

INSTITUTO NACIONAL DE CASTROENTEROLOGIA

Aclaramiento hepático de la bromosulfaleína. Fundamentos de la prueba y resultados obtenidos en diversas hepatopatías

Por los Dres.:

ARCADIO SOTTO ESCOBAR,¹² ROSA BEHAR HASDAY* y la compañera BELÉN MIGUEL^{*s*}

Sotto Escobar. A. et al. *Aclaramiento hepático de la bromosulfaleína. Fundamentos de la prueba y resultados obtenidos en diversas hepatopatías.* Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

Se hace una breve revisión del fundamento y aplicación de la prueba de aclaramiento hepático de la BSF. Se señala su utilidad diagnóstica en pacientes ictericos. Se presentan los resultados obtenidos en 74 pacientes con diversas hepatopatías, casi todos con otero en el momento de la prueba. Los valores de P1, se encontraron más alterados en las hepatitis crónicas agresivas y cirrosis. Se señala que el valor de P1, se encontró mucho más patológico en las hepatitis crónicas agresivas que en las persistentes, lo que es de valor en el diagnóstico diferencial entre dos entidades. La pendiente P2 mostró sus mayores alteraciones en las colestasis extrahepáticas, señalándose su valor en el diagnóstico diferencial de las colestasis intrahepáticas. Se reporta una cura paradójica, similar a la de los señalados como patognomónicos del Dubin Johnson, en un caso portador de una colestasis benigna recurrente.

INTRODUCCION

Diversas sustancias colorantes han sido empleadas para el estudio de la función hepática, entre ellas la bromosulfaleína (BSF), el verde de indocianina y el rosa de bengala. En la práctica clínica la más utilizada ha sido la BSF, dada su economía y sus facilidades de manejo y determinación.

El método clásico de depuración sanguínea de la BSF, con determinación de su concentración a los 45 minutos de inyectada, tiene un interés limitado, ya que no permite precisar la etiología de la alteración funcional y carece de utilidad en los casos de ictericia.

Los estudios realizados hace varios años, por *Caretí*, *Nys* y *Alliet*, permitieron introducir una nueva técnica de exploración funcional utilizando este colorante con determinaciones sucesivas

hasta las dos horas, creando así la llamada *prueba de aclaramiento (clearance) hepáticos de la BSF.*

Dicho método ha sido utilizado fundamentalmente por autores europeos y aporta, según ellos datos diagnósticos más precisos, permitiendo distinguir en la mayoría de los casos los ícteros obstructivos de los hepatocelulares.

Concepto de aclaramiento hepático

El concepto de aclaramiento, se dio a conocer por primera vez en 1928 por *Moler*, *McIntosh* y *VanSlyke* al estudiar la excreción renal de la urea.

Según el criterio de *Hamrwer* y *Smith* la definición de aclaramiento (*clearance*) de cualquier sustancia es: el volumen virtual de plasma de esta misma sustancia depurado en un minuto. El aclaramiento es por tanto, la cantidad de plasma en una unidad de tiempo.

¹² Especialista de 1er. grado de gastroenterología. Instituto de Gastroenterología.

En 1948, *Letvis* adopta el concepto de clearance para el estudio de la función depuradora del hígado por la BSF.-

Las técnicas y medidas para un aclaramiento hepático son diferentes de las utilizadas en nefrología. En efecto, el riñón tiene una posición anatómica privilegiada para la medida de su aclaramiento, puesto que se puede apreciar a cada instante la cantidad de sustancia excretada. En cambio, si el órgano depurador es el hígado, no es posible conocer la cantidad de sustancia depurada, ya que ésta es retenida o metabolizada en dicho órgano, o bien excretada por las vías biliares.

Esta dificultad puede superarse mediante dos métodos:

1. Utilizar una perfusión intravenosa controlada y prolongada de la sustancia a estudiar, con la finalidad de mantener un nivel constante en el plasma; este método no es aplicable en clínica por lo engorrosa que resulta la técnica en su realización.²
2. Análisis de la velocidad de desaparición sanguínea después de una inyección endovenosa única. De esta forma, el decrecimiento de la concentración sanguínea de la sustancia introducida en el torrente circulatorio se efectúa siguiendo una ley exponencial,^{3,4} es decir, que a medida que aumenta el tiempo, va disminuyendo la concentración sanguínea de la sustancia inyectada.

Esta puede expresarse en la siguiente fórmula:

$$C_t = C_o \cdot e^{-pt}$$

En la cual:

C_t = concentración teórica de la sustancia en el tiempo t .

C_o = concentración teórica en el tiempo 0. e = base de los logaritmos neperianos. t = el tiempo.

p = una constante con signo negativo, puesto que se trata de un decrecimiento. Esta constante es el clearance fraccionado.³

Gráficamente (Fig. 1) la ecuación se traduce por una curva al trasladar a las abscisas los tiempos en minutos y a las ordenadas las concentraciones sanguíneas.

Si colocamos los tiempos en las abscisas, y en las ordenadas, no las concentraciones, sino los logaritmos de las concentraciones (Fig. 2), el decrecimiento se efectúa siguiendo una recta cuya pendiente no es otra que la constante p .

$$p = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{T_2 - T_1}$$

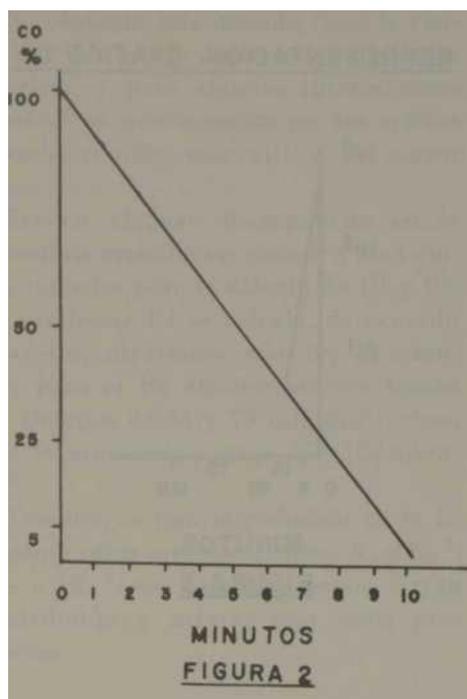
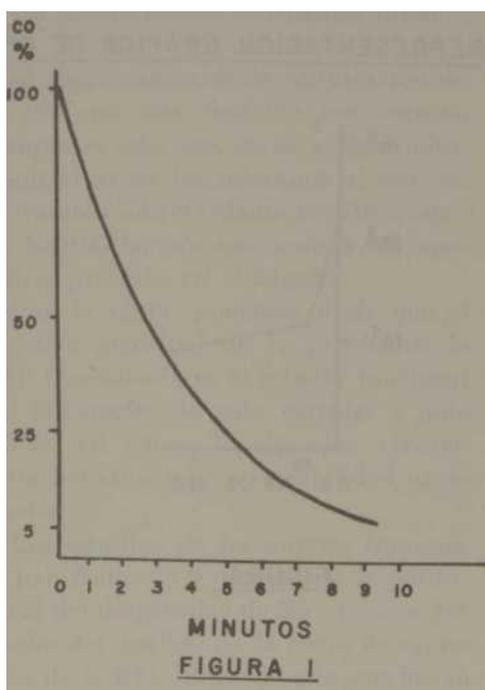
Donde C_1 = concentración en el tiempo T_1 y C_2 concentración en el tiempo T_2 .

Aclaramiento hepático de la BSF

La BSF es una ftaleína halogenada (fenoltetrabromosulfaleína) que tiene la particularidad de ser eliminada del torrente circulatorio casi exclusivamente por el hígado, el cual la excreta al intestino por la bilis.

La BSF inyectada por vía endovenosa se une rápidamente a las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina.

Las células hepáticas por un mecanismo hoy en día conocido, (proteínas Y y Z) captan selectivamente los colorantes y los separan de la albúmina. La BSF atraviesa de esta forma las microvellosi-



dades del polo sinusoidal del hepatocito, y ya en el interior de la célula hepática es conjugada parcialmente con la cisteína-glicina y el ácido glutámico.

Las dos fracciones libres y conjugadas son transportadas al polo biliar, llegando en 10 a 15 segundos al intestino y se eliminan en las materias fecales. Como se ve, la excreción de la BSF reproduce el mecanismo análogo al empleado para la bilirrubina, aunque la conjugación se efectúa con otras sustancias. El hígado normal elimina entre 80 a 90% de la BSF, el resto es fijado por diversos tejidos, sobre todo el muscular. No existe prácticamente absorción intestinal de la BSF inyectable.

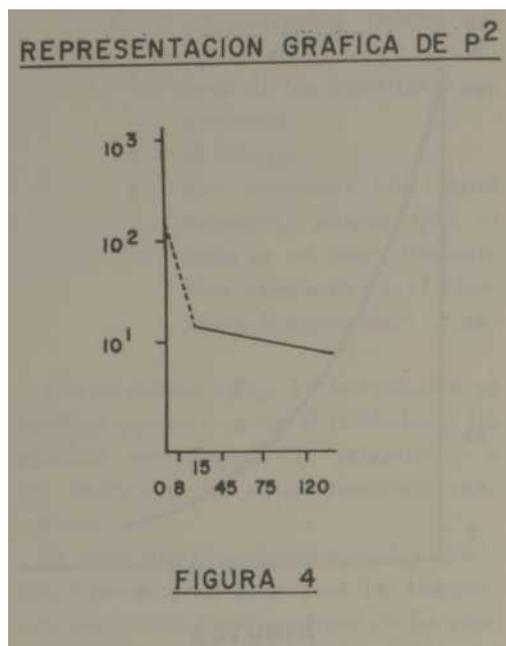
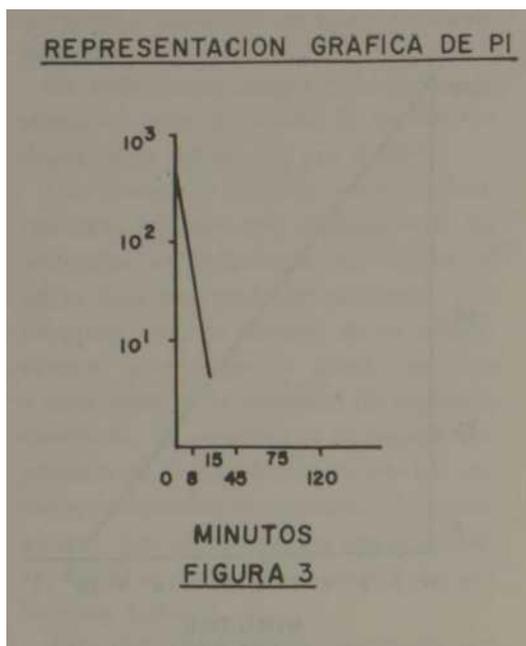
Se entiende por aclaramiento hepático de la BSF, el porcentaje del volumen total de plasma que el hígado puede depurar de la BSF en la unidad de tiempo, generalmente 1 minuto. Así, si el resultado del aclaramiento hepático de la BSF es de 15, queremos decir que el 15% del volumen

plasmático total ha sido depurado en un minuto. A partir de los trabajos de *Fauvert, Nys, Carolí, Toulet* y otros, se ha demostrado que la depuración plasmática de la BSF sigue un decrecimiento exponencial.

Como dijimos anteriormente, esta ley exponencial puede producirse en una gráfica (ver fig. 2) de coordenadas semilogarítmicas, donde obtendremos una recta.

En las abscisas se toman los tiempos en minutos v en las ordenadas los loga-

ritmos de la concentración. La pendiente, es decir, la tangente del ángulo que forma la recta obtenida con el eje de las ordenadas, está expresada por el valor de p que al corresponder a la primera recta, se denomina P_1 , (Fig. 3). Este valor indica el ángulo que forma dicha recta con el eje de las ordenadas; dicho en otras palabras, está expresando la calidad depuradora del hígado en los primeros momentos de la prueba, y será



tanto menor (ángulo menor agudo), cuanto más deficiente es la depuración; y tanto mayor (ángulo más agudo), cuanto mejor es el funcionamiento hepático.

En caso de retención del colorante, y prolongando la prueba más allá de los 45 minutos, podemos apreciar una inflexión de la primera recta con la formación de una segunda; y que de acuerdo con el ángulo que forman las dos rectas entre sí, obtendremos una nueva pendiente P2 (Fig. 4), fenómeno de la saturación o de la quebradura de Carolí- Nys, la cual permite detectar una alteración patológica en la esfera hepatobiliar, es decir, su sola presencia, independientemente del valor del P1, ya indica patología hepática.

Los cálculos de P1 y de P2, se realizan respectivamente, según las siguientes fórmulas:

$$P1 = \frac{\ln C_i - \ln C_j}{t_2 - t_1}$$

$$P2 = \frac{\ln C_3 - \ln C_4}{t_3 - t_2}$$

En las cuales:

ln = logaritmos neperianos.

C₁ C₂ C₃ C₄ = concentraciones en los tiempos t₁ t₂ t₃ t₄.

Fundamentos de la prueba

Como ya dijimos, la excreción de la BSF por el hígado reproduce los mecanismos de la metabolización de la bilirrubina, y en este metabolismo hepático de la BSF pueden distinguirse varios estadios como son:

1. Acumulación hepática —
Captación celular
—Transporte intracelular
2. Metabolización intrahepatocitaria
3. Excreción hepatocitaria —
Transporte intracelular —
Excreción celular

1. Eliminación canalicular biliar

El lugar exacto de la conjugación de la BSF no está limitado con certeza, aunque se sabe que no es a nivel mitocondrial ni en los microsomas, sino en la fracción sobrenadante hepática, siendo catalizadas por una enzima no específica, presente en el hígado¹¹.

Por lo tanto, podemos decir que el objetivo principal de la prueba de la BSF fraccionada es el estudio funcional del hepatocito de polo vascular a polo biliar, así como la situación circulatoria hepática y la permeabilidad canalicular'.

Los estudios de los autores franceses se han dedicado a determinar la posibilidad del diagnóstico de las ictericias por medio del análisis de la curva de excreción de la BSF, llegando a la conclusión de que P1 refleja el período de acumulación y metabolización hepatocitaria; y P2 representaría el estadio de eliminación biliar, tanto hepatocitaria como canalicular¹⁶.

Desde el punto de vista diagnóstico, la pendiente P2 parece aportar datos más interesantes tales como: en la obstrucción biliar, cuando "P" tiende hacia el horizontal y, queda inferior a 0,01; y en la hepatitis o cirrosis, cuando P2 se vaya menos perturbado y es superior a 0,0014.

El P1 se encuentra más alterado en las lesiones hepatocelulares, y el P2 está más alterado; es decir, está más horizontal cuanto más patología hepatocelular existe.

Ambas pendientes van lógicamente a influirse mutuamente, ya que por ejemplo: el valor de P1 puede estar alterado secundariamente, si existe un P2 patológico ya que en estos casos de fenómenos de saturación o de competición pueden modificar el P1, independientemente de toda afección hepática propia.

No obstante, este método tiene la ventaja de que puede utilizarse en pacientes ictericos, y para algunos autores como TOMÍCI,[®] es precisamente en los icteros cuando resulta más útil y de mayor valor.

Existen algunas discrepancias en la literatura revisada en cuanto a los tiempos tomados para el cálculo de P1 y P2. La pendiente P1 se calcula, de acuerdo a las concentraciones, a los 8 y 15 minutos; para el P2 algunos autores toman los tiempos de 45 y 75 minutos⁷; otros, 45 y 90 minutos¹; y otros, 75 y 120 minutos⁸.

También se han introducido en la literatura otros controles, como: K1 y K2⁸, IR1 e IR2⁸, etc. que no creemos hayan contribuido a aclarar más estos problemas.

MATERIAL Y METODO

Se realizó el aclaramiento hepático de la BSF en un total de 74 pacientes con diversas afecciones hepáticas, tales como: hepatitis aguda: 15; hepatitis crónica persistente: 12; hepatitis crónica agresiva: 13; cirrosis hepática: 9; enfermedad de Gilbert: 3; colestasis intrahepática: 3; y colestasis extrahepática:

1. El diagnóstico exacto de estos casos fue confirmado mediante laparoscopia y biopsia hepática, y en las colestasis extrahepáticas, mediante intervenciones quirúrgicas. En unos pacientes en que no se comprobó patología hepática, también se realizó la prueba, tomándose como controles.

Se inyectó la BSF en ayunas a la dosis de 2,5 mg X kg de peso tomándose las muestras a los 8, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos. Se preparan las muestras y se leen inmediatamente en el Spekel con una longitud de onda de 580, restándole la concentración del blanco a cada muestra y expresando el resultado en % de bromo

retenido. Para su expresión gráfica se llevan los valores a un papel semilogarítmico. Para el cálculo de P1 se tomarán las concentraciones de 8 y 15 minutos y para el P2 las de 45 y 75 minutos.

RESULTADOS

En los cuadros 1 y 11 pueden apreciarse los resultados obtenidos en los valores de P1 y P2 en distintas afecciones y hepatopatías crónicas.

En los casos normales, tomados como control, no se obtuvo P2, y el promedio de P1, fue de 0,16, es decir, 16%, lo cual coincide con los resultados de otros autores que encuentran valores que oscilan entre 14 y 18%.

En los pacientes con enfermedad de Gilbert, hepatitis agudas y crónicas persistentes, encontramos iguales promedios en el valor de P1, sin embargo, el P2 era mucho más patológico en las crónicas persistentes», lo cual evidencia un mayor trastorno de la función hepática en las mismas.

En los 4 pacientes afectados de esteatosis hepática no hubo diferencias significativas (P1 = 13%), siendo los valores intermedios entre los normales y las hepatitis.

En las hepatitis crónicas agresivas (13 casos) sí puede apreciarse una notable diferencia con las persistentes, siendo el P1 mucho más patológico (0,068), aproximándose a los valores obtenidos en los casos de cirrosis (0,059).

Por último, en las colestasis intra y extrahepáticas, los valores obtenidos son también diferentes. El P1 fue más patológico en los casos de colestasis intrahepática 10,0441. En las figuras 5 y 6 pueden apreciarse los resultados de esta prueba en un caso de colestasis intrahepática y uno de colestasis extrahepática; obsérvese que el ángulo de P1, es mucho

más obtuso en las intrahepáticas y más agudo en las extrahepáticas, evidenciando un mejor funcionalismo del hepatocito y un mayor trastorno en la excreción. Las diferencias de los valores de P2 en estas dos patologías son significativas: 0,05 para la intrahepática y 0,006 para la extrahepática.

COMENTARIOS

Como vemos en los resultados obtenidos de nuestros casos, creemos que esta prueba de aclaramiento hepático tiene valor en el diagnóstico diferencial de varios tipos de hepatopatías. Debemos aclarar que la mayor parte de los pacientes en que se realizó eran portadores de un íctero, en los cuales, la simple determinación de la concentración del colorante, a los 45 minutos no tiene valor.

Las diferencias significativas observadas entre las hepatitis crónicas persistentes y agresivas, hacen que esta prueba sea un recurso de valor en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades.

En las colestasis intra y extrahepáticas, también los resultados obtenidos permiten establecer una diferencia entre estas dos patologías; en las colestasis intrahepáticas hemos encontrado mayores alteraciones en el P1, mientras que en las colestasis extrahepáticas, el P2 aumentado, mucho más patológico.

Está reportado que esta prueba es de gran importancia en el diagnóstico de la enfermedad de Dubin-Johnson, en la que el trastorno de la excreción da lugar a un ascenso del colorante en sangre después de los 45 minutos, que origina un P2 paradójico considerado patognomónico de esta afección⁰.

En uno de nuestros casos, portador de una colestasis recurrente benigna, el cual ya ha sido reportado¹⁰, se repitió la prueba en la etapa anictérica de su evolución, encontrándonos que a los 45 minutos, la excreción es normal, tiene

Un ascenso a los 75 minutos hasta 39,6%, para luego descender a niveles normales, dando un I 2 paradójico, idéntico a lo que ocurre en el Dubin-Johnson (Fig. 7)

Si bien es cierto que esta prueba es de valor en el diagnóstico diferencial de

las ictericias, la complejidad de la misma, que requiere inclusive cálculos matemáticos, no hace aconsejable incluirla como prueba de rutina, sino realizarla en aquellos casos en que otros medios más sencillos no aclaran el diagnóstico, o cuando se desea un estudio evolutivo de determinada hepatopatía.

CUADRO I
VALORES DE P1 Y P2 EN DISTINTAS AFECCIONES

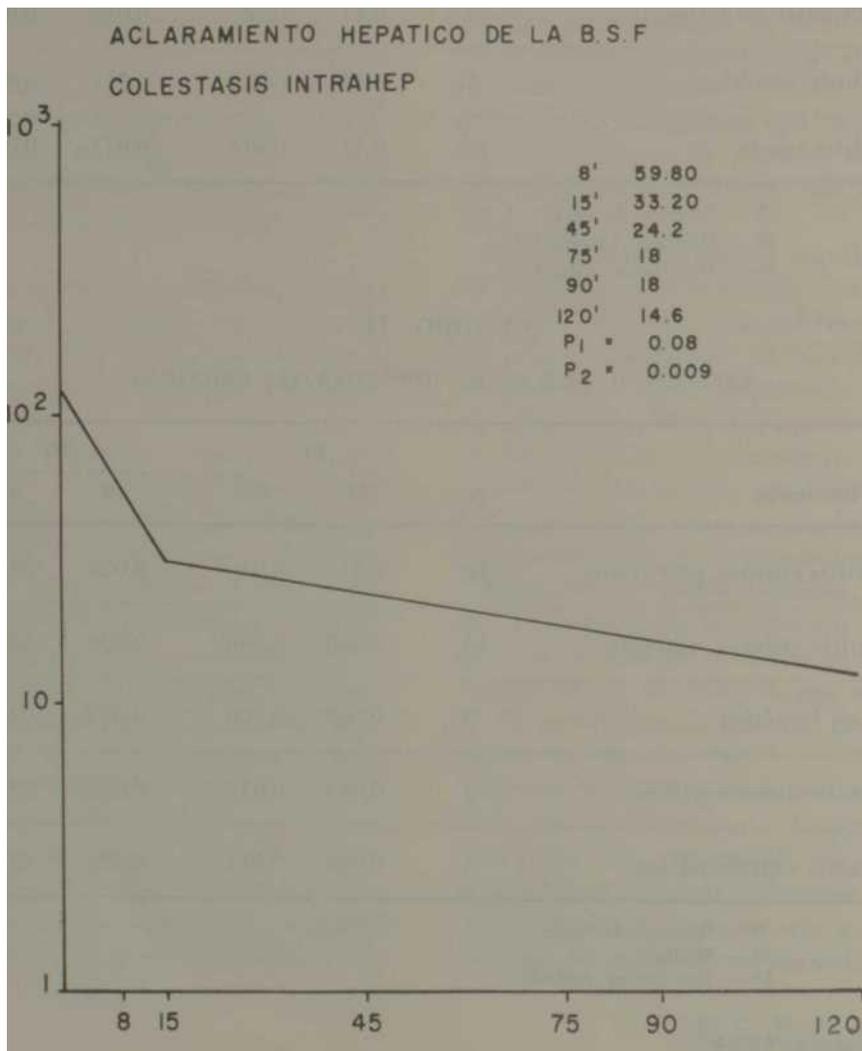
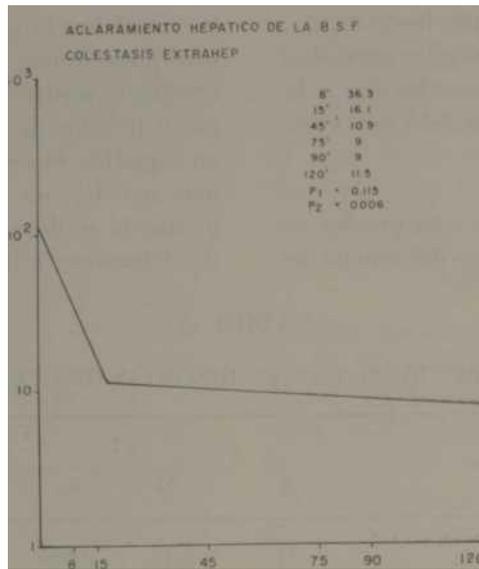
Patologías	N	P1		P2	
		M	Ds	M	Ds
Normales	11	0,16	0,006	—	—
Enfermedad de Gilbert	3	0,11	0,08	0,018	0,0027
Esteatosis hepática	4	0,13	0,027	0,017	0,004
Hepatitis aguda	16	0,11	0,016	0,0116	0,0037

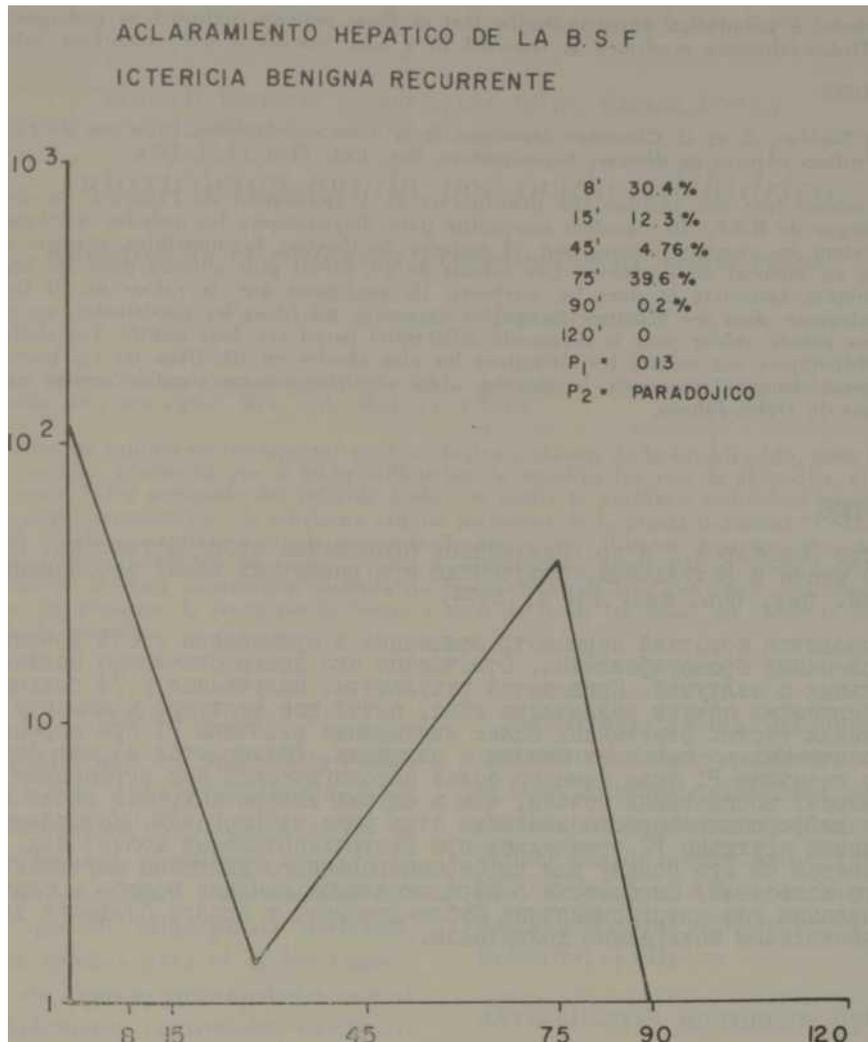
N — Número de casos
M — Mediana (promedio)
Ds — Desviación estándar

CUADRO II
VALORES DE P1 Y P2 EN HEPATOPATIAS CRONICAS

Patologías	N	P1		P2	
		M	Ds	M	Ds
Hepatitis crónica persistente	12	0,11	0,01	0,024	0,0063
Hepatitis crónica agresiva	13	0,068	0,006	0,026	0,0366
Cirrosis hepática	9	0,059	0,006	0,015	0,0015
Colestasis intrahepática	3	0,044	0,015	0,053	0,001
Colestasis extrahepática	3	0,094	0,011	0,006	0,007

N — Número de casos
M — Media
Ds — Desviación estándar





Reconocimiento:

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los compañeros: licenciada *Carmen H. Díaz*, Dr. *A.*

González Griego y técnicos *Manuel Manresa* y *Acacio Trujillo* por la colaboración que los han brindado en la realización de este trabajo.

SUMMARY

Sotto Escobar, A. et al. *Bromsulphthalein hepatic clearing. Principles of the test and results obtained in the course of different hepatopathies.* Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

A brief review of the principles and application of the B.S.F. hepatic clearing test is performed. Its diagnostic usefulness for icteric patients is pointed out. The results obtained in seventy four patients presenting different hepatopathies, the majority of whom had icterus during the test are represented. The values were not altered in chronic aggressive hepatitis and cirrhosis. It is pointed out that the P₁ value was much more pathological in chronic aggressive hepatitis than in the persistent ones, which is valuable for establishing the differential diagnosis between these two entities. The P₂ gradient showed its greatest alterations in extrahepatic colestasis, its value being pointed out in the differential diagnosis of intrahepatic colestasis. A paradoxical cure similar to that of those patients indicated as pathognomic of the Dubin-Johnson's syndrome is reported in a case bearing a mild recurrent colestasis.

RESUME

Sollo Escobar, A. et al. *Clearance hépatique de la bromosulphaléine. Principes de l'épreuve et résultats obtenus en diverses hépatopathies.* Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

Les auteurs font une révision des principes et de l'application de l'épreuve de clearance hépatique de B.S.F. Ils signalent son utilité pour diagnostiquer les malades ictériques. Ils présentent les résultats obtenus sur 74 malades de diverses hépatopathies, presque tous à ictère au moment de l'épreuve. Les valeurs de Pl, furent plus altérées dans les hépatites chroniques agressives et dans les cirrloses. Ils soulignent que la valeur de l*1 fut plus pathologique dans les hépatites chroniques agressives que dans les persistentes, ce qui est d'une grande valeur pour le diagnostic différentiel parmi ces deux entités. Les cholestases extrahépatiques ont montré les altérations les plus élevées en l'2. Dans un cas porteur de cholestase bénigne récurrente, la guérison a été similaire aux cas signalés comme pathologiques du Dubin-Johnson.

PE3KME

Cotto 3cKO<5ap A., h jip. ne^eHO^Hoe npoflcHeiuie ópoMcy^Ta^eiiHa. OCHOBa- HHe TecTa a pe3yJibara, noJiyqeHHHe npn pa3JHMHHx Biquax 3atiojieBaHHH ne- **HeHH.** Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

npOBOHTCfl KOOTKHñ nepeCMOTp OCHOBaHHH H IipHMSHeHHH TeCTa ne^eHO^HO^O nnoHCHemiH <3poMcyji\$TajieMHa. OTMenaeTcn ero juiarHocTmecKafI no;IB3a žuih tjojbHHx c xejiTyxoc ÓpiiBOflaTCH pe3yJibTaThi, noji'jeHHie y 74 óojibhx 3a- dojieBaHiiMH ne^eHH pa3JimHoro Bima, noHTH Bce **stejiTyxoi k MOMeHTy npw- MeHBHii TecTa. OTMeTumcB óojiee n3MeHime BejiEmiHu Pl npn arpecciiBHHX xpoHmecKHx BOcnajieHaHx necean h impo3ax. yKa3hBaETCH Ha tot \$aKT,** hto **Bejuraa Pl dujia** HaMHoro ÓOjiee naTOJionqecKOñ **npja arpecciiBHHX xno-** HmecKHx BOcnajieHHHx neneHH, hbm b cJiyuae BO3BpaTHix, hto imeeT nojiB3y juih pmiepeHiiHpoBaHHoro fliaarH03a stkx flByx 3adojieBaHini. **HaiioJiime** m- MeHeHMH KpyTH3HH P2 OTMeTiiieeb iipn 3KCTparenaTa^BHHx **xo,,iecTa3ax.** yica- 3HBaeTCH Ha **ero nojiB3y** jiyin jp^epeHEUipoBaHHoro **fliaarH03a BHyTpneHeHO^-** Horo **xojiecTa3a. CoómaeTCH o napajiOKcajiBHOM jieHeHHH noBOdHOM c-ojniaHM, yKa3aHHHM KaK naToRHOMOHiriHHe JyóiiH- JisocoHa, y oJworo óojiBHoro soSpo-** KaHeeTBeHHHM BO3BpaTHHM X0JieCTa3OM.

BIBLIOGRAFIA

1. —Caroli, J.; Nys, A. y Allist, F. Póntes d'eliminación de la BSP apres inyección única. Leur valeur diagnostique dans les maladies hepatobiliaire. Sem. des Hop. Paris 32: 1013, 1956.
2. —McCrojj, J. C. Las pruebas de depuración hepática. Rev. Clin. Esp. 34: 375-391, 1971.
3. —Rodés, J. El clearance hepático de la BSP. Medicina Clínica 51: 150, No. 1, 1958.
- 4.—Pepper, H.; Schaffner, M. El hígado, su estructura y su función. Extracción hepática de la BSP. 179. Edit. Negger, Barcelona, España, 1962.
2. —Benages Martínez, A. y cois. La BSP en el diagnóstico de las hepatopatías crónicas difusas anictéricas. Rev. Esp. de Enf. del Aparato Digestivo, 28: 4, 473, abril 1969. 1969.
- 6.—Toulet, J. M. M.; Albet, G. L'épreuve de l'épuration sanguine de la BSP. Archives Françoises des maladies de l'appareil Di- gestif. 55: 11, 999, 1966.
- 1- —Passini, P. Sur mie méthode d'exploration hepato biliaire simple au moyen de la BSP. Rev. Int. Hepat. 17: 5, 449, 1967.
8. —Barbarino, F.; Nicoara, A. Le valeur comparative du rapport of Z 120' et 45' et du coeficient d'épuration. Rev. Int. Hepat. 2: 185, 1964.
9. —Rodes, J.; Zubizarreta, A. Bruguera, M. Metabolismo de la BSP en la enfermedad de Dubin-Johnson. Rev. Clin. Esp. Tomo. 115 No. 2, 125, 1969.
- 10- —Llanie, R. y Sotto, A. Colestasis recurrente benigna. Reporte del primer caso en nuestro país. Rev. Cub. Med. (En imprenta).