Estudios de laboratorio en las afecciones hepáticas 24

WILLIS C. MADDREY

Existen muchas pruebas de laboratorio para el estudio del hígado cuyo uso es muy frecuente. El conocimiento de la especificidad de esas pruebas y de la función que cada una mide es de importancia para el estudio apropiado de un paciente que presenta una afección hepática sospechada o probada. No existe una prueba o batería de estudios ideales para las numerosas funciones del hígado. Algunas veces, las diversas pruebas bioquímicas, hematológicas y serológicas son normales o muestran sólo ligeras anormalidades, aun en pacientes con cirrosis avanzadas. Sin embargo, los resultados anormales de las pruebas de laboratorio son, muchas veces, la primera indicación de una enfermedad hepática hasta esc momento subclínica. El análisis apropiado de las características de las anormalidades de laboratorio puede sugerir el diagnóstico correcto o puede, al menos, orientar al clínico en la determinación apropiada de la lesión hepática existente. Además, la gravedad del daño hepático y, por lo tanto, el pronóstico, puede ser muchas veces establecido a través de pruebas de laboratorio. Por otra parte, las pruebas repetidas permiten el estudio de la efectividad de la terapéutica realizada en pacientes con diferentes afecciones hepáticas.

El número y tipo de funciones que el hígado cumple es tan amplio que no existe ninguna prueba de laboratorio suficiente para su estudio. Además, las pruebas diagnósticas disponibles varían ampliamente en su grado de *sensibilidad* para la detección de anormalidades hepáticas y en su *especificidad* respecto de la disfunción hepática cuando existen alteraciones de otros órganos. En general se utiliza una batería de estudios para establecer el estado de diversos aspectos de la función hepática y su respuesta a las agresiones. En este capítulo se comentan los estudios de uso más frecuente, incluyendo bilirrubina sérica, aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, albúmina y globulina. Además, la determinación del tiempo de protrombina ofrece una importante información en relación con las funciones hepáticas de síntesis.

Cuando se considera la utilidad de las pruebas individuales es conveniente clasificar los estudios en aquellos que reflejan la respuesta hepática a la agresión, los que miden la función de síntesis, los que indican obstrucción biliar y los que determinan la capacidad para trasportar aniones orgánicos y metabolizar drogas.

BILIRRUBINA SÉRICA COMO INDICADORA DE LA EFICIENCIA DEL TRANSPORTE Y EL METABOLISMO

La ictericia, que es el primer signo clínico que se detecta en muchas afecciones hepáticas, es la manifestación de la hiperbilirrubinemia. En general, la ictericia se hace presente, en forma clínica, cuando el nivel de bilirrubina supera los 3 mg/dl. Los estudios de laboratorio suelen ser útiles en el estudio de la ictericia al permitir medir la magnitud de la hiperbilirrubinemia. Las características de las anormalidades de laboratorio pueden guiar al clínico en la planificación de otros estudios posteriores.[2,19]

La bilirrubina es un producto de la disgregación de la hemoglobina y, en menor extensión, de las enzimas que contienen hem. La mayor parte de la bilirrubina (85%) deriva de los glóbulos rojos envejecidos. La ruptura del eritrocito se produce en el sistema reticuloendotelial, en donde el hem se degrada por la acción de la

hem-oxigenasa, que se localiza en el retículo endoplásmico. La bilirrubina es liberada a la sangre donde se une con firmeza con la seroglobulina. Esta forma prehepática de bilirrubina es denominada bilirrubina libre o no conjugada, que es liposoluble y no puede ser filtrada por el glomérulo renal. En forma aparente, la bilirrubina no conjugada es tomada por la célula hepática mediante un proceso de transporte para luego fijarse con las proteínas de almacenamiento (ligandinas). La bilirrubina es conjugada (esterificada) en el sistema reticuloendoplásmico hasta convertirse en un diglucurónido y, en menor extensión, en un monoglucurónido, mediante la enzima UDP-glucuroniltransferasa. La conjugación hace hidrosoluble a la bilirrubina. Esta bilirrubina conjugada es excretada mediante transporte activo a través de la membrana canalicular para ingresar en la bilis. La bilirrubina conjugada vuelve a la sangre y se fija con la albúmina toda vez que exista algún daño del hepatocito u obstrucción del flujo biliar. Una vez en la bilis, la bilirrubina conjugada llega al intestino, en donde, en el íleon distal y el colon, es hidrolizada por la beta glucuronidasa para formar una bilirrubina no conjugada. Esta bilirrubina es reducida por la bacterias intestinales y forma un grupo de tetrapirroles, denominados urobilinógenos, que se excretan como tales por las heces o, luego de su ulterior conversión, en forma de urobilina.

La bilirrubina se presenta en la sangre en cuatro formas: no conjugada, como monoglucurónido o diglucurónido y delta-bilirrubina. La delta-bilirrubina (también conocida como delta-proteína) es una forma de reciente descubrimiento que adopta la serobilirrubina y que resulta de la unión covalente de la bilirrubina con la albúmina.[21] La unión de la bilirrubina con la albúmina es tan firme que la delta-bilirrubina persiste en la sangre hasta que esa proteína es catabolizada. La presencia de la delta-bilirrubina es la responsable de la observación de la persistencia de hiperbilirrubinemia mucho tiempo después de que la obstrucción biliar ha sido corregida o que una lesión hepatocelular se ha resuelto.

El valor de la bilirrubina sérica total se determina, en general, mediante la reacción de van den Bergh, en la que la molécula de tetrapirrol se combina con el ácido sulfanílico diazotodo para formar pirroles cromógenos. La bilirrubina total representa toda la bilirrubina que reacciona en 30 minutos en presencia de alcohol, que actúa como agente acelerador de la reacción. La bilirrubina esterificada (conjugada) con el ácido glucurónico reacciona *directamente* con el diazorreactivo en un medio acuoso y se mide como la cantidad de bilirrubina que reacciona con el ácido sulfanílico diazotado en 1 minuto. La bilirrubina indirecta (no conjugada) se determina sustrayendo la fracción directa de la total. Por desgracia, la reacción de van den Bergh es imprecisa y suele sobrestimar la cantidad de bilirrubina directa presente. Están en desarrollo procedimientos más específicos para medir la bilirrubina sérica utilizando técnicas con películas fotográficas.[7]

Aunque en la mayor parte de los pacientes la ictericia clínica se debe a alguna forma de disfunción hepática u obstrucción biliar, la hiperproducción de bilirrubina, como sucede en la hemólisis intravascular o en la reabsorción de los hematomas, puede conducir a la hiperbilirrubinemia en ausencia de alguna afección hepática (cuadro 24-1). En esas situaciones, la bilirrubina detectada en el suero es, en su mayor parte, no conjugada y refleja la producción y oferta al hígado de una cantidad de bilirrubina que excede la capacidad del órgano para su aceptación y conjugación. Cuando la hiperbilirrubinemia depende de la disfunción hepática (por ej., cirrosis o hepatitis), se pueden encontrar elevaciones importantes de ambas fracciones de la bilirrubina (cuadro 24-2). En el paciente con lesión colestásica existe, en general,

Cuadro 24-1. *Clasificación de la ictericia en pacientes adultos*

Hiperbilirrubinemia no conjugada
- I. Hiperproducción
  - A. Afecciones hemolíticas
    - 1. Hereditaria (por ej. anemia drepanocítica, talasemia)
    - 2. Adquirida (por ej. anemia con prueba de Coombs positiva)
  - B. Eritropoyesis inefectiva (anemia perniciosa, metaplasia mieloide)
- II. Captación y almacenamiento defectuosos de la bilirrubina
  - A. Hiperbilirrubinemia idiopática no conjugada (síndrome de Gilbert)

Hiperbilirrubinemia conjugada
- I. Hereditaria
  - A. Síndrome de Dubin-Johnson
  - B. Síndrome de Rotor
- II. Obstrucción
  - A. Colestasis intrahepática
    - 1. Cirrosis (ocasional)
    - 2. Hepatitis (con frecuencia)
      - a. Viral A, B, C
      - b. Alcohólica
      - c. Inducida por drogas
    - 3. Colestasis inducida por drogas
    - 4. Cirrosis biliar primaria
  - B. Obstrucción extrahepática de las vías biliares
    - 1. Cálculos
    - 2. Carcinoma de las vías biliares, páncreas, ampolla de Vater
    - 3. Estenosis de las vías biliares
    - 4. Atresia biliar
    - 5. Colangitis esclerosante (intra y extrahepática)

Cuadro 24-2. *Estudios comunes de laboratorio en pacientes adultos con afecciones hepáticas*

	Hematología			*Estudios funcionales hepáticos*					*Pruebas especiales*
	Hct	*RR*	*BT*	*BD*	*FA*	*AST*	*ALT*	*TP*	
I. Hiperproducción de bilirrubina (anemia hemolítica)	↓	N	↑	N	N	N	N	N	Recuento elevado de reticulocitos
II. Defectos en la captación y almacenamiento de la bilirrubina (síndrome de Gilbert)	N	N	↑	N	N	N	N	N	Bilirrubina marcada con isótopos
III. Lesiones hepatocelulares									
A. Hepatitis alcohólica	No↓	↑	↑	↑	No↑	↑	No↑	No↓	Biopsia hepática
B. Hepatitis viral	N	↓	↑	↑	No↑	↑	↑	No↓	HBSAg, IGM, anti-HAV
C. Hepatitis por drogas	N	N	No↑	No↑	No↑	↑	↑	No↓	Revisar tratamiento
IV. Defectos en la excreción de bilirrubina									
A. Colestasis intrahepática	N	N	↑	↑	↑	N	N	N	
B. Cirrosis biliar primaria	N	N	↑	↑	↑	No↑	No↑	No↓	Anticuerpos antimitocondriales Estudios con imágenes para detectar la dilatación biliar
C. Obstrucción biliar extrahepática	N	No↑	↑	↑	↑	No↑	No↑	↓	Corrección del TP con vitamina K

Hct = hematócrito: RR = recuento de eritrocitos; BT = bilirrubina total; BD = bilirrubina directa; FA = fosfatasa alcalina; AST = aspartato-aminotrasferasa; ALT = alanina-aminotrasferasa; TP = tiempo de protrombina; N = normal.

una elevación predominante de la bilirrubina directa (conjugada) aunque en muchos de ellos hay aumento de ambas fracciones.

El dosaje de la bilirrubina sérica total no es una prueba sensible de las disfunciones hepáticas y el nivel de bilirrubina puede ser normal aun en pacientes con daño hepatocelular moderado producido por hepatitis virales crónicas, por drogas o por obstrucción parcial del conducto biliar. En general, un nivel de bilirrubina superior a 5 mg/dl sugiere la agresión celular o la obstrucción biliar y no puede ser atribuido a la hiperproducción del pigmento por hemólisis. Los niveles elevados de bilirrubina (> 30 mg/100 ml) dependen, en general, de la suma de hemólisis y sufrimiento parenquimatoso hepático u obstrucción biliar.[22] Los niveles de bilirrubina de 60 a 100 mg/100 ml pueden encontrarse en pacientes con hemoglobinopatías, como la drepanocitosis, que desarrollan ictericia obstructiva o hepatitis.

Existe evidencia de que la bilirrubina sérica en niveles por encima de 5 mg/100 ml es indicadora de un mal pronóstico en pacientes con hepatitis alcohólica y en la cirrosis biliar primaria.[16,20]

BILIRRUBINA Y UROBILINÓGENO EN ORINA

La demostración de bilirrubinuria indica el aumento de la bilirrubina conjugada en el suero. El urobilinógeno en la orina puede ser detectado por la prueba de Watson-Schwartz aunque es un procedimiento que ha dejado de utilizarse con frecuencia. En los pacientes con hemólisis o con hemorragias digestivas se encuentra aumentos del urobilinógeno en la orina. El urobilinógeno urinario aumenta en la anemia hemolítica como consecuencia del aumento de la producción de bilirrubina; en las afecciones hepatocelulares ese aumento se debe, en forma presumible, a la disminución de captación del urobilinógeno hemático por las células hepáticas. La ausencia de urobilinógeno en la orina sugiere la interrupción del circuito enterohepático de los pigmentos biliares y se encuentra en la obstrucción completa de la vía biliar. El nivel de urobilinógeno urinario puede estar reducido o ausente cuando los antibióticos han suprimido la flora intestinal.

AMINOTRANSFERASAS SÉRICAS

Las aminotransferasas (transaminasas) séricas conforman un grupo de enzimas intracelulares que se liberan de los hepatocitos agredidos y son los marcadores más útiles que se utilizan para detectar la lesión hepática en muchos casos, incluyendo las hepatitis virales y las inducidas por drogas.[5-9] Gran parte de lo que se sabe respecto a la incidencia de la hepatitis B crónica, postransfusional no A y no B, y a la

lesión hepática por drogas terapéuticas ha derivado de estudios efectuados utilizando las aminotransferasas. La aspartato-aminotransferasa (AST, antes denominada GOT) y la alanina-transferasa (ALT, antes llamada GPT) son las dos aminotransferasas que se utilizan con mayor frecuencia. La introducción de esos estudios en la medicina clínica constituyó, sin duda, un avance de real importancia.

Las determinaciones de los niveles séricos de la ALT y AST son pruebas excelentes para la detección de la lesión hepática aunque ellas difieren en su distribución intracelular y tisular. La AST se encuentra tanto en el citosol como en las mitocondrias de muchos otros tejidos, incluyendo el músculo esquelético, corazón, riñón, cerebro y páncreas. La ALT es una enzima del citosol que se encuentra en forma especial en el hígado y en menor proporción en otros órganos.

No existen isoenzimas específicas para las AST y ALT. Esas enzimas son liberadas en el suero a partir de una célula que tiene su membrana plasmática lesionada o destruida. Una vez en el suero las aminotransferasas, al igual que otras proteínas, son retenidas por el sistema reticuloendotelial sin excreción importante en la orina o en la bilis.

Los niveles de aminotransferasa suelen estar elevados en los trastornos hepáticos en los que exista evidencia de inflamación o necrosis celular. Esa elevación suele ser la primera anormalidad bioquímica detectada en pacientes con hepatitis virales o inducidas por drogas. La ALT es más sensible y específica que la AST para descubrir la inflamación. Con frecuencia ambas enzimas se elevan en forma simultánea y es poco útil la relación AST/ALT. Una condición en la que esa relación puede ser útil es en la detección de la lesión inducida por el alcohol. En esos pacientes la AST se eleva en forma característica entre 2 y 10 veces por encima de lo normal, mientras que la ALT permanece normal o mucho menos aumentada.[6] En muchos casos el grado de aumento de la AST o ALT no se correlaciona con la extensión de la lesión hepática; esta disociación es mucho más clara en los pacientes con lesiones inducidas por el alcohol. Los pacientes con hepatitis alcohólicas graves pueden mostrar elevaciones moderadas (2 a 10 veces) de las aminotransferasas. Si se encuentran niveles altos de aminotransferasas en pacientes con una posible lesión hepática inducida por el alcohol, se debe pensar en otra lesión agregada, como la ingesta de drogas, virus o hepatitis isquémica. Los niveles bajos relativos de ALT en pacientes con lesiones inducidas por el alcohol pueden depender de la deficiencia del 5-fosfato piridóxico, que es un cofactor necesario para la síntesis hepática del ALT.[8]

Las aminotransferasas son de especial utilidad para la detección de lesiones hepáticas mínimas (en general subclínicas) en pacientes con hepatitis aguda o crónica de origen viral o en las inducidas por drogas. La elevación de la aminotransferasa a varios miles de unidades (1.000 a 4.000 unidades internacionales [UI]) se encuentra en pacientes con hepatitis virales agudas; en las necrosis hepáticas fulminantes esa elevación puede ser de mayor magnitud. En los pacientes con ictericia obstructiva los niveles de aminotransferasa exceden sólo en raras ocasiones las 400 o 500 UI. Sin embargo, algunos pacientes con colecistitis aguda pueden mostrar, en el período agudo, elevaciones transitorias de las aminotransferasas, que pueden llegar desde 1.000 a 3.000 UI, seguidas por una rápida declinación al nivel normal.[10]

La caída del nivel de aminotransferasas indica, casi siempre, la reducción de la inflamación y de la necrosis hepáticas. En los pacientes con insuficiencia hepática fulminante puede haber elevación temprana de los niveles (> 5.000 UI) de aminotransferasa en la evolución de la enfermedad, seguidos por una rápida caída en el momento en que el hígado reduce su tamaño y el tiempo de protrombina se prolonga.

Las determinaciones seriadas de aminotransferasas son útiles para controlar la evolución de las lesiones producidas por virus o drogas. En las hepatitis virales, la persistencia o elevación de las aminotransferasas por más de 3 o 6 meses, indica el probable desarrollo de hepatitis crónica y puede evidenciar la necesidad de efectuar otros estudios. La determinación seriada de los niveles de aminotransferasa en pacientes que han recibido trasfusiones de sangre, proporciona el mejor medio para detectar hepatitis postransfusional, no A, no B. La vuelta a la normalidad de los niveles de una o ambas aminotransferasas es el indicador más confiable del éxito obtenido con el tratamiento antiinflamatorio en los pacientes que presentan hepatitis autoinmunes idiopáticas que están recibiendo esteroides y en aquellos con hepatitis crónica por virus B que son tratados con interferón o quimioterapia antivirósica.

FOSFATASA ALCALINA SÉRICA

La fosfatasa alcalina sérica es una enzima fijada a la membrana canalicular hepática y es una de las varias isoenzimas fosfatasas que se encuentran en el organismo. Los trastornos que interfieren con el flujo intra y extrahepático de la bilis producen aumento de la fosfatasa alcalina en el suero. Este aumento parece deberse al aumento de la síntesis hepática.[12] El aumento en los ácidos biliares puede producir la síntesis

de la fosfatasa alcalina. Los ácidos biliares pueden estar vinculados con la liberación de la enzima en la circulación general. No existen evidencias de que la fosfatasa alcalina sea excretada en gran proporción por la bilis. La demostración de una elevación de la fosfatasa alcalina es una prueba importante y sensible para la detección de la obstrucción biliar. En presencia de obstrucciones biliares importantes no suelen encontrarse niveles normales de fosfatasa alcalina en el suero. No existen diferencias en el grado de elevación de la fosfatasa entre las obstrucciones de tipo intrahepático (colangitis esclerosantes) o extrahepáticas (tumores malignos). La vida media de la fosfatasa alcalina es de alrededor de 7 días por lo que los niveles elevados pueden permanecer altos hasta una semana después de que la obstrucción biliar ha sido corregida y que la bilirrubina se ha normalizado. Las elevaciones aisladas de la fosfatasa alcalina sérica pueden indicar lesiones infiltrativas del hígado, como tumores, abscesos, granulomas o amiloidosis, que comprimen los pequeños conductos biliares y producen el aumento de la síntesis y liberación de esa enzima en la sangre. Los pacientes con cirrosis o hepatitis virales presentan elevaciones cercanas a cuatro veces sobre el nivel normal. Niveles superiores de aumento indican ictericia colestática. Los trastornos que determinan obstrucciones localizadas o múltiples de la vía biliar (por ej. estenosis biliar), colangitis estenosante o lesiones intrahepáticas (por ej. cirrosis biliar primaria) se asocian con frecuencia con elevados niveles de fosfatasa alcalina en el suero.

Cuando la existencia de elevación de las aminotransferasas y de la fosfatasa alcalina sugieren obstrucción biliar, la utilización de técnicas endoscópicas o radiográficas puede establecer si la obstrucción es intra o extrahepática. La colestasis producida por drogas y por la cirrosis biliar primaria es responsable, en los adultos, de muchos casos de obtrucción biliar intrahepática. El hallazgo de anticuerpos antimitocondriales en el suero sugiere, casi con certeza, el diagnóstico de cirrosis biliar primaria.[13]

La elevación de la fosfatasa alcalina es inespecífica para las afecciones hepatobiliares. Otras isoenzimas de este tipo se encuentran en la placenta, los riñones, los huesos y el intestino. En la enfermedad de Paget de los huesos pueden encontrarse muy importantes aumentos de la fosfatasa, así como en las metástasis osteoblásticas de los huesos, durante el embarazo normal y en la obstrucción del intestino delgado. Las pruebas destinadas a diferenciar las diferentes isoenzimas fosfatasas no están ampliamente generalizadas. En la actualidad, los niveles séricos elevados de fosfatasas confirman su origen hepático mediante la medición simultánea de la 5-nucleotidasa o la gamma-glutamiltranspeptidasa (GGTP). Estas dos enzimas son normales en los pacientes con afecciones óseas y están aumentadas en las afecciones del tracto biliar. Por lo tanto, cuando una elevación de la fosfatasa alcalina sérica se acompaña con aun aumento de la 5-nucleotidasa o la GGTP, por lo menos una parte importante de ese aumento puede atribuirse a una afección hepatobiliar.[14] Muchas veces la GGTP se eleva luego del abuso del alcohol como consecuencia del aumento de la síntesis de esa enzima. La GGTP parece ser más sensible que las aminotransferasas o la fosfatasa alcalina para detectar los daños hepáticos menores, pero su medición no ha mostrado ser de utilidad confiable en el estudio de la mayor parte de las alteraciones clínicas. Muchos pacientes con elevaciones pequeñas o moderadas de la GGTP no presentan otras evidencias que permitan afirmar la presencia de una afección hepática por lo que no se aconseja realizar estudios más completos cuando sólo se ha detectado la elevación aislada de la GGTP.

PROTEÍNAS SÉRICAS

La mayoría de las proteínas que circulan en el plasma son sintetizadas en el hígado. A diferencia de la aminotransferasa y de la fosfatasa alcalina, los niveles séricos de proteínas fabricadas en el hígado son indicadores de su capacidad de síntesis. La albúmina representa el 65% de las proteínas del suero y su vida media es de alrededor de 3 semanas. La concentración de albúmina en la sangre está determinada no sólo por el índice de formación (12 g/día en condiciones normales) sino también por el volumen del plasma.[18] La hipoalbuminemia puede ser consecuencia de la expansión del volumen plasmático aun cuando la albúmina corporal total y su síntesis sean normales. La hipoalbuminemia se asocia, con frecuencia, con la ascitis y la expansión del pool extravascular de albúmina a expensas del intravascular. Teniendo en cuenta la vida media de la albúmina, su concentración puede seguir siendo normal durante varios días en pacientes con afecciones hepáticas agudas, aun cuando la lesión sea grave. En las afecciones hepáticas crónicas, la seroalbúmina tiende a estar en bajos niveles y refleja, en parte, la reducción de su síntesis. En estos pacientes, la presencia de albúminas bajas es un indicador confiable de la gravedad de la afección hepática. En los enfermos que padecen de cirrosis bien compensadas, la seroalbúmina puede ser normal. El tratamiento con corticosteroides estimula la síntesis de albúmina y ha demostrado capacidad para inducir el aumento del mRNA para la albúmina.[11]

Las seroglobulinas son producidas por los linfocitos B y están aumentadas en los pacientes con afecciones hepáticas crónicas. Muchas afecciones hepáticas crónicas se asocian con niveles elevados de inmunoglobulinas séricas. El tipo de inmunoglobulina elevada puede sugerir la etiología de la afección hepática causal. El nivel aumentado de IgG es característico de la hepatitis crónica idiopática autoinmune, la elevación de la IgA lo es de la afección hepática alcohólica y, la de la IgM, de la cirrosis biliar primaria.

La mayoría de los factores de coagulación son sintetizados en el hígado.[17] La vida media de estas proteínas es mucho más corta que la de la albúmina por lo que la medición del tiempo de protrombina es una prueba útil para establecer la gravedad (y pronóstico) de una lesión hepática aguda. Cuando el tiempo de protrombina es mayor que 4 segundos por encima de lo normal, se observa una importante alteración en la síntesis de las proteínas hepáticas. La prolongación marcada del tiempo de protrombina en pacientes con hepatitis virales agudas, alcohólicas o inducidas por drogas, indica la existencia de una grave alteración. El tiempo de protrombina puede estar prolongado en pacientes con ictericia colestásica como consecuencia del déficit de vitamina K.

El cuadro 24-2 establece las alteraciones características de las pruebas de laboratorio que se encuentran en pacientes con diversos tipos de afecciones hepáticas.

Pasado y futuro de las pruebas hepáticas

En otras épocas se utilizaban diversas pruebas de laboratorio que en la actualidad ya han sido descartadas. Las pruebas de floculación de la cefalina o de turbidez del timol fueron consideradas como indicadoras de poco valor discriminativo. La prueba de la sulfobromoftaleína (BSP) tan utilizada en otras épocas para determinar la capacidad del hígado para captar y excretar ese colorante, también ha sido abandonada, salvo en el campo de la investigación.

Es reconocida la necesidad de poseer pruebas que puedan medir en forma cuantitativa la masa funcionante hepática (capacidad funcional de reserva hepática).[3] Las pruebas consistentes en la inhalación de ^{14}C-aminopirina y otras diversas substancias parecen promisorias pero todavía no están disponibles en forma amplia.[1] En esas pruebas la substancia marcada se metaboliza en el hígado y libera $^{14}CO_2$, cuya medición es relativamente fácil. Se está investigando esa misma técnica inhalatoria con isótopos estables de ^{13}C aunque todavía se necesita su convalidación definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker, A.L., Kotake, A.N., and Schoeller, D.A.: Clinical utility of breath tests for the assessment of hepatic function. Semin. Liver Dis., *3*:318, 1983.
2. Billing, B.H.: Bilirubin metabolism. *In* Schiff, L., and Schiff, E.R. (eds.): Diseases of the Liver, 6th ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1987, pp. 103–127.
3. Bircher, J.: Quantitative assessment of deranged hepatic function: A missed opportunity. Semin. Liver Dis., *3*:275, 1983.
4. Burrows, S., Feldman, W., and McBride, F.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase. Evaluation in screening of hospitalized patients. Am. J. Clin. Pathol., *64*:311, 1975.
5. Clermont, R.J., and Chalmers, T.C.: The transaminase tests in liver disease. Medicine *46*:197, 1967.
6. Cohen, J.A., and Kaplan, M.M.: The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. Dig. Dis. Sci., *24*:835, 1979.
7. Defreese, J.D., and Wang, T.S.C.: Properties and determinations of serum bilirubin. CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., *19*:267, 1984.
8. Diehl, A.M., Potter, J., Bointnott, J., et al.: Relationship between pyridoxal 5′-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcholic hepatitis. Gastroenterology *86*:632, 1984.
9. Ellis, G., Goldberg, D.M., and Spooner, R.J., et al.: Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. Am. J. Clin. Pathol., *70*:248, 1978.
10. Ginsberg, A.L.: Very high levels of SGOT and LDH in patients with extrahepatic biliary tract obstruction. Am. J. Dig. Dis., *15*:803, 1970.
11. Jefferson, D.M., Reid, L.M., and Giambrone, M.A., et al.: Effects of dexamethasone on albumin and collagen gene expression in primary cultures of adult rat hepatocytes. Hepatology *5*:14, 1985.
12. Kaplan, M.M.: Alkaline phosphatase. N. Engl. J. Med., *286*:200, 1972.
13. Klatskin, G., and Kantor, F.S.: Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other diseases. Ann. Intern. Med., *77*:533, 1972.
14. Kowlessar, O.D., Haeffner, L.J., Riley, E.M., et al.: Comparative study of serum leucine aminopeptidase, 5′-nucleotidase and nonspecific alkaline phosphatase in diseases affecting the pancreas, hepatobiliary tree, and bone. Am. J. Med., *31*:231, 1961.
15. Lum, G., and Gambino, S.R.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone. Clin. Chem., *18*:358, 1972.
16. Maddrey, W.C., Boitnott, J.K., Bedine, M.S., et al.: Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology *75*:193, 1978.
17. Roberts, H.R., and Cederbaum, A.I.: The liver and blood coagulation: Physiology and pathology. Gastroenterology *63*:297, 1972.
18. Rothschild, M.A., Oratz, M., and Schreiber, S.S.: Albumin metabolism. Gastroenterology *64*:324, 1973.
19. Schmid, R.: Bilirubin metabolism: State of the art. Gastroenterology *74*:1307, 1978.
20. Shapiro, M., Smith, H., and Schaffner, F.: Serum bilirubin: A prognostic factor in primary biliary cirrhosis. Gut *20*:137, 1979.
21. Weiss, J.S., Gautam, A., Lauff, J.J., et al.: The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. N. Engl. J. Med., *309*:147, 1983.
22. Wollaeger, E.E., and Gross, J.B.: Complete obstruction of the extra-hepatic biliary tract due to carcinoma as determined by the fecal urobilinogen test: Incidence and effect on serum bilirubin concentrations. Medicine *45*:529, 1966.