



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Biological markers in alcoholic liver disease

Marcadores biológicos en la hepatopatía alcohólica

Shirley Estefania Naranjo Yucailla¹  , Ana Gabriela Pacha Jara¹  

¹Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador

Citar como: Naranjo Yucailla SE, Pacha Jara AG. Marcadores biológicos en la hepatopatía alcohólica. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023; 3:469. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023469>

Enviado: 24-05-2023

Revisado: 09-06-2023

Aceptado: 21-08-2023

Publicado: 22-08-2023

Editor: Dr. William Castillo González 

ABSTRACT

Alcoholic liver disease is characterized by liver damage caused by long-term excessive alcohol consumption. Alcohol is absorbed in the gastrointestinal tract and primarily metabolized in the liver, where hepatocytes accumulate toxins and experience increased oxidation, resulting in substances that can harm liver tissue. Alcohol metabolism in the liver occurs through three metabolic pathways: the first pathway occurs in the cytoplasm of hepatocytes, the second occurs in the smooth endoplasmic reticulum, and the enzyme catalase mediates the last one. Common alcohol-related liver conditions include simple alcoholic steatosis, alcoholic hepatitis, and cirrhosis. For the study of alcohol-related liver disease, it is recommended to determine biological markers such as aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT), mean corpuscular volume (MCV), and alkaline phosphatase (ALP). Therefore, the development of this literature review is of great importance as it is considered useful to investigate the biomarkers that can be used to detect alcoholic liver disease, considering that alcohol addiction is currently a highly uncontrollable problem worldwide.

Keywords: Liver Disease; Liver; Biomarkers; Alcohol.

RESUMEN

La hepatopatía alcohólica se caracteriza por presentar una lesión en el hígado, causado por la ingesta excesiva de alcohol a largo plazo. El alcohol es absorbido en el tracto gastrointestinal y metabolizado principalmente en el hígado, donde las células hepáticas acumulan toxinas y aumentan la oxidación, dando lugar a sustancias que pueden dañar el tejido hepático. El metabolismo del alcohol en el hígado se da, a través, de tres vías metabólicas; la primera vía, es producida en el citoplasma de los hepatocitos, la segunda se da en el retículo endoplásmico liso y la última es mediada por la enzima catalasa. Las alteraciones hepáticas por consumo de alcohol más comunes son: esteatosis hepática alcohólica simple, hepatitis alcohólica y cirrosis. Para el estudio de la enfermedad hepática por consumo de alcohol se recomienda determinar marcadores biológicos como: aspartato aminotrasferasa (AST), alanina aminotrasferasa (ALT), gamma-glutamyltransferasa (GGT), volumen corpuscular medio (VCM) y fosfatasa alcalina (FA). Por lo tanto, el desarrollo de esta revisión bibliográfica es de gran importancia ya que se considera útil investigar los biomarcadores que se pueden utilizar para la detección de la enfermedad hepática alcohólica, considerando que actualmente el alcohol es una adicción muy poco controlable a nivel mundial.

Palabras clave: Hepatopatía; Hígado; Biomarcadores; Alcohol.

INTRODUCCIÓN

La hepatopatía alcohólica se caracteriza por presentar una lesión en el hígado, causado por la ingesta

excesiva de alcohol a largo plazo. En el año 2018 y 2020 se estimó que el índice de mortalidad en promedio fue 300 000 muertes al año por consumo de etanol.⁽¹⁾ Las principales causas de fallecimiento asociadas al consumo de alcohol son: cáncer, la violencia interpersonal y los trastornos digestivos, esto le convierte en el segundo factor de riesgo conductual de decesos más importante en los hombres y el quinto en mujeres. De mantenerse esta tendencia, se estima que más de un millón de personas morirán por causas relacionadas con el consumo de etanol para el 2025.⁽²⁾

En América Latina, en 2018, la tasa de trastornos por consumo de alcohol en hombres fue el doble que en mujeres; cerca de uno de cada 9 hombres y una de cada 20 mujeres experimentan un trastorno por consumo de alcohol. Además, uno de cada 17 hombres presentaba dependencia del alcohol, mientras que solo una de cada 40 mujeres cumplía los criterios de dependencia.⁽²⁾

El alcohol puede producir daños a diferentes órganos como el cerebro, corazón, estómago, páncreas, músculos, riñones, pulmones y la piel. El hígado es el principal órgano que sufre daño, porque es el responsable de metabolizar el alcohol en el cuerpo, por esta razón se puede utilizar un conjunto de pruebas de función hepática para valorar su funcionalidad.⁽³⁾

Para detectar la ingesta de alcohol se recomienda el uso de pruebas bioquímicas, estas pruebas nos proporcionan información objetiva sobre el grado de daño y los cambios que sufre el hígado a lo largo del tiempo, los marcadores hepáticos que se pueden realizar son: aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA) en suero y volumen corpuscular medio de eritrocitos (VCM).⁽⁴⁾ Los estudios sobre el uso de los diferentes marcadores bioquímicos para el diagnóstico de la hepatopatía alcohólica indica que el nivel sérico de GGT se correlaciona con el periodo y la depuración del consumo excesivo de alcohol, el aumento de las transaminasas (AST y ALT) indica destrucción de las células hepáticas, se ha encontrado que el nivel alto de VCM muestra macrocitos en pacientes dependientes de alcohol y el valor elevado de la FA puede deberse a una obstrucción de las vías biliares.⁽⁵⁾

Ecuador consume 7,2 litros de alcohol al año según datos publicados por el diario El Comercio, este dato ubica al país en el noveno lugar de la lista de países latinoamericanos que más sustancias de etanol consumen.⁽⁶⁾ El Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censo (INEC) muestra que 912 576 ecuatorianos tienen este hábito nocivo, de los cuales el 89,7 % son hombres y el 10,3 % mujeres, también manifiesta que Guayaquil es la provincia que más consume a nivel nacional con un porcentaje del 29,8 a diferencia de Pichincha que tiene el 20 %.⁽⁷⁾

El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir; el uso, método de determinación e importancia clínica de los marcadores biológicos, que se pueden utilizar para la detección de la enfermedad hepática alcohólica. La relevancia del presente artículo es contribuir con información actualizada para el diagnóstico de esta patología, y su adecuado seguimiento, ya que hoy en día, el alcohol es una adicción muy poco controlable a nivel mundial.

METODOLOGÍA

La metodología que se utilizó para la ejecución del artículo de revisión bibliográfica fue de tipo descriptivo, donde se dio lectura a las fuentes de consulta, se hizo una narración explícita sobre el tema de los marcadores biológicos utilizados en la hepatopatía alcohólica. Las palabras claves que se utilizaron en los filtros de búsqueda son: Metabolismo del alcohol, alteración por consumo de alcohol, Marcadores biológicos en la hepatopatía alcohólica, métodos de determinación de la hepatopatía alcohólica. Se llevó a cabo una búsqueda en revistas, artículos originales y científicos de gran impacto. Se leyeron, analizaron títulos y resúmenes de todas las referencias bibliográficas seleccionadas en las distintas bases de datos como Redalyc, Elsevier Science Direct, PubMed, Medline, Google Scholar, SciELO. Fueron incluidos artículos científicos con 5 años de antigüedad, los cuales contengan información relevante del tema y se excluyeron artículos que no tenían como lengua base el idioma Inglés o Español, así como los artículos que se encontraban restringidos o que no tenían relación con el tema de interés.

DESARROLLO

Metabolismo hepático del alcohol

El alcohol es el resultado de la fermentación anaerobia microbiana de los hidratos de carbono, se absorbe, a través, del estómago y los intestinos. El 10 % es excretado en el aliento, sudor y la orina, mientras que el 90 % se absorberá directamente al hígado mediante la vena porta, y enseguida se metaboliza.⁽³⁾

El metabolismo del alcohol en el hígado se puede dar, a través, de tres vías metabólicas: la primera vía involucra dos pasos; el primer paso ocurre en el citoplasma de los hepatocitos; el etanol se oxida a acetaldehído gracias a la acción enzimática del alcohol deshidrogenasa (ADH) que actúa con la ayuda de la coenzima NAD⁺, la cual se reduce a NADH, el segundo paso ocurre en la mitocondria de la célula, en donde, el acetaldehído se transforma en acetato gracias a la acción de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) que actúa en conjunto con la coenzima NAD⁺ que se reduce a NADH, para así descomponerse en agua y dióxido de carbono para una fácil

eliminación.⁽⁸⁾

La segunda vía metabólica ocurre en el sistema microsomal que se da en el retículo endoplasmático liso, en donde; el etanol se convierte en acetaldehído, por acción enzimática del CYP2E1, y utiliza como coenzima $\text{NADPH}^+ + \text{H}^+ + \text{H}_2\text{O}$ eliminando $\text{NADPH}^+ + \text{H}_2\text{O}$.⁽⁹⁾

Finalmente, la tercera vía metabólica es la de la catalasa peroxisomal, muy útil como marcador crónico de alcohol, capaz de oxidar el etanol a acetaldehído, usando como cofactor el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) convirtiéndole a H_2O .⁽⁹⁾

Alteraciones hepáticas por consumo de alcohol

Esteatosis hepática alcohólica simple

La esteatosis hepática es una enfermedad caracterizada por un acumulo de gotas de grasa en las células del hígado causada por el abuso de alcohol,⁽¹⁰⁾ la esteatosis se puede revertir rápida y fácilmente con una reducción en el consumo de alcohol.⁽¹¹⁾

Se presenta por el depósito de vacuolas de grasa de diferentes tamaños que se van agrupando para formar una gran vacuola inicialmente en el citoplasma de los hepatocitos que rodean la vena centrolobulillar, progresando hacia los hepatocitos del lóbulo medio y finalmente alcanzando a los hepatocitos que rodean el espacio portal hepático, produciendo una respuesta inflamatoria granulomatosa la cual lleva a originar lipogranulomas.⁽¹²⁾

Hepatitis alcohólica (HA)

La hepatitis alcohólica, es la inflamación y la destrucción de las células del hígado causada por la ingesta excesiva de alcohol, los síntomas que se puede presentar en los pacientes son: ictericia de forma aguda, hepatomegalia y ascitis.⁽¹³⁾

Se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática, necrosis hepatocelular e infiltrado inflamatorio de neutrófilos; al consumir alcohol aumenta la permeabilidad intestinal, lo que hace que los macrófagos y las células de Kupffer (macrófagos activados) produzcan un aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), estas citocinas atraen a los neutrófilos al tejido hepático, para desempeñar el papel de citotoxicidad en el hígado, acumulándose en los sinusoides vasculares y vénulas portales hepáticas, causando edema.⁽⁹⁾

Cirrosis por enfermedad hepática relacionada con el alcohol

La cirrosis hepática, es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica e irreversible del hígado que origina necrosis de los hepatocitos y formación de fibrosis hepática progresiva, esto causa la deformación de la arquitectura hepática normal.⁽¹⁴⁾

Desde el punto de vista fisiopatológico la necrosis de los hepatocitos tiene consecuencias, como la fibrosis que es el resultado de la reparación del tejido hepático después de una lesión necroinflamatoria.⁽¹⁵⁾

La inflamación persistente a largo plazo conduce a un aumento en el número de células estrelladas hepáticas, que se activan y secretan grandes cantidades de colágeno en el espacio de Disse (espacio comprendido entre el endotelio y los hepatocitos), a medida que avanza la fibrosis en el hígado, se altera la microcirculación hepática hasta producir áreas isquémicas y el desarrollo posterior de nódulos de regeneración.⁽¹⁵⁾

El depósito progresivo de colágeno, conduce a un aumento de la resistencia intrahepática al flujo sanguíneo portal, con el desarrollo de hipertensión portal y posterior disfunción circulatoria sistémica que es característica de la cirrosis.⁽¹⁵⁾

Marcadores biológicos

La detección de biomarcadores son herramientas útiles para prevenir la aparición de enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol. Estos biomarcadores, evalúan la eficacia de los tratamientos en pacientes alcohólicos, además de ayudar a detectar a aquellos que tienen riesgo de abuso, dependencia o síntomas de abstinencia.⁽⁵⁾

Si una persona consume más de 5 bebidas alcohólicas en hombres o más de 4 en mujeres en un período de aproximadamente 2 horas, se considera un patrón de consumo excesivo de alcohol que puede aumentar el riesgo de desarrollar hepatopatía alcohólica. Este riesgo se incrementa si se repite este patrón semanalmente.⁽³⁾

El alcoholismo sigue siendo la causa más importante y evidente de cirrosis. La ingesta de 80 g de alcohol al día se ha definido como “consumo de riesgo” y el consumo en exceso aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cirrosis. Los bebedores habituales y los alcohólicos pueden progresar de hígado graso a hepatitis alcohólica y a cirrosis, se estima que del 10 al 15 % de los alcohólicos desarrollarán cirrosis.

El riesgo de desarrollar cirrosis aumenta con una ingesta promedio de alcohol de > 60 a 80 g/d en hombres y > 20 g/d durante ≥ 10 años en mujeres (una unidad de alcohol contiene 8 g de etanol). El umbral para desarrollar una enfermedad hepática alcohólica (ALD), comienza en 30 g/d de etanol.⁽¹⁶⁾

Aspartato aminotransferasa (AST o TGO)

La Aspartato aminotransferasa, es una enzima que se localiza tanto en el citoplasma como en la mitocondria, y está presente en los músculos del esqueleto, páncreas, riñón, cerebro, principalmente en el hígado y corazón. En el hígado, su función principal es la de catalizar reacciones químicas que participan en el metabolismo de los aminoácidos. También puede ser un indicador de lesiones hepáticas, ya que se encuentra en grandes cantidades en las células del hígado y se libera en el torrente sanguíneo cuando hay daño en este órgano.⁽⁴⁾

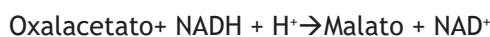
Métodos de determinación

Método de Reitman y Frankel: El aspartato aminotransferasa cataliza la transferencia del grupo amino del glutamato al oxalacetato. Para determinar su actividad se deja actuar el suero problema en solución amortiguada sobre α -cetogluturato y aspartato y se mide la cantidad producida de oxalacetato. El oxalacetato formado reacciona en solución alcalina con 2,4- dinitrofenilhidrazina para formar la hidrazona que se mide fotométricamente.^(17,18)

Método de Wróblewski: El aspartato aminotransferasa cataliza la transferencia del grupo amino del aspartato al α -cetogluturato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato se reduce a malato por acción de la malato deshidrogenasa, en tanto que la coenzima NADH se reduce a NAD⁺.^(17,18)

El método más empleado por excelencia según la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) es el método de Wróblewski con piridoxal-fosfato, midiendo la desaparición de NADH a través del seguimiento cinético. Se requieren 5 reactivos: alanina, α -cetogluturato, NADH, malato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa y piridoxal-fosfato, con un pH de 7,4. Para medir la AST, se debe utilizar una longitud de onda de 340nm.⁽¹⁹⁾ El rango de referencia para hombres es hasta 35 U/L y para mujeres hasta 31 U/L.⁽¹⁶⁾

La reacción utilizada para medir la AST es la siguiente:



Alanina aminotransferasa (ALT o TGP)

La enzima intracelular Alanina aminotransferasa, se encuentra específicamente en mayor cantidad en el citosol del hepatocito y está asociada a la enfermedad hepática e inflamación. En el hígado, su principal función es ayudar en la síntesis de proteínas y en el metabolismo de los aminoácidos. También se utiliza como un indicador de daño hepático, ya que se libera al torrente sanguíneo cuando hay lesión hepática.^(4,16)

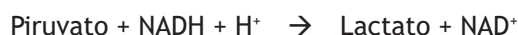
Métodos de Determinación

Método de Reitman y Frankel: La alanina aminotransferasa cataliza la transferencia del grupo amino del glutamato al piruvato. Se deja actuar el suero problema en solución amortiguada sobre α -cetogluturato y alanina, se mide la cantidad producida de piruvato al reaccionar con 2,4-dinitrofenilhidrazina y formar la hidrazona que se mide espectrofotométricamente.^(17,18)

Método de Wróblewski: Este método requiere del acoplamiento de otra reacción en la que interviene la LDH, y se miden sus productos de reacción. La L-alanina en presencia de ALT forma Piruvato y Glutamato. El Piruvato producido es reducido por la enzima LDH con la consiguiente oxidación del NADH a NAD⁺.^(17,18)

El método más empleado por excelencia según la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) es el método de Wróblewski con piridoxal-fosfato, midiendo la desaparición de NADH a través del seguimiento cinético. Se requieren 5 reactivos: alanina, α -cetogluturato, lactato deshidrogenasa, NADH y piridoxal-fosfato, y un pH de 7,4. Para medir la ALT, se debe utilizar una longitud de onda de 340nm. El rango de referencia para hombres: 45 U/L y para mujeres: 34 U/L.^(4,19,16)

La reacción utilizada para medir la ALT es la siguiente:



La AST y ALT son dos enzimas transaminasas que catalizan la transferencia reversible de un grupo α -amino del aspartato (AST) o la alanina (ALT) al α -cetogluturato para crear oxaloacetato (AST) o piruvato (ALT) y glutamato. La ALT y la AST están predominantemente presentes en el hígado, pero la AST también se encuentra

en el corazón, los músculos y los riñones.

La vida media de estas enzimas se estima entre 13 y 16 días y los valores normales alcanzan en un periodo de 2-3 semanas después de dejar de consumir el alcohol.⁽⁴⁾

Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)

Es una enzima glicoproteína unida a la membrana celular de varios tejidos corporales, incluyendo el hígado y el bazo.⁽²⁰⁾ Tiene la capacidad de regular el transporte de aminoácidos a través de la membrana celular ya que cataliza la transferencia de un grupo gamma-glutamil del glutatión a péptidos, aminoácidos o al agua para formar glutamato.⁽⁴⁾

El aumento de la actividad sérica de GGT en pacientes alcohólicos puede ser causado debido a una lesión hepática o a la inducción de enzimas hepáticas.⁽²¹⁾

La vida media de la GGT se estima entre 14 a 26 días y los valores normales de GGT alcanzan en un periodo de 2 a 5 semanas después de dejar de consumir el alcohol.⁽⁴⁾

Método de Determinación

El método más empleado por excelencia según la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) es el método cinético fotométrico Szasz modificada, midiendo la formación de p-nitroanilida y L-γ-Glutamilglicilglicina. Se requiere 2 reactivos: L-γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilida y glicilglicina, con un pH de 7,6. Para medir la GGT, se debe utilizar una longitud de onda de 405 nm. El rango de referencia para hombres: < 55 U/L y para mujeres: < 38 U/L.^(4,19,16)

La reacción utilizada para medir la GGT es la siguiente:



Fosfatasa Alcalina (FA)

Es una enzima que ayuda a transportar metabolitos a través de las membranas celulares. En el hígado, su función principal es la producción de bilis y desintoxicación de sustancias. Se encuentra en diferentes tejidos como el riñón, intestino, hueso, placenta. La FA tiene una vida media de 7 días.^(22,23)

El incremento de la actividad de las enzimas hepáticas se correlaciona con el aumento en la acción de la fosfatasa alcalina sérica. Esto se debe principalmente a la elevación en la secreción de FA en el suero, que se produce a través de la fuga canalicular hacia el sinusoides hepático.⁽²³⁾

En pacientes con colestasis, se han identificado vesículas que contienen fosfatasa alcalina y muchas de estas enzimas unidas a las membranas sinusoidales en el suero. Es importante destacar que, debido a que la síntesis de fosfatasa alcalina es una respuesta reciente a la obstrucción biliar, los niveles séricos de esta enzima pueden ser normales en la fase temprana de la obstrucción biliar aguda.⁽²²⁾

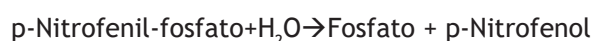
Métodos de determinación

Método de King y King: La fosfatasa alcalina desdobra el fenilfosfato de sodio en medio alcalino tamponado con aminometil propanol (AMP). El fenol liberado se determina por reacción con la 4-aminoantipirina y ferricianuro como agente oxidante. El color es proporcional a la actividad y se mide a 520 nm.^(17,18)

Método de Bessey-Lowry: Por acción de la enzima presente en el suero el p-nitrofenil-fosfato es escindido en fosfato y p-nitrofenol que en medio alcalino se convierte en ion p-nitrofenilato el cual asume una estructura quinoide de color amarillo. Así que se sigue el curso de la reacción a 405 nm. Una de sus principales ventajas es que no requiere desproteinización y la reacción está en función lineal con el tiempo. Este mismo método ha sido adoptado a equipos automatizados ya que se puede trabajar con volúmenes de suero de hasta 20 μL y hacer lecturas para la determinación en 1 o 2 min.^(17,18)

El método más empleado por excelencia según la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) es el método de Bessey-Lowry-Brock (colorimétrico), midiendo la formación de p-nitrofenol. Se requiere 1 reactivo: p-nitrofenilfosfato, con un pH de 9,8. Para medir la FA, se debe utilizar una longitud de onda de 405 nm. El rango de referencia es de 70-270 U/L.^(19,16)

La reacción utilizada para medir la FA es la siguiente:



Volumen Corpuscular Medio (VCM)

Es el volumen medio de los eritrocitos, en los individuos que consumen de forma crónica y cantidades excesivas el alcohol, el tamaño de sus glóbulos rojos pueden estar incrementado (macrocitosis), debido a la toxicidad del alcohol en estas células y a la malnutrición que puede causar deficiencia de vitaminas y metales como el zinc.⁽⁴⁾

El VCM aumenta con el consumo excesivo de alcohol después de 4 a 8 semanas y tarda entre 2 a 4 meses en volver a su tamaño normal después de dejar de beber. El valor de corte para detectar la dependencia del alcohol es de 93-96 fL.⁽⁴⁾

Métodos de Determinación

Existen dos tipos fundamentales de métodos para medir el volumen corpuscular medio: el método automatizado de hematología y el método manual.

El método automatizado de hematología consiste en hacer que las células pasen una por una, en fila, a través de un flujo de reactivos líquidos y sensores que miden sus características físicas y químicas.⁽²⁴⁾ El VCM automatizado se obtendrá directamente a través de la impedancia eléctrica o la dispersión óptica. En el segundo método manual implica mezclar e incubar volúmenes iguales de sangre total, capilar o venosa en una dilución significativa de la muestra (1:50) con una pipeta. Es importante hacer la mezcla correctamente y luego colocar la dilución en la cámara de Neubauer. La preparación se deja reposar en una cámara húmeda por unos minutos para que las células sedimenten adecuadamente. El VCM manual se calcula dividiendo el volumen de eritrocitos empacados (hematocrito) por el número de eritrocitos que ocupan ese volumen.⁽²⁵⁾

Manifestaciones clínicas síntomas y signos de la enfermedad

La hepatopatía alcohólica incluye una amplia gama de manifestaciones, desde esteatosis hepática alcohólica simple hasta hepatitis alcohólica y cirrosis por enfermedad hepática relacionada con el alcohol. No todas las personas alcohólicas desarrollan daño hepático, pero en algunos casos, el daño puede ser irreversible.

La esteatosis hepática alcohólica simple es común en personas que consumen alcohol y se puede evaluar dentro de los 7 días de comenzar a consumir más de 4 bebidas estándar por día. Algunos pacientes que presenten esta enfermedad pueden mostrar síntomas leves como hepatomegalia palpable, arañas vasculares o molestias leves en el cuadrante superior derecho.^(26,27)

En la mayoría de personas las enzimas hepáticas (AST y ALT) en ocasiones se elevan cinco veces el valor normal y GGT estará ligeramente elevado, lo que hace que el diagnóstico clínico sea difícil hasta fases avanzadas de la enfermedad.⁽²⁶⁾

La biopsia hepática muestra predominantemente esteatosis macrovesicular en la zona centrolobulillar, sin inflamación significativa ni necrosis.^(26,28)

La hepatitis alcohólica es una lesión hepática grave en la que el consumo excesivo de alcohol a largo plazo puede provocar daño hepatocelular como de colestasis. Se debe sospechar mucho de HA en pacientes que presenten inicialmente ictericia y han consumido alcohol en exceso en las últimas 8 semanas.^(29,27)

Los síntomas de la HA varían según su gravedad y pueden ser leves e inespecíficos en algunos pacientes, mientras que en otros pueden ser más graves, como ictericia grave y encefalopatía hepática. En el caso de pacientes con HA leve, pueden no tener síntomas o presentar síntomas leves. Durante el examen clínico del abdomen se detecta hepatomegalia, y las pruebas de laboratorio arrojan resultados con niveles elevados de aminotransferasa sérica, siendo el nivel de AST dos veces o más superior al nivel de ALT.^(29,27)

La HA en un estado grave se asocia con distintos grados de desnutrición, ictericia, fiebre, astenia, malestar y hepatomegalia dolorosa con o sin soplo hepático. Los pacientes con HA grave pueden desarrollar ascitis, asterixis, encefalopatía hepática y lesión renal aguda.

En la progresión de la hepatopatía hacia la fase de cirrosis, se caracteriza por un aumento de la presión portal. En pacientes con cirrosis alcohólica, pueden presentarse ictericia y hepatomegalia dolorosa si hay una infección por HA asociada. En algunos casos, estos pacientes pueden desarrollar ascitis.^(30,27)

Durante la evaluación física, los pacientes con cirrosis alcohólica pueden presentar una serie de síntomas como esplenomegalia, agrandamiento de la parótida, atrofia testicular, pérdida de vello púbico y eritema palmar. Además, debido a los efectos tóxicos del alcohol en otros sistemas de órganos, estos pacientes suelen padecer comorbilidades y pueden presentar signos de neuropatía periférica, atrofia muscular e insuficiencia cardíaca. Por otro lado, puede desarrollar neoplasias, tanto extrahepáticas (como carcinoma orofaríngeo, esofágico o pancreático) como hepatocarcinoma.^(30,27)

Una relación GGT:ALP >2,5 en asociación con ictericia sugiere que el alcohol es una causa de enfermedad hepática. La presencia de una macrocitosis, debido a una deficiencia dietética asociada de folato o B12, o debido a una supresión directa de la médula ósea por el alcohol, apoya el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.⁽³¹⁾

Tanto las enzimas AST como las ALT requieren piridoxal-5'-fosfato (vitamina B6) para funcionar correctamente. Su ausencia en bebedores empedernidos nutricionalmente deficientes tiene un efecto mucho mayor en la producción de ALT que en la de AST, lo que hace que aumente la relación AST:ALT. Una proporción normal de AST:ALT debe ser <1. En pacientes con hepatopatía alcohólica, la relación AST:ALT es >1 en el 92 % de los pacientes y >2 en el 70 %. Las puntuaciones de AST:ALT >2 son, por lo tanto, fuertemente sugestivas de enfermedad hepática alcohólica y las puntuaciones <1 más sugestivas de enfermedad del hígado graso no

alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Las proporciones altas reflejan la gravedad de la hepatitis o la enfermedad hepática subyacente en lugar del alto consumo de alcohol. Esto significa que la mayoría de los bebedores habituales no tendrán una relación AST: ALT >1 , ya que aún no han desarrollado enfermedad hepática alcohólica (ALD). Ningún estudio ha demostrado que el cociente AST:ALT, solo o en combinación con otros factores o modelos, tenga la sensibilidad o especificidad necesarias para diferenciar definitivamente entre ALD y NAFLD, pero actúa como una guía clínica útil cuando se considera la necesidad de hígado.⁽³¹⁾

Implicaciones clínicas de los marcadores hepáticos en alcohólicos

En el caso de los alcohólicos, los marcadores hepáticos son especialmente importantes ya que el consumo excesivo y prolongado de alcohol puede causar daño hepático significativo.⁽³²⁾

La medición regular de los marcadores hepáticos es importante para detectar a tiempo el daño hepático causado por el consumo de alcohol y prevenir complicaciones graves como la cirrosis hepática o el cáncer de hígado. Además, estas pruebas también son útiles para controlar la respuesta al tratamiento y ajustar la dosis de medicamentos según sea necesario.⁽⁴⁾

La frecuencia de los controles con los marcadores hepáticos en pacientes alcohólicos depende de varios factores, como la gravedad del daño hepático, la cantidad y duración del consumo de alcohol y la presencia de otras enfermedades hepáticas.⁽³³⁾

En general, se recomienda realizar pruebas de función hepática al menos una vez al año en personas que consumen alcohol regularmente, incluso si no presentan síntomas de enfermedad hepática. En casos de consumo excesivo y prolongado de alcohol, se pueden requerir pruebas más frecuentes para monitorear la progresión del daño hepático.⁽³³⁾

Es importante recordar que la detección temprana del daño hepático relacionado con el alcohol es fundamental para prevenir complicaciones graves.

Los marcadores biológicos ALT, AST, GGT, FA y VCM son importantes en pacientes alcohólicos porque pueden indicar el grado de daño hepático y anemia, que son comunes en este tipo de pacientes. La elevación de ALT y AST puede indicar daño hepático agudo o crónico, mientras que la elevación de GGT es un signo temprano de daño hepático crónico. Además, la FA puede indicar colestasis y la VCM puede indicar anemia macrocítica asociada al consumo crónico de alcohol.

Desde el punto de vista práctico, los médicos pueden utilizar estos marcadores biológicos para evaluar el grado de daño hepático en pacientes, determinar el tipo de tratamiento, monitorear la progresión del tratamiento, ajustar las dosis de medicamentos y prevenir complicaciones. Además, estos marcadores pueden ser útiles para evaluar el riesgo de complicaciones hepáticas y cardiovasculares en pacientes alcohólicos crónicos.

CONCLUSIONES

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas es una de las mayores causas de muerte a nivel mundial, ya que puede provocar daños hepáticos al ser metabolizado por el hígado.

La ingesta de alcohol en los bebedores habituales y los alcohólicos puede causar patologías en el hígado como: la esteatosis hepática alcohólica simple, la hepatitis alcohólica y en casos más graves cirrosis. Por esta razón se puede utilizar un conjunto de marcadores biológicos que indica la alteración en el hígado, causada por el consumo de alcohol a largo plazo; entre ellas encontramos; aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), volumen corpuscular medio (VCM) y fosfatasa alcalina (FA).

Tras evaluar la información recolectada se determinó que en pacientes con hepatopatía alcohólica, la relación AST:ALT es >1 en el 92 % de los pacientes y >2 en el 70 %. Las puntuaciones de AST:ALT >2 son, por lo tanto, fuertemente sugestivas de enfermedad hepática alcohólica y las puntuaciones <1 más sugestivas de enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Por otra parte, la relación GGT:ALP $>2,5$ acompañada con ictericia y en presencia de macrocitosis sugiere que el alcohol es una causa de enfermedad hepática. De igual manera, es importante tener en cuenta las condiciones adversas del paciente, como pueden ser el uso de medicamentos como algunos antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), estatinas, anticonvulsivantes, obesidad o diabetes, embarazo y infecciones virales como la hepatitis B o C. Este tipo de condiciones interfieren en la interpretación de los niveles de las enzimas estudiadas. En general, se recomienda que la interpretación de los resultados de estas pruebas se realice junto con pruebas de imagen, para mejorar el diagnóstico del paciente.

REFERENCIAS

1. OPS. Nuevo estudio de la OPS/OMS indica que 85 mil personas al año en las Américas pierden la vida exclusivamente por consumo de alcohol. Oms 2021;116:2685-96.

2. La EN, Las RDE. Informe sobre la situación del alcohol y la salud en la Región de las Américas 2020. 2021. <https://doi.org/10.37774/9789275322215>.
3. Tubío AF, Cobo JCR, Villajos LT, Martín-Mateos R. Enfermedad hepática inducida por alcohol. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2020;13:182-90. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.02.002>.
4. De Vos A, De Troyer R, Stove C. Biomarkers of alcohol misuse. *Neuroscience of Alcohol: Mechanisms and Treatment* 2019:557-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813125-1.00057-X>.
5. J. LM, Varghese PR, Innah SJ, Kuttichira P. Alcohol state markers- facility and utility for clinical management of alcohol use disorders: study from a tertiary care centre in South India. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2021;9:3105. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20213941>.
6. Nacio A. Consumo excesivo de alcohol provoca al menos 18 afectaciones 2021:20-1.
7. Losada Salgado N, Quezada Aldana LA, Vargas Gaitán LC. Consumo de alcohol en estudiantes de la Universidad de la Amazonia. *Drugs and Addictive Behavior* 2018;3:219. <https://doi.org/10.21501/24631779.2869>.
8. Solís Alcívar DC, Bermúdez Garcell AJ, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R CMAG. Efectos del alcohol en la aparición de cirrosis hepática. *Correo Científico Médico* 2020;24:761-81.
9. Pohl K, Moodley P, Dhanda AD. Alcohol's impact on the gut and liver. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13093170>.
10. You M, Arteel GE. Effect of ethanol on lipid metabolism. *Journal of Hepatology* 2019;70:237-48. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.037>.
11. José A, Cancino F, Medina KF, Lucila G. HEPÁTICA DESCRIPCIÓN BIOQUÍMICA PARTICULAR s. f.
12. Tiniakos DG, Anstee QM, Burt AD. Fatty Liver Disease. Seventh Ed. Elsevier Ltd; 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6697-9.00005-4>.
13. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and Alcoholism* 2019;54:408-16. <https://doi.org/10.1093/alcalc/azg036>.
14. Daza EF, Juan EF. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina y Laboratorio* 2008;14:533-46.
15. Miño Bernal JF, López Morales E, Sandino NJ, Molano Franco D. Cirrosis hepática o falla hepática crónica agudizada: definición y clasificación. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* 2022;31:112-22. <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1052>.
16. Suri A, Singh N, Bansal SK. A Study on the Serum γ -Glutamyltranspeptidase and Plasma Osteopontin in Alcoholic Liver Disease. *Journal of Laboratory Physicians* 2022;14:101-8. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729479>.
17. Sánchez Rodríguez MA. Manual de Laboratorio de Química Clínica. Universidad Nacional Autónoma de México 2017:143.
18. Labandera N, Malarczuk E. Enzimología clínica. Principio del análisis en enzimas. 2019.
19. Gonzalez de Buitrago JM. Técnicas y métodos de laboratorio clínico - J. M. González de Buitrago - Google Libros. 2010.
20. Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated liver enzymes in asymptomatic patients - what should i do? *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017;5:394-403. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00027>.

21. Gaikwad K, Selkar S, Agrawal S. To study the role of magnesium and Gamma- glutamyl transferases in alcoholic liver disease. *Current Medicine Research and Practice* 2022;12:114. https://doi.org/10.4103/cmpr.cmpr_63_21.
22. Lowe D, Sanvictores T, Zubair M, Juan S. Fosfatasa alcalina Introducción Etiología y Epidemiología 2023:1-10.
23. Babu NA, Masthan KMK, Krupaa RJ, Hariharan R. Alkaline phosphatase and its clinical importance-A review. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* 2020;7:1409-13.
24. Vidal Millán P, Juárez de los Santos P. Manual de Laboratorio de Hematología. Universidad Nacional Autónoma De México 2020;1:265.
25. Huerta J, Cela E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *Curso de Actualización Pediatría* 2018:507-26.
26. Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: Spectrum and diagnosis. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2020;5. <https://doi.org/10.21037/TGH.2019.10.02>.
27. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71:306-33. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>.
28. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71:306-33. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>.
29. Hernandez-Tejero M, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Spectrum, Screening, and Diagnosis of Alcohol-related Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2023; 13:75-87. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.10.002>.
30. Mostafa M, Abdelkader A, Evans JJ, Hagen CE, Hartley CP. Fatty liver disease a practical approach. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2020;144:62-70. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0341-RA>.
31. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver «function» tests?: Discovery Service for Endeavour College of Natural Health Library. *Ulster Medical Journal* 2012;81:30-6.
32. Pérez A, Ricci L, Daniel 'Rossi, Cruz LM. Impacto de la telemedicina en el acceso a la atención de salud mental en zonas rurales aisladas. *Community and Interculturality in Dialogue* 2022;1:3-3. <https://doi.org/10.56294/cid20233>.
33. Rigopoulou EI, Gatselis N, Arvaniti P, Koukoulis GK, Dalekos GN. Alcoholic liver disease and autoimmune hepatitis: Sometimes a closer look under the surface is needed. *European Journal of Internal Medicine* 2021;85:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.024>.

FINANCIACIÓN

Ninguna

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Shirley Estefania Naranjo Yucailla.

Investigación: Shirley Estefania Naranjo Yucailla.

Metodología: Shirley Estefania Naranjo Yucailla, Ana Gabriela Pacha Jara.

Administración del proyecto: Ana Gabriela Pacha Jara.

Supervisión: Ana Gabriela Pacha Jara.

Redacción - borrador original: Shirley Estefania Naranjo Yucailla, Ana Gabriela Pacha Jara.

Redacción - revisión y edición: Shirley Estefania Naranjo Yucailla, Ana Gabriela Pacha Jara.