



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

TITULACIÓN BIOQUÍMICA Y FARMACIA

Determinación de los factores que alteran el perfil hepático en pacientes que acuden al Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja durante el periodo mayo 2012- octubre 2012

Trabajo de fin de titulación

**AUTORAS: Angamarca Loaiza Ana Gabriela
Maldonado Tenorio Rosa Beatriz**

DIRECTORA: Vintimilla Gualan Andrea Katherine

Loja – Ecuador

2013

CERTIFICACIÓN

Bq.

Andrea Katherine Vintimilla

DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICO:

Que una vez revisado el trabajo de investigación realizado por las profesionales en formación Ana Gabriela Angamarca Loaiza y Rosa Beatriz Maldonado Tenorio, previo a la obtención del título de BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO, se autoriza su presentación final para la evaluación correspondiente.

Loja, 17 de abril del 2013

Biq. Andrea Katherine Vintimilla
DIRECTORA DE TESIS



CESIÓN DE DERECHO DE TESIS

Ana Gabriela Angamarca Loaiza, Rosa Beatriz Maldonado Tenorio, declaramos conocer y aceptar la disposición del Art. 67 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Loja, 17 de abril del 2013

Ana Gabriela Angamarca Loaiza

TESISTA

Rosa Beatriz Maldonado Tenorio

TESISTA

Bq. Andrea Katherine Vintimilla
Directora de tesis



DEDICATORIA

A Dios principalmente por estar presente en mi vida y permitirme culminar este proyecto de investigación dándome fortaleza y sabiduría.

A mis padres y hermanos por su amor y apoyo incondicional que de una u otra forma estuvieron ahí cuando más los necesité, en especial a mi madre quien velo por mi educación dándome su apoyo en todo momento, depositando en mi toda su confianza sin dudar de mi capacidad para realizar cualquier meta planteada.

A Jimmy, mi esposo por su motivación constante, su confianza en mí, su paciencia y sobre todo por ese apoyo incondicional para el cumplimiento de esta meta.

A David y Virginia, mis hijos que fueron la base fundamental y la inspiración de este proyecto, que son y serán la razón de mi vida y las ganas de superarme y salir adelante.

A Yanny, mi hermana por su ejemplo de perseverancia y superación.

Rosa Beatriz

DEDICATORIA

La vida es hacer preguntas y no saber las respuestas.....

El deseo de ver lo que está por delante nos impulsa a continuar....aun sabiendo que nunca encontraremos las respuestas.....

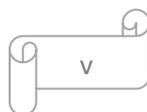
Este trabajo lo quiero dedicar:

*A mis padres Mercedes y Gonzalo por su apoyo
y ejemplo de lucha.*

*A mis hijos Alejandro, Alexis y Sophia
por ser la inspiración diaria en mi vida.*

*A mi esposo Jonathan por su apoyo y
comprensión para que este sueño se haga
realidad.*

Ana Gabriela



AGRADECIMIENTO

Nuestros agradecimientos están dirigidos principalmente a Dios por permitirnos llegar a la etapa final de nuestra carrera.

A la Universidad Técnica Particular de Loja, a la Titulación de Bioquímica y Farmacia que de una u otra manera aportaron en nuestra formación académica, y de manera especial a la Bq. Andrea Vintimilla por su apoyo y orientación a lo largo del proceso investigativo.

Al hospital General Isidro Ayora en especial a la Dra. Clara Bravo por su valiosa colaboración desinteresada en nuestro proyecto.

Ana Gabriela y Rosa Beatriz

CONTENIDO.

CERTIFICACIÓN.....	ii
CESIÓN DE DERECHOS.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	vi
CONTENIDO.....	vii
RESUMEN.....	xi
ARTICULO.....	xii
I. PRESENTACIÓN DE FIN, PROPÓSITO Y COMPONENTES	
- FIN DEL PROYECTO.....	2
- PROPÓSITO DEL PROYECTO.....	2
- COMPONENTES DEL PROYECTO.....	2
II. INTRODUCCIÓN	
INTRODUCCIÓN.....	4
ANTECEDENTES.....	6
1.- HÍGADO.....	6
1.1.- ANATOMÍA.....	6
1.2. MORFOLOGÍA	6
1.3. FISIOLOGÍA.....	7
1.3.1. FUNCIONES VASCULARES.....	7
1.3.1.1. FUNCIÓN DE ALMACENAMIENTO.....	8
1.3.1.2. FUNCIONES DE FILTRACIÓN.....	8
1.3.2. FUNCIONES METABÓLICAS.....	9
1.3.2.1. METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.....	9

1.3.2.2.	METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.....	11
1.3.2.3.	METABOLISMO PROTEÍNICO	11
1.3.3.	FUNCIONES SECRETORAS Y EXCRETORAS.....	12
1.3.4.-	FUNCIÓN DETOXIFICANTE.....	12
2.	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.....	12
2.1.	ALCOHOL.....	12
2.2.	FÁRMACOS.....	14
2.3.	ALIMENTACIÓN.....	14
2.4.	VIRUS.....	15
3.	FISIOPATOLOGÍA.....	15
4.	ENFERMEDADES HEPÁTICAS.....	16
	ESTEATOSIS HEPÁTICA.....	16
	CIRROSIS HEPÁTICA.....	17
	HEPATITIS A.....	19
	HEPATITIS B.....	20
	HEPATITIS C.....	22
	HEPATITIS E.....	24
4.1	PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS.....	25
5.	FASES DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.....	26
6.	ESTUDIO BIOQUÍMICO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.....	27
III. MATERIALES Y MÉTODOS		
3.1	ESQUEMA DE PROCEDIMIENTO.....	33
3.2	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	34

3.3 RECOLECCIÓN DE MUESTRAS.....	35
----------------------------------	----

3.4 PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO.....	35
---	----

IV. RESULTADOS

RESULTADOS.....	41
-----------------	----

V. DISCUSIÓN.....	50
--------------------------	-----------

VI. RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES.....	59
----------------------	----

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.....	61
-------------------	----

VIII. ANEXOS

ANEXOS.....	66
-------------	----

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRAFICA 1.- Porcentaje de pacientes con perfil hepático normal, alterado.....	41
---	----

GRAFICA 2.- Distribución de pacientes con diagnostico hepático atendidos en el hospital general Isidro Ayora de la ciudad de Loja. Según el sexo.....	42
---	----

GRAFICA 3.- Distribución de pacientes con perfil hepático alterado según el sexo....	42
--	----

GRAFICA 4.- Datos sobre la edad predominante en la población de estudio con mayor índice de daño hepático.....	43
--	----

GRAFICA 5.- Porcentaje de TGO normal y alterado de los pacientes en estudio ...	44
---	----

GRAFICA 6.- Porcentaje de TGP normal y alterado de los pacientes en estudio.....	45
--	----

GRAFICA 7.- porcentaje de GGT bajo alterado y normal de los pacientes en estudio..	46
--	----

GRAFICA 8.- Porcentaje de proteína sérica (albumina) con valores bajos, normales y alterados.....	47
---	----

GRAFICA 9.- Encuesta sobre factores que alteran la función hepática realizada a los pacientes en estudio.....48

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.- Valores referente del total de la población en cuanto al género.....41

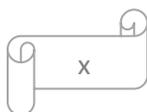
TABLA 2.- Porcentaje de TGO.....43

TABLA 3.- Porcentaje de TGP.....44

TABLA 4.- Porcentaje de GGT.....45

TABLA 5.- Porcentaje de albumina.....46

TABLA 6.- Valores clínicos y generales del grupo de pacientes en estudio obtenidos a partir del programa SPSS. Versión 19.0 sobre Windows.....48



RESUMEN

La alteración hepática es la fase avanzada de un gran número de padecimientos crónicos del hígado; esta patología es el resultado de determinados factores como: el alcohol, fármacos en exceso, virus de la hepatitis B y C, mala alimentación; los cuales podrían producir una alteración en las enzimas protectoras del hígado.

En el Hospital General Isidro Ayora se evaluaron 350 pacientes, el tamaño del universo de estudio se lo obtuvo mediante fórmula de Balestrini, la toma de muestra se la realizó previo ayuno, a través de encuesta al paciente se determinaron los posibles factores causantes de alteración hepática, la respectiva lectura de muestras se la realizó en el equipo COBAS c311 mediante técnicas fotométricas. Se relacionó las variables clínicas y analíticas obtenidas usando el programa SPSS versión 19.0 el cual nos detalló los niveles de las enzimas en estudio: TGO, TGP, GGT, Fosfatasa alcalina, albumina, bilirrubina total y directa estimando que un 45,40% de los casos tienen síntomas de daño hepático.

Se determinó que la causa más frecuente de daño hepático fue el abuso excesivo de alcohol que presentó el mayor grado de insuficiencia hepática en nuestra población de estudio, con un mayor índice en el género masculino predominando las edades comprendidas entre 39 y 48 años, dando una edad media de 43,23 promedio total de todas las edades.^{48, 49, 54}

Palabras claves: Pacientes, daño hepático, alteración hepática.



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

Determination of Factors that Alter the Hepatic Profile in Patients Who Arrive at the “Hospital General Isidro Ayora” in the City of Loja During the Term of May 2012 to October 2012, Ecuador

Beatriz Maldonado ^{a,1*}, Gabriela Angamarca ^{a,1*}, Clara Bravo ^{a,2}, Andrea Vintimilla ^{b,1}
^a Biochemistry and Pharmacy Program

¹Universidad Técnica Particular de Loja, San Cayetano Alto s/n C.P. 11 01 608, Loja – Ecuador
^b Department of Health Sciences

^{a,2} Hospital General Isidro Ayora, Loja – Ecuador

rbmaldonado@utpl.edu.ec, agangamarca@utpl.edu.ec

ABSTRACT

Three hundred and fifty patients were evaluated at the “Hospital General Isidro Ayora”. They were diagnosed with liver failure and the sample was taken after these patients had been fasting. The factors which may have caused the hepatic alteration were determined through a **survey applied** to the patients. The reading of the samples was performed using the COBAS c311 equipment by applying photometric techniques. The clinical and analytical variables were analyzed by using SPSS version 19.0, thus, obtaining data about the levels of the studied enzymes: GOT, GPT, GGT, alkaline phosphatase, albumin, total and direct bilirubin, and estimating that 45.40% of these cases have symptoms of liver failure.

It was determined that the most frequent cause of liver failure was the excessive consumption of alcohol. In this case, 59.40% of the surveyed population presented the highest degree of liver failure, with more incidences in males (35.79%), especially between the ages of 39 and 48 years.

Key words: Liver failure, transaminases, alkaline phosphatase, risk factors.

INTRODUCTION

Liver failure one of the main causes of death worldwide and it is a primary health problem everywhere. The diagnosis depends upon the degree of **liver failure** and the etiology of the disease. The treatment is complex and usually expensive. In 2009, a committee of the European Union decided that this disease should be considered a public health problem and placed a special emphasis on pathology ^{36, 24}. In the United States, the main reason for liver transplant is Hepatitis C, which is a frequent infection with usually no symptoms. ³⁴

According to statistic data by INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos- National Institute of Statistics and Census) and CONSEP (Control de sustancias estupefacientes y psicotrópicas- Control of Narcotic and Psychotropic Substances) provided in 2011, there are many cases of liver problems and, probably, patients do not have the economic means to afford timely treatment. The alteration of the hepatic profile can be caused by factors that include chronic alcoholism, viral agents such as



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

Hepatitis B and C, poor diet, and immunological causes.²⁶

According to statistics reported by the Carlos Andrade Marín Hospital in the city of Quito, Ecuador, in 2003, the progress of the patients was monitored through clinical controls in out-patient consultation and in-patient hospital care; the etiology was: alcohol consumption 48.3 %, viral agents 7.4%, poor diet 44.1%.³⁴

In summary, factors that predispose liver to failure include **Ethyl alcohol**. This is a problem since the liver has a limited capacity to absorb and metabolize alcohol; the rest is distributed to other parts of the body. The alcohol that is not processed by the liver can affect the function of other organs as well as the psychological state of the person.^{21, 24}

The chronic consumption of alcohol does not allow the regeneration of the hepatic parenchyma, which results in more complications of this disease.^{14, 17, 19, 22}

According to the Global Status Report on Alcohol published by the World Health Organization, alcohol abuse causes 1.5% of deaths worldwide each year. This percentage is considerably higher in developing countries.³⁴ In Ecuador, according to reports by **CONSEP** in 2011, 84% of men and 69.8% of women consume alcohol.

Another important factor related to liver failure is the use of **medicines**. There is a great variety of medicine and chemical products that can cause liver failure.^{17, 19, 26}

Drug-related hepatotoxicity is the foremost cause of acute liver failure in the United States. Paracetamol is the drug that is most frequently involved in these cases.^{25, 27, 30} In addition, there are more than 900 medicines that have been reported to cause drug-induced liver diseases.^{17, 27, 29, 31}

Finally, the increase of transaminases to 40% of the asymptomatic cases is one of the evidences that indicate liver failure.¹⁷

Feeding has a predominant role in the care in liver health. The excess of calories in the form of carbohydrates can lead to liver failure and cause fat accumulation in the liver or fatty liver. In this respect, avoiding obesity is an important objective to achieve in patients with liver failure.^{17, 20}

Viruses are another factor that predisposes liver to failure. It is important to mention that Hepatitis B, C or D, are not the only viruses that attack and destroy the liver. We have to be careful of many viruses, especially if the person is already infected with a hepatitis virus of any type.^{12, 17, 28, 23}

For this reason, the objective proposed is to find out about this pathology and the factors that affect it.³³ It is known that the origin of most of the liver diseases is alcohol, but the emphasis is placed not on its frequency but on its social relevance.³⁷

There are not enough studies in our country related to prevalence and incidence of this pathology.^{29, 30}

The irreversibility of this chronic disease leads us to emphasize the factors that cause this alteration.³⁵

MATERIALS AND METHODS

The surveyed population consisted of 350 patients with pre-diagnosis of liver failure. All of these patients were treated at the "Hospital General Isidro Ayora" in the city of Loja. In order to guarantee the statistically significant results, the size of the sample was determined using the Balestrini's formula for finite populations.

Blood samples were taken from male and female patients between the ages of 20 and 60 who had been fasting.

Newborns, people under 19 and older than 60 years of age were excluded from the sample.



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

A survey was applied to the evaluated patients in order to determine the predominant factor in hepatic alterations. The analysis of the blood samples was conducted by using photometric techniques with the purpose of obtaining data that show evidence of the condition of the liver. The enzymes to be evaluated were: GOT, GPT, GGT, alkaline phosphatase, albumin, total and direct bilirubin.

Data were processed using the statistical software SPSS version 19.0 for Windows.

The results were displayed as means, standard deviations and confidence intervals of 95% in order to obtain the prevalence of liver failure and its possible causing factors.

RESULTS

The general data are shown in Table 1. According to the results obtained (**CHART 1**), we can see that most of the patients were within the normal values and there was no alteration of the hepatic profile; 45.4% of these people are above the normal value, which demonstrates that these patients may have liver failure; and 2.9% are considered false positives since they present symptoms of liver failure but the enzymes involved in hepatic alteration are not totally altered.

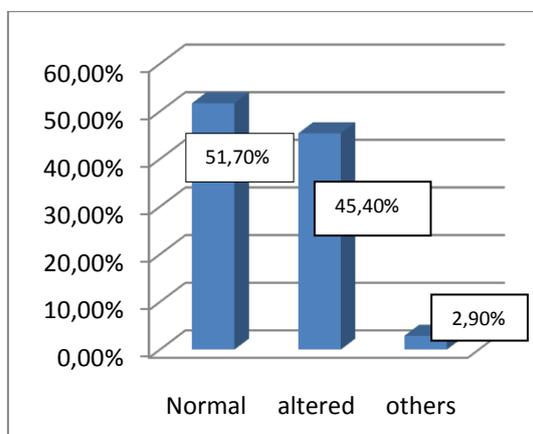


CHART 1.- Percentage of patients with normal and altered hepatic profiles -normal, altered, others.

It is demonstrated that 35.79% (**CHART 2**) of the cases studied were males between the ages of 38 and 48 with a **higher prevalence index** of liver failure. There was a lower percentage in females between the ages of 48 and 50 years.

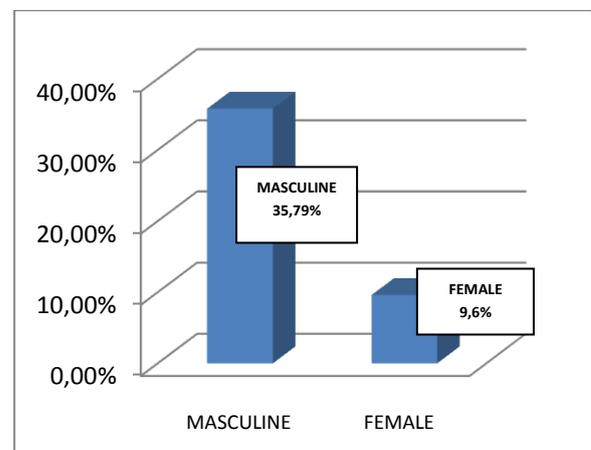


CHART 2.- Distribution of patients with altered hepatic profile by gender.

In the case of the determination of the GTO enzyme, we found that the mean of the surveyed population is 59.69 IU/L; then, the result is that 67.4% of them are within the normal values, and 32.6% of the cases have GTO levels above normal with a significant difference. Regarding GPT, we found that the mean of all of the surveyed population was 56.9 IU/L with a frequency of 40; 66.9% of the patients are within the normal values and 33.1% of the population have high GPT levels.

By determining the GGT enzyme, we found that the mean is 82.49 IU/L with an absolute frequency of 55 in the surveyed population. The result is that 0.3% of the cases are under the normal values; 17.7% are within the normal values; and 82% exceed the normal ranges of the enzyme, which means possible liver failure.



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

With respect to the determination of a serum protein such as albumin, the mean of all the surveyed population was 3.90 gr/dL. The result is that 88.9% of the cases are below the normal value of hepatic alteration; 2% obtained normal values; and 9.1% exceeded this value. A value of 4.0 gr/dL was obtained with a frequency of 65 in patients.

In the case of the determination of alkaline phosphatase, a mean of 156.19 IU/L of the surveyed population was estimated, with a value of 98.3%, which is within normal values, whereas 1.7% exceeds normal values, resulting

in maximum values of 432 IU/L. These last two results are the most representative ones.

In the determination of total bilirubin, the population mean is 1.58 mg/dL. The result is that 50% are within the normal values and 50% exceed these values, with a resulting value of total bilirubin of 22.67 mg/dL.

The determination of direct bilirubin (Table 1) was done with a media of 0.8 mg/dL; 30.3% of the cases were within the normal values and 60.7% have high values with a maximum value of 20.74 mg/dL. **(CHART 3)**

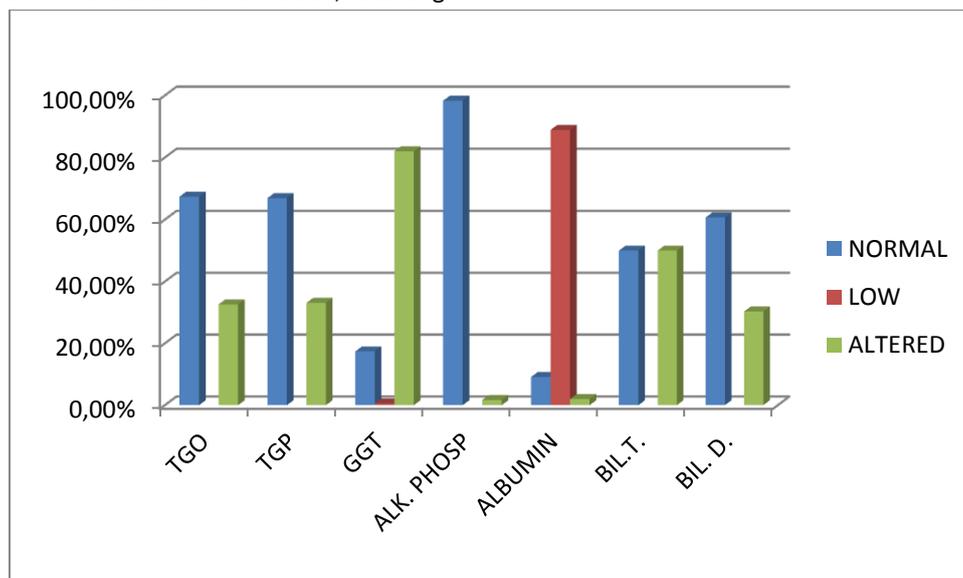


CHART 3.- Percentage of liver enzyme alteration NORMAL, LOW, ALTERED, AGE, GOT, GPT, GGT, ALK. PHOSP, ALBUMIN, TOT. BIL, DIR. BIL.

Considering the survey applied to the patients, it was determined that the origin of liver failure could be factors such alcohol, drugs, Hepatitis B and C, and poor diet **(CHART 4)**. Alcohol stands out as the most relevant factor with a percentage of 59.4%, which means that alcohol abuse has become one of the most harmful habits for the health, having a significant role in society not only due to the high amount of production of some alcoholic beverages but also due to the high rate of consumption.



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

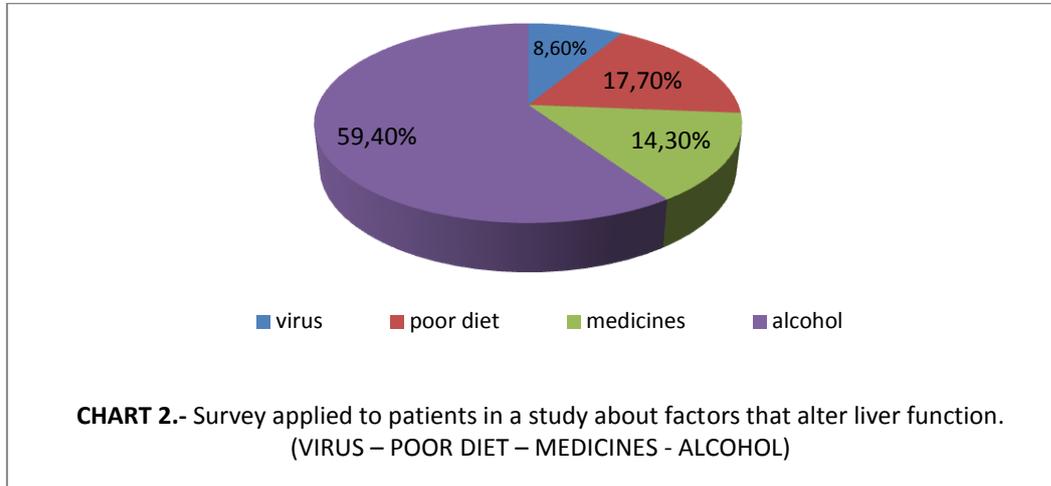


TABLE 1.- Clinical values of the group of studied patients obtained using the SPSS software

STATISTICS								
	AGE	GOT	GPT	GGT	ALK. PHOSP.	ALBUMIN	TOT. BIL	DIR. BIL.
Mean	43.23	59.69IU/L	56.9IU/L	82.49IU/L	156.19IU/L	3.90gr/dL	1.58mg/dL	0.81mg/dL
Median	44	56	55	87	165	4	1.15	0.52
Mode	39	43	39	98	198	4	1	0
Standard deviation	6.69	24.74	29.42	23.83	53.86	1.25	1.65	1.415
Variance	44.69	612.12	865.31	567.89	2901.30	1.55	2.71	2.00
Minimum	20	6	4	7	6.5	1	0	0
Maximum	60	135	187	167	432	9	22.67	20.74
Above normal		32.6	33.1	82	1.7	10	50	60.7
Below normal				0.3		58.6		

IU/L: International Units per Liter

gr/dL: Grams per deciliter

mg/dL: Milligrams per deciliter



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

DISCUSSION

It was determined that the patients with a higher index of liver failure are between the ages of 39 and 48. Males are predominant when it comes to hepatic alteration with a percentage of 35.79% of the surveyed population (**CHARTS 1 and 2**). This fact confirms that there is a high percentage of liver failure in the city of Loja with males as the primary victims. According to the national health survey ENS Chile during the period 2009-2010, the diet of most males is not proper or organized. For this reason, men are more prone to developing liver disease. Another of the main causes related to sex is the excessive consumption of alcohol, which occurs mostly in men.^{34, 37} This difference would be related to the lifestyle of men including diet, personal hygiene, and even addictions.

In **CHART 3**, it can be observed that 45.04% of the surveyed population have an increase in the level of GTO enzymes with 32.6%, GPT 33,1%, GGT 82%, and albumin 59,6%. The first step in the evaluation of patients with an increase in the level of liver enzymes is a thorough analysis of their clinical history and lifestyle. If there is an isolated increase of GTO above the normal value, this particular case must be evaluated and a frequent monitoring must be conducted. Along with the enzyme, GPT is also evaluated since the levels of both increases when there is liver failure. GPT values that increase from 1 to 4 times above normal levels should lead to the immediate suspension of the suspect agent in order to avoid more serious failure.^{36, 32, 30}

GPT values are more specific in relation to liver failure than GOT values and help dismiss the possible effect of ethyl alcohol on liver failure. Alcohol-related liver failure maintains a GTO/GTP relation of 2:1 or 3:1, and alcohol is

suspect as the leading cause when such relation is accomplished.³⁵

GTO had a high index in 32.6% of the surveyed population. It can be observed that the activity of the enzyme is significantly higher in males and the intervals of reference vary with age. Consequently, alcohol consumption at an early age and a disorganized lifestyle could cause liver disease in the future. This hypothesis is confirmed by the results obtained in this research.

When its levels increase, GPT tends to be released into the blood, causing damage in the hepatocytes and facilitating liver injury in various liver tissues. Compared to our study, the average value of GPT obtained was 56.90 IU/L, which is a value that can be considered acceptable for patients who are within the normal ranges. The patients whose results of the clinical analysis exceeded the average value by 33.1% were considered as possible carriers of liver failure. From these results, it can be inferred that 45.4% of the patients have a high level of GTO, GPT, GGT, and albumin enzymes that form the hepatic function, concluding that they could already have a pre-diagnosis of liver injury.^{34, 36}

It was also verified that 21.30% of the patients had a significant increase of GTO compared to the GPT levels, concluding that the aforementioned fact is related to alcohol as suspect of liver failure.

GGT, an enzyme that is present in cell membranes, can be found in the renal proximal tubule, liver, pancreas, and intestine. Serum GGT activity comes mainly from the liver and its average lifespan is approximately from 7 to 10 days. In the hepatic alteration related to alcohol, the average lifespan increases to 28 days.⁴⁵ Compared to our study, we could see that 82% of the population exceeds the normal level of the enzyme, considering that a high



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

consumption of alcohol produces an increase in GGT. However, this is not a very specific marker, and for this reason it is not useful to differentiate the possible causes of liver injury because it can increase in many types of diseases which are not precisely hepatic. GGT can be requested if alkaline phosphatase has increased in order to determine if the increase in alkaline phosphatase is caused by liver failure since both, GGT and alkaline phosphatase, increase when there is liver failure.^{24, 27, 30}

Regarding the mode, an average GGT value of 98 IU/L was obtained in patients, with a frequency of 58%, which means that the remaining enzymes that form the hepatic profile can be normal in these patients. GGT increased in an isolated form, without clinic and with the rest of liver enzymes being normal, must not lead to a thorough study to dismiss liver failure. It is always necessary to interpret the results of the tests in a clinical context.^{33, 3}

Albumin is the most abundant plasma protein and it is produced by hepatocytes. The speed of production depends upon a variety of factors, including the provision of amino acids, the oncotic pressure of plasma, levels of inhibitory cytokines, and the number of functioning hepatocytes. The main causes of decreased albumin values include loss of proteins, reduction in the intake of proteins (malnutrition, very low protein diets), and liver disease. 58.6% of the studied patients had low albumin levels, which could be considered as an alteration because of the low levels of serum protein (albumin) along with the remaining enzymes of the hepatic profile that are altered. Other pathologies can be the cause of low albumin levels in patients, excluding specific enzymes of hepatic alteration.^{21, 27, 28}

The joint use of GOT/GPT, GGT and albumin has a sensitivity of nearly 95% and a specificity of

80% in the detection of liver failure caused by ethyl alcohol.⁵⁵

A relationship between direct bilirubin/total bilirubin is typically lower than 50% in hepatocellular disease, whereas a relationship higher than 50% can indicate extrahepatic or intrahepatic obstruction.^{33, 37}

When there is already liver failure, there is a gradual increase in bilirubin. It is important to highlight that bilirubin increase is a relatively late phenomena.²³ In this study, the increase of total and direct bilirubin in patients was 50% BT and 60.7% BD, which determines that an increase in the rest of the enzymes that form the hepatic profile means that the patients are considered to have liver failure, but the presence of only altered bilirubin in patients was interpreted as a viral disease (hepatitis).

It was found that 1.7% of the surveyed population had a high alkaline phosphatase, clarifying that this enzyme could increase due to another cause and not specifically due to liver failure. However, if there is an increase in the rest of enzymes that form the hepatic function, it could be considered as liver failure.^{23, 24}

Considering that liver failure could be caused by different factors such as alcohol, drugs, Hepatitis B and C, and poor diet, a survey (CHART 4) determined that ethyl alcohol is the most relevant factor, with a percentage of 59.4%. This fact confirms that alcohol consumption is one of the most harmful habits for the health. According to WHO (2009), alcoholic-induced cirrhosis is defined as a serious form of alcoholic liver disease characterized by necrosis and permanent deformity of the structure of the liver. The excessive consumption of alcohol will eventually lead to inflammation and then to widespread scarring of the liver.^{36, 38}



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

The importance of this study lies in early detection and awareness regarding alcohol consumption and the disease caused.

It could also be demonstrated that alteration in diet is found in 17.7% of the surveyed population (CHART 4) and it is another of the possible factors that would produce liver failure. The intake of processed food, saturated fats, and food high in calories produces a stream of fatty acids in the liver.³⁰

All of this is related to obesity, especially abdominal obesity, diabetes mellitus type 2, and metabolic syndrome (MS). Diet and a sedentary lifestyle are also involved in this physiopathology.³⁷

Liver failure is not a benign disease because 32% of the infected people develop fibrosis, 20% develop cirrhosis. The risk of death related to liver disease is 12% within ten years. The therapeutic alternatives are aimed to modify lifestyle, diet, and medicine use, which together have an impact on the physiopathology of the disease.^{33,36}

There are no statistics in this country about this disease, but it is apparently known that many people have it because of their poor diet.³¹

Another possible risk factor is the irregular intake of medicines; 14.3% of the patients report excessive consumption of medicines (CHART 4). Prevention of intoxication is a complex problem that includes the identification of risk patients (patients with alcoholism, self-medication problems, and suicide attempts) and the reduction of the free availability of drugs in the market. The popularity of drugs such as safe and effective antipyretics and painkillers has increased lately. Their use has spread and their high availability in the market has transformed these drugs into one of the most common agents in accidental or intentional overdose.^{28,30}

Medicines are ranked first as a cause of acute liver failure in the United States and Europe.⁴⁷

The effects of toxicity caused by medicines lie in liver failure and are the main cause of liver failure in developed countries.^{34,33,37}

The last factor is the virus of hepatitis; 8.6% of all the cases had this disease at some time in their lives (CHART 4). This is the cause of more than 250,000 deaths a year worldwide, especially in Africa, Southeastern Asia, Alaska, China and the Amazon region.^{29,30,32}

One percent of the patients infected with the hepatitis virus develop acute and massive liver necrosis which causes death; 20% of the infected patients develop chronic hepatitis that causes cirrhosis; 25% of the liver infection is silent, but it also causes cirrhosis. A portion of the patients with cirrhosis or chronic liver diseases end up suffering from liver cancer.^{31,34,35}

Every year, Hepatitis B infects from 10 to 30 million people worldwide; most of them are children and adolescents.

REFERENCES:

1. AllGaw. Clinical Biochemistry. Biochemical examination of liver function p. 51 (2006).
2. Biochemical liver (sf) The role of the liver in metabolic regulation pag. 27-30. (September 2012).
3. Chang, Schiano. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Therapeutics. (2007).
4. Centers for Disease Control and Prevention (protecting People) www.cdc.gov / hepatitis (September 2012).
5. Control of Narcotic and Psychotropic Substances www.cosep.gov.ec data conducted in 2011 (taken in November 2012).



BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

6. WHO statistics. 2010(January 2013).
7. England Journal of Medicine. Number 5 Volume 349:474-485. (2003).
8. Gonzales Clinical Biochemistry. Mcgraw - hill.pag. 85-119, Madrid (2000).
9. Gonzalez. Gastrointestinal and liver volume 2 edition disease.7a Saunders. Hepatic encephalopathy, pathogenesis and clinical forms pag Medicine. 150-189 (2006).
10. Garcia, Nogué, Sanjurjo and Espígol. Hyperammonemia secondary to valproic acid intoxication. Rev. Toxicol.pag. 43-45. (2003).
11. Harrison, Principles of Internal Medicine, 15th edition volume II, p. 2000-2035 (2001).
12. National Institute of Statistics and Census INEC. Year 2011.
13. Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill 10th Ed page. 677. (2006).
14. Public Health Institute of Chile government <http://www.ispch.cl/virus-hepatitis-ye> (December 2012).
15. National Cancer Institute in the U.S. <http://www.cancer.gov/diccionario/?CdrID=439432> (Accesed 20 the november 2012)
16. Kleiner. Pathology of hepatitis C. Biomedical Research Reports. Jh Hoofagle Editors, Academic Press Liang (2000).
17. Ladero. Towards a diagnosis of liver diseases in internal medicine, pag. 2-24 (Madrid 2007).
18. General Guidelines for Preventing the drug problem in Ecuador, 2011, p. 24.
19. Moreno Bohorquez, Gonzalez, laboratory parameters useful in diagnosis of liver diseases AN. MED. INTERNAL (London) Vol 24, No. 1, p. 38-46 (2007).
20. Medina, Kaempffer. Liver cirrhosis in Chile. RevChil Public Health (2002).
21. National Heart Lung and Blood Institute. 2009 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book. Available in: [www.nhlbi.nih.gov / resouces / docs / chtbook. htm](http://www.nhlbi.nih.gov/resouces/docs/chtbook.htm). Accesed August 12, (2010). (November 2012).
22. Sierra, Torres. Toxic liver disease induced by drugs: Systematic review structured. Anals of Hepatology pag. 10-25 (2004).
23. Mowing, Bandrés, Gómez-Gallego. Review update alcoholism biomarkers. Occupational Medicine, 11, 2, March-April 2002.
24. Integrated System of Social Indicators of Ecuador (SIISE).
25. <http://bioweb.uv.es/bioquimica/sDocumentos/JVCastell/Regulacionhepaticadelmetabolismo.pdf> (September 2012).
26. [www.explored.com.ec / news-Ecuador](http://www.explored.com.ec/news-Ecuador) (September 2012)
27. <http://www.dietasycalorias.com/informacion/nutricion/6-definicion-del-alcohol.html> (December 2012).
28. Schnell. Dominguez. Genetic, clinical and pathophysiological Metabolic Syndrome pag 314-320 (2006).
29. [http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca /33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/](http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/) 2011 (November 2012).
30. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/valores_de_laboratorio.pdf (November 2012).
31. <http://www.eluniverso.com/2012/10/16/1/1445/trasplantes-hepaticos-hosp-vernaza.html> (November 2012).
32. <http://www.indot.gob.ec/indotweb/> (October 2012).



UTPL
UNIVERSIDAD TÉCNICA
PARTICULAR DE LOJA

BIOCHEMISTRY AND PHARMACY PROGRAM

33. Valsecia Malgor, antipyretic analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf (October 2012).

34. <http://dspace.uces.edu.ec/bitstream/11018/9554/1/Seroprevalencia/Sotomayor.pdf>. (November 2012).

35. <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012-gm122f.pdf> (January 2013).

I. *Presentación del
Fin, Propósito y Componentes
del Proyecto*

PRESENTACIÓN DE FIN, PROPÓSITO Y COMPONENTES DEL PROYECTO

1.1 Fin del Proyecto

Debido a que las enfermedades hepáticas, han ido en aumento en el mundo, éstas se han convertido en un problema de Salud Pública, por lo cual es necesario concientizar y tomar acciones que permitan un cambio en el estilo de vida.

Toda esta realidad no es ajena a la de nuestra ciudad, por lo tanto el fin de este proyecto es determinar y relacionar los factores causales y el índice de daño hepático existente en pacientes de consulta externa analizando pruebas bioquímicas y fotolorimétricas como: bilirrubinas, TGO, TGP, GGT, fosfatasa alcalina, albumina.

1.2 Propósito del Proyecto

Determinar factores causales y daño hepático en la población de estudio para así poder establecer el perfil bioquímico de la enfermedad hepática en nuestra ciudad; además la información obtenida servirá como base de comparación para futuras investigaciones, buscando de esta manera la solución a esta problemática desde el conocimiento bioquímico.

1.3 Componentes del Proyecto

- Perfil general del paciente (pre-diagnóstico de daño hepático)
- Perfil bioquímico de los pacientes en estudio.
- Generación de datos para el hospital General Isidro Ayora

II. *Introducción*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas son una de las principales causas de muerte a nivel mundial; representando un problema de salud importante en cualquier parte del mundo. El pronóstico depende del grado de daño hepático y de la etiología de la enfermedad; el tratamiento es complejo y a menudo muy costoso. En el año 2009 una comisión de la Unión Europea decidió que se debía considerar un problema de salud pública, la cual hizo especial hincapié en la patología^{1,2}.

En EEUU la principal razón de trasplante hepático es por causa de hepatitis C, una infección frecuente que se cronifica en un porcentaje muy elevado de los casos debido a que no da síntomas durante muchos años.³

En nuestro país el trasplante hepático no es común debido a escasos recursos económicos, donadores, y falta de tecnológica, como tal el daño hepático se ha vuelto una de las principales causas de mortalidad en Ecuador.

Otra de las patologías prevalentes en nuestro país es la cirrosis hepática, con un elevado índice de consultas, hospitalizaciones, gastos en salud y mortalidad⁴.

Según datos estadísticos reportados por el INEC Y CONSEP referidos en el año 2011 detallan que existen muchos casos de problemas hepáticos y lo más probable es que el paciente no esté en condiciones económicas de seguir un tratamiento a tiempo; las alteraciones hepáticas por lo general causan enfermedades crónicas, difusas e irreversibles, caracterizadas por la presencia de necrosis, fibrosis y nódulos de regeneración que conducen a una alteración de la arquitectura vascular².

La alteración del perfil hepático puede ser causada por factores como el alcoholismo crónico, agentes virales como la hepatitis B y C, malos hábitos alimentarios y causas inmunológicas³.

Según estadísticas del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad Quito – Ecuador, en el año 2003 se realizó un seguimiento personalizado de la evolución de los pacientes mediante controles clínicos en consulta ambulatoria y hospitalización la etiología fue: alcohol 48,3 %, viral 7,4%, malos hábitos alimentarios 44,1%.³

¹ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24. OMS. El consumo nocivo del alcohol. Disponible (diciembre 2012).

² http://www.ciudadaniainformada.com/noticias-ciudadania-ecuador0/noticias-ciudadania-ecuador/ir_a/ciudadania-informada/articulo//40-centros-de-recuperacion-para-alcoholicos-y-drogadictos-funcionan-en-pichincha.htm (enero 2013).

³ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/> (15-julio-2011) (noviembre 2012)

⁴ http://www.consep.gob.ec/?cod_categoria=11&cod_sub=226 (noviembre 2012).

Otras estadísticas realizadas en el año 2011 en el mismo hospital donde se recibieron a 400 pacientes con daños hepáticos, de ellos, la mitad padecían cirrosis, estimando que de esos 200 casos, por lo menos el 50% sea candidato apto para trasplante, eso lo determino la evaluación médica del hospital.^{5, 7}

Las alteraciones del perfil hepático son la consecuencia de un daño ya acumulado en el hígado, habitualmente durante varios años, que se caracteriza por la acumulación de fibrosis (cicatrices) en el tejido hepático⁴. Estos cambios del tejido interfieren con la estructura y funcionamiento normal del hígado, ocasionando serias complicaciones en la circulación de la sangre a través de dicho órgano y sus funciones; motivo por el cual se planteó como objetivo conocer acerca de esta patología y sus factores influyentes ya que traen muchas dificultades no solo al paciente, sino también a todas las personas que están a su entorno^{2, 3}. Se conoce que el origen de la mayoría de enfermedades en el hígado se basa en el alcohol y en las hepatitis virales siendo estos dos grupos en los que se les da más énfasis no por su frecuencia sino por su importancia social⁶.

No existen estudios suficientes de prevalencia e incidencia de esta patología en nuestro país, y la poca información que hay se debe en parte a que existen muchos casos que pueden ser silentes lo cual conlleva a la gravedad de la enfermedad y posiblemente a la muerte.⁷

La irreversibilidad de esta patología crónica hace que se haga hincapié en el abuso de los factores causantes de esta alteración que no solo es complicada para el paciente sino también para su entorno familiar.

¹ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24. OMS. El consumo nocivo del alcohol. Disponible (diciembre 2012).

² http://www.ciudadaniainformada.com/noticias-ciudadania-ecuador0/noticias-ciudadania-ecuador/ir_a/ciudadania-informada/article//40-centros-de-recuperacion-para-alcoholicos-y-drogadictos-funcionan-en-pichincha.htm (enero 2013).

⁵ <http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/> 2011 (noviembre 2012).

⁶ Agurto M. Depto. de *Hematología y Laboratorio* de Biología 2009

http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/valores_de_laboratorio.pdf (noviembre 2012).

⁷ Perez, Páramo, Muñoz, Albillos. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*; 31: 43-48. (2008).

ANTECEDENTES:

1.- HÍGADO.-

1.1.- Anatomía

El hígado es el mayor órgano del cuerpo en los seres humanos en cuanto a función y capacidad, y uno de los más importantes por su actividad metabólica en el organismo, se encuentra ubicado en la región abdominal superior derecha, tiene forma cónica, es de color marrón rojizo oscuro, mide aproximadamente 26 por 15 cm y pesa alrededor de 2 kg.^{1,3,7}

El hígado presenta una morfología y fisiología muy heterogénea.

1.2.- Morfología

Con fines clínicos, el hígado se puede analizar en términos de irrigación sanguínea, hepatocitos, vías biliares, células de revestimiento sinusoidal y matriz extracelular.⁴

- **Irrigación Sanguínea.-** Ingresa por la vena porta y la arteria hepática, la primera suministra un 75% del flujo total; la interferencia con la irrigación sanguínea hepática es frecuente en la cirrosis y en otras enfermedades crónicas, se manifiesta por hipertensión porta.^{2,4}
- **Hepatocitos.-** Constituyen la mayor parte del hígado ocupando un 80% del volumen total del órgano, representan el papel central del hígado en el metabolismo. Sus funciones principales comprenden la formación y excreción de bilis, regulación de la homeostasis de hidratos de carbono, síntesis de lípidos y secreción de lipoproteínas plasmáticas, formación de urea, albumina sérica, factores de coagulación, etc.^{3,4}
- **Vías biliares.-** Se inician en forma de diminutos canalículos biliares formados por los hepatocitos adyacentes los cuales coalescen progresivamente formando conductillos, conductos biliares y conductos hepáticos mayores, que permiten el paso de la bilis desde los hepatocitos hasta el duodeno, modificando sus características y sirviendo como reservorio temporal.⁴

¹ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24. OMS. El consumo nocivo del alcohol. Disponible (diciembre 2012).

² http://www.ciudadaniainformada.com/noticias-ciudadania-ecuador0/noticias-ciudadania-ecuador/ir_a/ciudadania-informada/article//40-centros-de-recuperacion-para-alcoholicos-y-drogadictos-funcionan-en-pichincha.htm (enero 2013).

³ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/> (15-julio-2011) (noviembre 2012)

⁴ Perez, Páramo, Muñoz, Albillos. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*; 31: 43-48. (2008).

El hígado produce bilis continuamente, unos 800 a 1000 ml por día.^{5,9}

- **Células de revestimiento sinusoidal.**- incluyen:
 1. **Células endoteliales.**- Permiten el intercambio de nutrientes y macromoléculas con hepatocitos contiguos.¹
 2. **Células de Kupffer.**- Permiten la fagocitosis de partículas extrañas, la eliminación de endotoxinas y otras sustancias nocivas; por su gran irrigación sanguínea el hígado suele afectarse con infecciones secundarias y otros trastornos sistémicos.^{8,10}
 3. **Células perisinusoidales (células Ito).**- Permiten el almacenamiento de retinoides (vitamina A), también se les ha relacionado de manera importante con el desarrollo de la fibrosis hepática.⁵
 4. **Matriz Extracelular.**- Incluye la trama de reticulina del órgano, que está constituida por varias formas moleculares de colágeno, laminina, fibronectina y otras glicoproteínas extracelulares.⁸

Ciertas enfermedades tienden a afectar los componentes del hígado con patrones predecibles, a menudo con características clínicas y bioquímicas ej.: La hepatitis vírica aguda se manifiesta con una lesión hepatocelular, la cirrosis biliar primaria por la alteración de la secreción biliar.¹

Algunas enfermedades como la hepatopatía alcohólica grave afecta a toda la estructura del hígado produciendo alteraciones funcionales múltiples.⁶

1.3.- Fisiología

El hígado tiene una posición estratégica en la circulación; es el primer órgano que contacta la sangre proveniente del intestino. Esto no sólo implica que la superficie hepática absorba nutrientes, toxinas y microorganismos derivados del intestino, sino que también sugiere el papel hepático en la secreción de compuestos en la luz intestinal³.

¹ Lopez R. Estudio de la *regulación del metabolismo* 2009
<http://bioweb.uv.es/bioquimica/sDocumentos/JVCastell/Regulacionhepaticadelmetabolismo.pdf>
(septiembre 2012).

³ Moreno Bohorquez, González, Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 24, N°1, pag. 38-46 (2007).

⁵ www.explored.com.ec/noticias-ecuador (septiembre 2012).

⁸ Bolognesim, Sacerdotid, Bombonatog. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology*, 35: 601-608, (2002).

⁹ Bismuth H. Anatomía quirúrgica y cirugía anatómica del hígado. En Blumgart LH. Cirugía del hígado y de las vías biliares. Tomo I pag. 3-11 Editorial Medica Panamericana (2002).

¹⁰ All Gaw. Bioquímica clínica. Examen Bioquímico de la función Hepática pag. 51 (2006).

Por lo que este órgano complejo desempeña más de 500 funciones vitales, las cuales se han resumido en tres funciones básicas:^{8, 11}

Funciones Vasculares (almacenamiento y filtración)

Funciones Metabólicas

Funciones Secretoras y Excretoras encargadas de formar bilis.

Función detoxificante¹¹

1.3.1.- Funciones vasculares

Las características vasculares del hígado hacen que el mismo se comporte como un reservorio importante de sangre y además actué como un filtro para la sangre procedente del intestino.^{8, 12}

Debido a la baja resistencia de las sinusoides hepáticas, el hígado permite grandes cambios de flujo a través del sistema porta. Así, el volumen hepático varía entre 300 y 1 000 mL, adquiriendo la función de almacenamiento de sangre, y de filtración.^{8, 14}

1.3.1.1.- Función de almacenamiento

El hígado es capaz de almacenar el 10% del volumen total de sangre; que proviene de la arteria hepática transportando sangre rica en oxígeno, y la vena porta hepática que transporta sangre rica en nutrientes, lo que da una idea de que es un órgano muy vascularizado.¹¹

El hígado actúa como lugar de almacenamiento de los hidratos de carbono, el hierro y las vitaminas durante el tiempo en que éstos son necesarios para el cuerpo.¹²

1.3.1.2.- Funciones de Filtración

Las superficies internas de los sinusoides hepáticos están cubiertas por un elevado número de células de Kupffer o macrófagos residentes en el hígado, cuya función consiste en fagocitar parásitos, virus, bacterias y macromoléculas; por tanto estas células constituyen una poderosa e importante barrera fagocítica para toxinas y microorganismos provenientes del intestino, de modo que cuando la sangre porta es derivada del hígado por anastomosis (porto-cava), como ocurre en pacientes con cirrosis, se desarrolla endotoxemia sistémica^{12, 14}

⁸ Bolognesim, Sacerdotid, Bombonatog. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology*, 35: 601-608, (2002).

¹¹ Delattree, Avisse, Flament. *Surgical anatomy and embryology: Anatomic basic of hepatic surgery*. Surg clinic. Pag. 345-350 (2001).

¹² www.explored.com.ec/noticias-ecuador (septiembre 2012)

¹⁴ Ladero. Hacia una estrategia diagnóstica de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna* (2007).

1.3.2.- Funciones metabólicas

Las funciones metabólicas son llevadas a cabo por los hepatocitos interviniendo así en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas cuyo resultado es el procesamiento y la redistribución de la glucosa y de los ácidos grasos, principales combustibles metabólicos del cuerpo^{5, 8}.

Por lo tanto las lesiones hepáticas, agudas o crónicas pueden alterar su capacidad biosintética y metabólica, produciendo diversos trastornos clínicos.^{1, 5}

1.3.2.1.- Metabolismo de los carbohidratos

La función primordial de los hidratos de carbono ingeridos es suministrar energía inmediata al organismo.³

Los principales hidratos de carbono son el almidón, maltosa, glucosa o dextrosa y fructosa o levulosa. El hígado es el órgano fundamental de la regulación de la glicemia; es el lugar de producción de la glucosa, a partir de los elementos hidrocarbonados (gluconeogenesis) absorbidos en el intestino. La glucosa es transformada en glucógeno que se almacena en forma de tejido adiposo mediante la síntesis de ácidos grasos libres y triglicéridos.^{3, 8}

Durante el proceso de ayuno el hígado es el principal factor que evita el descenso de los niveles de glucosa en sangre descomponiendo el glucógeno almacenado (glucogenolisis).^{3, 5}

- **Almacenamiento de glucógeno.-** Después del proceso digestivo llegan grandes cantidades de glucosa al hígado que rápidamente son metabolizadas por los hepatocitos para formar glucógeno. Este proceso es mediado por la hormona insulina y permite almacenar una cantidad limitada de glucógeno (aproximadamente un 10% del peso del hígado).

¹ Harrison, Principios de medicina interna; 15 edición volumen II, pag. 2000-2035 (2001).

³ González. Gastrointestinal and liver disease. 7a edición tomo 2 Saunders. Encefalopatía hepática, patogenia y formas clínicas Medicine pag. 150-189 (2006).

⁵ All Gaw. Bioquímica clínica. Examen Bioquímico de la función Hepática pag. 51 (2006).

⁸ Bioquímica hepática (s.f.) recuperado el 5 de noviembre de 2011, de papel del hígado en la regulación del metabolismo pag. 27-30. (septiembre 2012).

⁹ Lopez R. Estudio de la *regulación del metabolismo* 2009 <http://bioweb.uv.es/bioquimica/sDocumentos/JVCastell/Regulacionhepaticadelmetabolismo.pdf> (septiembre 2012)

Cuando se satura el sistema de almacenamiento de glúcidos en forma de glucógeno se forman ácidos grasos a partir de la glucosa ^{8,9}.

Los niveles de glucógeno hepático varían en respuesta a la ingesta de alimentos. En los humanos el glucógeno hepático dura entre 12 y 24 horas de ayuno, dependiendo de la actividad realizada por el individuo. ^{9, 15,16}

- **Gluconeogénesis.-** Formación de glucosa y glucógeno a partir de compuestos orgánicos como aminoácidos, ácido pirúvico, intermediarios del ciclo de Krebs, etc. ^{8, 14, 16}

Los animales deben mantener estable la concentración de glucosa en sangre. Cuando se agotan las reservas de azúcares, debe sintetizarse glucosa por medio de la gluconeogénesis. ¹⁴

La gluconeogénesis la realiza fundamentalmente el hígado. Los sustratos principales son lactato, aminoácidos, propionato y glicerol. ⁸

- **Conversión de galactosa y fructosa en glucosa**

La galactosa cuando llega al hígado se convierte en uridinfosfoglucosa (UDP- glucosa), quedando así en condiciones para incorporarse al glucógeno y ser utilizado, cuando sea preciso, para ayudar a mantener los niveles de glucosa en sangre. ¹⁴

En el hígado, la fructosa y la galactosa son convertidas en glucosa o almacenadas como glucógeno. Manteniendo así el nivel de glucemia constante, con lo que se asegura la nutrición del sistema nervioso central o los eritrocitos. ^{9, 16}

⁸ Bioquímica hepática (s.f.) recuperado el 5 de noviembre de 2011, de papel del hígado en la regulación del metabolismo pag. 27-30. (septiembre 2012).

⁹ <http://bioweb.uv.es/bioquimica/sDocumentos/JVCastell/Regulacionhepaticadelmetabolismo.pdf> (septiembre 2012)

¹⁴ Ladero. Hacia una estrategia diagnóstica de las enfermedades hepáticas. An Med Interna (2007).

¹⁵ Mechael, Gordon, y Wojciech. Aparato digestivo III; hígado, vesícula biliar, y páncreas. Histología 4ª edición pag. 534-550 Philadelphia editorial Medica Panamericana (2005)

¹⁶ Chu, Lok. Clinical significance of Hepatitis B virus Genotypes. Editorial hepatology pag 35-50 (mayo 2002).

1.3.2.2.- Metabolismo de los lípidos

La movilización de lípidos del tejido adiposo libera ácidos grasos que en el hígado, son oxidados por el proceso de beta-oxidación para formar acetil-CoA. El exceso de acetil-CoA da lugar a la producción de cuerpos cetónicos, cuya síntesis tiene lugar en el hígado.¹⁵

La síntesis de lipoproteínas es otra de las principales funciones metabólicas del hígado. Entre ellas están las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), alta densidad (HDL), baja densidad (LDL).^{2, 17}

Las lipoproteínas HDL transportan el colesterol en dirección inversa, es decir, desde las células hacia el hígado para su eliminación por la bilis.^{7, 17}

1.3.2.3.- Metabolismo proteínico

Los aminoácidos llegan al hígado para formar proteínas, para la síntesis de pequeños compuestos, y para la fabricación de sustancias esenciales para el organismo.¹⁶

El hígado es el principal sitio en el que se efectúa la síntesis de la mayoría de las proteínas como:

Albumina globulinas alfa y beta

Factores de la coagulación I, II, V, VII, IX y X¹⁶

También proteínas especializadas como:

Transferrina

Haptoglobina

Ceruloplasmina¹⁰

Se cree que las proteínas que producen las células hepáticas se unen a alguna proteína secretora para salir de ellas. La proteína combinada se canaliza por el mecanismo de transporte del retículo endoplasmático liso y el aparato de Golgi, lugar donde se retira la proteína secretora antes de que se efectúe la secreción celular.^{2, 11}

² González. Gastrointestinal and liver disease. 7a edición tomo 2 Saunders. Encefalopatía hepática, patología y formas clínicas Medicine pag. 150-189 (2006).

⁷ Bioquímica hepática (s.f.) recuperado el 5 de noviembre de 2011, de papel del hígado en la regulación del metabolismo pag. 27-30. (septiembre 2012).

¹⁰ Moreno, Bohorquez, González, Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas an. med. interna (Madrid) Vol. 24, N°1, pag. 38-46 (2007).

¹¹ www.explored.com.ec/noticias-ecuador (septiembre 2012)

¹⁶ Chu, Lok. Clinical significance of Hepatitis B virus Genotypes. Editorial Hepatology pag. 35-50 (mayo 2002).

Las enfermedades hepáticas crónicas, normalmente están asociadas con trastornos de la coagulación como resultado de la síntesis de sus factores y trastornos de la función del sistema retículo endotelial. Igualmente en pacientes con síndromes coleostáticos de larga duración, se puede presentar deficiencia de vitamina K, como resultado de la mala absorción de las vitaminas liposolubles.⁷

1.3.3.- Funciones secretoras y excretoras

El hígado sintetiza y almacena bilis, la cual cumple dos funciones básicas:

- Eliminación (excreción) de derivados metabólicos de sustancias endógenas (colesterol, bilirrubina) y exógenas (fármacos).^{18, 20}
- Emulsión de grasas, de los alimentos con ácidos biliares y fosfolípidos presentes en la bilis para su absorción.²³

1.3.4.- Función detoxificante.- El hígado es el órgano responsable del metabolismo de sustancias exógenas como toxinas (xenobióticos), incluyendo los fármacos, y endógenas tales como el amoníaco procedente del metabolismo proteínico que es transformado y eliminado como urea en la orina.²⁵

2.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

En resumen, son varios los factores que predisponen al hígado a sufrir daño hepático entre ellos los siguientes:

2.1.- Alcohol

El hígado tiene capacidad limitada para absorber y metabolizar el alcohol, la parte sobrante se distribuye a otras zonas del cuerpo. El alcohol que no puede ser asimilado en el hígado puede alterar en gran medida el funcionamiento de otros órganos y el bienestar psicológico.²¹

El consumo de esta sustancia en exceso es una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática.¹⁸

¹⁸ www.cdc.gov/hepatitis(septiembre 2012).

²¹ <http://www.cancer.gov/diccionario/?CdrID=439432> (noviembre 2012)

²⁰ <http://www.dietasycalorias.com/informacion/nutricion/6-definicion-del-alcohol.html> (diciembre 2012).

²³ Segado, Bandrés, Gómez, Gallego. Revisión actualización en marcadores biológicos del etilismo. Medicina del Trabajo, pág. 11, 2, marzo-abril 2002.

²⁵ Sistema Integrado de Indicadores Sociales del Ecuador (SIISE) 2009

El alcohol produce un daño hepático que se caracteriza por ser acumulativo, que sigue sumándose a un proceso fibroso, iniciado en la primera ingesta. Es por esto que el consumo de alcohol de forma continua no permite la regeneración del parénquima hepático y, con ello, mayores complicaciones de esta enfermedad.^{18, 20}

La enfermedad hepática alcohólica comprende una serie de manifestaciones que abarca un amplio espectro, desde un hígado graso asintomático hasta hepatitis alcohólica y cirrosis hepática descompensada con ascitis.^{18, 21}

Los estudios epidemiológicos han definido que se requiere de una cantidad mínima de ingesta de alcohol para el desarrollo de enfermedad hepática alcohólica. Se ha estimado que un consumo superior a 60 g/día de alcohol en hombres y 30 g/día en la mujer, puede causar daño hepático. La problemática asociada con el consumo excesivo de alcohol es universal, pero calcular su magnitud y su impacto en la sociedad resulta muy difícil, entre otras causas, por la falta de pruebas específicas para la detección del mismo.^{17, 19}

Los pacientes alcohólicos suelen presentar hiperbilirrubinemia, la fosfatasa alcalina suele aumentar en los que consumen grandes cantidades y la concentración de urea en sangre suele disminuir. Los marcadores biológicos usados con mayor frecuencia para la detección de alcohol son la concentración de la gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT), la aspartato aminotransferasa (TGP) y el volumen corpuscular medio.^{17, 21}

Según el Global Status Report on Alcohol publicado por la Organización Mundial de la Salud en el año 2010, el abuso de alcohol motiva el 1,5% de la mortalidad mundial cada año. Esta cifra se elevaba considerablemente en los países en desarrollo, donde la mala nutrición y las carencias higiénico-sanitarias (principales causas de muerte a nivel mundial) apenas están representadas.²⁴

En este tipo de países, la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el alcohol es responsable del 11% de las enfermedades y muertes acontecidas cada año.²⁴

¹⁷ Kleiner. Pathology of hepatitis C. biomedical Research Reports. Editors Hoofagle Jh, Liang academic Press (2000).

¹⁹ Hurbe L. virus de la hepatitis estado actual 2001 <http://www.ispch.cl/virus-hepatitis-y-e> (diciembre 2012).

²¹ <http://www.dietasycalorias.com/informacion/nutricion/6-definicion-del-alcohol.html> (diciembre 2012).

²⁴ García, Nogué, Sanjurjo y Espígol. Hiperamoniemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. Rev. Toxicol. pág. 43-45. (2003).

³⁴ http://www.consep.gob.ec/?cod_categoria=11&cod_sub=226 (noviembre 2012).

En el Ecuador según informes del Consep en el año 2011, el alcohol es consumido por un 84% de los hombres, en tanto que las mujeres consumen dicha sustancia en un 69,8% estos resultados evidencian un alto consumo de alcohol en los hogares del país.³⁴

El alcohol como vemos en la actualidad es consumido por un alto porcentaje de la población y día a día los jóvenes se ven involucrados más en el consumo de dichas sustancias.²⁴

2.2.- Fármacos

Existe una enorme diversidad de fármacos y productos químicos capaces de generar daño hepático, este fenómeno se lo denomina hepatotoxicidad siendo un evento multifacético que incluye una gran diversidad de compuestos capaces de producirla.^{19,}
²⁶

La hepatotoxicidad por fármacos es una de las primeras causas de insuficiencia hepática fulminante en los EEUU alcanzando un 20 al 40% del total de las causas, siendo el paracetamol la droga más frecuentemente implicada.^{25, 27, 30}

Existen más de 900 medicamentos, así como plantas medicinales, que se han notificado capaces de producir una enfermedad hepática inducida por drogas; lo que se considera como un porcentaje general de todas las reacciones adversas a fármacos estimando de un 3 al 9%, siendo está la principal causa que lleva al retiro de una droga del mercado.^{19, 27, 30}

Los fármacos más influenciados en el desarrollo de hepatotoxicidad son:

Antibióticos antituberculosos, anticonvulsivantes (rivotril, xanax) y anti inflamatorios no esteroides (diclofenaco, acetaminofen, naproxeno sódico). Sin embargo en adolescentes, si incluimos las drogas de curso ilegal las más importantes son: cocaína, extasis e isotretinoína, zetix.^{19, 26}

La elevación de las transaminasas hasta en el 40 % de los casos en forma asintomática es una de las pruebas que nos indica daño hepático.¹⁹

2.3.- Alimentación

La alimentación tiene un papel predominante en el cuidado del hígado, una buena nutrición da la reconstrucción de células dañadas y formación de células nuevas.

¹⁹ Hurbe L. virus de la hepatitis estado actual 2001 <http://www.ispch.cl/virus-hepatitis-y-e> (diciembre 2012).

²⁵ Sistema Integrado de Indicadores Sociales del Ecuador (SIISE)

²⁶ Instituto Nacional de Estadística y Censo INEC. Año 2011.

²⁷ Estadísticas de la OMS. 2010

³⁰ Codificación de la ley de sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Registro Oficial Suplemento 490. 27 de diciembre de 2004

Dentro de las modificaciones en la alimentación podemos mencionar un menor consumo de calorías, disminución de hidratos de carbono simples, grasas saturadas, y mayor ingesta de fibra^{19, 27}

El exceso de calorías en forma de hidratos de carbono puede llevar a una disfunción hepática y causar depósitos de grasa en el hígado dando como resultado un hígado graso. En este sentido evitar la obesidad es un objetivo importante en pacientes con daño hepático.²⁶

2.4.- Virus

No solamente los virus de las hepatitis B, C o D atacan y pueden destruir el hígado. Existen muchos otros virus con los cuales debemos tener cuidado, en especial si el individuo ya está infectado con un virus de uno de los tipos de hepatitis.²⁸

Citamos algunos de ellos que pueden causar daño hepático:

Adenovirus, citomegalovirus, enterovirus, virus del herpes simple, virus de la rubéola existen otros tipos de virus que pueden atacar el hígado, pero que poseen menor incidencia y que se encuentran localizados en regiones específicas del mundo, entre ellos los virus *ebola*, *marburg*, *bunya*, virus de la fiebre del Nilo, *crimea-congo-virus*, Fiebre de Lasa.^{27, 33}

3.- FISIOPATOLOGÍA

El hígado presenta diferentes patrones de reacción ante una agresión, una de ellas es la muerte celular, aunque el hepatocito presenta una notable capacidad de regeneración. Las principales respuestas patológicas del hepatocito, la vascularización hepática y del tejido de sostén, son las siguientes:^{26, 35}

Citólisis.- Se produce una inflamación y/o necrosis de los hepatocitos. Puede ser causada por infecciones, fármacos o toxinas, trastornos inmunológicos, isquemia o hipoxia.²⁸

Colestasis.- Se produce una alteración en los mecanismos de conjugación y/o excreción con acumulación de sustancias normalmente excretadas por la bilis, como la bilirrubina, colesterol, ácidos biliares y oligoelementos.²⁷

Disminución de la síntesis celular.- Ocurre en los casos de daño hepático muy severo. Disminuye la producción de proteínas e hidratos de carbono.²⁸

²⁶ Sistema Integrado de Indicadores Sociales del Ecuador (SIISE)

²⁷ Instituto Nacional de Estadística y Censo INEC. Año 2011.

²⁸ Estadísticas de la OMS. 2010

³³ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/> (15-julio-2011) (noviembre 2012)

³⁵ http://www.ciudadaniainformada.com/noticias-ciudadania-ecuador0/noticias-ciudadania-ecuador/ir_a/ciudadania-informada/article//40-centros-de-recuperacion-para-alcoholicos-y-drogadictos-funcionan-en-pichincha.htm (enero 2013).

Alteración en el metabolismo de aniones orgánicos.- se produce una alteración en la eliminación de bilirrubina y de otros aniones orgánicos que comparten las mismas vías metabólicas intrahepáticas.³³

Diversas pruebas bioquímicas son útiles para estudiar y tratar a los pacientes con alteraciones de la función hepática y se las puede utilizar para:

- Detectar la presencia de enfermedades hepáticas.
- Valorar el grado de extensión de una lesión hepática.
- Vigilar la respuesta al tratamiento³³

Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones, pueden ser normales en los pacientes con enfermedades hepáticas graves y anormales en pacientes con trastornos que no afectan al hígado.³³

La mayoría de las funciones bioquímicas no pueden ser fácilmente detectables con pruebas sanguíneas, por tanto las pruebas de laboratorio miden un número limitado de las funciones, ej. la aminotransferasa o fosfatasa alcalina no miden la función hepática en absoluto sino que detectan la presencia de lesión celular hepática por lo que no hay ninguna prueba que permita al médico valorar con exactitud la capacidad funcional total del hígado.^{36, 37}

4.- ENFERMEDADES HEPÁTICAS

El término enfermedad hepática se aplica a muchas enfermedades y trastornos que pueden hacer que el hígado sufra una disminución de sus funciones. Esta disfunción puede ser primaria, pero con frecuencia el hígado se ve afectado de forma secundaria por desórdenes de otros sistemas orgánicos, ya que el hígado interviene en muchos procesos metabólicos y detoxificantes.³⁶

ESTEATOSIS HEPÁTICA

El término **esteatosis hepática** se refiere a una enfermedad del hígado caracterizada por acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas (hepatocitos). El alcohol es una causa frecuente de hígado graso, y es un factor que siempre debe considerarse en un paciente con hígado graso. La acumulación de grasa en los hepatocitos puede llevar a inflamación hepática, con la posibilidad de desarrollar fibrosis y finalmente terminar en el daño hepático crónico.³²

³² OMS. El consumo nocivo del alcohol. Disponible (diciembre 2012)

³³ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/> (15-julio-2011) (noviembre 2012)

³⁶ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24.

³⁷ <http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/> 2011 (noviembre 2012)

Causas

La causa de la acumulación de grasa en el hígado se puede dar por la mala alimentación, obesidad, diabetes, desnutrición en proteínas y en ciertos casos por el elevado consumo de alcohol durante la vida.²³

Características clínicas

El hígado graso es habitualmente asintomático, y se descubre sólo después de una ecografía abdominal y a través de la enzima aminotransferasa (transaminasa) elevada en un análisis de sangre. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes desarrollan síntomas de insuficiencia hepática.²⁵

Algunas personas con hígado graso tienen adicionalmente elevación de las transaminasas o aminotransferasas en la sangre (TGP/TGO). En estos casos es importante descartar otras causas de inflamación hepática, como la infección por virus de hepatitis B y hepatitis C, la hemocromatosis y la hepatitis autoinmune, entre otros.^{25, 37}

Los pacientes que se encuentran en etapas más avanzadas de la enfermedad (inflamación o fibrosis hepática importante), algunos medicamentos pueden ayudar, como antioxidantes (vitamina E) o agentes sensibilizadores a la insulina.^{37, 39}

CIRROSIS HEPÁTICA

Es una alteración difusa e irreversible de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración, lo que condiciona una reducción de la masa funcional hepática y una alteración de la vascularización intrahepática²⁷

Sus consecuencias son la insuficiencia hepática, la hipertensión portal y sus complicaciones.³⁷

²³ Segado, Bandrés, Gómez, Gallego. Revisión actualización en marcadores biológicos del etilismo. Medicina del Trabajo, 11, 2, marzo-abril 2002.

²⁵ Instituto Nacional de Estadística y Censo INEC. Año 2011.

²⁷ <http://www.adicciones.org/enfermedad/definicion.html> (octubre 2012)

²⁸ Título VII. Régimen del buen vivir, Capítulo primero, Sección segunda, Salud. Artículo 364

³⁷ <http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/> 2011 (noviembre 2012).

³⁹ <http://www.eluniverso.com/2012/10/16/1/1445/trasplantes-hepaticos-hosp-vernaza.html> (noviembre 2012).

La sospecha de cirrosis se fundamenta en datos clínico-analíticos, pero su diagnóstico definitivo es histológico. Hay que tener en cuenta que la cirrosis hepática es un factor predisponente para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, con un riesgo del 20% a los 5 años de seguimiento.²⁸

Causas

Las causas fundamentales en nuestro medio son el alcohol y los virus de hepatitis B y C, siendo otras etiologías menos frecuentes como las autoinmunes (principalmente la tipo I), la enfermedad biliar crónica, enfermedades metabólicas (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de α 1-antitripsina, porfirias), las tóxico-medicamentosas, la obstrucción venosa crónica y la criptogenética.^{28, 32}

Síntomas

Muchas personas con cirrosis no presentan síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza, la persona puede experimentar los siguientes síntomas:²⁹

- Debilidad
- Fatiga
- Pérdida del apetito
- Náuseas
- Vómitos
- Pérdida de peso
- Dolor abdominal e hinchazón cuando se acumula líquido en el abdomen
- Vasos sanguíneos en forma de araña cerca de la superficie de la piel.^{32,}

²⁹

La cirrosis hepática es una enfermedad irreversible, pero la actuación sobre su causa puede interrumpir su progresividad y mejorar el pronóstico, tanto en lo que se refiere a la aparición de manifestaciones de descompensación como a la supervivencia.^{29, 30}

²⁸ Título VII. Régimen del buen vivir, Capítulo primero, Sección segunda, Salud. Artículo 364 2009

²⁹ Codificación de la ley de sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Registro Oficial Suplemento 490. 27 de diciembre de 2004.

³⁰ Decreto ejecutivo N° 3597. Registro Oficial N° 003, del 20 de enero del 2003.

³² OMS. El consumo nocivo del alcohol. Disponible (diciembre 2012).

HEPATITIS

“Hepatitis” significa inflamación del hígado. El hígado es un órgano vital que procesa los nutrientes, filtra la sangre y combate infecciones. Cuando el hígado está inflamado o dañado, su función puede verse afectada.^{37, 39}

Se la clasifica de acuerdo a su etiología:

HEPATITIS A
HEPATITIS B
HEPATITIS C
HEPATITIS E

HEPATITIS A

La hepatitis A es la más frecuente; es una enfermedad grave del hígado causada por el virus de la hepatitis A, los niños con el virus a menudo no tienen ningún síntoma, pero lo pueden transmitir.^{39, 31}

La vacuna contra la hepatitis A protege de la enfermedad.³¹

Es una enfermedad infecto contagiosa que tiene distribución mundial en la que se reconocen tres patrones epidemiológicos: endemicidad alta, media y baja.

La mayor parte de las infecciones ocurren en niños mayores de 5 años y adolescentes, quienes con frecuencia presentan manifestaciones clínicas.⁴⁰

Síntomas

Los niños menores de 5 años normalmente no tienen ningún síntoma; en cambio aquellos mayores y adultos se sienten muy enfermos y se puede incluir los siguientes síntomas:^{39, 40}

- Fiebre
- Pérdida del apetito
- Cansancio
- Dolor de estómago
- Vómito
- Coloración oscura en la orina
- Coloración amarilla de la piel y ojos³⁷

³¹ Decreto ejecutivo N° 3597. Registro Oficial N° 003, del 20 de enero del 2003

³⁷ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24.

³⁹ http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/valores_de_laboratorio.pdf (noviembre 2012).

⁴⁰ <http://www.indot.gob.ec/indotweb/> (octubre del 2012).

Debido a que la mayoría de los niños desarrollan una enfermedad asintomática (más del 80%), éstos juegan un importante rol en la transmisión y son fuente de infección.⁴⁰

El agente causal es el virus ARN de la familia *Picornaviridae*; se le ha clasificado como Enterovirus tipo 72. Sólo existe un serotipo.⁴²

Tiene un periodo de incubación de 28 a 30 días en promedio (rango de 15 a 50 días).

El virus de la hepatitis A (VHA) suele transmitirse mediante alimentos o agua contaminada, heces infectadas, también puede contraerse a través de contactos domésticos y sexuales (anales/orales).⁴¹

En la Hepatitis A, la tasa de letalidad es baja (menor de 1 por 1000), tanto en la forma icterica como anictérica; sin embargo, es más alta en menores de 5 años y mayores de 50 años, donde ésta aumenta a 1,8%. Las muertes generalmente ocurren en ancianos.⁴³

Toda la población se la denomina grupo de riesgo, especialmente en aquellas zonas donde existen escasas medidas de higiene. La inmunidad post-infección posiblemente dura toda la vida.⁴⁹

El criterio de laboratorio para hepatitis A es positivo para IgM anti-VHA.

No existe tratamiento contra la hepatitis A, pero normalmente el cuerpo elimina el virus y éste no llega a provocar infección crónica.⁴¹

HEPATITIS B:

El VHB es un virus de transmisión hemática. Se introduce en el cuerpo mediante la exposición directa a la sangre y a través del contacto sexual.⁴⁷

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más difundida, ya que se calcula que en el mundo el 5% de la población está infectada, lo que supone unos 300 millones de personas. Estas personas infectadas son los llamados portadores crónicos. Por otra parte, cada año mueren en el mundo entre 1 y 2 millones de individuos como consecuencia de la hepatitis B.^{42, 47}

⁴⁰ <http://www.indot.gob.ec/indotweb/> (octubre del 2012).

⁴¹ Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).

⁴² Lee. Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New. (septiembre 2012).

⁴³ England Journal of Medicine. Volume 349:474-485 Number 5. (2003). (Octubre 2012).

⁴⁷ www.cosep.gob.ec datos realizados en el 2011 (tomado en noviembre del 2012).

La prevalencia de la hepatitis B es diferente según las distintas áreas geográficas consideradas, de tal manera que podemos establecer áreas de endemia alta, intermedia y baja, según el porcentaje de portadores del VHB.³⁷ La hepatitis B está producida por virus ADN, de 42 nm. de la familia de los *Hepadnaviridae*, originalmente conocido como partícula de Dane, que tiene un especial tropismo por el hígado (virus hepatotrofo).^{44, 37}

Todos los infectados pueden transmitir la enfermedad en la fase aguda y aquellos individuos con infección crónica por virus de la hepatitis B. Al virus se lo aísla no sólo en la sangre, sino también en otros líquidos orgánicos tales como: semen, secreciones vaginales, leche materna.⁴¹

La transmisión perinatal de madres infectadas por el Virus de hepatitis B a sus hijos antes o durante el parto representa la mayor parte de las infecciones de aquellas zonas donde el virus es endémico.⁴⁰

El virus de la hepatitis B ataca las células hepáticas y se reproduce en las mismas. A medida que avanza el daño hepático, el órgano pierde la capacidad de desempeñar sus actividades normales.⁴¹

Dado que el hígado se encarga de tantas funciones importantes, la enfermedad hepática puede provocar una gran variedad de síntomas y dolencias diferentes.³⁷

Síntomas:

La mayoría de los afectados por el virus de la hepatitis B experimentan pocos o ningún síntoma; de hecho, muchos no saben que son portadores del virus. Cuando sí aparecen, los síntomas pueden incluir fatiga (cansancio prolongado inusual), fiebre, malestar (una sensación gripal), náuseas, vómitos, pérdida del apetito (anorexia), dolor o hinchazón abdominal, indigestión, cefaleas, picores (prurito) y dolores musculares o articulares.⁴²

³⁷ <http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/> 2011 (noviembre 2012).

⁴⁰ <http://www.indot.gob.ec/indotweb/> (octubre del 2012).

⁴¹ Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).

⁴² Lee. Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New. (septiembre 2012).

⁴³ Chang, Schiano. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Therapeutics. (2007).

La hepatitis B puede ser una enfermedad difícil de tratar. Sin embargo, se pueden tomar varias medidas para sobrellevarla y mantener el hígado lo más sano posible.⁴⁵

Las personas infectadas con la hepatitis B deben recibir atención médica con regularidad. Las pruebas bioquímicas del hígado deben repetirse con periodicidad (cada 6-12 meses).

El tratamiento tiene más probabilidades de resultar beneficioso cuando las enzimas aminotransferasas (TGP/TGO) están elevadas y la carga viral es baja. No suele recomendarse tratar a los pacientes con un ADN del VHB muy bajo y las aminotransferasas (TGP/TGO) dentro de los márgenes normales, ya que eso demuestra que no se están produciendo daños hepáticos.⁵³

HEPATITIS C

La hepatitis C es causada por un virus transmitido por la sangre que ataca lentamente el hígado a lo largo de muchos años. No existe vacuna para la hepatitis C y tampoco una cura muy exitosa. Una vez que un niño contrae una infección crónica por el virus (VHC), en la mayoría de los casos la infección durará toda la vida.^{40, 41}

La infección por el virus (VHC) es un problema de salud grave en el mundo, donde las tasas de infectados crónicos oscilan en la mayoría de los países entre el 1,5 y el 3 %.^{41, 46}

Es un virus lineal monocatenario de ARN (ácido ribonucleico), con un diámetro aproximado de 50 nm. El virus consta de un núcleo de material genético, su ARN, rodeado por una envoltura protectora de proteína (nucleocápside), recubierta con una envoltura externa de material celular adiposo.⁴¹

Los virus del ARN son los únicos cuya información genética está almacenada en el ARN y no en el ADN, como ocurre en la mayoría de los seres vivos.⁴¹

El virus una vez que ingresa al hígado, invade y ocupa las células hepáticas utilizando los recursos de cada célula para replicarse miles de veces. Con el tiempo, la célula hepática muere porque esta máquina de replicación viral ha agotado sus recursos. Las células hepáticas también son eliminadas en el intento del sistema inmunológico de erradicar la infección.⁴⁵

⁴⁰ <http://www.indot.gob.ec/indotweb/> (octubre del 2012).

⁴¹ Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).

⁴⁵ http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf (octubre 2012).

⁴⁶ Sotomayor H. seroprevalencia contra el virus del hepatitis E <http://dspace.uces.edu.ec/bitstream/11018/9554/1/Seroprevalencia/pdf>. (noviembre 2012).

⁵³ <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012-gm122f.pdf> (enero 2013).

Debido a que el virus permanece dentro de la célula hepática, las defensas del cuerpo atacan la célula hepática propiamente dicha al tratar de eliminar el virus.^{46, 53}

Síntomas

La mayoría de las personas infectadas con VHC no lo saben, y pasan años antes de que los médicos la diagnostiquen y comiencen a rastrear la enfermedad. Más de la mitad de las personas infectadas con VHC no presentan síntomas. A menudo pasan 15 años o más antes de que aparezcan los síntomas, si alguno ocurre.⁵²

Los síntomas de la infección aguda por VHC son similares a los de otras formas de hepatitis e incluyen ictericia, náuseas, orina oscura y pérdida del apetito.^{44, 55}

Sólo del 5 al 25 % de las personas con infección aguda por el virus recuerdan haber experimentado algún síntoma, ya que estos por lo general son leves.^{18, 22}

De acuerdo con las estimaciones de los Centros Nacionales de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), alrededor de 2,7 millones de personas padecen infección crónica por VHC.^{46, 44}

Cerca del 15 al 25 % de los adultos expuestos al virus podrán combatir la infección y recuperarse, pero entre el 75 y 85% restante padecerá una infección crónica por VHC de por vida. El 30% de los mismos padece daño hepático que varía de leve a potencialmente mortal, y menos del 3% morirá a causa de una enfermedad hepática crónica. No se conocen datos concretos relativos a aquellas personas infectadas durante la niñez^{52, 46}.

La insuficiencia hepática causada por la hepatitis C crónica es una de las causas más comunes de trasplante de hígado en Estados Unidos. Esta infección provoca de 8,000 a 10,000 muertes anuales en Estados Unidos.^{46, 53}

El tratamiento actual de la infección, con la combinación de interferón pegilado (P-IFN) y ribavirina (RIB), consigue curar alrededor del 50 % de los casos de los enfermos infectados por el genotipo 1, que es la forma más común.^{52, 53}

⁴⁴ Chang, Schiano. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Therapeutics*. (2007).

⁴⁶ <http://dspace.uces.edu.ec/bitstream/11018/9554/1/Seroprevalencia/Sotomayor.pdf>. (noviembre 2012).

⁵³ Rodríguez, Karam, Santillan, Chavez, Aguilar. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el hospital general regional del IMSS, Durango. *Gac Med Mex*. 2010 (enero 2013).

⁵² <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012-gm122f.pdf> (enero 2013).

⁵⁵ Schnell. Dominguez. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico pag 314-320 (2006).

HEPATITIS E

Es una enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis E, un virus de ARN monocatenario positivo y sin cubierta, pertenece a la familia *Caliciviridae*.²⁴

La Hepatitis E, se transmite a través del consumo de agua y alimentos contaminados con heces de un enfermo. No existen portadores crónicos; ocurre más frecuentemente en los adultos jóvenes y en los niños, la infección aunque frecuente, es generalmente asintomática o causa trastornos muy leves sin ictericia, no llega a diagnosticarse y es clínicamente indistinguible de la tipo A.³⁰

La Hepatitis E en embarazadas, puede alcanzar una letalidad de 20% si la infección se produce en el tercer trimestre del embarazo.²⁷

A nivel mundial, cada año se registran aproximadamente 20 millones de nuevas infecciones por hepatitis E.²⁹

La enfermedad afecta a todas las zonas del mundo y los diferentes genotipos del virus causante determinan las diferencias observadas en la epidemiología. Por ejemplo, el genotipo 1 se encuentra por lo general en los países en desarrollo y da lugar a brotes a nivel comunitario, mientras que el genotipo 3 suele circular en los países desarrollados y no causa brotes epidémicos. A nivel mundial, unas 70 000 defunciones y unos 3,4 millones de casos de hepatitis E aguda se pueden atribuir a los genotipos 1 y 2.³⁵

Las mayores tasas de seroprevalencia se dan en regiones con sistemas de saneamiento deficientes que favorecen la transmisión del virus. Más del 60% de las infecciones y el 65% de las muertes por hepatitis E se producen en Asia oriental y meridional, donde se observan con frecuencia tasas de seroprevalencia con un orden del 25% en algunos grupos de edad.³⁵

El periodo de incubación tras la exposición al virus de la hepatitis E varía entre 3 y 8 semanas, con una media de 40 días.²⁴

El período de incubación es de 26 a 42 días.

Se transmite por vía fecal-oral, con brotes relacionados de aguas contaminadas. La dosis infectante es desconocida.²⁹

²⁴ García, Nogué, Sanjurjo y Espígol. Hiperamoniemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. Rev. Toxicol.pag. 43-45. (2003).

²⁷ Estadísticas de la OMS. 2010

²⁹ Título VII. Régimen del buen vivir, Capítulo primero, Sección segunda, Salud. Artículo 364

³⁰ Codificación de la ley de sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Registro Oficial Suplemento 490. 27 de diciembre de 2004

³⁵ http://www.ciudadaniainformada.com/noticias-ciudadania-ecuador0/noticias-ciudadania-ecuador/ir_a/ciudadania-informada/article//40-centros-de-recuperacion-para-alcoholicos-y-drogadictos-funcionan-en-pichincha.htm (enero 2013).

Los criterios de laboratorio son positivos para IgM anti-VHE.²⁹

Síntomas

- Ictericia
- Pérdida del apetito
- Hepatomegalia
- Dolor abdominal
- Náuseas y vómitos
- Fiebre.³⁸

Se han notificado casos de hepatitis E crónica en personas inmunodeprimidas. También se han observado casos de reactivación de la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos⁴¹

No existe ningún tratamiento para este tipo de enfermedad; la prevención es la medida más eficaz contra la enfermedad.⁴¹

4.1 PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Las causas más frecuentes involucradas en el desarrollo de un proceso hepático son: Alcohol, virus de la hepatitis B y C, mala alimentación, fármacos, enfermedades de base genética entre otros; que constituyen un problema de salud pública a nivel mundial y representan el estado final de muchas enfermedades relacionadas con el hígado.^{48, 50, 52}

Estudios realizados en España en el año 2009 han demostrado que una de las diez principales causas de hospitalización en las instituciones de salud es por problemas hepáticos en donde además se encuentra una elevada tasa de mortalidad. (203 defunciones por 100.000 habitantes).⁵⁰

En el año 2010, se aplicó la Encuesta Nacional de Calidad de Vida y Salud, donde se informó que en Chile se produjeron 1.402 muertes por enfermedad alcohólica del hígado, correspondiendo el 84,3% a hombres. Respecto a la edad de los fallecidos por cirrosis hepática alcohólica, el rango es de 23 a 96 años, con una mediana de 59 años.

²⁹ Título VII. Régimen del buen vivir, Capítulo primero, Sección segunda, Salud. Artículo 364

³⁸ http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/valores_de_laboratorio.pdf (noviembre 2012).

⁴¹ Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).

⁴⁸ National Heart Lung and Blood Institute. 2009 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book. Available in: ⁵⁰ www.nhlbi.nih.gov/resouces/docs/chtbook.htm. Accessed August 12, (2010). (noviembre 2012).

⁵² Rodríguez, Karam, Santillan, Chavez, Aguilar. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el hospital general regional del IMSS, Durango. Gac Med Mex. 2010 (enero 2013).

El riesgo más alto, tanto para hombres como para mujeres, se presentó en el grupo de edades comprendidas entre 65 y 74 años.^{50, 52}

En el Ecuador la dependencia de alcohol afecta a más del 10% de la población mayor de 18 años. Según estadísticas del INEC realizadas en los hospitales del país durante el año 2010 hubieron un total de 3448 ingresos con afecciones hepáticas por alcohol, de ellos 1996 han sido hombres y 1552 mujeres de los cuales, 161 hombres y 99 mujeres fallecieron dando un total de 260 fallecidos en el año. El 4,1% correspondió al hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca donde fallecieron 141 personas.^{54, 55, 57}

Según la Organización Mundial de la Salud los problemas relacionados con el alcohol engloban un amplio grupo de efectos perjudiciales que afectan no solo el área somática sino también a la psíquica y social del individuo.^{50,55}

5.- FASES DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Cuando la función hepática y los resultados de las pruebas de las enzimas son anómalos, los médicos necesitaran conocer el porqué; una vez conocida la causa, el médico evaluara si el hígado esta inflamado, si se ha desarrollado cualquier tipo de fibrosis o tejido cicatricial, si la cicatrización en el hígado ha evolucionado hasta convertirse en cirrosis, o si el hígado se ha vuelto canceroso.⁵⁷

Durante las primeras fases de la enfermedad hepática hay ciertas áreas del hígado que pueden ser propensas a inflamación y cicatrización, incluidos los lobulillos y el área en la que la vena porta y sus ramas ingresan al hígado, llamada la tiara portal.⁵⁵

En las fases intermedias de la enfermedad hepática, el tejido fibroso o cicatricial se expande y “tiende un puente” entre las áreas portales. En la fase terminal, la cicatrización es tan extensa que se expande al área central del hígado y esta cambia su forma o “arquitectura” debido a los intentos de cicatrización y regeneración de tejidos.^{52, 55}

Los médicos asignan “calificaciones” al grado de inflamación y daño de células hepáticas e identifican las “fases” de cicatrización y cirrosis del hígado. Estas fases y calificaciones se evalúan así: ninguna, mínima, leve, moderada o grave.⁵⁷

⁵⁰ Perez, Páramo, Muñoz, Albillos. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*; 31: 43-48. (2008).

⁵² Rodriguez, Karam, Santillan, Chavez, Aguilar. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el hospital general regional del IMSS, Durango. *Gac Med Mex*. 2010 (enero 2013).

⁵⁴ Schnell. Dominguez. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico pag 314-320 (2006).

⁵⁵ Hardman, Limbird, Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9na Edición, (2008).

⁵⁷ HARRISON F, *Principios de Medicina Interna*. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana 17º. 2008; Edición

6.- ESTUDIO BIOQUÍMICO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

El diagnóstico de enfermedades hepáticas depende del historial clínico, del examen físico y de la evaluación de las pruebas de función hepática.³⁷

En concreto la expresión “pruebas de función hepática” es aplicada a una variedad de pruebas de sangre para investigar el estado general del hígado y del sistema biliar permitiendo detectar la presencia de una posible hepatopatía.^{31, 37}

Las pruebas de función hepática evalúan en sí una amplia gama de funciones normales realizadas por el hígado, ya que miden varias sustancias químicas en sangre producidas por el órgano.⁶⁷

Utilidad de las pruebas de función hepática

- Detección de lesión hepática.
- Diferenciación entre citólisis y colestasis y si es posible, establecer un diagnóstico específico.
- Determinación de la gravedad y pronóstico.
- Seguimiento de la enfermedad y evaluación del tratamiento.⁵¹

6.1.- Estudio Enzimático

Existen dos grupos generales de enzimas hepáticas. El primer grupo incluye las enzimas transaminasas: alaninoaminotransferasa (TGP) y la aspartatoaminotransferasa (GOT). Estas son enzimas indicadoras de daño celular hepático. El segundo grupo incluye ciertas enzimas hepáticas, como la fosfatasa alcalina (ALP) y la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) las cuales indicarían obstrucción del sistema biliar, ya sea en el hígado o en los canales biliares mayores que se encuentran fuera de este órgano.⁵⁵

³¹ Decreto ejecutivo N° 3597. Registro Oficial N° 003, del 20 de enero del 2003.

<http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/> 2011 (noviembre 2012).

³⁷ Kaempffer J. Cirrosis hepática en Chile. Rev Chile Salud Pública (2002). Cirrhosis of the liver in Chile bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/.../online

⁵¹ National Heart Lung and Blood Institute. 2009 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book. Available in: www.nhlbi.nih.gov/resouces/docs/chtbook.htm. Accessed August 12, (2010). (Noviembre 2012).

⁶⁷ Dr. Martín Tagle Arróspide Hígado graso no alcohólico. 2008

http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap30_Higado_graso_no_alcoholico.pdf(otubre 2012)

Los exámenes de laboratorio que generalmente se emplean en la evaluación de enfermedades hepáticas se pueden dividir en:

Pruebas de citólisis

Pruebas de colestasis

Pruebas que analizan la síntesis hepática ⁶⁴

6.1.1.-Pruebas de citólisis:

Transaminasas (AST, ALT)

La enzima aminotransferasa aspártica (AST o GOT) y aminotransferasa de alanina (ALT o GPT) catalizan la transferencia de los radicales gamma- amino del aspartato y la alanina, respectivamente, al radical gamma-ceto del cetoglutarato, dando lugar a la formación de ácidos oxalacético y pirúvico. ^{62, 64}

Cuando ocurre necrosis de células hepáticas las enzimas aminotransferasa aspártica (AST o GOT) y aminotransferasa de alanina (ALT o GPT) se liberan hacia la sangre. La aminotransferasa de alanina (ALT o GPT) es una enzima hepática y está presente únicamente en el citosol, por lo que es el signo más específico de lesión de hepatocitos. La enzima aminotransferasa aspártica (AST o GOT) está presente en muchos tejidos además del hígado, tales como el musculo cardiaco y esquelético, riñón y cerebro por lo que es un indicador menos específico. ⁶⁵

En las hepatopatías los niveles de las enzimas aminotransferasa aspártica (AST o GOT) y aminotransferasa de alanina (ALT o GPT) oscilan de forma paralela, con dos excepciones, la hepatitis y el hígado graso asociados al embarazo. ⁶³

El cociente AST/ALT nos podrá orientar sobre una patología determinada:

- **AST/ALT ≤ 1:** Hepatitis vírica.
- **AST/ALT > 2:** Cirrosis (de cualquier etiología).
- **AST/ALT > 4:** Sugiere fallo hepático agudo. ⁶⁵

⁶² Bismuth H, Samuel D, Castaing D et al. Orthotopic liver trans-plantation in fulminant and sub fulminant hepatitis. Ann Surg, pag 109-119, 1999

⁶³ Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. Rev Invest Clín pag 72-82.2004

⁶⁴ Dávalos M, Rolando N. Hepatitis Alcohólica, Revista de Gastroenterología del Perú Vol. 18, N°2 1998

⁶⁵ Medina J, Fernandez Salazar LI, Garcia - Buey L, Moreno Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis Diab Care pag pag. 66, 2004

6.1.2.- Pruebas de Colestasis.-

Fosfatasa alcalina (FA)

Enzima marcadora de colestasis o trastornos de la secreción biliar, derivada de la membrana celular, cuya función fisiológica no es bien conocida e hidroliza esteres de fosforo a pH9. La fosfatasa alcalina se sintetiza en el intestino, hígado, placenta y hueso. La elevación de las isoenzimas hepáticas traduce un aumento de la síntesis enzimática por los hepatocitos y por el epitelio de la vía biliar.⁵⁵

En muchos pacientes con enfermedades hepáticas parenquimatosas como hepatitis y cirrosis se producen aumentos ligeros o moderados de la fosfatasa alcalina (3 a 10 veces respecto a la normalidad) se producen en las obstrucciones extrahepáticas del árbol biliar de origen mecánico y en las colestasis intrahepáticas de origen funcional, como en la colestasis inducida por fármacos o en la cirrosis biliar primaria.⁶¹

Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)

Enzima que cataliza la transferencia del grupo gamma-glutamil de péptidos como el glutatión a otros aminoácidos y también interviene en el transporte de aminoácidos. Se detecta en todo el sistema hepatobiliar y también en el tejido renal. En las hepatopatías, la Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) oscila paralela a los niveles de fosfatasa alcalina y es el indicador más sensible de la enfermedad del árbol biliar.⁴¹

Bilirrubinas

La bilirrubina es un pigmento derivado del metabolismo de varias hemoproteínas. El 80% de la bilirrubina procede de hemoglobina de los eritrocitos senescentes, destruidos por las células mononucleares fagocíticas del sistema reticuloendotelial del bazo, hígado y medula ósea. La oxidación del hem por la hem-oxigenasa produce biliverdina, y la reducción de esta por la biliverdina-reductasa origina la bilirrubina. El 20% restante proviene de otras hemoproteínas como la mioglobina y la denominada eritropoyesis ineficaz (destrucción de células precursoras de los eritrocitos en la medula ósea)⁴⁸

⁴¹ Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).

⁴⁸ Medina, Kaempffer. Cirrosis hepática en Chile. Rev Chil Salud Pública (2002).

⁵⁵ Hardman, Limbird, Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9na Edición, (2008).

⁶¹ Dávalos M, Rolando N. Hepatitis Alcohólica, Revista de Gastroenterología del Perú Vol. 18, N°2 1998

La bilirrubina es un pigmento que se divide en dos tipos: directa e indirecta

- **Bilirrubina directa.-** Forma conjugada e hidrosoluble, que representa hasta un 30% de la bilirrubina total, se excreta en la bilis y en la orina ictérica (coluria). Es consecuencia de una mayor excreción hepática de bilirrubina hacia el sistema biliar y se asocia a la ictericia de etiología obstructiva y hepatocelular.⁵⁹
- **Bilirrubina indirecta.-** Es la forma no conjugada y liposoluble, su incremento en el suero puede deberse a un exceso de producción de bilirrubina, que se observa sobre todo en las enfermedades hemolíticas, o una deficiencia de la captación o conjugación hepática de esta, que ocurre en determinados trastornos congénitos, como los síndromes de Crigler-Najjar o de Gilbert.^{52, 56}

La concentración total de bilirrubina en el suero no es un indicador sensible de disfunción hepática. Sin embargo, tanto la magnitud de su elevación como su duración en las hepatopatías son factores pronósticos de estas.⁶¹

6.1.3.- Pruebas que analizan la síntesis hepática

La función de síntesis hepática es valorada principalmente por la determinación de la concentración sérica de proteínas (albumina), el tiempo de protombina y factores de la coagulación.⁵⁷

Proteínas séricas.- Un daño hepático importante puede originar un descenso de las concentraciones sanguíneas de albumina y otras proteínas sintetizadas por los hepatocitos. Al contrario de las determinaciones de enzimas séricas, los niveles de proteínas en el suero reflejan el estado de función hepática de síntesis, más que el daño celular. Por lo tanto:⁵⁶

No son indicadores precoces, ni sensibles de enfermedad hepática, debido a la amplia reserva hepática.

Poseen escaso valor en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías.⁶¹

Los descensos de sus niveles séricos no son específicos de enfermedades hepáticas.⁵⁷

⁵² Rodriguez, Karam, Santillan, Chavez, Aguilar. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el hospital general regional del IMSS, Durango. Gac Med Mex. 2010 (enero 2013).

⁵⁷ HARRISON F, Principios de Medicina Interna. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana 17º. 2008.

⁵⁶ Dr. Martín Tagle Arróspide Hígado graso no alcohólico. CAPÍTULO 30
http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap30_Higado_graso_no_alcoholico.pdf

⁵⁹ Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterol 1994; 107:1103-1109

⁶¹ Bellentani S, Saccoccio S, Masutti F y col. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. Ann Intern Med 2000; pag. 132-112.

Factores de la coagulación.- El hígado sintetiza seis factores de coagulación:

Factor I (fibrinógeno)

Factor II (protrombina)

Factores V, VII, IX, y X.

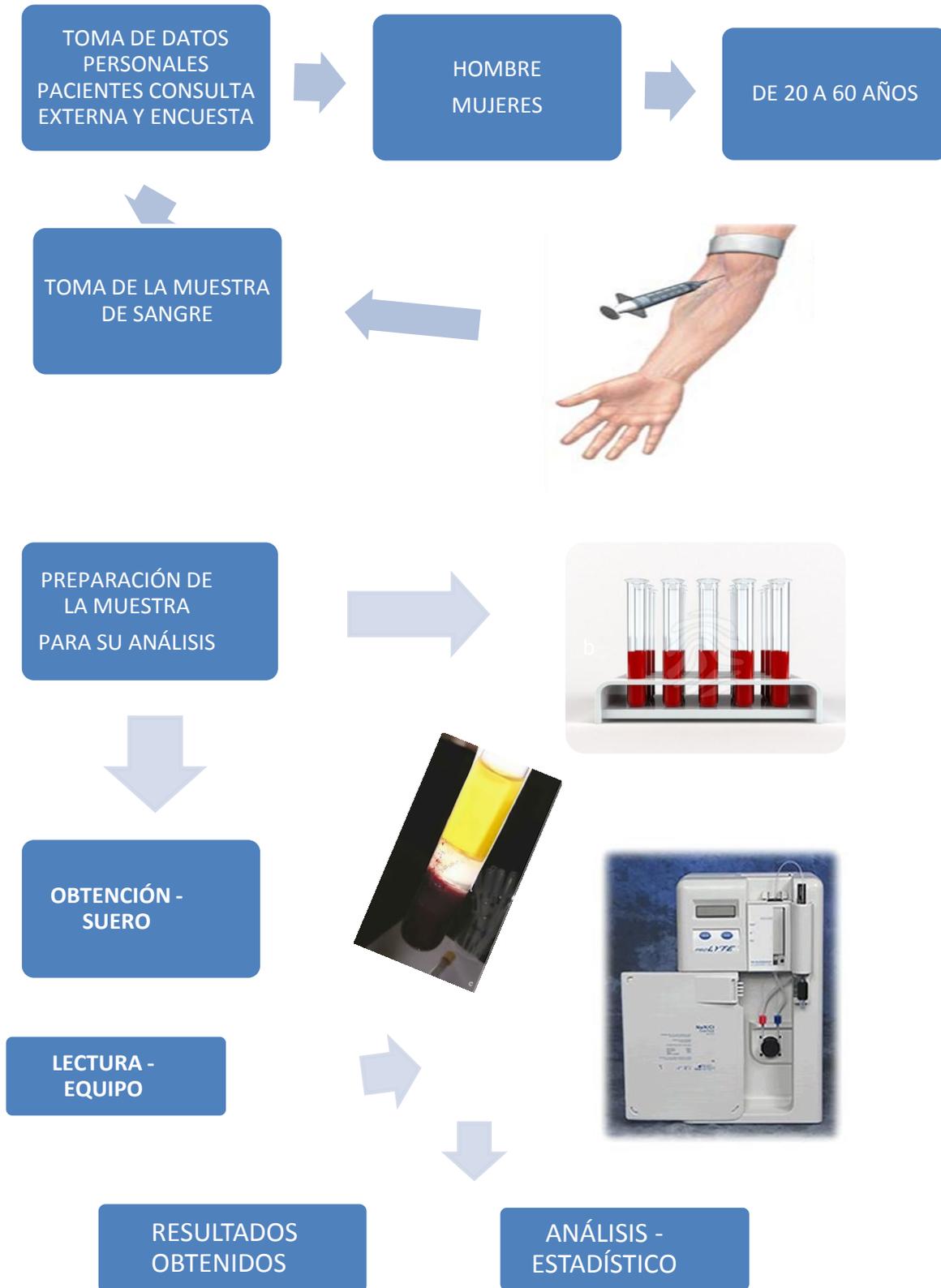
Con la excepción del factor V, la producción de factores de coagulación requiere la presencia del cofactor de la vitamina K los factores de la coagulación tienen una hemivida más corta que la albumina y por ello el tiempo de protrombina puede ser un indicador más precoz de lesión hepática grave que la albumina serica.^{41, 43}

⁴¹ Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).

⁴³ England Journal of Medicine. Volume 349:474-485 Number 5. (2003).

III. *Materiales y Métodos*

3.1 FLUJOGRAMA DE TRABAJO



Resumen de la Metodología Aplicada

Autoras: Angamarca Gabriela y Maldonado Beatriz

3.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones finitas de Balestrini para garantizar la normalidad estadística de los resultados:

$$n = \frac{N}{(0,05)^2 * (N-1) + 1}$$

Dónde:

n= Tamaño de la muestra

N= Tamaño de la población

e2= Nivel de error muestral (0,05)

$$n = \frac{2800}{(0,05)^2 * (2800-1) + 1}$$

$$n = \frac{2800}{0,0025 * (2799) + 1}$$

$$n = \frac{2800}{7,99} = 350,1$$

3.3 RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

La población estudiada comprendió 350 pacientes con pre diagnóstico hepático, todas fueron personas que se atendieron en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, se les analizó su historial clínico y se realizó una encuesta (anexo 1) para determinar el factor predominante de la alteración hepática y obtener datos sobre su estilo de vida.

Las muestras se tomaron a pacientes de sexo masculino y femenino a partir de los 20 hasta los 60 años de edad, los cuales se encontraron en condiciones de ayuno, seguidamente se realizaron las pruebas de laboratorio clínico.

3.3.1 Criterios de exclusión.-

Se excluyeron pacientes menores de 19 años incluidos neonatos, debido a que su estilo de vida no es relevante frente a un daño hepático en caso de que hubiere alguna posibilidad sería por factor hereditario.

También se excluyeron adultos mayores de 61 años, debido a que su condición de salud se encuentra desequilibrada por otras enfermedades que podrían dar falsos positivos del perfil hepático; pacientes hospitalizados, y de emergencia que por su estado de gravedad podrían ocasionar que la función hepática este alterada y aquellos pacientes que no presentaron diagnóstico hepático.

3.3.2 criterios de inclusión.-

Se incluyeron personas de distinto género mayores de 19 y menores de 60 años, personas que presentaron en su historial clínico síntomas de daño hepático.

3.4 PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO

Las muestras fueron tomadas con el fin de obtener datos que evidencien el estado en el que se encuentra el hígado de los pacientes en estudio, estas pruebas fueron realizadas en el laboratorio clínico del hospital General Isidro Ayora, el equipo utilizado para la respectiva lectura de las muestras fue COBASc311 el cual es automático para el análisis de química clínica, la técnica del equipo se basa en el sistema de detección por electroquimioluminiscencia y en micropartículas magnéticas; el cual es un proceso que incluye numerosas moléculas donde se generan especies altamente reactivas que reaccionan unas con otras permitiendo un control total de la reacción, el resultado obtenido resulta de la comparación entre la señal

quimioluminiscente emitida por la muestra y el valor discriminatorio obtenido previamente en la calibración.

Las pruebas realizadas se las analizo en base a los siguientes fundamentos:

TGO.- (Enzima aminotransferasa aspártica), el aumento simultáneo de esta enzima determina posible proceso de necrosis hepatocelular.^{66, 67}

Fundamento.- Longitud de onda 340 nm.

Se recomienda para este equipo el uso de sueros control.

Muestras.- Suero.

Estabilidad del suero.- T 4°C aproximadamente 8%.

Reacción.- La transaminasa glutámica oxalacética (TGO) cataliza la siguiente reacción:



El piruvato formado, reacciona con la 2,4- dinitrofenilhidracina produciéndose, en medio alcalino un compuesto coloreado que se mide a 505nm.

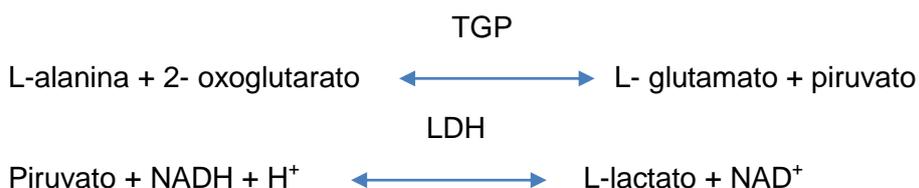
TGP.- (aminotransferasa de alanina), la alteración de esta enzima junto con la TGO determinan un posible proceso de necrosis hepatocelular.^{66,67}

Fundamento.- Longitud de onda 340 nm.

Se recomienda para este equipo el uso de sueros control.

Muestras.- Suero.

Estabilidad del suero: T 4°C aproximadamente 10%.



El piruvato formado reacciona con el 2,4 NADH para formar su derivado, que da en medio alcalino una coloración.

GGT.- (Gammaglutamiltranspeptidasa), una concentración elevada de GGT indica que algo sucede en el hígado pero sin especificar de qué se trata. Generalmente, cuanto más elevada está la GGT más grande es la lesión hepática. Valores elevados suelen indicar enfermedad hepática pero también pueden darse en insuficiencia cardíaca congestiva y consumo de alcohol.^{66, 67}

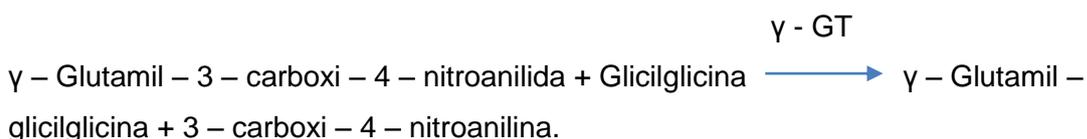
⁶⁶ Fisbach , Talaska, Frances, Manual de pruebas diagnósticas, 5ª Edición, 1999,Editorial Mcgrawhill interamericana, México.

⁶⁷ <http://www.farestaie.com.ar/te/bc/102.htm>

Muestra.- Suero.

Almacenamiento: Cuando se almacena a 2-8°C, la GGT reactivo es estable durante 7 días.

Fundamento.- La gamma-glutamilttransferasa (γ -GT) cataliza la transferencia del grupo γ -glutamilo de la γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida a la glicilglicina, liberando 3-carboxi-4-nitroanilina. La concentración catalítica se determina a partir de la velocidad de formación de la 3-carboxi-4- nitroanilina.



La velocidad de formación de 5-amino-2-nitrobenzoato es proporcional a la actividad de la GGT presente en la muestra y se puede medir cinéticamente a 410 nm.

FOSFATASA ALCALINA.- Una concentración elevada de fosfatasa alcalina indica daño hepático y óseo. Si hay elevación de otras pruebas hepáticas como la bilirrubina, TGO, TGP el aumento de fosfatasa alcalina puede atribuirse al hígado. Si la determinación de fosfatasa alcalina o la de otras pruebas no permiten conocer si la causa puede ser hepática u ósea, resulta de utilidad determinar las isoenzimas de la fosfatasa alcalina.^{66, 67}

En las hepatitis, la fosfatasa alcalina está mucho menos aumentada que las transaminasas (TGO y TGP).⁶⁶

Fundamento.- Se recomienda para este equipo el uso de sueros control.

Buffer DEA, DGKC Monoester ortofósforico fosfohidrolasa.

Longitud de onda 400 ± 420 nm.

Muestras.- Suero.

Estabilidad del suero.- Disminución de la actividad dentro de 7días a 4 °C.

⁶⁶ Fisbach , Talaska, Frances, Manual de pruebas diagnósticas, 5ª Edición, 1999,Editorial Mcgrawhill interamericana, México.

⁶⁷ <http://www.farestaie.com.ar/te/bc/102.htm>

Reacción.-



El fenol liberado por hidrolisis del sustrato forma en presencia del amino 4-antipirina y de ferrisianuro de potasio un complejo rojo del cual la absorbancia medida es de 510nm es directamente proporcional a la actividad PAL de la muestra.

ALBUMINA.- Niveles bajos de albúmina pueden ser sugestivos de enfermedad hepática.⁶⁶

Muestra. - Suero.

Estabilidad del suero.- 2 - 8°C hasta un mes, 15 - 25°C hasta una semana.

Se recomienda el uso de suero control.

Longitud de onda 546 nm.

Fundamento.- Prueba fotométrica colorimétrica para albúmina.

El verde de bromocresol forma con la albúmina buffer de citrato un complejo coloreado. La absorbancia de este complejo es directamente proporcional a la concentración de albúmina en la muestra.

BILIRRUBINA TOTAL Y DIRECTA.- La determinación de bilirrubina puede utilizarse para identificar lesión o enfermedad hepática o para monitorizar la progresión de la ictericia. Si la bilirrubina conjugada se encuentra elevada, puede que haya algún tipo de bloqueo hepático o de los conductos biliares, hepatitis, lesión hepática, cirrosis, reacciones adversas a fármacos o abuso de alcohol durante un período largo de tiempo.^{66, 67}

Muestras.- Suero recogido mediante procedimientos estándar.

Estabilidad del suero.- La bilirrubina en suero es estable 2 días a 2-8°C si se protege de la luz.

La bilirrubina reacciona con el ácido sulfanílico diazotado (DAS) formando un colorante rojo. La absorbancia de este color a 546 nm. es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina en la muestra. Los glucoronidos hidrosolubles de la bilirrubina reaccionan directamente con DAS mientras la bilirrubina 'indirecta' con albumina reacciona solo en presencia de un acelerador.

La bilirrubina indirecta se calcula de la diferencia entre bilirrubina total y bilirrubina directa.

En base a estos términos se llevó a cabo la realización de las diferentes pruebas a analizar.

Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 19.0 sobre Windows, el programa se lo determino ya que nuestros resultados fueron detallados de una forma muy específica sin ningún margen de error, dándonos comparaciones entre valores normales y alterados.

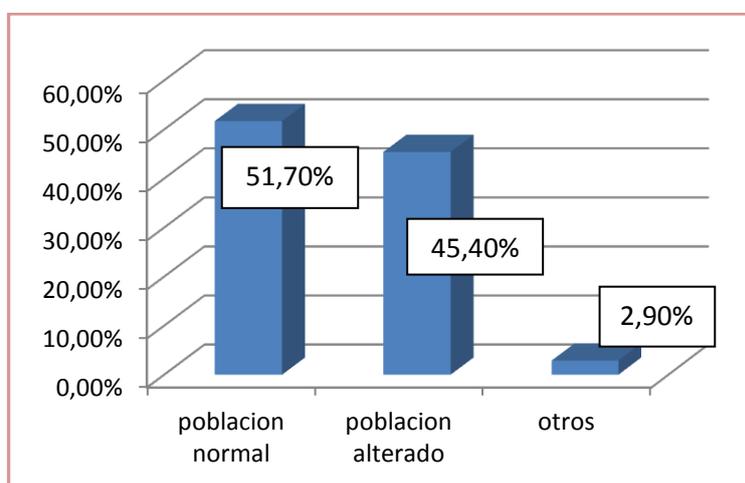
El análisis se realizó en base a las variables de la base de datos creada para el desarrollo de este estudio; medias, desviación estándar e intervalos de confianza del 95%.

IV. *Resultados*

IV.- RESULTADOS

La enfermedad hepática es una afección frecuente que se presenta en todas las latitudes y grupos humanos, se observa más a menudo pasada la edad media de la vida.

Según los resultados obtenidos de 350 pacientes que se atendieron en el Hospital General Isidro Ayora con diagnóstico hepático observamos que un 51,70% (grafica 1) se encontró dentro de los valores normales sin existir alteración alguna en el perfil hepático, un 45,40% está sobre el valor normal demostrando que estos podrían tener un posible daño al hígado y un 2,90% se los considero valores falsos positivos ya que presentan síntomas de daño hepático pero las enzimas implicadas en alteración hepática no están alteradas en su totalidad.



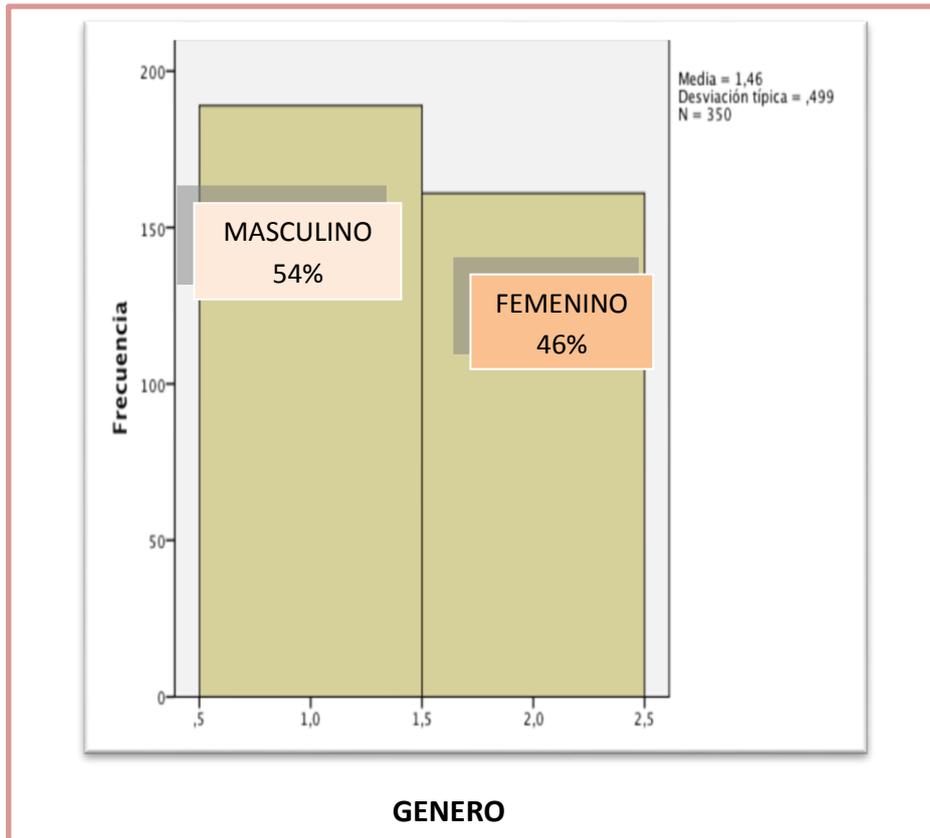
GRAFICA 1.- PORCENTAJE DE PACIENTES CON PERFIL HEPÁTICO NORMAL, ALTERADO.

En la tabla 1, grafica 2 y 3 encontramos que según los datos obtenidos el 54% de los casos en estudio fueron de género masculino, con mayor índice de prevalencia en daño hepático.

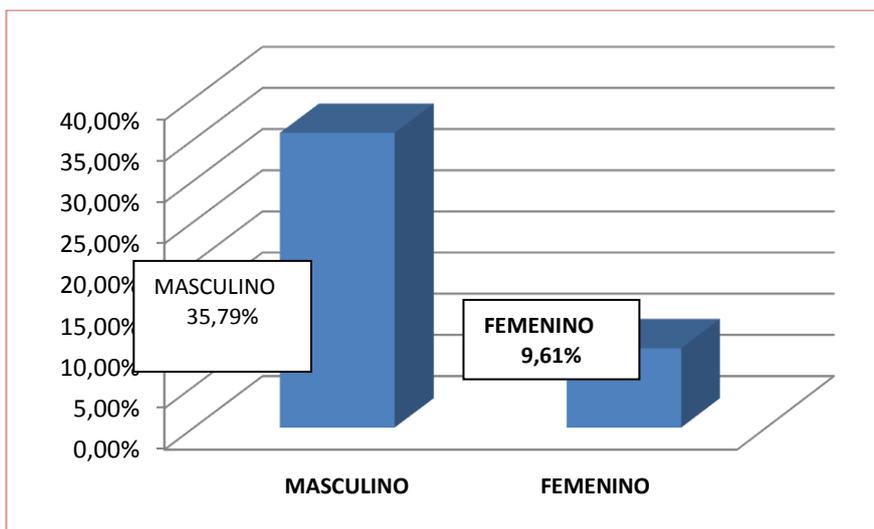
TABLA 1.- VALORES DEL TOTAL DE LA POBLACIÓN EN CUANTO AL GENERO.

GENERO		
Genero	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	189	54
Femenino	161	46
Total	350	100

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



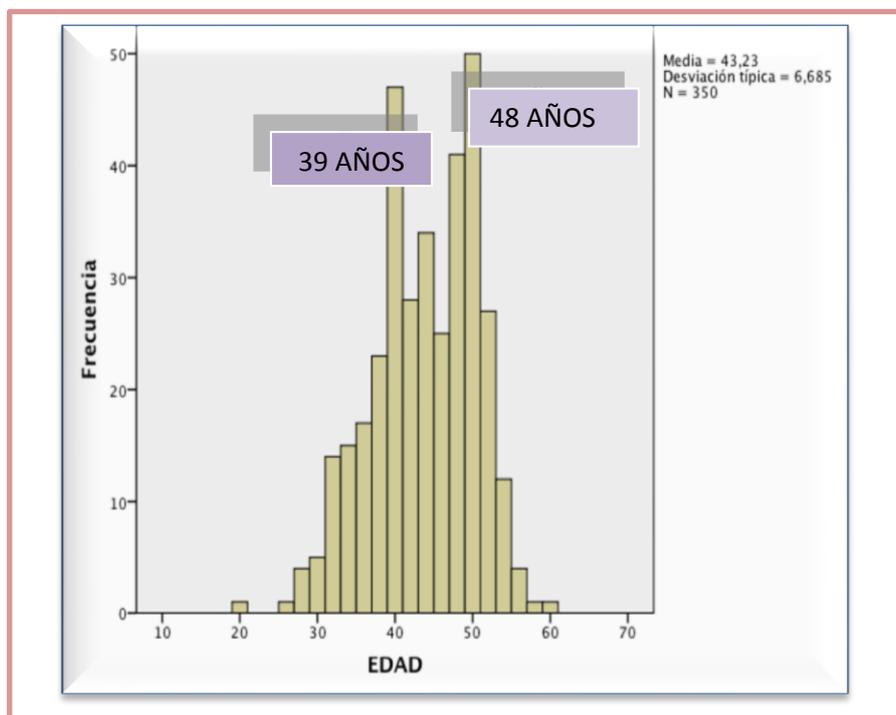
GRAFICA 2.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO HEPÁTICO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA. SEGÚN EL GÉNERO



GRAFICA 3.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON PERFIL HEPÁTICO ALTERADO SEGÚN EL GÉNERO

Las edades comprendidas entre 39 y 48 años en varones presentaron mayor índice de daño hepático y un porcentaje menor en mujeres de 48 y 50 años; la edad media es 43,23 promedio total de todas las edades (grafica 4).

Los datos generales de las personas que formaron parte de este estudio se muestran en la tabla 6.



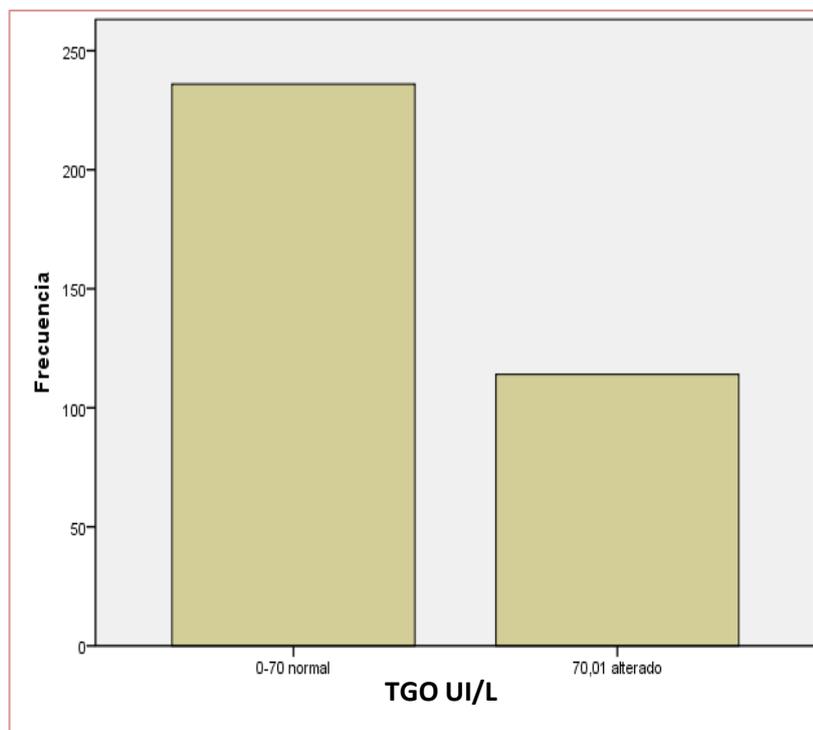
GRAFICA 4.- DATOS SOBRE LA EDAD PREDOMINANTE EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO CON MAYOR ÍNDICE DE DAÑO HEPÁTICO.

Para el caso de la determinación de la enzima TGO (Enzima aminotransferasa aspártica) que se muestra en la gráfica 5 y tabla 2, encontramos que la media de toda la población de estudio es de 59,69 UI/L dándonos como resultado que un 67,4% se encuentra dentro de los valores normales, y el 32,6% de los casos está con los niveles de la TGO sobre lo normal con una diferencia significativa, el valor de 52,0UI/L con una frecuencia de 38 representando el mayor valor obtenido de los pacientes que están dentro del rango normal.

TABLA 2: PORCENTAJE DE TGO UI/L

TGO		
	Frecuencia	Porcentaje
0-70 normal	236	67,4
> 70,01 alterado	114	32,6
Total	350	100

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



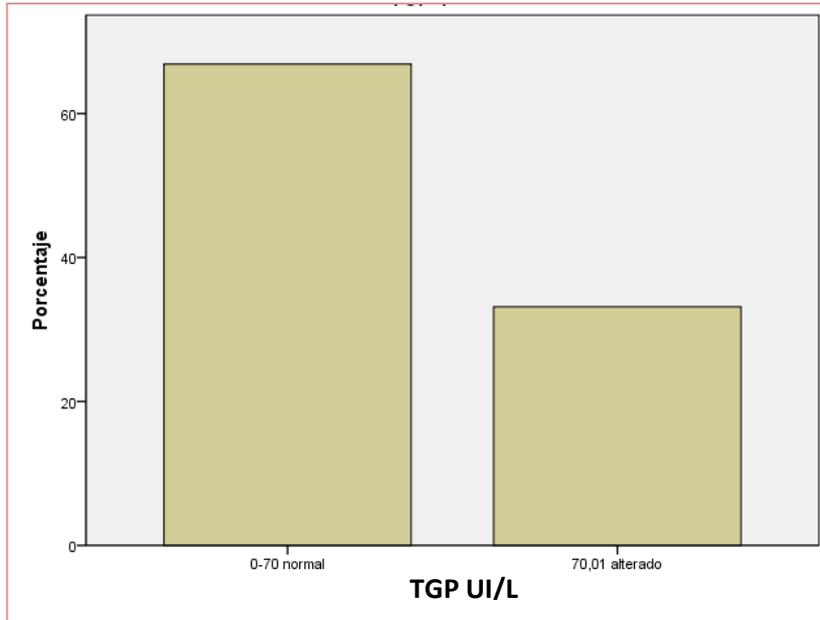
GRAFICA 5.- PORCENTAJE DE TGO NORMAL Y ALTERADO DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

Así mismo siguiendo con el análisis de las pruebas bioquímicas, en la determinación de TGP (aminotransferasa de alanina) que se muestran en la gráfica 6 y tabla 3, encontrando que la media de toda la población en estudio fue de 56,9 UI/L con una frecuencia de 40 y un valor de 30,6 UI/L con una frecuencia de 45, demostrando que la mayoría de los pacientes se encuentran dentro de los rangos normales de la enzima; también se obtuvieron resultados de un 66,9% de los pacientes que se encuentran dentro de lo normal, y un 33,1% de la población tienen sus niveles de TGP elevados.

TABLA 3: PORCENTAJE DE TGP UI/L

TGP 1		
	Frecuencia	Porcentaje
0-70 normal	234	66,9
>70,01 alterado	116	33,1
Total	350	100

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



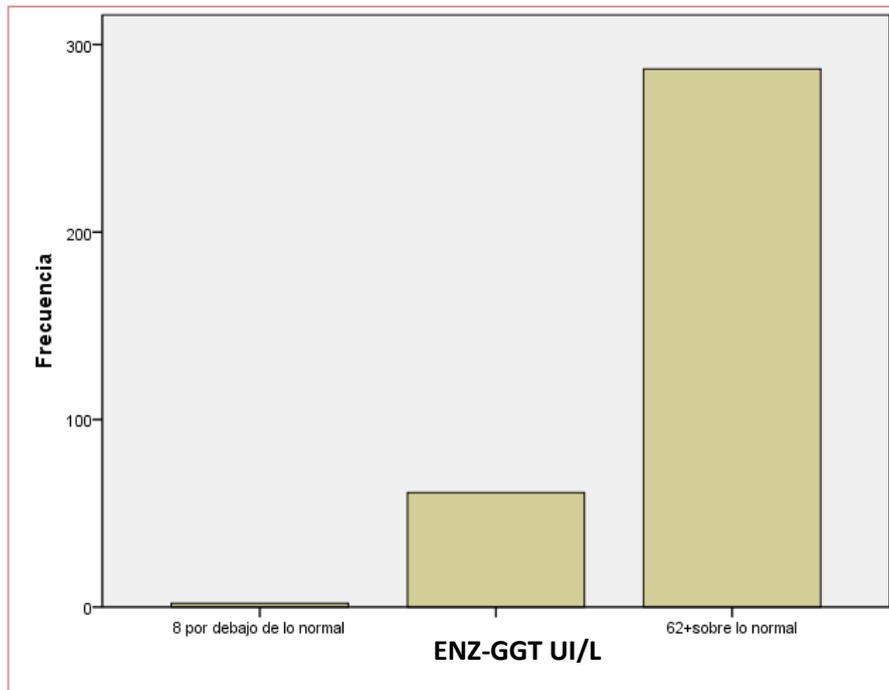
GRAFICA 6.- PORCENTAJE DE TGP NORMAL Y ALTERADO DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

Determinando la enzima GGT (Gammaglutamiltranspeptidasa) que se muestran en la gráfica 7 y tabla 4 encontramos que la media es de 82,49 UI/L con una frecuencia absoluta de 55 sobre la población en estudio dando como resultado que un 0,6% de los casos se encuentran con valores por debajo de lo normal, el 17,4% están dentro de los valores normales y un 82% sobrepasan los rangos normales de la enzima, porcentaje que nos demuestra un posible daño hepático.

TABLA 4: PORCENTAJES DE GGT UI/L

GGT		
	Frecuencia	Porcentaje
<8 por debajo de lo normal	2	0,6
8-61 normal	61	17,4
>62 sobre lo normal	287	82
Total	350	100

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



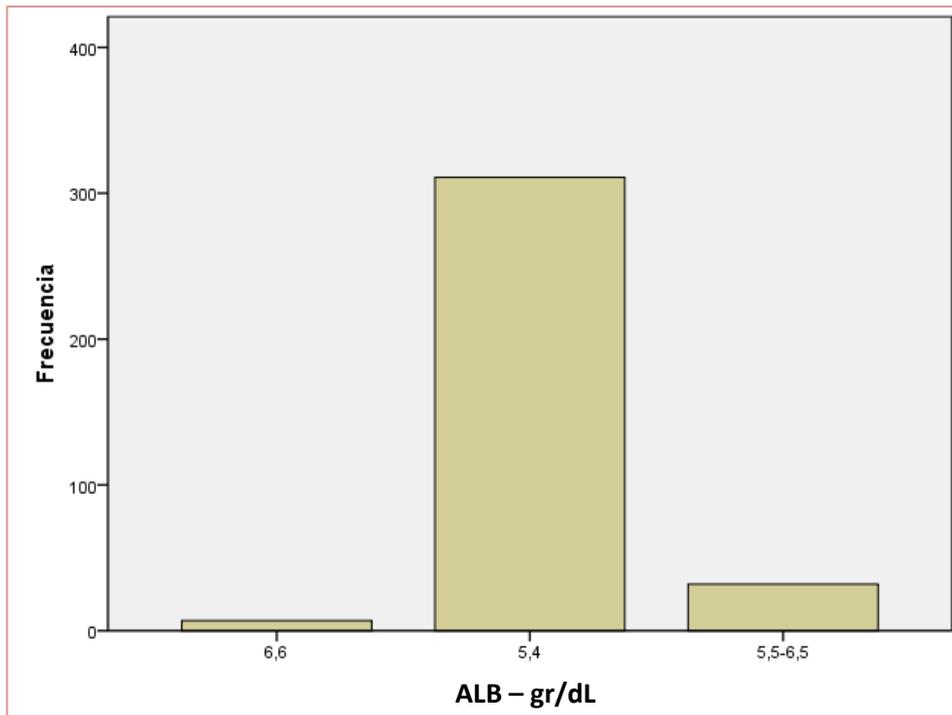
GRAFICA 7.- PORCENTAJE DE GGT BAJO ALTERADO Y NORMAL DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

Determinación de proteína sérica como la albumina, (grafica 8 y tabla 5) la media sobre toda la población en estudio fue de 3,90 gr/dL dando como resultado que un 88,9% de los casos están por debajo de lo normal valor que demuestra alteración hepática, un 9,1% obtuvieron valores normales y un 2% sobrepasan este valor. Se obtuvo valores de 4,0 gr/dL con una frecuencia de 65 sobre pacientes.

TABLA 5: PORCENTAJES DE ALBUMINA gr/dL

ALBUMINA		
	Frecuencia	Porcentaje
>6,6gr/dL sobre lo normal	7	2
<5,4gr/dL por debajo de lo normal	311	88,9
5,5-6,5gr/dL normal	32	9,1
Total	350	100

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.



GRAFICA 8.- PORCENTAJE DE PROTEÍNA SÉRICA (ALBUMINA) CON VALORES BAJOS, NORMALES Y ALTERADOS

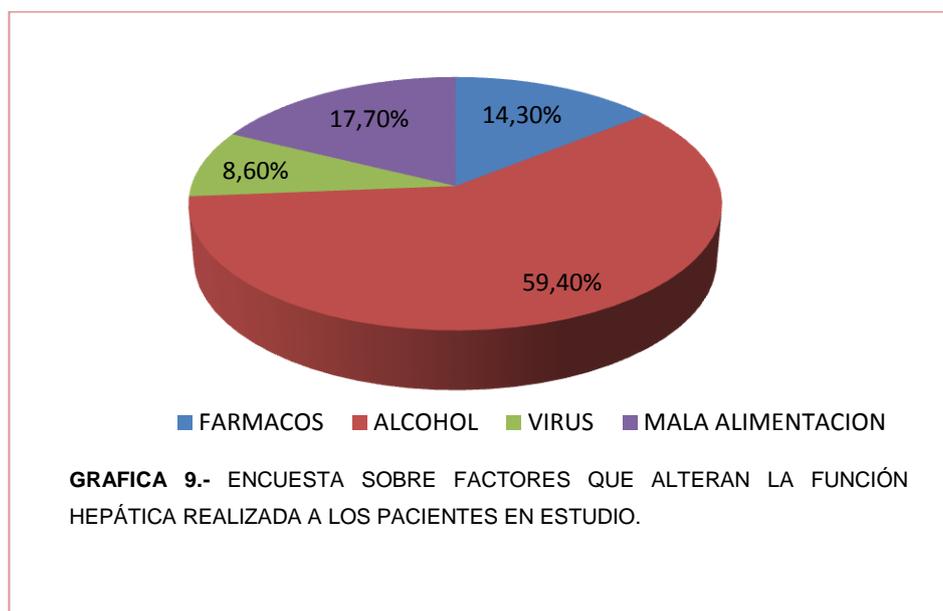
Para el caso de la determinación de la fosfatasa alcalina (tabla 6) estimando una media de 156,19 UI/L de la población de estudio, con un valor de 98,3% que se encuentran dentro de lo normal, mientras que el 1,7% sobrepasan los valores normales teniendo como máximo de resultados valores que llegan a 432 UI/L, siendo estos dos últimos los más representativos.

Determinación de bilirrubina total (tabla 6) teniendo como media poblacional el 1,58 mg/dL; dando como resultado que un 50% están dentro de lo normal y un 50% sobrepasan este valor llegando a tener una bilirrubina total de valores que llegan a los 22,67 mg/dL.

Determinación de bilirrubina directa (tabla 6) con una media de 0,8 mg/dL resultando un 30,3% de los casos que se encontró dentro de los valores normales y un 60,7% están con los valores elevados, siendo un valor máximo que llegan a los 20,74 mg/dL.

TABLA 6.- VALORES CLÍNICOS Y GENERALES DEL GRUPO DE PACIENTES EN ESTUDIO OBTENIDOS A PARTIR DEL PROGRAMA SPSS.

ESTADÍSTICOS								
	EDAD	TGO	TGP	GGT	FOS. AL	ALBUMINA	BIL T.	BILIB D.
Media	43,23	59,69UI/L	56,9UI/L	82,49UI/L	156,19UI/L	3,90gr/dL	1,58mg/dL	0,81mg/dL
Mediana	44	56	55	87	165	4	1,15	0,52
Moda	39	43	39	98	198	4	1	0
Desv.típ.	6,69	24,74	29,42	23,83	53,86	1,25	1,65	1,415
Varianza	44,69	612,12	865,31	567,89	2901,30	1,55	2,71	2,00
Mínimo	20	6	4	7	6,5	1	0	0
Máximo	60	135	187	167	432	9	22,67	20,74
Sobre lo normal		32,6	33,1	82	1,7	10	50	60,7
Bajo lo normal				0,3		58,6		



De acuerdo a la gráfica 9 basada en la encuesta realizada a los pacientes se determinó que el alcohol puede ser un posible factor para la alteración hepática y un posible daño al hígado.

V. *Discusión*

En el presente trabajo se analizó los niveles de las enzimas que conforman el perfil hepático en pacientes con pre-diagnostico, basándonos en estudios relacionados con el tema, dado que para la asistencia médica de los pacientes con síntomas hepáticos se requiere de un examen de laboratorio que tenga alto valor predictivo.

La alteración hepática es una enfermedad crónica, el pronóstico es grave y los pacientes fallecen por hemorragia digestiva, insuficiencia hepatocelular o degeneración neoplásica.³⁶

Según estadísticas realizadas en nuestro país por el INEC en el año 2011 se demostró que la incidencia según la edad se eleva progresivamente siendo máxima entre los 50 y 60 años, y mínima a los 18 años de edad predominando en los varones.⁴²

En el presente estudio se determinó que los pacientes con mayor índice de daño hepático se encuentran dentro de edades comprendidas entre 39 y 48 años, siendo el género masculino el predominante en cuanto a alteración hepática con un porcentaje del 35,79% de la población de estudio (grafica 2, 3, 4 Y tabla 1). Confirmando que en nuestra ciudad también existe un alto porcentaje de daño hepático sobresaliendo el género masculino, según la encuesta nacional de salud ENS Chile en el 2009-2010 demostró que el régimen alimentario no es adecuado ni organizado en el género masculino, por lo que se puede decir que es más propenso el hombre a adquirir enfermedad hepática; otra de las causas prevalentes en cuanto al genero es el excesivo consumo de alcohol padecimiento que se presenta más tempranamente en el hombre.^{44, 50}

³⁰ Esta diferencia en relación al género estaría relacionada a todo el entorno de vida que lleva desde su alimentación y cuidado personal hasta sus adicciones si las hubiera.

³⁶ Codificación de la ley de sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Registro Oficial Suplemento 490. 27 de diciembre de 2004

⁴² Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24.

Chang, Schiano. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Therapeutics*. (2007).

⁴⁴ http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf (octubre 2012).

⁵⁰ Perez, Páramo, Muñoz, Albillos. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*; 31: 43-48. (2008).

En la gráfica 1 se detectó que el 45,40% de la población de estudio tienen elevadas las enzimas TGO con un 32,6%, TGP 33,1%, GGT 82% y albumina 58,6%. El primer paso en la evaluación de un paciente con elevación de enzimas hepáticas es analizar a fondo su historial clínico y su situación de vida. Si existe una elevación aislada de TGO sobre el valor normal se debe evaluar el caso particular y realizar una monitorización frecuente; junto con esta enzima se evalúa también la TGP ya que estas siempre se elevan juntas cuando hay daño hepático. Valores de TGP que se elevan de 1 a 4 veces por encima de lo normal debería impulsar la suspensión inmediata del agente sospechado para evitar causar lesiones más severas.^{36, 30}

Los valores de TGP son más específicos de daño al hígado que los valores de TGO y ayudan a excluir el posible efecto del alcohol sobre la lesión hepática. En el daño hepático alcohólico se mantiene una relación TGO/TGP 2:1 o 3:1 y debe sospecharse del alcohol como primera causa cuando se cumple dicha relación.

La TGO que un 32,6% de la población de estudio se encontró afectada con un índice relevante, pudimos ver que las actividades de la enzima son significativamente mayores en hombres que en mujeres, y los intervalos de referencia varían con la edad es por ello que mientras exista una ingesta de alcohol a temprana edad y un desorganizado estilo de vida estaría ocasionando en un futuro que se origine una enfermedad hepática, esta hipótesis se la confirma de acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación.

La TGP, al aumentar sus niveles normales tiende a liberarse hacia la sangre causando daño en los hepatocitos facilitando la lesión hepática en diversos tejidos del hígado, al comparar con nuestro estudio realizado el valor medio de TGP obtenido fue de 56,90 UI/L, siendo este valor considerado aceptable para los pacientes que se encuentran dentro de los rangos normales; los pacientes cuyo resultado del análisis clínico superaron al valor medio se los considero que son posibles portadores de un daño al hígado; con ello podríamos deducir el 33,1% de los pacientes presentan un índice elevado de las enzimas TGO, TGP, GGT, y albumina que forman la función hepática, concluyendo que ellos podrían ya tener un pre diagnóstico de lesión al hígado.^{34, 36}

También pudimos constatar que el 21,30% de los pacientes tuvieron un aumento significativo de la TGO en comparación con los niveles de TGP lo cual concluimos que se cumplió dicha relación en cuanto a sospecha del alcohol como causa de daño hepático.

³⁴ http://www.consep.gob.ec/?cod_categoria=11&cod_sub=226 (noviembre 2012).

³⁶ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24.

⁵⁷ HARRISON F, Principios de Medicina Interna. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana 17^o. 2008; Edición

⁶⁴ Dávalos M, Rolando N. Hepatitis Alcohólica, Revista de Gastroenterología del Perú Vol. 18, N^o2 1998

La GGT, una enzima unida a membranas, se encuentra en túbulo renal proximal, hígado, páncreas, e intestino. La actividad de la GGT en suero proviene principalmente del hígado; su vida media es aproximadamente de 7 a 10 días, en la alteración hepática asociada al alcohol, la vida media aumenta hasta 28 días.⁴⁵ Comparando con nuestro estudio pudimos ver que un 82% de la población está sobrepasando el nivel normal de la enzima, considerando que altas ingestas de alcohol producen un aumento de la GGT, Sin embargo, no es un marcador muy específico y por ello no es útil para diferenciar entre las posibles causas de lesión hepática, ya que puede elevarse en muchos tipos de enfermedades no propiamente hepáticas; la GGT puede solicitarse si la fosfatasa alcalina ha resultado estar aumentada, para determinar si el aumento de fosfatasa alcalina se debe a un daño en el hígado porque al haber lesión hepática estas se elevan juntas.^{64, 57, 36}.

En los pacientes se obtuvo un valor medio de GGT en cuanto a moda de 98 UI/L con una frecuencia del 58% es decir que en este promedio de pacientes sus enzimas y forma aislada, sin clínica y con el resto de enzimas hepáticas normales no debe llevar a un estudio exhaustivo para descartar afección hepática. Siempre es necesario interpretar los resultados de las pruebas en el contexto clínico.^{33, 55}

La albúmina es la más abundante de las proteínas plasmáticas y es producida por los hepatocitos. La velocidad de producción es dependiente de varios factores, incluyendo la provisión de aminoácidos, la presión oncótica del plasma, niveles de citoquinas inhibitorias y el número de hepatocitos funcionantes. Las principales causas para valores disminuidos de albúmina incluyen pérdida de proteínas, disminución en la ingesta de proteínas (malnutrición, dietas muy bajas en proteínas), y enfermedad hepática. El 58,6% de los pacientes en estudio tuvieron niveles bajos de albumina, lo cual se podría considerar que niveles bajos de proteína sérica (albumina) junto a las enzimas restantes de perfil hepático que se encuentren alteradas se debería a una alteración hepática; pacientes con niveles bajos de albumina excluyendo enzimas específicas de alteración hepática se debería a otras patologías.^{38, 58}

La utilización conjunta de TGO/TGP más GGT y albumina tiene una sensibilidad cercana al 95% y una especificidad del 80% en la detección de daño hepático causado por el alcohol.

³³ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/> (15-julio-2011) (noviembre 2012).

³⁸ http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/valores_de_laboratorio.pdf (noviembre 2012).

⁵⁵ Hardman, Limbird, Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9na Edición, (2008).

⁵⁸ Dr. Martín Tagle Arróspide Hígado graso no alcohólico. CAPÍTULO 30
http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap30_Higado_graso_no_alcoholico.pdf

Aclaremos que las enzimas TGO junto con la TGP, GGT y albumina deberían tener un índice de alteración, ya que si se la considera sola con valores elevados podríamos descartar una alteración hepática.⁵⁸

Una relación entre bilirrubina directa / bilirrubina total es típicamente menor del 50% en la enfermedad hepatocelular, mientras que una relación superior al 50% puede indicar obstrucción extrahepática o intrahepática.⁴⁸

Cuando existe ya un daño hepático hay elevaciones progresivas de la bilirrubina; es importante destacar que la elevación de bilirrubina es un fenómeno relativamente tardío.

La bilirrubina total y directa con porcentajes en cuanto a su aumento en pacientes de nuestro estudio fue de 50% BT y un 60,7% BD lo que se pudo determinar que al haber un aumento de las demás enzimas que conforman el perfil hepático estos pacientes se los consideró reportados con daño al hígado; pero aquellos pacientes que presentaron solo bilirrubinas alteradas se las tomo como enfermedades virales (hepatitis).

Encontramos que un 1,7% de la población de estudio tuvieron elevada la fosfatasa alcalina, aclarando que esta enzima podrían elevarse por otra causa no específicamente por daño hepático; pero si se presenta una elevación del resto de enzimas que conforman la función hepática se podría considerar el daño al hígado.

Tomando en cuenta que el daño hepático podría estar originado por posibles factores como el alcohol, drogas, virus de la hepatitis (B y C), y mala alimentación; mediante encuesta (grafica 9) se determinó que el alcohol es el factor de mayor relevancia con un porcentaje del 59,4% afirmando que este se ha convertido en uno de los hábitos nocivos para la salud, ocupando un papel significativo en la sociedad no sólo por el alto nivel de producción de algunos tipos de bebidas alcohólicas, sino también por la elevada prevalencia de su consumo. Según la OMS en el año 2009 define a la cirrosis alcohólica como forma grave de hepatopatía alcohólica que se caracteriza por necrosis y deformación permanente de la estructura del hígado, viendo que el consumo excesivo de alcohol eventualmente conducirá, inicialmente a la inflamación hepática luego a una cicatrización generalizada.⁵⁸

⁴⁸ Medina, Kaempffer. Cirrosis hepática en Chile. Rev Chil Salud Pública (2002).

⁵⁸ Dr. Martín Tagle Arróspide Hígado graso no alcohólico. CAPÍTULO 30

http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap30_Higado_graso_no_alcoholico.pdf

Según estadísticas mundiales realizadas en el año 2008 indican que la enfermedad hepática por alcohol es la octava causa de muerte en España, en Dinamarca la incidencia anual es de 242 casos por millón de habitantes. En América Latina y países en desarrollo es la tercera causa que conduce a la muerte en pacientes con edades entre 40 a 65 años causada por el excesivo consumo de alcohol.⁴⁴

En nuestro país, según el análisis estadístico llevado a cabo por el INEC en el 2011 el número de casos notificados y tasa de incidencia anual de alcoholismo según regiones, en la Sierra corresponde a 2039 casos, Costa 919 casos, Amazonia 2089 casos, y región Insular 87 casos; de acuerdo a provincias en el año 2007 en Chimborazo se registraron 137 casos.⁴²

La importancia de este estudio radica en la valoración precoz y concienciación en cuanto al consumo de alcohol y a la enfermedad a la que conlleva, ya que dentro de sus complicaciones existe en gran porcentaje la muerte del individuo, de tal manera que evitando el consumo excesivo de alcohol se puede excluir posibles complicaciones. Esta circunstancia exige abordar acciones sociales encaminadas a disminuir la evolución de dicho hábito.⁵⁴

El Instituto Nacional de Abuso del Alcohol y Alcoholismo de Estados Unidos considera que un consumo de alcohol moderado es aquel que no produce riesgos para tener problemas relacionados con el alcohol.⁵⁷

También se ha podido demostrar que la alteración de hábitos alimentarios han ocupado un 17,7% de la población de estudio (grafica 9), siendo otro de los posibles factores que producirían un daño hepático. La ingesta de alimentos procesados, de grasas saturadas y de alto contenido calórico genera un caudal aumentado de ácidos grasos en el hígado.⁴⁴

Todo esto se relaciona a la obesidad, preferentemente abdominal, diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico (SM). En su fisiopatología están involucrados la sobre nutrición y vida sedentaria.⁵⁴

En su fase inicial, se caracteriza por malestar abdominal, fatiga, elevación de alanina aminotransferasa (TGO), gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) y hepatomegalia.⁴³

⁴² Lee. Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New. (septiembre 2012).

⁴⁴ England Journal of Medicine. Volume 349:474-485 Number 5. (2003).

⁴³ Chang, Schiano. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Therapeutics. (2007).

⁵⁴ Schnell. Dominguez. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico pag 314-320 (2006).

⁵⁷ HARRISON F, Principios de Medicina Interna. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana 17º. 2008; Edición

No es una enfermedad benigna, ya que el 32% de los enfermos progresan a fibrosis, el 20% a cirrosis y el riesgo de muerte relacionada a disfunción hepática es del 12% a 10 años. Las alternativas terapéuticas están dirigidas a modificar el estilo de vida, la dieta y el empleo de medicamentos, que en conjunto impactan en la fisiopatología de la enfermedad.⁶¹

Un estudio multicéntrico que utilizó resonancia magnética para el diagnóstico de esteatosis, se encontró una prevalencia de 45% de población hispana, 33% de población americana, 24% de afroamericanos, de los cuales el 42% son hombres y 24% mujeres.⁴⁶

La incidencia de hígado graso en población adulta en la Ciudad de México es del 14%. En Estados Unidos, la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición reportó que 23% de la población general presentaba elevaciones de aminotransferasas sin causa aparente, y, probablemente, presenten HGNA (esteatosis hepática no alcohólica). Los determinantes asociados a la elevación de aspartato aminotransferasa (TGP) fueron el sobrepeso y la obesidad central.⁴⁷

En nuestro país no existen estadísticas sobre esta enfermedad pero aparentemente se sabe que hay muchas personas que la padecen por sus malos hábitos alimentarios.

No existe en nuestra sociedad una educación que haga comprender a la población sobre los riesgos de la obesidad, la diabetes o la elevación de lípidos como productores de hepatopatías metabólicas. Existe una conciencia y un conocimiento que “la grasa en el hígado no es buena”, pero hay un desconocimiento total de su control y su fatal progresión.⁴⁷

Otro posible factor de riesgo es la mala administración del uso de fármacos influyendo en nuestro estudio con un 14,3% de consumo excesivo (grafica 9). La prevención de las intoxicaciones es un problema complejo que abarca desde la identificación de los pacientes de riesgo (alcohólicos, automedicación por dolor, intentos suicidas) y la reducción de la libre disponibilidad de la droga en el mercado. La popularidad de los fármacos como antipiréticos y analgésicos seguros y eficaces ha aumentado en el último tiempo. Su uso ha subido rápidamente y el incremento en la disponibilidad lo ha transformado en uno de los agentes más comunes en las sobredosis accidentales como intencionales.⁶⁶

⁴⁶ <http://dSPACE.uees.edu.ec/bitstream/11018/9554/1/Seroprevalencia/Sotomayor.pdf>. (noviembre 2012).

⁴⁷ www.cosep.gov.ec datos realizados en el 2011 (tomado en noviembre del 2012).

⁶¹ Bismuth H, Samuel D, Castaing D et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and sub fulminant hepatitis. *Ann Surg*, 1995, 222: 109-119

⁶⁶ <http://www.farestaie.com.ar/te/bc/102.htm>

En la actualidad se ha comprobado que la ingesta de fármacos ha incrementado de forma alarmante e indiscriminada; entre los fármacos de mayor consumo se encuentran los AINEs, estos se absorben por vía oral, tienen escasa dependencia del aclaramiento y del metabolismo hepático, se unen con alta afinidad a la albúmina (el de menor unión es el paracetamol) y tienen volumen de distribución pequeño.⁶³

En un estudio reciente (Brooks P., Day R., Non esterooidal antiinflammatory drugs, differences and similarities. N Engl J Med, vol: 324, Nro. 24, 1717-1726, 2009) fue reportado que ocho AINEs son utilizados en el 70% de las prescripciones y 14 son usados en el 90% de los pacientes. Se piensa que solo 10 o 15 AINEs son necesarios para proveer una elección razonable.⁶⁶

Otro dato importante, es que los fármacos han alcanzado el primer puesto como causa de fallo hepático fulminante tanto en Estados Unidos como en Europa, ha pasado a ser la primera causa de insuficiencia hepática.⁵⁷

El último de los factores a tratar son los virus de la hepatitis siendo un 8,6% de los casos en estudio que en algún momento padecieron de esta enfermedad (grafica 9). Esta es la causa de más de 250.000 muertes al año en todo el mundo, en especial en África, el Sureste asiático, Alaska, China y el Amazonas.⁵⁷

El 1% de los infectados por virus de hepatitis desarrollan una necrosis hepática aguda y masiva que produce la muerte. Un 20% de los infectados desarrolla una hepatitis crónica clínica que provoca una cirrosis, el 25% de la infección hepática es silente, pero también desarrolla cirrosis; un porcentaje de los pacientes con cirrosis o hepatopatía crónica terminan padeciendo cáncer de hígado.³⁶

La prevalencia del **VHB** a nivel mundial es alta, por lo que es considerada como un problema de salud pública en todo el mundo, se calcula que actualmente existen más de 170 millones de infectados, datos publicados por la OMS; en el Ecuador se desconoce la prevalencia de Hepatitis B en la población, existen datos de incidencia acumulada en donantes de sangre en el año 2000, en el que se reportaron 17,2 casos por 100.000 habitantes (Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 2009).³⁶

Según cifras proporcionadas por el médico hepatólogo Juan José Suárez, en 2007 la Cruz Roja del Ecuador recibió 144.600 donaciones voluntarias de sangre; en 481 de ellas se detectó hepatitis B (0,33%) y en 616, el tipo C (0,42%).⁵⁷

³⁶ Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24.

⁵⁷ HARRISON F, Principios de Medicina Interna. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana 17^o. 2008; Edición

⁶⁶ <http://www.farestaie.com.ar/te/bc/102.htm>

En el año 2007 el MSP del Ecuador reportó 236 casos de los cuales, 28 casos con una tasa de incidencia de 0,77% corresponden a la provincia del Guayas, todos con síntomas de hepatitis. Estas cifras son subestimadas si consideramos los casos de portadores asintomáticos, que no son tamizados ni reportados.⁴⁷

Cada año el virus de la Hepatitis B infecta de 10 a 30 millones de personas en todo el mundo, la mayoría son niños y adolescentes. Según la OMS cerca de un tercio de la población mundial alrededor de 2 mil millones de personas han estado expuestas al virus de la Hepatitis B a través del contacto con sangre o con fluidos orgánicos infectados.⁴⁷

Concluyendo así que el alcoholismo fue el posible factor predominante con respecto a la alteración hepática de nuestra población de estudio ya que constituye un problema social teniendo un impacto negativo en las vidas de un segmento considerable de la población, el cual se encuentra afectando no solo a la salud del paciente sino al círculo familiar.^{46, 50}

Una de las dificultades que se plantea a la hora de diagnosticar correctamente la enfermedad es que pueda ser clínicamente latente y asintomática.⁵⁰

El tratamiento del daño hepático está encaminado a combatir el agente causante de la enfermedad y a las complicaciones derivadas de la misma. En términos generales cuando la enfermedad se vuelve crónica la única cura es recurrir al transplante de hígado que posee alto éxito de supervivencia a 5 años; pero por la poca disponibilidad de órganos, la elevada cantidad de peticiones, las largas listas de espera y los bajos recursos económicos hacen inalcanzable esta posibilidad.⁵⁰

⁴⁶ www.cosep.gov.ec datos realizados en el 2011 (tomado en noviembre del 2012).

⁴⁷ National Heart Lung and Blood Institute. 2009 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book. Available in: www.nhlbi.nih.gov/resouces/docs/chtbook.htm. Accessed August 12, (2010). (noviembre 2012).

⁵⁰ Perez, Páramo, Muñoz, Albillos. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*; 31: 43-48. (2008).

VI. *Recomendaciones*

RECOMENDACIONES

- Deben ampliarse los programas para la detección precoz de hepatopatías producidas por VHC y B, alcohol, fármacos y malos hábitos alimentarios, ya que por su mayor frecuencia, pudieran ser reflejo del comportamiento epidemiológico de la alteración hepática.
- Hacer conocer al paciente los riesgos que pueden presentarse si no se realiza un examen a tiempo y educar a la población acerca de lo que significa la alteración hepática con énfasis a la prevención.
- Realizar una concientización en los pacientes con el reconocimiento del alcoholismo como una enfermedad social que necesita atención específica y precoz, para así evitar futuras complicaciones.

VII. *Bibliografia*

BIBLIOGRAFÍA

1. All Gaw. Bioquímica clínica. Examen Bioquímico de la función Hepática pág. 51 (2006).
2. Bismuth H. Anatomía quirúrgica y cirugía anatómica del hígado. En Blumgart LH. Cirugía del hígado y de las vías biliares. Tomo I pág. 3-11 Editorial Médica Panamericana (2002).
3. Bioquímica hepática recuperado el 5 de noviembre de 2011, de papel del hígado en la regulación del metabolismo pág. 27-30. (septiembre 2012).
4. Bolognesim M, Sacerdotid V, Bombonatog T. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology*, 35: 601-608, (2002).
5. Brit. J. International Committee for Standardization in Hematology. 13 (Suppl.): 71 (1997).
6. Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterol* 1994; 107:1103-1109
7. Bellentani S, Saccoccio S, Masutti F y col. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-11.
8. Bismuth H, Samuel D, Castaing D et al. Orthotopic liver trans-plantation in fulminant and sub fulminant hepatitis. *Ann Surg*, 1995, 222: 109-119
9. Chu S, Lok. Clinical significance of Hepatitis B virus Genotypes. Editorial *hepatology* pág 35-50 (mayo 2002).
10. Chang G, Schiano O. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Therapeutics*. (2007).
11. Codificación de la ley de sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Registro Oficial Suplemento 490. 27 de diciembre de 2004
12. Decreto ejecutivo N° 3597. Registro Oficial N° 003, del 20 de enero del 2003
13. Dr. Martín Tagle Arróspide Hígado graso no alcohólico.
http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap30_Higado_graso_no_alcoholico.pdf (noviembre 2012)
14. Delattree, Avisse, Flament. Surgical anatomy and embryology: Anatomic basic of hepatic surgery. *Surg clinic*. Pag. 345-350 (2001).
15. Dávalos M, Rolando N. Hepatitis Alcohólica, *Revista de Gastroenterología del Perú* Vol. 18, N°2 1998.
16. Roman A, Ortiz U, Encefalopatía hepática, patogenia y formas clínicas *Medicine* pag. 150-189 (2006).

17. Estadísticas de la OMS. 2010
18. England Journal of Medicine. Volume 349 pag. 474-485 Number 5. (2003).
19. Fisbach , Talaska, Frances, Manual de pruebas diagnósticas, 5ª Edición, 1999,Editorial Mcgrawhill interamericana, México.
20. Gonzales V, Bioquímica clínica. Mcgraw – hill.pag. 85-119, Madrid (2000).
21. González J. Gastrointestinal and liver disease.7a edición tomo 2 Saunders. Ladero. Hacia una estrategia diagnóstico de las enfermedades hepáticas en medicina interna; pág. 2-24 (Madrid 2007).
22. García R, Nogué P, Sanjurjo I y Espígol K. Hiperamoniemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. Rev. Toxicol.pag. 43-45. (2003).
23. Gomes Riveiro, Anatomia y fisiologia hepatica. Ann Intern Med 2000 pag.16-24. <http://www.cirugiasanchinarro.com/pdf/libro/Gonzales02.pdf>
24. Harrison F, Principios de medicina interna; 15 edición volumen II, pag. 2000-2035 (2001).
25. Hardman T, Limbird G, Gilman N, Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica 9na Edición, (2008).
26. Harrison F, Principios de Medicina Interna. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana17º. 2008.
27. Goodman & Gilman Insel PA. Acetaminophen. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill pag. 677.(2006).
28. Kleiner G. Pathology of hepatitis C. biomedical Research Reports. Editors Hoofagle J, Liang academic Press (2000).
29. Ladero. Hacia una estrategia diagnóstica de las enfermedades hepáticas. An Med Interna (2007).
30. Lineamientos Generales de Prevención al problema de drogas en el Ecuador, 2011, pág. 24.
31. Lee. Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New. (septiembre 2012).
32. Moreno B, González T, Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 24, N°1, pag. 38-46 (2007).
33. Michael J, Gordon M, y Wojciech J. Aparato digestivo III; hígado, vesícula biliar, y páncreas. Histología 4º edición pag. 534-550 Philadelphia editorial Medica Panamericana (2005)
34. Kaempffer N, Medina, Cirrosis hepática en Chile. Rev Chil Salud Pública (2002).
35. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. Rev Invest Clín 2004;56(1):72-82.

36. Medina J, Fernandez Salazar LI, Garcia - Buey L, Moreno Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis Diab Care 27- 2057. 2004.
37. National Heart Lung and Blood Institute. NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book. Available in: www.nhlbi.nih.gov/resouces/docs/chtbook.htm. Accessed August 12, (2010). (Noviembre 2012).
38. OMS. El consumo nocivo del alcohol. Disponible (diciembre 2012).
39. Perez P, Páramo J, Muñoz L, Albillos T. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. Hepatology; 31: 43-48. (2008).
40. Rodriguez T, Karam V, Santillan P, Chavez J, Aguilar. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS, Durango. Gac Med Mex. 2010 (enero 2013).
41. Sierra N, Torres V. Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. Anals of Hepatology pag. 10-25 (2004).
42. Segado C, Bandrés A, Gómez S, Gallego C. Revisión actualización en marcadores biológicos del etilismo. Medicina del Trabajo, 11, 2, marzo-abril 2002.
43. Sistema Integrado de Indicadores Sociales del Ecuador (SIISE) 2010.
44. Schnell R. Dominguez R. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico pag 314- 320 (2006).
45. Tagle. profesor Asociado de Medicina UPCH fisiología Hepatica "Gastrointestinal Physiology", Pag. 59-78, por Kim E. Barrett. McGraw-Hill Companies, (2006).
46. Título VII. Régimen del buen vivir, Capítulo primero, Sección segunda, Salud. Artículo 364 2009
47. <http://bioweb.uv.es/bioquimica/sDocumentos/JVCastell/Regulacionhepaticadelmetabolismo.pdf> (septiembre 2012)
48. www.explored.com.ec/noticias-ecuador (septiembre 2012)
49. www.cdc.gov/hepatitis(septiembre 2012).
50. <http://www.ispch.cl/virus-hepatitis-y-e> (diciembre 2012).
51. <http://www.cancer.gov/diccionario/?CdrID=439432> (noviembre 2012)
52. <http://www.dietasycalorias.com/informacion/nutricion/6-definicion-del-alcohol.html> (diciembre 2012).
53. <http://www.adicciones.org/enfermedad/definicion.html> (octubre 2012)
54. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/> (15-julio-2011) (noviembre 2012)

55. http://www.consep.gob.ec/?cod_categoria=11&cod_sub=226 (noviembre 2012).
56. http://www.ciudadaniainformada.com/noticias-ciudadania-ecuador0/noticias-ciudadania-ecuador/ir_a/ciudadania-informada/article//40-centros-de-recuperacion-para-alcoholicos-y-drogadictos-funcionan-en-pichincha.htm (enero 2013).
57. <http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/33027-alcohol-droga-de-consumo-masivo/> 2011 (noviembre 2012).
58. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/valores_de_laboratorio.pdf (noviembre 2012).
59. <http://www.eluniverso.com/2012/10/16/1/1445/trasplantes-hepaticos-hosp-vernaza.html> (noviembre 2012).
60. <http://www.indot.gob.ec/indotweb/> (octubre del 2012).
61. http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_a_ines.pdf (octubre 2012).
62. <http://dspace.uees.edu.ec/bitstream/11018/9554/1/Seroprevalencia/Sotomayor.pdf>. (noviembre 2012).
63. www.cosep.gov.ec datos realizados en el 2011 (tomado en noviembre del 2012).
64. <http://es.scribd.com/doc/96884041/Cirrosis-hepatica-pdf> (enero 2013)
65. <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012-gm122f.pdf> (enero 2013).
66. <http://www.farestaie.com.ar/te/bc/102.htm>

VIII. *Anexos*

ANEXOS

ANEXO1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de recolección de datos para la elaboración de tesis previa obtención de título de Bioquímico Farmacéutico cuyo tema: **DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO A TRAVÉS DE PRUEBAS SEROLÓGICAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA DURANTE EL PERIODO MAYO – OCTUBRE DE 2012**

Fecha:

DATOS:

Nombre:

Edad:

Lugar de nacimiento:

1.- DURANTE LOS ÚLTIMOS SEIS MESES, USTED HA CONSUMIDO ALCOHOL?

SI () NO ()

2.- DURANTE LOS ÚLTIMOS SEIS MESES, USTED HA CONSUMIDO CIGARRILLO?

SI () NO ()

3.- DURANTE LOS ÚLTIMOS SEIS MESES, USTED HA CONSUMIDO ALGUNA DROGA O FÁRMACOS?

SI () NO ()

QUE TIPO?.....

4.- USTED A TENIDO HEPATITIS? CUAL

SI () NO ()

.....