

DIAGNOSTICO DE ALTERACIONES HEPÁTICAS

Judit Viu, DVM, Ms, Res. ECEIM

Departamento de Medicina y cirugía animal, universidad autónoma Barcelona, 08193
 cerdanyola del valles. Judith.viu@uab.es

El hígado representa el 1% del peso del caballo adulto pero en cambio recibe un tercio de la sangre procedente del corazón esto nos da una idea de la importancia de este órgano en el mantenimiento de la homeostasis.

Entre las principales funciones hepáticas se encuentran:

- Síntesis proteica (el 90% de las proteínas plasmáticas) entre las que se hallan la albumina, factores involucrados en la coagulación y la fibrinólisis, proteínas de transporte (e.j transferrina) y también proteínas de fase aguda (fibrinogeno, α - and β -globulinas).
- Detoxificación: se encarga de la producción de urea a partir de amonio (Ciclo de krebs-henseleit) al igual que metaboliza (debido a su capacidad de oxidación, deaminación, reducción o hidroxilación) fármacos y tóxicos (principalmente mediante sistema citocromo p450)
- Síntesis y almacenamiento de carbohidratos: gluconeogenesis y almacen de glucogeno
- Metabolismo lipídico: se encarga de esterificar los ácidos grasos libres en triglicéridos para exportarlos a otros tejidos empacándolos en VLDLs o HDLs.
- Producción de ácidos biliares que permite la excreción de colesterol y fosfolípidos y es esencial para la absorción de lípidos y sustancias liposolubles (vitaminas A,D,E y K)
- En el feto actúa como un centro hematopoyético y en adultos puede ayudar a la regeneración de eritrocitos en condiciones en las que se haya destruido gran parte del centro primario (medula ósea).

Como consecuencia de una lesión o daño hepático que afecte a más de un 75-80% del hígado se desarrolla una insuficiencia hepática y los signos clínicos que encontraremos están relacionados con la pérdida parcial o total de estas capacidades del hígado.

Por tanto podemos tener daño hepático sin estar acompañado de insuficiencia hepática, teniendo un cuadro clínico inespecífico asociado o incluso sin ninguna manifestación clínica. Lo importante va ser detectar estos los animales a riesgo de sufrir una insuficiencia.

Signos clínicos:

- Daño hepático:

Estos animales pueden manifestar cólicos intermitentes (asociados a la inflamación hepática, a una obstrucción biliar, e incluso, a alteraciones en la motilidad intestinal), diarrea (resultado de la alteración de la flora colónica, mala absorción de lípidos o por hipertensión portal), impactaciones, decoloración de las heces (por ausencia de urobilinogeno y estercolina producidas mediante circulación enterohepática). Anorexia parcial, pérdida de peso, fiebre constante o intermitente e ictericia son otros signos clínicos que pueden encontrarse. A pesar que tradicionalmente se ha considerado la ictericia como uno de los principales indicadores de un posible problema hepático ha de tenerse en cuenta que (1) de un 10 a un 15 % de animales sanos van a estar ligeramente ictéricos, (2) hemolisis importantes van a producir ictericia y (3) caballos en ayuno durante más de 12 horas van a presentar ictericia por déficit de ligandina y competición de los lípidos con la bilirrubina no conjugada por la unión a esta proteína. Finalmente, tener en cuenta que la ictericia no es un hallazgo constante en animales con problemas hepatocelulares crónicos.

- Insuficiencia hepática:

El signo predominante en la insuficiencia hepática es la encefalopatía hepática, asociada, entre otras cosas, a la pérdida de la capacidad de detoxificar del hígado. Otros signos clínicos que pueden estar presentes en estos animales son fotosensibilización (acumulo de pigmentos fotosensibles en el animal), endotoxemia (por déficit de eliminación de LPS por parte de las células de Kupffer), junto con los signos clínicos comentados en el daño hepático. También pueden encontrarse alteraciones en la coagulación (inicialmente incremento en el tiempo de protrombina) debido a una disminución factores dependientes de vitamina k, especialmente el factor VII, que es el de menor vida media (4-5 h). El resto de factores dependientes necesitan de 4-5 días para alterarse. Al contrario q en otras especies, los edemas no suelen estar presentes ya que la síntesis proteica es una de las funciones que más se preserva y la vida media de la albumina es larga (19-20 días).

En cuanto a los test diagnósticos complementarios, pueden realizarse para detectar daño o insuficiencia hepática y podemos agruparlos en pruebas hematológicas (permiten evaluar daño y funcionalidad), técnicas de diagnostico por imagen y pruebas histopatológicas:

- **Hematológicas:** existen múltiples parámetros bioquímicos que permiten evaluar daño tanto hepatocelular como biliar y función hepática.

Función hepática:

- Bilirrubina: indicador poco sensible. Incremento después de 12 horas de ayuno. Incrementos más probables en problemas hepatocelulares agudos (incluso >25 mg/dl)
- Ácidos Biliares: el 90% son eliminados de la circulación por el hígado. Su incremento es un excelente indicador de insuficiencia hepática. Ha de tenerse en cuenta que se pueden hallar valores incrementados debido al ayuno prolongado (>3 días). En casos de hepatopatías crónicas valores >20 $\mu\text{mol/L}$ son preocupantes y valores superiores 100 $\mu\text{mol/L}$ son fatales invariablemente. Esto no ocurre en casos agudos en que se han llegado a recuperar animales con valores superiores a 150 $\mu\text{mol/L}$.
- Ratio BCAA:AAA: un descenso de la ratio de los aminoácidos ramificados respecto a los aromáticos está asociado a un mayor riesgo de presentar signos de encefalopatía hepática especialmente si este valor cae por debajo de 2,5.

Daño hepático:

- Sorbitol deshidrogenasa: muy útil por su alta especificidad de tejido y por su corto tiempo de vida medio (3-5 días). Normalmente se encuentran valores inferiores a 8U/L.
- Glutamato deshidrogenasa: se encuentra en otros tejidos pero principalmente en el hígado. El incremento plasmático es bastante específico de daño hepático. Tiene un tiempo de vida media muy corto (14 h)
- Aspartato amino transferasa: encima presente en el citoplasma de las células hepáticas pero la principal fuente suele ser muscular. Tiene un tiempo de vida medio largo (2 semanas). La hemolisis y la lipemia pueden falsear sus resultados.
- Fosfatasa alcalina: incrementa después de 48 h del daño hepático. Suele aumentar más en problemas de colestasis que hepatocelulares. Puede producirse su incremento por la administración de algunos fármacos (fenobarbital, corticos...). Está presente en otros tejidos (hueso, intestino riñón). Cuidado en animales en crecimiento que puede llegar a ser normales valores 2 o 3 veces por encima de los de referencia en adultos.
- Gamma glutamil transferasa: presente en el endotelio biliar. Algunos clínicos consideran la GGT como un test muy sensible para detectar daño hepático. La vida media es de 3 días. Los valores suelen ser más altos en potros e incluso 2 o 3 veces mayores en burros sanos. También se han descrito aumentos en animales sin hepatopatías pero con procesos que dificultaban el flujo biliar como enteritis anterior o desplazamiento de colon a la derecha.

- **Técnicas de diagnóstico por imagen:**

- Ecografía:

- El hígado suele presentar una ecogenicidad homogénea media entre la presentada por el bazo y el riñón. Pueden observarse las venas hepáticas (con pared delgada), las venas portales (con paredes más hiperecoicas) pero no suele poderse ver el árbol biliar a menos que se encuentre distendido. Visible del 6º al 9º espacio intercostal del lado izquierdo (donde nos permite comparar su ecogenicidad con la del bazo) y en del 6º-7º al 14º-15º en el flanco derecho. El lóbulo derecho se atrofia en animales viejos por lo que es normal no visualizar el hígado en este flanco en animales mayores. La ecografía como método diagnóstico de daño hepático es una técnica muy específica para la detección de un daño significativo pero muy poco sensible.

Otras técnicas de imagen descritas para la detección de alteración del árbol biliar o de la circulación hepática es la escintigrafía mediante diferentes radionucleótidos según se quiera identificar shunts vasculares u obstrucciones biliares.

- **Histopatológicas:**

- Biopsia hepática

- Nos será una prueba muy útil en patologías generalizadas, en afecciones localizadas puede no ser significativa a menos que se obtenga de la zona de lesión. Permite realizar un estudio histopatológico y un cultivo en el caso de problemas de origen bacteriano. Recientemente se ha desarrollado una escala basada en los cambios anatomopatológicos hallados en biopsias hepáticas que permite emitir un pronóstico (Durham 2003). Debe realizarse de forma ecoguiada y determinar tiempos de coagulación previamente.

TABLE 1: Tests for liver disease discussed in text

Excretion	Usefulness	Normal range
Serum total bile acids	Sensitive, remains elevated in hepatocellular disease, blockage of bile, and portal systemic shunts	<15 $\mu\text{mol/l}$
Total bilirubin	Inconsistent, also elevated in anorexia, bile obstruction and haemolysis	6.8-34.2 $\mu\text{mol/l}$
Direct bilirubin	More sensitive than total to bile blockage or hepatocyte damage	0-6.8 $\mu\text{mol/l}$
BSP (sulphobromophthalein) clearance	Competes with bilirubin so increased if jaundiced, tests excretion function	T 0.5 = <3.5 min
Enzymes		
Gamma glutamyl transferase (GGT)	Source is duct epithelium, elevated in cholestasis, remains elevated in chronic liver disease and post transient disease	8-30 iu/l
Alkaline phosphatase (ALP)	Not specific, in bone, placenta, macrophages, intestine; remains elevated in chronic liver disease	73-194 iu/l
Sorbitol dehydrogenase (SDH)	Specific for liver, not as stable, may not remain elevated in chronic liver disease	0-8 iu/l
Glutamate dehydrogenase (GLDH)	Specific for liver, sensitive, more stable than IDH, may not remain elevated in chronic liver disease, analysis not available in many laboratories	<3.5 iu/l
Lactate dehydrogenase (LDH)	Not specific, in most tissues, may not remain elevated in chronic liver disease	162-412 iu/l
Aspartate amino transferase (AST) SGOT	Not specific, in muscle and heart, elevated with hepatocellular damage	150-270 iu/l
Arginase	Specific, elevated with hepatocellular damage	Not available
5' nucleotidase		1.2-2.4 $\mu\text{iu/l}$
Alanine amino transferase (ALT) SGPT	Low levels in herbivore liver, not sensitive	Not available

Pearson, E., (1999). Liver disease in the mature horse. *Equine Veterinary Education*, 11, 87-96.