

## EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS

Generalmente cuando se trata este tema se acostumbra a consignar un determinado número de análisis o pruebas estableciendo su utilidad y la forma de aplicarlos, de lo que resulta una esquemática guía que puede ser práctica para separar las diferentes ictericias, pero de poca aplicación ante el enfermo donde el médico no actúa memorizando, sino razonadamente y con sentido fisiopatológico. Para no caer entonces en ese error y ser realmente útil para la Clínica, este relato será encarado analizando los fundamentos del laboratorio y no su técnica. Por razones obvias, también se referirá al que utilizamos en la práctica para los diferentes cuadros de la patología hepatobiliar, donde la ictericia es por lo general un síntoma más a investigar.

Como primer punto hay que recalcar que la exploración biológica de hígado para que tenga valor debe correlacionarse siempre con los hallazgos clinicosemiológicos y muchas veces también con los estructurales, y sin embargo ha existido siempre una exagerada tendencia a atribuir a sus resultados principalísima importancia, descargando en ellos la esperanza de un diagnóstico o la formulación de un pronóstico, cuando en rigor de verdad sólo contribuyen en parte a los mismos. Es decir, el laboratorio no tiene valor absoluto en hepatología, y por lo tanto no debe nunca, bajo pena de error grave, reemplazar el interrogatorio minucioso, el examen prolijo y el juicioso criterio del médico.

Todo el conjunto de análisis que componen el llamado "Perfil hepático" (designación más correcta que "Hepatograma") indica por lo general actividad alterada del órgano, a la que puede llevar múltiples enfermedades, en todas las cuales van siempre íntimamente relacionados procesos dispares, como la lesión celular, la colestasis y la inflamación. Existe por lo tanto una falta de especificidad que podríamos llamar local en las pruebas, a la que se agrega también una inespecificidad general en casi todas ellas, al estar influidas por otros órganos o sistemas, sea como consecuencia del intrincamiento funcional del hígado con casi todo el resto del organismo, sea porque su equipamiento enzimático es similar al de aquellos tejidos que intervienen con él en procesos metabólicos conjuntos.

Por la falta de especificidad y por las múltiples funciones que realiza el hígado se hace necesario utilizar numerosos exámenes, a la vez que la gran capacidad de reserva que posee da como resultante que todos ellos tengan una limitada sensibilidad. A este respecto es bueno recordar que la presentación de los síntomas clínicos de

la insuficiencia hepática supone la anulación de por lo menos el 80 % de su masa funcional, y que los síntomas biológicos no se detectan sino cuando esta anulación llega a más de la mitad.

Por último, y para evitar sorpresas, se debe tener presente también que aunque no haya error de técnica pueden obtenerse en ocasiones resultados discordantes, porque en casi todas las pruebas existe la posibilidad de la llamada "anormalidad biológica inexplicable", ya sea falsa positiva o falsa negativa, que pueden inducir a confusión. Se sabe ahora la importancia que tiene en cada individuo y para determinada reacción la interferencia de sustancias que pueden ser componentes biológicos normales o estar presente circunstancialmente en el organismo, como los medicamentos, los mismos reactivos, etc., actuando ya sea como activadores o inhibidores.

No obstante estas restricciones es indudable que la exploración biológica hepática tiene en Clínica una real importancia que debe saberse valorar, a tal punto que es inaceptable en el momento actual prescindir de ella aunque los cuadros resulten claros. Procediendo con criterio selectivo, del enorme cúmulo de métodos el médico utilizará sólo aquellos que la experiencia moderna ha demostrado de valor, los más sensibles, los menos complicados, y también los menos costosos, familiarizándose con un grupo de exámenes que en su conjunto abarquen los diferentes aspectos de la patología hepatobiliar. Esto puede lograrse utilizando acopladas:

- A) Pruebas que informan cómo cumple el hígado sus diferentes funciones (las verdaderas pruebas funcionales).
- B) Estudios de las proteínas plasmáticas.
- C) Determinaciones enzimáticas.
- D) Investigación inmunológica.

Con este enfoque los exámenes se pueden adaptar, realizando las variantes correspondientes para cada caso clínico y a su momento evolutivo. No somos partidarios del "hepatograma mínimo" para el diagnóstico, que realiza un par de dosis aislados para luego, de acuerdo con su positividad, completar con el resto; la simultaneidad del conjunto es una condición indispensable de un "perfil hepático". En nuestro Servicio utilizamos rutinariamente un laboratorio básico que realizamos completo al iniciar el estudio en todos los enfermos, al que agregamos otras pruebas más específicas de acuerdo con las exigencias de cada caso en particular.

## A) PRUEBAS FUNCIONALES

Pueden dividirse en las de **actividad** y las de **tolerancia**. La actividad revela el estado del órgano en determinado momento y se investiga con el simple dosaje de una sustancia que metaboliza (bilirrubina, colesterol, protrombina, etc.). Reflejan un aspecto estático del problema. Las de tolerancia o sobrecarga, por el contrario, representan una respuesta dinámica y como pruebas funcionales son superiores. Comprenden la de **capacidad**, que demuestran de qué manera responde el hígado a una sobrecarga de material exógeno (ejemplo, colorantes) y las de **reserva**, que miden las respuestas utilizando sustancias de elaboración endógenas, como glucosa, o la misma bilirrubina. En nuestro Servicio realizamos:

### Dosajes:

**Bilirrubina.** Estimar la bilirrubinemia es de rigor en todo enfermo hepatobiliar, y en el caso especial de la ictericia se hace imprescindible para certificarla, cuantificar su intensidad, y sobre todo para controlar su evolución. No tiene la misma utilidad en el diagnóstico diferencial de las mismas, pues salvo en algunas prehepáticas (enzimáticas o hemolíticas) este estudio aporta poco interés. En la práctica se observa que en cualquier tipo de ictericia, aunque predomine el aumento de un pigmento suele elevarse también la concentración del otro, es decir, nos encontramos casi siempre en presencia de hiperbilirrubinemia mixta. Así, en la mayoría de los enfermos con ictericia prehepática aunque no haya repercusión lesional hepatocelular, junto con el aumento importante de la bilirrubina libre se constata la presencia de conjugada, por saturación de la capacidad máxima de excreción del hepatocito; a la inversa, en los procesos mecánicos canaliculares con predominio de bilirrubina conjugada, también se eleva la libre porque generalmente se interfieren los mecanismos de captación, conjugación y, sobre todo, transporte intracelular. Clásicamente se atribuye a estas ictericias porcentajes de bilirrubina directa que llegan al 80 % del total; creemos que este dato cuando se presenta puede tener algún interés, pero de ninguna manera es frecuente ni de valor absoluto.

La pesquisa del pigmento en orina, la coluria, tiene importancia para descartar una ictericia prehepática y para pensar en obstáculo incompleto de vías biliares cuando presenta fluctuaciones, detalle más fácil de apreciar que los cambios de coloración de piel y mucosas. Posee valor pronóstico: su presentación precede siempre a la ictericia, y su desaparición, también previa, indica recuperación del proceso que la origina. Esta desaparición de la coluria cuando todavía existe bilirrubinemia conjugada alta, hecho bien observado sobre todo en las hepatitis, no tenía una explicación satisfactoria. Puede resultar un aporte aclaratorio publicaciones recientes de autores israelíes que demuestran que parte de la bilirrubina conjugada no circula en el plasma fijado a la albúmina, sino a ciertas cadenas polipeptídicas; estas cadenas son las que facilitan su pasaje por el riñón, siendo por lo tanto ésta la única

fracción de la bilirrubina directa que filtra. Modificaciones a este nivel (bilirrubina-polipéptidos) justificaría el comportamiento de la coluria.

**Colesterol y ésteres:** V. N. = 150 a 250 mg %

El hígado cumple un importante papel en la síntesis del colesterol y en su catabolismo, su conversión a ácidos biliares, su esterificación y su excreción junto con los otros componentes de la bilis. Su dosaje por lo tanto está perfectamente justificado como prueba funcional, a la vez que también de permeabilidad del tránsito biliar. En este último aspecto, sin embargo, su aumento no puede ser utilizado en el diagnóstico diferencial de las colestasis, pues todo depende del grado de la misma y no del sitio donde se produce, la que por otra parte actúa fundamentalmente incrementando la producción de colesterol hepático, por su repercusión sobre el retículo endoplásmico liso. Es por esta razón que en algunas colestasis intrahepáticas (drogas, alcohol, etc.) puede encontrarse una disociación entre el marcado aumento del colesterol y el grado de la ictericia. Las cifras más altas que remontan 4 ó 5 veces la normal, son patrimonio de las obstrucciones cerradas de las neoplasias y de la cirrosis biliar primaria.

Todas estas variaciones se refieren al colesterol total, teniendo menos trascendencia la alteración de sus proporciones, pues si bien los ésteres son demostrativos de la función celular, es raro en Clínica encontrar sólo alterada esta fracción sino acorde con un descenso del colesterol total. Por esta razón el siempre repetido "derrumbe de los ésteres" como indicador de insuficiencia grave presta poca utilidad, a más de ser de presentación tardía cuando ya otros datos de laboratorio y el mismo cuadro clínico la han demostrado. Lo que por lo general no se conoce y tiene valor es que en las grandes obstrucciones los ésteres pueden estar bajísimos, incluso vecinos al 0 %, porque el ascenso se hace a favor de la fracción libre, y también que la hipertermia hace descender el colesterol, detalle a tener en cuenta cuando se estudia un síndrome coledociano infectado.

**Protrombina:** V. N.: 12 a 13 segundos = 80 a 100 % de concentración

Junto con los otros factores de la coagulación, excepción hecha del IV; VIII y XII, es sintetizada en el hígado, existiendo un evidente paralelismo entre el grado de descenso de su concentración plasmática y déficit funcional de la glándula. La tasa de protrombina, o más precisamente el tiempo de Quick que utilizamos en Clínica corrientemente, en razón de su simplicidad y fidelidad, refleja la actividad de cuatro factores: II (protrombina verdadera); VII (proconvertina); X (factor Stuart) y V (proacelerina). Cuando la concentración plasmática del complejo se encuentra por debajo del 40 %, debe inquietar mucho al clínico, y cuando los valores están alrededor del 20 %, sin tendencia a remontar, se puede establecer un pésimo pronóstico. Por otra parte, en razón de su vida media muy corta (el factor VII dura 7 hs., y el de vida más larga, el X, sólo llega a un día) es la alteración que se presenta más precozmente, lo que le confiere el primer pue-

to para el control de cerca de una hepatopatía. Como comparación a este respecto, es bueno recordar que la vida media de la albúmina es de 20 días.

Para su utilización en el diagnóstico de la ictericia debe recordarse que es vitamina K dependiente (sólo el factor V no lo es), por lo que la hipoprotrombinemia puede estar ocasionada no sólo por falla hepática, sino también por un obstáculo que impida la llegada al intestino de los ácidos biliares necesarios para la absorción vitamínica. El test de Koller o de la administración de vitamina K sintética por vía parenteral, que normaliza las cifras en las ictericias mecánicas, establece las diferencias y completa al dosaje como prueba funcional.

Como advertencia debe tenerse presente que la meticulosidad del método multiplica las causas de error, por lo que sólo debe ser confiado a laboratorios competentes.

### Pruebas de tolerancia o sobrecarga

Las que utilizan colorantes han suplantado definitivamente a las otras (galactosa, ácido hipúrico, etc.), sujetas a más inconvenientes y causas de error. La generalmente utilizada es bromosulfaleína, que aunque con menor selectividad que otras, como verde de indocianina o rosa de Bengala, se ha impuesto por su mejor manejo y costo. Tiene un metabolismo muy similar a la bilirrubina, pues una vez llegada al plasma se une a la albúmina hasta ser captada por la célula hepática, donde se conjuga preferentemente con el glutatión, y en esta forma se excreta por el polo biliar hacia el intestino. Su retención en el plasma depende entonces de tres factores, que son: el débito sanguíneo hepático, la eficacia del hepatocito y el grado de libertad de la vía biliar. Sólo un 2 % se elimina por riñón en condiciones normales.

La utilizamos siguiendo la técnica de Rosenthal a razón de 5 mg endovenosos por kilogramo de peso del enfermo, de los que al cabo de 45 minutos sólo debe permanecer en plasma un 5 %. Valores por encima indican deficiente función hepática, aunque en los obesos, hipertiroideos y diabéticos, la cifra puede extenderse hasta 7 u 8 %. Debe tenerse en cuenta que en aquellos procesos que disminuyen el débito sanguíneo, como la insuficiencia cardíaca, derivación portocava, hipotensión marcada o asimismo cuando existe fiebre, la retención del colorante es también anormalmente alta. No debe realizarse inmediatamente una colecistografía, porque se establece un mecanismo competitivo de transporte que también altera el resultado.

Más demostrativo y completo es el estudio del clearance de la B. S. F., que consiste en investigar la proporción del volumen plasmático que el hígado es capaz de depurar de droga en la unidad de tiempo (1 minuto). Para esto se realizan extracciones seriadas a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos, determinándose la concentración de colorante en cada muestra y cuyo logaritmo es transportado a una gráfica ocupando las ordenadas, y en las abscisas se escribe el tiempo. Se obtiene así una recta cuya pendiente depen-

de de la velocidad de depuración; la primera parte ( $K_1$ ) de caída abrupta, corresponde a la captación hepática, y la segunda ( $K_2$ ), menos marcada, representa la excreción biliar.

Esta prueba de técnica elaborada no integra un laboratorio de rutina, pero es el método más indicativo e irremplazable de la pequeña insuficiencia hepática. No es tan útil en el diagnóstico diferencial de la ictericia, salvo en el caso del síndrome de Dubin-Johnson, cuya gráfica es típica y patognomónica: se obtiene un  $K_2$  que remonta gradualmente en la segunda hora, como resultante del reflujo de la B. S. F. conjugada, al torrente circulatorio.

El tiempo de aparición del colorante en el intestino, que normalmente se produce entre los 5 y 15 minutos de la inyección, ha servido a Caroli para utilizarlo en el diagnóstico del icterico, combinando la prueba con el sondeo duodenal. En las ictericias parenquimatosas este tiempo es normal, mientras que en las obstructivas se encuentra alargado por encima de 30 minutos. La experiencia no ha confirmado su valor.

El antibiótico Rifamicina tiene un clearance similar, por lo que puede reemplazarse en razón de su mucho menor precio. Nuestra experiencia es confirmatoria de su valor.

### B) ESTUDIO DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS

Ocupa un lugar preferencial en la exploración biológica del hígado. Algunas de sus fracciones son producidas exclusivamente por él (albúmina, fibrinógeno, globulina  $\alpha_1$ ). Las alteraciones de otras que no son sintetizadas por la glándula, como las globulinas, son sin embargo de extraordinaria utilidad para caracterizar algunos de sus procesos morbosos.

Estudiamos las proteínas del plasma por el método electroforético que se basa en el principio de que los iones coloidales sometidos a un campo eléctrico, migran a un electrodo (ánodo o cátodo) variables según el pH del medio. A pH<sup>8,6</sup> las proteínas se comportan como aniones, desplazándose con una velocidad que es propia para cada fracción y dependiente de sus cualidades intrínsecas, lo que permite su separación. Utilizando como soportes papel de filtro, cellogel, poliacrilamida, etc., se individualizan: albúmina, globulinas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .

Este proteinograma en sentido estricto no ayuda mucho en el diagnóstico de las ictericias, pero por lo que llevamos dicho es fácil comprender que puede aportar datos inapreciables sobre la enfermedad que le dio origen. Así por ejemplo, un descenso de la albúmina por debajo de 3 g sugiere insuficiencia del hepatocito, asimismo la caída de  $\alpha_1$ . La elevación de la fracción  $\gamma$ , que se debe a la respuesta del sistema retículo endotelial, es un marcador claro de las hepatopatías crónicas, sobre todo aquellas con gran componente inmunológico. En las ictericias obstructivas se elevan las  $\alpha_2$  y  $\beta$  globulinas, y si este aumento de las primeras sobrepasa dos y medio veces la normal, se puede sospechar su origen maligno. El incremento de  $\beta$  depende de la hi-

perlipemia y lipoproteínas de baja densidad y se aprecia con más intensidad en las colestasis crónicas, en especial cirrosis biliar primaria. En las hepatitis agudas se presenta generalmente un discreto aumento de  $\gamma$  en la segunda mitad de su evolución, que tiende prontamente a normalizarse; si esto no ocurre, o por el contrario continúa en ascenso, es obligatorio pensar en evolutividad del proceso y pasaje a la cronicidad.

Una forma indirecta, y en la actualidad prácticamente en desuso, de estudiar la repercusión que una hepatopatía tiene sobre la constelación proteica del plasma, es mediante el empleo de las **Pruebas de labilidad coloidal**. El fundamento de su positividad es el trastorno en el equilibrio coloidal del suero puesto de manifiesto por el agregado de diversos reactivos y ocasionado en última instancia por alteraciones cuali y cuantitativas de estas diversas reacciones proteicas.

Una sola reacción merece todavía ser considerada para la mayoría de los autores, y es la de Mac Laghan, que utiliza el compuesto orgánico Timol. El aumento de las inmunoglobulinas G y M y accesoriamente las  $\beta$  lipoproteínas y fosfolípidos produce la floculación. La albúmina y la globulina  $\alpha_1$ , por el contrario, son estabilizadoras frenando la reacción; en este sentido, parece más importante la buena calidad de las mismas que su cantidad. Es por esto que esta reacción puede positivizarse al perderse esta protección sin que exista un necesario aumento de la fracción gamma. Este hecho se observa sobre todo al comienzo de una hepatitis resultando entonces en este período más útil que el proteinograma. Para el control alejado de la enfermedad y en las formas crónicas mantiene su importancia, porque un resultado anormal indica que continúa la actividad inflamatoria del mesénquima.

### C) DETERMINACIONES ENZIMATICAS

Las enzimas son catalizadores biológicos de estructura proteica cuya intervención es decisiva en los fenómenos vitales del organismo, a tal punto que puede decirse que todos los pasos de los diferentes metabolismos se cumplen sólo excepcionalmente sin la acción enzimática.

El Laboratorio Clínico pesquiza un número reducido de enzimas vinculadas al hígado y sólo en forma indirecta dosando su presencia, o mejor dicho su actividad, en el suero. Los resultados anormales dependen de la cuantía y tipo de agresión que sufre la glándula, pero teniendo también significado no igual para todas ellas.

Hay que recordar que el hígado sintetiza en sus estructuras miles de enzimas que tienen destino diferente según su lugar específico de acción. De acuerdo con esto, su capital enzimático puede separarse en dos grandes grupos:

- I) Enzimas secretadas, o sea las que fabricadas por el hígado, cumplen su función fuera de él, en el plasma.
- II) Enzimas celulares, las que permanecen dentro de las células interviniendo en diferentes metabolismos, y ubicadas, algunas, en sus sectores o compartimientos (citoplasma organelas), y otras fijadas a las membranas.

Para las del grupo I, es fácil entender que su descenso en el suero traduce una disminución funcional de la glándula. De este grupo es útil recordar la pseudocolinesterasa.

Para las del grupo II, la interpretación de las variaciones de su comportamiento en el suero, ha variado en los últimos años.

Con respecto a las ubicadas en el citoplasma y en las mitocondrias, se entendía simplemente que su presencia o aumento en el plasma traducía necrosis con destrucción celular. Esto es cierto sólo en parte, porque los nuevos estudios han demostrado que a un mayor número de células necrosadas existe una cantidad mucho mayor de células vecinas injuriadas o en recuperación que son la verdadera fuente de origen del escape enzimático. Por lo tanto el aumento en plasma de este tipo de enzimas cuyo ejemplo son las transaminasas, no representa tanto el grado de necrosis, sino la liberación de las mismas por células vivas como respuesta a la injuria, a veces con verdadera inducción previa.

La cuantía de esta liberación varía significativamente de acuerdo con la localización que cada enzima tiene dentro de la célula, siendo más fácil para las ubicadas libremente en el citoplasma que para las aprisionadas dentro de las organelas (mitocondrias). De este modo y un poco groseramente se acepta que cuando sólo se altera la permeabilidad de la membrana celular, se vuelcan en sangre las enzimas citoplasmáticas: transaminasa glutámico pirúvica (95 % en citoplasma), transamina glutámico oxalacética (55 % en citoplasma), ornitil carbamil transferasa, lactodehidrogenasa, sorbitoldehidrogenasa, etc.; y que al ser más pronunciada la injuria, aparecen o se incrementan las mitocondriales: transaminasa glutámico oxalacética (45 %), alcoholdehidrogenasa, glutamatodehidrogenasa, etc. Ya volveremos sobre esto.

Mayor cambio aún se ha operado con el concepto que se tiene del otro subgrupo de enzimas celulares, las fijadas a la membrana: fosfatasa alcalinas, 5-nucleotidasa,  $\gamma$  glutamiltranspeptidasa, etc., es decir las clásicas enzimas de la colestasis. Se aceptaba que producidas en diferentes tejidos y también en el hígado se eliminaban por bilis, por lo tanto la glándula hepática era fundamentalmente un lugar de pasaje y el incremento de ellas en el plasma representaba un obstáculo al libre flujo biliar. Se ha demostrado ya que esta interpretación es errónea; ninguna enzima del plasma se elimina por bilis, y el destino final de este subgrupo de enzimas de membranas, cuando se vuelcan en sangre, es exactamente igual al de las otras enzimas celulares (las destruyen numerosos tejidos), y su incremento se debe también a una mayor liberación como respuesta a la injuria.

La importante particularidad que tiene este subgrupo de enzimas de membranas y que explica el diferente comportamiento y significado con respecto a las otras, es que determinados estados patológicos producen condiciones irritativas con exaltación del metabolismo con incremento de su síntesis. El aumento de su producción local, se entiende, es el requisito previo y el origen

de su posterior pasaje, facilitado al suero con elevación de sus valores. La colestasis es un estado patológico capaz de inducir esta hiperproducción en los hepatocitos y células del sistema biliar cuyas isoenzimas son precisamente las que se encuentran elevadas en plasma. De todos modos, en la práctica clínica, si bien con esta nueva interpretación el incremento en la sangre de estas enzimas sigue siendo un excelente marcador de la misma, pero teniendo presente que otras noxas, como drogas, tóxicos, hormonas, actúan en forma similar y producen idéntica respuesta aunque no haya obstáculo en el árbol biliar.

Sobre la base de todo lo dicho y para la aplicación clínica de la enzimología se hace necesario establecer una selección de acuerdo con las posibilidades que ofrece en los diversos aspectos de la patología hepatobiliar. En nuestra práctica utilizamos:

**Seudocolinesterasa:** V. N. 1.800 a 3.800 mU/ml

Hidroliza en sangre los ésteres de la colina y su gran interés radica en que es la única enzima con que contamos para investigar la insuficiencia hepatocelular y por lo tanto para establecer pronóstico. La modificación de sus valores presta poca utilidad en el diagnóstico de las ictericias, pero el descenso de ellos guarda marcado paralelismo con la gravedad de la hepatopatía, a tal punto que cifras por debajo de 1.000 U son de sombrío pronóstico. Su investigación es aconsejable también como guía cuando se plantea la posibilidad de una terapéutica agresiva como puede ser la inmunosupresora, debiendo procederse con mucha cautela cuando los valores están por debajo de 1.300 U.

**Fosfatasa alcalinas:** V. N. 2 a 5 U Bodansky; 4 a 14 U King Armstrong; hasta 48 mU/ml

Enzimas de membranas, son fosfomonoesterasas que hidrolizan los ésteres del ácido fosfórico. Migran electroforéticamente con las globulinas y por este método, como así también por procedimientos físico-químicos, se han podido separar varias de sus isoenzimas, y que provienen de otros tantos tejidos (óseo, intestinal, placentario, hepático).

El aumento de estas últimas es el hecho saliente de la colestasis, de la que son el marcador enzimático clásico, pero insistimos en que por mecanismo de acción similar otras noxas pueden producir igual efecto, pudiendo encontrarse valores altos en enfermos anictéricos con cirrosis activa, brucelosis, TBC o Hodgkin hepáticos, siendo sobre todo esta disociación de gran trascendencia para el diagnóstico biológico de "masa ocupante" (tumor, quiste, etc.).

En las hepatitis de curso corriente se encuentran elevadas en el 50 % de los casos, aunque en forma moderada y con tendencia a volver a la normalidad en las primeras semanas; en las formas colestásicas, por el contrario, este aumento puede ser de varias veces lo normal y sostenido, aun cuando descienda la bilirrubina, lo que es bastante característico, y hemos tenido ocasión de verlo en repetidas oportunidades en las provocadas por drogas y en la recidivante del embarazo.

En la cirrosis biliar primaria este aumento aislado precede siempre, y a veces en varios años, a la instalación de la ictericia. En las obstrucciones posthepáticas malignas es donde se encuentran las cifras más altas, hasta 10 veces por encima de lo normal, debiendo tener presente que en las no neoplásicas un porcentaje que oscila entre el 5 y 10 % de los casos se mantiene dentro de la normalidad.

En el niño y en el adolescente en pleno crecimiento, la fosfatasa alcalina del suero está siempre elevada por presencia incrementada de la isoenzima ósea. La misma que se encuentra en estados patológicos como raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo o Paget.

En la mujer embarazada a partir del tercer mes y hasta varias semanas después del parto, también los valores son altos por la presencia de isoenzima de origen placentario.

Por último debe tenerse presente que los individuos pertenecientes a los grupos sanguíneos O y B tienen en su suero un porcentaje mayor que los otros de la isoenzima de origen intestinal, que está directamente incrementada con un régimen rico en grasas, circunstancia que puede ser causa de error.

La 5-nucleotidasa es una especial fosfatasa que se sintetiza sólo en el hígado, de ahí su mayor especificidad, con lo que se obvian muchas de las advertencias que hemos señalado. Sin embargo, la falta de estandarización de su metodología hace que se la utilice menos en los laboratorios corrientes. *1-3-U-BODANSKY*

**$\gamma$ Glutamyltranspeptidasa:** V. N. = hombres, 4,5 a 25 mU/ml; mujeres, 3,2 a 13,5 mU/ml

Merece una mención especial por el enorme valor que se le asigna actualmente. El aumento de su actividad en el suero se observa casi exclusivamente en afecciones del hígado, vías biliares y algo del páncreas, pues es una enzima de membrana de las células de sólo estos tejidos. Ofrece grandes posibilidades en los síndromes de colestasis y de "masa ocupante", sobre todo de naturaleza maligna, para los que ha demostrado ser el parámetro más sensible y precoz.

Es además una enzima capaz de informar sobre la evolutividad de una hepatopatía, por lo tanto tiene enorme utilidad en el control de las hepatitis. La persistencia de valores altos desautoriza a dar de alta al paciente, aunque todos los otros exámenes se hayan normalizado, y obliga a descartar la posibilidad del pasaje a la cronicidad.

Por último, como es altamente inducible por varias drogas y tóxicos, sobre todo el alcohol, ocupa un primer plano en el estudio de las afecciones hepáticas de este origen. El alcohol incrementa altamente su síntesis y facilita su rápido pasaje a la sangre, habiéndose demostrado que un individuo que ingiere 80 g del mismo, a las 12 horas presenta un aumento de sus valores en el plasma que llega al 40 %. Se encuentra siempre elevada en todas las hepatopatías alcohólicas, siendo ésta una característica principal de su forma aguda. Nuestra experiencia es totalmente coincidente con esto y la utilizamos siempre en

el manejo de este tipo de enfermos y en la vigilancia del cumplimiento de la abstención del alcoholista en general.

**Transaminasas:** V. N. **T. G. O.** = 8 a 40 U Karmen o hasta 18 mU/ml. **T. G. P.** = 5 a 35 U Karmen o hasta 18 mU/ml

Catalizan en las células la transferencia del grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, con formación de ácido glutámico. La T. G. O. desde el ácido aspártico dando lugar al ácido oxalácido y T. G. P. desde la alanina formando ácido pirúvico. Aunque se encuentran también profusamente distribuidas en los diversos tejidos, las concentraciones más elevadas se hallan en corazón, hígado, músculos, riñón y cerebro, con una proporción mayor de la T. G. O. en el miocardio y de la T. G. P. en el hepatocito. En esta célula las enzimas son retenidas en concentraciones que superan en varios miles las del plasma, lo que significa, como ya hemos dicho, que la membrana celular tiene propiedades que la hacen impermeable a su pasaje.

Ya hemos adelantado el mecanismo por el que se produce su vuelco masivo a la sangre y que es el primer indicio demostrable de la agresión celular, lo que indica la utilidad insustituible de estos dosajes en el diagnóstico precoz de una hepatopatía.

Es en las formas agudas donde los valores de la transaminasemia alcanza los picos más altos, sobre todo la T. G. P., pero a la inversa de lo que sucede en el infarto de miocardio, no existe correlación entre cifras y grado de la lesión, por lo que no tiene significación pronóstica. Hipertransaminasemias muy altas se constatan en casos de curso corriente, mientras que valores discretos todos hemos constatado en formas de pésima evolución. La enorme masa celular hepática y los conocimientos que ahora tenemos sobre su forma de reaccionar a la injuria, explican claramente esta realidad clínica. Lo que sí puede tener interés para el pronóstico es la persistencia de la hipertransaminasemia después de las primeras semanas de enfermedad cuando corrientemente cae, porque demuestra que persiste la agresión, es decir, el proceso está en actividad.

En las hepatitis crónicas y cirrosis las elevaciones nunca son tan pronunciadas y sus oscilaciones tienen relación con los brotes evolutivos del proceso; aquí interviene menos la respuesta masiva y difusa del hígado a la noxa injuriante, sino fundamentalmente los focos con necrosis parciales, lo que explicaría la frecuente preponderancia de la T. G. O. (mitocondrial) sobre la T. G. P. (citoplasmática). En nuestra práctica este hecho no lo hemos constatado, de ninguna manera en forma absoluta, por lo que al clásico cociente de De Rittis como parámetro de agudeza o cronicidad no lo utilizamos.

Como se ve, el estudio de las transaminasas aporta datos de suma importancia, pero para el diagnóstico diferencial de la ictericia se deben tener ciertos recaudos para no caer en error. Es bien conocido, por ejemplo, que una obstrucción prolongada lesiona el hepatocito por lo que pueden constatar cifras elevadas en una ictericia me-

cánica de larga evolución, situación que se hace más manifiesta cuando existe infección (la colangitis cursa con hipertransaminasemia). Pero más aún, el cólico biliar frecuentemente eleva las cifras en forma fugaz, tal vez por hipertensión hacia atrás que altera la permeabilidad de membrana, y la obstrucción coledociana reciente, y aunque no tenga infección por similar mecanismo, puede presentar valores tan altos que fácilmente hacen confundir con hepatitis. Ayuda al diagnóstico, sin embargo, el hecho que éstos decrecen rápidamente aunque la ictericia continúe; la vida media corta de las transaminasas una vez volcadas en el plasma, que como máximo alcanza a 75 horas, explica este hecho. Hace tiempo, Wildhirt y Schmidt alertaron sobre esto, y Findor, en nuestro medio, ha insistido en él. Personalmente hemos visto lo mismo en varias oportunidades, alcanzando en uno, por litiasis coledociana, las cifras a 800  $\mu$  Karmen, de ambas transaminasas, que confundió el diagnóstico.

**Ornitil Carbamil Transferasa:** V. N. = 0,25 ml de  $\text{NH}_3$ , liberados por 0,15 ml de suero/24 hs.

Es también una enzima de la citólisis y su importancia radica en su especificidad, dado que se encuentra casi exclusivamente en el tejido hepático, donde su ubicación citoplasmática le permite un rápido pasaje al plasma al comienzo de la agresión. Por estas dos cualidades, especificidad y sensibilidad, se considera más efectiva que las mismas transaminasas. Hace unos años, con los Dres. Bellone y Doria, la estudiamos llegando a las mismas conclusiones, aunque estas ventajas no son lo suficientemente significativas para obviar lo engorroso y caro de su metodología no estándar.

#### **Glutamato dehidrogenasa:**

V. N. = hasta 0,9 mU/ml

Su ubicación es 100 % mitocondrial, y su presencia en plasma donde prácticamente no se detecta normalmente, demuestra necrosis grave con mal pronóstico de la hepatopatía. Sin embargo, en el caso de las ictericias su comportamiento siempre resultó algo extraño, porque paradójicamente su ascenso puede ser marcado en las obstrucciones extrahepáticas y mucho menos en las hepatitis, lo que permite su utilización en el diagnóstico diferencial de alguna ictericia-problema. En la actualidad ya se comprende mejor este hecho, porque se ha demostrado que la membrana mitocondrial sufre rápidamente la acción tóxica de la bilirrubina retenida y tal vez las sales biliares, con franco desmedro de su actividad oxidativa, siendo en este sentido mucho más sensible que la membrana citoplasmática. Schmidt y Schmidt han insistido sobre esta particularidad y preconizaron el cociente  $\frac{\text{GOT} + \text{GPT}}{\text{GLDH}}$ ; el que se encuentra por encima de 50 en la hepatitis y por debajo de 15 en las ictericias mecánicas. Ha demostrado tener indudable valor a condición de que se realice en los primeros cinco días de comienzo del cuadro.

Es útil también para contribuir al diagnóstico de "masa ocupante".

## D) INVESTIGACION INMUNOLOGICA

Son estudios más específicos que realizamos en determinadas circunstancias y no integran, por lo general, la primera batería de exámenes que ponemos en marcha corrientemente. Les pasaremos revista en forma sucinta.

### Inmunoglobulinas

Por inmunolectroforesis de la zona de las beta y gammaglobulinas de las proteínas séricas, se pueden identificar distintas inmunoglobulinas denominadas Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E. Interesan las tres primeras, porque representan el mejor índice del síndrome inflamatorio que integra toda afección hepática, sobre todo en las formas crónicas con participación inmunológica.

Aunque en cada uno de los procesos hepáticos pueden estar presente cualquiera de las inmunoglobulinas, existe una marcada selectividad que contribuye a su mejor caracterización:

**Ig G:** V. N. = 8 a 12 g/l. Se encuentra sobre todo elevada en la hepatitis crónica agresiva y cirrosis criptogenética. En las hepatitis agudas se eleva moderadamente en la segunda mitad de su evolución para descender rápidamente; su persistencia relativa, aunque la cuantía total de la gammaglobulina sea normal, obliga a descartar el pasaje a la cronicidad.

**Ig A:** V. N. = 1 a 4 g/l. Se eleva principalmente en la hepatitis alcohólica y cirrosis de esta etiología, siendo para ambas una importante guía diagnóstica.

**Ig M:** V. N. = 0,20 a 2,50 g/l. Característica fundamentalmente de la cirrosis biliar primaria, donde esta elevación representa la mayor modificación de las proteínas séricas.

### Anticuerpos circulantes

Se detectan en las enfermedades hepáticas con componente inmunitario, siendo los marcadores del proceso y no los agentes agresores en sí. No tienen especificidad y son similares a los encontrados en toda afección inmunológica.

**Anticuerpo antimúsculo liso.** Presente fundamentalmente en la hepatitis crónica agresiva; también es frecuente en la cirrosis biliar primaria. Puede ser positivo en el período agudo de la hepatitis y no hace al pronóstico, pero si se mantiene o aumenta se debe pensar que se está entrando en la faz crónica.

**Anticuerpo antinúcleo.** También más frecuentes en la hepatitis crónica agresiva y que explica la posibilidad de hallazgo de fenómenos humorales que caracterizan a una modalidad de su presentación como es la hepatitis lupoide. Son más comunes en la mujer y coinciden por lo general con antígeno Au. negativo.

**Anticuerpo antimitocondria.** Se encuentran preferentemente en las cirrosis biliar primaria con una incidencia del 95 %, pero también en la hepatitis crónica agresiva con 35 % y aun en el 12 % de las cirrosis biliares secundarias, utilizando las diluciones clásicas del 1/10 hasta 1/30. Como se puede apreciar no tiene entonces la certeza diagnóstica para C. B. P. que corriente-

mente se le atribuye, lo que sin embargo adquiere todo su valor cuando se mantiene la positividad en diluciones de hasta 1/500.

### Antígeno vinculado a la hepatitis B (HBs Ag)

Descubierto por Blumberg en 1963 en un aborigen australiano (de ahí su primitivo nombre de antígeno Australia) fue definitivamente relacionado con la hepatitis B por Prince en 1968 y ha permitido adquirir positivos avances en el conocimiento de las hepatitis agudas y crónicas, con revolucionarias adquisiciones sobre la epidemiología, patogenia y futura profilaxis.

Es una lipoproteína de peso molecular superior a 3.500.000 y representa un antígeno de la superficie o cubierta del virus B. Una de las particularidades de este virus es precisamente la de provocar en el hepatocito del huésped la inducción de síntesis de un gran exceso de proteínas que son integradas en estructura capsular, rodeando un núcleo celular o Core que también posee actividad antigénica (HBc Ag). Mientras que el HBs Ag es sólo un marcador de este exceso de síntesis pero sin actividad biológica, el HBc Ag está vinculado a la replicación y transmisión viral. También relacionado con la infectividad es el significado que se le asigna a una tercera variante antigénica del virus, el antígeno e. Cada uno de ellos tiene sus anticuerpos correspondientes.

La pesquisa de todas estas variantes permite a los laboratorios altamente especializados establecer parámetros de curación, infectividad o cronicidad, a la vez que el estudio de todas las determinantes antigénicas que ahora se sabe constituyen el heterogéneo Au, aportan preciosos datos para la epidemiología.

De todos modos, continuar con el comentario de estos progresos no corresponde a los límites de este trabajo referido al laboratorio como auxiliar de la Clínica, por lo que con este sentido se debe puntualizar:

El HBs Ag es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de una ictericia. Su presencia en el suero ya se detecta unos 30 a 40 días antes de la presentación de la hepatitis, teniendo su pico más alto en el período inmediatamente previo a la ictericia; se mantiene con cifras decrecientes durante las primeras semanas de actividad, desapareciendo después de la tercera o cuarta. Por lo tanto ante la sospecha de una hepatitis, su investigación debe integrar el primer grupo de análisis solicitados; la dilación en hacerlo puede hacer perder la oportunidad diagnóstica.

Es útil para controlar el curso evolutivo de las hepatitis agudas, representando un eficiente parámetro de pronóstico. Su persistencia después del tercer mes debe hacer sospechar el pasaje a la cronicidad.

Tiene capital trascendencia desde el punto de vista epidemiológico, para detectar al portador sano, al portador crónico y al actualmente definido como con "hepatitis no resuelta".

El título de la antigenemia no tiene relación con la gravedad de la enfermedad, de manera que por sí mismo no tiene valor pronóstico.

Los porcentajes de actividad son extremadamente variables geográficamente, no sólo entre Oriente y Occidente, más bajos en este último, sino aun en países con la misma latitud. En la ciudad de La Plata, los que hemos encontrado con el Dr. H. Basualdo son: hepatitis agudas, 29 %; hepatitis crónica persistente, 40 %; hepatitis crónica agresiva, 46 %; cirrosis, 32 %; población sana, 0,2 %. Por último se debe advertir que su pesquisa debe hacerse con sueros que tengan alto título de anticuerpos y sujetos a periódicos controles, cosa que no ocurre generalmente con los sueros comerciales, y que debe emplearse técnicas de alta sensibilidad con las que no cuentan todos los laboratorios (contrainmunolectroforesis o radioinmunoensayo). Nuestros estudios se realizan en la Cátedra de Microbiología de esta Facultad, que utiliza sueros propios y contrainmunolectroforesis discontinua.

### Fetoproteínas séricas

Son normalmente sintetizadas durante la vida fetal desapareciendo durante el primer mes después del nacimiento, debido a un proceso inhibitorio denominado "represión". Tienen un gran poder antigénico detectándose por técnicas, en el momento actual, de inmunolectroforesis y radioinmunoensayo. Se investiga fundamentalmente la alfa-1 fetoglobulina del hígado fetal humano, que reaparece en el adulto en caso de cáncer primitivo del órgano (hepatoma), porque las células tumorales anulan el proceso de represión. Excepcionalmente puede aparecer en los teratoblastomas de testículo u ovario y se la ha mencionado en algún caso de hepatitis viral.

Los estudios cuantitativos han permitido mostrar que las tasas en plasma aumentan con el crecimiento de la masa tumoral, disminuyen o desaparecen después de la cirugía o quimioterapia y reaumentan en las recidivas. Todo esto demuestra su utilidad para el diagnóstico del hepatoma y para su control evolutivo.

Los porcentajes de positividad también tienen sus valores más altos en Extremo Oriente y Africa,

oscilando para el Mundo Occidental entre el 55 y 60 % de los casos.

Otras especiales fracciones de las proteínas que estos métodos inmunológicos permiten separar, como la **alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina y transferrina**, se hace necesario pesquisar ante determinadas cirrosis, enfermedad de Wilson y hemocromatosis.

Conocidos así los fundamentos fisiopatológicos, las diferentes pruebas y exámenes que hemos analizado para su aplicación práctica, debemos acoplarlos como dijimos al principio, a fin de que respondan en conjunto, sobre los cuatro síndromes que integran toda hepatopatía. En esta forma, y básicamente:

<b>Síndrome de citólisis</b>	T. G. P. T. G. O.
<b>Síndrome de insuficiencia celular</b>	Albúmina Bilirrubinas Colesterol y ésteres Protrombina
<b>Síndrome inflamatorio</b>	Electroforesis de proteínas Reacción de Mac Lagan
<b>Síndrome de retención biliar</b>	Bilirrubinas Colesterol y ésteres Fosfatasas alcalinas

De acuerdo con las circunstancias y al caso particular agregamos los otros estudios ya analizados y también en ocasiones el hierro sérico, importante no sólo para los casos de hemólisis y hemocromatosis, sino como demostrativo de la citólisis por el importante capital que posee el citoplasma de los hepatocitos.

Para terminar, insistimos sobre algo que frecuentemente se olvida: la eritrosedimentación y el hemograma pueden aportar datos de enorme valor para el diagnóstico diferencial de una ictericia y sobre la patología hepática en general, por lo que se deben solicitar siempre.