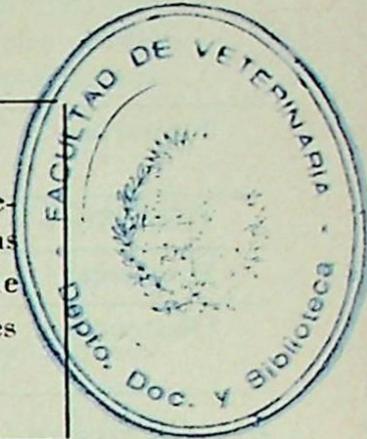


GRIMOLDI, R. J. (1)
MARQUEZ, A. G. (2)

RESUMEN

Se realiza una revisión de las pruebas funcionales hepáticas de las especies domésticas y se puntualizan las pruebas de mayor valor diagnóstico y pronóstico que el clínico debe considerar en las diferentes especies aquí tratadas.

VETERINARIA, 12 (65): 163 - 169



INTRODUCCION

Debido a la importancia que sustenta el hígado en el mantenimiento de la homeostasis en el estado de salud o enfermedad, es que se hace necesario el estudio correcto de su funcionamiento, ya que del mismo dependen una gran cantidad de procesos bioquímicos que intervienen en el mantenimiento de la salud animal.

Y es debido a la falta de especificidad en la sintomatología clínica de las enfermedades hepatobiliares, que se hace necesario el estudio del órgano en el laboratorio, por medio de las llamadas *pruebas funcionales hepáticas*.

Ante insuficiencias hepáticas muy manifiestas, las pruebas corrientes son concluyentes; no así las formas larvadas e insidiosas, en las cuales se requiere para su diagnóstico correcto, pruebas más sutiles.

Estas pruebas funcionales, cuando son tomadas en forma aislada, reflejan solamente el estado de una función parcial y en modo alguno la capacidad funcional hepática en conjunto. Para llegar a este conocimiento se hace necesario la integración de una serie de pruebas que den una visión global de la función de este órgano.

PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS CLASIFICACION

- 1) Pruebas de detoxicación. Bilirrubina, bilirrubinuria, urobilinuria.
- 2) Pruebas de excreción de colorantes. Bromosulfonftaleina (BSP), Rosa de bengala, Verde de Indocianina.
- 3) Enzimología.
- 4) Hemostasia. Tiempo de protrombina. Prueba de la vitamina K.
- 5) Metabolismo proteico. Electroforesis, pruebas de floculación.
- 6) Metabolismo de glúcidos. Curva de tolerancia a la galactosa y levulosa.
- 7) Metabolismo de lípidos. Colesterol total, libre y esterificado.

(1) Profesor Titular Interino.

(2) Profesor Adjunto.

Cátedra de Patología Médica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Avda. San Martín 4453, Buenos Aires, Argentina.

1) PRUEBAS DE DETOXICACION

Bilirrubinemia, bilirrubinuria y urobilinuria.

El valor de estos elementos, recae en el

diagnóstico diferencial de las ictericias. El cuadro N° 1, resume las alteraciones de estos elementos, en las diferentes formas de ictericias:

CUADRO N° 1

Ictericia	Bilirrubina directa	Indirecta	Bilirrubina en orina	Urobilina en orina
Hemolítica	Normal	Aumentada	Ausente	Aumentada
Hepática	Aumentada	Aumentada	Presente	Aumentada
Obstruktiva	Aumentada	Normal o aumentada	Presente	Disminuída

a) Carnívoros

La bilirrubinemia nos brinda datos fidedignos en el diagnóstico diferencial de la ictericia en los carnívoros. Las formas más frecuentes son las hepatocelulares, en las cuales existen modificaciones de la bilirrubinemia, según la zona afectada en forma primaria, dentro del lóbulo hepático.

Se ha descrito, que ante lesiones que afecten a zonas periportales, se producen aumentos muy significativos de bilirrubina directa (o conjugada), no así en las lesiones centrolobulillares, que raramente cursan con dicha elevación (11).

Si bien la bilirrubinuria es un índice temprano de lesión hepática debido al bajo umbral renal que posee el perro, varios autores detectaron trazas de pigmento del 20 al 60% de perros normales (17, 7)

El urobilinógeno urinario está incluido dentro de las pruebas confiables, pero siempre se debe tener en cuenta el volumen urinario, ya que ante diuresis importantes, existe la posibilidad de dilución del pigmento haciéndolo no detectable ante las pruebas corrientes. Otra situación a tener en cuenta es el estado de la flora intestinal ya que ante su ausencia, disminuye la formación del urobilinógeno intestinal (7).

b) Rumiantes

El valor diagnóstico en estas especies, es discutible, ya que para algunos autores, existe poca modificación sérica ante necrosis severas o fibrosis difusas.

Las intoxicaciones experimentales con tetracloruro de carbono, solamente provocaron una elevación de la fracción indirecta sin modificación de la directa (14, 15). Los aumentos más apreciables de la bilirrubinemia, ocurre ante la ictericia hemolítica.

El urobilinógeno urinario, pese a no ser muy utilizado como recurso diagnóstico en estas especies nos brindan datos fidedignos de la lesión hepatocelular (19). Con respecto a la bilirrubinuria, se hallaron indicios de la misma, en el 25% de bovinos normales, postulándose de poco valor cuando se realiza en forma aislada.

c) Caballo

Los valores de la bilirrubinemia en esta especie, son contradictorios, y varios autores hallaron modificaciones de sus valores ante diferentes patologías que no engloban al hígado, por lo que esta prueba tiene poco valor por su inespecificidad ante la glándula en cuestión (6). La urobilina y bilirrubina urinarias, no parecen ser específicas de lesión hepatocelular.

2) PRUEBAS DE EXCRECION DE COLORANTES

La aplicación de colorantes ajenos al organismo, nos da la posibilidad de medir la integridad del hepatocito más el flujo sanguíneo que llega al hígado. El principio se basa en la aplicación parenteral de una cantidad determinada de un colorante aprovechando una de las capacidades fisiológicas de este órgano, que se basa en la captación y eliminación hacia las vías biliares de la sustancia inyectada; en condiciones normales, excreta un 90% de lo administrado en 30 minutos.

El colorante más utilizado, es el bromofenolsulfaleína (BSP), por su bajo costo, aplicación sencilla y aplicable para todas las especies.

La contraindicación más importante y de tener en cuenta, es la impracticabilidad en animales con síndrome icterico por interferencias de color en el suero. Los otros colorantes utilizados, Rosa de bengala y Verde de Indocianina, si bien son útiles, no presentan diferencias con el descrito.

En el cuadro 2, se presentan los valores normales con el BSP, en porcentajes de retención con respecto al tiempo.

3) ENZIMOLOGIA

Dentro de las amplias posibilidades de la clasificación de los enzimas relacionados con el metabolismo hepático, hemos tomado la que a nuestro entender, refleja el mejor cuadro fisiopatológico:

A) Elevación de la actividad sérica, como consecuencia de la desintegración celular ya sea por necrosis o alteración de la permeabilidad en la membrana celular.

- 1) Hepatoespecíficas:
 - Arginasa
 - Ornitil-carbamil-transferasa (OCT)
 - Sorbitol Dehidrogenasa (SDH)
 - Glutamato Dehidrogenasa (GDH)
 - Glutámico-pirúvico-transaminasa (GPT)
- 2) No hepatoespecíficas:
 - Glutámico-oxalacético-transaminasa (GOT)
 - Láctico Dehidrogenasa (LDH)
 - Aldolasa
 - Gamma-glutamyl-transpeptidasa (LAP)
 - Isocítrico Dehidrogenasa (ICDH)
- B) Disminución en la actividad sérica, debido a alteraciones en su biosíntesis:
 - Colinesterasa
- C) Elevación en la actividad sérica, por retención mecánica en su excreción biliar:
 - Fosfatasa alcalina
 - Leucinaminopeptidasa.
- a) *Carnívoros*

La *GPT*, es el mejor reflejo de la necrosis hepática en los carnívoros, por su alta especificidad y concentración en el hepatocito.

La actividad sérica normal en el perro es de 10 UI/ml y se puede considerar que niveles entre 50 y 400, es indicativo de lesión moderada y por encima de 400, de lesión hepatocelular severa. Otras enzimas utilizadas son la GOT y LDH, clasificadas como no específicas, pero que pueden ser incluidas solamente como cuadro confirmativo de lesión (7).

El aumento de la F. alcalina sérica, es un buen índice de obstrucción biliar intra o extrahepática, pero se debe siempre de

CUADRO N° 2

Tiempo (en minutos)	Perro (%)	Oveja (%)	Caballo (%)	
30	5-10			(4)
40	—	10	6	(2)

tener en cuenta, que el tejido óseo, intestino, riñón y placenta, son ricos en este elemento.

Se determinaron cantidades séricas por encima de los valores basales en animales en crecimiento, durante la preñez y en ciertos tipos de patología ósea (raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo y tumores) (16).

La metodología más segura hasta la actualidad, para diferenciar el origen de la fosfatasa, es la determinación electroforética de las llamadas "isoenzimas", teniendo cada una de las mismas, su propio tejido originario.

En los felinos, la medición de la actividad fosfatásica, carece de valor ya que se ha comprobado en los mismos, un mecanismo de excreción renal de este elemento (8).

El resto de las enzimas si bien son buenos indicadores de hepatopatías no son muy utilizados en estas especies, ya que no brindan mejores datos que los enunciados anteriormente, sumando a esto los altos costos y el agregado de un laboratorio más especializado.

b) *Rumiantes*

Lo enunciado precedentemente, no puede ser aplicado para los rumiantes; ya que en éstos, la concentración intracelular de GPT en el hepatocito es baja, y ante lesiones del mismo, no se producen aumentos detectables en el suero de los animales enfermos.

La GOT y LDH, si bien aumentan ante necrosis tisulares en general, cabe recordar la no especificidad en sus modificaciones séricas por lo que sus resultados, deben ser analizados junto con otras pruebas.

Debido a los datos dispares hallados en la literatura (1,13) la fosfatasa alcalina no es un índice confiable de lesión hepática. Los autores lo han confirmado

en la oveja, pero no en el bovino (15, 18).

Por lo enunciado anteriormente, es reconocida en la actualidad, la necesidad del uso de elementos de alta concentración y especificidad hepática en estas especies. Es por eso, que varios autores aconsejan la medición de la arginasa (6), GDH (9), SDH (10), OCT (10), GGT (15), ICDH (5).

c) *Caballo*

Al igual que para los rumiantes, la actividad de la GPT hepática es baja y no se han hallado concentraciones séricas elevadas, luego de la intoxicación experimental con tetracloruro de carbono (12).

Este autor, halló elevaciones significativas de SDH, GDH, GOT e ICDH y recomendaron, la medición de la SDH como enzima de elección ante la necrosis hepática debido a su facilidad de medición, especificidad textural, baja actividad en sueros normales y marcada elevación en los patológicos.

Cornelius (6), cita el valor de la arginasa en varias especies entre ellas el caballo, y postula su determinación como valor diagnóstico y pronóstico ya que su normalización sérica ante la lesión celular, se produce más rápidamente que la GOT y afirma además, que cuando existe normalización de la arginasa con mantenimiento de la GOT elevada, se puede postular la remisión histológica de las lesiones.

4) HEMOSTASIA

Por ser el hígado, un órgano clave en la síntesis de algunos factores de la coagulación (I, II, V, VII, IX y X), es de esperar y así ocurre, que ante lesiones hepáticas graves, aparezcan trastornos en el mecanismo de la hemostasia. Por tener algunos de los mismos vidas medias muy cortas, los trastornos en la hemostasia ocurren con cierta rapidez tras la lesión.

Dentro de los factores mencionados, existen algunos que dependen de la presencia en cantidades adecuadas de vitamina K para su correcta biosíntesis y se los han llamado como "factores vitamino K dependientes" entre los cuales se hallan los factores II, VII, IX y X.

La prueba más eficiente y rápida para la medición de estos defectos metabólicos, es el tiempo de protrombina (20), cuyos valores de las especies tratadas aquí, oscilan entre los 10 y 12 segundos.

Existen curvas que relacionan el tiempo hallado en la prueba con el porcentaje de protrombina presente en la muestra; un ejemplo dado por Quick, enuncia que con tiempos de protrombina de 17 segundos, se halla solamente el 50 % de la protrombina circulante. Según Balcells (3) en datos del humano, cuando los tenores plasmáticos bajan del 30 %, aparecen los síntomas hemorrágicos.

En los animales, se han descrito aumentos en el tiempo de protrombina, ante enfermedades parenquimatosas difusas y en casos menos frecuentes, ante ictericias obstructivas totales y en el síndrome de mala absorción.

Una forma práctica de diferenciación entre las lesiones difusas parenquimatosas de las lesiones obstructivas, es por medio de la prueba de la vitamina K; mediante esta prueba, se utiliza el tiempo de protrombina antes y después de la administración de dicha vitamina.

5) METABOLISMO DE LAS PROTEINAS

Por ser el hígado el encargado por excelencia de la síntesis del 100 % de las albúminas y el 80 % de las globulinas, es lógico pensar en sus modificaciones, ante noxas que aquejen a la glándula.

Las pruebas más comunes y al alcance del clínico son la determinación de la pro-

tidemia total y la medición fraccionada de los diferentes tipos de proteínas séricas mediante la electroforesis.

Mediante la determinación de solamente los primeros de los nombrados, no brinda al práctico datos firmes ya que determinando solamente la cantidad de proteínas séricas, no se manifiestan datos de los diferentes tipos proteicos que la determinan.

Para obtener una idea más acabada del metabolismo proteico, es necesario agregar al estudio fraccionado mediante la electroforesis cuya técnica permite cuantificar las diferentes fracciones proteicas divididas clásicamente en: albúminas alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2 y gama globulinas.

Las pruebas de floculación todavía algo utilizadas en el hombre, han dejado de ser empleadas en los animales, por la poca precisión de sus resultados.

a) *Carnívoros*

Albúminas: La disminución de esta fracción proteica, se aprecia con mayor intensidad ante enfermedades crónicas (cirrosis, hepatitis crónicas).

Como la síntesis de albúminas se realiza en un 12% diario y su vida media oscila entre 12-18 días, las lesiones agudas del hígado, no cursan con hipoalbuminemia a no ser que pasen a la forma crónica en la cual pasado ese lapso, comienzan a disminuir los tenores de albúmina sérica (7).

Globulinas: Las α y β globulinas, sufren modificaciones dispares ante diferentes cuadros patológicos lo que hace difícil su interpretación semiológica. Según Hoe (17) la electroforesis en papel, carece de valor como prueba semiológica en el perro.

Las gama globulinas, sufren elevaciones en todas las especies ante afecciones de orden infeccioso agudo y ante lesiones de curso crónico no infecciosas.

6) METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Estas pruebas se basan en la administración exógena de un glúcido que sea metabolizable en el hepatocito hasta que sea consumido de la circulación.

Los dos más utilizados son la galactosa y la levulosa, aplicándose en los animales con resultados diversos aunque en general no son de mucha especificidad y sumándole su baja practicidad, la hacen descartable como metodología en medicina veterinaria.

7) METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

De las sustancias derivadas del metabolismo de las grasas, el más estudiado ha sido el colesterol y sus ésteres. Esto es debido, a la capacidad de la glándula a sintetizarlo y a esterificarlo en un 60%.

Se han descrito aumentos del colesterol total en obstrucciones del árbol biliar por regurgitación de las sales biliares hacia la circulación y ante lesiones hepatocelulares puras, se determinaron descensos en la fracción total y esterificada.

Esta prueba se está dejando de lado en su uso diagnóstico, debido a las modificaciones séricas que pueden acontecer ante condiciones basales (tipo de dieta, ejercicio) y patologías diversas (diabetes, hiperadrenocorticismos, disfunción tiroidea y síndrome nefrótico), que no aquejan en forma directa al hígado.

CONCLUSIONES

A) INDICACIONES DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES

1) Interpretación del síndrome icterico.

- 2) Ratificación de un diagnóstico en hígado y vías biliares.
- 3) Formulación de pronósticos.
- 4) Evaluación del curso de la enfermedad ante la terapéutica.

B) LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES

Se conocen más de 100 pruebas para evaluar la función bioquímica del hígado, pero muy pocas dan una real situación de la enfermedad al clínico.

Muchas veces, algunas pruebas aparecen gravemente afectadas mientras otras se mantienen dentro de los rangos normales; tampoco se hallan siempre correlaciones histopatológicas y bioquímicas, ya que cada órgano, responde de diferente forma ante la noxa, sumado a la gran reserva funcional con sólo 30% de tejido noble.

Es por todo lo enunciado, que la determinación de un solo valor aislado pierde valor interpretativo ante un cuadro patológico, siendo necesario la investigación de varias pruebas que den una visión más global sobre el funcionalismo del órgano (7).

Todas estas dificultades, se ven agravadas por la gran disimilitud que adquieren las pruebas funcionales, cuando se consideran las diferentes especies puestas en estudio; ya el lector, habrá tomado conciencia durante todo lo enunciado precedentemente, de las diferentes interpretaciones semiológicas que adquieren estas pruebas al considerarlas en las especies tratadas.

Es por todo lo expresado, lo que motivó a los autores, a una revisión de los usos más correctos del hepatobiliograma en las diferentes especies.

REFERENCIAS

- 1) ALLCROFT, WM y FOLLEY, S.J. "Observation on the serum phosphatase of cattle and sheep. *Biochem. J.* 35:254-265 (1941).
- 2) ARENDARCIK, J. "Liver function tests in animals I) BSP tests. *Vet. Casopis* 8:515-517 (1959).
- 3) BALLCELLS, A. "La clínica y el Laboratorio", 9ª Edición Barcelona Edit. Marín S. A. 1973. 583 págs.
- 4) COLES, E.H. "Veterinary Clinical Pathology" 2ª Edition Philadelphia. Saunders Company 1974. Págs. 595
- 5) CORNELIUS, C.E. "Serum ICDH activities in domestic animals with experimental hepatic necrosis and equine hepatopathy" *Cornell Vet.* 51:559-567 (1961).
- 6) CORNELIUS, C.E.; DOUGLAS, G. M.; GRONWALL, R.R. y FREEDLAND, R.A. "Comparative studies on plasma arginase and transaminase in hepatic necrosis". *Cornell Vet.* 53:181-191 (1968).
- 7) CORNELIUS, C.E. "Liver function", on *Clinical Biochemistry of domestic animals*. 2ª Edition New York. Academic Press 1970. Pág. 161-230.
- 8) FLOOD, C.A.; GUTMAN, F.R. y GUTMAN, A.D. "Serum and urine phosphatase activities in the cat after ligation of the common bile duct". *Am. J. Physiol* 120:696-702 (1937).
- 9) FORD, E.J.W. y BOYD J.W. "Cellular damage and changes in biliary excretion in a liver lesion of cattle". *J. Path. Bact.* 83: 39-42 (1962).
- 10) FORD, E.J.H. "The ruminant liver" *Vet. Rec.* 77:1507-1511 (1965).
- 11) ETTINGER, S.J. "Veterinary internal medicine" Philadelphia, Saunders Company 1975. Pág. 825-1742.
- 12) FREEDLAND, R.A.; HJERPE, C. A. y CORNELIUS, C. E. "Comparative Studies on Plasma Enzyme Activities in Experimental Hepatic Necrosis in the horse". *Res. Vet. Sci.* 6:18-23 (1965).
- 13) GARNER, R.J. "Serum alkaline phosphatase in cattle in healthy and disease". *J. Comp. Path. Therap.* 62:287-291. (1952).
- 14) GRIMOLDI, R.J.; FRATTINI, J. F.; MARQUEZ, A.G.; GUNDIN, A. L.; WILLIAMS, M.B. y CAMARASA, H. "Estudio de la función hepática en ovinos". *Rev. Med. Vet. (Bs. As.)* 57:93-97 (1976).
- 15) GRIMOLDI, R.J.; FRATTINI, J. F.; MARQUEZ, A.G.; WILLIAMS, M.B. y GUNDIN, A.L. "Perfil enzimático del hígado en rumiantes y cerdos" 1ª Parte. *Revista Militar de Vet. (Bs.As.)* 28: 164-176 (1976).
- 16) HARVEY, D.G. "The estimation of serum alkaline phosphatase in the dog". *J. Small Anim. Pract.* 8:557-566 (1967).
- 17) HOE, C.M. "Pruebas del funcionamiento hepático" en "Patología Clínica Veterinaria". Trad. E. Ruiz Skewes y J. Espíndola Canton. México. Edit. por Uthea 1973. Pág. 61-86.
- 18) MARQUEZ, A.G.; GUNDIN, A.L.; FERNANDEZ, G.; CAMARASA, H.; WILLIAMS, M.B.; GRIMOLDI, R.J. y FRATTINI, J.F. "Necrosis hepática aguda experimental en el ovino": Correlación histopatológica y bioquímica". Parte I. *Revista Med. Vet. (Bs.As.)* (en prensa).
- 19) MONTEMAGNO, F. "La prova dell urobilinógeno quale test della funzionalità epatica in medicina Veterinaria". *Atti Soc. Ital. Sci. Vet.* 8:667-671 (1954).
- 20) QUICK, A.J. "Hemorrhagic diseases" Philadelphia Edition Lea and Febiger (1957).

Recibido para su publicación en diciembre de 1976.