

INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA

Indice de depuración de la bromosulfenoltaleína. Nuevo método de funcionalismo hepático

Por el Dr.:

ARCADIO SOTTO ESCOBAR

Sotto Escobar, A. *Indice de depuración de la bromosulfenoltaleína. Nuevo método de funcionalismo hepático.* Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Se ha intentado establecer un índice de depuración de la bromosulfaleína (BSF) por el hepatocisto, calculando el cociente de las concentraciones en sangre de dicha sustancia a los 20 y 5 minutos de inyectada, así como comparando estos resultados con el método habitual de concentración a los 45 minutos. Se realizó a un total de 293 sujetos, de los cuales 100 (sin afección hepática) fueron tomados como grupo de comparación o control para estimar los valores normales de este índice. Los 193 restantes eran pacientes con distintas hepatopatías (hepatitis en curación; esteatosis; hepatitis crónica persistente y activa; y cirrosis hepática). El índice 20/5' mostró una media de $0,18 + - 0,04$ en los sujetos controles, lo cual fue significativamente menor ($p < 0,01$) que la media de los subgrupos de pacientes. Se encontraron igualmente diferencias significativas entre las medias de este índice en los distintos grupos de hepatopatías (hepatitis crónica persistente (0,32) y agresiva (0,45); cirrosis (0,55); y hepatitis en curación (0,28). No se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes con esteatosis y hepatitis crónica persistente. Al comparar los resultados de la BSF a los 45' y el índice 20/5' se demostró que este último tiene mayor sensibilidad como prueba diagnóstica en las afecciones estudiadas. Por su sencillez, que no requiere cálculos matemáticos complejos, ni implica las múltiples extracciones de sangre al paciente que requieren otros métodos, se recomienda su aplicación como método de diagnóstico en las afecciones hepáticas.

INTRODUCCION

Distintas sustancias colorantes han sido empleadas para el estudio de la función hepática, entre ellas la bromosulfaleína, el verde de indocianina y el rosa de Bengala. En la práctica clínica la más utilizada ha sido la bromosulfaleína (BSF), por ser económica y de fácil manejo y determinación.

De forma similar a lo que ocurre con la bilirrubina, la BSF, una vez inyectada se une a una proteína sérica y es captada por el hepatocisto, conjugada en el mismo con el glutatión y ulteriormente secretada en la bilis. La entrada de esta sustancia ligada a la proteína en el espacio perisinusoidal de Diesse va seguida de una rápida acumulación de

dicha sustancia en la célula hepática. Esta función la realiza sólo el hepatocisto.¹ Igualmente la excreción de la BSF en la bilis sucede en la misma célula hepática; ni el plexo arterial peribiliar ni los conductillos biliares tienen participación importante en el proceso de excreción.

No obstante, a pesar de estas condiciones aparentemente ideales de esta sustancia para medir la función hepática, se han hecho varias objeciones al empleo de la misma. Un problema de gran trascendencia clínica en la utilización de la prueba de BSF en el diagnóstico de las hepatopatías crónicas, radica en la frecuencia de resultados normales en las cifras de retención a los 45 minutos de inyectada.

Por otra parte, los valores de retención de dicha sustancia no permiten distinguir el tipo de afección hepática.

Estos resultados a veces discordantes han hecho que se introduzcan variantes a la prueba tradicional de la BSF. Hace varios años *Caroli y colaboradores*³ introdujeron un nuevo método de exploración funcional con este colorante realizando determinaciones sucesivas de su concentración en sangre hasta dos horas después de inyectada, creando la llamada prueba de aclaramiento hepático de la BSF.

Este método que nosotros utilizamos hace varios años, tiene la desventaja de utilizar complejos cálculos matemáticos y requiere múltiples extracciones de sangre a cada paciente, por lo cual no es aconsejable su empleo rutinario.

Otras variantes han sido propuestas al empleo de esta sustancia, y algunas de ellas han aportado datos de interés.⁴ Entre las mismas podemos citar: el empleo de la BSF radiactiva;⁵ la denominada capacidad relativa de almacenamiento (S-storage);⁶ así como el gradiente máximo del proceso secretorio activo que se denomina transporte máximo (Tm.) de la BSF.⁷

El costo y complejidad de estos métodos no permite su aplicación clínica sistemática y sólo se utilizan como procedimientos de investigación.⁸

En los últimos años se ha preconizado por algunos autores el empleo del verde de indocianina por considerarlo superior a la BSF,⁹ opinión no compartida por otros que lo consideran más útil sólo en estudios del flujo sanguíneo del hígado.¹⁰

El aclaramiento de otras sustancias como la antipirina¹¹ y la galactosa¹² también se han utilizado recientemente en el diagnóstico de las hepatopatías.

Utilizando rosa de Bengala radiactiva, *Nordyke y Blahd*¹³ observaron que los resultados de las muestras de sangre seriadas producen una línea relativamente recta cuando se trazaban en un papel semilogarítmico entre 5 y 20 minutos después de la inyección del colorante. Mediante técnica de centelleo con esta sustancia, *Nordyke*¹⁴ propone el índice 20/5

minutos como criterio diagnóstico de la función hepática con el rosa de Bengala radiactivo. Casi todos los métodos con sustancias radiactivas intentan establecer el diagnóstico diferencial entre la ictericia obstructiva y la hepatocelular.

Basado en estos datos y dadas las semejanzas entre la BSF y el rosa de Bengala (ambos poseen un radical ftaleínico amónico) nos propusimos buscar un método simple, aplicable a la BSF y que poseyera mayor sensibilidad diagnóstica en las afecciones hepáticas que la prueba habitual con esta sustancia, para lo cual calculamos el índice 20/5 minutos de la concentración de BSF en sangre a lo que denominamos índice de depuración.

MATERIAL Y METODO

Se realizó la prueba a un total de 293 sujetos, ingresados o de consulta externa del Instituto de Gastroenterología entre los años 1978-1981; 100 de ellos fueron tomados como grupo de comparación o controles, pues presentaban otras afecciones digestivas, como: hernia hiatal, úlcera gástrica o duodenal, etc. (sin afección hepática demostrada por otras pruebas hepáticas) y 18 de ellos con biopsia hepática normal. Estos últimos tenían hepatopatías curadas. Los 193 restantes eran pacientes con distintas afecciones hepáticas, de los cuales: 48 con hepatitis en vías de curación (entre 3 y 6 meses después del período agudo de la enfermedad); 33 con cirrosis hepática (CH); 40 con esteatosis; y 72 con hepatitis crónica: 30 de ellas, persistente (HCP) y 42 con hepatitis crónica activa (HCA).

Todas estas afecciones fueron comprobadas mediante laparoscopia y biopsia hepática. A todos los pacientes se les midió la concentración de BSF en sangre a los 5,20 y 45 minutos, después de la inyección de esta sustancia a la dosis de 5 mg X kg de peso corporal. Se consideró hasta una retención de 7% como normal a los 45'. Ninguno de estos pacientes presentaba íctero al realizar la prueba.

Se obtuvo el índice de depuración dividiendo la concentración a los 20 entre aquella encontrada a los 5, comparándose este índice con los resultados obtenidos a los 45 minutos. Se estudió la media y la desviación estándar del índice en los subgrupos estudiados (control, hepatitis en curación, esteatosis, HCP, HCA y CH), así como el promedio de las edades de los pacientes. Se estimó el intervalo de confianza para la media de los controles con un nivel de significación de 5%. Se aplicó el *test* "t" de Student a los subgrupos siguientes:

- a) cada uno de los subgrupos con los controles
- b) hepatitis en curación y HCP
- c) HCP y HCA
- d) HCA y HC.

Se trabajó con una $p < 0,01$.

Se calculó la sensibilidad, la especificidad y el porcentaje de bien clasificados a partir del procedimiento siguiente:

$$\text{— Sensibilidad } \frac{a}{a + c} \times 100$$

— porcentaje de pruebas positivas en presencia de enfermedad

$$\text{— Especificidad } \frac{d}{b + d} \times 100$$

— porcentaje de pruebas negativas en ausencia de la enfermedad

$$\text{— Porcentaje bien clasificado } \frac{a + d}{n} \times 100$$

— pacientes que tuvieron una prueba positiva más sujetos sanos que tuvieron una prueba negativa sobre la población total.

ptes.	sanos	totales	
T+	a	b	a + b
T-	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

Bien clasificados.

Sanos: sujetos en los que el *test* dio como negativo, o sea, como sano.

Pacientes: sujetos en los que el *test* dio como positivo, o sea, como enfermos.

T+ = prueba positiva

T- = prueba negativa

N = total de casos

RESULTADOS

Los promedios de edades de los sujetos y los resultados obtenidos con este índice en los distintos grupos estudiados se muestran en detalle en el cuadro I.

- El intervalo de confianza para la media de los controles es de 0,12 a 0,21 con una certeza del 95%.
- La media de los controles es significativamente menor que la media de cada uno de los subgrupos de los pacientes ($p < 0,01$).
- La media de los pacientes con CH es mayor que la de los pacientes con HCA ($p < 0,01$), y a su vez la de estos últimos fue significativamente mayor que la media de los pacientes con HCP.

No se encontraron diferencias significativas entre la media de los pacientes con esteatosis y la de los pacientes con HCP, que a su vez tienen una media

CUADRO I
PROMEDIOS DE EDAD Y DEL INDICE DE DEPURACION BSF 20'/5'

	P.E		Indice	
	Media	Ds	Media	Ds
Controles n = 100	35,2	9,0	0,18	0,04
Hepatitis en curación n = 48	30,1	7,2	0,27	0,08
Esteatosis n = 40	42,3	10,1	0,32	0,09
HCP n = 30	31,5	10,5	0,33	0,07
HCA n = 42	37,2	6,1	0,45	0,11
CH n = 33	57,1	11,9	0,55	0,14

n = número de casos
PE = promedio de edades
Ds = desviación estándar

significativamente mayor que la de los pacientes con hepatitis en curación ($p < 0,01$) (gráfico 1).

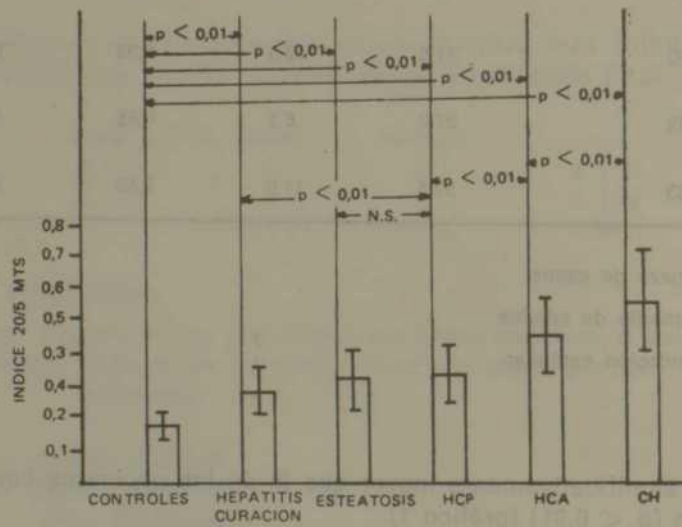
Los promedios de edad son similares en los distintos grupos estudiados, excepto en el de las cirrosis en que dicho promedio es mayor, lo cual es lógico en este tipo de enfermedad.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad, especificidad y porcentaje de bien clasificadas se exponen en el cuadro II.

En ambos métodos se obtuvo una especificidad del 100%, ya que se trabajó con el total de sujetos estudiados, incluyendo aquellos sin afección hepática. Ello significa que no se obtienen resultados anormales en sujetos sanos con ninguno de los dos métodos; sin embargo, la sensibilidad y el porcentaje de bien clasificados fue significativamente mayor con el índice que con la prueba de 45' (gráficos 2 y 3).

La comparación entre los resultados positivos y falsos negativos del índice y la concentración del colorante a los 45 minutos en los grupos de afecciones hepáticas se muestran en el cuadro III.

Gráfico 1
VALORES DEL INDICE 20/5 mts DE LA BSF
EN LAS AFECCIONES ESTUDIADAS



HCP HEPATITIS CRÓNICA
PERSISTENTE
HCA HEPATITIS
CRÓNICA ACTIVA
CH CIRROSIS HEPÁTICA

CUADRO II

VALOR DE LAS PRUEBAS COMPARADAS EN EL DIAGNOSTICO DE LAS AFECCIONES ESTUDIADAS

Pruebas Afecciones	Sensibilidad		Especificidad		% Bien clasificadas	
	I	45'	I	45'	I	45'
Hepatitis en curación	93%	14,5%	100%	100%	97,9%	72,9%
Esteatosis	92,5%	22,5%	100%	100%	97,8%	77,8%
HCP	100%	78,6%	100%	100%	100%	93,6%
HCA	100%	78,6%	100%	100%	100%	93,6%
CH	100%	69,6%	100%	100%	100%	92,4%

I = índice 20'/5' de la BSF.

45' = retención en este tiempo de la BSF.

Gráfico 2

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA SENSIBILIDAD EN LAS PRUEBAS COMPARADAS (INDICE y 45') POR GRUPOS DE ESTUDIO

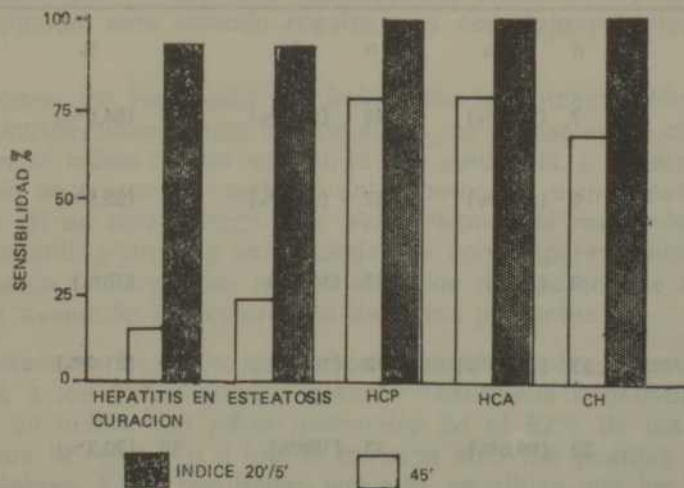
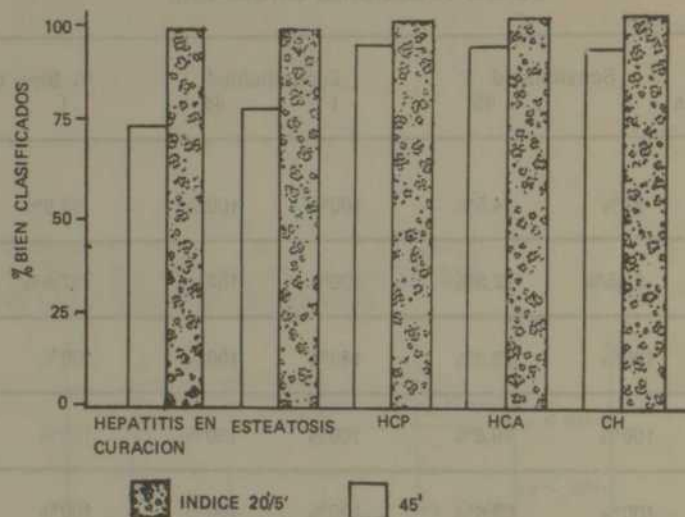


Gráfico 3

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE CASOS BIEN CLASIFICADOS SEGUN PRUEBAS COMPARADAS POR GRUPOS DE ESTUDIO



CUADRO III

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL INDICE Y LA BSF A LOS 45' EN LAS AFECCIONES HEPATICAS ESTUDIADAS

Resultados Afecciones	Positivo				Falso-negativo			
	45'		I 20/5		45'		I 20/5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hepatitis en curación n = 48	7	(14,5%)	45	(93,7%)	41	(84,5%)	3	(6,25%)
Esteatosis n = 40	9	(22,5%)	37	(92,5%)	31	(92,5%)	3	(7,5%)
HCP n = 30	9	(30%)	30	(100%)	21	(70%)	0	
HCA n = 42	33	(78,61%)	42	(100%)	9	(21,4%)	0	
CH n = 33	23	(69,6%)	33	(100%)	10	(30,3%)	0	

DISCUSION

Considerando los notables avances en métodos enzimáticos e histoquímicos alcanzado en los últimos años, es notable que la BSF introducida por *White y Rosenthal* en 1925, continúe utilizándose como método diagnóstico en las hepatopatías.

Tanto en este trabajo que comprende el estudio de 293 sujetos, como en uno anterior que realizamos casi con 80 pacientes, no hemos encontrado las reacciones desagradables, incluso fatales, informadas por otros autores¹⁵ al utilizar BSF.

Los resultados obtenidos con el índice 20/5 minutos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre todas las afecciones estudiadas, excepto entre la esteatosis y la HCP. Ello, creemos, se debe a que en ambas, el grado de disfunción hepática puede ser similar. Los promedios de edades, excepto en los casos de cirrosis hepática fueron similares en los distintos grupos estudiados. Tuvimos en cuenta este dato, pues se ha informado que la retención de la BSF a los 45 minutos puede aumentar con la edad. No tuvimos en cuenta el sexo de los pacientes, ya que este factor no influye en los resultados, pues la dosis suministrada del colorante depende del peso corporal del sujeto. De gran interés resultan las diferencias encontradas entre las hepatitis crónicas persistentes y agresivas, y las cirrosis, lo que permitiría, desde el punto de vista práctico, evaluar el grado de lesión hepática en aquellos pacientes en quienes el estudio hístico del hígado no pudiera realizarse o bien los resultados del mismo no fueran concluyentes. Ello se hace más ostensible en las hepatitis crónicas activas, ya que en algunos pacientes con esta entidad, con un notable grado de disfunción hepática, se pueden obtener resultados similares a los hallados en enfermos con cirrosis mediante la prueba habitual de 45'.

Utilizando el método de aclaramiento referido en la introducción, habíamos encontrado¹⁰ diferencias significativas entre HCP, y la HCA, pero como ya dijimos, este método resulta muy complejo y molesto para el paciente.

Al comparar los resultados del índice con la concentración de la BSF a los 45 minutos, observamos que en 45 de los 48 pacientes con hepatitis en curación, el índice no fue normal, lo que evidencia, a nuestro entender, cierto grado de trastorno funcional del hepatocisto o una lesión residual del mismo. Si en estos casos sólo evaluáramos los resultados a los 45 minutos, consideraríamos a estos pacientes como aparentemente curados de su afección hepática, por lo que el índice nos parece de especial interés en la evolución clinicohumoral de estos pacientes.

En la esteatosis hepática, que sabemos pueden obtener resultados muy patológicos a los 45' en algunos casos y resultados negativos en otros, obtuvimos un índice con cifras anormales en el 92% de los pacientes; mientras que la retención a los 45 minutos sólo fue positiva en el 22% de los pacientes. Estos resultados son más sensibles que los

informados recientemente con métodos mucho más complejos, utilizando el verde de indocianina.⁹

En nuestro estudio llama la atención que en el 100% de los casos de hepatitis crónica persistente y activa, así como en las cirrosis, el índice mostró resultados patológicos; en tanto que los valores a los 45 minutos mostraron falsos resultados negativos en el 70% de las persistentes; el 21% de las activas; y el 30% de las cirrosis. En esta última afección, hemos visto, y se ha informado por otros autores que pueden encontrarse valores normales de BSF a los 45'.

Mendelhall encontró estos falsos negativos en 6 pacientes cirróticos, lo que atribuyó a la expansión del volumen plasmático, y consideró que si se hubiera escogido un tiempo cronológico anterior, se habrían encontrado resultados anormales en dichos pacientes, puesto que en esta afección la velocidad de eliminación en el plasma del colorante está alterada.

En un seminario celebrado recientemente sobre métodos diagnósticos en afecciones hepatobiliares se planteó que ningún método posee el 100% de eficacia diagnóstica, y que estas pruebas deben poseer sensibilidad y especificidad.¹⁸

De acuerdo con nuestros resultados, consideramos que el índice 20/5 minutos constituye un método muy sensible, que permite evaluar con mayor precisión la alteración funcional del hepatocisto e intuir el tipo de afección hepática. Por otra parte, es un método sencillo, de fácil realización, que sólo requiere dos extracciones de sangre al paciente sin implicar complejos cálculos matemáticos y, además, es aplicable en todos los niveles de organización de salud pública en nuestro país, por lo que sugerimos su aplicación para el mejor diagnóstico de las afecciones hepáticas.

Reconocimiento

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la doctora Aida Cisneros del Instituto de Neurología, quien amablemente nos brindó la asesoría estadística en este trabajo.

SUMMARY

Sotto Escobar, A. *Clearance index for sullobromophthalein: new method of hepatic functionalism.* Rev Cub Med 22: 5, 1983.

An attempt has been made to establish a clearance index for sulfobromophthalein (SBP) by the hepatocyte, computing quotient of concentrations in blood of such substance at 20 and 5 minutes postinjection, as well as comparing these results with the current concentration method at 45 minutes. It was practiced to a total of 293 individuals, 100 of them (without hepatic affection) were taken as comparison or control group in order to estimate normal values for this index. The rest, 193, were patients with different hepatopathies (hepatitis under cure; steatosis; active and persistent chronic hepatitis; and hepatic cirrhosis). The 20/5' index showed a mean of $0,18 \pm 0,04$ in control individuals, which was significantly smaller ($p < 0,01$) than the mean for subgroups of cant differences among the media for this index were found of hepatopathies (persistent (0,32) and aggressive (0,45) chronic hepatitis, cirrhosis (0,55); and hepatitis under cure (0,28)). No differences were found

between the group of patients with steatosis and the group with persistent chronic hepatitis. When comparing results of SBP at 45' and 20/5' index, it was demonstrated the latter has higher sensitiveness as diagnosis test for the affections studied. Because of its simplicity, no requiring complex mathematical calculations, neither involving multiple blood extractions required by other methods, its application as diagnosis method for hepatic affections is recommended.

RÉSUMÉ

Sotto Escobar, A. *Indice d'épuration de la bromosulfophénolphtaléine. Une nouvelle méthode de fonctionnalisme hépatique.* Rev Cub Med 22: 5, 1983.

L'auteur a tenté d'établir un indice d'épuration de la bromsulphaléine (BSF) par l'hépatocyste, à partir du calcul du quotient des taux sanguins de cette substance 5 et 20 minutes après son injection, et par comparaison de ces résultats avec la méthode habituelle de concentration à 45 minutes. Cette méthode a été appliquée sur un total de 293 sujets, dont 100 sans affection hépatique, qui ont été pris comme groupe de comparaison ou de contrôle pour estimer les valeurs normales de cet indice. Le reste (193 sujets) étaient des patients porteurs de différentes hépatopathies (hépatite en voie de guérison; stéatose; hépatite chronique persistante et active; et cirrhose hépatique). L'indice 20/5' a montré une moyenne de $0,18 \pm 0,04$ chez les sujets témoins, ce qui a été significativement inférieur ($p < 0,01$) à la moyenne des sous-groupes de patients. Il a été aussi trouvé de différences significatives entre les moyennes de cet indice dans les différents groupes d'hépatopathies: hépatite chronique persistante (0,32) et agressive (0,45); cirrhose (0,55); et hépatite en voie de guérison (0,28). On n'a pas trouvé de différences entre le groupe de patients avec stéatose et hépatite chronique persistante. La comparaison des résultats de la BSF à 45' et de l'indice 20/5' a montré que ce dernier a une sensibilité plus élevée en tant qu'épreuve diagnostique dans les affections étudiées. Etant donné sa simplicité, qui ne comporte pas la réalisation de calculs mathématiques complexes et qui n'implique pas les prélèvements multiples de sang que d'autres méthodes imposent, l'on recommande son utilisation en tant que méthode diagnostique dans les affections hépatiques.

BIBLIOGRAFIA

1. *Sherlock, S.*: Diseases of the liver and biliary system 20-21 5ta. edición. Edit Blackwell. Londres, 1978.
2. *Javitt, N.*: Aspectos clínicos y experimentales de la bromosulfofenoltaleína y compuestos afines. En Poffer y Schaffner. Progresos en patología hepática. Vol III 107, Edit Científico-médica. Barcelona, 1972.
3. *Caroli, J. y col.*: Pentes d'élimination de la BSP après injection unique. Leur valeur diagnostique dans les maladies hepatobiliaires Sem des Hop. Paris 32: 1013, 1956.
4. *Passini, P.*: Sur une methode d'exploration hepato-biliaire simple a moyen de la BSP. Rev Int Hepat 17: 449, 1967.
5. *Tubis, M. y col.*: The preparation and use of I 131 labeled sulfobromptalein in liver function testing. J Nucl Med 2: 282, 1961.
6. *Adams, R. H. y col.*: Measurements of hepatic storage and of maximal biliary transport of sulfobromphtalein sodium in man. Comparison of values obtained with two and three infusion rates. Gastroenterology 51: 373, 1966.
7. *O'Maille, E. R. y col.*: Factors determining the maximal excretion rate of organic anion secretion by the liver and further evidence on the hepatic side of action of the hormone excretion. J Physiol 186: 424, 1966.
8. *Sherlock, S.*: *H. Popper*: Diseases of the liver and biliary tract Fogarty Int. Center Proceeding No. 22. Washington, 1976.
9. *Brody, D.; L. Laechter*: Pruebas de depuración hepática. Clin Med Norteamérica 3: 619, 1979.

10. *Schmidt, E. W.*: Diagnóstico funcional de las hepatopatías. En: Demling Gastroenterología Clínica. Edit Toray. Barcelona, 1975.
11. *Escartin, P. y col.*: Aclaramiento de antipirina y enzimas microsomales. Rev Esp Enf Ap Dig 57: 539, 1980.
12. *Tormo, C. y col.*: Aclaramiento sanguíneo de la galactosa. Su interés clínico. Rev Esp Enf Ap Dig 57: 291, 1980.
13. *Nordyke, R. A.; W. H. Bland*: Blood disappearance of radioactive rose-bengal. Rapid simple test of the liver function. JAMA 1970: 1159, 1959.
14. *Nordyke, R.*: Metabolic and physiologic aspects of I 131 rose-bengal in studying liver function. Seminars in Nuclear Medicine 2: 157, 1972.
15. *Cooksley, W.*: Anaphylaxis to bromosulfalein. Med J Austr 2: 257, 1971.
16. *Soffo, A. y col.*: Aclaramiento hepático de la bromosulfaleína. Fundamentos de la prueba y resultados obtenidos en diversas hepatopatías. Rev Cub Med 13: 45, 1974.
17. *Mendenhall, C.; C. Leevy*: False normal BSP test. Engl J Med 264: 431, 1961.
18. *Workshop*. Diagnostic techniques in hepatobiliary disease. Gastroenterology 75: 1175, 1978.

Recibido: 30 de marzo de 1982.
Aprobado: 25 de mayo de 1982.

Dr. *Arcadio Sotto Escobar*
21 No. 104 Apto. 1
entre L y M.
Vedado, Ciudad de La Habana (4)