

Utilidad de los ácidos biliares séricos en el diagnóstico de las enfermedades hepatobiliares

Eduardo Rúan, Rafael C. Botero, Gustavo A. Quintero, Gonzalo Ucrós

Con el fin de establecer el valor diagnóstico de los ácidos biliares séricos se estudiaron 81 pacientes, atendidos por el Instituto de Enfermedades Hepatobiliares de la Fundación Santa Fe de Bogotá (IEHB). Encontramos que la sensibilidad de la coliglicina (CG) RIA (un ácido biliar) para detectar enfermedad hepatobiliar fue similar a la de la AST y la fosfatasa alcalina (78.5%, 81.5% y 78.5%, respectivamente), y superior a la de las otras pruebas (ALT y bilirrubina total). La especificidad (100%) y los valores predictivos (prueba positiva 100%, prueba negativa 54.3%) fueron mejores que los de las pruebas convencionales ($p < 0.05$). El perfil hepático (AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total) tuvo alta sensibilidad (95.4%), pero muy baja especificidad (43.8%). La CG RIA fue positiva en cirróticos un mayor número de veces que las otras pruebas (95.2%), pero no encontramos que los niveles de CG RIA se correlacionaran con el estado clínico de la cirrosis según la clasificación de Child-Turcotte. Los niveles de CG RIA fueron normales en siete pacientes con síndrome de Gilbert.

Concluimos que la CG RIA es una prueba de alto valor diagnóstico y que es útil como complemento del perfil hepático convencional; en segundo lugar, que no hay correlación entre los niveles de CG RIA y el estado clínico de la cirrosis y, finalmente, que la CG RIA es normal en el síndrome de Gilbert, lo cual ayuda a

descartar enfermedad hepatobiliar estructural o funcional en estos casos.

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de cuarenta años se sabe que los ácidos biliares (AB) se elevan en las enfermedades hepatobiliares (1).

La fisiopatología de los AB ha sido investigada ampliamente; existen excelentes revisiones sobre el tema (2). Los AB son sintetizados en el hígado y secretados en la bilis al intestino en donde llevan a cabo su principal función, que consiste en solubilizar las grasas para que puedan ser absorbidas. Normalmente, están confinados a la circulación enterohepática y son prácticamente indetectables en la sangre periférica. Su elevación en el suero implica patología hepatobiliar y se produce por los siguientes mecanismos: primero por la existencia de cortocircuitos porto-sistémicos (v.g. en la cirrosis); segundo por el bloqueo de su secreción en la colestasis y, por último, por la disminución marcada de la reserva hepatocitaria.

El valor diagnóstico de los AB en las enfermedades hepatobiliares ha sido estudiado, encontrando que su sensibilidad es superior a la de las pruebas convencionales (3-7). Sin embargo, al igual que éstas, carece de efectividad para distinguir los diferentes grupos de enfermedades (8).

Desde el punto de vista del valor pronóstico se postuló que los AB eran útiles para determinar el estado histológico de las hepatitis crónicas (9), pero posteriormente se encontró que el grado de entrecruzamiento entre los grupos era tal, que era imposible prescindir de la biopsia hepática en estos pacientes (10). Hasta el momento no se ha estudiado el valor pronóstico de los AB en la cirrosis hepática.

Dr. Eduardo Rúan S., Instituto de Enfermedades Hepatobiliares; Dr. Rafael C. Botero A., Director Instituto de Enfermedades Hepatobiliares, Jefe Sección de Gastroenterología; Dr. Gustavo Quintero H., F.A.C.S., Instituto de Enfermedades Hepatobiliares, Jefe de Servicio de Trasplante de Organos; Dr. Gonzalo Ucrós R., Jefe Sección de Medicina Nuclear, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Botero.

Se sabe que los AB son útiles en el diagnóstico diferencial del síndrome de Gilbert (11) o hiperbilirrubinemia constitucional, ya que los niveles son típicamente normales, lo cual descarta la presencia de enfermedad hepatobiliar estructural o funcional.

En este trabajo el objetivo fue establecer el valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de la determinación de la CG, comparado con el de las pruebas hepáticas convencionales. También se evaluó la correlación de sus niveles con el estado clínico de la cirrosis para determinar el significado pronóstico de la prueba. Finalmente, se analizó el comportamiento de la CG en el síndrome de Gilbert.

MATERIAL Y METODOS

Todos los pacientes atendidos por el Instituto de Enfermedades Hepatobiliares (IEHB) entre marzo de 1989 y marzo de 1990 fueron candidatos para participar en el estudio. La biopsia hepática, considerada como "estándar de oro" fue obtenida de acuerdo con las indicaciones y contraindicaciones medicas, por lo cual no se obtuvo diagnóstico histológico en todos los casos. De los pacientes sin biopsia, sólo se incluyeron aquellos cuyo diagnóstico pudo ser establecido mediante parámetros clínicos (por ejemplo, los casos de hepatitis aguda). La CG y las demás pruebas hepáticas se solicitaron de rutina a todos los pacientes atendidos por el IEHB. También se excluyeron los pacientes con enfermedad de la vesícula biliar, síndrome de malabsorción, hiperlipoproteinemias, o en tratamiento con ácido nicotínico, clofibrato o ácidos biliares.

Los pacientes cirróticos fueron agrupados según la clasificación de Child-Turcotte (12) en estados A, B y C. Los pacientes con enfermedad hepática y fosfatasa alcalina (FA) o bilirrubina total (BT) elevada cuatro veces o más por encima del límite normal superior fueron clasificados como "colestáticos".

La determinación de la CG (un ácido biliar primario conjugado) en el suero se llevó a cabo en ayunas mediante radioinmunoanálisis (CG RIA, Abbott Laboratories, Chicago, IL). Las demás pruebas (AST, ALT, FA y BT) fueron realizadas

en un analizador automático (VP Analyzer, Abbott Laboratories, Chicago, IL).

De acuerdo con lo establecido por el fabricante de las pruebas y por nuestro laboratorio, se consideraron resultados "positivos" los valores de CG RIA mayores de 60 mcg/dL, AST de 30 U/L, ALT 37 U/L, FA 92 U/L y BT 1.3 mg/dL.

Los datos fueron procesados en un computador compatible con IBM, utilizando los paquetes D-Base III+, Quatro 1.0 y SPSS. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos (13, 14). Para probar la significancia estadística de las diferencias entre los porcentajes obtenidos se utilizó la distribución normal estándar, y para las diferencias entre promedios, la distribución t de Student (15).

RESULTADOS

Se estudiaron 81 sujetos, 34 mujeres y 47 hombres, cuyas edades oscilaron entre tres meses y 75 años (media: 42 años). En sesenta y cinco casos (80%) se diagnosticó enfermedad hepática, 21 de los cuales correspondieron a cirrosis (Tabla 1), 16 a hepatitis aguda (nueve viral y siete tóxica), 11 a hepatitis crónica y 17 a otros diagnósticos (Tabla 2). Entre los 16 sujetos sin enfermedad hepática se incluyeron siete con síndrome de Gilbert.

De los 65 sujetos con enfermedad hepatobiliar, la CG RIA fue positiva en 51 (verdaderos positivos) y no fue positiva en ninguno de los casos sin enfermedad (falsos positivos = 0), fue negativa en todos los sujetos sin patología (verdaderos negativos = 16), y también lo fue en 14 enfermos (falsos negativos). Los resultados de las demás pruebas se encuentran en la Tabla 3. La sensibilidad de la

Tabla 1. Diagnósticos de cirrosis.

Criptogénica	7
Alcohólica	4
Hepatitis crónica	4
Cirrosis biliar primaria	2
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	2
Cirrosis biliar secundaria	1
Hemocromatosis	1
Total	21

Tabla 2. Otros diagnósticos.

Colestasis intrahepática	6
Hígado graso	3
Colestasis extrahepática	3
Fibrosis hepática congénita	2
Falla hepática aguda	1
Amiloidosis hepática	1
Atresia de vías biliares	1
Total	17

Tabla 3. Resultados de las pruebas hepáticas.

AST				ALT			
Enfermo	Sí	No		Enfermo	Sí	No	
Prueba +	53	4	57	Prueba +	41	2	43
Prueba -	12	12	24	Prueba -	24	14	38
	65	16	81		65	16	81
FA				BT			
Enfermo	Sí	No		Enfermo	Sí	No	
Prueba +	51	6	57	Prueba +	38	7	45
Prueba -	14	10	24	Prueba -	27	9	36
	65	16	81		65	16	81

CG RIA [verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos negativos) x 100] fue de 78.5%, similar a la de la AST (81.5%) y fosfatasa alcalina (78.5%), pero mayor que la de la ALT (63.1%) y bilirrubina total (60%) ($p<0.05$). La especificidad de la CG RIA [verdaderos negativos/(verdaderos negativos + falsos positivos) x 100] fue 100%, ya que nunca fue anormal en los sujetos sin enfermedad hepática en este estudio. Fue más alta que la de la ALT (81.3%), AST (75%), FA (62.5%) y BT (58.3%) ($p<0.05$) (Tabla 4).

Los valores predictivos (VP) de una prueba diagnóstica son los realmente útiles en la práctica clínica. El valor predictivo representa la probabilidad de un individuo de tener o no la enfermedad si el resultado de la prueba es positivo o negativo. El valor predictivo de una prueba positiva, según el teorema de Bayes, es:

$VP+ = (x) (s)/[(x) (s) + (1-x)(1-e)]$, y el de una prueba negativa es:

$VP- = (1-x) (s)/[(1-x) (s) + (x) (1-s)]$, donde x = prevalencia de la enfermedad en la población, s =

Tabla 4. Valor diagnóstico de las pruebas hepáticas.

	S(%)	E(%)	VP+(%)	VP-(%)
CG RIA	78.5	100	100	54.3
AST	81.5	75.0	92.8	49.7
ALT	63.1	81.3	93.1	42.9
FA	78.5	62.5	89.5	42.9
BT	60.0	56.3	84.5	25.9
S= Sensibilidad E= Especificidad				

sensibilidad y e = especificidad. El VP+ de la CG RIA fue de 100%, mayor que el de todas las demás pruebas ($p<0.05$). El VP- de la CG RIA fue 54.3%, similar al de la AST (49.7%) y FA (42.9%), pero superior al de las otras pruebas ($p<0.05$) (Tabla 4).

En la práctica usualmente se realizan todas las pruebas convencionales en conjunto, en forma de "perfil". Por esta razón analizamos el valor diagnóstico del "perfil hepático" (AST, ALT, FA y BT). La sensibilidad del perfil hepático en conjunto (datos no mostrados) fue de 95.4%, mayor que la de todas las pruebas individualmente ($p<0.05$). Sin embargo, la especificidad fue baja: 43.8%.

El límite superior normal (punto de corte) para la CG RIA considerado hasta el momento fue de 60 mcg/dL (límite sugerido por el fabricante). Sin embargo, al utilizar el punto de corte en 25 mcg/dL (CG/25), observamos que la sensibilidad (datos no mostrados) aumentó significativamente (78.5% vs. 90.7%, $p<0.05$). La especificidad disminuyó ligeramente (100% vs. 87.5%, $p<0.05$), y los valores predictivos fueron similares. Cuando se incluyó la CG/25 en el perfil hepático, la sensibilidad (datos no mostrados) aumentó de 95.4% a 100% ($p<0.05$).

Al considerar por separado los grupos diagnósticos: cirrosis, hepatitis aguda y hepatitis crónica, se obtuvieron los siguientes resultados: en 21 pacientes cirróticos la CG RIA fue positiva en 20 (95.2%) y la CG/25 fue positiva en todos los 21 casos (100%) (Figura 1). En 16 pacientes con hepatitis aguda la CG RIA fue positiva sólo en 11 (68.8%), mientras que la ALT fue en 15 (93.8%).

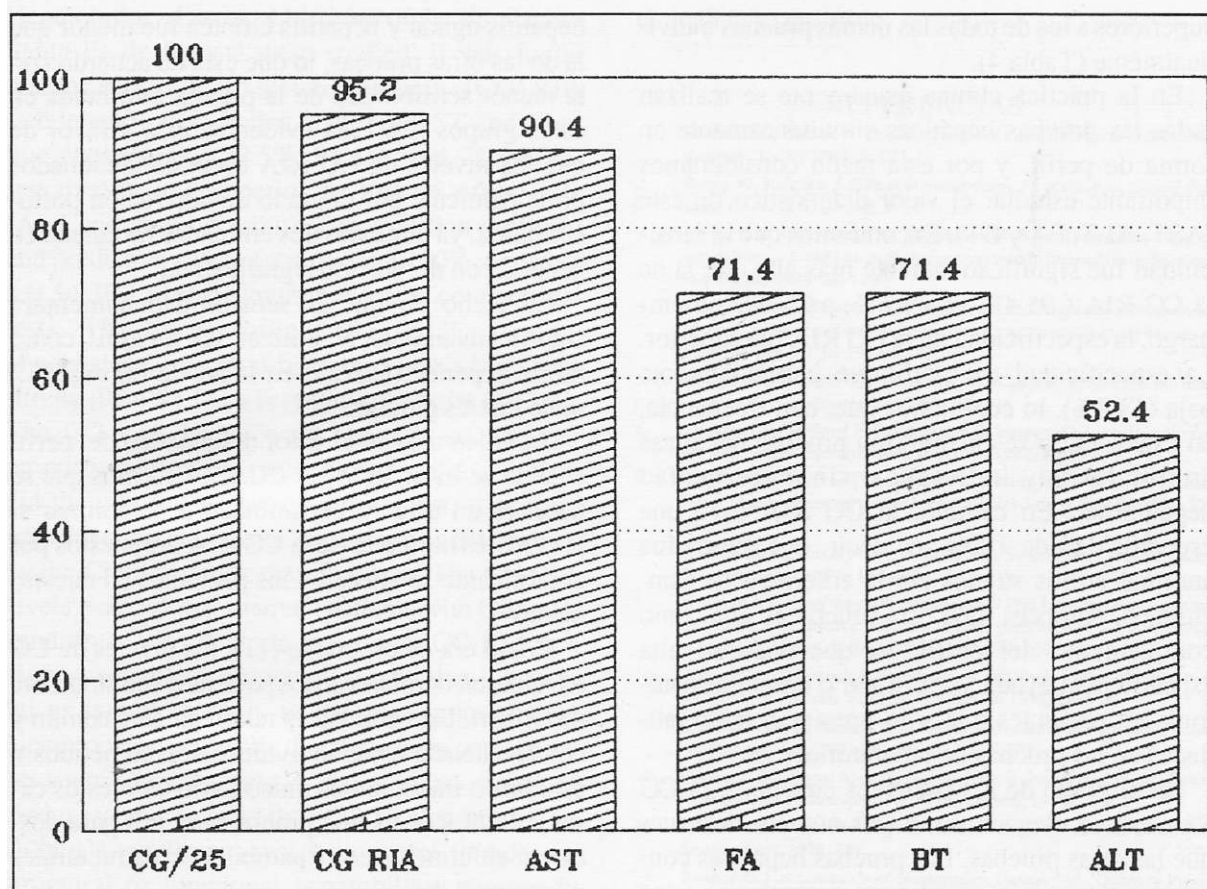


Figura 1. Sensibilidad de la CG RIA y de la CG/25 en 21 pacientes cirróticos, en comparación con la sensibilidad de las otras pruebas del perfil hepático tomados individualmente.

En 11 pacientes con hepatitis crónica la CG RIA resultó elevada en seis (54.5%), comparada con la AST en nueve (81.8%). La CG/25 fue alta en 14 de 16 pacientes con hepatitis aguda (87.5%), y en nueve de 11 pacientes con hepatitis crónica (81.8%).

No se encontró que los niveles de CG RIA se correlacionaran con el estado clínico de la cirrosis hepática. En nueve cirróticos estado Child A, la media de la CG RIA fue 485.9 (37-1723), en tres cirróticos estado B fue 680 (455-818), y en siete en estado C fue 370 (62-875). De este cálculo se excluyeron los dos pacientes con cirrosis biliar (colestáticos).

La CG RIA fue normal en los siete casos de síndrome de Gilbert. La CG/25 se encontró elevada en uno de estos.

Con el fin de comprobar la conocida correlación entre los niveles de CG RIA con la colestasis (16), comparamos los valores promedio de la prueba en pacientes con y sin colestasis (FA o BT cuatro veces o más por encima del límite superior normal). La media de la CG RIA en 15 pacientes con enfermedad colestática fue 2340.8 (572-4000), en contraste con los 50 pacientes con enfermedad hepática sin colestasis 310.6 (25-1723) ($p < 0.001$).

DISCUSION

De acuerdo con lo informado previamente (3-7), en este estudio se encontró que la determinación de la coliglicina sérica en ayunas, medida por RIA, es una prueba de alto valor diagnóstico. Su sensibilidad fue semejante a la de la AST y la FA, pero su especificidad y valores predictivos fueron

superiores a los de todas las demás pruebas individualmente (Tabla 4).

En la práctica clínica usualmente se realizan todas las pruebas hepáticas simultáneamente en forma de perfil, y por esta razón consideramos importante estudiar el valor diagnóstico de éste (AST, ALT, FA y BT). Encontramos que la sensibilidad fue significativamente más alta que la de la CG RIA (95.4% vs. 78.5%, $p < 0.05$), sin embargo, la especificidad de la CG RIA fue superior. La especificidad del perfil fue particularmente baja (43.8%), lo cual indica que, con frecuencia, en este estudio se encontraron pruebas hepáticas anormales en individuos sin enfermedad hepatobiliar. En cambio, la CG RIA tuvo una especificidad de 100%, es decir, que nunca fue anormal en los sujetos sin la enfermedad. Concluimos, entonces, que esta prueba es útil como complemento del perfil, ya que dada su alta especificidad ayuda a confirmar o descartar patología en pacientes que sólo presentan anomalías en las pruebas de laboratorio.

En el grupo de los pacientes cirróticos, la CG RIA estuvo elevada un mayor número de veces que las otras pruebas. Las pruebas hepáticas convencionales con frecuencia son normales en estos casos, lo que contrasta con la alta sensibilidad de los AB (6). Además, la cirrosis hepática en muchos casos cursa sin síntomas y sólo se manifiesta cuando se encuentra en un estado terminal. Por esta razón, podemos concluir que la CG RIA puede ser útil en pacientes que tengan sospecha o riesgo de cirrosis y en quienes las pruebas hepáticas sean normales.

No encontramos ninguna correlación entre el estado clínico de la cirrosis (según la clasificación de Child-Turcotte) y el nivel de la CG RIA, por lo cual creemos que la prueba carece de valor pronóstico en estos pacientes. Posiblemente esto sea debido a que mientras que los parámetros pronósticos de la clasificación de Child-Turcotte dependen principalmente del grado de disfunción hepatocelular, la CG RIA depende en primer lugar del grado de derivación porto-sistémica, y ambos fenómenos son independientes.

La positividad de la CG RIA en los grupos de

hepatitis aguda y hepatitis crónica fue menor que la de las otras pruebas, lo que está de acuerdo con la menor sensibilidad de la prueba informada en estos grupos (2). Esta evidencia está a favor de que los niveles de CG RIA están condicionados principalmente por el grado de derivación porto-sistémica, ya que estas dos entidades no cursan en general con derivación significativa.

El hecho de que la sensibilidad aumentara significativamente al utilizar 25 mcg/dL como límite superior (CG/25) en lugar de 60 mcg/dL, tiene interés práctico.

También mejoró el valor diagnóstico del perfil cuando se les adicionó la CG/25. Creemos que se necesita un estudio encaminado a determinar si los valores normales de la CG RIA propuestos por el fabricante se ajustan a los pacientes en nuestro medio.

Como era de esperarse (11), los niveles de CG RIA fueron normales en los pacientes con síndrome de Gilbert. Esta entidad es relativamente común y con frecuencia estos individuos son sometidos a estudios o tratamientos innecesarios. En estos casos, la CG RIA es una prueba muy útil para descartar enfermedades hepatobiliares estructurales o funcionales.

Concluimos que la CG RIA tiene un alto valor diagnóstico, y la consideramos una adecuada prueba complementaria del perfil bioquímico hepático convencional. En este sentido, la CG RIA es especialmente útil para el estudio de pacientes asintomáticos con pruebas hepáticas anormales y para descartar cirrosis en pacientes con sospecha o riesgo y pruebas hepáticas normales. Según nuestros resultados, consideramos que los AB carecen de valor pronóstico en la cirrosis hepática y que la CG RIA es una prueba de importancia en el diagnóstico diferencial del síndrome de Gilbert, ya que ayuda a descartar patología hepatobiliar. Finalmente, creemos necesario un estudio encaminado a definir los niveles normales de esta prueba en nuestro medio.

SUMMARY

In order to establish the diagnostic value of serum bile acids, 81 patients seen at the

Hepatobiliary Diseases Institute of the Fundación Santa Fe de Bogotá were studied. It was found that the sensitivity of serum coliglicine (CG) RIA (a bile acid) was similar to that of AST and alkaline phosphatase (78.5%, 81.5%, and 78.5%, respectively), and superior to that of other tests (ALT and total bilirubin). The specificity (100%) and predictive values (positive test 100%, negative test 54.3%) were better than those of conventional tests. The liver profile (AST, ALT, alkaline phosphatase, and total bilirubin) had a high sensitivity (95.4%), but a very low specificity (43.1 %). The CG RIA levels were elevated in a higher proportion of patients with cirrhosis (95.2%) than did the other tests, but no correlation was found with the clinical status of the disease as determined by the Child Turcotte classification. The CG RIA levels were normal in seven patients with Gilbert's syndrome. We conclude that serum CG RIA is a highly valuable diagnostic test, and that it is useful as complementary to the conventional liver function tests; secondly, that there is no correlation between CG RIA levels and clinical status of cirrhosis; and finally, that CG RIA is normal in Gilbert's syndrome, which is useful to rule out structural or functional hepatobiliary disease in these cases.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Edgar Rodríguez O., por su asistencia en

el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. **Sherlock S, Walshe V.** Blood cholates in normal subjects and in liver disease. *Clin Sci* 1948; **6**: 223.
2. **Berry W, Reichen J.** Bile acid metabolism: its relation to clinical disease. *Sem Liver Dis* 1983; **3**: 30.
3. **Ferraris R, Colombatti G, Fiorentini M et al.** Diagnostic value of serum bile acids and routine liver function tests in hepatobiliary diseases. *Dig Dis Sci* 1983; **28**: 129.
4. **Festi D, Morselli-Labate AM, Roda A et al.** Diagnostic effectiveness of serum bile acids in liver diseases as evaluated by multivariate statistical methods. *Dig Dis Sci* 1983; **3**: 707.
5. **Douglas JG, Beckett GJ, Nimmo IA et al.** Clinical value of bile salt tests in anicteric liver disease. *Gut* 1981; **22**: 141.
6. **Mannes GA, Stellard F, Paumgartner G.** Increased bile acids in cirrhosis with normal transaminases. *Digestion* 1982; **25**: 217.
7. **Angélico M, Attili AF, Capocaccia L.** Fasting and postprandial serum bile acids as a screening test for hepatocellular disease. *Dig Dis* 1977; **22**: 941.
8. **Kaplan M.** Laboratory tests. In: Schiff ER, Schiff L, eds. *Disease of the liver*. Philadelphia PA: Lippincott, 1987: 219.
9. **Korman MG, Hoffman AF, Summerskill WHJ.** Assessment of activity of chronic liver disease. Serum bile acids compared with conventional tests and histology. *N Engl J Med* 1974; **290**: 1399.
10. **Jones MB, Weinstock S, Koretz RL et al.** Clinical value of serum bile acid levels in chronic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1981; **26**: 978.
11. **Roda A, Roda E, Sama C et al.** Serum bile acids in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology* 1982; **82**: 77.
12. **Turcotte JC.** Portal hypertension as I see it. In: Child CG, ed. *Portal hypertension*. Philadelphia PA: WB Saunders, 1974: 78.
13. **Colimon KM.** Fundamentos de epidemiología. Medellín, Colombia: Servi gráficas, 1978:401.
14. **Rosner B.** Fundamentals of biostatistics. Boston MA: Duxbury Press, 1986:54.
15. **Colton T.** Statistics in medicine. Boston MA: Little, Brown & Co, 1974:99.
16. **Bremmegaard A, Alme B.** Analysis of plasma bile acid profiles in patients with liver diseases associated with cholestasis. *Scand J Gastroenterology* 1980; **15**: 593.