

Las pruebas funcionales hepáticas y datos de laboratorio en la hepatitis viral de los niños

Por ANDRÉS OLIVÉ BABOSA (*)

Mediante el uso discriminado de las distintas pruebas hepáticas y datos que el laboratorio nos aporta, pretendemos explorar distintas parcelas de un origen extraordinariamente complejo, el hígado, ora en un determinado déficit o mejor en su conjunto de sinergias del órgano, que en la hepatitis viral serán de grado distinto según el momento evolutivo de la misma.

Es curioso como tal complejidad funcional sea en un último término el resultado de la actividad alterada de sólo 2 tipos o estirpes celulares: el hepatocito y la célula de Kupfer.

Con excepción de la punción biopsica, las pruebas hepáticas y datos de laboratorio que vamos a citar no son rigurosamente específicas de las hepatopatías, pudiendo obtenerse asimismo positividades en múltiples enfermedades extrahepáticas (disproteinemias, en general, infarto del miocardio, nefrosis, etc.)

En el transcurrir de los años hemos visto caducar pruebas que en su tiempo eran estimadas, y aparecer otras nuevas, más útiles y exactas, con las que quizás ocurra mañana igual que con las primeras.

En este trabajo exponemos las pruebas de las que tenemos alguna experiencia, más también otras que por su

complejidad técnica u otras causas son poco asequibles a nuestro medio, pero cuya noción teórica debe ser conocida por el pediatra culto.

El que refiramos a la hepatitis viral de los niños no quiere decir que sea distinta a los adultos, sino simplemente que ha sido en ellos donde hemos recogido información.

Las pruebas hepáticas suman un número considerable, por lo que se impone en la práctica una elección juiciosa de unas pocas, las que creamos más representativas en cada caso (cada autor tiene su constelación preferida), para completar una clínica que jamás debe ser suplantada, antes al contrario, en último término, siempre será lo primordial.

Utilidades varias: Consideramos la hepatitis viral, epidémica o sérica, como una enfermedad definida de alguna duración, con algunas variantes clínicas y posibilidades evolutivas, entre ellas el pase a la cronicidad.

Según ellos las pruebas y datos de laboratorio nos serán útiles por varios conceptos, a saber:

—Para corroborar un diagnóstico suficientemente indicado por la clínica: Antecedente de contagio, hepatomegalia, ictericia, coluria, acolia, etc; bastando en tal caso con una sencilla prueba aclaratoria. Para dar seguridad a un diagnóstico dudoso o impreciso, como puede suceder en las formas anictéricas, con

(*) Del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona, España.

clínica poco expresiva; en cuyo caso el laboratorio es determinante.

—Como control evolutivo de la intensidad de la enfermedad, o de sus síntomas (la ictericia, la disproteinemia, etc.).

—Para conocer y estudiar el tipo de evolutivo peculiar, especialmente cuando se aparte de la normal progresión a la curación: Las formas prolongadas, intermitentes, la cronicidad (esclerosis, cirrosis, etc.), y dentro de ésta su estado de compensación (pocas alteraciones) o descompensación (grandes alteraciones).

—Para identificar una recaída o recidiva.

—Para establecer un diagnóstico diferencial principalmente en las formas colostáticas, con las hepatopatías obstructivas intrahepáticas o de la vía principal.

—Para emitir un pronóstico favorable (reversibilidad), desfavorable (irreversibilidad), o de malignidad inminente (precoma y coma hepático). En este último caso y en ausencia de información específica, el laboratorio nos orientará también acerca del diagnóstico diferencial de los comas.

—Como prueba de curación: es decir, que la curación clínica (a menudo engañosa), hay que añadir la humoral pura, o con ligeras secuelas (reliquias humorales), que a menudo persisten durante meses y que habrá que diferenciar de los estados crónicos oligosintomáticos lo que entraña gran responsabilidad.

—Finalmente, con fines de investigación, teniendo en cuenta que cada prueba antes de su aplicación clínica ha pasado por un riguroso control experimental, lo que ha hecho progresar grandemente el conocimiento de la fisiopatología hepática.

La hepatitis viral común.— En la hepatitis viral icterica existen múltiples pruebas confirmativas de orden diverso, que agrupamos de modo convencional de la manera siguiente:

Pruebas de alteración del metabolismo pigmentario.

Pruebas enzimáticas.

Pruebas de labilidad coloido plasmática.

Proteinograma y fracciones globulínicas.

Pruebas inmunológicas, metales, vitaminas, aminoácidos y otras pruebas.

La punción biopsica.

Pruebas de alteración del metabolismo pigmentario.— La ictericia visible en la conjuntiva indica ya una elevación de la bilirrubina hemática por encima de 2 mg/100, siendo conveniente la diferenciación (V. Den Berg), y medición de cada una de las dos fracciones (conjugada y libre): el predominio de la primera sobre la segunda contribuye a la afirmación de la hepatitis viral,

habiendo que contar siempre con una cierta cantidad de fracción no conjugada, especialmente en los comienzos de la enfermedad. A señalar en los tratamientos con corticoides una variante del esquema en el sentido de disminución de la bilirrubina total, por degradación en una sustancia no pigmentaria, lo cual no significa necesariamente mejoría de la enfermedad. En la nomenclatura creemos útil unificar las mediciones de bilirrubinemia en mg/100, abandonando la de US/1000, así como el índice icterico.

En el terreno diferencial supone un adelanto la separación de las fracciones de bilirrubina según el espectro de absorción (*Coll.*)

Lathé y Billing, en los siguientes tipos:

Libre.

Pigmento I o monoglucoronido.

Pigmento II o diglucoronido, siendo la segunda (monoglucoronido), la predominante en la hepatitis.

Una visión más detallada nos da la cromatografía que ha permitido separar nuevas subfracciones: alfa (no conjugada). Beta y delta (conjugada), cuyas predominancias varían según el período de la enfermedad:

Período de comienzo, predominio de alfa (lo que indica trastorno de conjugación y transporte). En el segundo período, predominio de beta (que evoluciona paralelamente con la ictericia clínica).

Finalmente, en el tercer período hay predominio de delta.

En general siempre hay predominancia de la frecuencia beta sobre la gamma.

La hiperbilirrubinemia del pigmento I o monoglucoronido, por ser hidrosoluble y poseer un mayor índice de aclaramiento renal (dintel, dos mg/100), se elimina por el riñón (por el tubo With), como los glucoronidos en general sólo una pequeña parte); por el glomérulo (casi toda) dando la coloria macroscópica que cuando es bien manifiesta no necesita de comprobación de laboratorio; en la duda puede practicarse alguna de las reacciones reductoras de los pigmentos biliares: azul de metileno, solución yodada, reactivo de Gmelin, etc. En nuestra experiencia, en casos de orinas poco pigmentadas, puede haber dudas debido a la poca intensidad de las positividadades (sol del yodo), así como positividadades leves en orina normales (azul de metileno) seguramente debido a la concomitancia de otras sustancias reductoras.

Aunque menos que en las ictericias obstructivas, puede encontrarse sales biliares en la orina reacción de Petenkoffer.

La impermeabilidad biliar total o parcial determina la acolia o hipocolia; en este último caso la integridad de ciclo enterohepático en un hígado insuficiente permite el paso del entero-bilinógeno a la sangre y a la orina (sus-

tancia sin dintel), de donde es captado por el reactivo de Ehrlich o similares (¡orina reciente!).

En el acmé de la ictericia, el bloqueo total transitorio de las vías biliares, determina la negatividad del urobilinógeno de la orina. Esta también puede ser debida a la anulación de la flora reductora del intestino por el uso de antibiótico (heces claras) así como en el recién nacido y en el lactante criado al pecho.

En casos especiales es posible encontrar urobilinógeno en la orina con bloqueo biliar total debido a formación y reabsorción en las propias vías biliares; cuando en circunstancias normales estaría inhibido por la bilirrubina.

También se ha pensado en una reabsorción de la bilirrubina trasudada en el intestino grueso y reabsorbida previa reducción (estercobilinógeno), por el plexo hemorroidal.

Pruebas enzimáticas: Aunque muchas células del organismo contienen enzimas, es la célula hepática la más rica en ellos, siendo de considerar principalmente los de acción organo específica hepática que son los más apropiados para fines metabólicos. Dotados de importantes acciones metabólicas, los enzimas C: Aldosa, foshexosa, isomerasa, C-glutamato oxalacetato, transaminasa, lactato deshidrogenasa. Otros unidos a elementos estructurales, principalmente las mitocondrias (también en microomas y en el núcleo), enzimas M:

Glutamato deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa, M-glutamato oxalacetato transaminasa, M-malato deshidrogenasa, M-isocitrato deshidrogenasa, desde donde en la fase inicial de la hepatitis pueden pasar al espacio extracelular plasma, por la sola permeabilidad de la membrana celular (en la glutamato pirubato transaminasa, y en la ornitina carbamoil transferasa); aunque más cor-

riente será por destrucción necrótica (hepatolisis) de la célula hepática.

En el plasma los enzimas pueden detectarse, no por su concentración absoluta sino por sus efectos biológicos, con lo que se obtiene el diagnóstico "enzimático". (Wroblevsky). Hay que tener en cuenta que la actividad sérica depende de la diferencia entre la velocidad de síntesis y la de eliminación, sin que exista correlación estricta entre valores elevados y la gravedad de la hepatitis, ni paralelismo con las otras pruebas de funcionalismo hepático.

El diagnóstico enzimático es de una sensibilidad exquisita, así como de gran precocidad; valga como ejemplo la necrosis hepática experimental, donde los enzimas (adenosina trifosfatasa, deshidrogenasa succínica), son detectados ya a la hora de producida la lesión.

En cuanto a su valor clínico (fidelidad), ha sido comparado a la misma biopsia hepática ("biopsia enzimática"). Buen número de enzimas no tiene más que un interés experimental; otros no se usan en la práctica por no mejorar los resultados de los más conocidos. Algunos (glucoronil transferasa) serían teóricamente muy útiles por su función detoxicante o conjugante de la bilirrubina libre con el ácido glucurónico, pero dificultades técnicas limitan su empleo a laboratorios muy especializados.

Ultimamente han estudiado los enzimas por histoquímica cromática, que permite su localización electiva en niveles distintos del tejido hepático.

De todos ellos los más conocidos son: Las transaminasas glutámico oxalacéticas (GOT), y glutámico pirúvicas (GPT), las aldolasas; fructosa difosfato aldosas, I fosfo fructo aldosas, deshidrogenasas; láctica, málica, isocítrica succínica, sorbitodeshidrogenasas, ornitina carbamoil transferasa (enzima del metabolismo de la urea), de especifici-

dad absoluta dado que no se encuentra más que en la célula hepática. Y en un plano de menor interés: Adenosintrifosfatasa, fosfoxosaiomerasa, fosfoglucomutasa, 5 nucleotidasa, asparinasterasa, fosfoglucomutasa, 5 nucleotidasa, asparinesterasa, agrinasa, tributirinesterasa, etc., siendo las señaladas con una estrella las de uso más corriente en clínica, muy especialmente las transaminasas, por reunir al máximo las condiciones de:

Precocidad: Positivas ya en el primer día de enfermedad, procediendo a la ictericia, con su acmé en el cuarto día.

Sensibilidad: A veces hasta 1000 veces los valores normales.

Veracidad: Con un paralelismo con la altura de la bilirrubina y con los datos de la biopsia.

Normalización precoz: A veces en 15 días, con excepciones abundantes según nuestra experiencia.

No hay en cambio paralelismo con las reacciones coloidales ni correlación de cifras elevadas con la gravedad clínica. Precisamente en el curso del tratamiento con corticoides pueden encontrarse valores elevados que ceden al suspender (Schettler).

De las dos transaminasas es la GPT más importante y específica que la GOT, sobre la que predomina en valores numéricos.

En grupo aparte citamos la colinesterasa (seudocolinesterasa), que, poco afectada en la hepatitis aguda posee un valor en los estados crónicos; y la fosfatasa alcalina, que si bien no es prueba enzimática hepatocelular, sino del epitelio de vías excretoras (prueba de obstrucción) entra siempre en las constelaciones de pruebas elegidas aunque sólo sea para comprobar su negatividad (diagnóstico diferencial). En realidad, como veremos más adelante, hay que comprobar, por lo menos en un tercio de las hepatitis, en los primeros días

de la enfermedad valores discretamente elevados (menores de 20 UsB) independientemente de la altura de la bilirrubinemia.

Por excepción las fosfatasas están típicamente elevadas en la hepatitis de la mononucleosis infecciosa.

Pruebas de labilidad coloide plasmática. Las pruebas de labilidad coloide plasmática son reveladoras de los trastornos de la síntesis de las proteínas y sus fracciones que existen siempre en las hepatitis. Aunque inespecíficas y de mecanismo patogénico complejo (floculación, turbidez, etc.), son de gran interés, habiendo sido hasta hace poco las más importantes; siendo actualmente desplazadas en parte por las enzimáticas, así como por el proteiograma electroforético: no obstante, siguen utilizándose con carácter complementarios siendo en algunos casos esenciales.

De las pruebas coloidales interesa su negatividad o positividad, y grado de la misma, y la cronología de la positividad, acentuación y extinción de cada una de ellas, dado que existen diferencias individuales.

Aunque en algunas de ellas la positividad entraña una complicada combinación disprotidémica (descensos o aumentos de las diversas globulinas), por lo general es trasunto de dos alteraciones fundamentales conjuntas: la hipoprotidemia (de escasa intensidad en la hepatitis aguda) y el aumento de globulina Y, con lo que el cociente A:G1 tiende a la inversión.

Las pruebas coloidales utilizables en hepatología son numerosas. Recordemos como más corrientes:

- Takata (Cl mercurio),
- Weltmann,
- Gros,
- Kunkel (sulfato de cinc),
- Cadmio (Wuhrman, Wunderly),

- Hanger (Cefalina colesterol),
- McLagan (Timol),
- Sellek Frade (acetato de cobre),
- Velocidad de sedimentación globular, etc.

En la práctica se consideran como pruebas más rentables:

El timol o McLagan, típica reacción de globulinas Y, no sólo cuantitativa, sino también cualitativa: de presentación precozmente intensa, ya en el quinto día de enfermedad, en el 90 por 100 de las hepatitis (para otros en el 70 por 100).

El Hanger o prueba de la cefalina colesterol, prueba de gran sensibilidad, positiva casi en el 100 por 100 de las hepatitis, y ya en el cuarto día, con una persistencia de alrededor de un mes.

La misma reacción ha sido modificada por Permanyer, sustituyendo la cefalina por una solución alcohólica de colesisterina, habiendo dado positividad precoz en casos de Timol aun negativo.

Según Vives, es ésta la prueba más útil para diferenciar los dos tipos (hepatocelular y obstructivo), de la ictericia.

El Sellek Frade, prueba turbidimétrica parecida al Cadmio, pero mucho más fiel (positiva en el 97 por 100 de hepatitis).

La velocidad de sedimentación precozmente elevada, precisamente en los niños.

Otras pruebas antaño muy en boga han sido abandonadas o casi, por su escasa especificidad y frecuentes negatividades, lo que debido a la interferencia de factores globulínicos antagónicos (globulinas alfa 1, beta 1, beta 2).

Así sucede con el Takata que da hasta un 50 por 100 de negatividades: el Weltmann con su modalidad "compensada" (seudonormalidad).

El Cadmio con sólo un 66 por 100 de positividad. El Kunkel, etc.

Para obviar en parte estos inconvenientes es deseable manejar únicamente un grupo limitado a constelación de pruebas, que cada autor elige según preferencias personales, siendo las nuestras por el Timol, Sellek Frade y Hanger.

Actualmente, como las pruebas coloidales han pasado a ser complementarias de otras más veraces (transaminasas, proteinograma electroforético) dicha constelación comprenderá unas y otras conjuntamente.

Proteinograma: Gracias al proteinograma electroforético podemos medir directamente la cuantía de cada una de las fracciones proteicas plasmáticas afectadas; es así como encontramos fundamentalmente:

Normalidad o ligero descenso de la albúmina. Aumento mayor o menor de la globulina Y (en algunos casos esporádicos puede encontrarse descenso) con una persistencia de alrededor de ocho semanas.

Aparentemente el proteinograma electroforético nos da los mismos datos que las pruebas coloidales con más veracidad y simplicidad técnica, por lo que se ha pensado si el uno debería sustituir al otro. Esto sería cierto si la correlación entre las alteraciones globulínicas cuantitativas y los resultados de las pruebas coloidales, fuese exacta. Desgraciadamente no siempre es así, ocurriendo en la práctica casos especiales de discordancia entre ambas (proteinograma alterado con pruebas negativas), lo que se explica en parte por las alteraciones cualitativas de la globulina Y (subfracciones), no registradas por el proteinograma simple; por lo que por el momento es aconsejable seguir utilizando las pruebas coloidales conjuntamente.

Como apéndice de las alteraciones proteicas la reacción del seromucoide, mal llamada de mucoproteínas que emigran electroforéticamente con la globulina alfa 1 (en realidad son glicoproteí-

nas), cuyo valor disminuye ya en la hepatitis latente, alcanzando una cifra mínima en el acmé de la enfermedad.

Otras fracciones globulínicas afectadas son aquellas que, producidas en el hígado, regulan específicamente parte de la coagulación de la sangre (tiempo de protrombina), muy especialmente el F VII (proconvertida), y algo menos la protrombina.

La administración de vitamina K no alcanza a normalizar la citada reacción en la primera semana de la hepatitis, lo que se logra en la declinación de la misma.

Pruebas inmunitarias, metales, vitaminas, aminoácidos, otras pruebas.

Como ocurre en las virasis puede haber anemia, leucopenia, linfocitosis.

Pruebas inmunitarias: Siendo la hepatitis una enfermedad infecciosa, es posible detectar anticuerpos séricos (hemaglutininas a los hematíes de pollo), con positivities de 1:80. Esta reacción (prueba de Havens) es muy precoz y duradera, persistiendo en la convalecencia si bien no es rigurosamente específica (7 por 100 de positivities en sanos).

También se ha observado la aglutinación a los hematíes del macacus Rhesus (Morrison), con un cierto paralelismo con las reacciones del Timol y Hanger, pero parece que en Pediatría tiene poco valor.

Metales (Fe, y Cu. séricos): La afectación de la célula hepática dificulta el normal almacenamiento del Fe. con el consiguiente aumento en el suero (200 Y/100. Goldstein); ello ocurre igualmente en las colostasis.

No obstante, hemos visto hepatitis con cifras normales.

El cobre sérico está, asimismo elevado, aunque en grado menor que en las icte-

ricias obstructivas, de modo que la relación Fe:Cu resta elevada.

Vitaminas (Vit. A. Vit. B₁₂): La síntesis de la vitamina A (caroteno-Vit. A), está obstaculizada, por lo que la disminución de ésta va de acuerdo con el aumento de aquél.

La medición de la Betoemia es prueba de necrosis. Su presentación es precoz y poco persistente.

Otros datos: El colesterol es bajo. Desciende el N. ureico con aumento del N. residual.

En la agudez de las hepatitis de alguna intensidad existe aumento de aminoácidos en el suero (esparaguina, tiroxina, fenilalanina) (*Gerok*) así como aumentos de la lactacidemia (con persistencia mayor que las transaminasas); y piruvacidemia (de más valor que aquélla) (*Schuller-Pérez y col.*). El amonio venoso puede estar hasta 5 veces más elevado que en la normalidad.

La prueba de la galactosa es precozmente positiva, negativizándose a su vez muy pronto; mientras que al principio de la enfermedad domina la positividad nocturna sobre la diurna, al final ocurre a la inversa.

La punción bióptica: Finalmente la punción bióptica constituye el medio más fiel de comprobación del tipo y grado de afectación hepática, con un paralelismo con las transaminasas y la clínica.

En realidad apenas es utilizada en la hepatitis corriente de curso normal reservándose para los casos prolongados crónicos o atípicos.

Tipos especiales de la hepatitis.

- Hepatitis anictérica.
- Hepatitis colostática.
- Formas prolongadas.
- Formas intermitentes.

Hepatitis anictérica: Las hepatitis anictéricas son extraordinariamente frecuentes en el curso de las epidemias; lo que si es verdad para el adulto, lo es igual o más en el niño.

La hepatitis viral puede cursar parcial o totalmente anictérica; en el primer caso se presenta a menudo confundida con los últimos días de la incubación. Así es corriente ver niños con vómitos, dolor epigástrico, anorexia, tristeza, etc., dominando los quince a veinte días anteriores a la ictericia, la cual puede ser de aparición muy retardada.

En el segundo caso la ausencia del signo cardinal "Ictericia" persiste durante la totalidad de la enfermedad, bien sea con una bilirrubinemia dentro de sus valores fisiológicos (menos de 1 mg/100), o discretamente elevada (1-2 mg/100), por debajo de la cifra dintel de la ictericia, con predominio de la fracción conjugada, lo que confiere a la hepatitis un carácter subclínico o solapado.

Excepto la ictericia a efectos analíticos todo cuanto hemos dicho de la variedad común sirve para la anictérica, pues en realidad se trata de la misma enfermedad, siendo necesaria la colaboración del laboratorio para obtener un diagnóstico de seguridad.

Aparte la medición de la bilirrubinemia del conjunto de pruebas citadas elegiremos primordialmente las de "precozidad" capaces de detectar positivities esporádicas, cuando el resto de las demás son aún negativas. Así sucede con el urobilinógeno en orina, tan valiosa como fácil de ejecutar. El Timol que como desvelador de casos subclínicos se ha mostrado útil para desmascarar dadores de sangre potencialmente enfermos (con la precaución de estar en ayuno o en régimen sin grasa (*Krebs y Scharenberg*), en evitación de falsas positivities).

El Hanger, cuya precocidad, superior al Timol puede incrementarse más aún con la modificación de Permanyer (positividades con un Timol aun negativo), el *Sellek Frade*, etc., y naturalmente las transaminasas, que por su precocidad exquisita están especialmente indicadas en las hepatitis anictéricas.

En los raros casos en que se obtuviera una cifra dudosa por lo baja, una segunda medición a las cuarenta y ocho horas pondría de manifiesto un neto incremento que consideramos patognomónico.

Aunque, igual que en la modalidad icterica, los incrementos enzimáticos indican igualmente necrosis celular, no se descarta que en las fases muy precoces puedan ser debidas solamente a una permeabilidad alterada de la membrana de las células hepática; así ha sido comprobado en la Glutamato piruvato transaminasa, y ornitina carbamoil transferasa.

Con estos datos generalmente el diagnóstico no es difícil; pero en casos especialmente dificultosos será confirmado por la punción biopsica, más inocua que en los estados ictericos.

Formas colostáticas: La modalidad clínica colostática de la hepatitis viral (hepatitis con colangitis intrahepática, hepatitis colostática de Kalk, colangia de Naunyn, hepatitis colangioliática, etc.). Ha sido durante mucho tiempo ignorada y/o confundida con los síndromes obstructivos no hepáticos; en estos casos hay una mezcla de signos hepatocelulares y obstructivos, en distintas proporciones según cada caso y momento evolutivo, que confiere cierta confusión, especialmente si nos guiamos por el resultado de una sola prueba.

Puede tratarse de un síndrome hepático con algún grado de colostasia, lo que ya suele ocurrir en la hepatitis simple, concomitante con la desaparición del urobilinógeno en orina; o de apa-

rición posterior: o de un síndrome netamente obstructivo con una concomitante y discreta participación hepatocelular.

Es a estos últimos a los que mayormente vamos a referirnos a continuación, teniendo en cuenta que su frecuencia ha sido muy diversamente evaluada: entre 3-28 por 100 de las hepatitis.

El laboratorio ha permitido no sólo el esclarecimiento de estas formas colostáticas, sino también el diagnóstico diferencial con las obstrucciones extrahepáticas (lo que no es difícil) o con las afectaciones hepatocelulares tardías de las colostasis intrahepáticas no hepáticas (lo que a veces es muy difícil).

Ello se consigue con la ayuda de varias pruebas conjuntas, tendentes a objetar discretas positividades de las pruebas de obstrucción que no llegan a la intensidad de las obstrucciones extrahepáticas, añadidas al cuadro humoral de la inflamación hepatocelular.

Los signos obstructivos son:

Conjuntamente con la ictericia de predominio de la fracción conjugada sobre la libre, una discreta elevación de la cololemia (ácido colálico, sales biliares...), así como las betaglobulinas y la colesterolemia (si bien siempre en grado menor que en la obstrucción de la vía principal). Recuérdese que en los niños muy pequeños el colesterol tiene siempre valores más bajos que en el adulto.

En la colostasis intrahepática, la administración de 40 mg de Prednisona (cuatro días: dosis de adulto), o ACTH (siete días, Johnson) desciende netamente la bilirrubinemia (lo que no ocurre en las obstrucciones extrahepáticas); prueba diferencial.

En la rara eventualidad en que la colostasis alcanza a la obstrucción biliar completa, o en el caso de una inhibición de la biliogénesis, el urobilinógeno está

ausente de la orina: aunque por lo general no llega a desaparecer del todo.

El urobilinógeno de origen intestinal producido por reducción bacteriana del esterobilinógeno, reacciona al aldehído en frío: lo que no ocurre con el procedente de los conductillos biliares ectásicos, producidos por acción fermentativa (*Baurgartel*).

Cuando hay ausencia total de secreción biliar, el aclaramiento de la bromosulfotaleína (y demás pruebas afines), fracasa naturalmente. Aunque en grado menor que en las obstrucciones puras, la colostasia determina el aumento de las enzimas que se eliminan por las bilis.

Fosfatasa alcalina.

Leucinamidopeptidasa (la más sensible).

Ceruloplasmina (globulina alfa 2 que contiene Cu), sin relación estricta con la altura de la bilirrubinemia.

Las fosfomonoesterasas o fosfatasa alcalinas medidas en Unidades Bodanski (fosfato liberado del glicerofosfato): o Unidades King Armstrong (UKA), fenol liberado del fenilsulfato). (1 UKA. = 1/3 UB., aproximadamente), están moderadamente elevadas (menos de 20 UB), en relación al grado de obstrucción sin depasar una cifra límite denominada "frontera de la obstrucción" que para niños mayorcitos puede ser 30 UKA.: mientras que en el lactante esta cifra puede considerarse aún como límite superior de la normalidad.

Otros enzimas correlacionados con la obstrucción son:

ATP asa. 5-nucleotidasa. Y glutamil transpeptidasa.

La sola obstrucción mecánica no explica la totalidad de estas alteraciones enzimáticas, que es posible dependan de disturbios funcionales por alteración de la microvellosidades del interior de los conductillos biliares excretores en su función de transporte de las bilis.

Para algunos se trataría de fenómenos de autoinmunización, aún poco conocidos, en que el antígeno reside en las células de los conductillos, siendo el anticuerpo la globulina Y circulante, con efectos tóxicos destructivos del epitelio ductal.

Los enzimas celulares pueden también incrementarse en la obstrucción, pero con algunas características propias de tal situación, tal como el predominio de la Transaminasa oxalacética sobre la pirúvica.

GOT + GPT

El cociente :— — — — — es de
Glutamato deshidrogenasa

5-15. mientras la hepatitis es de 50-60 (*E. y F. Schmidt*).

La elevación de la cupremia, que ya se produce en la hepatitis simple, es más acusada en las obstrucciones, en grado mayor que el Fe, sérico (*Heilmeyer*).

Contrariamente a la obstrucción pura, en las hepatitis colostáticas el tiempo de protrombina no se normaliza con la vitamina K, lo que denota la afectación hepatocelular.

Al parecer se ha relacionado la elevación del ácido pirúvico con la colostasis intrahepática.

También se ha dicho que de las fracciones globulínicas aumentadas, el predominio de la Y sobre la beta es signo a favor de la estasis biliar, indicando sobre formas agudas de colangitis.

Otra prueba del grado de obstrucción nos da la prueba de Jirgl, basada en el aumento del seromucoide en las obstrucciones puras (extrahepáticas), mientras que en la hepatitis colangioliítica los valores son bajos.

Estos signos obstructivos coexisten en la hepatitis colostática, con las positividades propias de la lesión hepatocelular: transaminasas, reacciones coloides, etc. No obstante, en las colostasis no hepáticas muy prolongadas: síndrome de la

bilis espesa atresias de vías biliares quiste del colédoco, etc., a la larga (colangitis) pueden positivizarse las pruebas coloidales (Timol, Hanger, Sellek Frade...) por afectación celular tardías, simulando la hepatitis colostática; en tales casos, el dato cronológico tiene un valor decisivo.

Precisamente es ley general que con la prolongación del estado colostático las diferencias de positividad entre los enzimas de parénquima y los de obstrucción tienden a unificarse.

Digamos también que a los efectos diferenciales, las pruebas muy sensibles (Ornitina carbamoil transferasa, Sellek Frade...) deben valorarse con cierta prudencia pues basta una ligera afectación hepatocelular no hepática para dar positividad excesiva.

Finalmente, la punción biopsia hepática (peligrosa en la colostasia) pondrá de manifiesto la escasa afectación celular, los gránulos de pigmento del hepatocito, la hipotrofia de las células de Kupfer (con atrofitosis), las ectasias capilares intrabeculares, trombosis biliares, etc., es decir, la inflamación y destrucción del colangio'o superpuesta al cuadro de una hepatitis discreta. Muchas de estas observaciones de histología fina han sido posibles gracias al microscopio electrónico.

Formas específicas prolongadas (Gallagher y Goulston): Aunque en algunos aspectos estén correlacionadas con las formas colostáticas, esencialmente son distintas de las colangitis.

Lo que define la forma prolongada es su duración inusitada (meses y años), con carácter subagudo, curso uniforme, relativo buen estado general, comportando un buen pronóstico, pues suelen acabar en curación total, al no evolucionar a la cirrosis.

Las formas prolongadas serían más corrientes si se considerara como tales la persistencia de positividad de alguna

de las pruebas hepáticas. Así, según Mosley, a los seis meses de evolución de la hepatitis existiría aún un 20 por 100 de casos con transaminasas positivas, globulina y persistentemente alta, etc. (lo cual hemos podido corroborar en muchos casos).

Formas intermitentes: Son raras en el niño; nosotros hemos observado 2 casos típicos. En general hay 2 accesos ictericos con unas semanas o meses de intervalo, siendo en nuestra experiencia el segundo más benigno que el primero: quedando dudas de si se trata de una recaída de la hepatitis no curada (¿Forma latente?).

El laboratorio aparte de la hiperbilirrubinemia, reproduce todos los signos de hepatitis.

Recordemos una vez más que con el empleo de los corticoides pueden ocurrir remisiones de la ictericia, seguidas de recaídas al suspender; las cuales no afectan a las demás pruebas hepáticas.

En orden diferencial debe recordarse la ictericia intermitente juvenil de Meulengracht o colemia familiar de Gilbert, que no detallamos por ser ajena a la hepatitis viral.

Ambas hepatitis, prolongada e intermitente, se creen debidas a la persistencia por largo tiempo del virus, de modo similar a lo que ocurre con el herpes simple (Suetana).

Evolución final: La hepatitis viral suele evolucionar generalmente a la curación, pero en una minoría de casos puede pasar a la atrofia aguda o a la cronicidad irreversible.

Proceso de curación: En las hepatitis infantiles correctamente tratadas la curación sin secuelas es la regla. La curación clínica (alrededor de un mes o cinco semanas), con ser importante no basta para dar de alta al hepático. Debe exigirse además la curación humoral; lo que quiere decir la negativi-

zación de todas las pruebas anteriormente positivas, lo cual suele durar algo más (mes y medio, dos meses, con amplias variaciones).

En este sentido y ante las posibilidades futuras de cronicidad subclínica, la afirmación de la curación del enfermo entraña gran responsabilidad. Independientemente de las hepatitis específicamente prolongadas, sucede a menudo que esta negativización se demora algo: bien porque algunas pruebas son de normalización lenta de por sí (seromucoide, prueba de Havens, colinesterasa, etc.) o por otras razones no identificadas. En tales casos, el enfermo "no está curado aún" (requiriendo un tiempo mayor de lo habitual, sin que ello suponga alteración pronóstica).

El proceso de curación humoral sigue una cronología peculiar para cada tipo de prueba, con algunas variantes. En primer lugar desciende la bilirrubinemia hasta su normalización (menos de 1 mg/100), que se consigue antes de la despigmentación total de los tegumentos y previa una fase de predominio de la fracción cromatográfica delta en un plazo de alrededor de un mes.

Ya dijimos que con el tratamiento corticoide puede anticiparse una falsa curación al desaparecer la ictericia. Se trata de un proceso poco conocido de degradación del pigmento a sustancia incolora por vía metabólica desconocida; en colaboración con las células de Kupfer y sistema reticuloendotelial.

La reaparición del urobilinógeno en la orina es signo de mejoría; muy a menudo su desaparición total ocurre muy tardíamente; en otros casos no es así.

Luego viene la negativización; pero ella sola no indica necesariamente curación.

Paralelamente a la despigmentación se normalizan las transaminasas con anterioridad a las pruebas coloidales; en casos muy favorables, a los quince días,

pero en general algo más tarde (tres semanas, un mes, cinco semanas).

Las pruebas de labilidad proteica son de normalización más tardía, pasando por las fases regresivas de muy positiva-positivas débilmente positivas. El Kunkel se normaliza en quince días. El Sellek Frade lo hace una semana después de la despigmentación, mientras que el Timol y la velocidad de sedimentación son las últimas en negativizarse.

No obstante, hemos visto casos en que con Timol negativo las transaminasas y el Sellek Frade eran aún positivas.

En casos de dudas la eliminación normal de la bromosulfoftaleína más tardía que las reacciones coloidales (con algunas excepciones), constituye la prueba más sensible y segura del estado de la función hepática, afirmando la curación.

Finalmente, en casos cuestionables, la biopsia hepática dirá la última palabra.

Reliquias humorales: Existen casos curados en que persisten pequeñas positivities, a veces por largo tiempo, tales como alguna débil de las coloidales o cifras que rebasan ligeramente el límite superior de la normalidad (ligeros aumentos de las globulinas beta o Y) o un urobilinógeno reiteradamente positivo (especialmente el posprandial).

Aparte de que existen muchas personas no hepáticas con una débil positividad del urobilinógeno, si medimos la cantidad eliminada en veinticuatro horas, encontraremos cantidades más bien exiguas o cuanto menos no significativamente elevadas.

Generalmente se trata de reliquias humorales sin significado clínico, debido en parte a la extrema sensibilidad de algunas pruebas (*Sellek Frade*) o a su persistencia específica en la convalecencia (prueba de Havens).

En parte ello podría corresponder al denominado "síndrome" postterapéutico

de los autores franceses, o pequeña insuficiencia hepática de la convalecencia del tipo que en los niños ha descrito *Martínez García*.

Hepatitis crónica, cirrosis hepática: Si bien existen casos de hepatitis primitivamente crónica, con ausencia de fase aguda (¿o quizás indagnosticada?) (*Schettler*, en adultos), lo corriente es que la cronicidad sea la consecuencia de la no curación de la hepatitis aguda.

Aunque podríamos considerar también como hepatitis crónica los grados más extremos de hepatitis prolongada (cronicidad reversible), aquí nos referimos taxativamente al largo período subclínico poshepático, a menudo sintomático, en el curso del cual se fragua solapadamente en una mayoría de casos los elementos productivos de la esclerosis (en el sentido de *Pinos*) o en casos más raros la cirrosis irreversible.

Una y otra tienden a unificarse en los estadios finales.

A menudo comienzan en la niñez pueden no manifestarse hasta la edad adulta: bien en la forma clínica de la cirrosis portal (en la hepatitis viral común) o como cirrosis biliar (en la forma colostática), pasando por las dos fases evolutivas: una larga oligosintomática, de cirrosis compensada; seguida de otra corta y terminal, de descompensación y muerte.

Esclerosis y cirrosis portal compensadas: La exploración de un enfermo sospechoso con antecedente más o menos lejano de hepatitis equivale a dictaminar sobre su estado de suficiencia hepática.

Lo corriente es la persistencia inmodificada de las mismas positivities y pruebas de actividad, descritas en la fase aguda de la hepatitis: urobilinógeno en la orina, transaminasas (GOT y GPT), aldosas, etc., pruebas coloidales (*Welmann*, *Cadmio*, *Timol*, *Sellek Fra-de*), etc. Constituyen datos analíticos

particularmente reveladores de cronicidad:

a) La positividad de ciertas pruebas enzimáticas peculiares; glutamato-deshidrasa, alcohol-deshidrogenasa, sorbita-deshidrogenasa y sobre todo la ornitina carbamiltransferasa (de más valor que las transaminasas). En contra, la lacticodeshidrogenasa, isositricodeshidrogenasa, malicodeshidrogenasa, suelen dar valores normales.

La leucinamido peptidasa puede ser muy positiva en la hepatitis crónica hasta hacerse casi negativa con la instauración del proceso cirrótico. El zinc, componente de las enzimas alcohol-deshidrogenasa y glutámico deshidrogenasa, se encuentra disminuido en el suero y elevado en la orina, según la gravedad (y con un cierto paralelismo con la eliminación de Bromosulfotaleína).

La actividad enzimática ha sido detectada también en el líquido ascítico (deshidrogenasa láctica, aldosa, deshidrogenasa isocitrica), si bien en grado menor que en el suero, constituyendo un valioso elemento diferencial de otros procesos (p. ej. neoplasias, *Robert*).

b) La hipoalbuminemia y la disproteinemia, estancada e irreductible, del tipo "hipoalbuminemia-hipergammaglobulinemia: esta última en relación con proliferaciones en los espacios porta, de células plasmáticas y plasmocitoides elaboradoras de globulinas Y (*Popper*).

c) La sobretasa de Y determinada la positividad intensa e inmodificada de las pruebas de labilidad coloidoplasmática. *Weltmann* ensanchado. *Timol*, *Hanger*, *Sellek Fra-de*, etc. Se aprecia también la soldadura electroforética entre globulinas beta y gamma, en el bien entendido que es la gamma que va a la beta (*Vieme*, *Demenlenare*).

Dentro de las subfracciones de la globulina alfa-2 existe disminución de las haptoglobinas.

Es corriente que en el largo curso de la cirrosis compensada existan períodos clínicos silenciosos que alcanza también al Laboratorio, dado que algunas pruebas pueden dar resultados sorprendentemente normales: prueba de la galactosa, determinadas coloidales, el colesterol y sus ésteres, las enzimáticas (Kuhn), etc., y en casos más raros incluso la bromosulfotaleína.

De las coloidales es frecuente la negatividad del Takata y el Cadmio la normalidad del Weltmann (Weltmann compensado), etc.

En realidad se trata de pseudonormalidades debidas a la interferencia de factores globulínicos inflamatorios (alfa y beta) (algunos bien conocidos, por ej. la inhibición del Cadmio por la globulina beta): otros por causas más oscuras.

Algunas inhibiciones paradoxales enzimáticas han sido atribuidas a defectos de síntesis en relación con la reducción del número de células productoras.

Ante la posibilidad de estas irregularidades analíticas es conveniente una cuidadosa elección de pruebas a favor de las más fidedignas en la fase crónica y menos susceptibles de enmascaramiento, como son:

Velocidad de sedimentación globular (siempre muy positiva, Hanger, Timol (positivo en el 90 por 100 de las cirrosis), más segura que el Hanger). Kunkel (más que el Timol). *Sellek Frade*, que por su gran sensibilidad (positiva en el 98 por 100, para otros algo menos), da positividades en casos en que las otras pruebas son negativas.

Ya dijimos que en la fase aguda de la hepatitis puede haber compromiso de los sistemas fermentativos de la coagulación de la sangre radicados en célula hepática (fracciones globulínicas formadas en el hígado), sin que alcance a producir hemorragias. No así en las fases avanzadas de insuficiencia en que

el fallo de las mismas es más acusado. Los factores carenciales involucrados son:

Fibrinógeno (factor I); el PTC (factor IX); pero muy especialmente del sistema de la protrombina: factor II o protrombina, factor V (proacelerina, de mal pronóstico en la cirrosis); factor VII (proconvertina); factor XI (*Stuart Procer*), detectados por el alargamiento del tiempo de protrombina ora en una fase según *Quick*; o en dos fases, según *OWren* y A 3; así como por otras técnicas más especializadas. Y que cuando desciende a menos del 30 por 100 prolongada el tiempo de coagulación.

Tratándose de lesiones hepáticas importantes, la administración de vitamina K no modificará los resultados patológicos obtenidos (mal pronóstico).

No hay que decir que la existencia de esta coagulopatía contraindica la práctica de la punción biopsica.

Otras pruebas de investigación de la insuficiencia hepática en este período son:

Disminución de la pseudocolinesterasa sérica (distinta de la de los hematíes) (prueba pronóstica de irreversibilidad).

Aumenta del caroteno plasmático con disminución de la vitamina A.

Descenso de la ceruloplasmina.

Aumento del ácido láctico y pirúvico.

Prueba de la quinina en orina, etc...

Pero los datos más fidedignos del funcionalismo hepático los dan el estudio de los ritmos de eliminación o depuración de sustancias colorantes inyectadas en sangre (mejor que con sobrecarga oral) con limitaciones técnicas en el lactante a saber:

Azul de metileno. Azorubin S. Rosa de bengala indigocarmin rojo congo, verde indocianina, pero muy especialmente la Bromosulfotaleína, que distintamente a las demás (también con el verde de indocianina) en ausencia

de obstrucción, se elimina sin conjugación previa (no así en la obstrucción).

La retención de la bromosulfoftaleína, aunque no específica de la función hepática, es de gran fidelidad (hasta 100 por 100 de positividad, *González Campos*).

Ultimamente se ha empleado el Clearance fraccionado o desaparición porcentual de la bromosulfoftaleína (de más valor que el simple porcentaje retenido).

De las diversas pruebas de depuración sólo debe ejecutarse una sola debido a la inhibición competitiva de unas con otras. Por igual motivo pierden valor en los casos de ictericias colostáticas.

Otras pruebas metabólicas de depuración, de conjugación, capacidad acetilante, desintoxicantes, etc., son:

Pruebas de capacidad del hígado para sintetizar benzoato sódico a expensas de la glucosa y ácido hipúrico (sólo positivo en casos graves), si bien intervienen en ella otros factores extrahepáticos.

En realidad, es poco adecuado en niños menores de 3 años.

Sobrecarga de galactosa (que se suele combinar con la prueba de retención del agua; no se utiliza en el niño pequeño).

Sobrecarga de bilirrubina no conjugada.

Prueba de Tolbutamina.

Prueba de la excreción de procainesterasa.

Alteración de la síntesis del ácido glucorónico; del metabolismo de los estrógenos.

Desaparición de la histaminopexia, etc., y otras más de interés investigador que práctico.

También se ha aplicado en la exploración hepática las más modernas técnicas de gammagrama o escintilografía

hepática con isótopos radiactivos: Rosa de Bengala (P^{32}), oro coloidal (Au 198), siempre limitadas por su posible toxicidad en hígados enfermos.

Y, finalmente, la biopsia hepática.

Cirrosis biliar: La cirrosis biliar es relativamente frecuente en el niño pequeño debido a varios tipos de colostasis crónicas ora posthepáticas (formas evolucionadas de las hepatitis colostáticas, hepatitis neonatorum), ora no hepáticas (atresia de las vías biliares, síndrome de la bilis espesa...).

En ese estudio nos referimos solamente a las primeras.

El pase de la hepatitis a cirrosis biliar requiere varios meses de colostasis; por cierto con una buena tolerancia sorprendente, no estando clínicamente bien definida.

Muchos de sus signos de Laboratorio son comunes con la cirrosis portal. Destacaremos como más característicos:

Descenso de la proteinemia, ascenso de las globulinas (aumento intenso de la velocidad de sedimentación globular), especialmente de la fracción beta mientras la gamma lo es sólo discretamente a las fosfatasas).

De ahí pues, que las pruebas de flocculación sean normales en un elevado porcentaje de casos (50-75 por 100, con muchas excepciones).

La bilirrubina puede sufrir un aumento importante con tendencia a igualarse ambas fracciones (*Dubin y cols*).

Las transaminasas están sólo discretamente elevadas, así como las fosfatasas, siempre más elevadas que en la cirrosis portal. Mientras la sideremia es normal (o ligeramente disminuida). La cupremia esta elevada.

Contrariamente a la cirrosis portal, no hay aumento del ácido láctico ni pirúvico.

También están aumentados los aminoácidos, prolina, tiroxina, arginina (en el suero no hidrolizado), y metionina, fenilalanina (en el suero hidrolizado) (*Gerok*).

La bromosulfotaleina, tan fiel como inocua, está siempre alterada dando junto a la biopsia, la confirmación diagnóstica.

A señalar la alteración de estos datos al sobrevenir complicaciones tardías (infecciones de la bilis ectasiada), que da lugar a una eliminación de urobilinógeno a expensas de la bilirrubina; y sobre todo a través de aumentos de las globulinas alfa y beta-1, la sofisticación de las pruebas.

Gravedad, precoma, coma hepático:

La hepatitis aguda puede en raros casos evolucionar rápidamente a la malignidad (necrosis aguda atrofía amarilla). Otras veces es la hepatitis crónica que llega paulatinamente a su fase final de descompensación (atrofia crónica).

En ambos se establece la insuficiencia total de las funciones del órgano, lo que conduce en breve tiempo al coma hepático y la muerte. En tales casos, junto a la clínica correspondientes añade el Laboratorio un grupo de signos de alarma, solos o mejor asociados, que permiten con alguna antelación dar cuenta de la severidad pronóstica; o también signos de gravedad suma que señalan la entrada en la irreversibilidad o cese funcional total.

Unas veces llama poderosamente la atención el incremento brusco o intenso de la bilirrubinemia (de ambos tipos, directa e indirecta), expresión de la irrupción de la bilis en los sinusoides y espacios linfáticos. Otra es la ausencia de bilirrubinopoyesis al fallar la conjugación.

La albúmina plasmática sufre un descenso importante que no existía ante-

riormente; y así como una intensa elevación de la globulina y acompañada en ocasiones de descenso de la globulina alfa-2 por debajo de 0.30 gr/1,000.

La falta del prótido específico transportado del hierro (hipotransferrinemia), existe en las hepatitis graves.

La destrucción irreversible del hepatocito libera sus enzimas glutamato deshidrogenasa, glutamato oxalacetato transaminasa (para citar solamente los más estudiados).

En el caso concreto de las transaminasas, una elevación máxima no indica necesariamente gravedad; pero si a la elevación sigue una caída rápida (de transaminasa o de otras enzimas), el pronóstico es ominoso (anulación de la síntesis enzimática).

De los enzimas considerados hay que destacar por su importancia pronóstica la colinesterasa y demás enzimas hidrolizantes de otros esteres de la colesteroquina.

Aunque en ocasiones la colesteroquina total puede permanecer elevada, no así los fosfolípidos, que están muy descendidos. Pero principalmente es dato de mal pronóstico el derrumbamiento de la fracción esterificada de la colesteroquina, determinando un descenso de la relación: Colesteroquina esterificada: C, total por debajo de 0.5.

Otros signos humorales de gravedad son:

Persistencia de la bedocemia elevada, más allá de las dos semanas (en los casos precoces).

El predominio de la prueba de la galactosa nocturna sobre la diurna.

Los valores elevados de ácido láctico (aunque también puede ocurrir por factores extrahepáticos).

Cifra muy elevada de la velocidad de sedimentación.

La ya citada disminución de los factores protrómicos, especialmente el

factor V (proacelerina), de aparición tardía y mal pronóstico.

Pero donde específicamente se refleja la gravedad hepática como signos tardíos que caracterizan los estados terminales de precoma-coma, es en los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, polipéptidos y cuerpos ectónicos, que ocasionan grandes elevaciones en sangre (también de N. no proteico) y de orina.

Aunque la elevación afecta a la totalidad de los aminoácidos, son más de destacar: Prolinaglicina, alanina, fenilalanina, lisina, tirosina, metionina y ácido glutámico.

La elevación de los dos últimos ha sido invocado como argumento en contra de su invocada administración terapéutica.

La aminoaciduria (leucina, tirosina, histidina) (muy indicativa de gravedad), etc., detectada por cromatografía (Norpoth y Oblischlaeger), así como la excreción urinaria de catabolitos proteicos: indol, fenol, escatoles, detectados por la clásica reacción Millon, ocurren únicamente cuando existen fuertes concentraciones de aminoácidos séricos. Todo lo cual indica el fallo de las funciones desintoxicantes (de la desmetilización en el caso de la metionina).

Ultimamente ha sido registrado también el aumento de la acetoidina y 2,3 butilenoglicol (en sangre y en líquido cefalorraquídeo). Es de destacar por tratarse de un importante dato etiológico y diferencial de otros comas, el gran incremento del amoníaco en sangre arterial y en líquido cefalorraquídeo (más exacto aún la glutaminorraquia, Girard), habiéndose creído en la posible reversibilidad (?), mediante la terapéutica del ácido glutámico, pudiéndose hablar de una encefalopatía amoniacal, sin que exista una correlación con la gravedad.

Finalmente, a ello hay que añadir los disturbios de los electrolitos: hiponatremia (signo de insuficiencia renal terminal, Martini), hipocloremia, hipokalemia (sobre todo, si el enfermo ha recibido saluréticos), hipocalcemia, fósforo sérico bajo, (hasta 0.5 mg %): y de la glicemia: hiperglicemia (a veces hipoglicemia). En contra la elevación de la urea es sólo discreta.

La hepatitis neonatal: A modo de apéndice citaremos muy brevemente esta rara modalidad de hepatitis condicionada por la edad (recién nacidos, lactantes pequeños); acerca la cual se ha escrito mucho y cuya filiación exacta dista de estar lograda.

Existen dos tipos de hepatitis neonatorum:

a) La hepatitis vírica del mismo tipo que la de otras edades, a menudo con antecedentes de contagio materno pre o post natal, que por lo general evoluciona benignamente o por lo menos esta es nuestra impresión derivada de los casos observados; no es a ella a la que nos referiremos.

b) La modalidad "idiopática" del recién nacido y lactante pequeño, congénita del tipo colostático prolongado, con una primera fase de varios meses de duración, muy bien tolerada, por cuanto no se afecta apenas el estado general permitiendo una progresión nutritiva y ponderal normal, y hasta floreciente, con algunas irregularidades en su curso (descensos reales o imaginarios de la bilirrubinemia; ligeras o dudosas pigmentaciones de las heces), frecuente pase a la cirrosis biliar; y algunas sorprendentes curaciones llenas de incógnitas.

Desgraciadamente la ayuda del Laboratorio suele ser poco eficaz cuando no equívoca, debido a la limitación o fallo de las pruebas hepáticas propio del periodo neonatal (*Hsia*), en que su sig-

rificado no es parejo al de otras edades, lo que dificulta grandemente la diferenciación con las demás ictericias oclusivas no hepáticas (síndrome de la bilis espesa, atresia de las vías biliares), con lo que, no obstante, se han intuido oscuras relaciones aún en litigio.

En efecto, un aumento de las transaminasas no indica necesariamente hepatitis, antes al contrario, puede ser más bajas en esa que en la atresia (*Gautier*); precisamente en esta malformación se ha observado una elevación de la aminopeptidasa, con posibilidad de descenso con los corticoides.

La colinesterasa es igualmente baja en ambos síndromes.

Apesar del síndrome obstructivo, las fosfatasa alcalinas pueden ser normales e incluso bajas, tanto en las hepatitis como en la atresia verdadera de las vías biliares (en nuestros casos no siempre es así).

La ceruloplasmina está elevada.

Nunca se ha encontrado histidina en la orina de la atresia, etc.

Por todo lo cual se desprende en la hepatitis neonatorum una heterodoxa valoración de las pruebas, lo que nos lleva a discutir si este síndrome debe considerarse como una verdadera hepatitis o como una manifestación de complicados déficits fermentativos.

La biopsia nos muestra una colostasis irregular, con microcálculos y ausencia de necrosis celulares considerables, pero especialmente las típicas (?) células gigantes multinucleadas que por otra parte tampoco poseen la especificidad que al principio se creyó por tratarse de la manifestación de un proceso regenerativo común a muchas causas. Con razón, al referirse a esta modalidad de hepatitis han dicho *Logan, Bollman, Baggenstos*, que se trataba de un "problema formidable".

Tomado de: Acta Pediátrica Española. 25: 885, 1967.