

25. MINOT, F.—Arch. Biol. Chem., 20, 394, 1949.
 26. MORGULLES y RICHARD.—Endocrinology, 27, 3, 1920, ref. n.º 2, T. III.
 27. NEVIN.—Brain, 57, 239, 254, 1934.
 28. OLIVÉ BARDOSA.—Rev. Clin. Esp., 15-II-1945.
 29. ORR y MINOT.—Arch. Neurol. Psych., 67, 48, 1252.
 30. PERKOFF y TYLER, F.—Med. Clin. North Am., 31, 2, 1953.
 31. PI SUÑER.—Bioquímica. Ed. Paz. Montalvo, 1957.
 32. PONS, A. P.—Patología y Clínica Médicas. Tomo IV.
 33. RABOT, RAMSEY y Mc CARROLL.—Journ. Am. Med. Ass., 180, 7, 1952.
 34. RAVIN A. WARING, J.—Ann. Int. Med., 13, 7, 1940.
 35. RITTER, J. y SELLIGSON.—Am. J. Med. Sc., 233, 559, 1957.
 36. RONALD, BECKETT y NATCKY.—Arch. Neurol. Psych., 63, 164, 1942.
 37. SAUNDERS.—Endocrinology, 57, 567, 1956.
 38. SZENT-GYÖRGYI, A.—Chemistry of muscular contraction.
 39. TYLER, F.—Arch. Neurol. Psych., 63, 3, 1950.
 40. TYLER, F. y PERKOFF.—Med. Clin. North Am., 2, 175, 1951.
 41. TONNUTTI, E.—Zeitschrift für Vitaminforschung.—13, 2, 1943.
 42. VILLASANTE, J.; VIVANCO, F., y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 10, 378, 1945.
 43. VIVANCO, F.—Rev. Clin. Esp., 3, 433, 1941.
 44. WALTON y LATNER.—Arch. Neurol. Psych., 72, 3, 1954.
 45. WIGGERS, C.—Fisiología normal y patológica.
 46. ZINNEMAN-ROTSTEIN.—J. Lab. Clin. Med., 47, 407, 1956.

ORIGINALS

REALIDAD CLÍNICA DE LA "INSUFICIENCIA HEPÁTICA MENOR" Y VALOR COMPARADO DE ALGUNAS PRUEBAS FUNCIONALES EN SU DEMOSTRACIÓN OBJETIVA

C. MARINA FIO, C. JIMÉNEZ DÍAZ, GONZÁLEZ CAMPOS, C., BOSCH, J., MORENO, M. y ROMEÓ ORBEGOZO, J. M.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

Se utilizan algunas veces en los diagnósticos, en la práctica clínica, expresiones que parecen significar algo, con frecuencia satisfactorio para el enfermo y tranquilizador para el médico, que afecta haber hecho un diagnóstico cuya cómoda generalización no tiene base objetiva. Entre tales, destaca el de "insuficiencia hepática", del que principalmente en los años pasados, pero también actualmente, se abusa para explicar cuadros clínicos diversos poco definidos. Son enfermos con sintomatología muy variada, a menudo con molestias digestivas (pesadez, malestar, anorexia, estados nauseosos, fenómenos neurovasculares en la digestión, tendencia diarréica alternando con fases de estreñimiento); otras veces son síntomas generales de disreacción psíquica y somática (irritabilidad, depresión, neuralgias, jaqueca, etc.). Con frecuencia el médico tiene la convicción de que etiquetar como de insuficiencia hepática a estos enfermos carece de valor, y es no decir nada; pero hace ese diagnóstico sin creer en la existencia de algo orgánico, para no dar al enfermo la sensación de que no se estiman sus síntomas y se le considera como simplemente nervioso o aprensivo o de que no se le ha sabido diagnosticar. A través de ese diagnóstico convencional, y por medio de unas medidas terapéuticas, se espera poder influir en su psiquismo. Otras veces el médico, basado en motivos superficiales y creyendo

que el enjuiciar el caso como de "insuficiencia hepática" es en efecto un diagnóstico, impide con esta salida un estudio más a fondo que permitiría conocer la enfermedad real, si existe, o impone un tratamiento severo y prolongado a base de privaciones alimenticias arbitrarias y medicaciones más o menos complicadas. No es infrecuente que en enfermos temerosos que se autoobservan se llegue a crear una actitud preocupada frente a la alimentación, esfuerzo, trabajo, sueño, etc., que limite progresivamente su vida y afiance una triste situación reactiva. En la medicina infantil, ante el niño pálido, anoréxico o con bradifagia, nervioso o desnutrido, es donde más a menudo se abusa del epíteto y se crean esas situaciones que hacen desgraciado objeto de restricciones de todo orden a una criatura en la que quedará memoria, a veces para siempre, de una minoridad funcional e irremediable que le obligará toda su vida a "cuidarse".

Muchas veces hemos criticado, como otros muchos, esta creencia y las consecutivas resultantes. Pero nuestra actitud no puede ser la opuesta: negar a todo trance lo que puede tener un fondo de realidad que, como tal, no deba descenderse. Tan erróneo sería un criterio de ligereza hacia una como a la otra banda. Hay una serie de hechos reales que no pueden desconocerse. En primer término, en ocasiones hemos encontrado en una autopsia un hígado afecto, con caracteres histológicos de hígado graso, hepatitis con alteraciones del patrón estructural en los lobulillos y activación de los espacios porta, e incluso cirrosis, en sujetos en los que clínicamente nada había hecho pensar en el hígado. En segundo lugar, muy frecuentemente, una cirrosis ofrece un comienzo agudo, inesperado, por ejemplo, una ascitis, y es indudable que lo que vemos es solamente la conversión en ostensible de una enfermedad antigua, acaso de años, que no ha llegado antes a manifestarse. En la historia anterior pueden obtenerse síntomas borrosos, que nunca tuvieron relieve suficiente o no fueron aclarados, de diversa índole; por ejem-

plo, síntomas dispépticos, que hacen pensar en un origen digestivo de ciertas cirrosis. Una historia de enteritis-dispepsia es en nuestra experiencia muy frecuente en los cirróticos; ello ha dado base a hablar de cirrosis entérica o cirrosis Budd. Podrá quedar la duda de si la cirrosis era la causa de los síntomas intestinales o si una enteritis a través de la auto-intoxicación o la autoinfección ha podido producir la cirrosis. Algo hay que asocia el trastorno funcional del intestino y la enfermedad hepática; OLIVER PASCUAL¹ ha creado y defendido con numerosas pruebas el concepto de "hepato-gastro-enteropatía", en cuyo seno pueden brotar como accidente evolutivo una hepatitis o un ulcus duodenal. Un tercer argumento está en los casos de cirrosis que ponemos en relación con una hepatitis tenida años antes, y en esa realización de una enfermedad a través de la otra es forzoso aceptar que ha habido una época de años en los que el sujeto tenía enfermo el hígado. En los alcohólicos se puede demostrar una alteración de la función hepática transitoria (LEPEHNE²) rápidamente reversible que a la larga será definitiva cuando la cirrosis esté constituida. Cuando se rememora lo que ocurre con la cirrosis experimental de la rata por tetracloruro de carbono (CAMERON, KARUNARATNE³ y nosotros⁴), que puede remitir durante cierto tiempo al suprimir el tóxico, se comprende todavía mejor que en marcha la cirrosis alcohólica o posthepatítica, etc., el hígado pasa por una afección persistente y lenta que intermitentemente se acentúa. Los estudios del grupo de NEEFE⁵ demuestran cómo pasados años de la hepatitis ciertas pruebas pueden ser o hacerse fácilmente positivas con motivo de transgresiones o esfuerzos físicos. Por último, las biopsias hepáticas permiten demostrar la existencia de hepatitis larvadas, no diagnosticadas, de difícil objetivación clínica.

Lo anterior nos parece probatorio de que existen enfermos de hígado que caminan a una enfermedad grave o irreversible durante años y, por consiguiente, portadores de una "hepatopatía larvada". Lo que es verosímil, y ahí puede estar el nódulo del error, es que o eso no repercute en la función, y no sea legítimo hablar de "insuficiencia hepática", sino de enfermedad hepática; que no conocemos cómo puede clínicamente conocerse esa situación o que no utilicemos pruebas suficientemente sensibles o fidedignas para su puesta de manifiesto.

Clínicamente, dejando aparte los motivos superficiales e irrazonables, se plantea el supuesto de un defecto hepático, sobre todo en los casos siguientes:

1. *Por la discoloración del tegumento, que inclina a considerar al sujeto como "coleémico".* El concepto de colemia familiar fué establecido por GILBERT y cols.⁶ con una base clínica, y a la vez bioquímica, al demostrar con su método cifras elevadas de pigmentos biliares en el suero.

Posteriormente, con la introducción de la estimación cuantitativa, según v. d. BERGH, de la colema, ha podido confirmarse su realidad en un número muy limitado de casos; se trata, las más de las veces, de la "constitución hemolítica" y de la ictericia juvenil intermitente o de las seudoictericias por pigmento anormal.

Pero la mayor parte de las veces el estudio del suero no demuestra ni hipercolema ni alteración del índice amarillo del mismo. Una prueba tan objetiva y tan sencilla permite eliminar la mayor parte de esos diagnósticos de "colema" y el relacionar el cuadro clínico con una enfermedad hepática. Puede ser un color prestado a las conjuntivas por un exceso de depósito graso o en la piel por peculiaridades constitucionales o accidentales de pigmentación (hipogonadismo, carotinemia, xantosis, etc.). Es frecuente en sujetos con discoloración constitucional, morenos, bronceados, delgados y pálidos, el sufrimiento digestivo, úlcera duodenal y enteritis, y en ello puede basarse una sospecha de enfermedad hepática que podrá existir, pero no puede afirmarse sin una base objetiva.

2. *Por trastornos dispépticos.* — Los métodos actuales de exploración del aparato digestivo permiten un diagnóstico positivo en la mayor parte de los casos con demostración objetiva (úlceras, tumores, divertículos, inflamaciones, distopias y colelitiasis), documental, radiográfica, endoscópica, citológica y bioquímica. Pero queda un gran grupo de enfermos que no padecen de estas enfermedades más anatómicas, más ostensibles por tanto, en los que el diagnóstico vago, de mal definidos contornos de "dispepsia intestinal o gástrica", gastritis, enteritis, se plantea, y frente a él la consideración funcional y psíquica. Una gran parte de esta patología corresponde a inadecuación o mecanismos psicodinámicos, y entran en ella con gran importancia los factores psicosomáticos. No obstante, es necesario tener en cuenta con qué frecuencia se trata de proyecciones de enfermedades generales variadas: una enfermedad de la sangre, uremia, tumores malignos extradigestivos, infección persistente (tuberculosis, endocarditis), etc. Entre estos factores cabe sin duda la posibilidad de que una enfermedad hepática sea el factor original. Las repercusiones de la litiasis biliar son bien conocidas, y asimismo se sabe cómo en las hepatitis y cirrosis la sintomatología "dispéptica" existe. La anorexia es uno de los síntomas más constantes de la insuficiencia hepática verdadera y es frecuente verla desaparecer cuando el estado funcional del hígado se mejora. La xerosis de mucosas, estado nauseoso, vómitos, pesadez gástrica y meteorismo son otros síntomas que aparecen en las historias de los enfermos de hígado muy frecuentemente. Asimismo la dispepsia intestinal con diarreas, o fácil tendencia a ellas, alternando con estreñimiento. Nosotros (JIMÉNEZ DÍAZ y MARINA⁷) hemos hecho su estudio sistemá-

tico. Resulta lógico, en vista de lo anterior, preguntarse ante cuadros de éstos cuyo origen no aparece claro, hasta qué punto traducen un déficit de la función hepática. Si acompañan a hepatopatías seguras, es claro que pueden derivar de una enfermedad larvada del hígado, pero lo que no puede aceptarse, sin riesgo de dejar desconocida su verdadera etiología, es atribuirlas a insuficiencia hepática sin una demostración de que es así en efecto.

3. *Por trastornos funcionales, pertenecientes en general a las llamadas distonías vegetativas o enfermedades alérgicas.*—La jaqueca y otros tipos de cefalea persistente (cefalea asténica e histamínica), e incluso otros cuadros muy diversos: astenia, depresión, fatigabilidad, tristeza, etc., con notoria frecuencia son puestos en relación, con más o menos fe de que así sea, con una insuficiencia hepática. Algunos de estos procesos han sido analizados por nosotros en anteriores ocasiones⁸ sin que hayamos encontrado motivos para confirmar su relación con la insuficiencia hepática.

Creemos que es necesario investigar estas cuestiones y para ello hemos hecho un doble estudio: por una parte, exploración funcional con varias pruebas, las que hemos considerado más sensibles o más convenientes, y por la revisión anamnésica en enfermos probadamente hepáticos de la sintomatología que presentaron antes de tener su hepatopatía claramente demostrada. En este trabajo nos referimos a los resultados obtenidos bajo el primer ángulo de visión.

Estas pruebas se han realizado simultáneamente en un número alto de sujetos normales para confirmar nuestros valores, como han hecho, por su parte, otros (por ejemplo, ZIEVE y HILL⁹, BRUGGER y OPPENHEIM¹⁰, HANGER¹¹, etcétera). Las mismas pruebas se hicieron en sujetos con enteritis, neurodistonías vegetativas, síntomas dispépticos y otras enfermedades. Y para aseverar su valor en los enfermos de hígado, en cirróticos y enfermos con hepatitis. Las pruebas empleadas han sido:

Eliminación (mg. por día) de urobilinógeno en la orina.
Eliminación (mg. por día) de cuerpos cetónicos totales en la orina.

Bromosulfoptaleína.

Colesterol y ésteres.

Reacciones de floculación (Hanger, McLagan y Kunkel).

Espectro electroforético.

Las alteraciones del espectro electroforético y gamma globulinemia no miden en realidad la función hepática, aunque su utilidad sea notable en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades del hígado. Constituye el análisis de estos datos objeto de otra publicación, pero por lo pronto debemos hacer constancia de su nula utilidad en el diagnóstico funcional fino por ser las variaciones poco acentuadas, presentes en sujetos con hígado normal, derivando de otros factores. Lo mismo puede decirse respecto a las

variaciones de colesterolina y ésteres, sobre las que hemos comunicado en ocasiones anteriores¹² y¹³, de indudable valor pronóstico, pero de poca finura para averiguar una insuficiencia hepática menor. Tendremos aquí por tanto en cuenta las tres primeramente enunciadas.

RESULTADOS.

1. *Con la bromosulfoptaleína.*

Nosotros hemos realizado la prueba de ROTENTHAL y WHITTE¹⁴, midiendo la retención de colorante en el suero a tiempos diversos de la inyección intravenosa del colorante, en dosis de 5 mg. por kilo de peso, como ha sido aconsejado por otros (GODDMAN¹⁵, MOSES y cols.¹⁶, etcétera). Algunos hacen un perfil de desaparición por determinaciones a varios tiempos (WIRTS y CARTAROW¹⁷ y DELCOURT y cols.¹⁸), de donde puede deducirse que hay dos fases: una primera, más rápida, y otra más lenta, que es en realidad una función exponencial cuyo ángulo puede ser calculado. Según WIRTS y CARTAROW, la primera fase corresponde a la fijación del colorante por las células de Kupfer, y la segunda es la que verdaderamente traduce la actividad hepática de eliminación. DELCOURT, DELCOURT y DOMB piensan que en ambas fases, la de captación y la de eliminación, son las células parenquimatosas del hígado las que intervienen. Algunos autores (CAROLI y TANASOGLU¹⁹, LEBACQ y TIERZMALIS²⁰, FANRLANDER y SCHAEFFER²¹, etc.) averiguan el momento de aparición del colorante en la bilis; esto puede tener utilidad en enfermos con ictericia; pero creemos preferible como metódica general la determinación en el suero, no utilizando la prueba en enfermos con regurgitación biliar. Elegimos los tiempos a los 15' y a los 45' de la inyección para el diagnóstico. A los 30', según la observación corriente, en gran parte de los sujetos la eliminación ha sido total; OPPENHEIM y cols., que eligen ese tiempo²², dan valor a retenciones que superen al 6 por 100 a los 30'. Nuestros valores medios en cada grupo se recogen en la tabla I.

TABLA I
RETENCION DE BROMOSULFOPTALEINA
(Valores medios).

S U J E T O S	Número de enfermos	A los 15' Por 100	A los 45' Por 100
Normales	24	21,7	4,4
Cirróticos	45	47,8	22,9
Hepatitis	22	37,5	17,3
Tumores hepáticos	13	47,3	24,0
Enteritis	12	15,2	2,7
Neurodistonías	18	20,3	3,0
Quiste hidatídico	5	30,1	23,2
Coleliasis no ictericas.	6	25,0	7,75

Estos resultados confirman ante todo la sensibilidad de la prueba, midiendo capacidad de eliminación, que puede a su vez influirse por un déficit funcional difuso o por disminución de parénquima hepático. Estudios comparativos con otros colorantes (COHEN y cols.²³) demuestran que es éste el que se elimina con más rapidez y experimenta menos influencias extrahepáticas. En casos con ictericia su valor se disminuye por el hecho de que la eliminación pueda estar mecánicamente dificultada al tiempo que la de los pigmentos y sales; por otra parte, está averiguado que el aumento de colatos y bilirrubina en la bilis puede inhibir la eliminación de la BSP. ZIEVE y cols.²⁴ proponen un factor de corrección a base de la cifra de colesterina para que el método pueda ser empleado en casos de ictericia sin oclusión; METZLER y cols.²⁵, que han utilizado esta corrección, no creen que aporte utilidad mayor. Los resultados en sujetos con quistes hidatídicos, todos los cuales daban normales las otras pruebas, indican la importancia que puede tener la invasión del parénquima. El estudio individual y comparado en los casos de hepatitis y cirrosis confirma la buena correlación con las otras funciones. A nuestro juicio, es de gran sensibilidad, coincidiendo con la opinión de otros que han hecho también las pruebas comparadas. No obstante, en ningún caso de los que por un grupo sintomático de los tres anteriores enunciados podría interesar descubrir una insuficiencia hepática se obtuvo una retención patológica, lo cual quiere decir que en ninguno de ellos había insuficiencia o el método no es lo bastante fino para descubrirla.

2. La eliminación total de urobilinógeno por la orina.

Anteriormente hemos hecho hincapié en el valor que tiene esta determinación en el examen funcional del hígado¹⁴. Puede realizarse en forma muy sencilla y práctica, por simple dilución de la orina en la eliminada en dos horas en la tarde, y adición del reactivo de Ehrlich (método de WALLAE y DIAMOND). No obstante, como se trataba de discriminar la posibilidad de su empleo como una prueba fina, hemos preferido en esta serie la determinación de la eliminación en veinticuatro horas, empleando el método de WATSON²⁶.

LINDBERG y LE ROY²⁷, RICKETTS y cols.²⁸, ZIEVE y HILL²⁹ y otros varios han estudiado comparativamente el valor respectivo de otras pruebas y la eliminación del urobilinógeno. Nuestros resultados en la presente serie están recogidos en la tabla II.

Otros autores señalan valores normales de promedio similar a nosotros, pero no superior a 5 mg. en los sujetos normales (ZIEVE y HILL⁹, 3 y 5,5 mg.; RICKETTS y cols.²⁸, hasta 3 mg., etcétera). En nuestro grupo de normales figuran enfermos en los que no se pensaba en alteración

TABLA II
ELIMINACION DE UROBILINOGENO (mg. 24 horas)

S U J E T O S	Urobilinógeno mg. 24 horas	Oscilación
Normales.....	4,8	2,0 - 20,4
Cirróticos.....	32,28	4,3 - 176
Hepatitis.....	18,2	5,6 - 42
Enteritis.....	16,4	3,52 - 21
Neurodistonías.....	6,34	1,2 - 14,7

hepática, y en éste, lo mismo que en el grupo de neurodistonías, se vieron algunos con eliminaciones altas. Ponemos en la tabla III estos casos:

TABLA III
SOBREELIMINACION DE UROBILINOGENO EN CASOS
AL PARECER NO HEPATICOS

Sujetos	Valor obtenido	DIAGNOSTICO
J. H. A.	10,6	Neurodistonía.
J. F. V.	9,27	"
J. A.	14,7	"
M. P. P.	9,2	"
M. P.	17,75	Arañoiditis adhesiva.
F. G.	8,36	Tuberculosis pulmonar.
A. C. D.	20,4	Desnutrición proteica grave.
J. S. A.	9,2	Asma.
J. G. O.	15,0	Púrpura.

En las enteritis hemos encontrado en el 50 por 100 de los casos una eliminación claramente aumentada (los tres valores mayores fueron 21, 12,9 y 13,9).

Nosotros, en resumen, creemos que la determinación del urobilinógeno total en la orina es el método de elección en su forma abreviada para el práctico, pero además tenemos la impresión de que es el más sensible de los manejados. Si se exceptúan los casos de hiperhemolisis (anemia, ictericia hemolítica y hemorragias copiosas) y los obstrucciones del colédoco, no se ven fuentes posibles de error, corriendo a cargo del hígado su formación. El hecho de que se obtengan resultados anormales en algunos sujetos aparentemente no hepáticos plantea la duda de si se trata de variaciones que no indiquen enfermedad hepática o revelan la insuficiencia atenuada.

Los casos de excepción que mencionamos tienen las otras pruebas, como se ve en la tabla IV.

Salvo un caso, el J. G. O., que era una púrpura con hepatoesplenomegalia, y había razón para un defecto funcional del hígado que se corroboró con la BSP, todos eran individuos con absoluta negatividad de la exploración hepática.

TABLA IV

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES EN SUJETOS APARENTEMENTE NO HEPATICOS CON SOBREELIMINACION DE UROBILINOGENO

Sujetos	Urobilinógeno día	BSP 45'	Hanger	McLagan	Kunkel	Otras pruebas
J. H. A.	10,6	0	Normal.	Normal.	Normal.	
J. F. V.	9,27	0	Normal.	Normal.	Normal.	
J. A.	14,7	7	Normal.	Normal.	Normal.	Gamma globulina, 0,552.
M. P. P.	9,2	5,5	Normal.	Normal.	Normal.	Gamma globulina, 0,781.
M. P.	17,75	2	Normal.	Normal.	Normal.	
F. G.	8,36	0	Normal.	Normal.	Normal.	
A. C. D.	20,4	4,5	Normal.	Normal.	Normal.	Colest. y ésteres, normales.
J. S. A.	9,2	8	Normal.	Normal.	Normal.	
J. G. O.	15,0	27,5	Normal.	Normal.	Normal.	Gamma globulina, 1,391.
T. M. P. (")	21,0	1	Normal.	Normal.	Normal.	
P. M. M. (")	12,9	8	Normal.	Normal.	Normal.	
A. R. H. (")	13,9	0	Normal.	Normal.	Normal.	

(") Enteritis.

3. La eliminación de cuerpos cetónicos.

Nosotros demostramos hace varios años²⁹ que en los enfermos hepáticos después del ayuno H. de C. se produce un aumento de eliminación de cuerpos cetónicos. Esto podría explicar la facilidad para la acetonuria en algunos sujetos, sobre todo en niños, por un trastorno digestivo o fiebre, en cuyo caso podría interpretarse, como habitualmente se hace sin suficiente base, esa disposición a la acetonuria como expresión de insuficiencia hepática larvada. Esa es la razón de que hayamos hecho su dosificación en estos enfermos. Hemos empleado el método de v. SLYKE³⁰.

Los valores obtenidos en los diversos grupos aparecen en la tabla V.

TABLA V

ELIMINACION DE CUERPOS CETONICOS
POR LA ORINA
(mg. en 24 horas; valores medios de cada grupo).

S U J E T O S	Cuerpos cetónicos totales	Oscilaciones
Normales.....	90,22	30 - 206
Cirróticos.....	25,3	14 - 2.804
Hepatitis.....	158,0	126 - 149
Tumores hepáticos.....	118	9 - 203
Enteritis.....	158,8	67 - 307
Neurodistonias.....	111,0	24 - 215

Solamente un enfermo cirrótico tuvo una cifra alta (2,8 gr.) de eliminación; los demás mostraron en general valores normales o más bajos. La determinación de los cuerpos cetónicos totales no tienen por consiguiente ningún valor para el diagnóstico de la insuficiencia larvada; por otra parte, este estudio demuestra que no hay razón para considerar como muestra de insuficiencia hepática la acetonuria.

DISCUSIÓN.

Confirmamos en este estudio la impresión obtenida en trabajos nuestros anteriores¹³, coincidente con la mayor parte de las opiniones ajenas. Las dos pruebas de más valor en el diagnóstico de la afección hepática son: la BSP, medida a los 15', y sobre todo a los 45', y la eliminación total de urobilinógeno. La significación de cada una de las pruebas que pueden realizarse en la clínica es diferente, y por eso lo que interesa en cada caso es realizar varias. ZIEVE y HILL³, en una serie de estudios comparativos en normales, hepáticos y cirróticos, llegan a la conclusión de que hay cuatro factores de variación en las enfermedades hepáticas de cuya combinada presencia resulta el espectro de resultados y su posible valoración. No hay duda que una serie de pruebas, las que solemos llamar genéricamente de labilidad, tienen su razón en la alteración del equilibrio físico-químico del plasma, derivada de las modificaciones en el espectro electroforético, y de las lipoproteínas y proporción de colesterina total/colesterina esterificada. Estas modificaciones no es obligado que se presenten en afecciones hepáticas, aunque en general así ocurra, principalmente en las hepatitis y cirrosis. El estado metabólico del individuo no siempre corre parejas con el resultado de estas pruebas, y muchos sujetos con ellas muy positivas tienen su cirrosis compensada y un buen estado general. La inversa no ocurre, y a pesar de no haber estricto paralelismo, todo sujeto con grave afectación hepática da positivas esas pruebas. No sirven, sin embargo, para un diagnóstico precoz o de insuficiencia menor, y además en los grados medios de positividad adolecen de ser poco específicas.

Otros autores que han hecho estudio comparativo han llegado a resultados similares. RICKETTS²⁸ y³⁵ señala la existencia de casos con lesiones histológicas en la biopsia con negatividad de todas las pruebas. Incluso en com-

probada cirrosis portal asintomática, el resultado del examen funcional puede ser negativo. Similar es el punto de vista de BERK y SHAY³², que aconsejan emplear varias y en caso de sospecha no prescindir de la biopsia. Por otra parte, es evidente que en el curso evolutivo de las hepatitis y cirrosis se dan variaciones en épocas y momentos evolutivos (HIGGINS y cols.³³, HOFFBAUER y cols.³⁴, nosotros¹³, etc.).

Desde el punto de vista de poder objetivar una insuficiencia hepática menor para dar base a este vago concepto, el actual examen funcional creemos que no sirve. Consideramos como la más fina, con posibles horizontes, la urobilinogenuria total de veinticuatro horas, pero no puede afirmarse en los casos en que sea la única de resultado anormal si es por falta de especificidad o por ser más sensible. Lo que podemos decir por el momento es que hay varias razones para pensar que enfermedades hepáticas larvadas pueden originar síntomas clínicos atípicos antes de dar un cuadro claramente fiable, pero su aseveración no cuenta por el momento con otro método seguro de diagnóstico que la biopsia hepática. Sin embargo, aun con su relativa inofensividad, no creemos que deba prodigarse.

No dudamos, pues, que puedan derivar de insuficiencia hepática cuadros clínicos de origen incierto; lo que sí creemos poder decir es que es en todo caso dudoso y que no hay ningún motivo para hacer ese diagnóstico cuando no se base en pruebas eficientes. Casi todas las funciones del hígado están realizadas en combinación con otros órganos y puede el hígado enfermar y el déficit que acarrearía teóricamente en la función ser vicariado por los sinérgicos. Viceversa, un trastorno funcional puede producirse por afección hepática o sin ella. Del mismo modo que un defecto de protrombina puede resultar de la falta de utilización por el hígado de la vitamina K, también puede deberse a una falta de aporte o utilización intestinal de ésta. Una polineuritis por déficit de B₁ forma parte de los síntomas de enfermos en insuficiencia hepática, pero puede resultar de otras causas. En tiempo, uno de nosotros señaló la frecuente hipovitamnosis A de los niños con emesis y acetonuria; experimentalmente ha podido producirse ese cuadro por el déficit de A, pero también sabemos que en enfermos hepáticos puede originarse una carencia de ésta como de otras vitaminas sin que haya habido déficit de aporte. En la enfermedad edema o desnutrición proteica pueden aparecer fenómenos similares a las enfermedades hepáticas: ginecomastia, cuadro gastroenterítico, carencias específicas, etc.

RESUMEN.

El estudio comparativo de sujetos normales, enfermos hepáticos con insuficiencia, enteritis,

distonías vegetativas, dispepsias y otros cuadros que en ocasiones motivan diagnósticos superficiales de "insuficiencia hepática", ha sido realizado en 145 sujetos con diversas pruebas de función hepática. Las dos que mostraron una mayor sensibilidad fueron la eliminación de la bromosulfoptaleína y la de urobilinógeno en veinticuatro horas. Solamente con esta última se sorprenden en sujetos aparentemente no hepáticos algunos resultados positivos (en el 14,7 por 100 de los no hepáticos). Es dudoso si eso indica una mayor sensibilidad o una menor especificidad de la prueba.

Los autores consideran indudable que hay cuadros clínicos que derivan de una enfermedad hepática larvada, pero no hallan posibilidad diagnóstica en general con el examen funcional. Resultados anormales pueden proceder de origen extrahepático (nutritivo, hormonal, etc.) y enfermedades hepáticas pueden exhibir pruebas negativas aunque la biopsia demuestre las lesiones.

Un diagnóstico de "insuficiencia hepática" no puede por el momento aceptarse sin pruebas objetivas y debe hacerse con suma restricción, aunque pueda esperarse que en el futuro se esclarezcan las enfermedades hepáticas larvadas y entonces conocerse mejor sus posibilidades de producir cuadros clínicos determinados.

BIBLIOGRAFIA

- OLIVER PASCUAL, E., OLIVER, A. y GALÁN, S.—III Congreso Español de Pat. Digestiva. Madrid, 1941.
- LEPEHNE, G. M.—N. Eng. J. Med., 241, 860, 1949.
- CAMERON, G. R. y KARUNARATNE, W. A. E.—Path. Bact., 42, 1, 1936.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C., MORALES, M., VIVANCO, F., PICATOSTE, R. y GARRIDO, M.—Rev. Clin. Esp., 28, 82, 1948.
- NEFÉ, J. R.—Gastroenterology, 7, 1, 1946.
- GILBERT y cols.—Maladie du Foie. París, 1906.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C. y MARINA FIO, C.—Enteritis del hígado. Zaragoza, 1948.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Algunos problemas de la patología interna. Editorial Científico-Médica. Madrid-Barcelona, 1944.
- ZIEVE, L. y HILL, E.—Gastroenterology, 28, 766 y 785, 1955.
- BRUGGER, M. y OPPENHEIM, E.—Bull. N. Y. Ac. Med., 25, 16, 1949.
- HANGER, F. M.—Am. J. Med., 16, 565, 1954.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C. y CASTRO MENDOZA, H.—Rev. Clin. Esp., 2, 128, 1941 y 7, 318, 1942.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Clínica Médica. Enfermedades del hígado, tomo VI. Edit. Científico-Médica. Madrid-Barcelona, 1948.
- ROSENTHAL, S. M. y WHITE, E. Z.—J. Am. Med. Ass., 84, 1112, 1925.
- GODDMAN, R. D.—J. Lab. a. Clin. Med., 40, 531, 1952.
- MOSES, C. F., CRITCHFIELD, H. y THOMAS, T. B.—J. Lab. a. Clin. Med., 33, 448, 1948.
- WIRTS, C. W. y CANTAROW, A.—Am. J. Dig. Dis., 9, 105, 1942.
- DEL COURT, R., DEL COURT, A. y DOMB, A.—Rev. Belg. Path., 25, 513, 1956.
- CAROLI, J. y TANASOGLU, Y.—Sem. Hop., 29, 591, 1953.
- LEBACQ, E. y TIERZMALIS, A.—Act. Gastro-Enter. Belg., 19, 175, 1956.
- FAIRLANDER, H. y SCHAEFFER, A.—Gastroenterología, 82, 99, 1954.
- OPPENHEIM, M., ESELLIER, A. y ROSEMUND, H.—Gastroenterología, 77, 18, 1951.
- COHEN, E. S., ALTHAUSEN, T. L. y GANSIRACUSA, J. E.—Gastroenterology, 30, 232, 1956.
- ZIEVE, L., HANSON, M. y HILL, E.—J. Lab. a. Clin. Med., 37, 40, 1951.
- METZLER, C., HOFFBAUER, F. W. y BENSON, I.—J. Lab. a. Clin. Med., 47, 519, 1959.
- WATSON, C. J., SCHWARTZ, S., SBOROV, V. y BERTRE, E.—Am. J. Clin. Path., 14, 605, 1944.

27. LINDBERG, H. A. y LE ROY, G.—Arch. Int. Med., 80, 175, 1947.
28. RICKETTS, W. E., KIRSNER, J. B., PALMER, W. L. y STERLING, K.—J. Lab. a. Clin. Med., 35, 403, 1950.
29. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y PUIG LÉAL, J.—Anales de la Clínica, pág. 143, tomo I. Edit. Paracelso. Madrid, 1929.
30. V. SLYKE—Quantitative Clinical Chemistry, J. P. PETERS y D. D. V. SLYKE. Baillière, Tindall. Londres, 1932.
31. ZIEVE, L. y HILL, E.—Gastroenterology, 28, 914, 927 y 943, 1955.
32. BERK, J. E. y SHAY, H.—J. Am. Med. Ass., 148, 109, 1952.
33. HIGGINS, G., O'BRIEN, J. R. P., STEWART, A. y WITTS, L. J.—Brit. Med. J., 1, 211, 1944.
34. HOFFBAUER, F. W., EVANS, G. T. y WATSON, C. J.—Med. Clin. North Am., 29, 363, 1945.
35. RICKETTS, W. E.—Am. J. Med. Sci., 221, 287, 1951.

SUMMARY

A comparative study of normal subjects, patients with liver insufficiency, enteritis, vegetative dysfunction, dyspepsia and other conditions sometimes giving rise to superficial diagnoses of "liver insufficiency" was carried out on 145 subjects with the aid of various liver function tests. The two tests showing greatest sensitivity were bromsulfalein excretion and urobilinogen excretion in 24 hours. The latter test alone disclosed some positive results in apparently non-hepatic subjects (14,7 per % of non-hepatic subjects). It is doubtful whether this indicates greater sensitivity or lesser specificity of the test.

In the writers' opinion it is beyond doubt that there are clinical conditions derived from larvate liver disease. However, function tests failed to throw any diagnostic light. Abnormal results may have an extrahepatic (nutritional, hormonal, etc.) origin and liver disease states may give negative tests in the presence of lesions disclosed by biopsy.

A diagnosis of "liver insufficiency" cannot at present be accepted without objective evidence. It is to be expected, however, that larvate liver diseases will be elucidated in the future and that their capacity for the production of certain clinical conditions will then be known.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Gruppe von 145 Personen bestehend aus Gesunden, Leberkranken mit Insuffizienz, Enteritis, vegetativen Dystonien, Dyspepsien und anderen Krankheitsbildern, die gelegentlich zu einer oberflächlichen Diagnose von "Leberinsuffizienz" Anlass gaben, wurden zwecks eines Vergleichstudiums verschiedenen Funktionsproben unterzogen. Die zwei empfindlichsten Proben waren die Bromsulphatalein- und Urobilinogenausscheidung in 24 Stunden. Blos mit dieser letzteren wurden einige positive Ergebnisse bei anschienend nicht leberkranken Mens-

chen aufgedeckt (in 14,7 % von nicht hepatischen Personen). Es steht dabei nicht fest ob darin eine grösse Empfindlichkeit oder eine mindere Spezifität der Probe zu erblicken ist.

Für die Autoren besteht kein Zweifel, dass es klinische Bilder gibt, die wohl von einer hepatischen Krankheit herrühren, aber im allgemeinen in der funktionellen Prüfung keine diagnostische Ausdrucksmöglichkeit finden. Anormale Ergebnisse können extrahepatischen Ursprungs sein (Ernährung, Hormone, usw.) und ebenso können Leberkrankheiten negative Proben ergeben, wenngleich in der Probeexzision Schäden aufgewiesen werden.

Zur Zeit kann keine Diagnose von "Leberinsuffizienz" ohne objektive Proben akzeptiert werden, wobei noch dazu mit grösster Zurückhaltung vorgegangen werden muss, wenngleich in Zukunft eine Klärung der getarnten Leberkrankheiten zu erwarten ist und gleichzeitig auch ein besseres Verständnis der Produktionsmöglichkeiten dieser für gewisse klinische Bilder.

RÉSUMÉ

Etude comparative de sujets normaux, malades hépatiques avec insuffisance, entérite, dystonies végétatives, dyspepsies et autres tableaux qui parfois offrent des diagnostics superficiels "d'insuffisance hépatique", chez 145 sujets avec différentes preuves de fonction hépatique. Les deux qui montrèrent une plus grande sensibilité furent l'élimination de la bromosulfaptaleyne et celle de l'urobilinogène en 24 heures. C'est uniquement dans cette dernière où l'on surprend chez des sujets apparemment non hépatiques quelques résultats positifs (dans le 14,7 % des non hépatiques). On doute si ceci indique une plus grande sensibilité ou une plus petite spécificité de la preuve.

Les auteurs considèrent certain qu'il y a des tableaux cliniques qui dérivent d'une maladie hépatique larvée, mais ils ne trouvent pas la possibilité de diagnostic en général par l'examen fonctionnel. Des résultats anormaux peuvent être d'origine extrahépatique (nutritif, hormonal, etc.) et les maladies hépatiques peuvent exposer des preuves négatives, malgré que la biopsie montre les lésions.

Pour le moment on ne peut accepter un diagnostic "d'insuffisance hépatique" sans preuves objectives et il doit se faire avec une extraordinaire restriction quoique on puisse espérer qu'à l'avenir les maladies hépatiques larvées s'éclaircissent et on pourra connaître mieux leurs possibilités de produire des tableaux cliniques déterminés.