

DCNE  
\$ 500 =

21 FEB. 1985

---

### FECHA DE DEVOLUCION

---

El último sello marca la fecha tope para ser devuelto este libro.

El lector pagará \$5.00 pesos por cada día que pase una semana después del vencimiento.

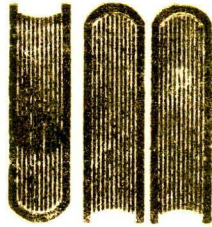
---

--	--	--

# UNIVERSIDAD DE MONTERREY

DIVISION DE CIENCIAS NATURALES  
Y EXACTAS

Clasif.  
040.54  
M385eg  
1984  
C.1



UNIVERSIDAD  
DE MONTERREY

Título:

ESTUDIO SOBRE LA VALORACION DEL ESTADO  
CELULAR Y FUNCIONAL DEL HIGADO EN  
UNA POBLACION.

REPORTE DEL PROGRAMA  
DE EVALUACION FINAL  
PRESENTADO POR

Autor:

MARIA DEL ROCIO MARTINEZ SANCHEZ

EN OPCION AL TITULO DE  
LICENCIADO EN QUIMICA CON  
ESPECIALIDAD EN ANALISIS CLINICOS

Folio: 900339

MONTERREY, N. L.

DICIEMBRE DE 1984

.... Lo que hace importante a tu flor,  
es el tiempo que le has dedicado...

ANTOINE DE SAINT-EXUPERY

A MIS PADRES

DR. SERGIO J. MARTINEZ Y

ROSA MA. S. DE MARTINEZ

como el primer fruto de lo  
que sembraron con tanta pa-  
ciencia.

A MIS HERMANOS

SERGIO, DINNA Y PILAR

por su gran cariño.

A TI ALEJANDRO

por tu apoyo y comprensión

A MIS AMIGOS Y MAESTROS

que en una u otra forma, par-  
ticiparon en la realización  
de este trabajo.

Agradezco muy especialmente a mi asesora: Q.F.B. Maricela Ramírez Benavides, por su participación en mi formación como profesionalista. También agradezco a la Srta. L.Q.A.C. Adriana Benavides por el apoyo brindado en la realización de este trabajo.

INDICE

	<u>Página</u>
Introducción .....	1
Materiales y Métodos .....	23
Resultados .....	31
Discusión y Conclusiones .....	40
Resumen .....	46
Bibliografía .....	47

## INTRODUCCION

El hígado es uno de los órganos más voluminosos en el cuerpo humano. Se localiza en la parte superior derecha del abdomen, por debajo de la hoja derecha del diafragma y del borde costal derecho. Representa el 2.5% del peso corporal en el adulto (1,2).

En general está formado por un lóbulo derecho voluminoso que constituye su parte principal y un lóbulo izquierdo que cruza la línea media del abdomen por encima del estómago. Además, presenta en su cara inferior dos lóbulos más pequeños que se denominan el cuadrado y el caudado; están separados por el hilio hepático que es el punto de entrada y de salida de los vasos sanguíneos

principales y los conductos hepáticos. El órgano completo se encuentra envuelto por una cápsula fibrosa, de tal manera que aparece como una estructura notablemente homogénea (2).

Las células parenquimatosas hepáticas constituyen la mayor parte de su masa y llevan a cabo procesos bioquímicos exquisitamente complejos, por lo que son responsables del papel central del hígado en el metabolismo. Entre sus funciones más importantes que se conocen, están la formación y excreción de la bilis; la síntesis de lípidos y la secreción de lipoproteínas plasmáticas; el control del colesterol; la síntesis de urea, albúmina sérica, factores de la coagulación, enzimas y otras numerosas proteínas; el metabolismo o destoxificación de medicamentos y otras sustancias (4).

Por el contrario, la incapacidad del hígado para cumplir normalmente sus funciones, se denomina insuficiencia hepática y puesto que el funcionamiento hepático global es la suma de las funciones individuales de sus células, la insuficiencia se presenta cuando se reduce el número de hepatocitos, la capacidad funcional de los mismos, o la asociación de ambos hechos. Por lo tanto, en la mayoría de las enfermedades hepáticas, se produce disfunción de las células parenquimatosas, lo que trae como consecuencia diversas anomalías clínicas (4,6).



Para establecer la naturaleza de cualquier trastorno hepático, es necesario determinar la localización anatómica probable y el carácter morfológico de la lesión subyacente, antes de proceder al estudio de su etiología, debido a que en la mayoría de los casos, esta última es desconocida y en muchas otras puede inferirse en base al carácter de la lesión. Por esta razón, la clasificación morfológica de los padecimientos del hígado (Tabla No. 1), se considera más útil que la basada en los factores etiológicos (5).

El hígado metaboliza ciertos medicamentos y toxinas generalmente por procesos de oxidación, reducción o conjugación. Entre las interacciones que pueden presentar los medicamentos y el hígado, se encuentra la inducción de enzimas hepáticas, las cuales son estimuladas por los mismos agentes que son capaces de metabolizar. Este efecto es inespecífico, por lo que en un caso determinado, la transformación de otros medicamentos se ve también aumentada (4).

Actualmente se han definido tres tipos de lesiones hepáticas (Tabla No. 2), inducidas por algunas drogas; citotóxicas, colestásica y mixta (8).

El tipo de lesión hepática citotóxica, se caracteriza por una ictericia hepatocelular. En la mayoría de los

Tabla No. 1

Clasificación de las enfermedades del hígado

---

I.- PARENQUIMATOSAS:

- A. Hepatitis: viral, lupoide, tóxica, producida por drogas, asociada con infecciones generales, granulomatosa.
- B. Cirrosis: de Laennec o cirrosis portal, postnecrótica, biliar, micronodular, macronodular, mixta, tipos raros.
- C. Infiltraciones: grasa, hierro, glucógeno, linfoma, amiloide y otras.
- D. Lesiones que ocupan espacio: tumores, abscesos piógenos, sifiloma, quiste equinocócico.
- E. Trastornos funcionales acompañados de ictericia: Dubin-Johnson, Crigler-Najjar y otros.

II.- HEPATOBILIARES:

- A. Obstrucción biliar extrahepática: cálculos, estenosis, neoplasias.
- B. Colangitis.

III.- VASCULARES:

- A. Congestión pasiva crónica.
  - B. Trombosis de la vena porta.
  - C. Piloflebitis.
-

Tabla No. 2

Tipos de lesión hepática aguda inducida por drogas.

LESION HEPATICA	EJEMPLOS
CITOTOXICA	
Necrosis	Antidepresivos, antirreumáticos, anticonvulsionantes, antiúricos, halotano e isoniacida.
Esteatosis	Tetraciclina, 6-mercaptopurina y metotrexato.
COLESTASICA	
Pericolangiolitis	Agentes hipoglucemiantes, drogas antitiroideas, diuréticos tioacídicos, antisépticos urinarios, antihistamínicos, anticonceptivos anabólicos y esteroides.
MIXTA	
Características citotóxicas y/o colestáticas.	Penicilina, ácido p-aminosalicílico, sulfonamidas y fenilbutazona.

casos, la intensidad de la lesión es proporcional a la dosis de la droga administrada; si ésta es suficiente, produce necrosis celular o esteatosis hepática; dosis menores producen lesiones reversibles, pero si se repiten frecuentemente, pueden originar cirrosis. Sin embargo, hay drogas que generan un cuadro patológico independientemente de la dosis administrada y provocan manifestaciones clínicas e histológicas análogas a la hepatitis infecciosa. La semejanza es tal, que se ha sugerido que la droga podía estimular de alguna manera un virus latente (8,6,4).

Por otra parte, la lesión hepática colestásica se caracteriza por una insuficiente secreción de bilis, en la cual los constituyentes de la misma revierten a la circulación general y no penetran en el intestino provocando una ictericia por hiperbilirrubinemia mixta. En relación a esto, se ha establecido que el tipo de lesión influye desde luego en el pronóstico, ya que cuanto mayor sea el daño celular, se presentarán mayores posibilidades de una insuficiencia hepática (8,4).

En base a las características hepatotóxicas, los compuestos químicos se pueden clasificar en dos grupos principales: (Tabla No. 3); 1) Agentes que poseen la propiedad de lesionar el hígado de individuos especialmente susceptibles. 2) Las hepatotoxinas intrínsecas

Tabla No. 3

Clasificación de diversos tipos de agentes hepatotóxicos.

CLASIFICACION	MECANISMO	LESION HISTOLOGICA
HEPATOTOXINAS INTRINSECAS		
Directas (HID)	Lesión tóxica de la membrana protoplásmica.	Necrosis zonal y esteatosis.
Indirectas		
Citotóxicas (HICi)	Interferencia con la vía metabólica.	Esteatosis o necrosis.
Colestática (HICo)	Interferencia selectiva con la secreción de bilis.	Cilindros biliares.
IDIOSINCRASIA DEL HUESPED		
Hipersensibilidad (IDH)	Alergia a drogas	Citotóxica.

Continúa Tabla No. 3

Características de diversos tipos de agentes hepatotóxicos.

CLASI- FICA- CION	FRECUEN- CIA	REPRODUCTI- BILIDAD EX- PERIMENTAL	PERIODO LATENTE	DEPENDEN- CIA DE LA DOSIS	EJEMPLOS
HID	Alta	+	Muy corto (horas)	+	Etanol, $CCl_4$
HICi	Alta	+	Corto (horas-días)	+	Tetraciclina, antimetabolitos, etanol.
HICo	Alta	+	Corto (días)	+	Esteroides anabólicos y anticonceptivos.
IH	Baja	-	Consistente, largo (una a cuatro se- manas)	-	Sulfonamidas, PAS cloropro- macina.

o tóxicos efectivos que pueden reconocerse por la elevada frecuencia de lesión que provocan en los individuos expuestos, la dependencia de la dosis y la capacidad para producir lesión en animales de experimentación (5,8).

Existen dos tipos de hepatotoxinas intrínsecas; directas e indirectas. Las hepatotoxinas directas son agentes que deforman y destruyen por ataque directo los organitos celulares y por ende la base estructural de la función hepática; debido a esto, no se conocen hepatotoxinas directas utilizadas como agentes terapéuticos. Las hepatotoxinas indirectas son antimetabolitos y compuestos afines que producen lesión hepática mediante una desviación o inhibición competitiva de la actividad de los metabolitos esenciales o por medio de otras formas de interferencia con los procesos secretorios o metabólicos específicos propios del hepatocito (8,10).

En general, los efectos de las toxinas hepáticas sufren modificaciones debido a la influencia de otros factores, tales como, naturaleza y sensibilidad individuales, dosis de toxina, estado nutricional previo, existencia de una enfermedad hepática anterior, alteraciones circulatorias, acción sinérgica de infecciones, abuso de alcohol y anoxia (6).

Por otra parte, tomando en cuenta uno de estos factores, la hepatopatía alcohólica abarca una diversidad de síndromes y de alteraciones patológicas tales que, la probabilidad de que se presenten aumenta con la duración de la intoxicación y la cantidad total de alcohol consumida. Sin embargo, no debe perderse de vista el hecho de que la predisposición genética de algunas personas, influye de manera decisiva para que se desarrolle esta enfermedad, aunque la cantidad de alcohol consumida sea muy baja (12).

De la cantidad total ingerida, un 10% es excretado en el aliento, un 80% es metabolizado por el hígado y el resto por otros tejidos. Dado que el organismo no puede almacenarlo y como se trata de un compuesto tóxico, el hígado lo oxida. La capacidad del hígado para oxidar alcohol en un adulto normal, es de 160 a 180 gramos por día. El mecanismo oxidativo que se lleva a cabo en el hígado para metabolizarlo, genera dos productos finales importantes, el dióxido de carbono y el agua. El mecanismo exacto de degradación del alcohol no está totalmente dilucidado; sin embargo, se ha establecido que el acetaldehído y el ácido acético son productos intermediarios en el proceso de su oxidación que se lleva a cabo por las enzimas alcohol deshidrogenasa y acetaldehído-deshidrogenasa respectivamente (11,13).



Por otra parte, entre los trastornos más frecuentes que el alcoholismo crónico ocasiona están: el hígado graso, la cirrosis y la hepatitis. Esta última, se caracteriza por una degeneración de los hepatocitos denominada balonización, la infiltración de polimorfonucleares y la presencia de cuerpos de Mallory (11,12).

En relación a lo anterior, el estado de desnutrición es muy común entre los alcohólicos, debido a que la ingestión de alcohol conduce a una reducción en el consumo de los alimentos en respuesta al mecanismo homeostático que controla el aporte calórico y deprime la absorción intestinal de nutrientes que se refleja en una alteración en la distribución de los mismos en el organismo, lo cual se relaciona con el resultado de algunos estudios que demuestran que la cirrosis hepática es más frecuente en poblaciones desnutridas. Sin embargo, a pesar de que el alcohol es una fuente de energía, no se le considera nutriente, ni forma parte de la alimentación normal, debido a que sus efectos tóxicos sobrepasan ampliamente a su aporte energético (11,15).

Por otra parte, en la hepatitis alcohólica, la función hepática suele estar bastante alterada y su diagnóstico debe basarse tanto en el interrogatorio como en los resultados del laboratorio (12).

Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel importante en la evaluación clínica de la disfunción hepática; en primer lugar, permiten detectar ciertas anomalías del hígado, lo cual es particularmente importante en pacientes anictéricos. De hecho, los resultados normales de algunas pruebas pueden constituir la única indicación de una complicación hepática en pacientes no afectados por la ictericia. En segundo lugar, una vez demostrada la alteración hepática, los resultados normales pueden confirmar o sugerir la naturaleza del trastorno hepático tanto en pacientes con ictericia como en aquellos libres de la misma. En tercer lugar, algunas pruebas permiten establecer el grado de extensión de la enfermedad hepática, lo que a su vez ofrece una cierta información pronóstica. Finalmente, la evaluación de los resultados de una prueba puede ser útil para el seguimiento y control de la disfunción hepática (10).

Existen más de 100 pruebas de función hepática basadas en la infinidad de reacciones que, se ha demostrado, ocurren en el hígado. Sin embargo, ninguna de ellas aislada es suficiente para un análisis clínico completo de los problemas relacionados (13,15).

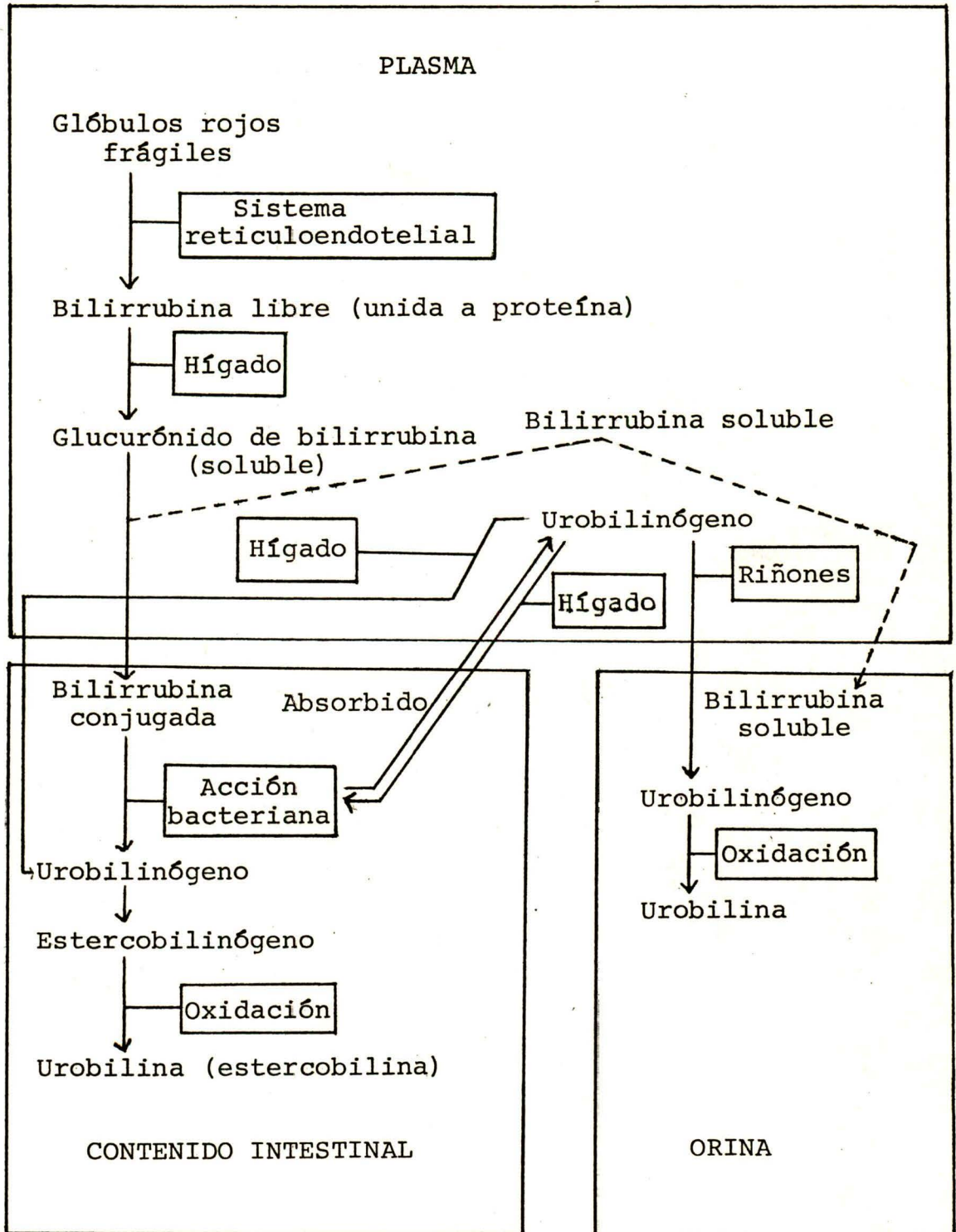
Para determinar qué tipo de análisis clínicos deberán coadyuvar en el establecimiento del diagnóstico espe-

cífico en una alteración hepática, es necesario conocer el fundamento fisiológico y el grado de utilidad diagnóstica de cada una de las técnicas analíticas de laboratorio. Debido a esto, se expondrán dichas características para cada una de las pruebas clínicas seleccionadas para este estudio:

1.- Determinación de Bilirrubina sérica: La bilirrubina es un pigmento que se produce en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea del hombre normal. La porción hem de la hemoglobina es la fuente principal de bilirrubina, ya que suministra aproximadamente el 80% del pigmento total producido, el 20% restante proviene de las rutas de desviación, es decir, de la degradación intracorpúscular de la hemoglobina en la médula ósea y de la degradación de proteínas no hemoglobínicas que contienen grupo hem como son la mioglobina, la catalasa y los citocromos (15,13,16). La bilirrubina formada en tejidos extrahepáticos (Figura No. 1), es liberada en el plasma y debido a que ésta es insoluble en sistemas acuosos, es transportada en la sangre acomplejada con la albúmina. La bilirrubina libre es capturada únicamente por las células del parénquima hepático por medio de ciertos mecanismos de transporte activo y una vez dentro de la célula, se une a las proteínas citoplasmáticas y es transformada por

Figura No. 1

Formación y excreción de la bilirrubina



conjugación intrahepática en una sustancia soluble en agua antes de pasar a los canalículos biliares. Esta conjugación dentro del hígado implica una compleja serie de pasos que terminan con la unión del ácido glucurónico a los grupos carboxilos de la molécula de la bilirrubina y el compuesto conjugado es excretado por el hígado al duodeno, donde las enzimas bacterianas convierten a través de un grupo de transformaciones intermediarias en varios componentes denominados colectivamente urobilinógeno. Por otra parte, aproximadamente un 10% o más del urobilinógeno se reabsorbe en la sangre y vuelve a ser excretado por el hígado (4,10, 13,15,3).

La concentración normal de bilirrubina presente en el suero se encuentra en equilibrio con su producción y eliminación hepáticas; por lo tanto, la hiperbilirrubinemia puede ser considerada como resultado de una sobreproducción del pigmento, una mala captación hepática, una deficiente conjugación o excreción de la bilirrubina o una fuga en retroceso de los pigmentos no conjugados o conjugados procedentes de las células o conductos biliares lesionados. Debido a esto último, es posible relacionar el aumento del nivel sérico de la bilirrubina no conjugada con una sobreproducción, una conjugación o captación deficientes, mientras que

el incremento de la parte conjugada se podría atribuir a una disminución en la excreción, o bien a una fuga en retroceso del pigmento (10).

Una de las principales ventajas de la medición de la bilirrubina sérica total, reside en su especificidad respecto a la disfunción hepática, por lo que un incremento en la concentración sérica de la bilirrubina, es indicativo de una enfermedad hepatobiliar o alguna causa de sobreproducción de la bilirrubina, como por ejemplo, una hemólisis intravascular o una hiperbilirrubinemia de desviación. Sin embargo, la bilirrubina total sérica, no constituye un indicador muy sensible de la disfunción hepática, por lo que en ciertos casos no es un reflejo exacto del grado de lesión hepatocelular (10).

La separación de la bilirrubina sérica en las fracciones conjugada y no conjugada, tiene un claro valor diagnóstico diferencial; de esta forma, la determinación de bilirrubina directa constituye una prueba más sensible para la detección de una lesión hepática leve o en su estado inicial (10).

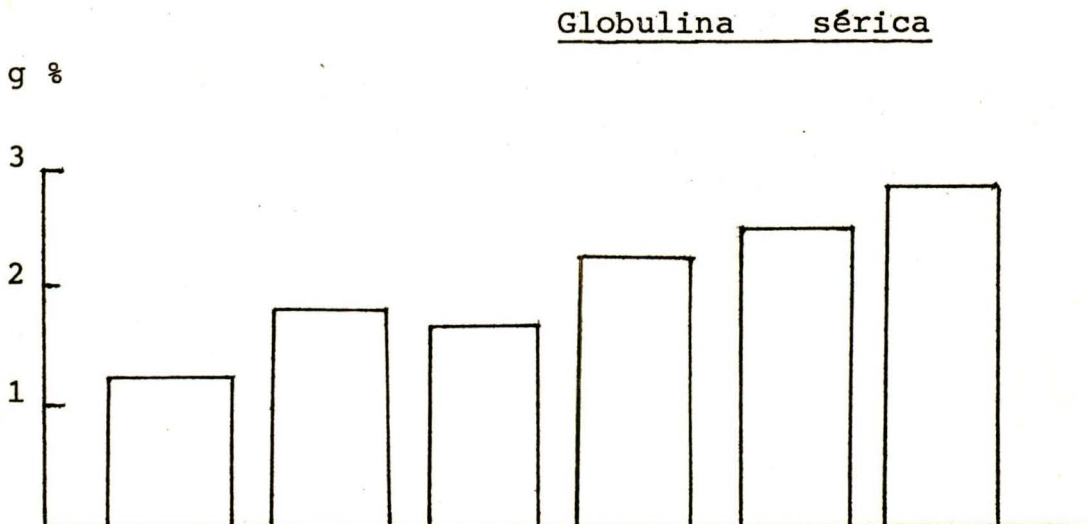
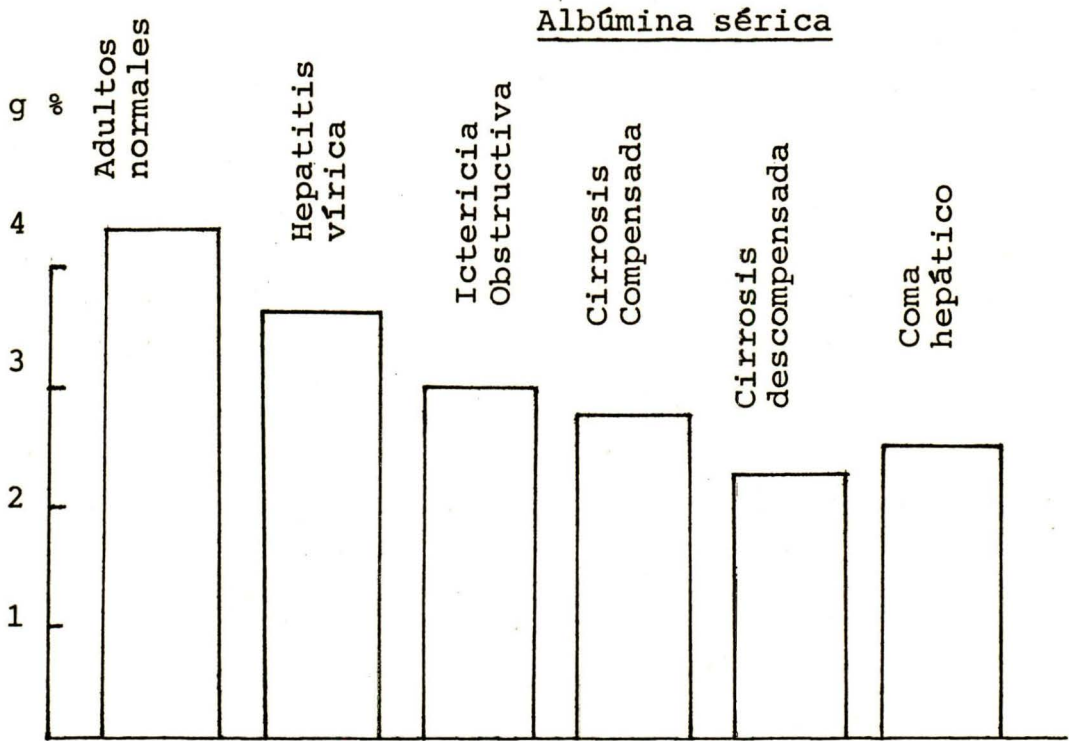
2. Determinación de proteínas. Las células parenquimatosas constituyen la fuente principal de las proteínas séricas entre las cuales están la albúmina, el fi-

brinógeno y la mayor parte de las  $\alpha$  y  $\beta$  globulinas y otros factores de coagulación. Por consiguiente, ciertos cambios en las concentraciones séricas o plasmáticas de las proteínas, constituyen una base para el diagnóstico de las enfermedades del hígado (10,13).

Las alteraciones más comúnmente observadas en la mayoría de los tipos de enfermedad hepática, se reflejan en una disminución y un aumento de la concentración de albúmina y globulinas séricas respectivamente (Figura No. 2). La extensión de estas alteraciones parece depender de la gravedad y de la duración de la enfermedad hepática, por lo que la información obtenida a partir del fraccionamiento de las proteínas, puede indicar la extensión de la lesión hepatocelular, lo que se reviste de una gran importancia pronóstica. Por otra parte, la determinación de las proteínas séricas no es un indicador muy sensible de la enfermedad hepática y tiene poco valor para el diagnóstico diferencial, debido a que, por lo general, las proteínas séricas se ven alteradas similarmente en todos los tipos de enfermedad hepática. Además, las alteraciones significativas de las proteínas séricas no son específicas de la enfermedad hepática, ya que en muchos trastornos no hepáticos, se observa la hipoalbuminemia y la hiperglobulinemia debido principalmente a una hipergammaglobulinemia (10,13).

FIGURA No. 2

Niveles séricos de albúmina y  $\gamma$ -globulina en relación a diversas enfermedades del hígado.





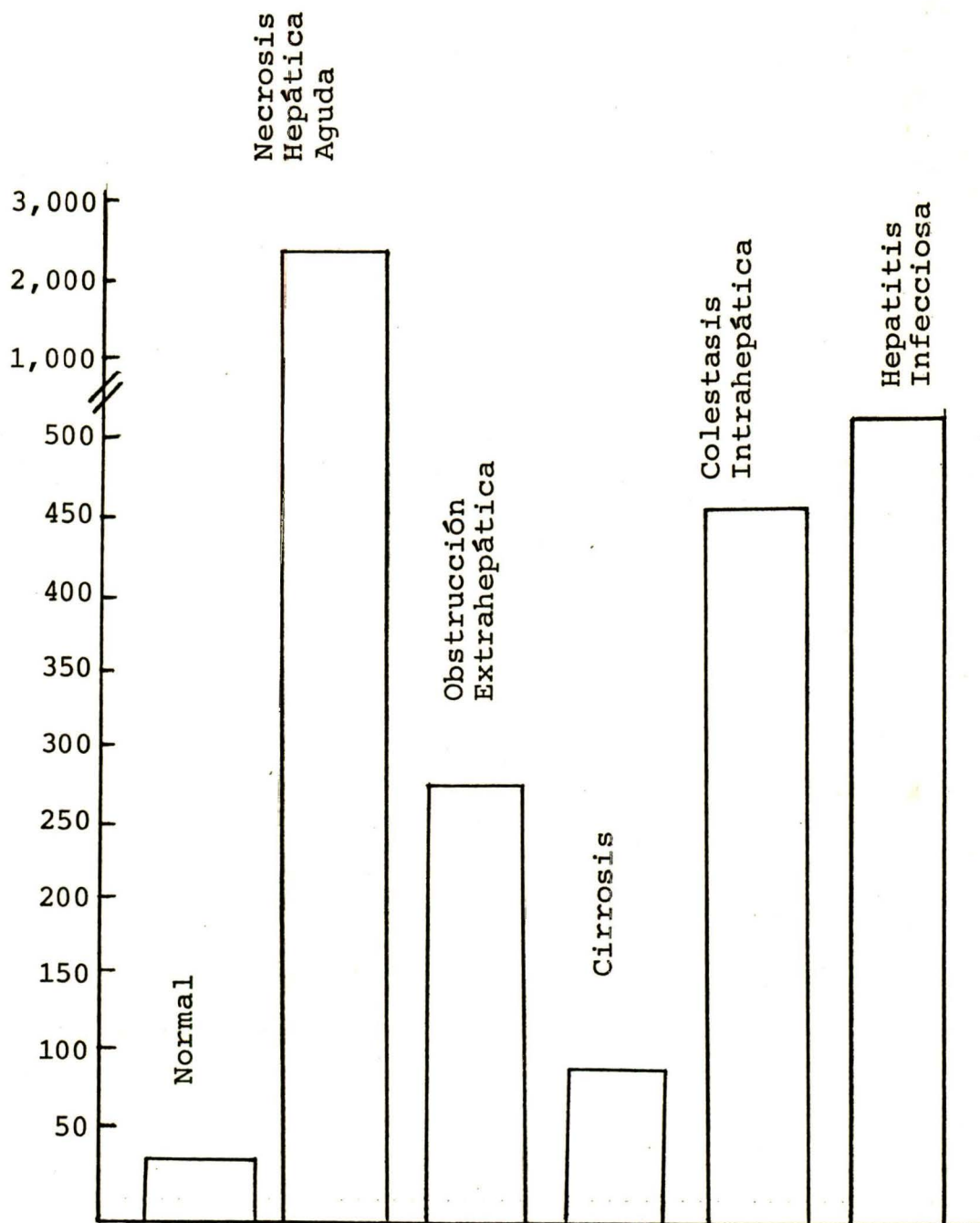
3.- Determinación de alanina-aminotransferasa. Esta enzima (ALT) cataliza específicamente la transferencia reversible de un grupo amino desde un  $\alpha$ -aminoácido hasta un  $\alpha$ -cetoácido en gran parte de los tejidos del organismo humano. El alto contenido de esta enzima en el citoplasma de las células parenquimatosas hepáticas, en comparación con la concentración relativamente baja de ésta en las células del miocardio y de otros tejidos, es una de las razones por las que su determinación sérica contribuye al estudio de ciertas enfermedades hepáticas, ya que esta enzima es liberada a la circulación debido a la lisis de los tejidos ricos en ella, lo que ocasiona un incremento (Tabla No. 4) de las actividades séricas en la mayoría de los trastornos que producen disfunción hepática (10,17,18).

La determinación clínica de este metabolito representa un indicador muy sensible de la lesión en la célula hepática. Sin embargo, el grado de elevación tiene poco valor pronóstico y no es específico de las enfermedades hepáticas, ya que también puede verse aumentado en lesiones cardíacas (10).

4.- Determinación de fosfatasa alcalina. La ALP representa a un grupo de hidrolasas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato orgánico de un dona-

TABLA No. 4

Niveles séricos de ALT en relación con varios tipos de enfermedad hepática



dor a un compuesto aceptor que contiene un grupo hidroxilo (6,14).

Se han descrito seis isoenzimas de procedencia hepática, ósea e intestinal. Otra de origen placentario y finalmente hay una fosfatasa alcalina que aparece en ciertos tumores de pulmón, endometrio y ovarios. Sin embargo, en suero normal, sólo son constantes las fosfatasas de procedencia hepatocelular. La contribución de las vías biliares como fuente principal de la enzima en el hígado, puede explicar la elevación precoz de la fosfatasa alcalina sérica en los casos de obstrucción intra y extrahepática del conductillo bilífero. En estos trastornos la ALP aumenta antes de que se manifieste la ictericia ya que es el único signo que puede indicar una obstrucción bilífera persistente. Por el contrario, en las enfermedades hepatocelulares que afectan principalmente al parénquima hepático, el nivel de la fosfatasa sérica puede no verse aumentado a menos que se presenten otras indicaciones de la lesión hepática, tal es el caso de ciertas condiciones patológicas que se acompañan de regeneración hepatocelular intensa, donde las células neoformadas son las principales productoras de esta enzima, de tal forma que el aumento de su concentración sérica en ausencia de obstrucción, favorece la idea de necrosis con regeneración (6,20).

La determinación sérica de ALP, se considera un índice sensible de la obstrucción biliar y es útil para el diagnóstico rápido de las enfermedades infiltrativas del hígado debidas a granulomas, trastornos micóticos y lesiones invasoras de espacio. Por lo tanto, la principal utilidad de la determinación sérica de ALP para especificar la causa de la enfermedad hepática, reside en que permite llegar a distinguir entre la ictericia hepatocelular y la obstructiva (6,19).

En la enfermedad hepática, las alteraciones funcionales o lesiones hepatocíticas, no se traducen sintómicamente hasta etapas avanzadas de la enfermedad, cuando un alto porcentaje de tejido hepático está lesionado. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio constituyen una herramienta útil para el diagnóstico precoz de hepatopatías.

En la actualidad, la frecuente exposición de un alto porcentaje de la población a los agentes hepatotóxicos como son el alcohol y ciertos medicamentos y sustancias tóxicas, constituye un riesgo potencial para el desarrollo de una enfermedad hepática; en base a ello, en este estudio se pretende evaluar el estado funcional e histológico del hígado en una población aparentemente sana.

## MATERIALES Y METODOS

En este estudio se realizó la cuantificación sérica de la alanina-aminotransferasa y de la fosfatasa alcalina en una población de 222 personas. En caso de que alguno de los valores sero-enzimáticos no correspondiera a los valores de referencia establecidos, se procedió a cuantificar los niveles de las proteínas totales, de la albúmina, de las globulinas, de la bilirrubina total, de la bilirrubina directa y de la bilirrubina indirecta en el suero del paciente.

El trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Análisis Clínicos de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Monterrey, durante

los meses de Septiembre a Noyiembre de 1984.

METODOS:

1. Cuantificación de la alanina-aminotransferasa sérica: \*
  - a. Colocar 0.5 ml de la solución de sustrato amortiguador en dos tubos de ensayo. Designar un tubo para el problema y otro para el blanco.
  - b. Incubar 5 minutos en baño de agua a 37°C.
  - c. Agregar 0.1 ml de suero recién obtenido (no hemolizado) al tubo problema.
  - d. Mezclar e incubar a 37°C por 30 minutos.
  - e. Agregar a ambos tubos 0.5 ml del reactivo de color.
  - f. Agregar 0.1 ml de suero al tubo destinado como blanco.
  - g. Mezclar y dejar reposar exactamente 20 minutos a una temperatura entre +15°C 25°C.
  - h. Añadir 5.0 ml de una solución de hidróxido de sodio 0.4 M.
  - i. Mezclar y entre 5 y 30 minutos medir la extinción del problema contra el blanco a 546 nm.

\* Método de Reitman-Frankel (Merckotest).

VALORES DE REFERENCIA:           Mujeres 5 a 19 U/L  
  Varones 5 a 23 U/L

2. Cuantificación de la fosfatasa alcalina sérica:\*

- a. Colocar 1.0 ml de la solución de sustrato amortiguador en dos tubos de ensayo. Designar uno de ellos para el problema y otro como blanco.
- b. Dejar reposar 5 minutos en baño de agua a 37°C.
- c. Agregar 0.1 ml de suero recién obtenido al tubo problema.
- d. Mezclar e incubar a 37°C en baño de agua por 30 minutos.
- e. Agregar 0.1 ml de una solución de hidróxido de sodio 0.02 N.
- f. Añadir 0.1 ml de suero al blanco.
- g. Mezclar y medir la extinción del problema contra el blanco a 400 nm.

VALORES DE REFERENCIA:           15 a 69 U/L

3. Cuantificación de la bilirrubina total sérica:\*\*

- \* Método de Bessey, Lowry y Brock (Merckotest).
- \*\* Método de Jendrassik y Gróf (Merckotest).

- a. Pipetear 0.2 ml de ácido sulfanílico en dos tubos de ensayo. Designar uno de ellos para la cuantificación de la bilirrubina sérica total y otro como blanco, si se trabaja con sueros turbios; de no ser así, utilizar agua destilada como blanco.
- b. Agregar una gota de nitrito de sodio al tubo problema.
- c. Agregar 1.0 ml de acelerador al tubo problema y al tubo designado como blanco.
- d. Añadir 0.2 ml de suero al tubo del problema y al blanco.
- e. Mezclar y dejar reposar 10 a 60 minutos a temperatura entre + 15°C. - 25°C.
- f. Agregar 1.0 ml de solución II de Fehling al problema y al blanco.
- g. Mezclar y medir las extinciones de los problemas al cabo de 5 a 30 minutos contra agua destilada y en caso necesario, contra el blanco a 578 nm.

VALORES DE REFERENCIA: Hasta 1.0 mg/100 ml

#### 4. Cuantificación sérica de la bilirrubina directa e indirecta:\*

\* Método de Jendrassik y Gróf.



- a. Colocar 0.2 ml de ácido sulfanílico en dos tubos de ensayo. Designar uno de ellos para la cuantificación de la bilirrubina sérica directa y utilizar el otro como blanco.
- b. Agregar una gota de la solución de nitrito de sodio al tubo problema.
- c. Añadir 2.0 ml de solución salina fisiológica al problema y al blanco.
- d. Agregar 0.2 ml de suero al tubo problema y al blanco.
- e. Mezclar y dejar reposar a temperatura entre + 15°C - 25°C.
- f. A los 5 minutos exactos, tras la adición de suero, medir las extinciones del problema contra el blanco a 546 nm.
- g. La bilirrubina indirecta se obtiene de la diferencia entre las concentraciones de la bilirrubina total y la bilirrubina directa.

VALORES DE REFERENCIA:

Bilirrubina directa: Hasta 0.25 mg/100 ml.  
Bilirrubina indirecta: Hasta 1.0 mg/100 ml.

5. Cuantificación sérica de proteínas totales:\*

- a. Etiquetar tres tubos. Designar uno de ellos como patrón, otro como problema y el último como blanco.
- b. Agregar al tubo patrón 0.1 ml de solución patrón.
- c. Colocar 0.1 ml de suero en el tubo problema.
- d. Agregar 5.0 ml del reactivo de Biuret a los tres tubos.
- e. Mezclar e incubar a 37°C en baño de agua por 15 minutos.
- f. Medir las extinciones de las soluciones problema y patrón contra el blanco a 545 nm.

En caso de sueros hemolizados, ictéricos o lipémicos, utilizar la siguiente técnica:

- a. Pipetear en dos tubos de ensayo 0.1 ml de suero. Designar uno de ellos como blanco y el otro como problema.
- b. Colocar 0.1 ml de la solución patrón en dos tubos de ensayo. Designar uno de ellos como patrón y el otro como blanco del patrón.
- c. Agregar 5.0 ml del reactivo de Biuret al problema y al patrón.

\* Método de Biuret (Merckotest).

- d. Agregar 5.0 ml del reactivo de referencia al blanco problema y al blanco patrón.
  - e. Mezclar e incubar a 37°C en baño de agua por 15 minutos.
  - f. Medir las extinciones del problema y del patrón contra el reactivo de Biuret y las extinciones de los blancos contra agua a 546 nm.
6. Cuantificación de albúmina y globulinas séricas:\*
- a. Etiquetar tres tubos de ensayo. Designar uno de ellos como patrón, otro como problema y el último como blanco.
  - b. Colocar 0.02 ml de la solución patrón en el patrón.
  - c. Transferir 0.2 ml de suero al problema.
  - d. Agregar a los tres tubos 5.0 ml del reactivo de color.
  - e. Mezclar y reposar a temperatura entre + 15°C.- 25°C. por un tiempo de 15 minutos.
  - f. Medir la extinción del patrón y del problema contra el blanco a 630 nm.
  - g. La concentración de globulinas séricas se obtiene por la diferencia entre las concentra-

\* (Merckotest)

ciones de proteínas totales y de albúmina.

VALORES DE REFERENCIA:

Albúmina: 3.8 a 5.1 g/100 ml.

Globulinas: 2.3 a 3.5 g/100 ml.

## RESULTADOS

La distribución de la población total analizada, correspondiente al área metropolitana de Monterrey en relación a la edad y al sexo, se muestra en la Tabla No. 5.

De las 222 muestras examinadas, 44 (19.8%) mostraron algún valor sero-enzimático alterado, observándose una frecuencia más marcada en los varones que en las mujeres, como lo indica la Tabla No. 6.

La Tabla No. 7, revela la frecuencia de alteraciones enzimáticas en relación a la edad.

Las concentraciones séricas de bilirrubina total y bi-

lirrubina indirecta, resultaron normales en casi todos los pacientes con algún nivel enzimático alterado, a excepción de un caso.

La frecuencia de pacientes con valores de ALT o ALP elevados en relación a la concentración de bilirrubina directa, se indica en las Tablas No. 8 y 9.

Los resultados obtenidos de la cuantificación sérica de las proteínas totales, la albúmina y las globulinas, no se relacionan con el patrón esperado en una enfermedad hepática.

En la Tabla No. 10 se muestra la frecuencia de pacientes con niveles séricos enzimáticos alterados, expuestos a factores potencialmente hepatotóxicos y a factores no involucrados en la hepatotoxicidad. Se observa que dicha frecuencia es mayor en la población expuesta.

La Tabla No. 11 revela el número de pacientes expuestos a diversos agentes que constituyen un riesgo en el desarrollo de la enfermedad hepática en relación a la frecuencia de alteración enzimática.

Tabla No. 5

Distribución de la población analizada  
por rangos de edad y sexo

RANGOS DE EDAD	POBLACION TOTAL		TOTAL
	HOMBRES	MUJERES	
15 - 25	30	30	60
26 - 35	30	30	60
36 - 45	30	30	60
≥ 46	18	24	42
No. total de pacientes analizados	108	114	222

Tabla No. 6

Número y frecuencia de pacientes con alteraciones sero-enzimáticas en relación al total de la población analizada y al sexo.

		No. DE PACIENTES		TOTAL DE PACIENTES
		VARONES	MUJERES	
EA <sup>+</sup>	ALT	23	10	33 (14.8%)
	ALP	9	2	11 ( 4.9%)
TOTAL		32 (29.6%)	12 (10.5%)	44 (19.2%)
NORMALES <sup>+</sup>		76 (34.2%)	102 (45.9%)	178 (80.2%)

EA<sup>+</sup>= valores enzimáticos alterados.

NORMALES<sup>+</sup>= pacientes con niveles séricos enzimáticos normales.



Tabla No. 7

Número y frecuencia de pacientes con alteración enzimática en relación a la edad.

RANGOS DE EDADES	No. DE PERSONAS CON VALORES SERO-ENZIMATICOS ALTERADOS		TOTAL DE PACIENTES
	ALP	ALT	
15 - 25	2	8	10 (22.7%)
26 - 35	2	8	10 (22.7%)
36 - 45	5	11	16 (36.4%)
≥ 46	2	6	8 (18.2%)
TOTAL	11	33	44 (100%)

TABLA No. 8

Frecuencia de pacientes con ALT elevada en relación a la concentración de bilirrubina directa.

RANGOS DE BILIRRU- BINA DI- RECTA mg/100 ml.	No. DE PACIENTES	FRECUENCIA ( % )
0 - 0.25 <sup>+</sup>	31	93.3
0.25 - 0.35	1	3.30
0.35 - 0.45	1	3.30
TOTAL	33	100

+ valores normales: 0 - 0.25 mg/100 ml

TABLA No. 9

Frecuencia de pacientes con ALP elevada en relación a la concentración de bilirrubina directa.

RANGOS DE BILIRRUBINA DIRECTA mg/100 ml	No. DE PACIENTES	FRECUENCIA ( % )
0 - 0.25 <sup>+</sup>	8	72.7
0.25 - 0.35	1	9.1
0.35 - 0.45	2	18.2
TOTAL	11	100

+ valores normales: 0 - 0.25 mg/100 ml.

TABLA No. 10

Frecuencia de pacientes con valores enzimáticos elevados en relación a factores potencialmente hepatotóxicos y no involucrados en la hepatotoxicidad.

FACTORES	NUMERO DE PACIENTES	NUMERO DE PACIENTES CON EA <sup>+</sup>
FH <sup>+</sup>	107	22 (20.6%)
FN <sup>+</sup>	115	22 (14.1%)

EA<sup>+</sup> = valores enzimáticos elevados.

FH<sup>+</sup> = potencialmente hepatotóxicos.

FN<sup>+</sup> = no involucrados en la hepatotoxicidad.

TABLA No. 11

Número de pacientes involucrados con algún agente potencialmente hepatotóxico en relación a la frecuencia de alteración enzimática

FACTOR RIESGO	NUMERO DE PACIENTES	NUMERO DE PACIENTES CON EA <sup>+</sup>		TOTAL
		ALP	ALT	
MEDICAMENTOS	48	4 (8.33%)	4 (8.33%)	8 (16.7%)
ALCOHOL	6	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
SUST. TOXICAS	34	1 (2.9%)	7 (20.6%)	8 (23.5%)
MAS DE UN FACTOR	14	0	2 (14.3%)	2 (14.3%)
OTROS	5	0	2 (40.0%)	2 (40.0%)

EA<sup>+</sup>= valores sero-enzimáticos alterados.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

El hígado posee una gran capacidad de regeneración, por lo que después de una lesión o destrucción de sus células, enmascara sus deficiencias parciales; debido a ésto, en las enfermedades hepáticas asintomáticas, las pruebas de laboratorio constituyen una herramienta útil para establecer un posible diagnóstico (20,21). Los resultados obtenidos en este estudio, demuestran que un 19.2% de la población analizada presenta por lo menos un valor sero-enzimático alterado, lo que significa que realmente existe un estadio sub-clínico en las hepatopatías.

Por otra parte, se observó que la proporción de pacientes con valores enzimáticos alterados, fué mayor para el caso de la ALT; ésto se explica probablemente por el aumento precoz de esta enzima en las lesiones hepáticas leves y la alta sensibilidad que caracteriza a su determinación.

Por el contrario, la proporción de individuos con valores patológicos de ALP fue mucho menor (Tabla No. 6), resultado que era predecible, ya que de acuerdo a la bibliografía revisada, la elevación de la ALP en el suero ocurre principalmente en la obstrucción biliar (15), cuadro patológico que generalmente va acompañado de ictericia. Sin embargo, a pesar de que la población analizada fue anictérica, los resultados muestran un 4.9% de individuos con valores de ALP alterados, lo cual se justifica si se toma en cuenta que también se puede presentar un aumento de la ALP antes de que aparezca la ictericia y en una necrosis con regeneración (6,20), cuadro que puede llegar a ser inclusive totalmente asintomático.

El agrupamiento de los individuos con algún valor sero-enzimático alterado en relación al sexo, dió resultados concordantes con los datos reportados en la bibliografía, encontrándose que la frecuencia de dichas alteraciones fue mayor en los varones que en

las mujeres. Por otra parte, si se considera el hecho de que la población analizada no es representativa de la población total, ni corresponde a un grupo totalmente homogéneo, los resultados que relacionan la edad con el número de personas que presentaron valores sero-enzimáticos alterados, no son concluyentes. Sin embargo, éstos muestran una mayor proporción de pacientes con valores sero-enzimáticos alterados en el rango correspondiente a los 36 y 45 años.

Es muy importante no confundir la disfunción con la lesión hepáticas, ya que un hígado con lesiones grandes puede ser funcionalmente suficiente; de hecho, se ha comprobado que la mayoría de las pruebas que evalúan el funcionamiento del órgano, no se alteran hasta que deja de funcionar el 50% del parénquima hepático (6), lo cual se relaciona con los resultados obtenidos, ya que no se obtuvo ninguna concordancia definida entre los resultados de las determinaciones que evalúan la lesión hepática celular con aquellas que reflejan el funcionamiento del mismo.

Por otra parte, debe tomarse en cuenta que este órgano defiende ciertas funciones con más tenacidad que otras, manteniéndolas inalteradas hasta etapas avan-



zadas de la enfermedad, lo que significa que hay ciertas funciones más susceptibles de alterarse que otras. En relación a esto, la literatura cita el orden decreciente de sensibilidad de algunas pruebas que evalúan el funcionamiento hepático; retención de bromosulfaleína, déficit de proconvertina, disminución de protrombina y de colinesterasa, hipoformación de seroalbúmina y descenso de los ésteres del colesterol (6); en donde se observa que la cuantificación sérica de las proteínas totales, la albúmina y las globulinas no constituyen pruebas sensibles de la disfunción hepática. En base a ello, se puede explicar la discrepancia de los resultados de las determinaciones mencionadas con respecto al patrón relacionado con la enfermedad hepática.

Con respecto a los resultados de la bilirrubina directa (Tablas No. 8 y 9), se observó una relación significativa entre los pacientes con valores elevados a ALP y la concentración de este metabolito. Sin embargo, a pesar de que su determinación constituye un índice muy sensible en la detección de la disfunción hepática, se debe tomar en cuenta que la determinación utilizada en este estudio es técnicamente muy inexacta y de baja confiabilidad, debido a que las lecturas de absorbancia obtenidas fueron muy bajas.

Por otra parte la Tabla No. 10 indica que de la población expuesta a ciertos agentes potencialmente hepatotóxicos, un 20.6% presentó por lo menos algún valor sero-enzimático alterado; sin embargo, lo sorprendente es que un 14.1% de la población que no está expuesta a los mismos, presentó también alteraciones en alguna de las pruebas enzimáticas realizadas. Probablemente ésto pueda atribuirse a otros agentes etiológicos no considerados en la Tabla No. 11, como son una alimentación inadecuada y una isquemia hepática debida a una deficiente circulación portal entre otras. Además, es importante aclarar los criterios bajo los cuales se dividió la población en varios grupos de acuerdo al grado de exposición a los agentes que son potencialmente hepatotóxicos, ya que es probable que el factor riesgo hepático pueda presentarse en un grado de exposición menor al establecido en este estudio. De acuerdo a ésto, el factor riesgo de etiología medicamentosa corresponde a una ingestión de algún tipo de medicamento como mínimo tres veces por semana; de etiología alcohólica, ingerir como mínimo 25 cervezas cada fin de semana, o bien cualquier cantidad de alcohol si la frecuencia de la ingestión es igual o superior a tres veces por semana; de etiología tóxica al contacto con cualquier tipo de reactivos químicos; y por

último, en la clasificación de "otros", mencionada en la Tabla No. 11, la exposición a agentes infecciosos y a datos de una historia clínica reciente que indique algún tipo de compromiso hepático.

De acuerdo a lo anterior, se concluye que en la población analizada, fue más frecuente la lesión que la disfunción hepática. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que la sensibilidad de las determinaciones químicas empleadas en este estudio, no permite detectar disfunciones hepáticas demasiado leves, por lo que considero de gran importancia la realización de estudios posteriores que permitan detectar por métodos más sensibles hepatopatías subclínicas en la población sana.

## RESUMEN

Se analizaron un total de 222 muestras de suero sanguíneo obtenidas de personas sanas, con el objeto de detectar hepatopatías sub-clínicas.

Se utilizaron como herramienta diagnóstica, las determinaciones de ALT, ALP, proteínas totales, albúmina, globulinas, bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta.

Se detectaron 44 (19.2%) personas con niveles séricos anormales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Garder, W.D. 1975. Anatomía Humana. 2a. ed. Editorial Interamericana, México.
2. Passmore, R. y J.S. Robson. 1971. Tratado de enseñanza integrada a la medicina. Tomo 1. Editorial Científico-Médica, México.
3. Passmore, R. y J.S. Robson. 1971. Tratado de enseñanza integrada a la medicina. Tomo 3. Editorial Científico-Médica, México.
4. Merck, S. y W.A. Dohme. 1978. El manual Merck. 6a. ed.
5. Harrison, T.R. 1966. Medicina interna. 3a. ed. Editorial Fournier, México.
6. Pons, A.P. 1978. Patología y Clínica Médica. 6a. ed. Tomo 1. Editorial Salvat, México.

7. Ryback, R.S. 1982. Biochemical and hematologic correlates of alcoholism and liver disease. *JAMA.* 248:2261-2265.
8. Zimmerman, H.L. 1975. Enfermedades Hepáticas causadas por agentes medicinales. *Clínicas Médicas de Norteamérica.* Editorial Interamericana, México.
9. Mitchell, J.R. y W.Z. Potter. 1975. Metabolismo medicamentoso en la producción de lesión hepática. *Clínicas Médicas de Norteamérica.* Editorial Interamericana, México.
10. Schiff, L. 1980. Enfermedades del Hígado. Tomo 1. Editorial Salvat, México.
11. Kershenobich, D. 1983. El alcohol, las enfermedades hepáticas y la nutrición. *Nutrición* 6:34-37.
12. Monroe, P.S. y A.L. Baker. 1984. Hepatitis Alcohólica, avances recientes. *Tribuna Médica* XLVI:25-33.
13. Davidsohn, I. y J.B. Henry. 1979. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio. 6a. ed. Editorial Salvat, México.
14. Garza, L.R. 1982. Fosfatasa Alcalina. *Reportes de Laboratorio para Médicos* 8:20-31.
15. Bhagavan, N.V. 1978. Bioquímica. Editorial Interamericana, México.
16. Guyton, A.C. 1977. Tratado de Fisiología Médica. 5a. ed. Editorial Interamericana, México.
17. Schmidt, F.T. 1977. Cuestiones básicas del diagnóstico enzimático. 2a. ed. Farmacéuticos Lakeside, S.A., México.
18. Reitman, M.D. y S. Frankel. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Path.* 28:56-61.

19. Brensilver, H.L. and M.M. Kaplan. 1975.  
Significance of elevated liver alkaline  
phosphatasa in serum. Gastroenterology  
68:1556-1561.
20. Anderson, W.A.D. 1968. Patología. Tomo 2.  
Editorial Intermédica, México.
21. Rebolledo, M.L. 1958. Gastroenterología.  
Tomo 2. Editorial Moderna, México.

900339