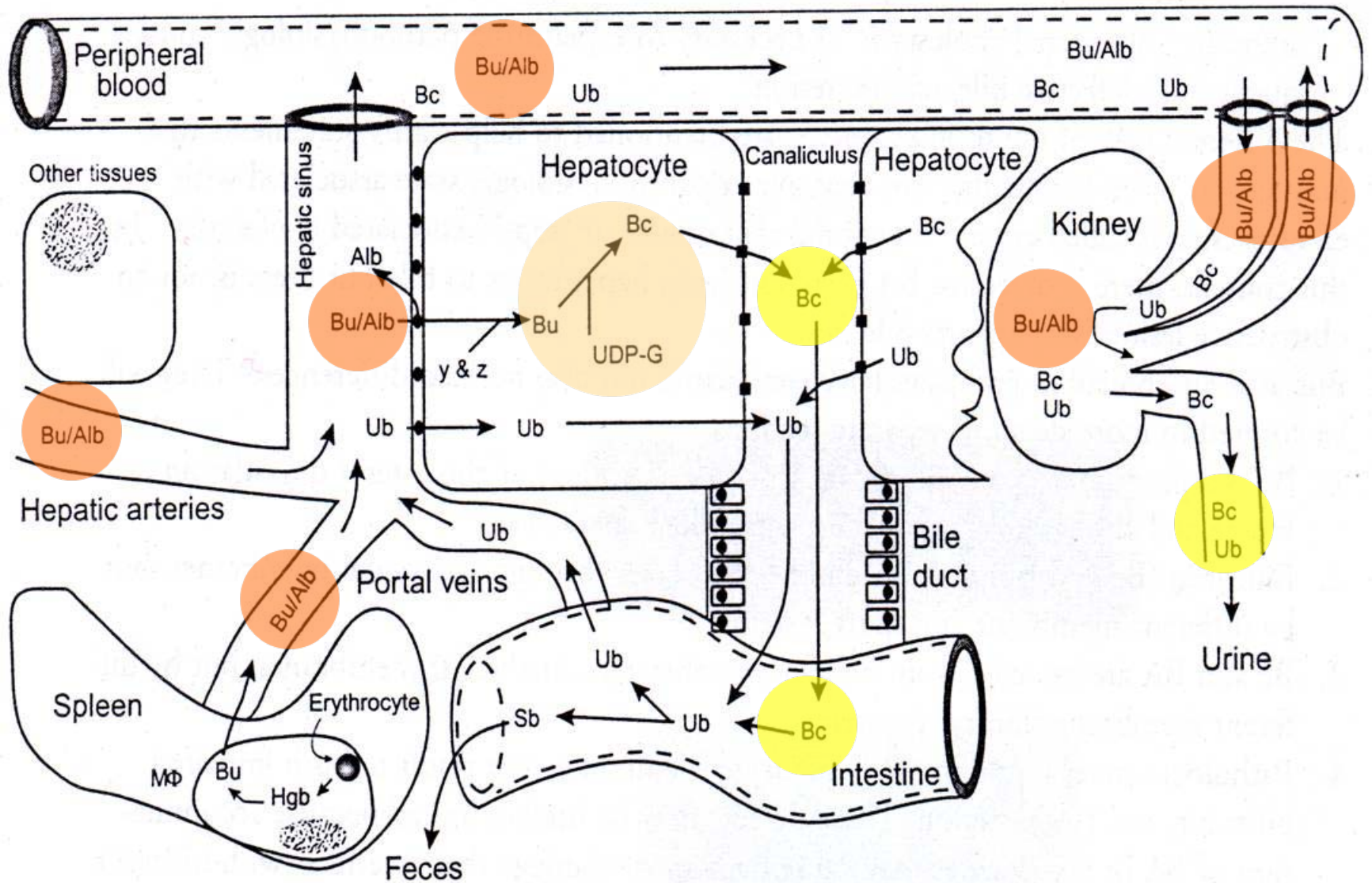
INDICES DE PRONÓSTICO

- Bilirrubinas
- Pigmentos exógenos
- Bromosulfaleina (BSF)
- Verde de Indocina
- Ácidos biliares
- Amoniacó sanguíneo
- Urea

BILIRRUBINA

- La bilirrubina es un pigmento proveniente de la desintegración del anillo porfirínico de la molécula de hemoglobina y es depurada de la circulación por el hígado.
- La bilirrubina sérica total está compuesta por bilirrubina no conjugada y bilirrubina conjugada.
- La bilirrubina no conjugada o libre es liposoluble y no se filtra hacia la orina.
- La bilirrubina conjugada es hidrosoluble y puede ser excretada por filtración glomerular

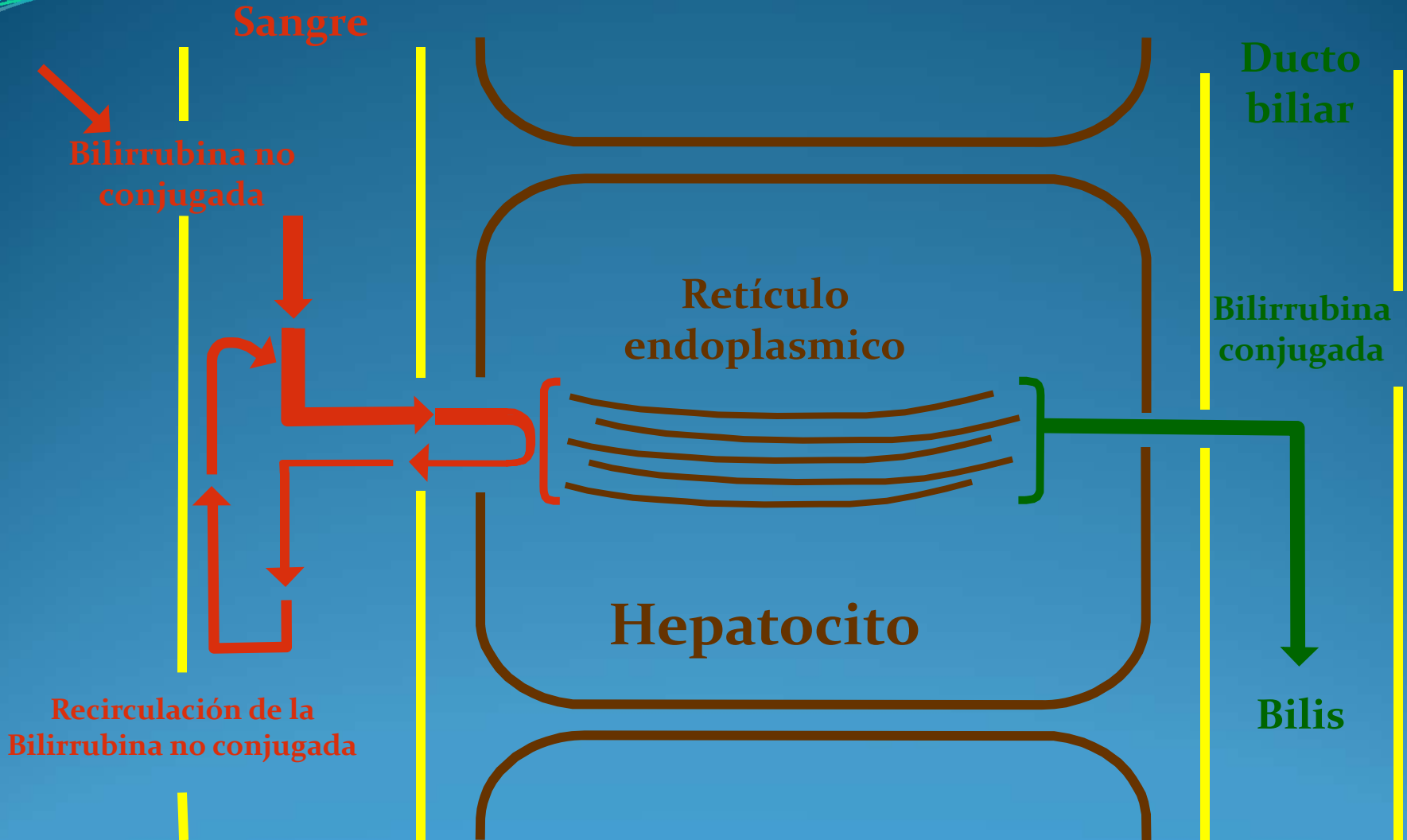
Metabolismo de la Bilirrubina



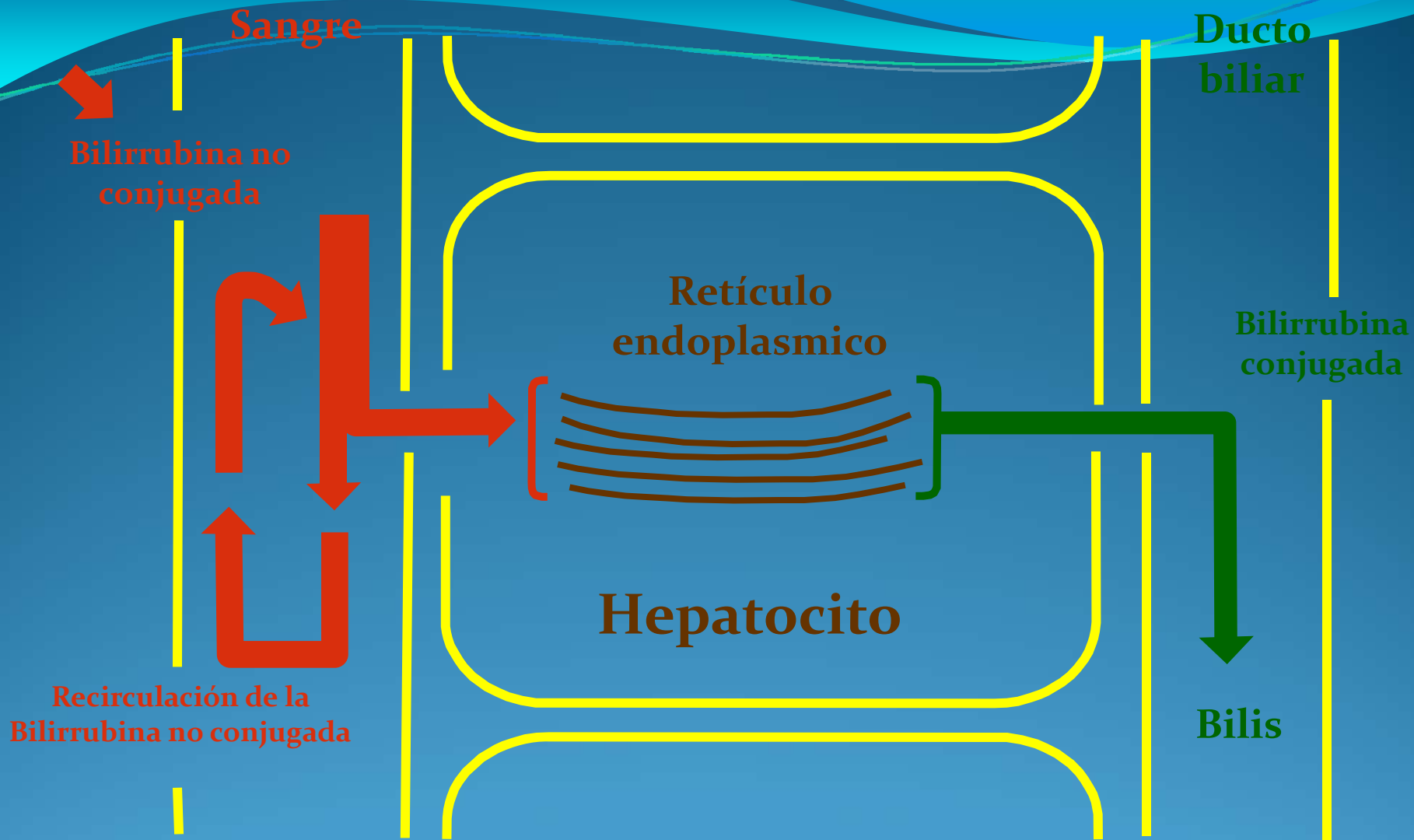
BILIRRUBINA

- La elevación serica de la bilirrubina no conjugada, indica incremento en la liberación de pigmentos Hem o retardo en la captación, almacenaje o conjugación de bilirrubina
- Las afecciones hemolíticas agudas son la causa principal de hiper bilirrubinemia no conjugada.
- La hiperbilirrubinemia conjugada nos indica afecciones en el parénquima hepático perilobulillar o colestasicos o incremento en la degradación de hemoproteinas. También se desarrolla después de una crisis hemolítica aguda

Metabolismo de la bilirrubina



Metabolismo Normal de la bilirrubina en el Hígado



Con **hemolisis** el Incremento en la Producción de Bilirrubina puede exceder la capacidad del Hígado para su conjugación

Sangre

Ducto biliar

Bilirrubina no conjugada

Bilirrubina conjugada

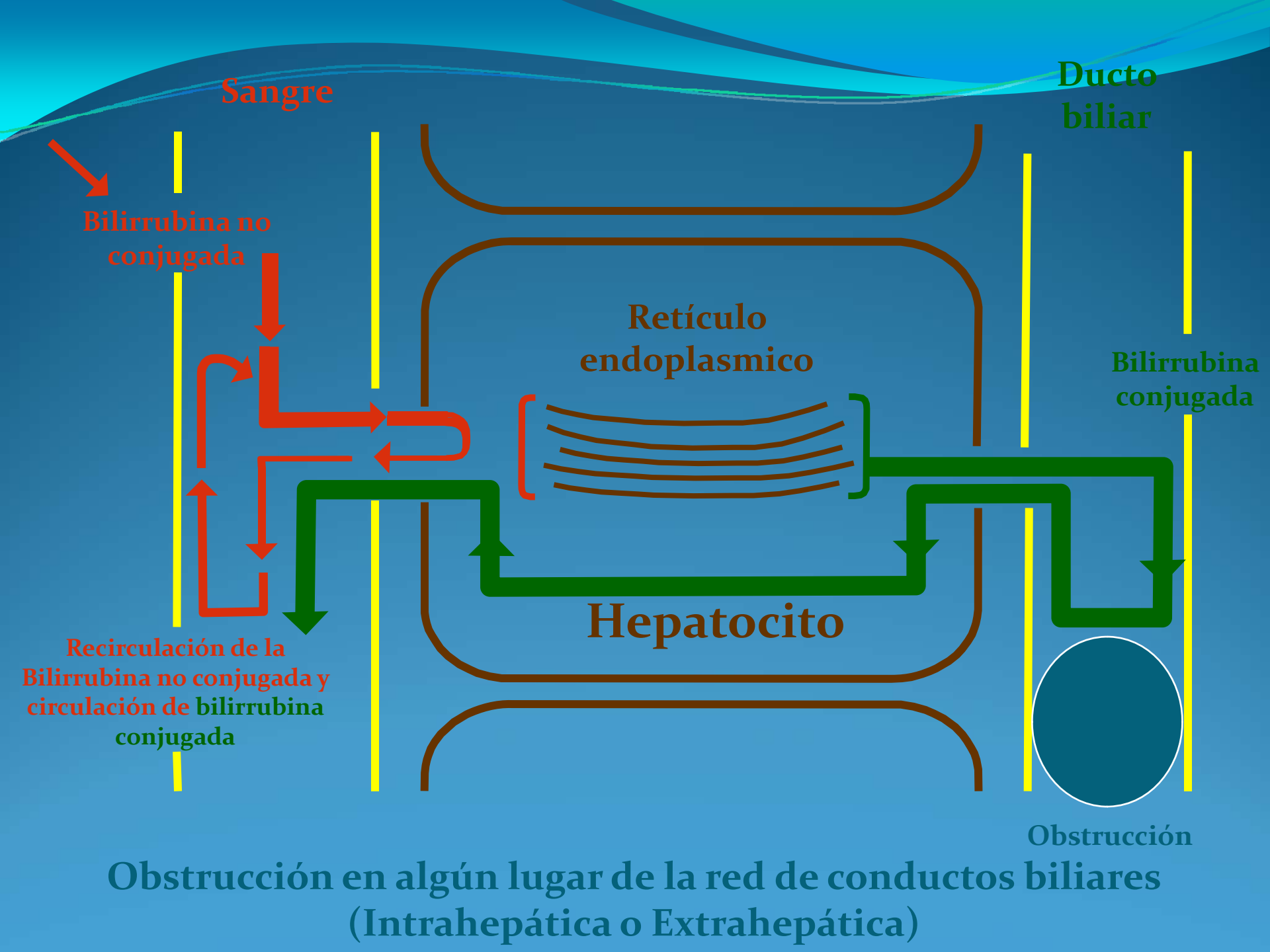
Retículo endoplasmico

Hepatocito

Recirculación de la Bilirrubina no conjugada y circulación de bilirrubina conjugada

Obstrucción

Obstrucción en algún lugar de la red de conductos biliares (Intrahepática o Extrahepática)



Valores de algunos datos analíticos en las distintas clases de ictericias. (3)

Dato analítico	Ictericia por oclusión	Ictericia parenquimatosa	Hemolítica y de los recién nacidos.
Bilirrubina serica conjugada	Muy aumentada	aumentada	Normal o poco aumentada
Bilirrubina serica no conjugada	Normal o poco aumentada	Normal o poco aumentada	Aumentada
Bilirrubina urinaria	Muy aumentada	Discretamente aumentada	Falta o discretamente aumentada
Bilirrubina fecal	Disminuida o falta	Disminuida	Muy aumentada
Urobilinogeno urinario	Falta	Aumentada	Muy aumentada
Urobilinogeno fecal	Falta	Normal o disminuida	Muy aumentada
Fosfatasa alcalina serica	Muy aumentada	Normal o ligeramente aumentada	normal.

PIGMENTOS EXÓGENOS

- Los pigmentos se han utilizado para evaluar la función hepática. Se utilizan colorantes aniónicos que son removidos de la sangre de manera casi exclusiva por el hígado y excretados por la bilis.
- El retraso en la depuración de estos colorantes se observa en casos de necrosis, colestasis y fibrosis que hayan reducido la masa funcional del hígado y/o el flujo sanguíneo.
- La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), comunicaciones porto sistémicas, deshidratación así como la pancreatitis pueden también reducir su depuración ³.

PIGMENTOS EXÓGENOS

- *BROMOSULFATALEINA (BSF)*

Es un método sensible para determinar disfunción hepática, pero es poco específico por que existen varios factores extrahepáticos que alteran los resultados como la obesidad, drogas que disminuyen la albúmina libre o hipoalbuminemia

- *VERDE DE INDOCIANINA (ICG)*

Se dice que es mas sensible y específico que la BSF, ya que este no es conjugado ni transformado, tampoco sufre circulación entero hepática pero es una prueba difícil de determinar. Se ha observado disminución en la depuración en congestión hepática colestasis y obstrucciones así como en enfermedades hepáticas inducidas

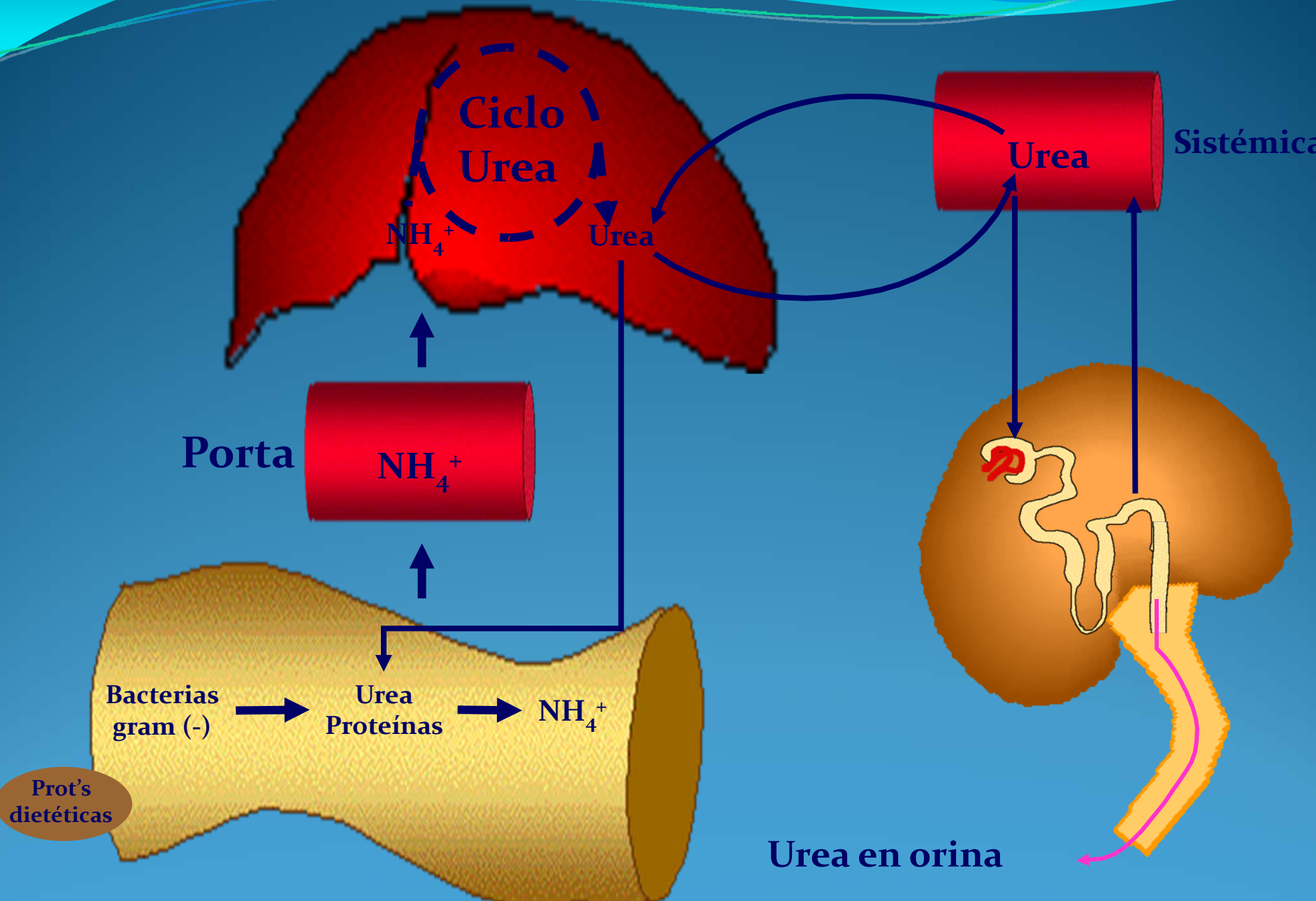
ACIDOS BILIARES

- Los ácidos biliares sericos primarios son el ácido cólico y el ácido xenodesoxicólico, son sintetizados en el hígado a partir de colesterol.
- Los ácidos biliares secundarios son el ácido desoxicólico y el litocólico, son producidos en los intestinos por deshidroxilación bacteriana de los ácidos biliares primarios.
- Estos facilitan la digestión y absorción de los lípidos. Son almacenados en la vesícula biliar
- La concentración de los ácidos biliares se puede modificar por interrupciones de la circulación entero hepática a cualquier nivel. La incapacidad de absorción a nivel del ileon, puede ocasionar disminución de los valores de ácidos biliares en ayuno y postprandiales. Las anomalías en la captación, almacenaje y excreción o en la perfusión del hígado, retarda la extracción de ácidos biliares del suero y produce valores sericos elevados

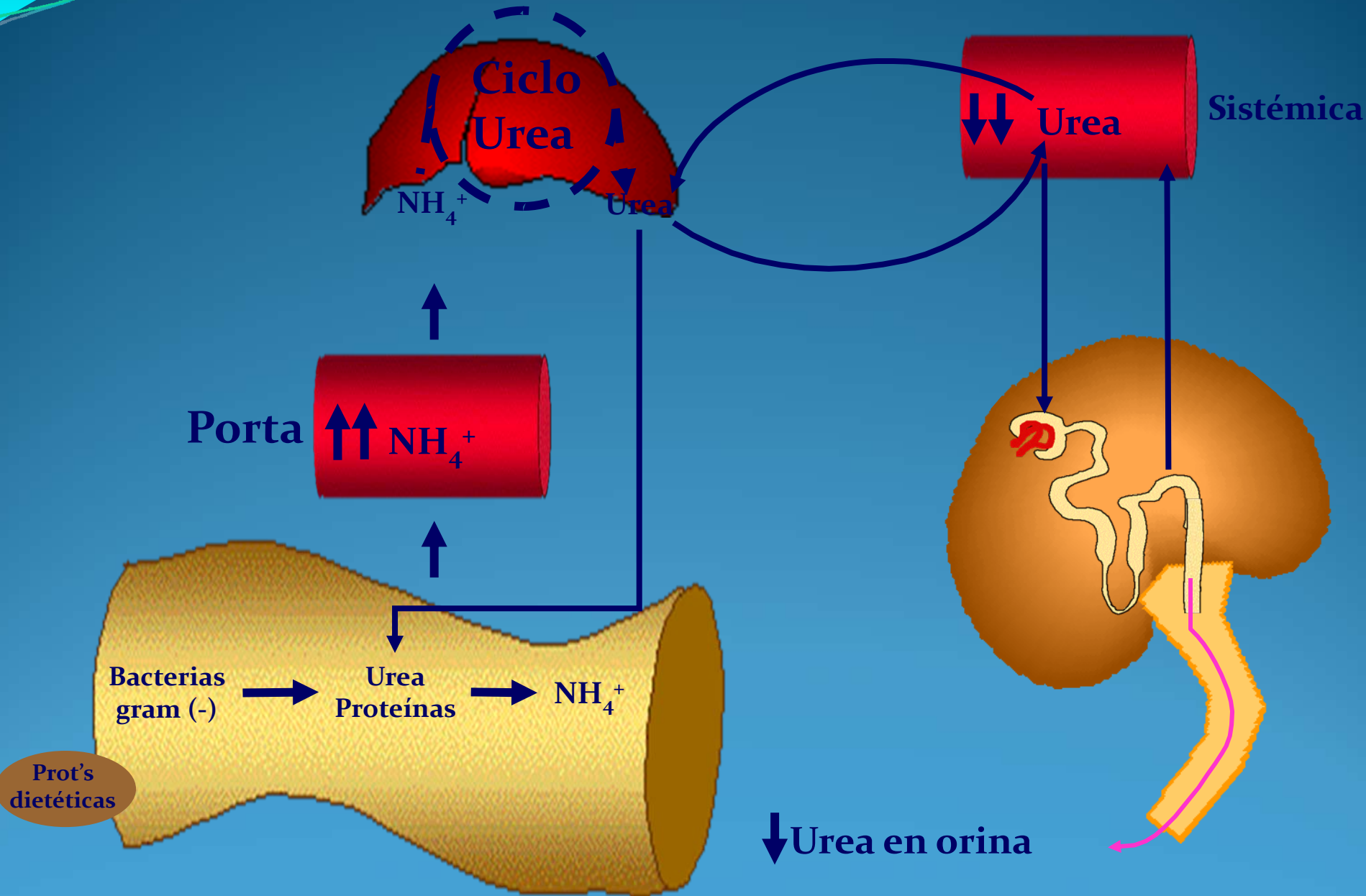
AMONIACO SANGUINEO Y UREA

- Los niveles altos de amoniaco sanguíneo están asociados a insuficiencia hepática grave y a la formación de colaterales portocava pues no puede sintetizar urea a partir de este compuesto.
- La urea es sintetizada en el hígado como el principal producto terminal metabólico de la detoxificación del amoniaco.
- En la insuficiencia hepática adquirida, la anastomosis vascular portosistémica y en casos raros de deficiencia de enzimas del ciclo de la urea, puede ocurrir una disminución de la urea sérica.
- El amoniaco es una de las neurotoxinas relacionadas con casos de neuroencefalopatías.
- Se puede aunar esta prueba con otras de tolerancia al amoniaco

METABOLISMO DEL AMONIACO



METABOLISMO DEL AMONIACO



OTRAS PRUEBAS

- **RADIOLOGIA:** Esta solo aporta información sobre el tamaño, pero no sobre la capacidad funcional del hígado. Y las radiografías de las vías biliares con medios de contraste apenas cobran importancia en MVZ.
- **BIOPSIAS:** Se podría combinar con una laparoscopia para poder observar el estado del hígado, pero la biopsia no esta indicada cuando se trata de efectuar controles repetidos 1.

BIBLIOGRAFIA

- 1. H. Sporri Fisiopatología Veterinaria, Ed acribia Zaragoza España 1977.
- 2. Luis Antoni Calzada Nova: Evaluación del sistema hepatobiliar en el perro y el gato. AMMVEPE 1995.
- 3. Lucia Garcia Camacho, Ignacio rangel Rodriguez Pruebas de funcionamiento hepático. FESC- 4.
- 4. Ignacio Rangel Rodriguez: Manual de practicas de laboratorio clínico segunda edición 1999 UNAM Cuautitlán
- 5. James G. Cunningham: Fisiología Veterinaria, Interamericana Mc Graw-Hill, 1994 México.