

TRABAJO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"ALGUNAS OBSERVACIONES EN EL CAMPO DE LA FISIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA Y DE LA ANATOMIA PATOLOGICA DEL HIGADO EN RELACION CON EL PROBLEMA DE LA ICTERIA"

"As is our pathology so is our practice".

Sir William Osler.

OSCAR URTEAGA BALLÓN

INTRODUCCION

Desde hace algunos años (128), (129) y (130), estamos interesados en estudiar las relaciones entre las variaciones de la bilirrubina en el suero, con el tipo y la magnitud de las lesiones hepáticas, estudiadas estas últimas en la autopsia y por biopsias realizadas en distintos momentos de su evolución.

Creemos conveniente antes de exponer nuestros resultados, revisar brevemente los conocimientos fundamentales, y sobre todos las últimas adquisiciones en el campo de la icteria.

La génesis de los diferentes tipos de icteria es uno de los problemas actualmente debatidos. Durante muchos años se ha tratado de explicarla en función del origen de la bilirrubina, dejándose un tanto al margen la estrecha relación existente entre la icteria y la excreción de la bilirrubina. Ambos problemas deben ser considerados en conjunto y no por separado.

El origen de la bilirrubina ha sido sujeto a un sinnúmero de teorías que se inician con los hallazgos de Virchow (135) en

1847 en hematomas inveterados de unos cristales que denominó "hematoidina", los cuales daban las reacciones de los pigmentos biliares. Años después, Van den Bergh y Snapper (132), citados por Eppinger (22), ratificaron los descubrimientos de Virchow. En 1923 Fischer (27), por medios químicos; y Rich y Bunstead (95), por estudios físicos y espectrográficos, demuestran la identidad entre la hematoidina y la bilirrubina.

En 1886 Minkowski y Naunyn (81), citados por Aschoff (4), no observan incremento alguno de la bilirrubina en la sangre de gansos hepatectomizados, ni aún cuando se les inyectaba venenos hemolíticos. Esto los induce a señalar que la bilirrubina se elabora a nivel de las células hepáticas. Estas experiencias, de acuerdo con las de Mulier (86) y Makino (67), citadas por Eppinger (22), en ranas hepatoprivas y sin ictericia, permitieron a Minkowski lanzar su clásico aforismo "No hay ictericia sin Hígado".

Minkowski señala también, que gansos normales intoxicados por arsenamina, hacían ictericia y presentaban en el hígado, unas células distintas de las hepáticas, cargadas de eritrocitos y de granulaciones, que daban la reacción del fierro. Poco después Lowit (64), citado por Eppinger, encontró en ranas, a las cuales se les inyectaba hemoglobina, que las células de Kupffer estaban llenas de restos de hematíes, bilirrubina y hemosiderina, indicando que estos elementos mostraban la evidencia de haber transformado a la hemoglobina. Idénticas células observó en la médula ósea y en el bazo, insinuando la teoría de que la bilirrubinogenia tendría lugar en los elementos mesenquimales y no en las células hepáticas.

En 1913 McNee (78), en los laboratorios de Aschoff, comprobó los experimentos de Minkowski y Naunyn de que el ganso sin hígado no hace ictericia; pero que ello es debido, no a la pérdida del parénquima epitelial hepático, sino a la supresión del sistema celular mesenquimal, que en esta especie está representado casi exclusivamente por las células de Kupffer del hígado.

Rich (96), por cultivos de tejidos, demostró que sólo los elementos mesodérmicos son capaces de formar bilirrubina, y que este proceso únicamente ocurre en el interior de las células.

Algunos años después, la escuela americana con Mann y Magath (70), realizan por primera vez la hepatectomía en el perro, observando la acumulación de la bilirrubina en la sangre; la que llega a cifras más elevadas, si a estos animales se les inyecta soluciones de hemoglobina. Makino (68), Rich (97) y Fiessinger (28), llegan a similares conclusiones en perros sin hígado. Maddock y Svedberg (65), observan en monos hepatectomizados que la bilirrubina comienza a acumularse en la sangre a las cinco horas de la operación.

Estas experiencias fueron uno de los datos que permitieron a Aschoff (3), citado por Eppinger (22), describir su célebre sistema retículo endotelial, que se encuentra repartido por todo el organismo, especialmente representado en el hígado por las células de Kupffer, señalando que a su nivel se produciría la bilirrubina, y que las células hepáticas sólo se encargarían de su excreción.

Otro punto importante en el estudio del metabolismo pigmentario, es averiguar qué fuentes de origen tiene la bilirrubina. Se acepta unánimemente que la fuente principal está constituida por la hemoglobina de la sangre. Whipple y Hooper (143) y (145), observaron en perros portadores de fístula biliar, que la administración de una dieta rica en carbohidratos va seguida de un incremento de la bilirrubina en la bilis, señalando a estos alimentos como otra fuente de origen de los pigmentos biliares. Rcus, Brown y McMaster (106) critican los hallazgos anteriores, porque fueron referidos a periodos de ocho horas; observan igual incremento en la excreción de la bilirrubina, a causa de la alimentación rica en hidratos de carbono; mas después de ese periodo viene una fase compensadora, en que la salida de la bilirrubina disminuye; y concluyen diciendo que estas substancias aceleran la excreción de la bilirrubina, pero que no constituyen una fuente de origen para ella. Whipple, y colaboradores (143), (144) y (145), citados por Guzmán Barrón (35), establecen que la miohemoglobina es otra fuente de los pigmentos biliares; a iguales conclusiones llegan Kennedy y Whipple (58), al observar que la miohemoglobina y la hemoglobina tienen semejantes curvas espectrofotométricas. Se ha insinuado un origen del pigmento biliar en la clorofila. Bollmann, Scheard y

Mann (10) no encontraron aumento en la formación de la bilirrubina en perros a los que se les administraba clorofila.

El descubrimiento de la reacción de Van den Bergh significó un gran adelanto en el estudio de la bilirrubina en relación con los diferentes tipos de ictericia. La interpretación de los dos tipos de la reacción de Van den Bergh, ha sido debatida, aceptándose dos explicaciones posibles: 1) que la bilirrubina indirecta formada a nivel del S.R.E. es diferente en su composición química de la bilirrubina de tipo directo, elaborada a nivel de la célula hepática y 2) que las dos formas de bilirrubina son idénticas; pero que la indirecta, según Guzmán Barrón (35) estaría adsorbida a las proteínas del suero, impedida de reaccionar con el diazoreactivo directamente. Guzmán Barrón demostró "in vitro" que el suero de la sangre normal captaba la bilirrubina directa, transformándola al tipo indirecto, y que eso era debido a que las proteínas la adsorbían. En segundo lugar, si al suero rico en bilirrubina indirecta se le agregaba alcohol o sales biliares, se observaba el fenómeno inverso, en virtud de que estas sustancias son de más baja tensión superficial, y serían fácilmente adsorbidas. Bollmann, Scheard y Mann (10) apoyan la identidad de los dos tipos de bilirrubina, al observar espectrofotométricamente que soluciones del suero de sujetos con ictericia hemolítica, así como obstructiva, daban bandas semejantes a la transmisión de la luz. Andrews (1) y Grunnenberg (34), citados por Waugh y colaboradores (138), se inclinan por la diferencia química de las dos bilirrubinas.

CAPITULO I

Material y Métodos.

Los dosajes de la bilirrubina en el suero se han realizado con la técnica de Mállory y Evelyn (66), empleando el fotolorímetro Evelyn (24) y (25); en casi la totalidad de los casos se usaban dos centímetros cúbicos de suero. El dosaje de la Glucosa en la sangre ha sido realizado por el método de Folin y Wu. La mayoría de las determinaciones han sido realizadas en ayuno.

El estudio del ciclo de la bilirrubina en la sangre se ha llevado a cabo en treinta y nueve casos.

En doce sujetos adultos, sanos, determinamos en serie los dos tipos de la bilirrubina en la sangre, durante períodos de 24 a 31 horas; los dosajes se realizaban a intervalos que variaban entre tres y cinco horas. Las horas de alimentación y el tipo de ella fueron las mismas para todo el grupo. En las gráficas respectivas, las flechas indican el momento de la ingestión de los alimentos.

En diez sujetos adultos, sanos, estudiamos las oscilaciones de la bilirrubinemia cuando se administraba, en unos, glucosa por la vía oral, a la dosis de 50 gr.; en otros, glucosa al 33 %, por la vía endovenosa, a la dosis de 0.5 c.c. por kilo de peso; y en dos casos, se inyectó, por la misma vía, glucosa al 33 %, a la dosis de 0.5 c.c. por kilo de peso, y bilirrubina a la dosis de 1 mgr. por kilo de peso.

En siete niños, en los cuatro primeros días del nacimiento, realizamos un estudio semejante de la bilirrubina en las veinticuatro horas. La ingestión láctea no fue posible controlarla.

En diez sujetos, afectos de diversas entidades clínico-quirúrgicas, realizamos también un estudio semejante.

La prueba de la sobrecarga de la bilirrubina, la realizamos según la técnica de Harrop y Guzmán Barrón (38), empleando el foto-colorímetro Eveyn (24) y (25).

En veintisiete sujetos adultos, sanos, realizamos la prueba inyectando una solución de bilirrubina, a la dosis de 1 mgr. por kilo de peso, disuelta en carbonato de sodio N/10, a la temperatura de 80° centígrados.

En veinticinco niños, en los ocho primeros días del nacimiento, realizamos la misma prueba, inyectando la bilirrubina a la dosis de 1 a 4 mgr. por kilo de peso.

En ambos grupos, se tomaban tres muestras de sangre; la 1ª) antes de la inyección de la bilirrubina, la 2ª) después de cinco a diez minutos de realizada, y la 3ª) después de cuatro horas.

En seis sujetos, afectos de diversas entidades nosológicas, realizamos la prueba inyectando la bilirrubina a la dosis de dos mgr. por kilo de peso, y tomábamos seis muestras de sangre en el intervalo de las cuatro horas.

En veinticinco casos, estudiamos la bilirrubinemia en forma simultánea: en la sangre materna, en la placentaria y en la del seno longitudinal, en el momento del nacimiento.

En ciento cincuenta niños, en los primeros ocho días del nacimiento, se determinó la cifra de la bilirrubina en el suero.

La sangre placentaria se obtenía por punción de la vena umbilical, antes de que cesasen los latidos correspondientes.

La sangre de los niños la obteníamos por punción del seno longitudinal. Las determinaciones de la bilirrubina en el suero, las realizamos en la mayoría de los casos con dos centímetros cúbicos de suero; y en algunos, con el micrométodo usando 0.5 c.c.

En cincuenta y un casos, de diversas entidades médico-quirúrgicas, realizamos biopsias al hígado, acompañadas de dosajes de la bilirrubina sanguínea.

Más o menos el 50 % de las biopsias fueron realizadas durante las intervenciones quirúrgicas a que eran sometidos los enfermos. En el resto, — enfermos diversos de la Patología Médica,— realizamos las biopsias por una pequeña incisión, de más o menos 2 cm., en la línea media, a dos o tres traveses de dedo, por debajo del apéndice xifoides. Con una pinza de biopsias se tomaba el fragmento hepático a nivel del borde, en

el lóbulo más accesible. La hemostasia se realizaba por compresión con una gasa; y en la mayoría de los casos, la cantidad de sangre era tan escasa que prácticamente no se hacía hemostasia alguna. En ningún momento poníamos desinfectantes a nivel del sitio de sección. Las intervenciones las realizábamos en sala de operaciones aséptica, con todas las precauciones quirúrgicas. La anestesia empleada fue de tipo local, usando una solución al 1 % de novocaína.

El post-operatorio en todos los casos, fué favorable. Un sólo caso resultó mortal a los cinco días de practicada la biopsia; sus lesiones las discutiremos en el capítulo correspondiente. Se trataba de una anciana con signos de insuficiencia cardíaca y gran compromiso del estado general. A las veinticuatro horas de la operación tuvo un "shock" breves minutos después de una inyección de suero glucosado, del que se recupera pocas horas después. Cuatro días más tarde, entra bruscamente en coma, con signos de parálisis facial y de insuficiencia sobreaaguda del corazón. A la autopsia se comprobó una edema agudo del pulmón, con signos de una aterosclerosis generalizada. Interesante fue observar la superficie de sección de la biopsia al hígado: estaba ocupado por un coágulo sanguíneo; en la cavidad abdominal existía un pequeño coágulo, y no había reacción peritoneal.

En muchos casos observamos discreta elevación de la temperatura el día de la biopsia.

Hemos usado este procedimiento, en vista de que el método de aspiración por puntura ha sido reconocido por Baron (5) y Tripoli y colaboradores (127), tiene sus complicaciones, y acusa en la literatura médica una mortalidad de 2 a 2.2 %, (8) y (90).

La mayoría de los casos fatales, registrados por este último método, se han producido por hemorragias; otros por peritonitis, al perforar una viscera hueca; y algunos, por peritonitis, al penetrar en la cavidad de un absceso.

Por nuestro método, estas complicaciones casi no existen, por cuanto uno observa directamente el sitio de sección hepática; es verdad que se corre el riesgo que significa abrir la cavidad peritoneal; pero, trabajando con toda asepsia, el peligro es mínimo; y vale la pena correrlo cuando se valora la importancia de la biopsia al hígado, en el diagnóstico, en su-

gerir la terapéutica en algunos casos, y en fundamentar el pronóstico, como lo veremos en el capítulo correspondiente y en un trabajo posterior, exclusivo, sobre el particular.

Los fragmentos hepáticos eran fijados inmediatamente en formol al 10 %, y se hacían cortes por congelación y por inclusión en parafina. Las coloraciones realizadas son las siguientes: Para el examen morfológico general, empleamos la coloración con el método de la hematoxilina — eosina — orange. Para el estudio de los procesos de esclerosis, usamos el método de Van Gieson y el de Kernchrot Mallory. Las grasas fueron coloreadas por el método del Sudan III y el del Azul del Niño. El glucógeno, por el método del Carmin de Best. La investigación de gérmenes la realizamos por el método de Wolbach y el de Levaditti. Los canaliculos biliares y los pigmentos biliares, por el método de Bielschowki. Los pigmentos ferruginosos, por el método del azul de Prusia. La estructura nuclear y los haces fasciculados, por las impregnaciones a la plata y al oro de Río Ortega.

Todas las técnicas histológicas han sido consultadas en los libros de Romeis (103) y Schmorl (110).

Además, hemos estudiado la cifra de la bilirrubina en la sangre de once enfermos de Verruga Peruana, al final de la fase hemática de Weiss (140) y (141) y en tres casos de anemia aplástica.

Iguals determinaciones hemos realizado en cinco sujetos sanos, nativos de la altura, —Morococha 14.980 pies—; en seis sujetos afectados de la “enfermedad de Monge” y en diez sujetos adultos, sanos, de la costa, trasladados a Morococha.

CAPITULO II

El ciclo de la bilirrubina en la sangre.

Si se hace una revisión del funcionamiento de los distintos órganos y de las oscilaciones de las distintas substancias en la sangre, durante periodos de veinticuatro o más horas, se puede comprobar que muchas de ellas se hallan sujetas a un ritmo más menos constante. Jores (56) y (57), que es el autor que más se ha ocupado sobre el particular, señala la importancia del ritmo de las veinticuatro horas, estableciendo su independencia y autonomía; dice que el género de vida se adapta al ritmo, aunque en algunos casos lo modifica. Señala que uno de los ritmos más conocidos que oscila con gran regularidad, es el de la temperatura; cosa idéntica sucede con el sueño. Los eritrocitos, los leucocitos y la hemoglobina tienen también sus variaciones en las diferentes horas del día.

Gran importancia tienen los hallazgos de Forsgren (29) y (30), al describir un ciclo glucogénico hepático, en el conejo, y demostrar que tenía un antagonismo funcional con la secreción biliar. Holmgren (46), citado por Mollendorff (82), observó también cambios histológicos cíclicos de las células hepáticas, en péricotes blancos. Holmquist (48) llega a similares conclusiones en ratas. Holmgren (47) demostró también un ciclo funcional hepático rítmico con respecto a la absorción de las grasas y su antagonismo con el ciclo glucogénico.

Jores (56) hace resaltar la importancia del ritmo funcional de la glicemia en la diabetes, indicando de que por la mañana la glucosa alcanza sus mayores valores, y que la tolerancia para los hidratos de carbono está disminuída; mientras que en la tarde la glucosa baja, y la tolerancia para los hidrocarbonados está aumentada. Concluye con que el peli-

gro para la hipoglicemia es mayor por la tarde y menor por la mañana.

Hemos estudiado las oscilaciones de la bilirrubina en la sangre de sujetos adultos normales, durante las veinticuatro horas; en igual forma observamos el comportamiento de la bilirrubinemia en niños, en los primeros días del nacimiento, y en sujetos afectados de diversas entidades clínicas con ictericia y sin ella. En muchos casos asociamos a los dosajes de bilirrubina, determinaciones igualmente hechas en serie de la glucosa en la sangre.

I.—Ciclo de la bilirrubina en sujetos adultos normales.

Resultados Obtenidos:

En doce sujetos adultos normales, estudiados durante las veinticuatro horas del día, se determinó en serie, la bilirrubina y la glucosa en la sangre cada cuatro horas; los resultados están consignados en el cuadro N^o 1 y N^o 2.

Se puede apreciar que los dos tipos de la bilirrubina, en las diferentes horas del día y de la noche, oscilan sistemáticamente; alcanzando, en determinados momentos, valores máximos, y en otros llegan a desaparecer.

De los doce casos es posible que en siete, la bilirrubina directa llegue a 0.0 mgr. % (Casos N^o : 1, 2, 3, 9, 10, 11 y 12); mientras que en otro momento alcanza como valor máximo 0.64 mgr. %. En igual forma, la bilirrubina indirecta de los doce casos, en cinco llega a 0.0 mgr. %, y horas después alcanza, como cifra máxima 0.96 mgr. %. La bilirrubina total que es la suma de las otras dos, está sujeta a las variaciones de ellas, alcanzando en esos casos variaciones entre 0.10 mgr. % y 1.24 mgr. %.

Si estudiamos los casos por separado en sus gráficas respectivas, podemos observar que en todos ellos oscilan los dos tipos de la bilirrubina; pero que esta oscilación no es anárquica, sino que en determinados periodos se incrementa la bilirrubina directa, y en otros la indirecta. Además, se puede observar en los casos de máxima oscilación, (N^o: 2, 6, 8, 10 y 11), que la acumulación de la bilirrubina, ya sea la directa o la indirecta, se produce gradualmente en un período de ocho

CUADRO N° I

CASOS	6 pm.	10 pm.	2 am.	6 am.	10 am.	2 pm.	6 pm.
N° I	Directa	0.00	0.10	0.14	0.32	0.00	0.00
	Indirecta	0.16	0.16	0.06	0.00	0.10	0.10
	Total	0.16	0.26	0.20	0.32	0.10	0.10
	Glucosa	0.78	0.98	1.05	0.98	0.87	0.87
N° II	Directa	0.40	0.66	0.60	0.26	0.56	0.28
	Indirecta	0.06	0.00	0.52	0.40	0.34	0.96
	Total	0.46	0.66	0.52	0.66	0.90	1.24
	Glucosa	0.96	1.01	0.98	0.86	1.08	0.89
N° III	Directa	0.06	0.00	0.16	0.26	0.32	0.14
	Indirecta	0.20	0.26	0.24	0.14	0.08	0.18
	Total	0.26	0.26	0.40	0.40	0.40	0.32
	Glucosa	0.77	0.82	0.83	0.73	1.25	0.74
N° IV	Directa	0.12	0.32	0.26	0.26	0.36	0.26
	Indirecta	0.38	0.00	0.20	0.32	0.44	0.40
	Total	0.50	0.32	0.46	0.58	0.80	0.66
	Glucosa	0.88	1.01	0.94	0.69	0.82	0.92
N° V	Directa	0.22	0.10	0.14	0.10	0.50	0.26
	Indirecta	0.14	0.42	0.32	0.36	0.00	0.32
	Total	0.36	0.52	0.46	0.46	0.50	0.58
	Glucosa	1.35	0.79	0.82	0.83	1.33	0.82

Bilirrubina : mgr. % Glucosa : gr. %.

Alimentos :

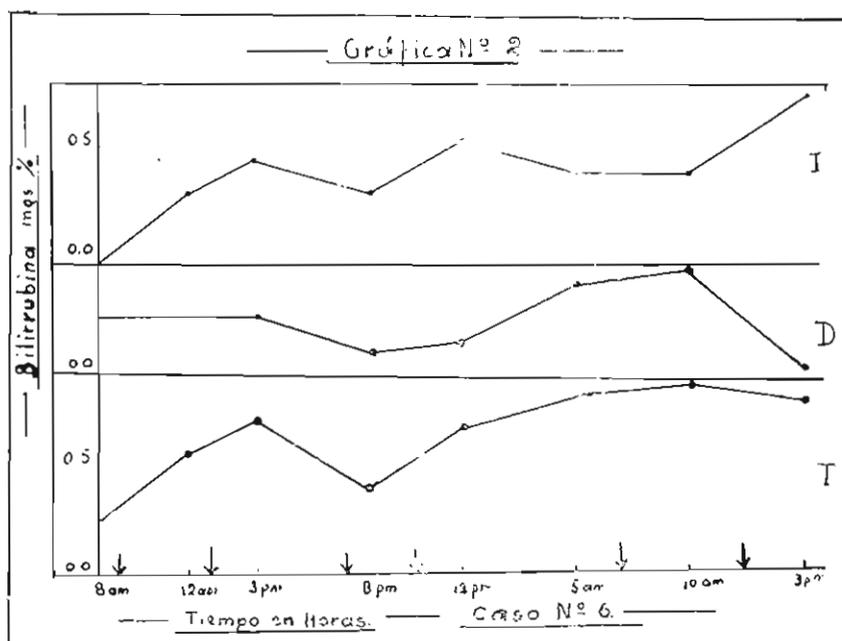
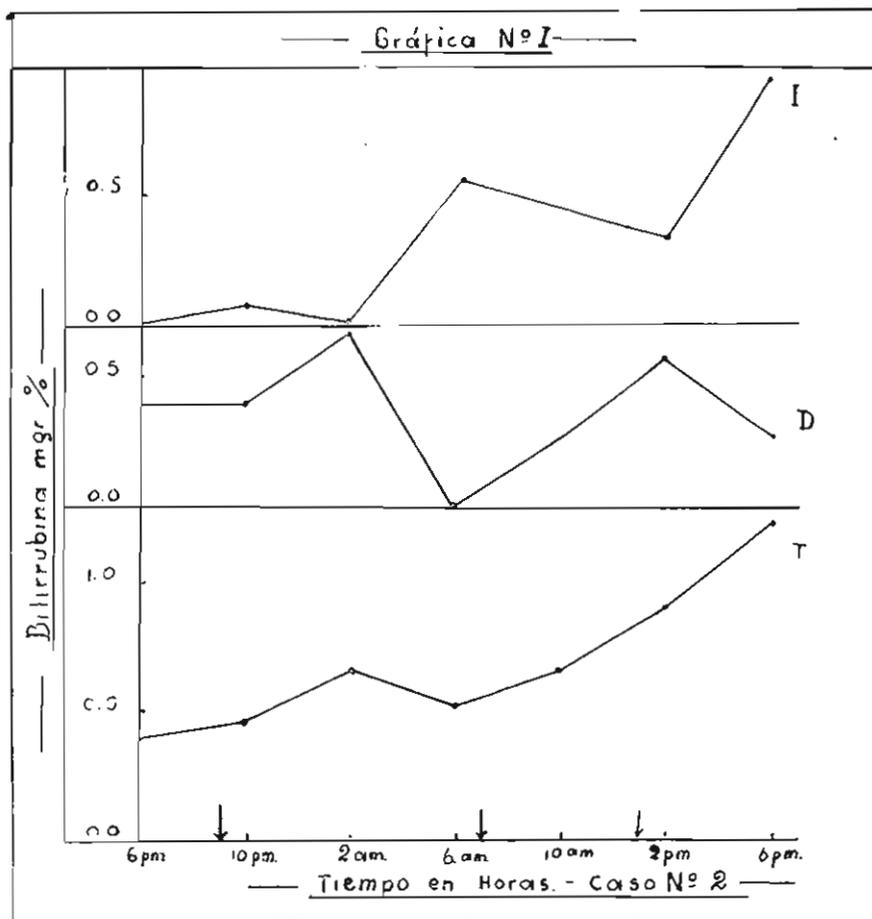
Desayuno : 7 y 30 am. Almuerzo : 1 pm. Comida : 8 y 30 pm.

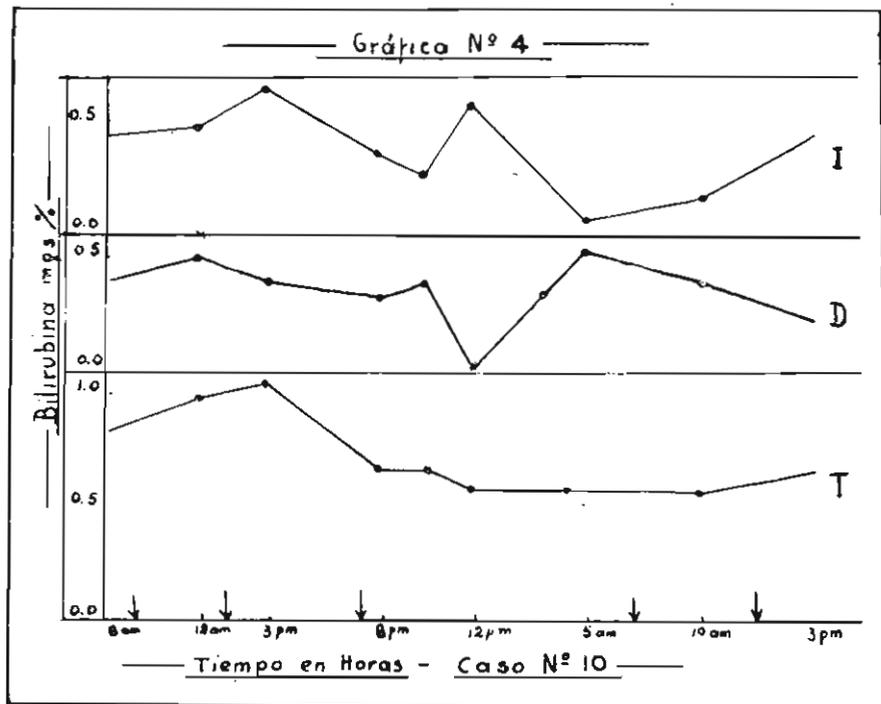
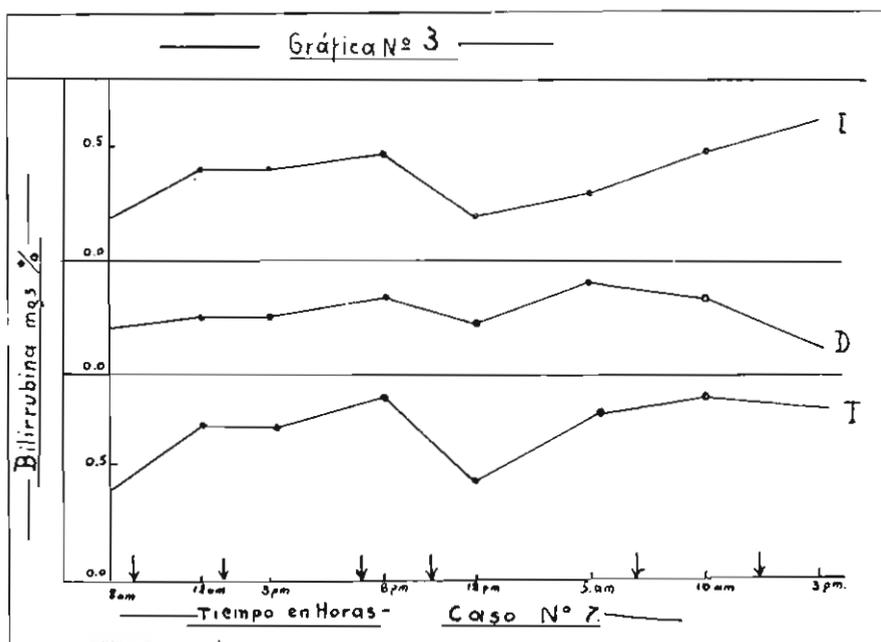
N.º	Caso	8 am.		12 am.		3 pm.		8 pm.		12 pm.		5 am.		10 am.		3 pm.					
		Directa	Indirecta	Total	Glucosa	Directa	Indirecta	Total	Glucosa	Directa	Indirecta	Total	Glucosa	Directa	Indirecta	Total	Glucosa	Directa	Indirecta	Total	Glucosa
N.º XII		0.26	0.00	0.26	0.30	0.26	0.34	0.10	0.30	0.14	0.32	0.40	0.46	0.46	0.60	0.74	0.66	0.26	0.00	0.26	0.30
	Indirecta	0.00	0.26	0.30	0.40	0.34	0.40	0.30	0.40	0.32	0.36	0.40	0.46	0.60	0.74	0.80	0.86	0.26	0.00	0.26	0.30
	Total	0.26	0.26	0.52	0.70	0.66	0.80	0.40	0.70	0.66	0.66	0.80	0.86	1.06	1.34	1.54	1.72	0.52	0.00	0.52	0.60
	Glucosa	1.05	1.05	0.91	0.91	1.10	1.37	1.37	1.37	1.48	1.92	1.92	0.95	0.95	0.95	1.11	1.11	1.05	0.00	1.05	1.11
N.º VI		0.20	0.20	0.26	0.40	0.26	0.40	0.32	0.48	0.22	0.20	0.40	0.32	0.32	0.48	0.62	0.76	0.14	0.00	0.14	0.14
	Indirecta	0.20	0.40	0.40	0.66	0.66	0.66	0.80	0.80	0.62	0.62	0.70	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.14	0.00	0.14	0.14
	Total	0.40	0.40	0.66	0.66	1.12	1.12	1.27	1.27	1.27	1.27	0.97	0.86	0.86	0.86	1.11	1.11	0.28	0.00	0.28	0.28
	Glucosa	0.35	0.35	0.89	0.89	1.05	1.05	1.00	1.00	1.18	1.31	1.00	0.87	0.87	0.87	1.03	1.03	0.95	0.00	0.95	0.95
N.º VII		0.32	0.08	0.40	0.26	0.30	0.46	0.14	0.26	0.26	0.14	0.10	0.26	0.26	0.16	0.54	0.64	0.10	0.00	0.10	0.10
	Indirecta	0.08	0.40	0.46	0.46	0.66	0.66	0.40	0.40	0.40	0.40	0.32	0.42	0.42	0.42	0.64	0.64	0.10	0.00	0.10	0.10
	Total	0.40	0.40	0.86	0.86	1.05	1.05	1.00	1.00	1.18	1.18	1.00	0.87	0.87	0.87	1.03	1.03	0.25	0.00	0.25	0.25
	Glucosa	0.30	0.30	0.86	0.86	1.05	1.05	1.00	1.00	1.18	1.18	1.00	0.87	0.87	0.87	1.03	1.03	0.25	0.00	0.25	0.25
N.º VIII		0.26	0.00	0.26	0.06	0.30	0.20	0.14	0.26	0.14	0.12	0.00	0.40	0.32	0.20	0.54	0.64	0.26	0.00	0.26	0.26
	Indirecta	0.00	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.12	0.12	0.40	0.40	0.32	0.20	0.54	0.64	0.26	0.00	0.26	0.26
	Total	0.26	0.26	0.52	0.52	0.56	0.56	0.52	0.52	0.24	0.24	0.40	0.40	0.32	0.20	0.54	0.64	0.52	0.00	0.52	0.52
	Glucosa	0.99	0.99	1.08	1.08	1.15	1.15	1.54	1.54	1.31	1.31	0.99	0.86	0.86	0.86	1.03	1.03	0.95	0.00	0.95	0.95
N.º IX		0.40	0.34	0.50	0.48	0.40	0.64	0.32	0.34	0.00	0.38	0.52	0.40	0.40	0.40	0.44	0.44	0.22	0.00	0.22	0.22
	Indirecta	0.34	0.40	0.48	0.48	0.64	0.64	0.34	0.34	0.38	0.38	0.06	0.18	0.18	0.18	0.44	0.44	0.22	0.00	0.22	0.22
	Total	0.84	0.84	0.98	0.98	1.04	1.04	0.66	0.66	0.38	0.38	0.06	0.56	0.56	0.66	0.66	0.66	0.48	0.00	0.48	0.48
	Glucosa	0.94	0.94	0.91	0.91	1.27	1.27	1.54	1.54	1.21	1.21	1.01	0.86	0.86	0.86	1.03	1.03	0.96	0.00	0.96	0.96
N.º X		0.16	0.24	0.40	0.40	0.40	0.64	0.40	0.26	0.26	0.38	0.42	0.40	0.40	0.34	0.64	0.64	0.00	0.00	0.00	0.00
	Indirecta	0.24	0.40	0.40	0.40	0.64	0.64	0.26	0.26	0.38	0.38	0.42	0.40	0.40	0.34	0.64	0.64	0.00	0.00	0.00	0.00
	Total	0.40	0.40	0.80	0.80	1.04	1.04	0.66	0.66	0.66	0.66	0.84	0.84	0.84	0.84	1.28	1.28	0.42	0.00	0.42	0.42
	Glucosa	1.05	1.05	0.92	0.92	1.25	1.25	0.88	0.88	1.33	1.33	1.13	0.95	0.95	0.95	1.12	1.12	0.96	0.00	0.96	0.96
N.º XI		0.26	0.10	0.40	0.40	0.14	0.12	0.16	0.16	0.14	0.22	0.26	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.00	0.14	0.14
	Indirecta	0.10	0.26	0.10	0.10	0.12	0.12	0.16	0.16	0.14	0.22	0.26	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.00	0.14	0.14
	Total	0.36	0.36	0.50	0.50	0.26	0.24	0.32	0.32	0.28	0.44	0.52	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.00	0.28	0.28
	Glucosa	0.91	0.91	0.84	0.84	1.37	1.37	1.17	1.17	0.86	0.86	1.08	0.95	0.95	0.95	1.25	1.25	0.96	0.00	0.96	0.96

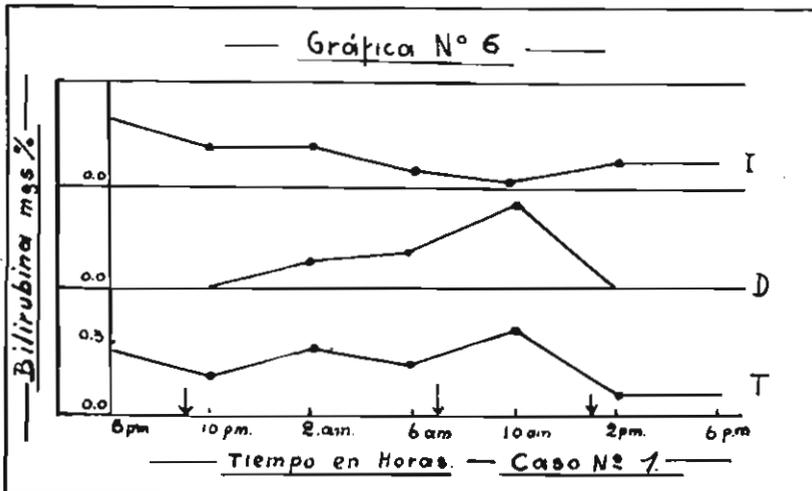
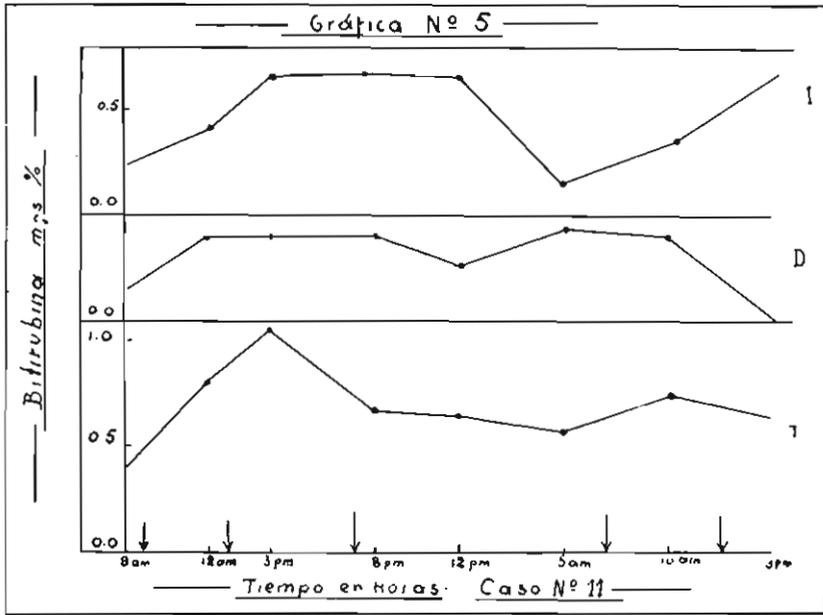
Bilirrubina : mgr. % Glucosa : gr. %

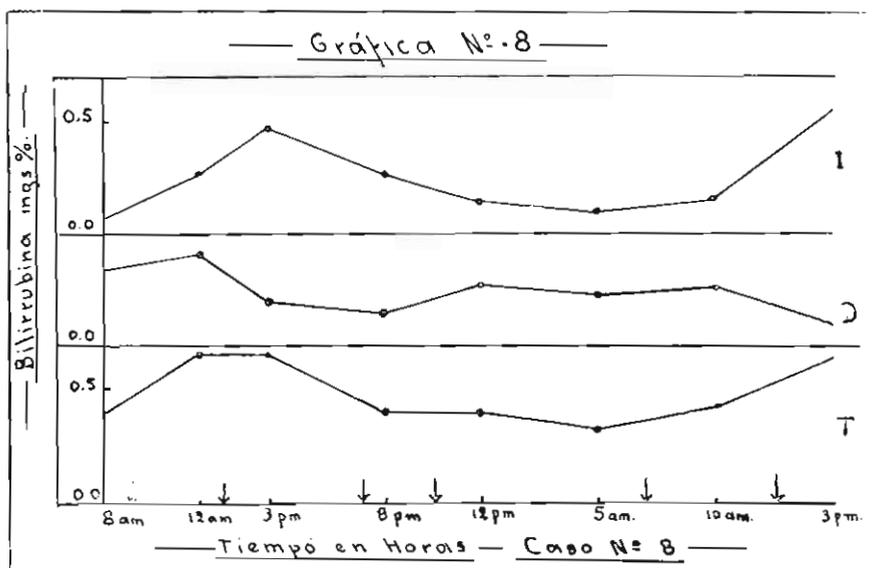
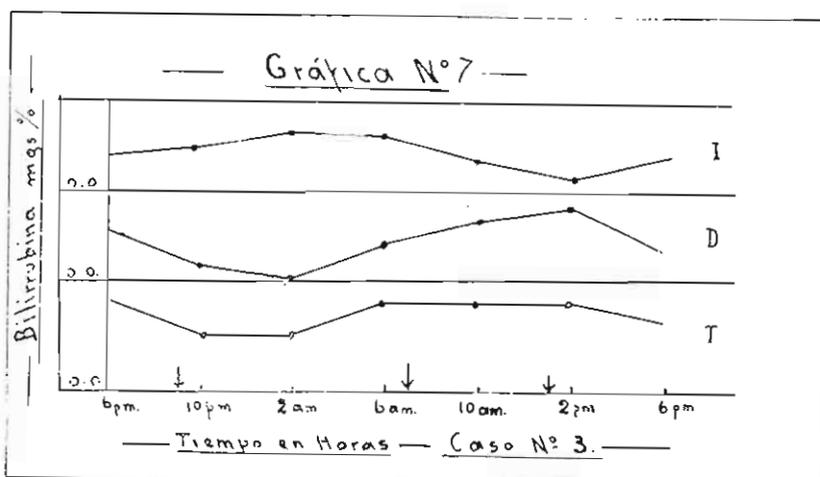
Alimentos :

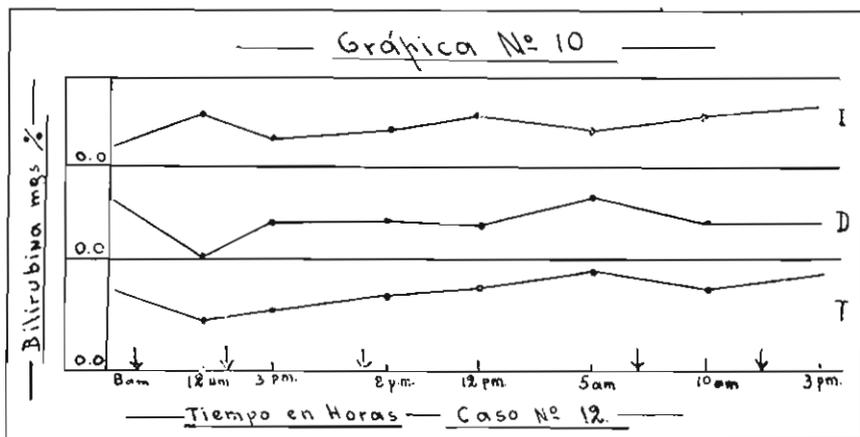
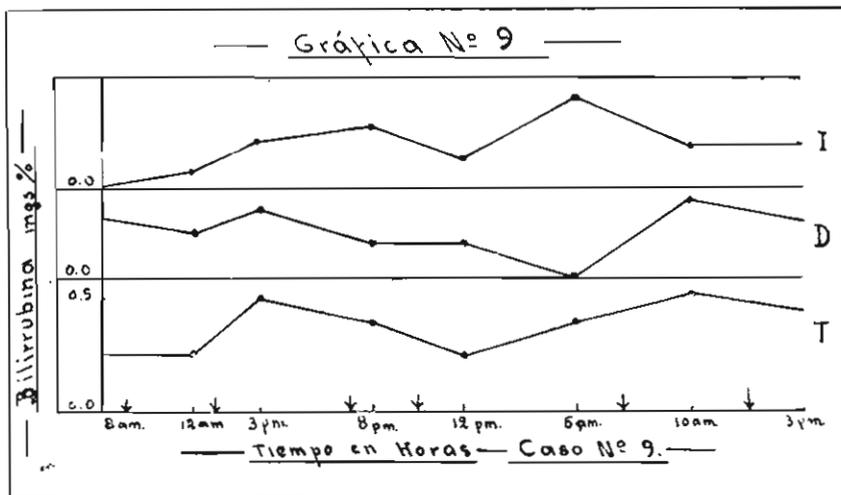
Desayuno : 7 y 30 am. Almuerzo : 1 pm. Comida 9 pm.











a doce horas; y que, bruscamente, en el intervalo siguiente de cuatro horas, se realiza la excreción total de una de ellas; mientras que en la mayoría de los casos, la otra, generalmente la indirecta, se incrementa. (Ver gráf. N^o 1, 2, 3, 4 y 5).

En otros casos (N^o : 1, 3, 8, 9 y 12) se comprueba que la oscilación de los dos tipos de la bilirrubina, y por consiguiente de la total, es mínima. Es posible observar periodos que fluctúan entre 12 y 24 horas, en los que la variación extrema llega escasamente a 0.10 ó 0.20 mgr. % (Ver gráf. N^o : 6, 7, 8, 9 y 10).

Si queremos encontrar relaciones entre el ciclo de la bilirrubina y la ingestión de los alimentos, el sueño y la actividad corporal, podemos comprobar que no existen. Durante el sueño, unos estaban con cifras elevadas; y otros, con valores bajos; en cuanto al tipo de la bilirrubina, tampoco hubo predilección alguna. Cosa idéntica sucedió con la ingestión de los alimentos y la actividad corporal; los hechos suceden como si el ciclo de la bilirrubina fuera independiente de las actividades diarias.

II.—Ciclo de la bilirrubina en sujetos adultos normales a los cuales se les administra glucosa y bilirrubina.

Resultados Obtenidos :

En cinco sujetos sanos se estudiaron las relaciones entre el ciclo de la bilirrubina y la curva de la glicemia; los resultados están consignados en el Cuadro N^o 3.

En tres casos (N^o 14, 16 y 19) en los cuales la curva de la sobrecarga de la glucosa en la sangre se verifica en el tiempo normal, la bilirrubina indirecta, se incrementa en la sangre y la directa no se excreta. (Ver gráf. N^o 11).

En el caso N^o 17 en el cual la curva glicémica se prolonga y la glucosa en la sangre tarda algunas horas en llegar a su valor inicial, la excreción de la bilirrubina es total. (Ver gráf. N^o 12).

El caso N^o 19 tiene un interés particular: la absorción de la glucosa coincide en el momento en que la célula hepática disocia la bilirrubina indirecta y excreta la bilirrubina de tipo directo, produciéndose un incremento de la glucosa en la san-

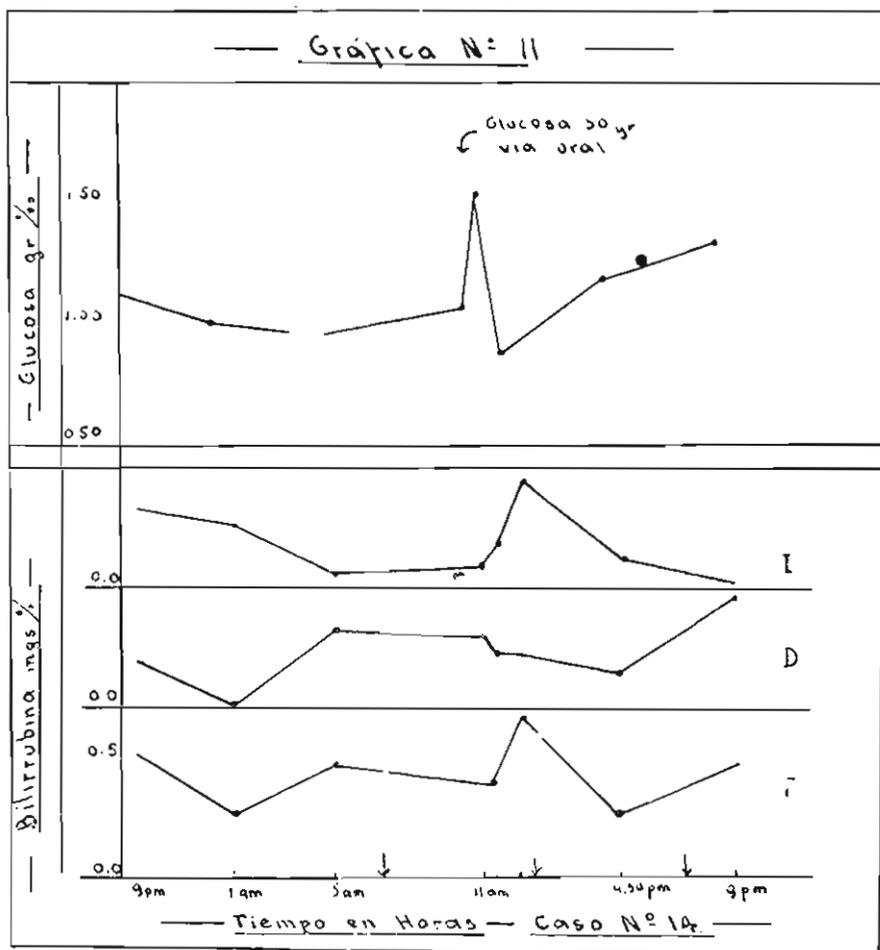
CUADRO N° 3

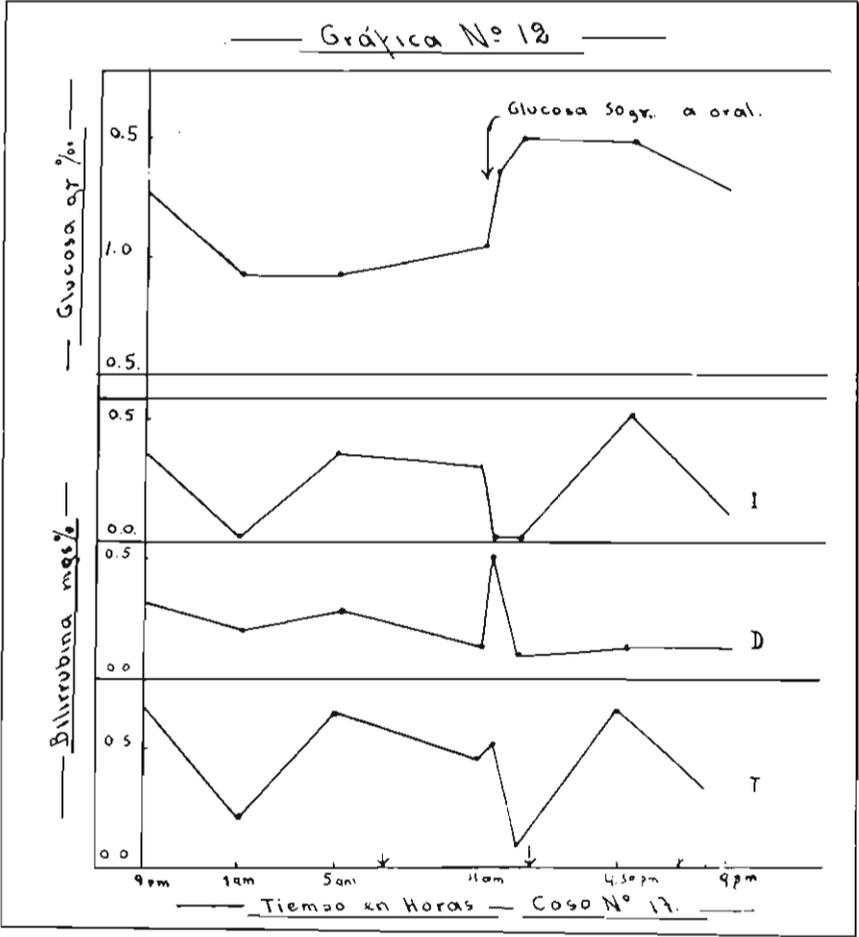
CAJOS	9 pm.	1 am.	5 am.	11 am.	11.30 a.m.	12.30 pm.	4.30 p.m.	9.30 p.m.
N° XIV	Directa 0.20 Indirecta 0.32 Total 0.52 Glucosa 1.12	0.00 0.26 0.26 1.00	0.32 0.14 0.46 0.95	0.30 0.18 0.40 1.07	0.22 0.44 0.66 1.63	0.22 0.44 0.66 0.80	0.14 0.12 0.26 1.18	0.46 0.00 0.46 1.33
N° XVI	Directa 0.20 Indirecta 0.20 Total 0.40 Glucosa 1.21	0.30 0.00 0.30 1.00	0.10 0.56 0.66 0.95	0.23 0.20 0.42 1.11	0.20 0.26 0.40 1.27	0.20 0.32 0.52 1.20	0.00 0.26 0.26 1.26	0.32 0.20 0.52 1.11
N° XVII	Directa 0.32 Indirecta 0.38 Total 0.70 Glucosa 1.29	0.22 0.00 0.22 0.93	0.30 0.36 0.66 0.93	0.14 0.32 0.46 1.05	0.52 0.00 0.52 1.36	0.10 0.00 0.10 1.51	0.14 0.52 0.66 1.50	0.14 0.12 0.26 1.30
N° XIX	Directa 0.32 Indirecta 0.26 Total 0.58 Glucosa 1.28	0.32 0.08 0.40 1.00	0.40 0.16 0.50 1.05	0.40 0.40 0.80 1.25	0.32 0.31 0.66 2.50	0.40 0.64 1.04 1.25	0.26 0.44 0.70 1.05	0.22 0.30 0.52 1.43
N° XXII	Directa 0.20 Indirecta Total 0.20 Glucosa	0.06 0.04 0.10 0.91	0.14 0.00 0.14 0.86	0.20 0.26 0.46 1.07	0.16 0.24 0.40 1.46	0.10 0.20 0.30 0.91	0.00 0.40 0.40 0.95	0.10 0.22 0.32 1.19

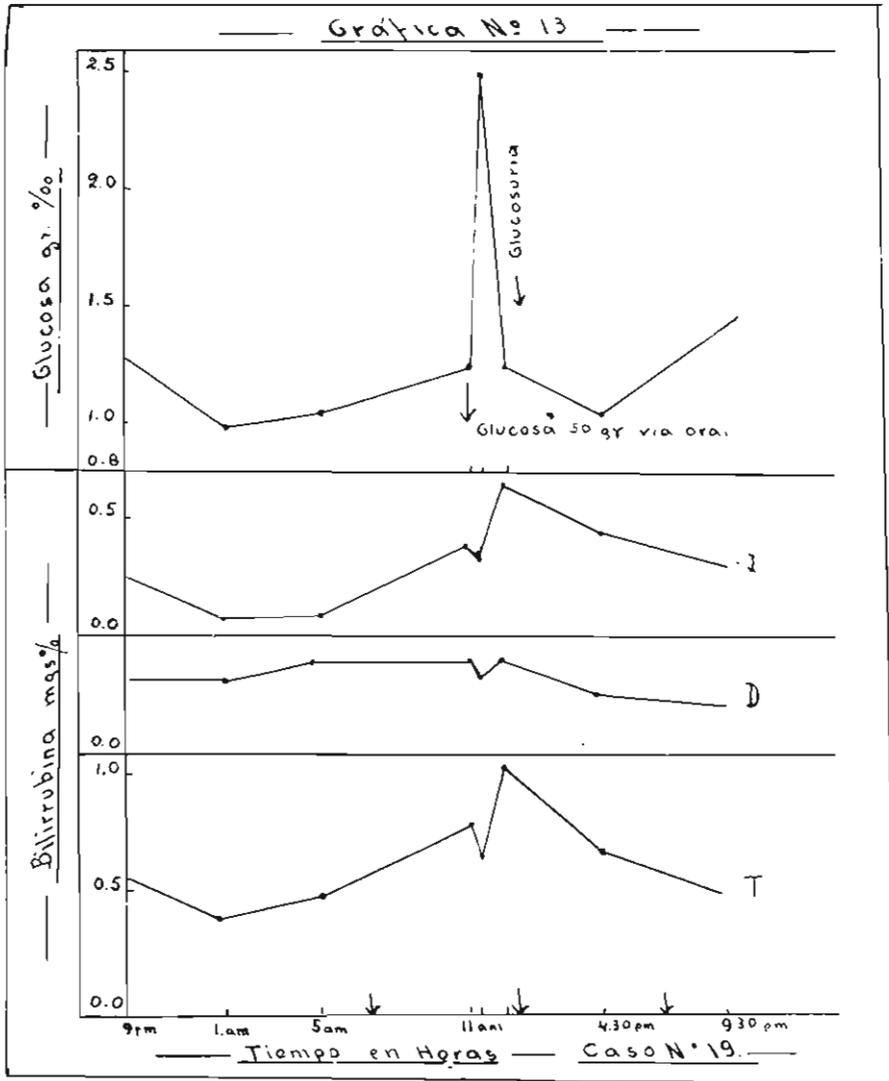
Bilirrubina : mgr. % Glucosa : gr. %

Alimentos :

Desayuno : 7 am. Almuerzo : 1 pm. Comida : 8 pm.







gre, que rebasa los valores normales (2.50 gr. %), ocasionándose la glucosuria correspondiente. Sin embargo, el tiempo empleado en metabolizar la sobrecarga glicémica, se realiza dentro de valores normales; pero la función excretora de la bilirrubina se interrumpe, alcanzándose valores muy elevados a expensas de la indirecta (Ver gráf. N° 13).

Los hechos suceden como si la intervención de la célula hepática, en el metabolismo de la glucosa y de la bilirrubina, se llevara a cabo en forma más o menos rítmica, pero antagónica.

No podemos descartar el hecho de que en las pruebas glicémicas juega un rol importante el sistema endócrino, la dieta previa a que estuvo sometido el paciente, (16) etc.; pero es innegable el papel fundamental de la célula hepática en este metabolismo. (131), (69), (9), (121), (122) y (123).

En cinco casos se administró glucosa por vía sanguínea, (0.5 c.c. por kilo de peso, de una solución al 33 %) asociada en dos de ellos a una inyección de bilirrubina (1 mgr. por kilo de peso), y se controló el ciclo de la bilirrubina; la dosis de la glucosa resultó insuficiente para alcanzar un incremento en la sangre que permitiera establecer relaciones con la bilirrubinemia; los resultados están consignados en el Cuadro N° 4.

III.—Ciclo de la bilirrubina en el recién nacido.

Resultados Obtenidos:

En siete niños, en los primeros días del nacimiento, se estudió el ciclo de la bilirrubina en las veinticuatro horas del día.

Se encontró una oscilación franca de la bilirrubina indirecta, mientras que la directa se mantuvo entre límites más o menos constantes. Hay períodos de acumulación de la bilirrubina indirecta, que alcanza en pocas horas incrementos entre 2 y 6 mgr. %. (Ver gráf. N°: 14, 15, 16, 17, 18 y 19).

Hay otros períodos que podríamos llamar de calma, en los cuales los dos tipos de la bilirrubina permanecen inalterables por espacio de varias horas. (Ver las gráficas anteriores).

Solo en un caso (gráf. N° 20) se sorprendió un período de descenso de la bilirrubina indirecta, de más de 1 mg. %, en el

Casos	9 pm.	1 am.	5 am.	11 am.	11.5 am.	12.5 pm.	1.5 pm.	5.5 pm.	9.5 pm.
N° XV	D	0.26	0.14	0.30	0.40	0.26	0.20	0.26	0.06
	I	0.26	0.18	0.00	0.12	0.24	0.06	0.20	0.00
	T	0.52	0.32	0.30	0.52	0.50	0.26	0.46	0.06
N° XX	D	1.05	0.95	0.85	1.20	1.54	1.18	1.11	1.01
	I	0.14	0.06	0.42	0.20	0.20	0.14	0.46	0.10
	T	0.26	0.08	0.00	0.26	0.38	0.18	0.06	0.00
N° XXI	D	0.40	0.14	0.42	0.46	0.58	0.32	0.22	0.22
	I	0.40	0.14	0.14	0.46	1.33	1.02	1.05	1.00
	T	1.42	0.86	0.95	0.95	0.33	0.32	0.52	1.00
N° XXII	D	0.36	0.16	0.26	0.32	0.16	0.14	0.46	0.26
	I	0.16	0.10	0.06	0.20	0.16	0.18	0.06	0.14
	T	0.32	0.26	0.32	0.52	0.32	0.32	0.52	0.40
N° XXIII	D	1.33	0.81	0.91	1.08	1.43	1.08	1.05	1.02
	I	0.36	0.16	0.26	0.32	0.16	0.14	0.46	0.26
	T	0.16	0.10	0.06	0.20	0.16	0.18	0.06	0.14

Ciclo de la bilirrubina más inyección de suero glucosado al 33 %. La flecha indica el momento de la inyección.

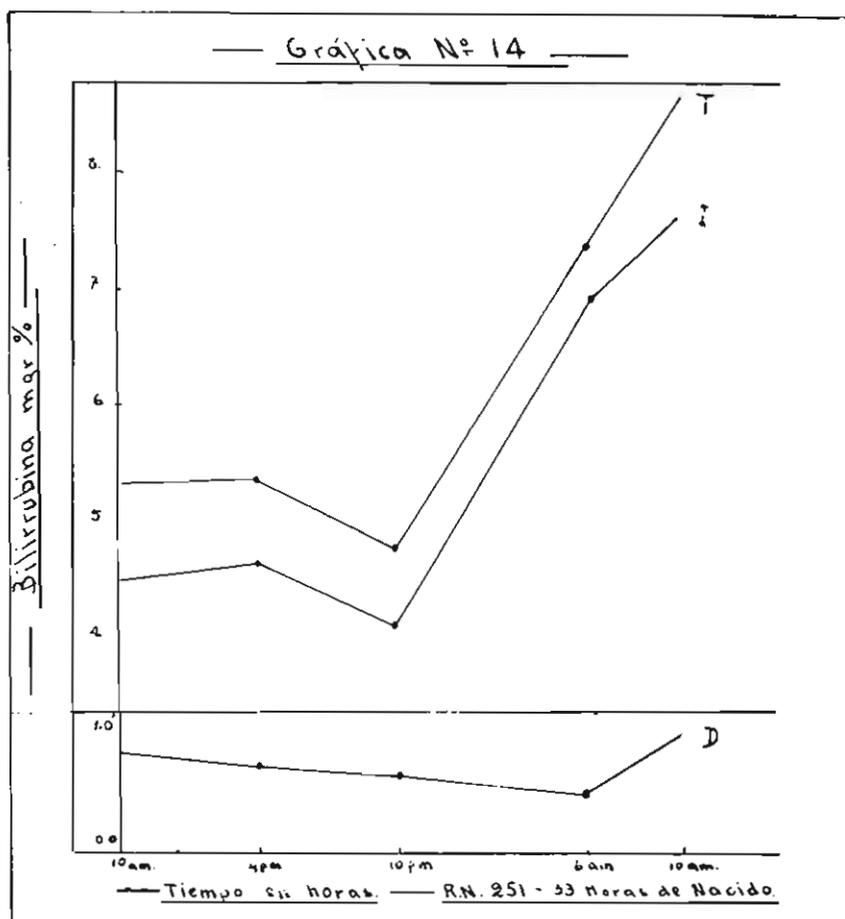
Casos	9 pm.	1 am.	5 am.	10 am.	10.5 am.	12.5 am.	2 pm.	6 pm.	9 pm.
N° XIII	D	0.40	0.32	0.58	0.26	0.90	0.66	0.32	0.52
	I	0.84	0.20	0.42	0.30	0.98	0.48	0.62	0.14
	T	0.74	0.52	1.06	0.56	1.98	1.14	0.94	0.65
N° XVIII	D	1.23	1.00	0.95	1.14	1.40	1.19	1.67	1.33
	I	0.10	0.14	0.06	0.06	0.80	0.26	0.26	0.00
	T	0.22	0.12	0.10	0.06	1.26	0.68	0.38	0.14
N° XVIII	D	0.32	0.06	0.16	0.06	2.06	0.94	0.64	0.30
	I	0.32	0.06	0.16	0.06	2.06	0.94	0.64	0.30
	T	1.08	1.05	0.86	0.96	1.37	1.05	1.20	1.05

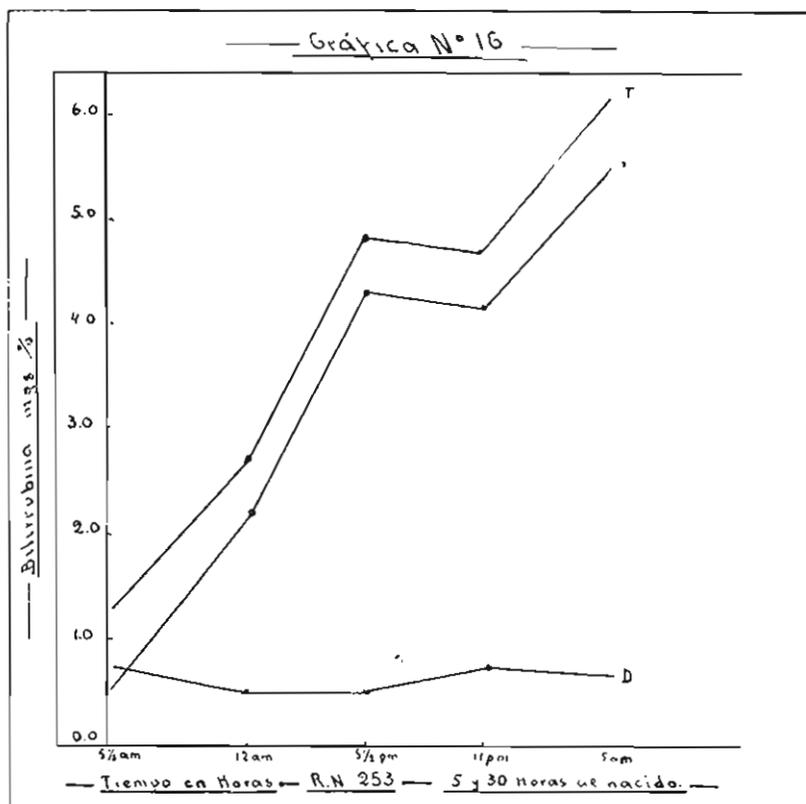
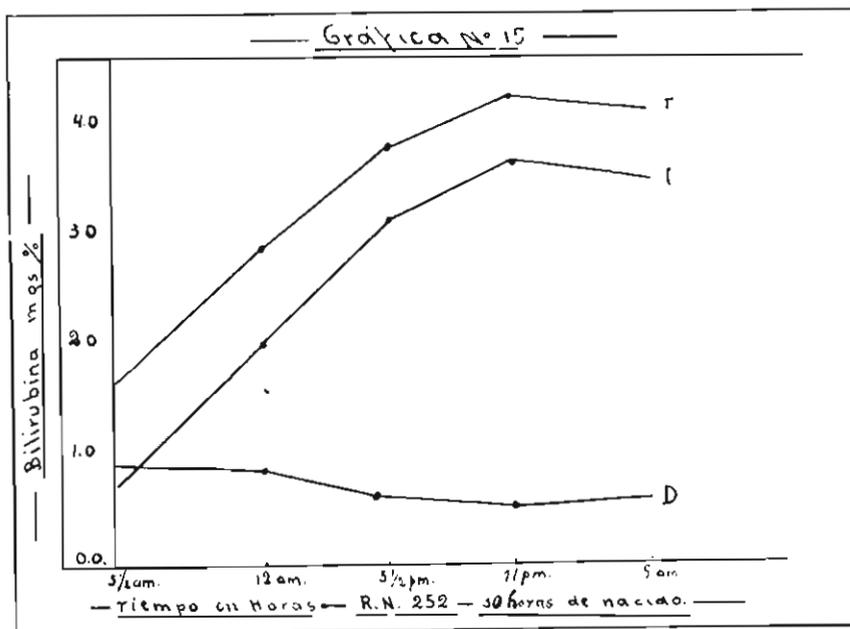
Ciclo de la bilirrubina asociado a una inyección de suero glucosado y otra de bilirrubina.
La flecha indica el momento de la inyección.

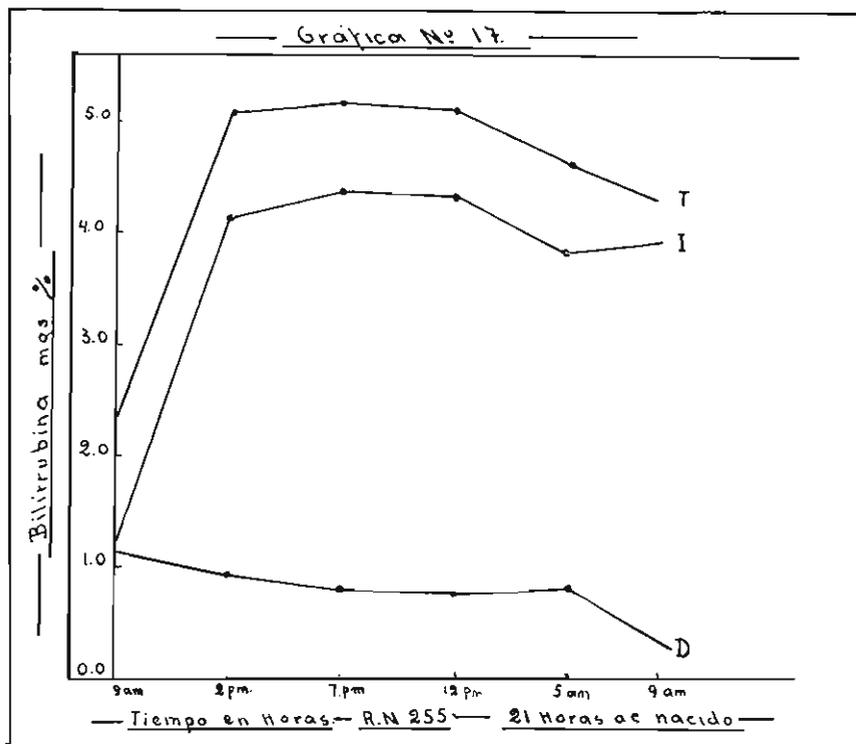
Bilirrubina : mgr. % Glucosa : gr. %

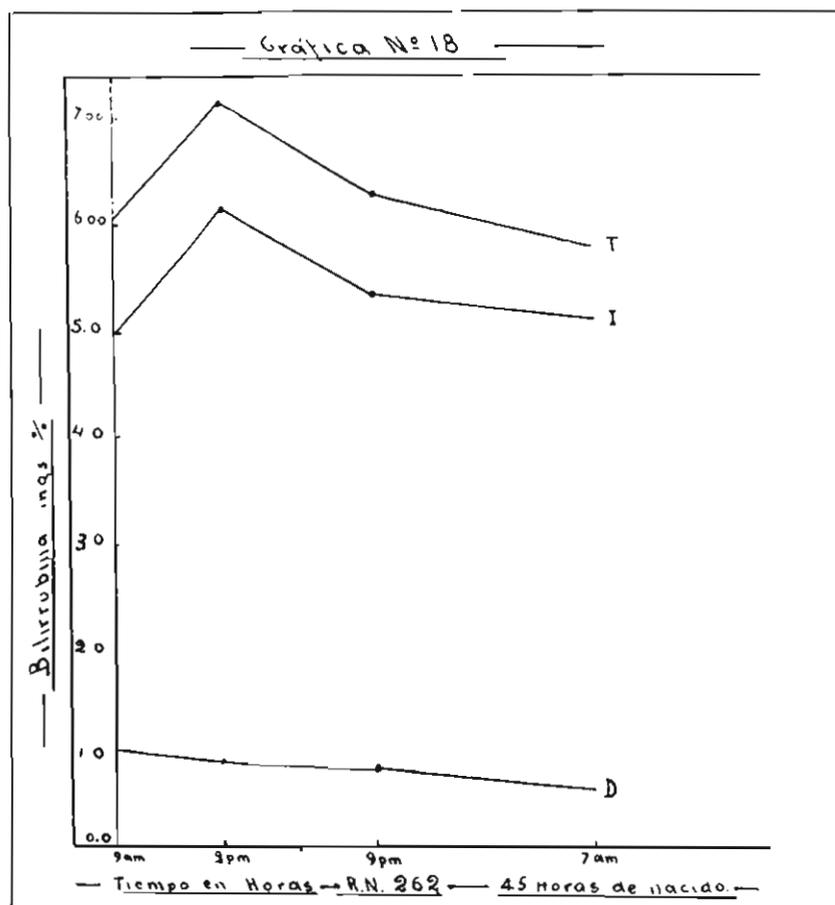
Alimentos :

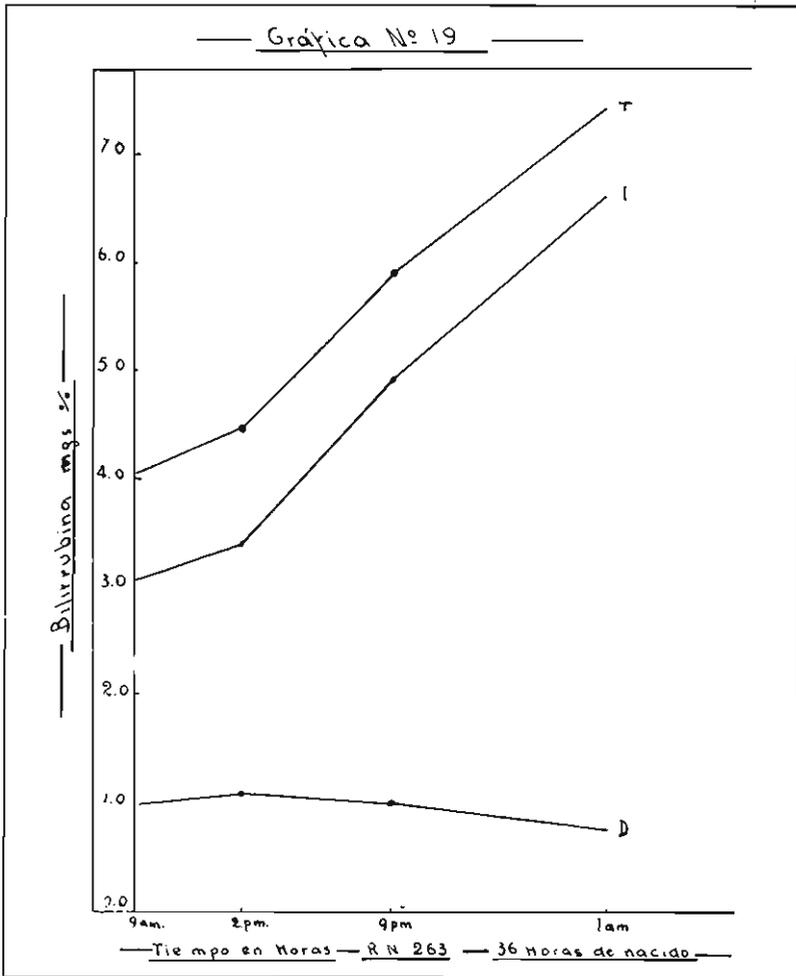
Desayuno : 7 am. Almuerzo : 1 pm. Comida : 8 pm.

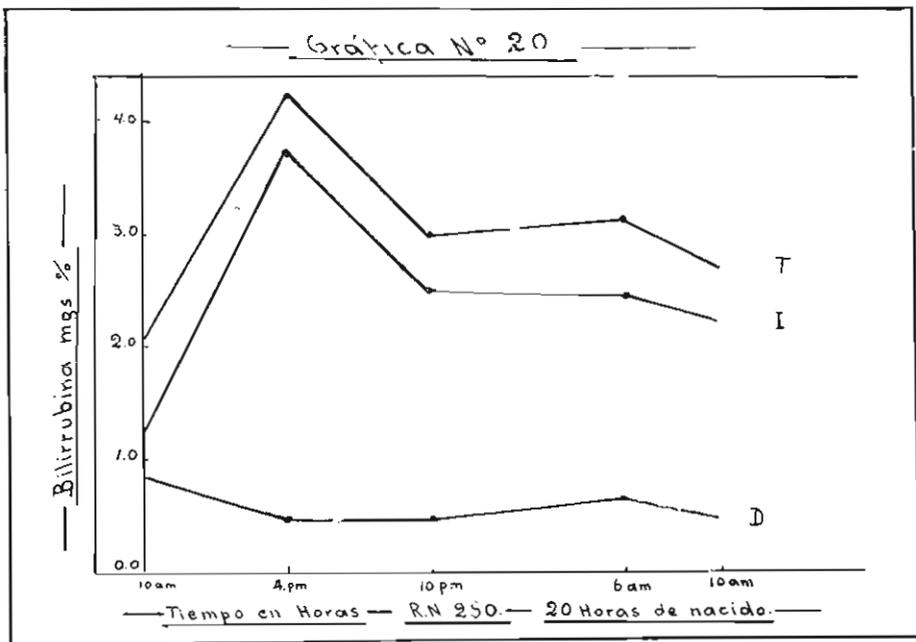












transcurso de seis horas; en otros casos (Ver gráf. N° 14, 18) hubo también un descenso de la bilirrubina indirecta, pero de menor intensidad.

IV.—Ciclo de la bilirrubina al estado patológico.

Resultados Obtenidos:

En diez sujetos afectos de diversas entidades clínicas, con y sin ictericia, se ha estudiado el ciclo de la bilirrubina en las veinticuatro horas; los resultados están consignados en el Cuadro N° 5.

En un caso de litiasis vesicular pura, se observa que el ciclo de la bilirrubina se verifica dentro del área de los valores normales (Caso N° 10, ver cuadro N° 5).

En dos enfermas diabéticas, el ciclo se produce también dentro del área de valores normales. (Ver gráf. N° 21 y 22).

En dos casos de litiasis vesicular, con posible compromiso del colédoco, el ciclo rebasa muy discretamente el área de los valores normales; las enfermas fueron estudiadas en período de calma. (Ver Cuadro N° 5, caso N° 2 y 3).

En un caso de paludismo crónico, a falciparum, el ciclo rebasa también el área de los valores normales. (Ver cuadro N° 5).

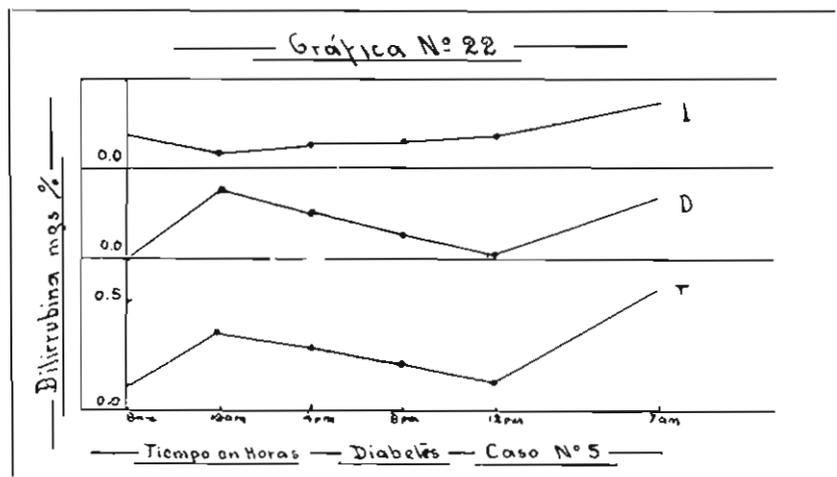
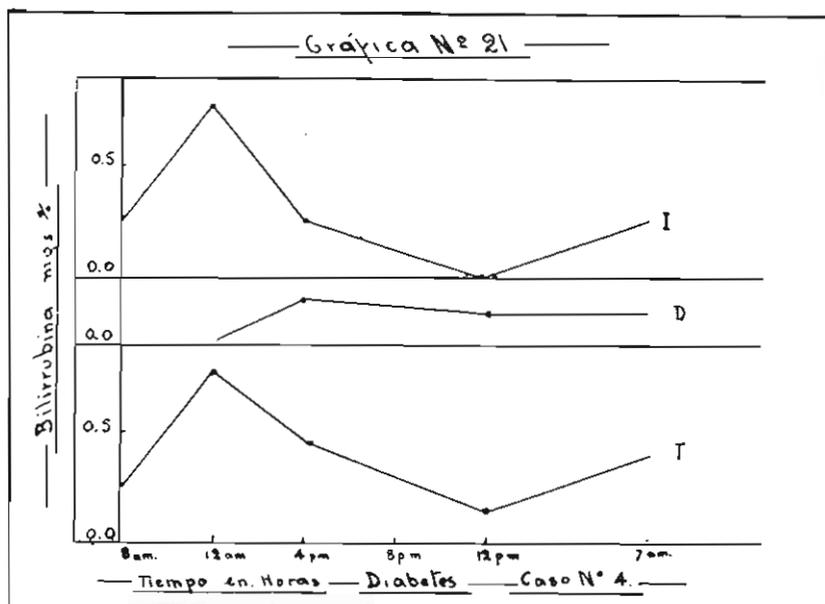
En dos casos de litiasis vesicular y del colédoco, (comprobados uno de ellos en la operación y el otro en la autopsia), el ciclo adquiere valores muy elevados (Cuadro N° 5, caso N° 1 y 8). Observamos períodos alternativos, en los que se acumula; y otros en los que se excreta cada uno de los dos tipos de la bilirrubina. (Ver gráf. N° 23 y 24).

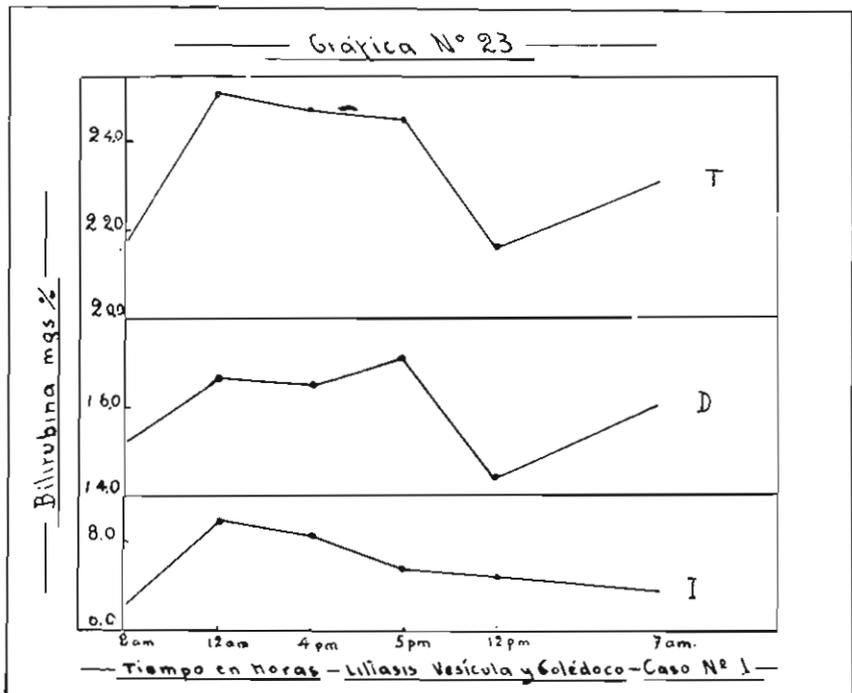
En un caso de Hepatitis icterígena — tipo ictericia catarral — en período de estado, el ciclo mantiene su oscilación. En este caso como en los dos últimos, las oscilaciones de la bilirrubina son muy superiores a las que se presentan en el sujeto normal, hecho de capital importancia en la interpretación de las pruebas de la sobrecarga de la bilirrubina. (Ver gráf. N° 25).

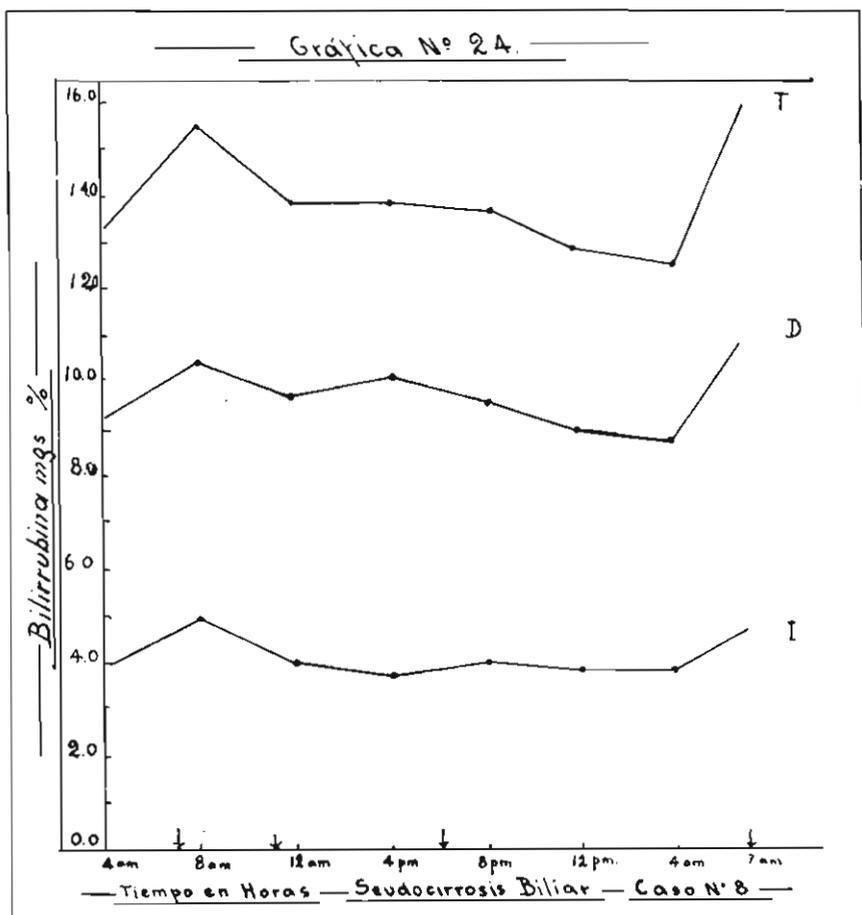
CUADRO N.º 5

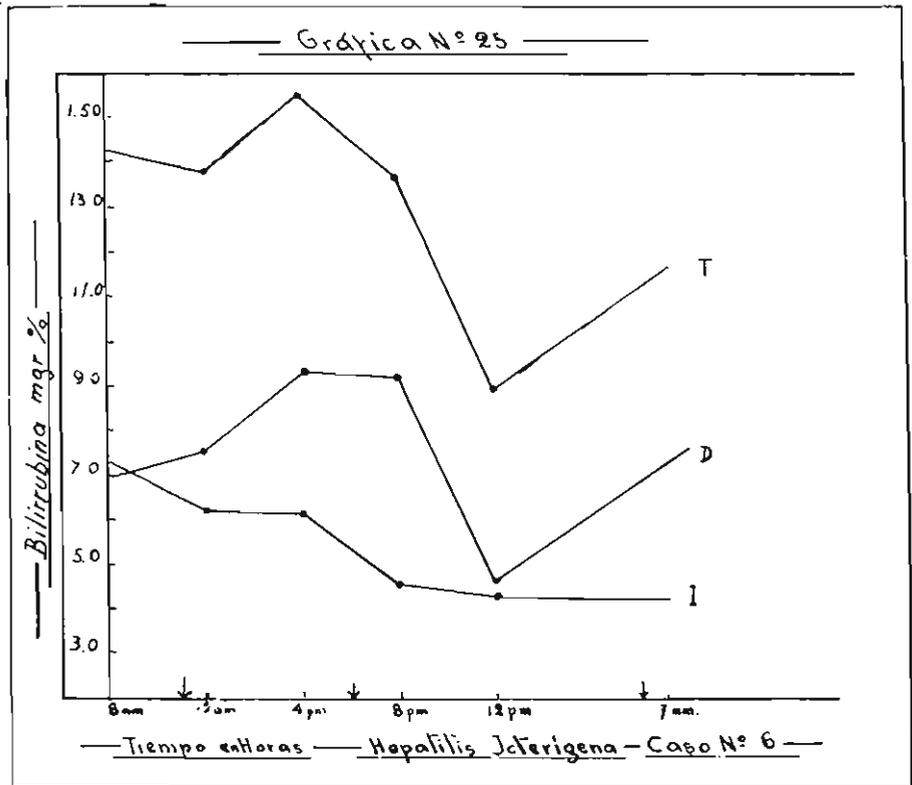
Casos	8 am.	12 am.	4 pm.	8 pm.	12 pm.	7 am.	Diagnóstico	
N.º I	D	15.24	16.70	16.68	17.18	14.44	16.14	Litiasis Vesicular y coledociana
	I	6.38	8.48	8.16	7.34	7.19	6.92	
	C	21.82	25.18	24.74	24.62	21.63	23.07	
N.º II	D	1.08	1.14	1.22	1.22	0.86	0.50	Litiasis Vesicular y coledociana
	I	0.04	0.30	0.36	0.28	0.46	0.20	
	G	1.01	1.26	1.05	1.50	1.32	1.10	
N.º III	D	0.62	0.80	0.80	0.66	0.52	0.80	Litiasis Vesicular y coledociana
	I	0.24	0.36	0.64	0.14	0.34	0.10	
	G	0.76	1.36	1.44	0.80	0.86	0.90	
N.º IV	D	0.00	0.00	0.20	—	0.14	0.14	Diabetes
	I	0.26	0.76	0.26	—	0.00	0.26	
	G	2.00	2.33	1.46	2.50	2.25	2.00	
N.º V	D	0.00	0.30	0.20	0.10	0.00	0.26	Diabetes
	I	0.14	0.06	0.10	0.12	0.14	0.30	
	G	2.00	2.50	1.68	2.63	2.22	1.68	
N.º VI	D	7.02	7.62	6.96	9.28	4.70	7.32	Hepatitis Ictericana
	I	7.25	6.22	6.01	4.61	4.32	4.28	
	T	14.27	13.84	15.57	13.84	9.02	11.60	
N.º VII	D	0.04	0.04	0.04	0.80	0.46	0.56	Hiperbilirrubinemia Fisiológica
	I	1.32	1.12	0.62	0.56	0.85	0.94	
	G	2.26	2.06	1.50	1.32	1.32	1.50	
N.º VIII	D	10.48	9.76	10.12	9.72	6.02	11.14	Litiasis Coleociana
	I	5.00	4.08	2.72	4.04	3.84	4.76	
	T	15.48	13.84	13.84	13.66	12.86	15.90	
N.º IX	D	0.50	0.32	0.45	0.23	0.33	0.76	Paludismo (falciparum)
	I	0.68	0.83	0.81	0.88	0.80	0.60	
	T	1.18	1.26	1.26	1.11	1.22	1.36	
N.º X	D	0.26	0.46	0.40	0.22	0.32	0.52	Litiasis Vesicular pura.
	I	0.32	0.20	0.40	0.30	0.15	0.20	
	T	0.52	0.06	0.30	0.52	0.42	0.52	

Bilirrubina : mgr. % Glucosa : gr. %
 Almuerzo : 11 am. Desayuno : 7 am. Comida : 6 pm.









V.—Bilirrubinemia Normal.

Resultados Obtenidos:

La oscilación de los dos tipos de la bilirrubina en las diferentes horas del día, constituirá un inconveniente en la determinación de la cifra promedio de la bilirrubina al estado normal; por cuanto, según sea la etapa, de almacenamiento o de excreción que se encuentre en la sangre al hacer los dosajes, los resultados serán más o menos elevados. En efecto, si revisamos las cifras dadas por los diversos autores como valores, normales, veremos que no existe mucha concordancia. Para algunos, un miligramo por ciento es considerado dentro del área de los valores normales, mientras que para otros es ya indicio de una hiperbilirrubinemia. En el cuadro N^o 6, tomado del trabajo de Guzmán Barrón (35), se observa las cifras normales dadas por diferentes autores.

CUADRO N^o 6

Autores.	Bilirrubina.	
	mgr. %	
Van den Bergh.	— —	0.1 — 0.3
Gilbert.	— —	0.25 — 0.3
Forster y Forstner.	— —	0.24 — 0.97
Hasselhorst.	— —	0.5
Mandelbaum.	— —	0.62
Botzian.	— —	0.75
Sivo.	— —	0.8 — 1.0
Schiff.	— —	0.2 — 1.0
Strauss y Buerkmann.	— —	0.15 — 0.55
Perkin	— —	0.5 — 3.5
Barrón	— —	0.1 — 0.5

Comprobamos cómo para unos el límite máximo de 0.3 mgr. %, es inferior al límite mínimo de otros 0.5 y 0.8 mgr. %.

Por eso, nosotros, para señalar con más exactitud la cifra promedio y el área de variación normal de la bilirrubina en la sangre, hemos tomado de cada uno de los ciclos de la bilirrubinemia en los sujetos normales, los valores mayores y menores. Estos datos, los hemos sometido al análisis estadístico indispensable para observaciones de este tipo. (Ver cuadro N^o 7).

CUADRO N.º 7

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas
Directa :	0.31 ± 0.014	0.99 ± 0.011	29.98	0.46 — 0.10
Indirecta :	0.37 ± 0.003	0.22 ± 0.023	58.90	0.96 — 0.00
Total :	0.70 ± 0.037	0.24 ± 0.026	35.10	1.24 — 0.32
Valores máximos.				
Directa :	0.12 ± 0.016	0.11 ± 0.011	83.20	0.32 — 0.99
Indirecta :	0.14 ± 0.020	0.13 ± 0.013	85.00	0.58 — 0.90
Total :	0.27 ± 0.020	0.13 ± 0.014	48.50	0.58 — 0.96
Valores mínimos.				

Discusión :

En estudios en serie, realizados en casos normales, en recién nacidos y en sujetos afectados de diversas entidades clínico-quirúrgicas, se ha encontrado que los dos tipos de la bilirrubina oscilan, durante las diferentes horas del día, en forma más o menos ordenada, constituyendo un ciclo metabólico especial.

En el ciclo se presentan, alternativamente, períodos de acumulación y de excreción; llegando en muchos casos de sujetos normales, a desaparecer de la sangre circulante cada uno de los tipos de la bilirrubina.

No ha sido posible establecer relación entre el ciclo de la bilirrubina y las diferentes actividades diarias. Todo hace pensar en que su presentación es autónoma y que no tiene horario fijo, ni se alcanzarían los menores o mayores valores para cada tipo de bilirrubina en un intervalo de tiempo particular.

Si aceptamos que la célula hepática forma la bilirrubina directa, o más propiamente, según la tesis de Guzmán Barrón (35), separa la bilirrubina de las proteínas, debemos aceptar también que ella no se excreta inmediatamente de formada hacia el canalículo respectivo; sino que se almacenaría en la sangre, alcanzando cierto valor, y así podríamos suponer un especie de umbral, a partir del cual se iniciaría la excreción en forma rápida y generalmente total. (Ver gráf. N.º 1, 2, 4 y 5).

En la misma forma, la bilirrubina indirecta que llega al hígado, no sería separada inmediatamente de la proteína; si-

no que se acumularía en el torrente sanguíneo, alcanzando también determinada cifra, en que se iniciaría su liberación, la cual se realizaría en forma continua.

Cabe preguntar, ¿si es verdaderamente la célula hepática la encargada de éste ciclo?, o si más bien, ¿la substancia que capta a la bilirrubina (proteínas, según Guzmán Barrón) sería la que oscilaría en la sangre, y por consiguiente la bilirrubina con ella? En determinados momentos existiría gran cantidad de esa substancia, que captaría cifras elevadas de bilirrubina, la que adoptaría el tipo indirecto; en otros, su proporción sería baja, predominando la bilirrubina libre; y por último, en algunos casos faltaría dicha substancia cuando la bilirrubina indirecta llegase a cero en la sangre circulante.

En nuestro concepto, si dicha substancia interviniera en el ciclo, sería exclusivamente en las oscilaciones de la bilirrubina indirecta; pero en ningún momento en el de la directa, la cual parece condicionada directamente a la actividad funcional de la célula hepática, la que permitiría su acumulación momentánea hasta cierto umbral, en el que iniciaría su excreción.

Esta idea adquiere más valor, si interpretamos los casos que hemos presentado, en los cuales asociamos al ciclo la administración de glucosa. En ellos observamos un antagonismo funcional: entre el metabolismo glúcido y el de la bilirrubina a nivel de la célula hepática. En el caso 19 (Gráfica N^o 13), vemos como se interrumpe la excreción de la bilirrubina, cuando la sobrecarga glicémica sobrepasa los valores normales, produciendo glucosuria. Esta detención súbita de la excreción de la bilirrubina, no podría ser condicionada por la substancia que normalmente capta la bilirrubina, sino posiblemente por la actividad celular hepática. Este caso podría quizás considerarse como un estado pre-diabético, o de alguna anormalidad, en el metabolismo glúcido. No podemos pronunciarnos definitivamente sobre el particular, por cuanto solo fué posible controlarlo posteriormente con exámenes de glucosa en orina, los que resultaron negativos. La curva glicémica, en este caso, fué anormal por su altura y la glucosuria correspondiente; pero nó por el tiempo en que se metabolizó, ya que la glucosa en la sangre descendió oportunamente a su valor inicial. La hiperglicemia anormal de dicho caso, podría

explicarse aceptando el antagonismo funcional glúcido-bilirrubínico a nivel de la célula hepática; en el momento en que se absorvía la glucosa, el hígado estaba excretando la bilirrubina, y la reacción "glucosa-glucógeno" no se produjo, permitiendo así que aquélla se acumulara en la sangre muy por encima de lo habitual. Una hora después, en que se metaboliza eficientemente esa cantidad excesiva de glucosa, la excreción de la bilirrubina se detiene, acumulándose la variedad indirecta.

En los recién nacidos, se ha encontrado igualmente que existe un ciclo de la bilirrubina en las diferentes horas del día. En estos casos, la oscilación casi es exclusiva de la bilirrubina indirecta, manteniéndose más o menos dentro de un nivel constante la bilirrubina directa. Se observa que en todos ellos existe una oscilación de la bilirrubina indirecta, pero con una tendencia a incrementarse. Esto se relaciona con el hecho de que los niños estudiados han correspondido a los cuatro primeros días; y, como veremos más adelante, en todos los recién nacidos, en los primeros cuatro días del nacimiento, presentan una hiperbilirrubinemia fisiológica que alcanza su máximo al quinto día, y decrece posteriormente.

En las diferentes entidades médico-quirúrgicas, en las que se estudió en serie la cifra de la bilirrubina en la sangre, se encontró un ciclo correspondiente. Es posible observar asimismo que los sujetos portadores de una hiperbilirrubinemia más alta, son los que presentan mayor grado de oscilación de los dos tipos de bilirrubina condicionando un ciclo más evidente.

En las icterias obstructivas, podemos observar que la mayor oscilación corresponde a la bilirrubina directa, y es posible que en ella intervenga no sólo la célula hepática, sino el riñón; ya que a su nivel se elimina la bilirrubina libre, cuando alcanza en la sangre valores por encima de 2 o 3 mgr. ‰.

Reviste un interés especial el conocimiento de este ciclo en los sujetos ictericos, y sobre todo, ese gran poder de oscilación de la bilirrubina en las diferentes horas del día, alcanzando fluctuaciones en pocas horas entre 1 a 6 mgrs. ‰. Sobre este particular insistiremos más adelante, al ocuparnos de las relaciones entre el ciclo y la sobrecarga de la bilirrubina, como prueba funcional hepática.

También hemos demostrado la dificultad de establecer la media o promedio y el área de los valores normales de la bilirrubina en la sangre, si no se toma en cuenta la oscilación de ella en las diferentes horas del día; con esos datos, sometidos al análisis estadístico, hemos intentado describir el área de valores normales en el sujeto adulto entre nosotros.

CONCLUSIONES

- 1).—En la sangre de los sujetos adultos normales, se ha podido comprobar oscilaciones de los dos tipos de la bilirrubina en las diferentes horas del día.
- 2).—Estas oscilaciones no son influenciadas por el sueño, la alimentación, ni el esfuerzo corporal.
- 3).—No ha sido posible establecer las horas fijas en que se presentan, variando de individuo a individuo.
- 4).—Los límites extremos de esta oscilación, fluctúan entre la desaparición de uno de los tipos de la bilirrubina, permaneciendo el otro en un límite mínimo de 0.10 mg. %, y la cifra máxima para la bilirrubina total de 1.24 mgr. %.
- 5).—Todo hace suponer que se trata de un ciclo condicionado directamente por la actividad celular hepática, semejante en este sentido al ciclo glucogénico del hígado.
- 6).—Se ha observado un antagonismo funcional entre el metabolismo glúcido y el de la bilirrubina, a nivel de la célula hepática.
- 7).—En los recién nacidos existe también un ciclo funcional de la bilirrubina; este ciclo sería casi exclusivo de la bilirrubina indirecta; y su altura es varias veces mayor que el que corresponde al sujeto adulto normal.
- 8).—En diferentes entidades nosológicas, con y sin ictericia, se ha encontrado también un ciclo de la bilirrubina en la sangre. La oscilación del ciclo guarda relación proporcional al grado de la hiperbilirrubinemia.
- 9).—La media o promedio de la bilirrubinemia, al estado normal en nuestro medio, ha sido establecido teniendo en cuenta la oscilación de dicha substancia en las veinticuatro horas del día.

CAPITULO III

La Prueba de la Sobrecarga de la bilirrubina.

Uno de los puntos más debatidos de la patología funcional del hígado, es el estudio de las pruebas que permitan reconocer el grado de suficiencia del órgano. Las variadas y múltiples actividades del hígado en muchos aspectos del metabolismo general, ha permitido emplear, como métodos de suficiencia, la intervención de la célula hepática en cada una de las diferentes fases del metabolismo en particular; es así, cómo han nacido las numerosas pruebas funcionales de esta viscera que hoy conocemos: Glucosa, Galactosa, Nivel de Protrombina, Acido Hipúrico, Takata Ara, etc.

La prueba ideal para la exploración de la patología funcional del hígado, no ha sido conseguida aún. La mayoría de los autores se inclinan a pensar que cada prueba de suficiencia sería la expresión de la forma y efectividad con que se realiza determinada función de la célula hepática, y no un exponente de todas sus actividades.

Snell y Magath (117) creen que no existe una sola prueba eficaz e infalible que pueda ser utilizada universalmente en los diferentes aspectos de la patología del hígado.

Una revisión integral de este problema está consignada en las monografías de Rich (98), Soffer (120) y en los trabajos de Shay y colaboradores (113), (114), (115) y (116).

Una de las pruebas que goza de especial simpatía entre los investigadores, por su reconocida efectividad, es la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina, que fué introducida por primera vez en Alemania en 1927 por Von Bergmann (6) y Eilbott (21 a). En 1931 Harrop y Guzmán Barrón (38) en los EE. UU., realizaron un estudio minucioso sobre el particular. Posteriormente han aparecido varios trabajos que señalan su importancia (118), (119) y (14).

La aplicación de la técnica de Mallory y Evelyn (66) al fotocolorímetro Evelyn (24), (25), fue realizada por primera vez en los EE. UU. (139) y (17). Esta modificación permitió ganar, en primer lugar, en la sensibilidad del dosaje de la bilirrubina en la sangre; y en segundo, hizo posible su aplicación a los casos con ictericia.

En nuestro medio, aplicamos por primera vez esta prueba en 1940. Un año después, utilizando el foto-colorímetro Evelyn, estudiamos el poder de excreción del hígado en la "enfermedad de Monge" (129) y (130).

Ahora vamos a estudiar las relaciones entre esta prueba y el ciclo de la bilirrubina en la sangre.

I.—Pruebas de la bilirrubina en los sujetos normales.

Resultados Obtenidos :

Hemos realizado la prueba en veintisiete sujetos adultos, sanos; los resultados están consignados en el cuadro N° 8.

Observamos que en ocho de ellos (Casos N° : 1, 10, 13, 14, 16, 19, 22 y 25), la cifra de la bilirrubina a las cuatro horas, está por encima de 1 mg. %; es decir, existiría un retardo en la excreción de la droga, que fluctúa entre 0.8 y 1.08 mgr. %. En las gráficas N° 26, 27, 28 y 29, podemos apreciar la curva de excreción de algunos de estos casos.

Si expresamos, siguiendo la técnica de Harrop y Guzmán Barrón (38), el grado de retardo en la excreción de la bilirrubina en tanto por ciento, y recordamos según los autores que, retardos del 5 % (118) y (119) y para otros por encima de 15 % (17), deben ser considerados como evidencia de disturbio funcional hepático, veremos que en los casos antes citados ese retardo fluctúa entre el 15 y el 85, % (Ver Cuadro N° 9), lo que induciría a pensar que en esos sujetos existe un déficit en la eliminación de la bilirrubina, que los incluiría como casos patológicos.

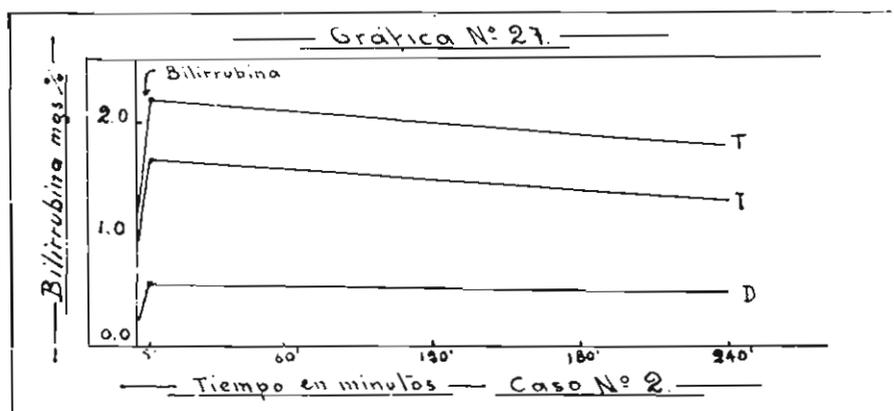
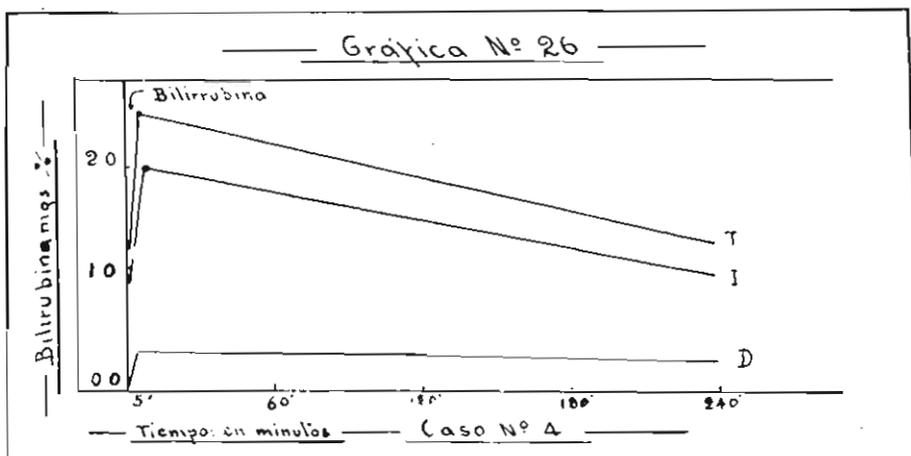
CUADRO N° 8

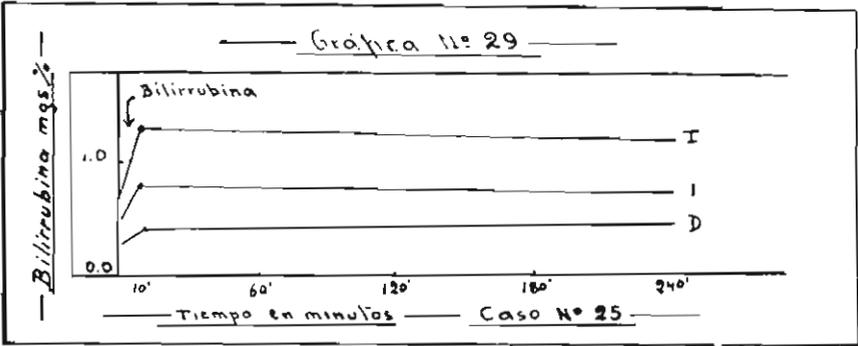
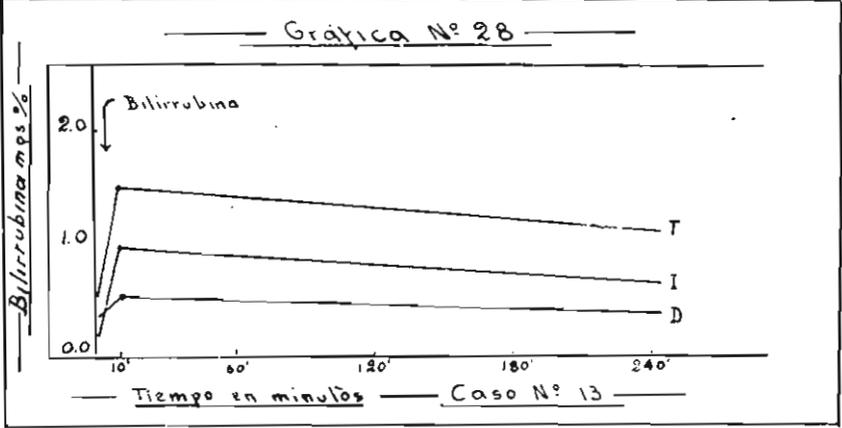
CASOS	1º)	2º)	3º)	CASOS	1º)	2º)	3º)
N° 1	D : 0.00 I : 1.02 T : 1.02	0.40 2.08 2.48	0.30 1.06 1.36	N° 2	D : 0.26 I : 0.68 T : 0.94	0.66 1.14 1.80	0.40 0.37 0.77
N° 3	D : 0.10 I : 0.36 T : 0.46	0.52 1.02 1.54	0.32 0.32 0.64	N° 4	D : 0.26 I : 0.40 T : 0.66	0.42 1.46 1.88	0.13 0.53 0.66
N° 5	D : 0.13 I : 0.37 T : 0.50	0.46 0.90 1.36	0.20 0.56 0.66	N° 6	D : 0.16 I : 0.50 T : 0.66	0.66 1.00 1.66	0.20 0.60 0.89
N° 7	D : 0.30 I : 0.22 T : 0.52	0.64 0.90 1.54	0.22 0.26 0.48	N° 8	D : 0.22 I : 0.26 T : 0.48	0.52 0.92 1.44	0.22 0.30 0.52
N° 9	D : 0.20 I : 0.36 T : 0.56	0.52 1.28 1.80	0.22 0.72 0.94	N° 10	D : 0.26 I : 0.96 T : 1.22	0.56 1.64 2.20	0.50 1.30 1.80
N° 11	D : 0.26 I : 0.04 T : 0.30	0.40 1.26 1.66	0.30 0.36 0.66	N° 12	D : 0.00 I : 0.22 T : 0.22	0.20 0.88 1.08	0.13 0.27 0.40
N° 13	D : 0.36 I : 0.20 T : 0.56	0.52 0.98 1.50	0.40 0.68 1.08	N° 14	D : 0.26 I : 0.26 T : 0.52	0.58 1.22 1.80	0.52 0.78 1.30
N° 15	D : 0.43 I : 0.44 T : 0.87	0.53 0.76 1.29	0.36 0.46 0.82	N° 14 (2º)	D : 0.22 I : 0.26 T : 0.48	0.50 1.22 1.72	0.30 0.37 0.67

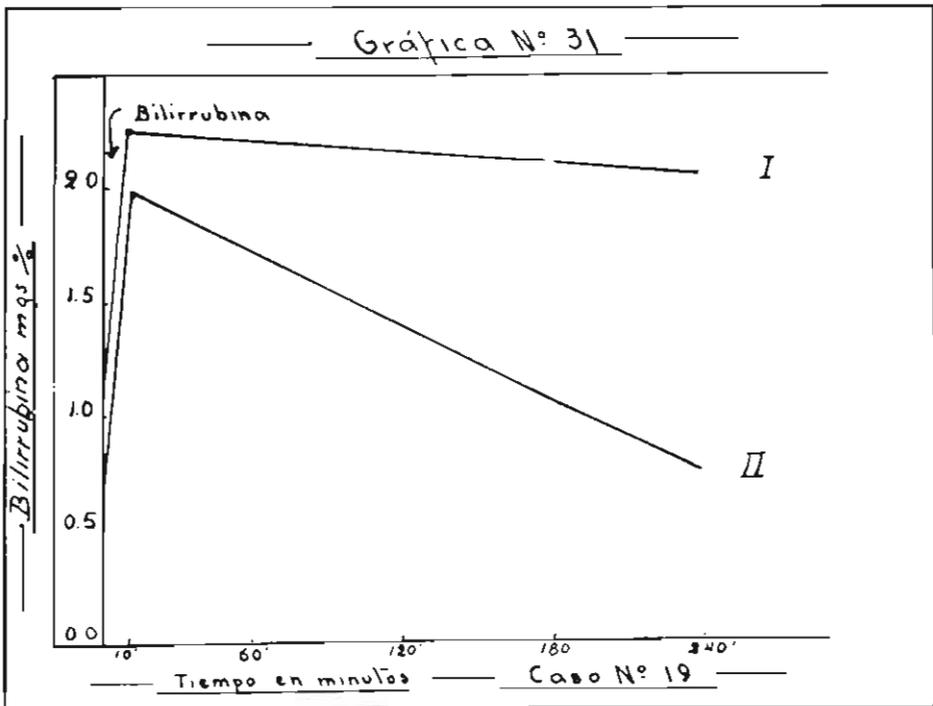
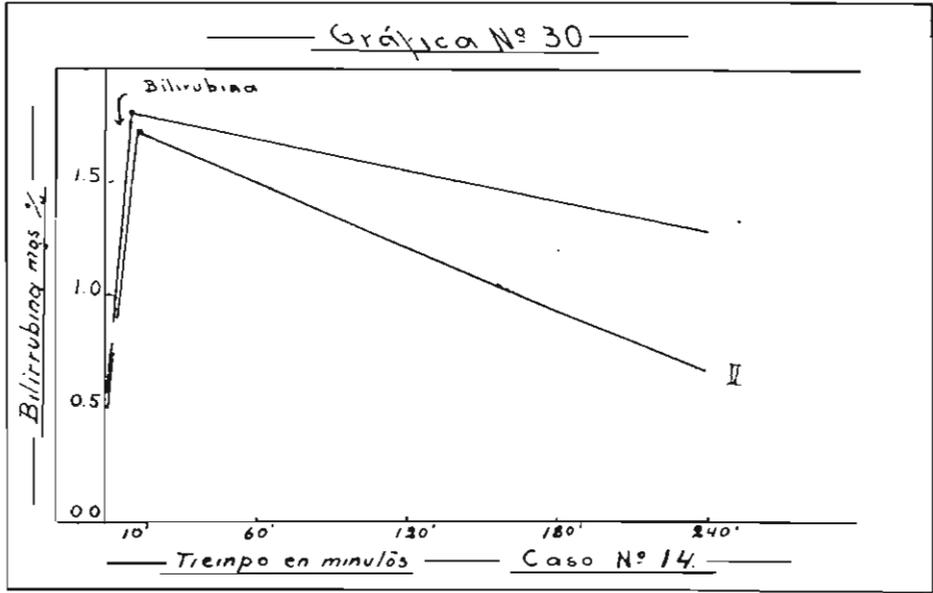
(Continuación)

CASOS	1º	2º	3º	CASOS	1º	2º	3º
Nº 16	D : 0.38 I : 0.52 T : 0.90	0.65 1.50 2.15	0.40 0.69 1.09	Nº 17	D : 0.25 I : 0.35 T : 0.61	0.68 1.89 2.48	0.30 0.38 0.68
Nº 18	D : 0.28 I : 0.40 T : 0.68	0.61 2.25 2.86	0.28 0.47 0.75	Nº 19	D : 0.40 I : 0.74 T : 1.14	0.45 1.80 2.25	0.45 1.63 2.08
Nº 20	D : 0.13 I : 0.18 T : 0.31	0.50 1.09 1.50	0.26 0.37 0.63	Nº 19 (2ª)	D : 0.20 I : 0.46 T : 0.66	0.80 1.20 2.00	0.26 0.50 0.76
Nº 21	D : 0.20 I : 0.48 T : 0.68	0.68 1.53 2.21	0.26 0.56 0.82	Nº 22	D : 0.33 I : 0.42 T : 0.75	0.57 0.93 1.50	0.46 0.62 1.08
Nº 23	D : 0.14 I : 0.52 T : 0.66	0.61 1.14 1.75	0.20 0.50 0.90	Nº 24	D : 0.14 I : 0.33 T : 0.47	0.31 0.74 1.05	0.25 0.44 0.69
Nº 25	D : 0.26 I : 0.46 T : 0.72	0.40 0.90 1.30	0.47 0.74 1.21	Nº 26	D : 0.26 I : 0.30 T : 0.56	0.90 0.98 1.88	0.82 0.62 0.94
Nº 27	D : 0.26 I : 0.26 T : 0.52	0.80 1.26 2.06	0.26 0.38 0.64				

Prueba de la bilirrubina en los sujetos adultos sanos : 1º) antes de la inyección. 2º) a los cinco minutos y 3º) a los cuatro horas.







CUADRO N° 9

CASOS	1ª prueba %	2ª prueba %
N° 1	24.	—
N° 10	59.	—
N° 13	55.	—
N° 14	61.	23.
N° 16	15.	—
N° 19	85.	8.
N° 22	44.	—
N° 25	84.	—

Pruebas de la Sobrecarga de la bilirrubina en sujetos normales. Déficit de la excreción en %.

Las experiencias relatadas en el capítulo anterior, nos permitió sospechar las relaciones que podían existir entre el momento en que se ejecuta la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina, y la fase funcional de la actividad de la célula hepática. Es fácil deducir que el desarrollo de la prueba tendría resultados diferentes, al realizarse en una etapa de almacenamiento en la sangre, o en una fase de excreción de la bilirrubina. En este sentido, intentamos repetir la prueba en todos los casos en que habíamos comprobado déficit en la excreción, lográndolo sólo en dos de ellos. (Casos N° 14 y 19, ver cuadro N° 9 y gráficas N° 30 y 31).

En ambos casos se comprueba, en la segunda determinación (realizada entre uno y dos meses después de la primera), que la curva de la bilirrubina presenta sólo un retardo entre el 8 y el 22 %, según la técnica de Harrop y Guzmán Barrón; y en la forma en que lo expresamos nosotros, está en el área de los valores normales.

Todos esos sujetos que presentaron retardos en la excreción, no tenían antecedentes pasados ni actuales, que permitieran sospechar algún disturbio funcional hepático.

II.—Prueba de la bilirrubina en el recién nacido.

Resultados Obtenidos :

Hemos realizado la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina en veinticinco niños, dentro de los ocho primeros días del

CUADRO Nº 10

CASOS		1º)	2º)	3º)	DOSIS mgr. k. p.	TIPO	DIAS edad
Nº 2	D :	0.79	1.04	0.92	4	III	10
	Y :	11.44	14.94	12.38			
	T :	12.23	15.98	13.30			
Nº 3	D :	0.80	1.28	0.79	4	I	6
	Y :	7.28	6.80	8.44			
	T :	8.08	8.08	9.23			
Nº 16	D :	1.84	1.52	1.40	3	II	4
	Y :	21.64	22.32	22.23			
	T :	23.48	23.84	23.63			
Nº 9	D :	0.94	1.06	1.08	4	II	6
	Y :	5.94	5.81	5.46			
	T :	6.88	6.87	6.54			
Nº 37	D :	0.84	1.08	0.66	4	IV	1
	Y :	3.46	6.02	3.68			
	T :	4.30	7.10	4.34			
Nº 45	D :	0.86	1.00	1.18	4	I	1
	Y :	4.04	6.00	6.28			
	T :	4.90	7.00	7.46			
Nº 51	D :	1.14	1.42	1.05	4	IV	1
	Y :	2.08	3.33	2.05			
	T :	3.22	4.75	3.10			
Nº 66	D :	1.36	1.50	1.18	2.5	I	9 h.
	Y :	0.96	2.70	3.34			
	T :	2.32	4.20	4.52			

(Continuación)

CASOS		1º)	2º)	3º)	DOSIS mgr. k. p.	TIPO	DIAS edad
Nº 72	D : I : T :	0.94 0.42 1.36	1.48 2.86 4.34	1.18 3.16 4.34	4	II	20'
Nº 74	D : I : T :	1.40 1.76 3.16	1.46 4.93 6.39	1.40 4.38 5.78	4	II	12 h.
Nº 75	D : I : T :	1.54 2.00 3.34	1.94 7.08 9.02	1.40 7.24 8.64	4	II	11 h.
Nº 139	D : I : T :	0.66 0.92 1.58	1.00 2.98 3.98	0.66 1.98 2.64	3.5	III	13 h.
Nº 142	D : I : T :	0.66 1.04 1.70	0.66 2.34 3.00	0.52 2.48 3.00	2	II	6 h.
Nº 148	D : I : T :	0.80 1.26 2.06	1.22 2.00 3.22	0.58 2.38 2.96	1.5	II	6 h.
Nº 149	D : I : T :	0.94 2.52 3.46	0.80 3.44 4.24	0.76 4.44 5.20	1.5	I	3 h.
Nº 150	D : I : T :	0.74 1.32 2.06	0.66 2.26 2.92	0.36 2.44 2.80	1	II	3 h.
Nº 156	D : I : T :	0.58 0.86 1.44	0.70 2.30 3.00	0.94 0.78 1.72	1	IV	6 h.

(Continuación)

CASOS	1º)	2º)	3º)	DOSIS mgr. k. p.	TIPO	DIAS edad
Nº 181	D :	0.58	0.36	2.5	I	40 h.
	I :	6.24	7.90			
	T :	6.50	8.26			
Nº 188	D :	0.94	0.52	3.5	II	1
	I :	4.38	4.48			
	T :	4.08	5.00			
Nº 189	D :	0.26	0.50	2.5	II	2
	I :	7.36	7.00			
	T :	7.62	7.50			
Nº 191	D :	0.95	0.75	3.5	V	7
	I :	9.10	6.50			
	T :	10.05	7.25			
Nº 193	D :	0.59	0.70	2.2	I	1
	I :	7.64	8.78			
	T :	7.42	9.28			
Nº 194	D :	0.80	0.74	2.5	IV	1
	I :	5.54	5.54			
	T :	6.28	6.28			
Nº 222	D :	0.56	0.32	2.5	V	2
	I :	3.94	3.51			
	T :	4.70	3.83			
Nº 223	D :	0.84	0.42	2.5	III	2
	I :	6.48	7.06			
	T :	7.32	7.48			

Prueba de la bilirrubina en los recién nacidos sanos.---(1) Antes de la inyección, 2º) a los cinco minutos después y 3º) a las cuatro horas.
 (h) = horas.
 (l) = minutos.

nacimiento; los resultados están consignados en el cuadro N° 10.

Según la forma adoptada por la curva en función del grado de excreción de la bilirrubina, es posible establecer cinco variedades de ella.

En seis casos (N° 3, 4, 66, 149, 181 y 193), la curva tomó el tipo N° I, en el cual, la bilirrubina inyectada no se excretó en absoluto; y a las cuatro horas, la cifra final era superior a la encontrada en la muestra tomada después de la inyección. (Ver gráficas N° 32 y 33).

En diez casos (N° 9, 16, 72, 74, 75, 142, 148, 150, 188 y 189), la curva fué del tipo N° II, en los cuales tampoco hubo excreción de la bilirrubina; pero las cifras de la bilirrubina en la muestra final, y en la tomada después de la inyección fueron sensiblemente iguales. (Ver gráficas N° 34 y 35).

En tres casos (N° 2, 139 y 223), la gráfica correspondió al tipo N° III, en los cuales la bilirrubina fué excretada en parte; siendo la muestra final, mayor que la inicial. (Ver gráficas N° 36 y 37).

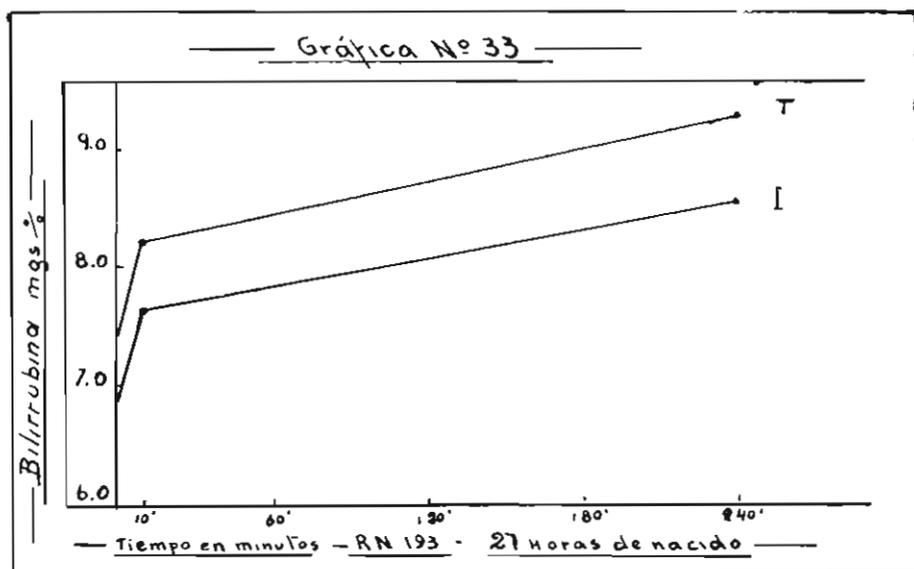
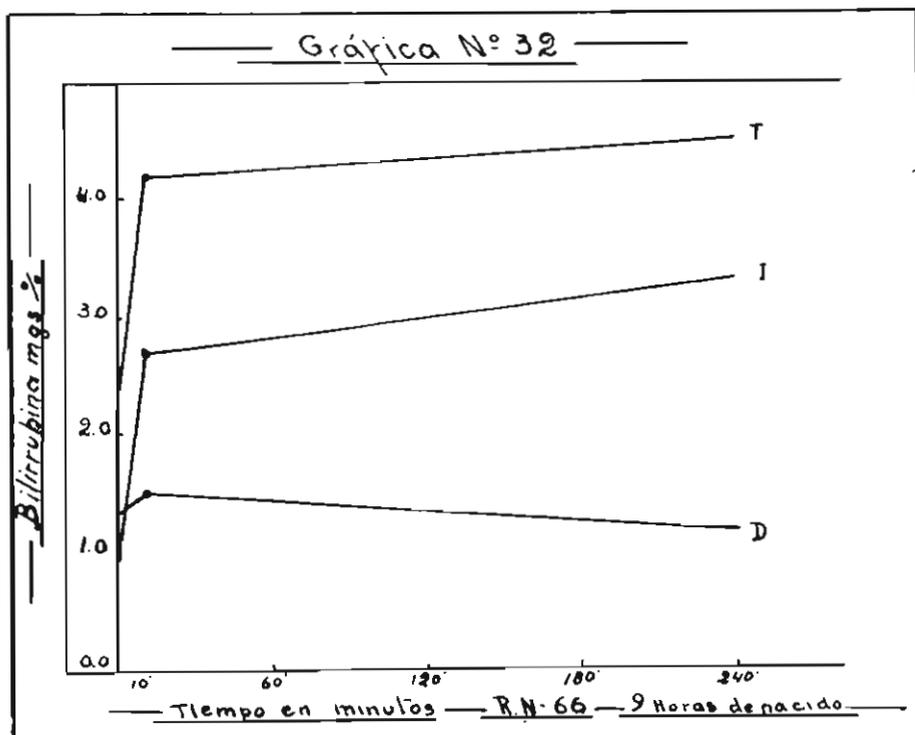
En cuatro casos (N° 37, 55, 156 y 194), la curva adoptó el tipo N° IV; en ellos toda la bilirrubina inyectada fué excretada a las cuatro horas, siendo las cifras inicial y final, más o menos iguales (Ver gráficas N° 38 y 39).

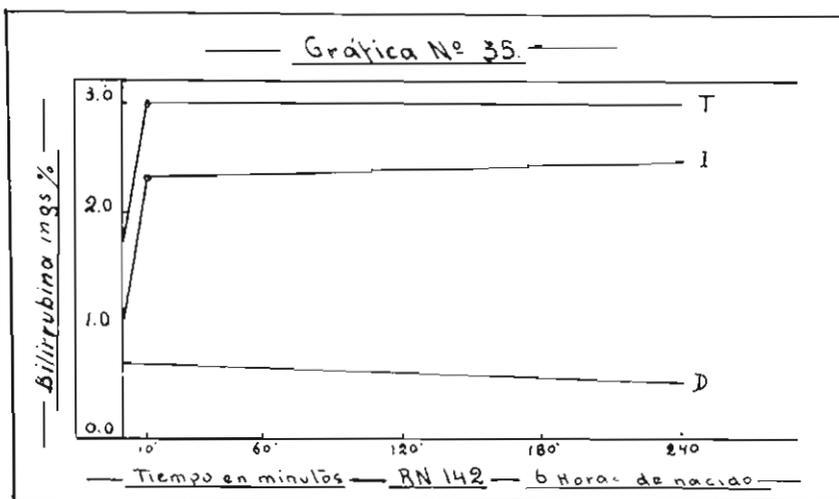
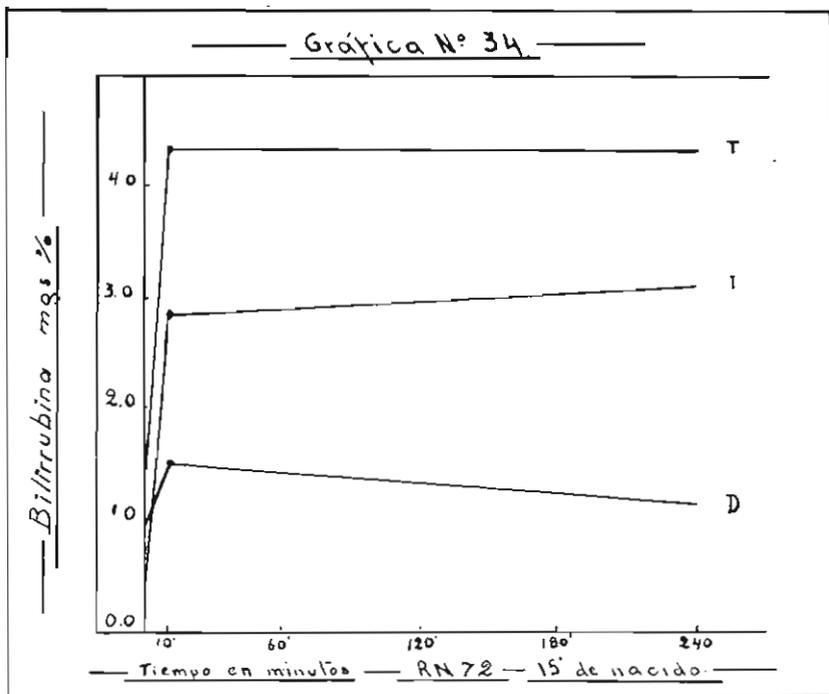
En dos casos (N° 191 y 222), la curva adoptó el tipo N° V, en los cuales no solo se eliminó toda la bilirrubina inyectada, sino parte de su propia bilirrubina; por consiguiente, la cifra final fué inferior a la de la muestra inicial (Ver gráficas N° 40 y 41).

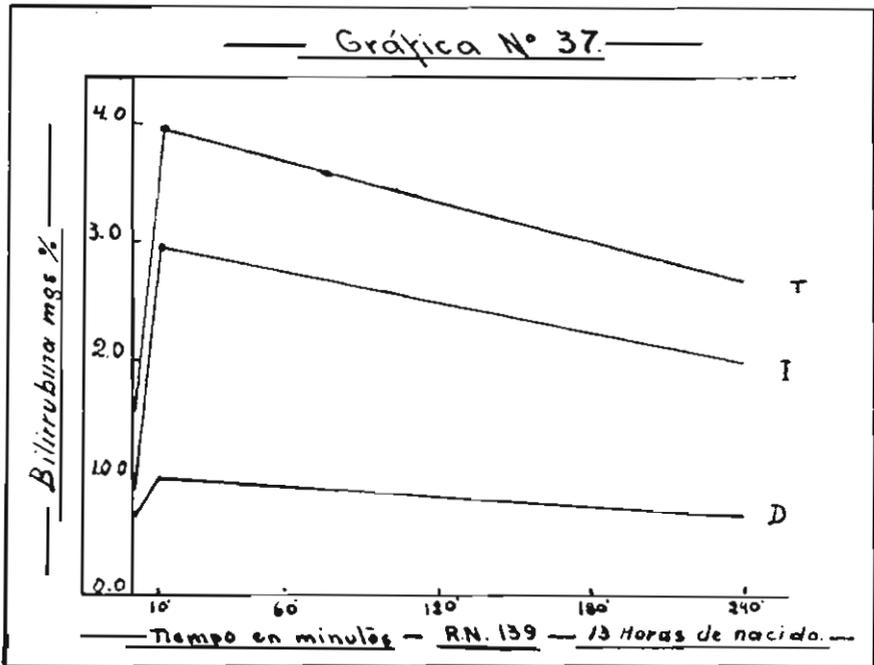
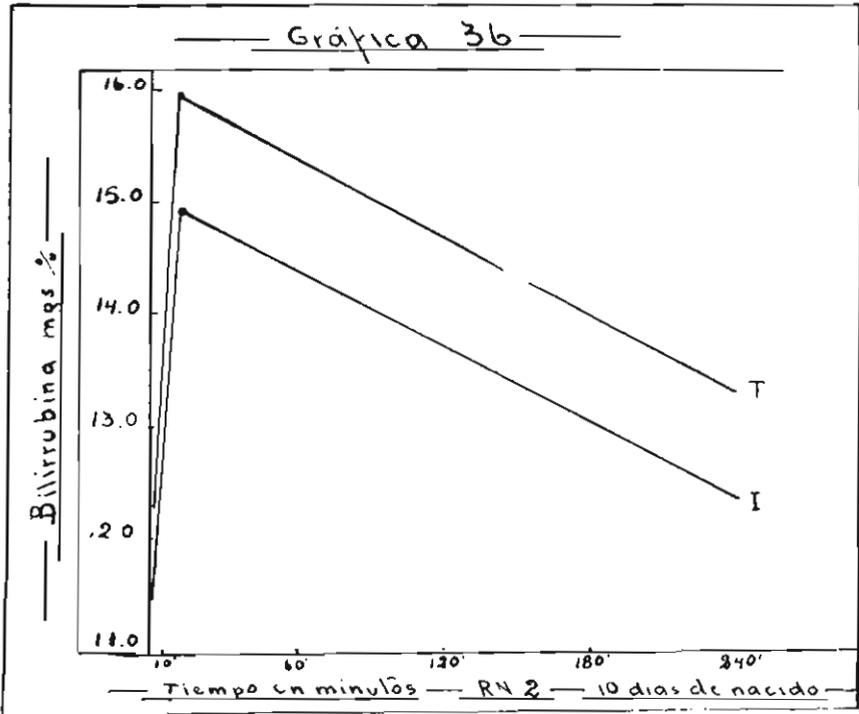
III.—La prueba de la bilirrubina en los estados patológicos.

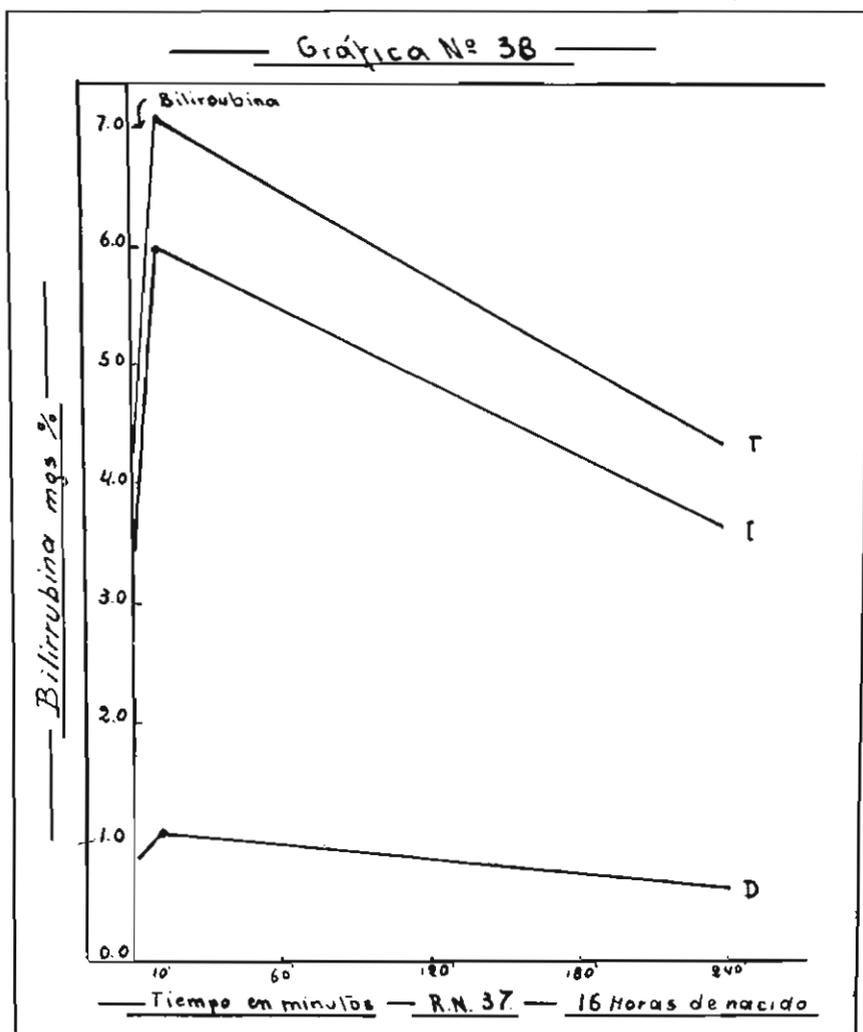
Resultados Obtenidos :

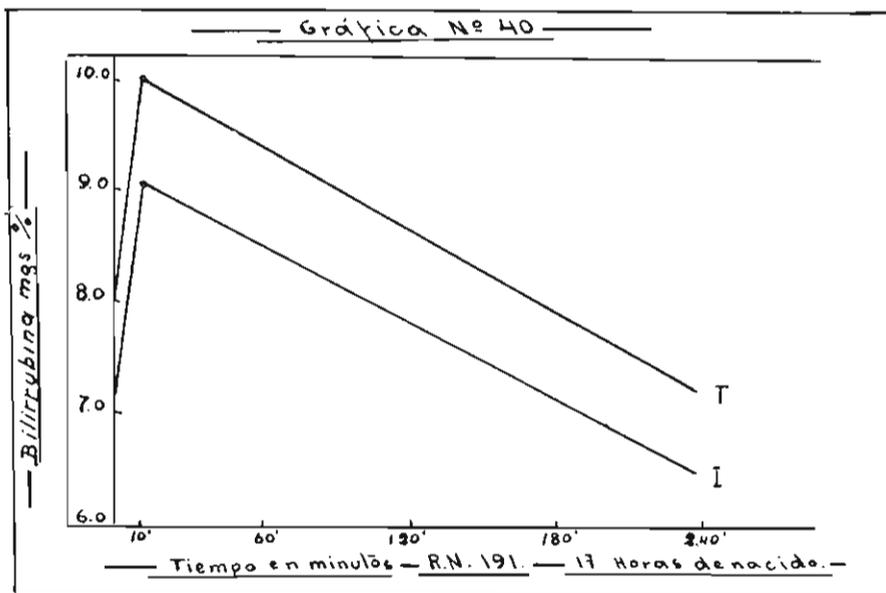
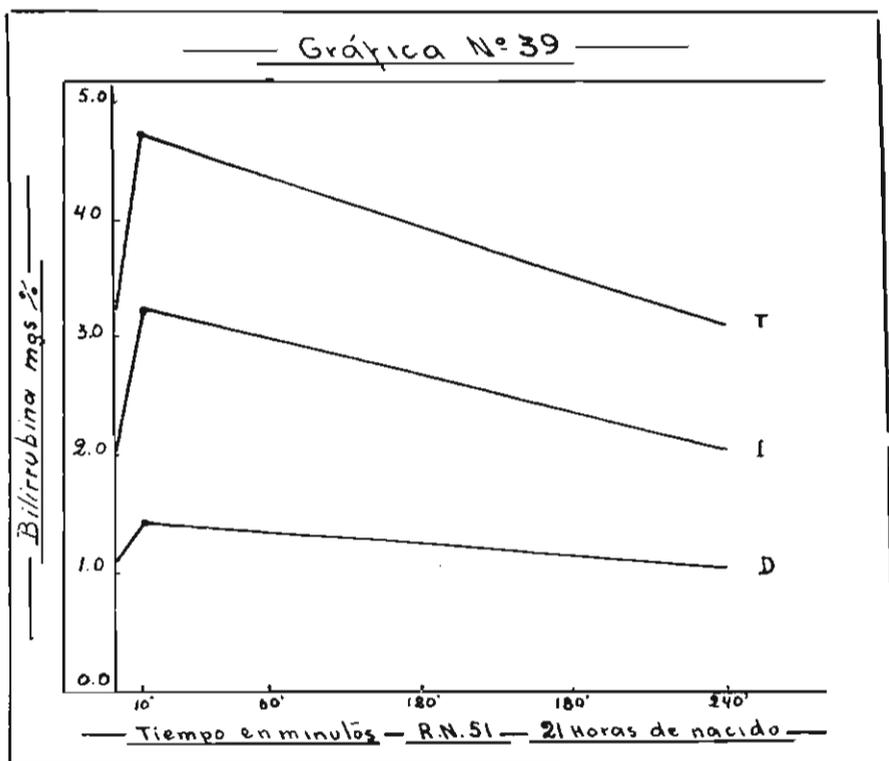
Hemos realizado la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina solamente en seis casos; de los cuales, cuatro estaban ictericos y dos sin icteria. Nuestro interés ha sido establecer las relaciones entre el desarrollo de esa prueba y el ciclo de la bilirrubina correspondiente. Los resultados están consignados en el cuadro N° 11.

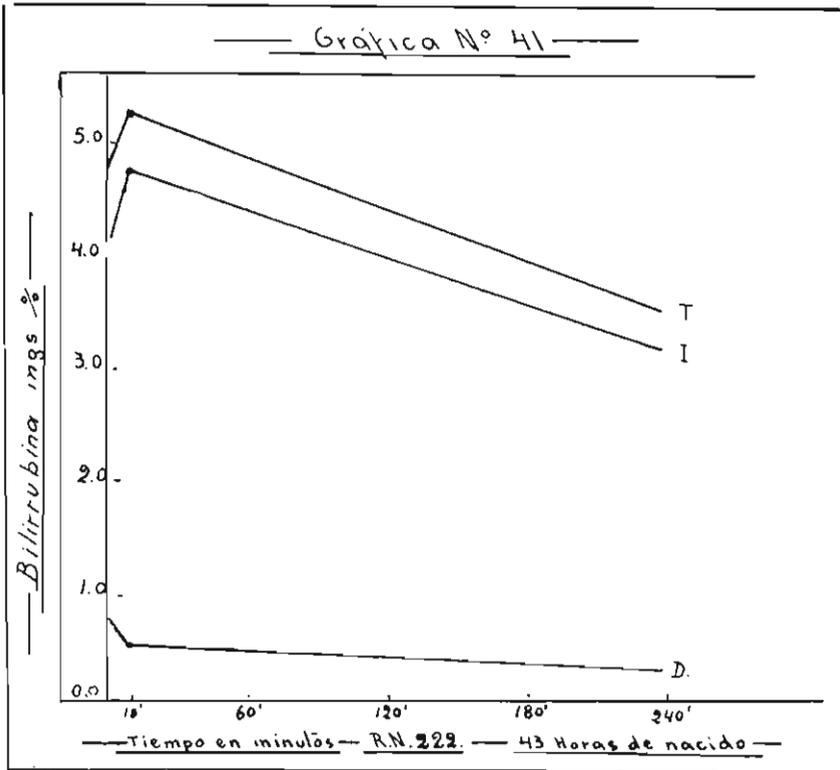












CUADRO N.º 11

CASOS	8.30'	8.35'	9.00'	9.30'	10.00	10.35	11.35	12.35	Diagnóstico
Nº 1	D :	3.42	3.76	3.50	---	---	---	3.90	Hepatitis
	I :	1.66	2.26	2.12	---	3.58	---	1.92	
	T :	5.08	6.02	5.62	---	1.46	---	5.82	Icteri-gena
Nº 2	D :	3.80	3.90	---	3.76	---	---	2.72	Cirrosis
	I :	1.40	2.76	---	1.90	---	---	1.12	Hipertrofica
	T :	4.70	6.66	---	5.66	---	---	3.84	
Nº 3	D :	0.42	1.58	---	0.90	---	0.94	0.84	Colectistis
	I :	0.32	1.58	---	0.86	---	0.80	0.66	Calculosa
	T :	0.74	3.16	---	1.76	---	1.80	1.50	
Nº 4	D :	6.12	6.12	---	6.72	---	7.16	7.04	Hepatitis
	I :	6.38	8.22	---	7.12	---	7.06	7.02	Icteri-gena
	T :	12.50	14.34	---	13.84	---	14.22	14.06	
Nº 5	D :	1.80	2.18	---	1.76	---	1.58	1.36	Hepatitis
	I :	1.06	1.72	---	1.50	---	1.26	1.24	Icteri-gena al final
	T :	2.36	3.90	---	3.26	---	2.84	2.60	
Nº 6	D :	0.32	0.92	---	0.99	---	0.70	0.72	Hepatosi-s
	I :	0.47	2.07	---	1.46	---	1.25	1.18	
	T :	0.79	2.99	---	2.45	---	1.95	1.90	

Pruebas de la bilirrubina en casos patológicos.
El diagnóstico ha sido verificado por biopsias.

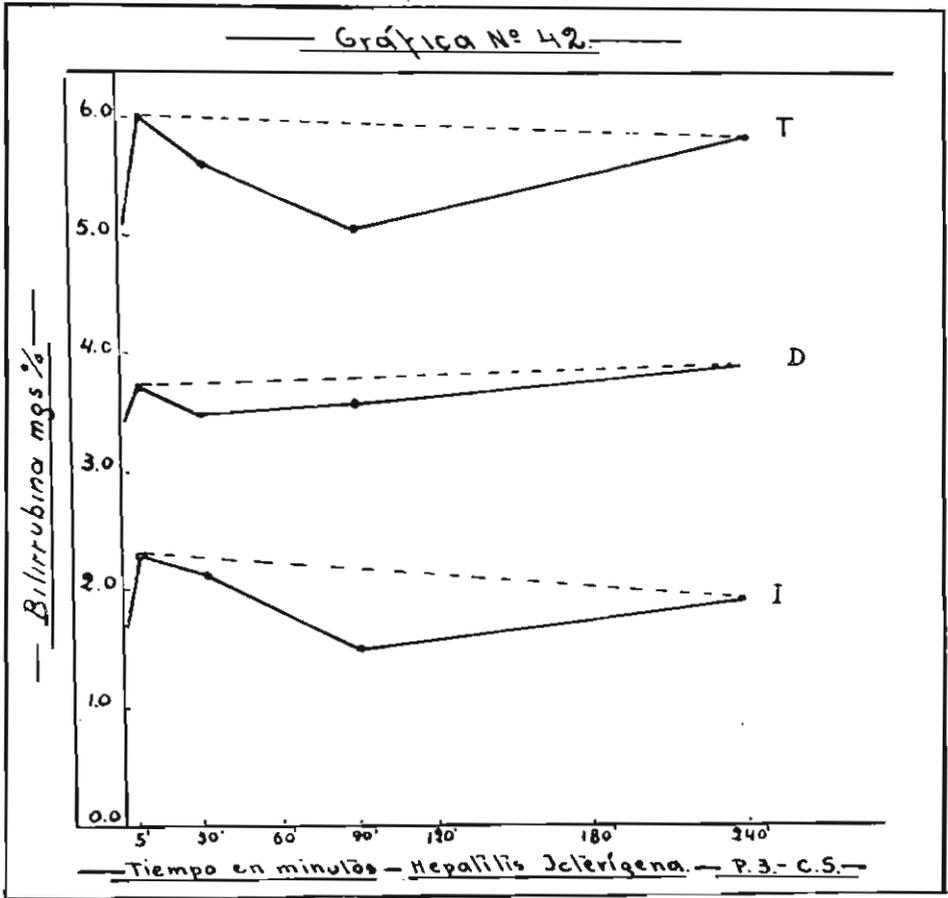
En el caso N^o 1, una Hepatitis icterigena en período de remisión, (Hosp. Loayza: Pab. 3 C : 5) en el cual realizamos la prueba, administrando una dosis doble de bilirrubina (2 mgr. por K. p.), observamos que en los noventa primeros minutos se había excretado el 100 %, y en las dos horas y media siguientes, la bilirrubina volvía a incrementarse. Si se tomasen en consideración tan sólo las muestras extremas (la segunda, cinco minutos después de la inyección y la última a las cuatro horas), se podría afirmar que existe en este caso un evidente disturbio funcional hepático. En la gráfica N^o 42, representamos la evolución de la prueba. Las líneas interrumpidas harían sospechar un déficit funcional, si no se hubiesen tomado las muestras intermedias indispensables.

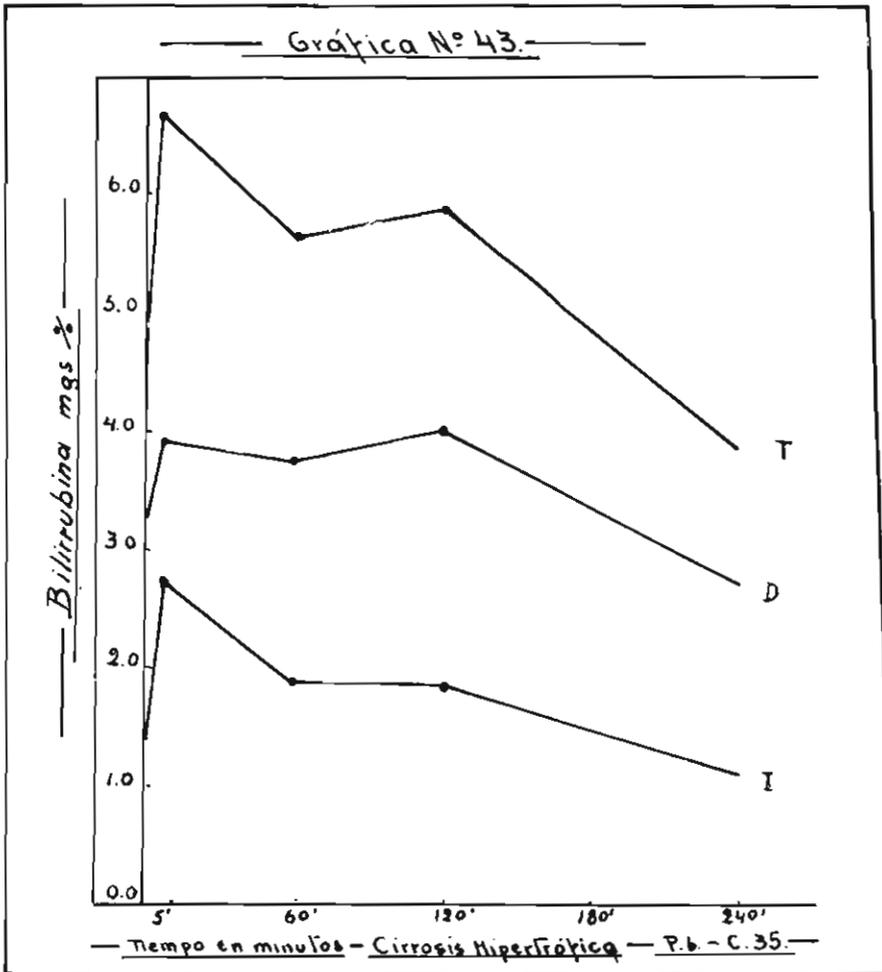
En esa enferma, cuyo ciclo de las veinticuatro horas habíamos estudiado pocos días antes, observamos que en el momento excretorio del ciclo, lograba eliminar de la circulación 4.82 mgr. %; es decir, una cifra muy superior a la concentración que se alcanzó en la sangre, después de inyectarse una dosis doble de bilirrubina para realizar la prueba correspondiente (Ver gráf. N^o 25, pág. N^o 183). Luego, nos es sumamente fácil explicar que ese incremento de la bilirrubina, que ocurrió en las dos horas finales de la prueba, estaría condicionado por el ciclo de las veinticuatro horas, lo cual ocasionaría una interpretación equivocada de la prueba, al señalar un déficit en la excreción de la bilirrubina.

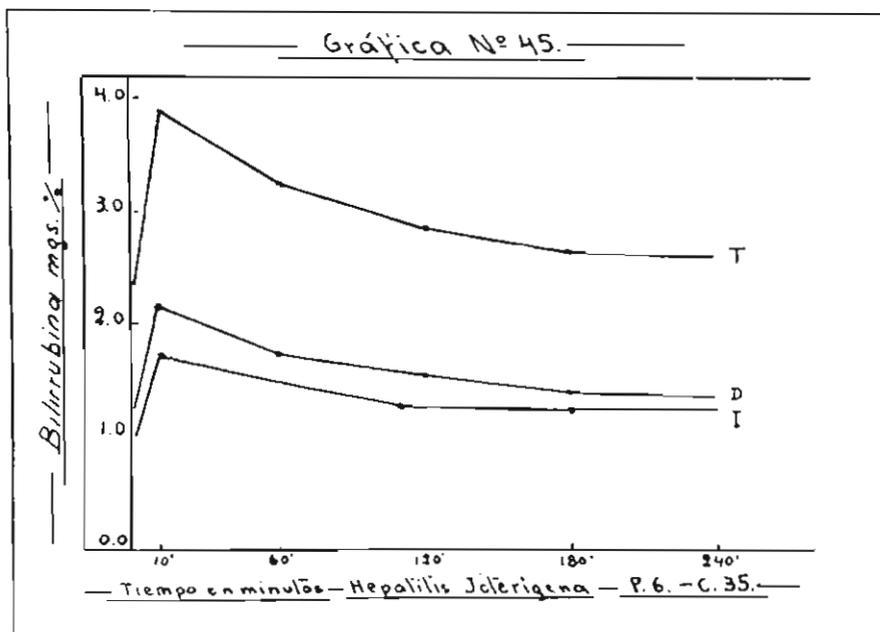
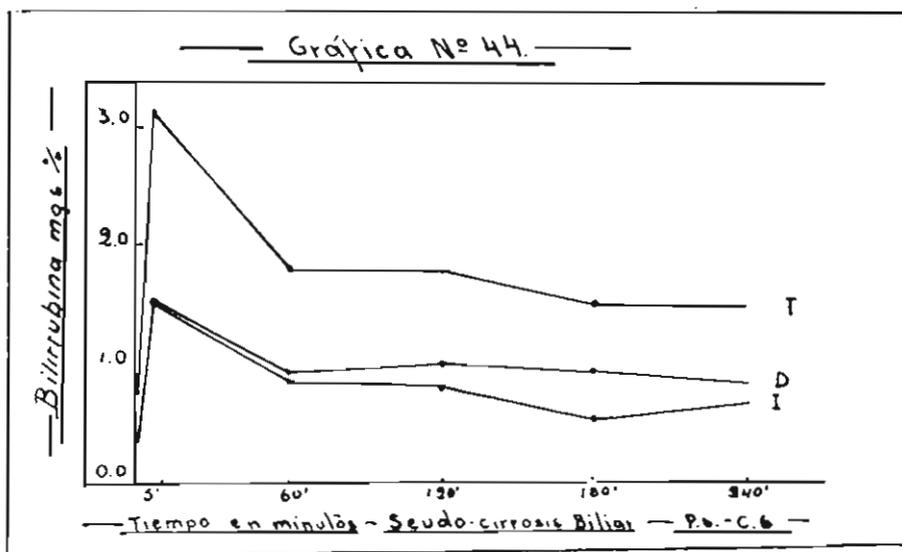
En el caso N^o 2, una cirrosis hipertrófica (Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 35), inyectamos una dosis doble de bilirrubina (2 mgr. por K.p.) que fué excretada no sólo en su totalidad, sino también parte de su propia bilirrubina, señalando una correcta eliminación de la substancia. Posiblemente, la sobrecarga coincidió con la etapa excretoria del ciclo. (Ver gráf. N^o 43).

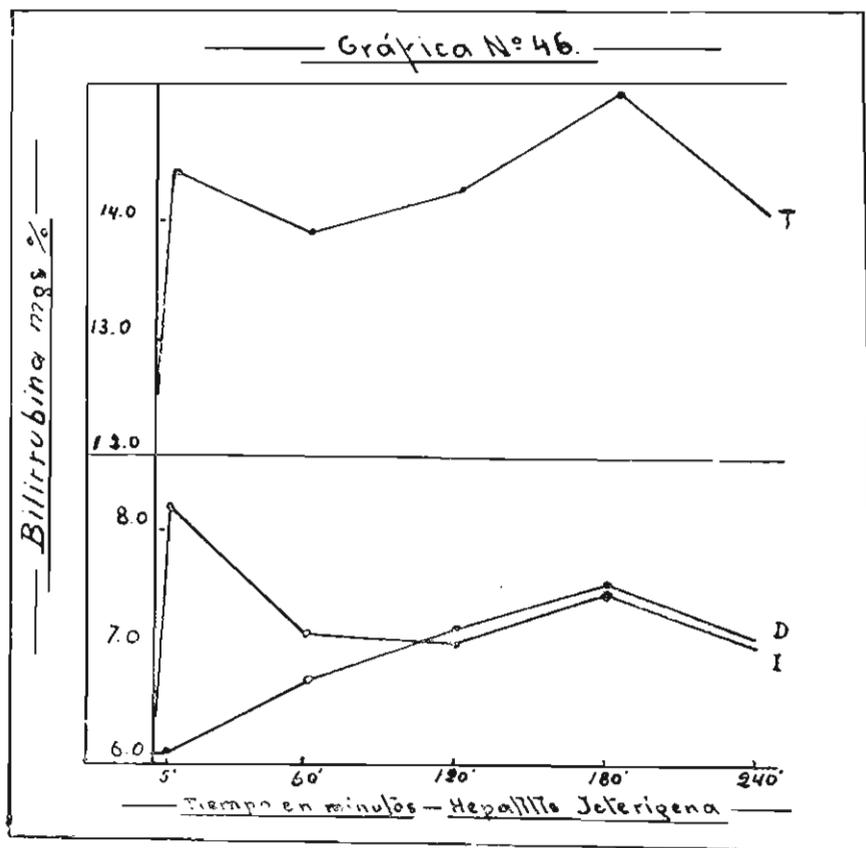
En los casos N^o 3 y 5, (Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 6 y Pab. 6 C : 7) en los primeros sesenta minutos se excreta entre el 40 y 50 %; y en las tres horas restantes, casi no se elimina la bilirrubina inyectada (Ver gráf. 44 y 45).

En el caso N^o 4, una hepatitis icterigena en período de estado, observamos en las cinco determinaciones realizadas durante la prueba, oscilaciones de los dos tipos de la bilirru-









bina; de las cuales, sólo puede ser responsable el ciclo de la bilirrubina en las veinticuatro horas (Ver gráf. N° 46).

DISCUSION

Se ha estudiado la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina en sujetos adultos, sanos, en los recién nacidos y en enfermos diversos de la Patología.

Se ha observado en ocho de los veintisiete casos normales, un retardo en la excreción de la bilirrubina, que fluctúa entre el 15 y el 85 %; lo que interpretado, según el concepto clásico de esta prueba, señalaría un déficit de la función excretora del hígado.

En dos de esos casos, en los que nos fué posible ejecutar una segunda determinación, los resultados evidenciaron una correcta eliminación de la bilirrubina inyectada.

En nuestro concepto, existirían íntimas relaciones entre la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina y su ciclo funcional hepático; en este sentido, la efectividad de la prueba estaría condicionada por la fase funcional en que se encuentra el hígado en el momento en que se realiza aquélla. Si el hígado se encuentra en la fase de almacenamiento de la bilirrubina en la sangre, y se realiza la prueba en ese momento, el resultado, posiblemente en la mayoría de los casos, señalaría un déficit en la excreción; en cambio, si la prueba coincide en su realización con la fase excretora de las células hepáticas, la eliminación de la droga se producirá en forma integral y en un periodo de tiempo oportuno.

Si los hechos son así, la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina perdería en gran parte su importancia, como indicadora del grado de suficiencia hepática, señalando más bien, la fase funcional en que se encontrarían las células hepáticas, en relación con su ciclo de la bilirrubina.

En los recién nacidos, la prueba de la bilirrubina ha indicado, si la interpretamos según el concepto clásico, en la mayoría de los casos, un déficit acentuado de la excreción; en otros, la eliminación ha sido total; y en dos casos, no sólo se excretó en su totalidad, sino también, parte de su propia bilirrubina.

Si recordamos que los recién nacidos presentan un ciclo de la bilirrubina, que oscila dentro de límites mayores que el de los adultos normales, nos será posible establecer su relación con la prueba en estudio. Los resultados de esta última estarían directamente condicionados por el ciclo de la bilirrubina; en éste, hemos observado períodos de acumulación, para la bilirrubina que oscilan entre dos y seis mgr. %; cifras muy superiores que rebasan la concentración que aquella alcanza en la sangre, después de la inyección. En esta forma, se explicarían las curvas de tipo ascendente N° 1 (Ver gráf. N° 32 y 33). En los períodos de calma del ciclo, que duran varias horas, la prueba de la bilirrubina adoptará el tipo N° II (Ver gráf. N° 34 y 35); y en las fases de eliminación, según la intensidad del proceso, los resultados de la prueba tomarán los tipos de las gráficas N° III, IV y V (Ver gráf. N° 36, 37, 38, 39, 40 y 41).

En el terreno patológico, en idéntica forma, la prueba se desarrollaría en estrecha relación con el ciclo de la bilirrubina; y como ésta, en forma especial, tiene una oscilación muy amplia (entre 2 a 6 mgr. %) en los enfermos estudiados; en los casos de mayor ictericia, su importancia, como medida de la suficiencia hepática, es nula. Como hemos visto en los casos presentados, a pesar de que duplicamos la dosis inyectada, si ella corresponde al momento excretorio del ciclo, su eliminación es total, y en un espacio de tiempo reducido; en cambio, si se lleva a cabo la prueba en el momento del almacenamiento de la bilirrubina en la sangre, los resultados si no se toma en cuenta el ciclo, señalarán un déficit excretorio hepático que no existe.

Merece especial atención el hecho de que dosis elevadas de bilirrubina inyectadas, o de su propia bilirrubina, sean separadas de la circulación en un espacio de tiempo tan breve. Cabe preguntar, por qué, a pesar de existir un gran poder excretor hepático, se mantiene en el terreno patológico, la ictericia y la hiperbilirrubinemia?

Sobre el particular nos pronunciaremos en el capítulo de las biopsias al hígado, que hemos realizado en todos estos casos.

CONCLUSIONES

- 1) .—Se ha realizado la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina en veintisiete sujetos adultos sanos; en ocho se encontró un supuesto déficit excretorio hepático, que fluctuaba entre el 15 y el 85 %. En dos de ellos, una segunda determinación reveló una correcta eliminación.
- 2) .—Se ha realizado la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina en veinticinco recién nacidos, obteniéndose cinco tipos de gráficas.
- 3) .—Se ha realizado la prueba en seis sujetos con signos de disfunción hepática, observándose en la mayoría un buen poder para la excreción de la bilirrubina.
- 4) .—La prueba de la sobrecarga de la bilirrubina en los sujetos normales, en los recién nacidos y en diversas entidades de la Patología del hígado, estaría directamente influenciada por el ciclo de la bilirrubina en la sangre en las veinticuatro horas.
- 5) .—En este sentido, la prueba habría perdido toda su importancia como un índice del grado de suficiencia hepática, ya que según la etapa del ciclo, se obtendrían en un mismo sujeto pruebas deficientes en el momento del almacenamiento de la bilirrubina en la sangre; y en el período de excreción, los resultados señalarían una correcta eliminación.

CAPITULO IV

La icteria Neo-natorum.

Uno de los tipos de icteria que ha merecido especial atención de numerosos investigadores, es el relacionado con la hiperbilirrubinemia de los primeros días del nacimiento. Es sabido que la mayoría de los recién nacidos hacen un cuadro de icteria clínica más o menos visible, que tiene como característica, en la mayoría de los casos, de no acompañarse de ninguna sintomatología clínica especial, y que en los días siguientes desaparece en forma gradual. Por eso es que con gran fundamento se acepta el proceso como del orden fisiológico; sería un ajuste metabólico del recién nacido al nuevo estado de cosas: "la vida extra-uterina".

Quincke (94) y Hasse (39), citados por Eppinger (22), son los primeros en relacionar esta icteria con el poder excretor del hígado para la bilirrubina.

Anselmino y Hofmann (2) en 1931, establecen, por primera vez, relación entre la insaturación de la sangre fetal, la policitemia del recién nacido, la excesiva destrucción globular post-natal y la hiperbilirrubinemia de los primeros días del nacimiento. En una feliz comparación, afirman "que el feto vive en el útero en las mismas condiciones anoxémicas que el alpinista en las grandes alturas".

En la actualidad, la patogenia de la icteria neo-natorum se discute, aceptándose dos interpretaciones posibles, cada una respaldada por un sinnúmero de investigadores.

Lepehene (63), Greil (33), Rolleston y McNee (102) y otros citados por Waught y colaboradores (138), apoyan la tesis hemolítica de la icteria. Otros (21) y (112) aceptan este origen sobre la base de que la excesiva destrucción sanguínea se debe al trauma y a la hemorragia del parto.

Goldblom y Gottlieb (31) y (32) atribuyen la policitemia del recién nacido a la baja tensión del oxígeno en la sangre fetal. Experimentalmente, aumentando la tensión de oxígeno, incrementaron la hemolisis y elevaron la bilirrubinemia.

Otro grupo de investigadores numeroso (54), (45), (43), (125), (44) y (42) citados por Waugh y colaboradores (138), incluso estos últimos, se inclinan a interpretar la ictericia del recién nacido como una certeza de insuficiencia de la célula hepática.

Rich (98), Guzmán Barrón (35) y Varela y colaboradores (133) y (134), creen encontrar en esta ictericia los dos factores indispensables, considerados por el primero, para la génesis de una ictericia verdadera, no obstructiva: éstos son: un incremento en la destrucción globular y una insuficiencia de la célula hepática.

Russell, Greenwalt y Dameshek (109) en 1943, encuentran, que en las heces de los niños normales en los quince primeros días del nacimiento, predomina la bilirrubina sobre el urobilinógeno, y que posteriormente, conforme se incrementa este último, la bilirrubina va descendiendo. Demuestran también que el índice hemolítico de los niños, en los primeros días del nacimiento, es mayor que el que se presenta en los niños de más edad, entre los dos primeros meses y los once años.

Dameshek, Greenwalt y Russel en 1943 (18), señalan que la eritroblastosis fetal es principalmente una aguda anemia hemolítica del recién nacido. Ellos han observado un incremento de los pigmentos hemoglobínicos en las heces, con un gran aumento del índice hemolítico; además que el tipo hematológico es semejante al que caracteriza los síndromes hemolíticos.

Hemos estudiado la bilirrubina en el suero de veintiseis niños, en el momento del nacimiento, y simultáneamente realizamos determinaciones semejantes en la sangre del cordón umbilical y en el suero de la madre en el momento del parto.

Además, en ciento treintitres niños, en los primeros ocho días del nacimiento, determinamos la bilirrubina en el suero.

RESULTADOS OBTENIDOS :

En veintiseis niños, en el momento del nacimiento, determinamos la bilirrubinemia en la sangre del seno longitudinal, de la vena umbilical y en la materna; los resultados están consignados en el cuadro N° 12.

Podemos observar que las cifras de la bilirrubina encontradas en la sangre materna, están dentro del área de los valores normales de los sujetos adultos.

En cambio, las encontradas en la sangre placentaria y en la sangre venosa del niño, al nacer, son superiores a las de aquellos; pero casi iguales entre sí. Las medias aritméticas respectivas son : directa : 0.73 y 0.67; indirecta : 1.09 y 1.09, y totales : 1.78 y 1.77.

En ciento cincuenta niños, en los primeros ocho días del nacimiento, hemos estudiado las cifras de la bilirrubina en el suero.

De éstos, en treintiocho casos estudiados en el primer día del nacimiento, hemos encontrado los resultados presentados en el cuadro N° 13.

Observamos que la media aritmética de la bilirrubina total, se ha incrementado a 2.75 ± 0.130 (e. p.); pero esto se produce a expensas de la variedad indirecta, cuya media es 2.26 ± 0.167 (e. p.). La directa se ha incrementado muy discretamente : 0.95 ± 0.025 (e. p.).

En treintitrés niños, estudiados en el segundo día del nacimiento, las cifras de la bilirrubina, que hemos encontrado, están consignados en el cuadro N° 14.

La bilirrubina total sigue incrementándose: su media es 5.24 ± 0.163 (e. p.); pero éste fué siempre en forma exclusiva, a expensas de la bilirrubina indirecta, cuyo promedio fué : 4.54 ± 0.187 (e. p.). La directa se conservó más o menos en un nivel constante.

En veintitrés niños, estudiados entre el tercero y cuarto día, hemos encontrado los resultados presentados en el cuadro N° 15.

Igualmente, observamos que la bilirrubina total sigue en aumento, presentando una media de 8.00 ± 0.395 (e. p.); este incremento fué siempre a expensas de la variedad indirecta,

CUADRO Nº 12

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas.
Directa	0.73 ± 0.023	0.175 ± 0.016	24.00	1.12 — 0.40
Indirecta	1.09 ± 0.058	0.437 ± 0.041	40.20	2.18 — 0.00
Total	1.73 ± 0.047	0.302 ± 0.033	20.30	3.12 — 0.80

Seno longitudinal.

Directa	0.67 ± 0.013	0.137 ± 0.013	31.70	0.94 — 0.34
Indirecta	1.09 ± 0.053	0.441 ± 0.041	40.50	1.92 — 0.28
Total	1.77 ± 0.063	0.480 ± 0.045	27.10	2.64 — 0.86

Placenta.

Directa	0.24 ± 0.018	0.136 ± 0.013	57.20	0.52 — 0.04
Indirecta	0.27 ± 0.035	0.260 ± 0.025	96.00	0.94 — 0.00
Total	0.46 ± 0.033	0.241 ± 0.023	53.00	1.04 — 0.14

Madre.

Valores de la bilirrubinemia en el momento del nacimiento.

CUADRO N° 13

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas.
Directa	0.95 ± 0.025	0.23 ± 0.018	24.40	1.54 — 0.58
Indirecta	2.26 ± 0.167	1.52 ± 0.118	67.50	6.62 — 0.22
Total	2.75 ± 0.130	1.85 ± 0.092	43.10	7.84 — 1.26

Valores de la bilirrubinemia en el primer día del nacimiento.

CUADRO N° 14

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas.
Directa	0.77 ± 0.034	0.33 ± 0.028	43.00	1.36 — 0.36
Indirecta	4.54 ± 0.187	1.59 ± 0.132	35.00	7.68 — 1.24
Total	5.24 ± 0.183	1.56 ± 0.129	29.70	8.41 — 2.36

Valores de la bilirrubinemia en el segundo día del nacimiento.

CUADRO N° 15

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas.
Directa	0.89 ± 0.030	0.215 ± 0.021	24.10	1.41 — 0.52
Indirecta	7.00 ± 0.663	2.760 ± 0.468	40.00	13.70 — 2.18
Total	8.00 ± 0.395	2.810 ± 0.279	35.00	14.44 — 3.12

Valores de la bilirrubinemia en el tercer y cuarto días del nacimiento.

CUADRO N° 16

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas.
Directa	1.09 ± 0.053	0.36 ± 0.033	45.60	2.22 — 0.68
Indirecta	10.46 ± 0.612	4.16 ± 0.433	39.80	22.10 — 4.78
Total	11.96 ± 0.649	5.28 ± 0.468	44.16	24.32 — 5.46

Valores de la bilirrubinemia en el quinto y sexto días del nacimiento.

CUADRO N° 17

	MEDIA ± e. p.	Des. Stand. ± e. p.	Coef. Var. %	Variaciones extremas.
Directa	1.11 ± 0.047	0.27 ± 0.034	24.80	1.54 — 0.66
Indirecta	7.21 ± 0.645	3.70 ± 0.455	50.50	13.02 — 1.07
Total	8.88 ± 0.523	2.96 ± 0.369	33.30	15.24 — 1.99

Valores de la bilirrubinemia en el séptimo y octavo días del nacimiento.

que alcanzó : 7.00 ± 0.663 (e. p.). La directa sigue más o menos dentro de un mismo valor.

En quince niños, estudiados en el quinto y sexto día de nacidos, hemos encontrado los resultados consignados en el cuadro N° 16.

Observamos que, entre el quinto y sexto día, la hiperbilirrubinemia alcanza su mayor altura; así, la total llega a 11.96 ± 0.649 (e. p.). De particular interés resulta el hecho de que este incremento es también exclusivo de la bilirrubina indirecta, cuya media o promedio es 10.46 ± 0.612 (e. p.).

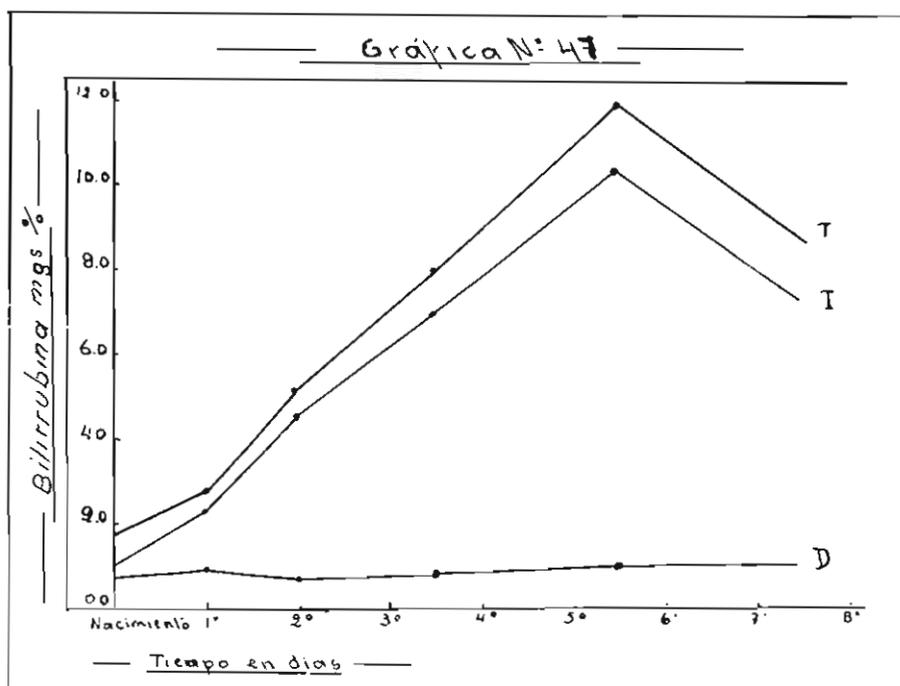
En los últimos quince niños, estudiados a los siete y ocho días de nacidos, encontramos los resultados consignados en el cuadro N° 17.

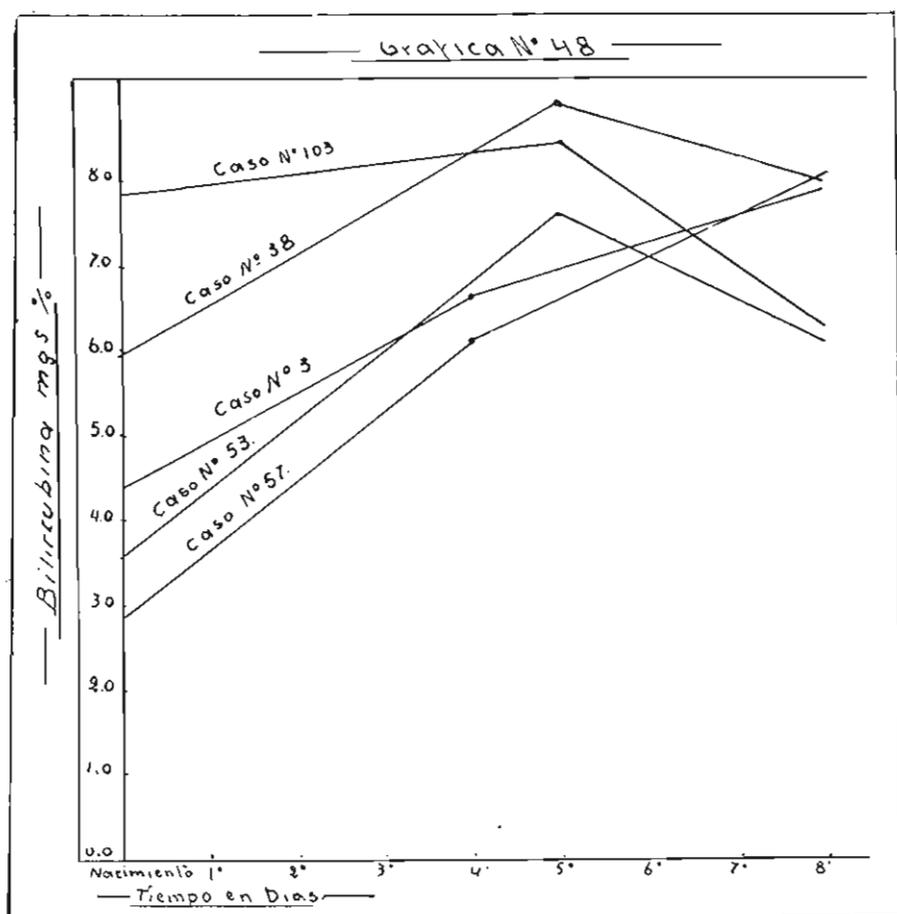
En este cuadro podemos observar que la hiperbilirrubinemia está descendiendo; la media o promedio de la total llega a : 8.88 ± 0.523 (e. p.). Descenso paralelo ocurre en la variedad indirecta cuyo promedio es : 7.34 ± 0.645 (e. p.). En cambio, la directa se conserva más o menos dentro de un mismo nivel, como se observa, sobre todo, en el área de los valores extremos : 1.54 y 0.66.

La gráf. N° 47, trazada con las medias de los diferentes grupos estudiados, nos permite ver cómo se incrementa la hiperbilirrubinemia en los primeros días del nacimiento, alcanzando su máximo entre el quinto y sexto día. También observamos que esta hiperbilirrubinemia es exclusiva a expensas de la bilirrubina indirecta, conservándose más o menos constante la variedad directa.

En algunos casos nos fué posible realizar varias determinaciones en el curso de los ocho primeros días del nacimiento. Estos resultados están consignados en la gráf. N° 48, en que representamos exclusivamente a la bilirrubina total. Observamos en ella también que en el quinto día del nacimiento, alcanza la ictericia su mayor intensidad.

En sesenta niños, con hiperbilirrubinemia, la investigación de pigmentos biliares en la orina fué negativa.





DISCUSION

Hemos estudiado, en forma simultánea, las cifras de los dos tipos de la bilirrubina : en la sangre materna, en la de la vena umbilical y en la obtenida por punción del seno longitudinal, en el momento del nacimiento.

Los valores obtenidos para la bilirrubinemia de la sangre materna, en el momento del parto, se encuentran dentro del área de los valores normales encontrados en los sujetos adultos. En la literatura, no hemos encontrado determinaciones semejantes realizadas en este momento. Muchos autores (80), (23) y (111) citados por Guzmán Barrón (35), hablan de débiles hiperbilirrubinemias durante el embarazo normal. Eufinger y Bader (23), en la hiperhemesis gravídica y en la eclampsia, señalan altas hiperbilirrubinemias, que en los casos graves se acompañan de reacción de Van den Bergh directa.

Las determinaciones realizadas en la sangre placentaria y en la del seno longitudinal, en los primeros minutos del nacimiento, han revelado que existe una hiperbilirrubinemia a predominio de la variedad indirecta; pero las cifras, en ambas circunstancias, son sensiblemente iguales. Nuestros valores para la bilirrubina en la sangre del cordón, son un poco más altos que los señalados por Waugh y colaboradores (138).

En los primeros días del nacimiento, hemos observado el incremento progresivo de la hiperbilirrubinemia, que alcanza su grado más elevado, entre el quinto y sexto día, decreciendo paulatinamente. No hemos conseguido observar el regreso a la normal de las cifras de la bilirrubina en la sangre.

El tipo de la hiperbilirrubinemia es exclusivo a expensas de la variedad indirecta, manteniéndose más o menos constantes los valores de la bilirrubina directa.

Estos resultados están de acuerdo con los señalados por Waugh y colaboradores (138), en los EE. UU., quienes han reportado también que la ictericia neo-natorum se inicia, desde el nacimiento, con una cifra elevada de la bilirrubina en la sangre del cordón, que se incrementa en forma progresiva a expensas de la variedad indirecta, alcanzando su máximo al cuarto día del nacimiento. Sus valores, comparados con los nuestros, son un poco más bajos; es posible que factores de

orden externo y racial, expliquen en parte esta diferencia cuantitativa.

La investigación de pigmentos biliares en la orina de los niños, en los ocho primeros días del nacimiento, resultó siempre negativa.

Reviste particular interés el hecho de que en la icteria neonatorum, la hiperbilirrubinemia sea de tipo indirecto; es decir, de la bilirrubina adsorbida a las proteínas, que como es sabido, no puede eliminarse por el riñón; mientras que, como veremos más adelante, la icteria obstructiva pura, es mixta, predominando la variedad directa; y conforme se incrementa este tipo de la bilirrubina, al acentuarse la obstrucción, la variedad indirecta aumenta en forma proporcional. Ambos procesos serán explicados con mayor amplitud en un capítulo posterior.

CONCLUSIONES

- 1) .—Se ha encontrado un cuadro de hiperbilirubinemia en la sangre placentaria y en la del seno longitudinal, en el momento del parto. Las cifras de la bilirrubinemia materna, determinadas en forma simultánea, dieron valores semejantes a los de los sujetos adultos sanos.
- 2) .—La hiperbilirrubinemia se incrementa progresivamente en los primeros días del nacimiento, alcanzando su máximo entre el quinto y sexto día.
- 3) .—No hemos observado el regreso de la bilirrubina al área de los valores normales.
- 4) .—La icteria neonatorum es de tipo indirecto, manteniéndose a un nivel constante la bilirrubina directa. La investigación de pigmentos biliares en la orina, fué negativa.

CAPITULO V

Las biopsias al Hígado.

La imposibilidad de utilizar las diferentes pruebas funcionales como un índice seguro del grado de suficiencia del hígado, ha llevado a muchos investigadores, en diversas partes del mundo, a estudiar la anatomía-patológica por medio de biopsias del hígado en el curso de las diferentes entidades nosológicas, y relacionarlas con la evolución clínica.

En 1833, Roberts (99) y Bieltt (7), citados por Edgar Baron (5) informan sobre el empleo del método de aspiración en el tratamiento de las supuraciones hepáticas y del Quiste hidático.

En 1923, Bingel (8); y en 1926, Olivet (90), citados por Baron (5), aplican el método de aspiración hepática en el diagnóstico de las afecciones de ésta víscera, citando un 2 a un 2.2 % de complicaciones fatales por hemorragia o peritonitis.

En 1938, Ottenberg y Berck (91), informan sobre dos casos de abscesos múltiples del hígado, diagnosticados por el método de las biopsias, que evolucionaron favorablemente por la terapia sulfamídica.

En 1939, Iversen y Roholm (55 y (100), en Alemania, introducen por primera vez el método de las biopsias al hígado, publicando sus estudios sobre la anatomía patológica de las hepatitis.

En 1940, Kirshbaum y Popper (59), por este método, describen un cuadro de hepatitis tóxica fatal, que sería, según ellos, una forma intermedia entre la ictericia catarral y la atrofia aguda amarilla.

En el mismo año, Roholm y Krarup (101), en Alemania; y Hauger y Gutman (40), en los EE. UU., por el método de las biopsias del hígado, discuten la similitud entre la hepatitis, pro-

ducida por la arsenamina, y la que se conoce con el nombre de Hepatitis Epidémica.

En los tres últimos años, muchos trabajos han aparecido sobre el particular, (26), (61), (127), (62) y (15). No es nuestra intención, ni está a nuestro alcance, hacer una revisión integral de la literatura al respecto.

En nuestro medio, en 1940, realizamos, por primera vez, las biopsias al hígado en la bartonellosis experimental (128).

Los datos que consignamos a continuación, corresponden a cincuentitrés casos, de trastornos hepáticos médicos y quirúrgicos, estudiados por nosotros mediante las biopsias del hígado. Hemos tratado de correlacionar las lesiones anátomo-patológicas encontradas con la ictericia y la evolución clínica del proceso.

Resultados Obtenidos:

I.—Biopsias hepáticas en la litiasis biliar.

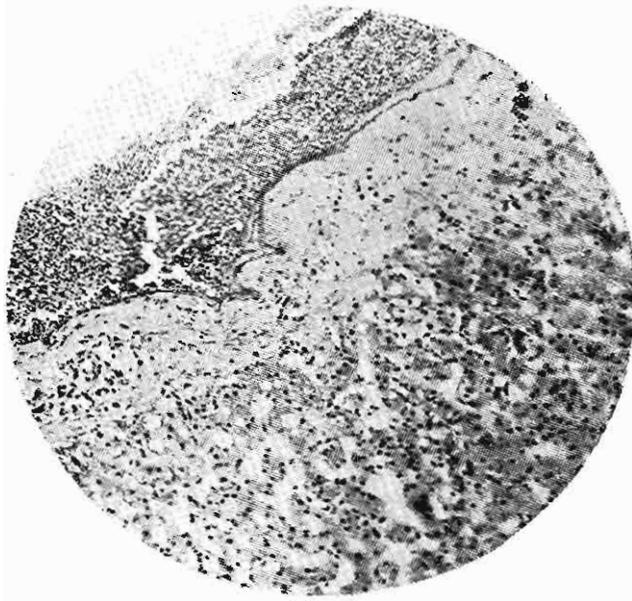
Hemos estudiado veinticinco enfermos, afectos de litiasis biliar, de los cuales, catorce presentaban litiasis vesiculares puras, un caso de colecistitis calculosa con pericolecistitis, y diez de litiasis coldocianas, asociadas, o nó, a calculosis vesiculares.

A.—Litiasis Vesiculares puras.

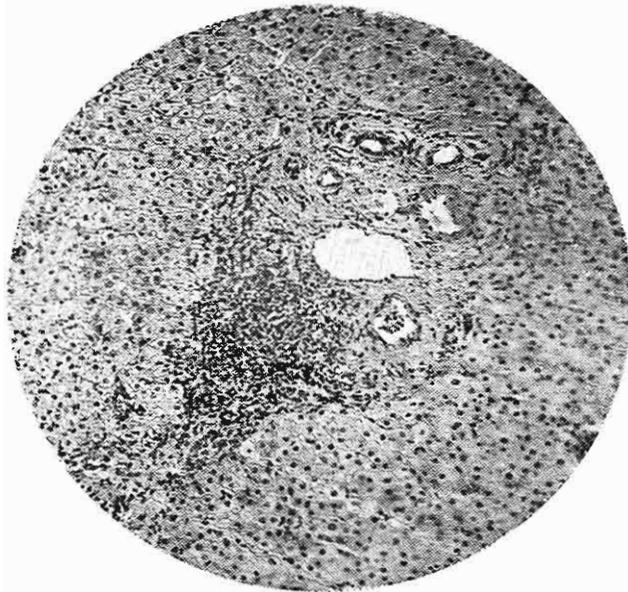
El aspecto macroscópico del hígado, en la mayoría de estos casos, correspondió al hígado grasoso. El tamaño estaba discretamente aumentado, la superficie lisa; la coloración era amarillenta, los bordes generalmente romos.

En el examen microscópico observamos las lesiones siguientes :

1).—La cápsula de Glisson, en el 80 % de los enfermos, fué encontrada con caracteres normales; en el 20 % restante, estaba engrosada, vascularizada e infiltrada por células linfoides y gran cantidad de hematíes. Presentaban procesos de peri-hepatitis (Ver microfotografía N^o 1, Hosp. Loayza : Pab. 3 C : 35).



Microfotografía N° 1
Perihepatitis a predominio exudativo: parenquima hepático normal. — Coloración hematoxilina, eosina-orange.



Microfotografía N° 2
Infiltración linfoplasmática portal. — Coloración: hematoxilina-eosina-orange.

2).—Los espacios porta, en el 100 % de los casos, estaban infiltrados por elementos celulares a predominio linfo-plasmáticos (Ver microfotografía N° 2, Hosp. Loayza : Pab. 9 C : 12).

En el 13.3 % de los casos se observó cierto grado de esclerosis portal. Los canaliculos biliares y las ramas de la vena porta se encontraron normales.

3).—Los lobulillos hepáticos estuvieron siempre bien conformados. La lesión más constante, y que puede tener quizás alguna especificidad, es una adiposis de casi la totalidad de las células hepáticas, que se presentan llenas de granulaciones de grasa, en gota fina y mediana, casi siempre muy homogénea (Ver microf. N° 3, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 33; N° 4, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 87; y N° 5, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 8).

En muy escasa proporción se encontraron células cargadas de gotas de grasa de gran tamaño, que abarcaban todo el protoplasma celular. La reacción con el Azul de Nilo, demostró que se trataban de grasas neutras.

En varios casos el aspecto de las células correspondían a la etapa asimilativa glucogénica, descrita por Forsgren (29) en 1929 (Ver microf. N° 6, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 88).

No existía incompatibilidad entre los depósitos de glucógeno y las granulaciones de grasa, demostrables cada una por sus coloraciones específicas.

En 1938, Marotta y Bustos (72) describen casos semejantes al hígado asimilativo de Forsgren. En nuestro medio, en el perro se han descrito imágenes iguales por Weiss y Pons (142), y por nosotros (131).

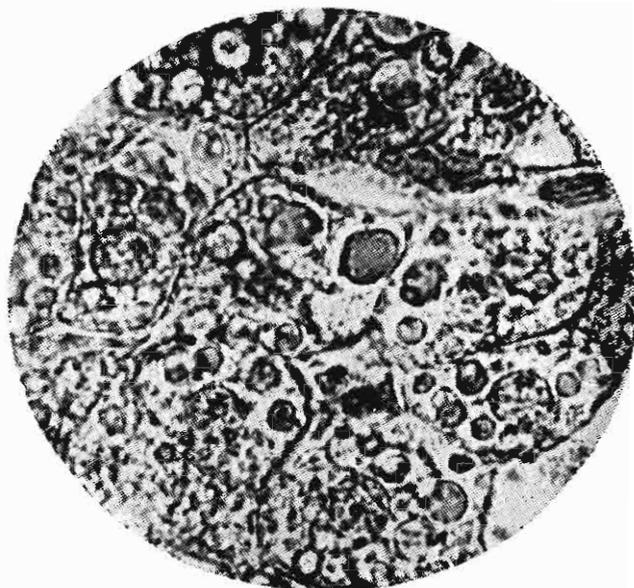
En ningún caso observamos zonas de necrobiosis, focos de hemorragia o depósitos de pigmento.

Los canaliculos biliares, las células de Kupffer y los espacios de Disse, tenían caracteres normales.

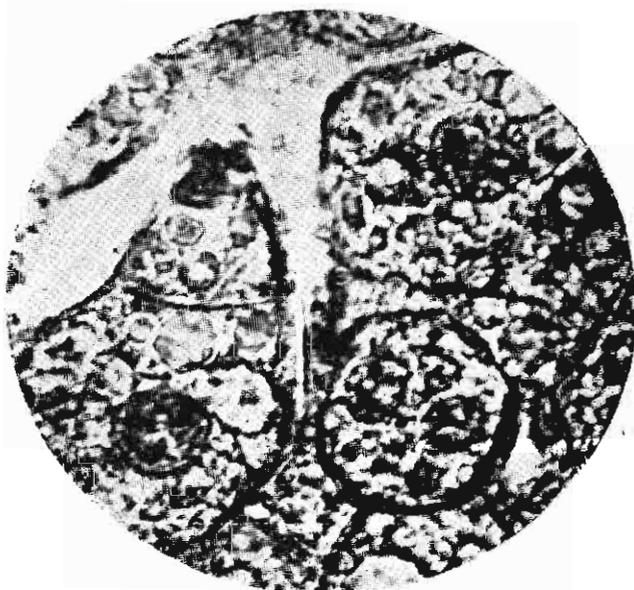
Los signos nucleares de actividad regeneradora, fueron escasos : una que otra célula de gran núcleo o binucleada (Ver microf. N° 6).

El caso N° 4 fué una colecistitis calculosa, con pericolecistitis, hospitalizada en el Hosp. Loayza Pab. 6 C : 6 merece una descripción especial.

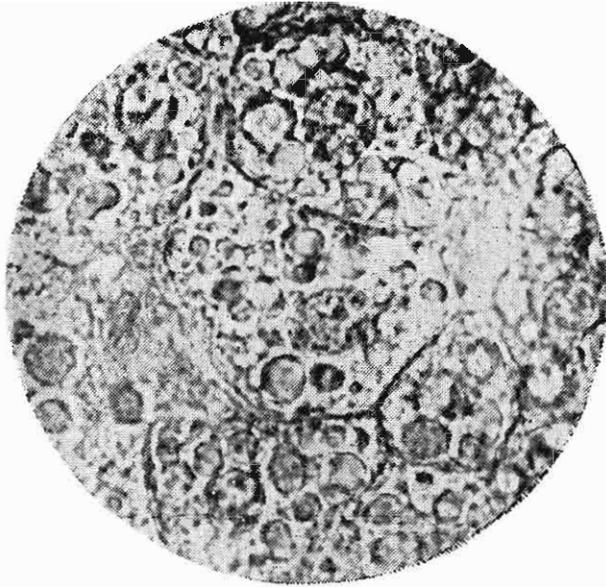
Se trataba de una antigua litiasis vesicular, con cólicos a repetición, sin ictericia, que evolucionaba, desde algún tiem-



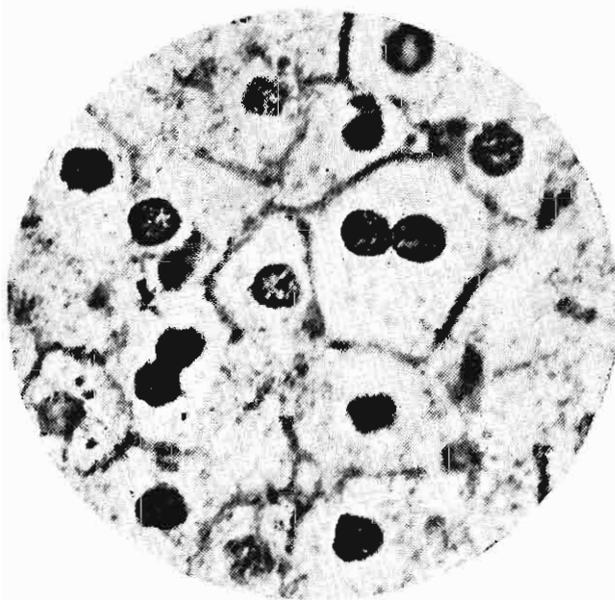
Microfotografía N° 3
Adiposis a gota fina y mediana. — Coloración:
Sudán III.



Microfotografía N° 4
Adiposis a gota fina y mediana. — Coloración:
Sudán III.



Microfotografía N° 5
Adiposis a gota fina y mediana. — Coloración:
Sudán III.



Microfotografía N° 6
Hígado asimilativo de Forsgren. — Las células
hepáticas son de gran tamaño, claras, de aspec-
to espumoso, con su red de espongioplasma muy
visible y ricas en glucógeno. — Coloración: He-
matxilina-eosena-orange.

po, febril, con signos de compromiso del estado general. Tenía unos cincuenta años de edad.

En el momento operatorio se encontró una vesícula escleroc-atrónica, con escasos cálculos, abundante pus, reacción peritoneal y del epiploon. El colédoco estaba libre. Se practicó una extirpación parcial de la vesícula, y se drenó.

En la biopsia se encontró lo siguiente:

1).—Una peri-hepatitis con predominio exudativo-infiltrativo. Focos de hemorragia subcapsulares.

2).—Esclerosis portal acentuada, los vasos y los canalículos biliares agrandados; algunos de estos últimos presentan una proliferación adenomatosa de su epitelio. (Ver microfografía N° 7).

3).—Los lobulillos hepáticos presentan la mayoría de sus células cargadas de grasa, con predominio de gota grande (Ver microf. N° 8).

En algunos lobulillos hay focos de necrobiosis, rodeados de células llenas de grasa. También existen zonas hemorrágicas intralobulillares.

No existen signos de actividad regeneradora nuclear.

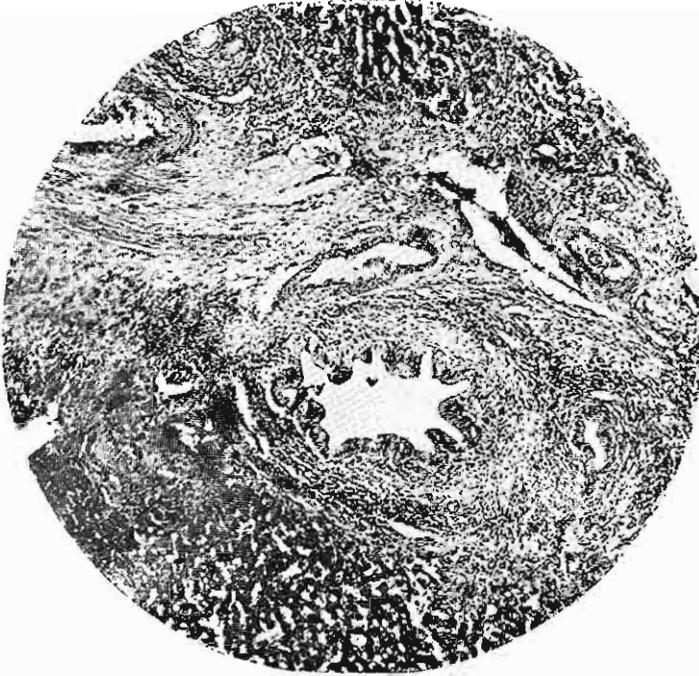
Los canalículos trabeculares, las células de Kupffer y los espacios de Disse, tenían caracteres normales.

Durante el postoperatorio se acentuó más el compromiso del estado general y la astenia, aunque el proceso febril mejoraba, quizás en relación con el drenaje. En ese estado se mantuvo durante sesenta días, al término de los cuales murió. No fué posible practicar la autopsia.

Es interesante observar que el estado clínico se superpone con las graves lesiones encontradas en la biopsia. En cambio, esta enferma nunca tuvo ictericia, a pesar de existir lesiones tan acentuadas de los lobulillos hepáticos; pero se mantenían permeables las vías excretoras biliares, extra e intra-hepáticas. Los dosajes de la bilirrubina en el suero, dieron siempre cifras normales.

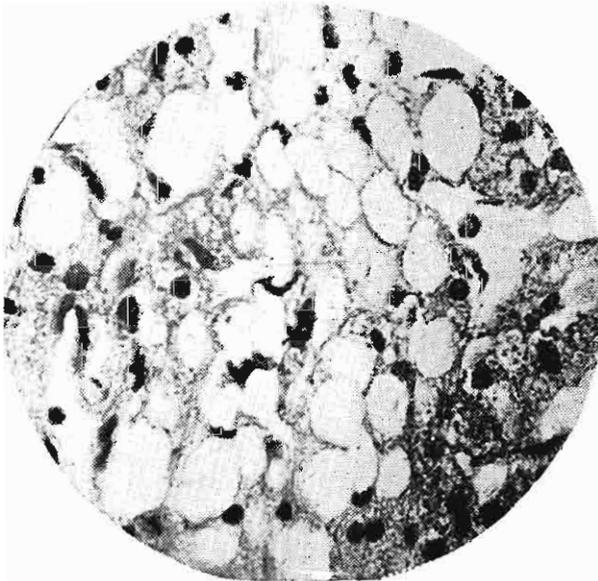
B.—Litiasis coledocianas.

En este grupo incluimos a los enfermos que evolucionaron con signos obstructivos de la vía principal excretora bi-



Microfotografía N° 7

Esclerosis portal acentuada con proliferación adenomatosa del epitelio de los canaliculos biliares. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía N° 8

Adiposis a gota grande. — Una gran vacuola de grasa ocupa todo el protoplasma celular rechazando el núcleo hacia la periferia. — Hematoxilina-eosina Orange.

liar; unos con cálculos en la vesícula y en el colédoco; otros, con vesículas esclero-atróficas excluidas y litiasis coledocianas. Algunos no presentaban cálculos en el colédoco, en el momento operatorio; aunque aquél se encontraba distendido, y el páncreas endurecido, con signos de una pancreatitis crónica.

Al examen macroscópico, el hígado estaba discretamente aumentado de tamaño, en unos casos; y en otros, de volumen normal; su superficie, rugosa, con algunas adherencias, especialmente en el caso N^o 7; su color varía del amarillo al amarillo verdoso, en forma proporcional al grado de obstrucción y a los depósitos de grasa. Su consistencia estuvo aumentada en muchos casos.

Al examen microscópico, se observa lo siguiente :

1).—La cápsula de Glisson en el 80 % de los casos, presentó cierto grado de peri-hepatitis, encontrándose engrosada, vascularizada e infiltrada por células de tipo redondo, linfo-plasmáticas. En el 60 % de los enfermos, observamos focos de hemorragia subcapsulares.

2).—Los espacios porta, en todos los casos, se presentaron infiltrados por elementos celulares semejantes a los descritos en la cápsula de Glisson (Ver microf. N^o 9).

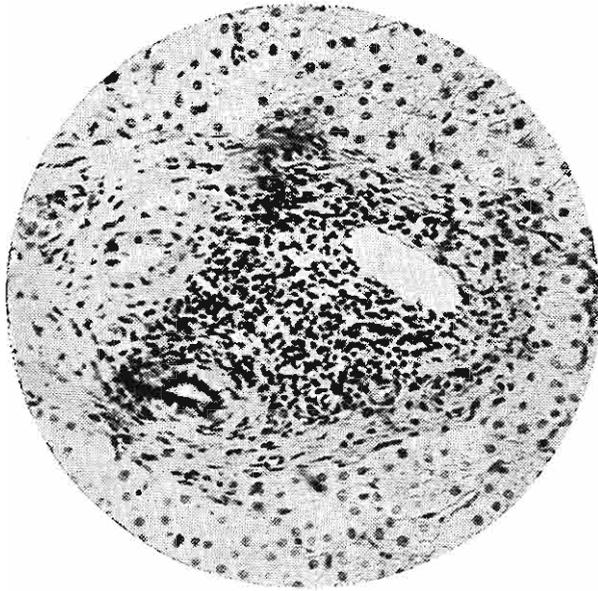
En el 40 % de los casos, encontramos signos de esclerosis portal, con alteración de los canaliculos correspondientes, que presentaban una proliferación adenomatosa de su epitelio (Ver microf. N^o 10) (Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 14 y N^o 11).

En un solo caso fué posible observar verdaderos cálculos en algunos canaliculos portales.

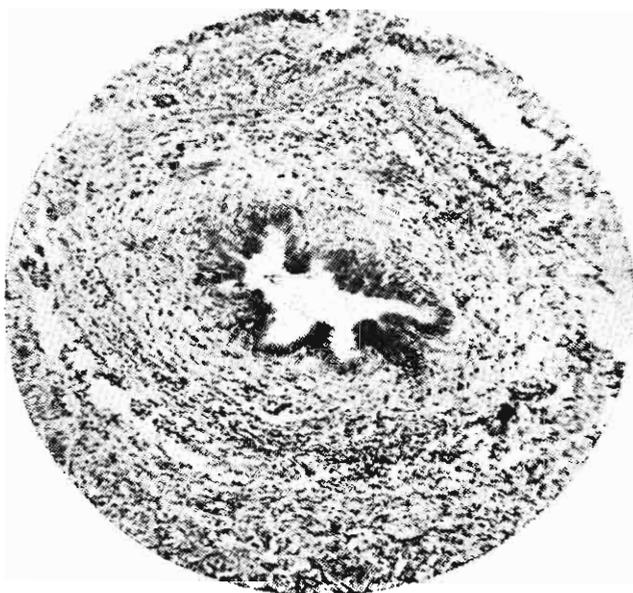
3).—Los lobulillos hepáticos, a excepción del caso N^o 7, presentaban su arquitectura trabecular, predominando la etapa secretoria hepática.

En el 60 % de los casos, la mayoría de las células hepáticas estaban cargadas de grasa, en gota fina, mediana y grande. En el 20 % comprobamos un déficit de la afinidad cromática celular.

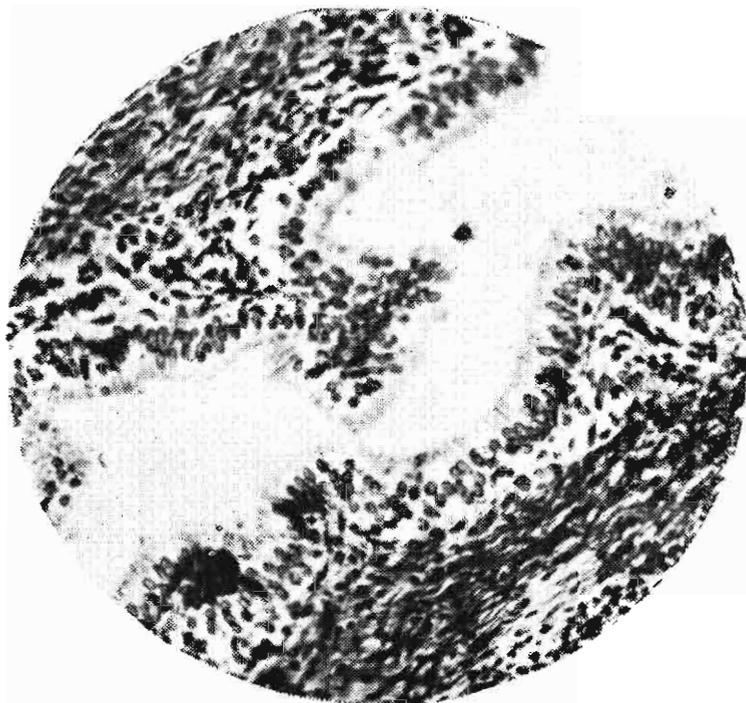
En el 80 % de los enfermos, observamos que las células hepáticas, que rodean a la vena central del lobulillo, estaban



Microfotografía Nº 9
Infiltración linfo-plasmática portal. — Impregnación
a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía N° 10
Esclerosis portal y adenoma canalicular. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía N° 11
Proliferación adenomatosa del epitelio de un canalículo biliar. Impregnación a la plata de Rio Ortega.

cargadas de granulaciones biliares. En muchas de ellas, existían depósitos biliares en masas gruesas, algunos en relación con los canaliculos trabeculares, constituyendo verdaderos cálculos intralobulillares (Ver microfotografía N^o 12, Hosp. Loayza : Pab. 6.C : 14; y N^o 13, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 1).

Los signos de actividad regeneradora nuclear fueron muy escasos.

En el 80 % de los enfermos estudiados, observamos regular proporción de canaliculos trabeculares, llenos de bilis, ligeramente distendidos. En un caso (Hosp. Loayza Pab. 6 C : 18), en el cual la obstrucción del colédoco se había producido bruscamente, y a los veinte días de iniciada la ictericia fué operada de su litiasis correspondiente, observamos en la biopsia una imagen de trombosis de los canaliculos trabeculares intralobulillares en gran extensión, y depósitos de pigmento biliar en las células hepáticas vecinas, que, además, estaban cargadas de grasa en gota grande. Esta imagen recuerda a la que se observa en los perros, durante los primeros días de la ligadura experimental del colédoco. (Ver microf. N^o 14 y N^o 15).

En el 60 % de los casos, las células de Kupffer estaban llenas de pigmento biliar.

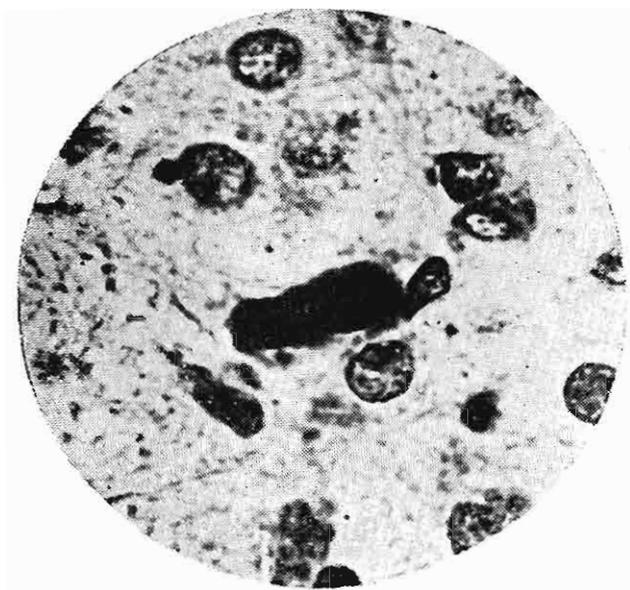
En el mismo porcentaje, observamos núcleos de infiltración linfo-plasmáticos, y pequeñas zonas de hemorragia intralobulillar (Ver microfotografía N^o 17, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 14).

Sólo el 20 % mostró focos de necrobiosis rodeados de grasa.

Siete de estos enfermos fueron operados, y su evolución resultó favorable. A los tres restantes no se les sometió a ninguna intervención quirúrgica, y los estudiamos a la autopsia.

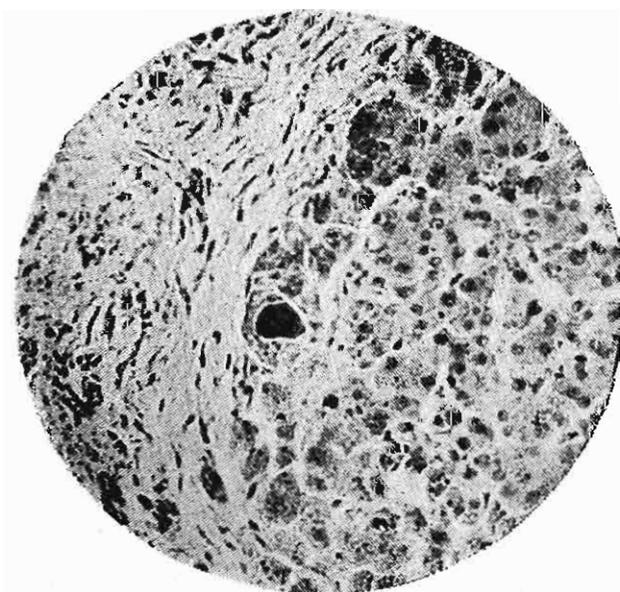
En su historia relataban crisis de cólicos, acompañados de ictericia y de heces decoloradas. En los períodos de calma mantenían su tinte subictérico.

Las cifras de la bilirrubina, en el suero, fueron determinadas en cinco casos; siempre estuvieron por encima de lo normal. (Ver cuadro N^o 18).



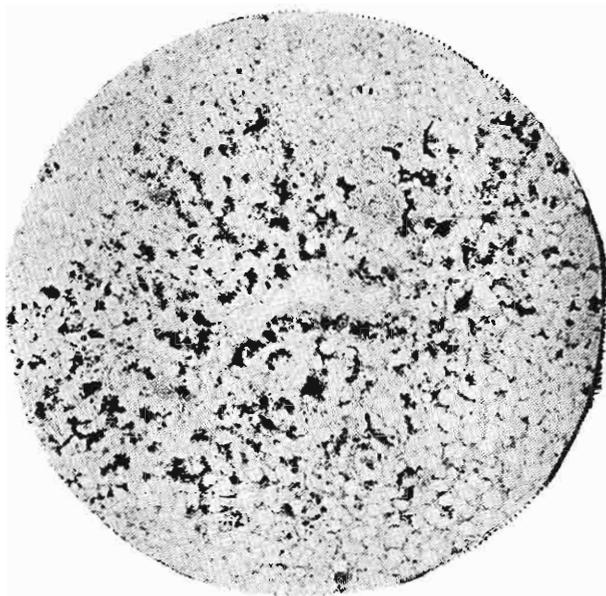
Microfotografía N° 12

Masas de bilis dentro de un canalículo trabecular dilatado constituyendo un verdadero cálculo intralobulillar. — Impregnación a la plata de Río Ortega.

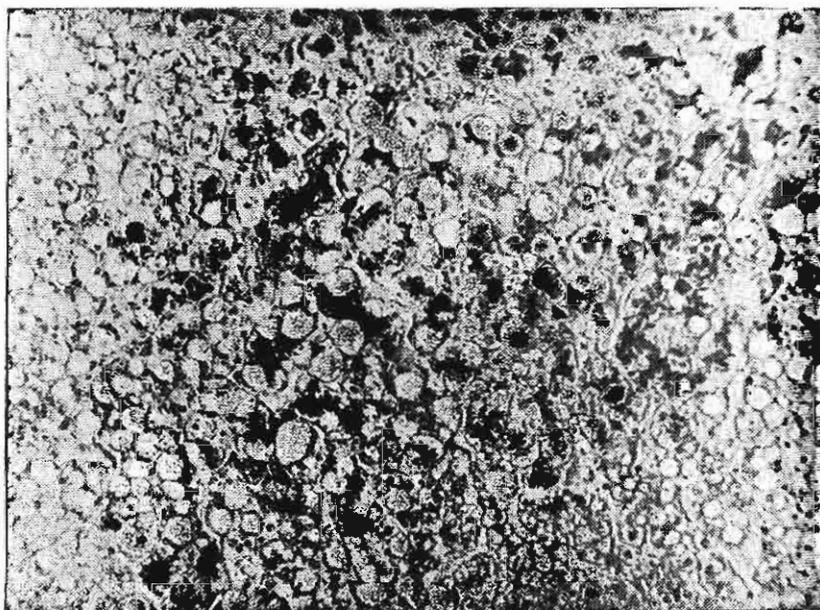


Microfotografía N° 13

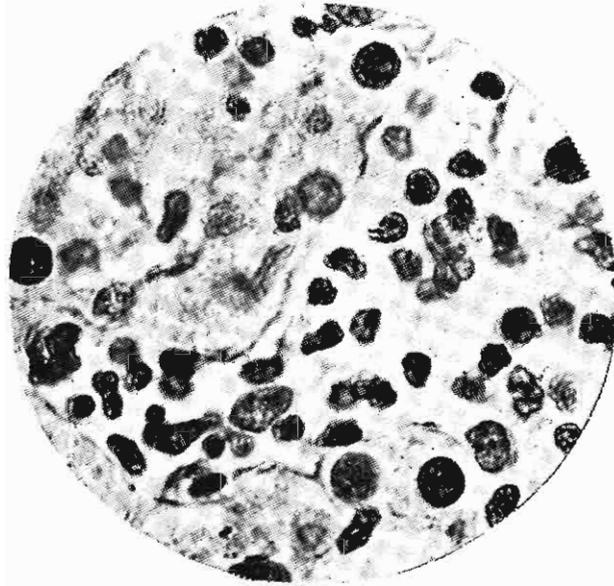
Cálculo intralobulillar en un caso de "Pseudocirrosis biliar", por litiasis de todas las vías extra e intrahepáticas. — Impregnación a la plata de Río Ortega.



Microfotografía Nº 14
Trombosis de los canaliculos trabeculares con depósitos de pigmento biliar intracelulares y adiposis en gota gruesa en un caso de obstrucción del colédoco por litiasis de veinte dias de evolución. — Método de Bielchowsky.



Microfotografía Nº 15
La imagen anterior a más aumento.



Microfotografía N° 17
Infiltración linfo-plasmática intralobulillar. — Impreg-
nación a la plata de Rio Ortega.

CUADRO N° 18

CASOS N°	DIRECTA mgr. %	INDIRECTA mgr. %	TOTAL mgr. %
N° 7	11.14	4.76	15.90
N° 14	6.00	2.40	8.40
N° 19	5.20	2.00	7.20
N° 33	8.02	2.90	10.92
N° 35	16.58	8.16	24.74

Valores de la bilirrubinemia en cinco casos de litiasis coledocianas.

Observamos que la ictericia es a predominio de la bilirrubina directa; pero en todos los casos existe cierta elevación de la variedad indirecta, que guarda proporción con aquélla.

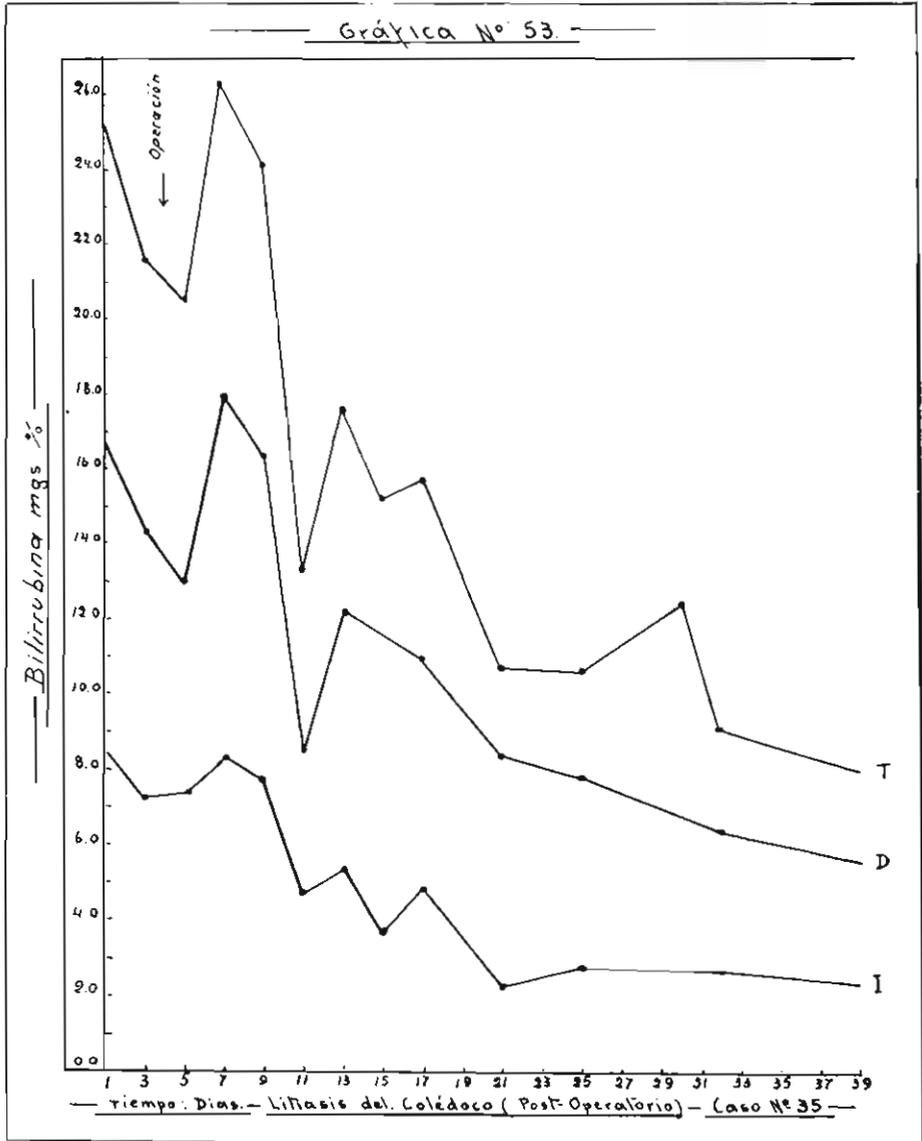
En dos casos, seguimos el post-operatorio con dosajes en serie de la bilirrubina. (Ver gráf. N° 53, Hosp. Loayza : Pab. 9 C : 10 y N° 54, Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 14). Observamos un descenso correlativo de los dos tipos de la bilirrubina; que, en el caso N° 19, llegan a valores vecinos a la normal.

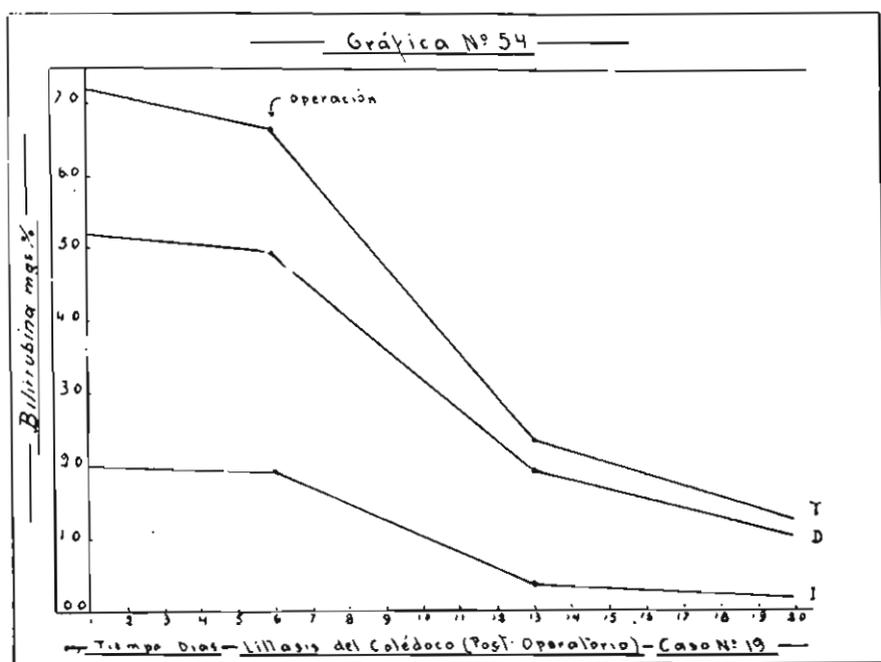
Es interesante ver cómo la cifra tan elevada de la bilirrubina, en el suero, en el caso N° 35, llega a descender paralelamente a la mejoría clínica. La biopsia del hígado reveló casi una integridad anatómica de los lobulillos, salvo discretos canalículos trombosados y pigmento biliar en las células hepáticas correspondientes.

El caso N° 7 (Hosp. Loayza P - 6 C : 1) merece especial atención, porque presentó las lesiones más graves, secuelas de un proceso de obstrucción total calculosa de la vía principal excretora de larga evolución.

El diagnóstico clínico discutido, entre un cáncer de la cabeza del páncreas y una litiasis del colédoco, se inclinó más hacia este último, por la larga historia de cólicos con ictericia y acolia. El estado clínico no permitió intervención alguna, y solo pudimos hacer el estudio anátomo-patológico a la autopsia.

El hígado estaba reducido de tamaño y de peso, su superficie era rugosa, de bordes afilados, consistencia dura, y su color era verde oscuro. Al corte, gran número de los canalículos intrahepáticos estaban dilatados y llenos de pequeños cálculos biliares; la vesícula biliar agrandada, llena de cálculos. Un gran cálculo enclavado en el colédoco, lo obstruía totalmente.





Al examen microscópico encontramos lo siguiente :

1).—Peri-hepatitis acentuada, con focos de hemorragia subcapsulares.

2).—La esclerosis portal ha reemplazado a las tres cuartas partes de los lobulillos hepáticos (Ver microfotografía N° 18).

Gruesas bandas conjuntivas, con cierta tendencia retráctil, aislan pequeños islotes de células hepáticas (Ver microf. N° 19).

A mayor aumento, fué posible ver entre las bandas conjuntivas portales, restos epiteliales con los caracteres de los pseudocanalículos de la Cirrosis atrófica de Laennec (Ver microfotografía N° 20).

Muchos de los canalículos portales están ocupados por masas biliares que constituyen verdaderos cálculos; tienen restos biliares y gran cantidad de bacilos anaerobios, a pesar de que la autopsia se realizó a las dos horas del fallecimiento (Ver microfotografía N° 21).

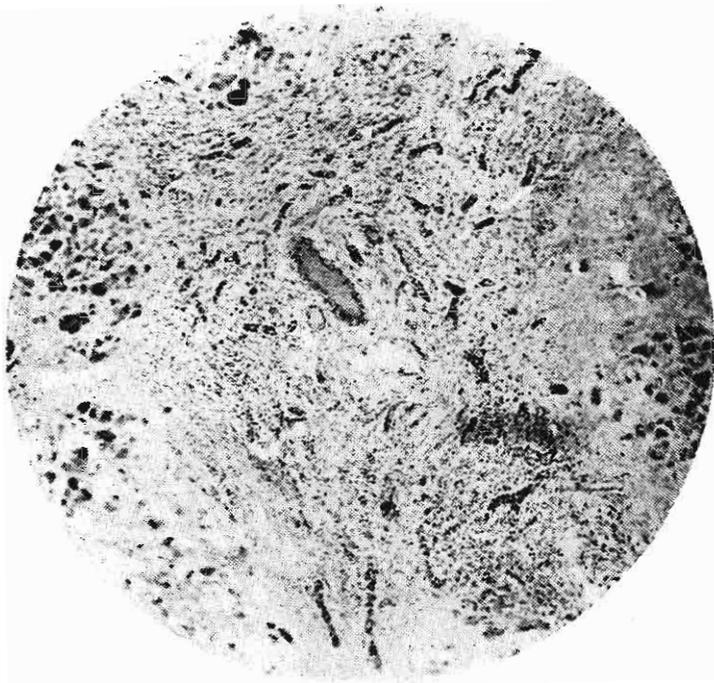
Es importante tomar en cuenta, en las observaciones anatómo-patológicas de las autopsias, el papel que corresponde a los signos de putrefacción; en este sentido, las biopsias permiten obtener datos más seguros.

3).—Los pocos lobulillos hepáticos presentes, están formados por células degeneradas, llenas de grasa en gota grande, pigmentos biliar y ferruginoso, con sus canalículos trabeculados obstruidos y sus células de Kupffer tumefactas y llenas de pigmento biliar.

En el interior de algunos lobulillos, se observan masas biliares que constituyen verdaderos cálculos. (Ver microf. anterior N° 13).

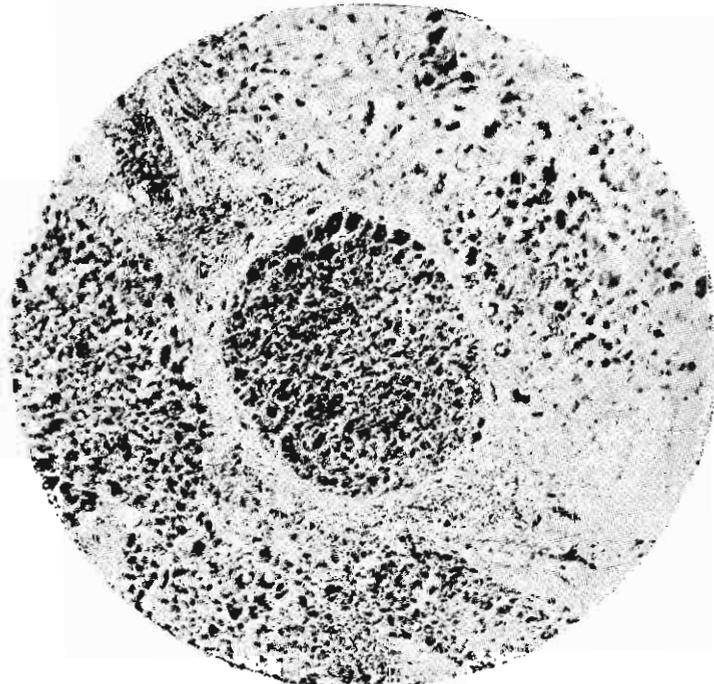
En conjunto, el cuadro anatómo-patológico puede considerarse como una "seudocirrosis biliar", ya que, según Rössle, Eppinger y Rosenthal, las esclerosis portales acentuadas, consecutivas al éstasis biliar crónico, no son propiamente cirrosis verdaderas.

En este caso, estudiamos el ciclo de la bilirrubina en la sangre, y pudimos observar cómo, a pesar de no existir una sola célula hepática que pueda considerarse como indemne, la



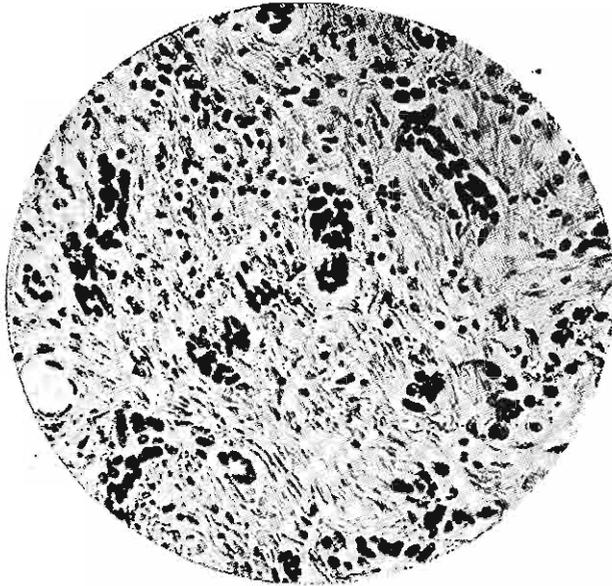
Microfotografía N° 18

Esclerosis portal muy avanzada con restos epiteliales y precipitaciones biliares en la mallas del tejido conjuntivo, en un caso de "Seudocirrosis biliar". — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



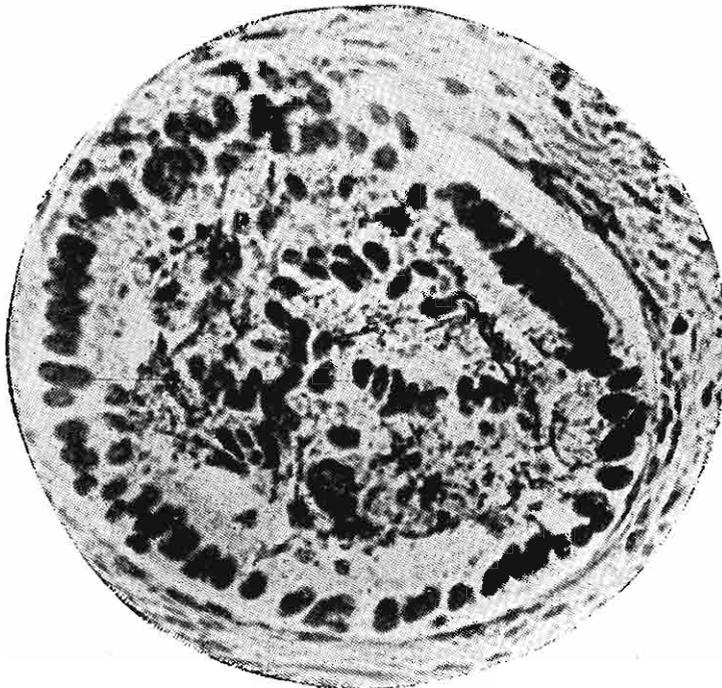
Microfotografía N° 19

El caso anterior; la esclerosis portal rodea pequeños islotes de células hepáticas cargadas de pigmento biliar. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía No 20

El mismo caso, a más aumento, entre las bandas conjuntivas se observan restos epiteliales con los caracteres de los "seudocanalículos" de la Cirrosis Atrófica de Laennec. — Impregnación a la plata de Río Ortega.



Microfotografía No 21

Gran cantidad de bacilos anaerobios dentro de un canalículo biliar, en un caso autopsiado a las dos horas del fallecimiento. Impregnación a la plata de Río Ortega.

bilirrubina indirecta fué liberada de la proteína, en pocas horas, con mayor celeridad y en mayor cantidad de lo que sucede en el sujeto normal, indicando hasta donde se mantiene el poder de reserva hepático para la excreción de la bilirrubina (Ver gráf. N: 24, en la pág. N^o 182).

II.—Biopsias del hígado en casos diversos.

Este grupo consta de doce enfermos, que pueden estudiarse en la forma siguiente :

1) En cinco casos hemos observado infiltraciones celulares diversas, que se han localizado unas veces en los espacios porta, y otras, en el interior de los lobulillos hepáticos.

Los casos N^o 8 y 16, eran dos enfermos de Verruga Peruana, en la fase histioide de Weiss (140) y (141). (Hosp. "2 de Mayo"; Sala San Vicente C : 32 y C : 5), observamos en ellos grupos celulares localizados debajo de la cápsula, en el espacio porta y dentro de algunos lobulillos hepáticos; estaban constituidos por células histioides, que en algunas zonas parecen orientarse en sentido angioblástico, recordando la estructura del botón verrucoso. (Ver microf. N^o 22).

Las células hepáticas eran normales, muchas cargadas de glucógeno.

El caso N^o 5 tiene un interés especial, porque a pesar de estar en plena fase histioide, presentaba cierto grado de anemia y un proceso febril irregular. En frotis realizados con el fragmento de hígado, encontramos regular número de gametas de plasmodium Falciparum, que no se observaron en la sangre periférica. En los cortes histológicos, las células de Kupffer y muchos de los núcleos de proliferación histioide, estaban cargadas de pigmento malárico. La terapéutica específica y oportuna, llevó el cuadro a lo normal.

El caso N^o 13 fué operado por un empiema de la vesícula biliar, (Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 17). A las cuarentiocho horas hizo un proceso febril en agujas. Se pensó en una peritonitis, descartada después por el examen clínico. Igualmente fueron descartadas el paludismo y la pielitis.



Microfotografía N° 22.
Proliferación celular histioide intralobulillar en un
caso de Verruga Peruana. — Impregnación a la pla-
ta de Rio Ortega.

El examen histo-patológico reveló una peri-hepatitis, con esclerosis portal y gran número de microabscesos intralobulillares. (Ver microf. N^o 23 y 24).

Un tratamiento con sulfatiazol condujo hacia la curación del proceso.

Estos casos, como tantos otros, hacen resaltar la importancia y el diagnóstico precoz, por el método de las biopsias del hígado, en muchos aspectos de la Patología.

Los dosajes de la bilirrubina, en el suero, en todos estos casos, dieron cifras normales.

En dos casos, N^o 12 y 34, (Hosp. Loayza Pab. 3 C : 14 y Hosp. "2 de Mayo" Sala San Vicente C : 39), encontramos una tuberculosis miliar hepática.

El primero tenía una historia de cólicos hepáticos con ictericia, y mostraba discreta infiltración pulmonar tuberculosa. En la biopsia observamos signos de retención biliar, alrededor de la vena central del lobulillo, sin compromiso de los canaliculos trabeculares. Observamos también, granulaciones miliares T.B.C.; localizadas en los espacios porta. (Ver microf. N^o 25).

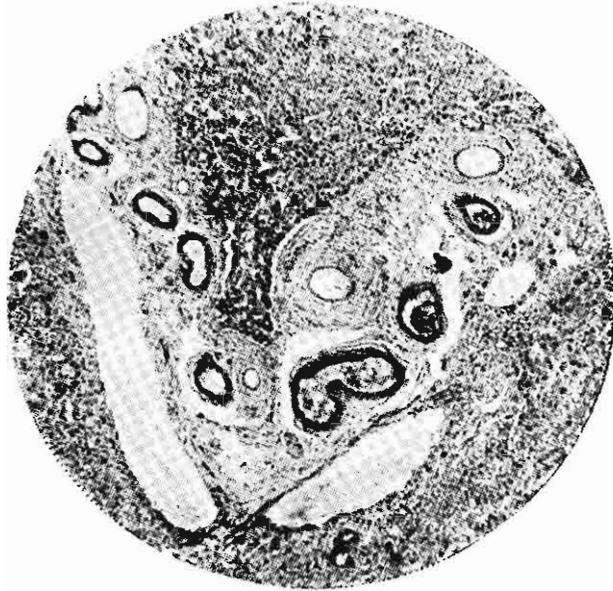
La herida para la biopsia evolucionó en forma favorable; el antecedente tuberculoso no permitió ninguna intervención ni exploración de las vías biliares.

El segundo caso ofrecía un diagnóstico radiográfico de cáncer gástrico, inoperable; estaba sometido a una terapia diaria, con morfina, por la intensidad de sus dolores.

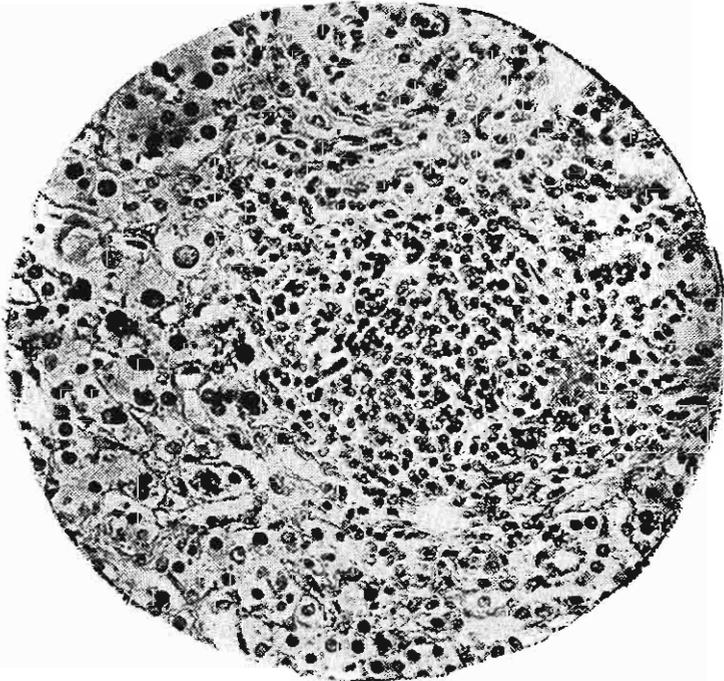
En la biopsia encontramos una peri-hepatitis con esclerosis portal, y granulaciones miliares tuberculosas intralobulillares. Además, una esteatosis acentuada, a gota grande, con cierta predilección perilobulillar. (Ver microf. N^o 26).

La herida operatoria evolucionó favorablemente, y treinta días después el enfermo murió; pero fué imposible practicar la autopsia. El proceso tuberculoso no había sido diagnosticado clínicamente.

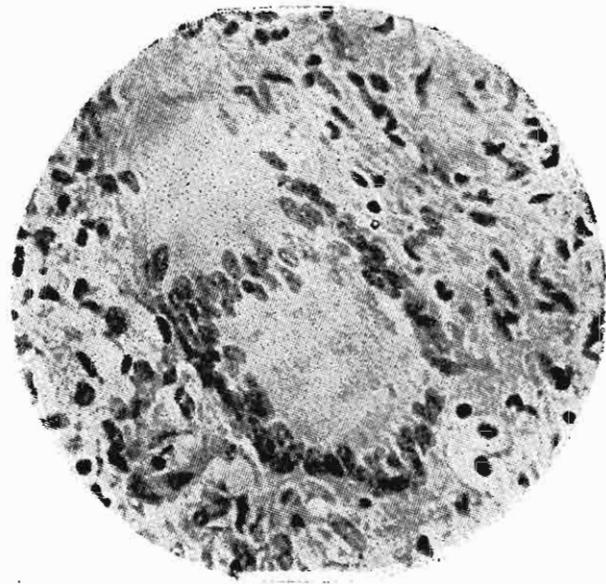
2).—En cuatro casos de ese grupo, encontramos en casi todos los lobulillos una degeneración grasosa acentuada, caracterizada por grandes gotas que ocupaban todo el protoplasma celular, rechazando el núcleo hacia la periferie. La coloración con el Azul de Nilo demostró que se trataban de



Microfotografía N° 23
Esclerosis portal con engrosamiento de los vasos
sanguíneos. — Hematoxilina-eosina-orange.

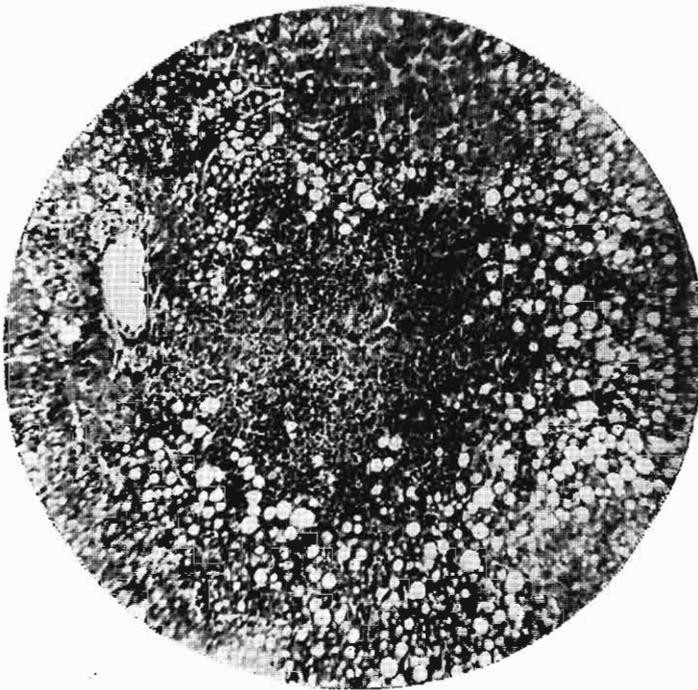


Microfotografía N° 24
Microabsceso intralobulillar. — Impregnación a la plata de
Rio Ortega



Microfotografía N° 25

Tubérculo de tipo proliferativo en un espacio porta. Se observa una gran célula gigante de Langhans rodeada de células epitelioides y linfocitos. — Hematoxilina-eosina-orange.



Microfotografía N° 26

Un tubérculo intralobulillar rodeado por células hepáticas cargadas de grasa en gota grande. — Hematoxilina-eosina-orange.

grasas neutras. (Ver microfotografía N° 27, Hosp. Loayza : Pab. 3 C : 7; N° 28, Hosp. Loayza : Pab. 2 C : 54; N° 29 y N° 30, Hosp. Loayza : Pab. 4 C : 40).

Lo más interesante en estos casos, es el gran déficit anatómico del hígado; y sin embargo, en ninguno de los enfermos se encontraba ictericia, ni aumento de la bilirrubina en la sangre.

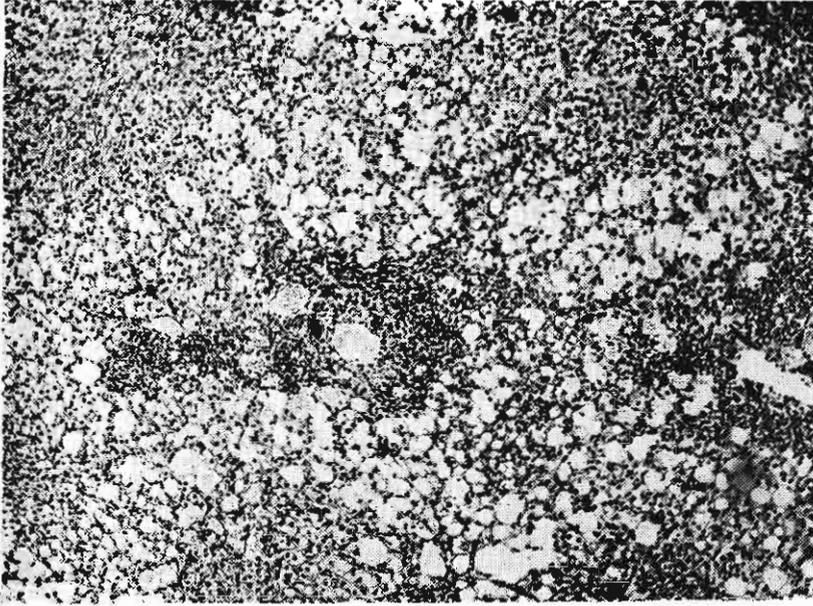
La evolución clínica en dos de ellos, fué fatal, uno, el caso N° 34, presentado anteriormente; y el otro N° 15, (Hosp. Loayza : Pab. 2 C : 54), el de una enferma de edad avanzada y signos de insuficiencia cardíaca, que, cinco días después de la biopsia, hizo un edema agudo del pulmón. A la autopsia, ratificamos el diagnóstico de edema pulmonar, y encontramos una esclerosis vascular generalizada. En la biopsia del hígado se observan las arterias enormemente engrosadas. (Ver microf. N° 31).

3).—En tres enfermos se orientaba el diagnóstico hacia una cirrosis.

La enferma N° 3 (Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 35), presentaba crisis de ictericia y anemia, hepatomegalia y esplenomegalia. En la biopsia comprobamos el diagnóstico de una cirrosis hipertrófica esplenomegálica. Este caso puede incluirse en el grupo de las cirrosis sistematizadas de Rössle, comentadas por Rosenthal (104), en las cuales el cuadro cirrótico no es una enfermedad exclusiva del hígado, sino de todo el retículo endotelio, acompañándose de crisis de exagerada destrucción (hierro en las células de Kupffer) e ictericia. En efecto, comprobamos una hiperplasia de la médula osea, y signos de hiperesplenía. Algunos canaliculos biliares trabeculares estaban trombosados, explicando el incremento mayor de la bilirrubina directa.

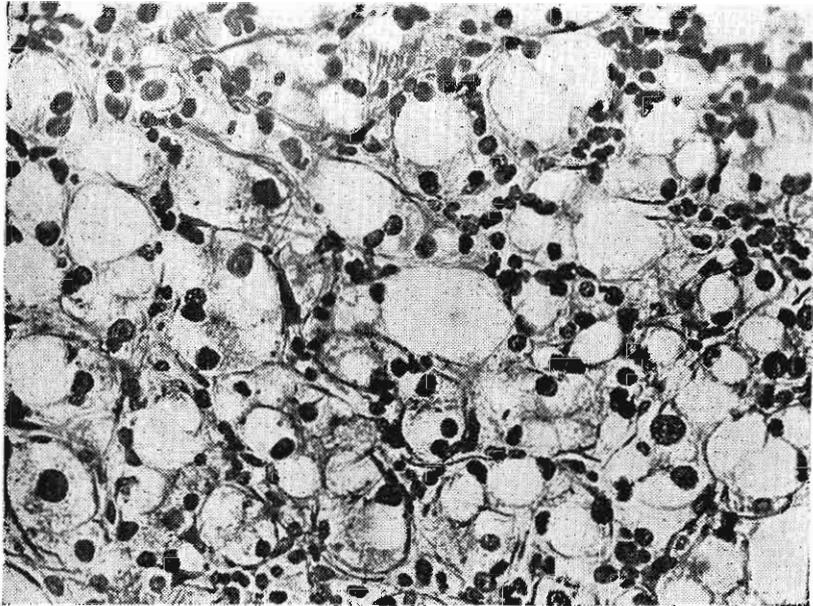
El caso N° 29, (Hosp. "2 de Mayo" Sala Olaechea C : 9), presentaba ascitis intensa, muy antigua, que recidivaba en pocos días. En el momento operatorio, observamos un engrosamiento del peritoneo, y adherencias que iban de este último a las diversas vísceras abdominales.

En el corte histológico encontramos los lobulillos hepáticos normales. La cápsula de Glisson estaba sumamente engrosada; había densas bandas colágenas, regular número de



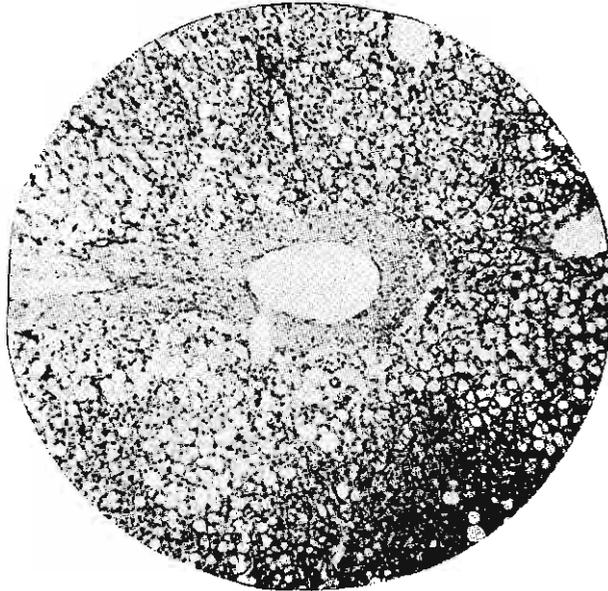
Microfotografía N° 27

Esteatosis a gota grande de casi la totalidad de los lobulillos hepáticos, en un caso que evolucionó sin ictericia, ni aumento de la bilirrubina sanguínea. — Impregnación a la plata de Río Ortega.



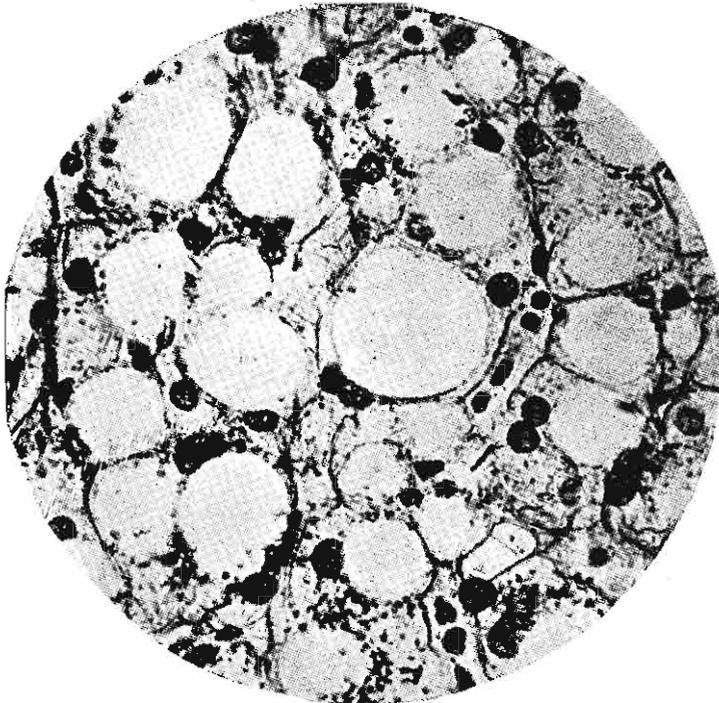
Microfotografía N° 28

Esteatosis a gota grande de casi la totalidad de los lobulillos hepáticos, en otro caso que evolucionó sin ictericia, ni aumento de la bilirrubina sanguínea, pero que tuvo un desenlace fatal. — Impregnación a la plata de Río Ortega.



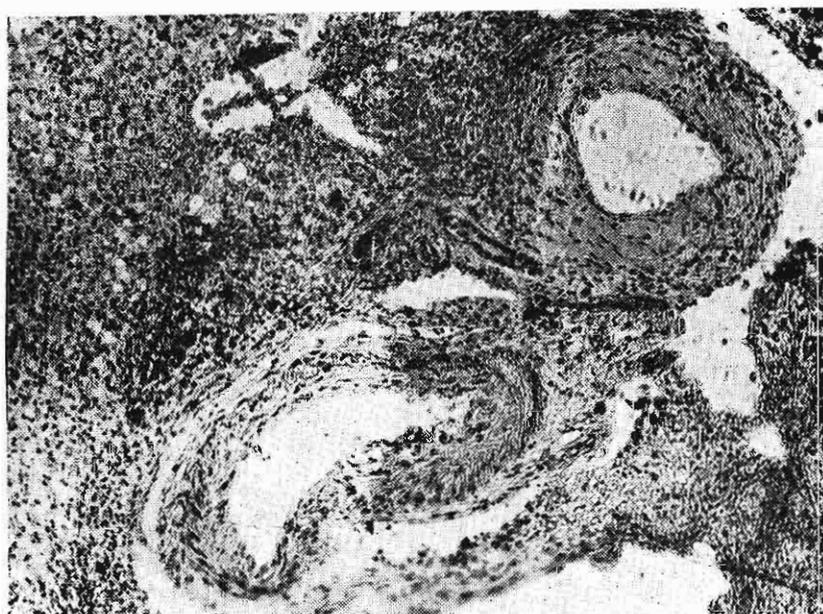
Microfotografía N° 29

Caso semejante a los anteriores, que tampoco tuvo ictericia, ni aumento de la bilirrubina sanguínea. — Impregnación a la plata de Río Ortega.



Microfotografía N° 30

El caso anterior a mayor aumento; se observa que todo el protoplasma de la célula hepática está ocupado por una gran vacuola de grasa que rechaza al núcleo hacia la periferie. — Impregnación a la plata de Río Ortega.



Microfotografía N° 31

Esclerosis vascular a nivel hepático en un caso de átero-esclerosis generalizada. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.

fibroblastos y gran proporción de células linfoides y plasmáticas : se trataba de una peri-hepatitis formativa. (Ver microf. N° 32).

El post-operatorio evolucionó favorablemente, con una evidente mejoría clínica. Dos meses más tarde, la ascitis no alcanzaba la intensidad a que llegaba antes de la laparatomía, en que el abdomen, cinco días después de cada extracción, (20 litros de promedio), se encontraba nuevamente tenso.

El caso N° 47, (Hosp. Loayza : Pab. 3 C : 17), correspondía a una enferma que presentaba un cuadro clínico enteramente semejante al anterior. A los pocos días de llegada al hospital, se le extrajo unos treinta litros de líquido-ascítico, y cuarenta y ocho horas después, el abdomen se encontraba nuevamente tenso, siendo necesario extraer una cantidad igual de líquido, a fin de poder realizar la biopsia al hígado.

Se encontró éste discretamente aumentado de volumen, de superficie algo rugosa, su consistencia y coloración más o menos normal.

Al examen microscópico observamos una esclerosis portal de regular intensidad, que en algunos sectores llegaba a aislar varios lobulillos, inicio quizás de una cirrosis atrófica de Laennec (Ver microfotografía N° 33).

Los lobulillos hepáticos estaban en la etapa asimilativa de Forsgren (Ver microfotografía N° 34). No había más que discreta infiltración grasosa, a gota fina, en algunos lobulillos.

El post-operatorio fué favorable, y coincidiendo con el caso anterior; hubo una mejoría clínica efectiva, y la ascitis tardó treinta días en alcanzar el nivel original.

Revisten algún interés estos casos, porque recuerdan la mejoría que se observa en las poliserositis por abertura del abdomen y la ventilación de la vísceras correspondientes.

III.—Biopsias del hígado en la Icteria Catarral.

Hemos estudiado dieciseis enfermos, que presentaban, todos, una historia semejante : desórdenes gástricos, seguidos de una ictericia intensa y gran coluria; además, un proceso febril muy débil, a excepción de dos casos N° 24 y 26 (Hosp. Loayza : Pab. 3 C : 1 y Pab. 2 C : 40).



Microfotografía N° 32
Peci-hepatitis formativa. — Impregnación a la plata
de Río Ortega.



Microfotografía N° 33

Esclerosis portal progresiva que trata de aislar los lobulillos hepáticos, en un caso de ascitis a repetición; inicio quizás de una Cirrosis atrófica de Lacnec. — Impregnación de Río Ortega.



Microfotografía N° 34

El caso anterior a mayor aumento, las células hepáticas se encuentran en la etapa asimilativa glucogénica de Forsgren. — Impregnación a la plata de Río Ortega.

El diagnóstico de estos casos se rotula bajo diversos nombres: Icteria Catarral, Hepatitis icterigena y Hepatitis epidémica; todos han tenido una historia, evolución y una anatomía patológica enteramente semejante.

El hígado se encontró en el 100 % de los casos, aumentado de volumen, de superficie lisa, a excepción de los casos N^o 25 y 27, que presentaron una superficie discretamente rugosa, de granulaciones finas y homogéneas. Al corte sangraron muy poco, y la superficie de sección permitió ver gran cantidad de estrias verdosas, que expresan una gran retención biliar.

Al examen microscópico observamos lo siguiente:

1).—La cápsula de Glisson, en el 50 % de los casos, tenía caracteres normales. En el resto se encontró vascularizada e infiltrada por elementos celulares linfo-plasmáticos; en algunos casos se observó focos de hemorragia subcapsulares.

2).—Los espacios porta en el 12.5 % de los casos, mostraban una esclerosis portal acentuada: ellos fueron los que presentaron su superficie externa rugosa (Ver microf. N^o 35 a y b; Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 53).

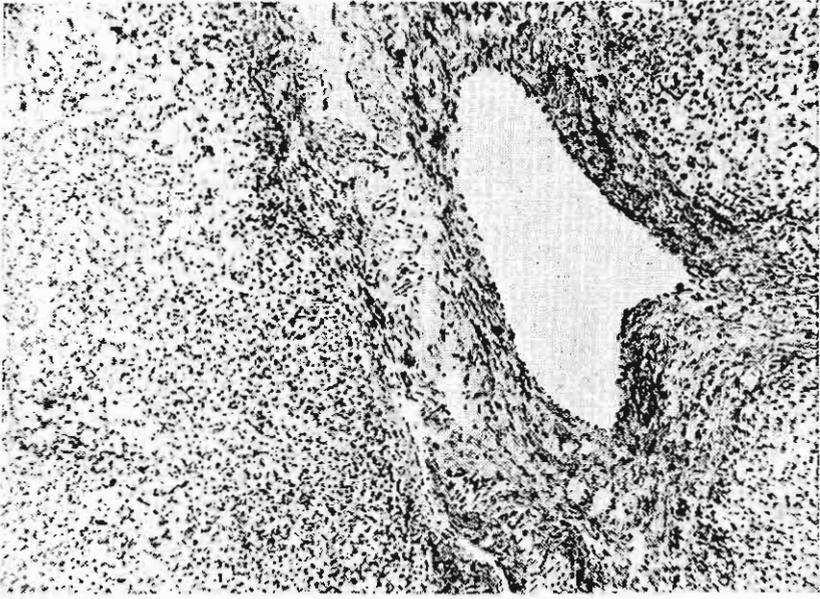
En todos los casos existía una infiltración linfo-plasmática portal (Ver microf. N^o 36, Hosp. "2 de Mayo" Sala Julián Arce C : 37).

Hemos observado cierta proliferación celular histioide, que se hacía más ostensible en algunos casos, por que "fagocitaban" pigmento biliar. En el caso N^o 27, que se atendía de un paludismo crónico, y en el curso de su evolución hace un cuadro de hepatitis de este tipo, observamos que muchas de estas células estaban cargadas de pigmento malárico.

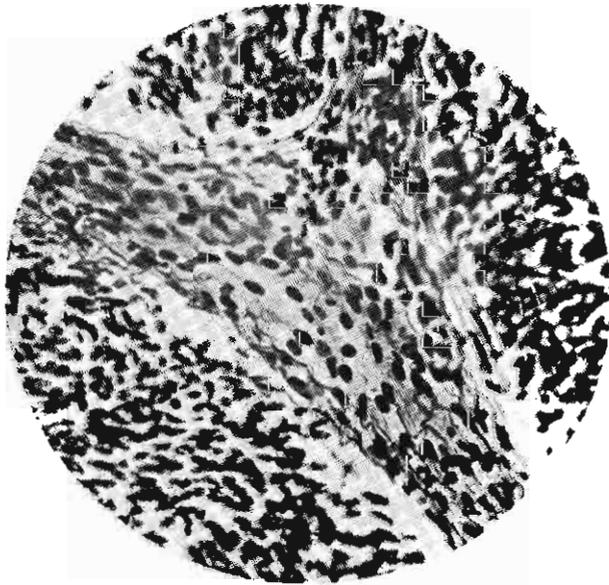
3).—Los lobulillos hepáticos presentaban su típica estructura trabecular, predominando la etapa secretoria; sólo en dos casos observamos la mayoría de los lobulillos en la etapa asimilativa.

Las células hepáticas, en el 87.5 % de los casos, contenían discretas gotas pequeñas de grasa en su protoplasma, salvo en el caso N^o 26 que tenía cierto grado de esteatosis a gota grande.

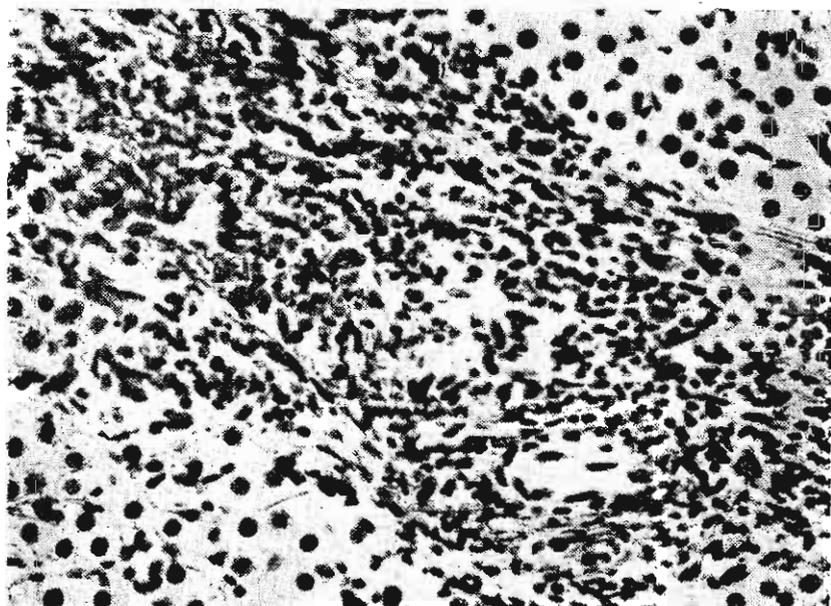
En el 61.25 % de los casos, se observó una pérdida de la afinidad cromática con vacuolización protoplasmática de las



Microfotografía N° 35 (a)
Esclerosis e infiltración portal en un caso de icteria catarral. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía N° 35 (b)
El caso anterior a mayor aumento. — Impregnación a la plata y al oro de Rio Ortega.



Microfotografía N° 36

Infiltración linfo-plasmática portal en la icteria catarral. — Hematoxilina-eosina-orange.

células que rodean a la vena centrolobulillar (Ver microf. N° 37, Hosp. "2 de Mayo" Sala Julián Arce C : 37 y N° 38, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 16).

En el 100 % de los casos, aquellas células vecinas a la vena central del lobulillo hepático, están cargadas de pigmento biliar (Ver microfotografía N° 39, Hosp. Loayza : Pab. 2 C : 40 y N° 40, Hosp. Loayza : Pab. 3 C : 1).

El resto de las células hepáticas se presentaban con caracteres normales. En todos los casos estudiados, hay un elevado porcentaje de células con signos evidentes de actividad regeneratriz nuclear. Unas presentan un gran núcleo con nucleolo; otras tienen dos tres y cuatro núcleos (Ver microf. N° 41, Hosp. Loayza : Pab. 3 C : 5; N° 42, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 53 y N° 43, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 26).

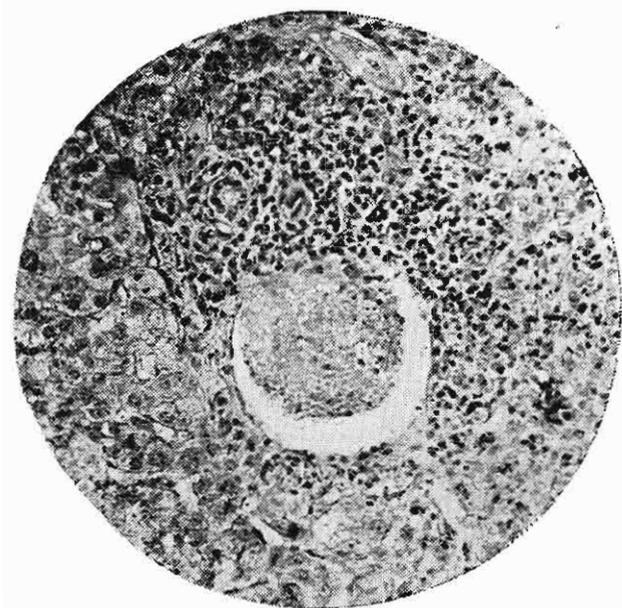
La lesión más constante y a la vez más característica, que fue observada en todos los casos de hepatitis icterígena o ictericia catarral, fue un tipo especial de trombosis canalicular, intralobulillar.

En un caso, (Hosp. Loayza : Pab. 6 C : 18), que hemos relatado, que presentó un cuadro de obstrucción brusca de la vía principal excretora biliar, la imagen histo-patológica recuerda este tipo de trombosis.

En el 100 % de los enfermos estudiados, los canaliculos trabeculares que rodean la vena central del lobulillo, estuvieron llenos de bilis. El grado de distensión fué variable, y las formas que adoptaban los canaliculos eran múltiples : en general presentaban una disposición arborecente.

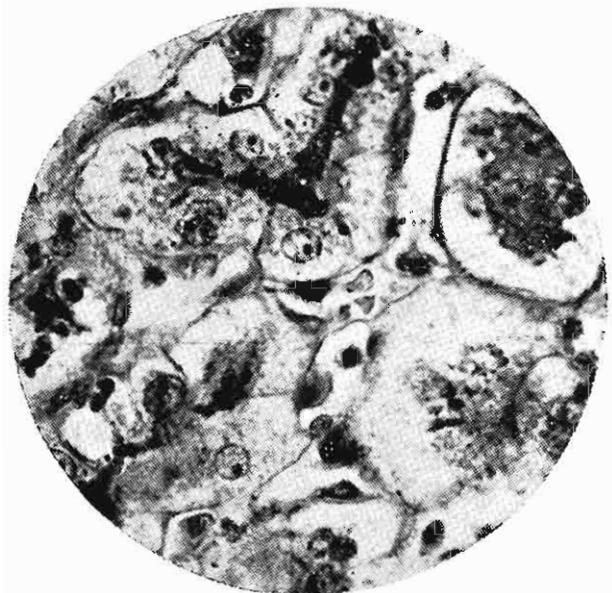
En la mayoría de los casos, en los que la biopsia se hizo en pleno periodo de estado de la ictericia, la magnitud de la trombosis abarcaba más de las tres cuartas partes de los lobulillos y casi todos los canaliculos de un lobulillo (Ver microfotografía N° 44, Hosp. "2 de Mayo" Sala San Vicente C : 31; N° 45, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 26; y N° 46, Hosp. Loayza : Pab. 2 C : 40).

Este proceso puede considerarse como una trombosis biliar exclusiva del canaliculo trabecular. A mayor aumento, observamos que de ellos parten prolongaciones laterales, en la mayoría de las veces de dirección oblicua, que separan una célula de otra; canaliculos intercelulares, y aún éstos o los



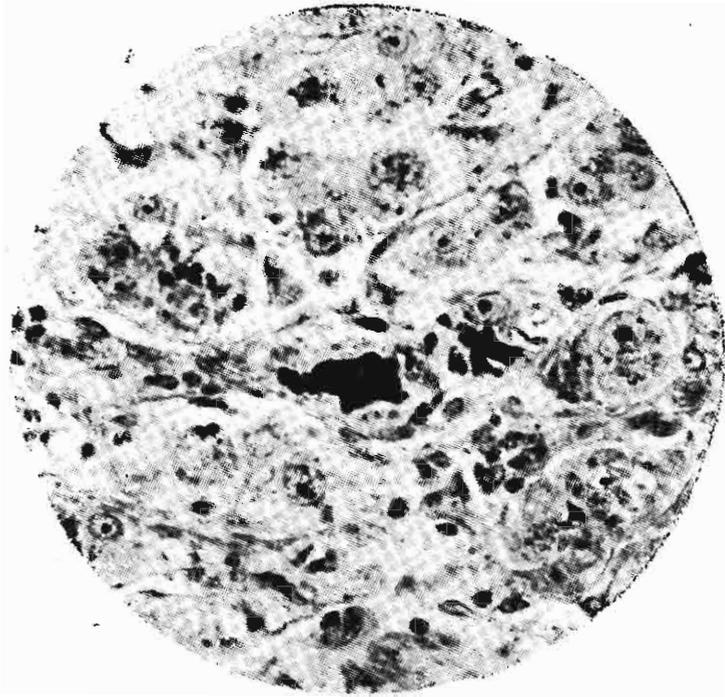
Microfotografía N° 37

Congestión, con pérdida de la afinidad cromática y vacuolización protoplasmática de las células que rodean a la vena central del lobulillo en un caso de ictericia catarral. — Hematoxilina-eosina-orange.



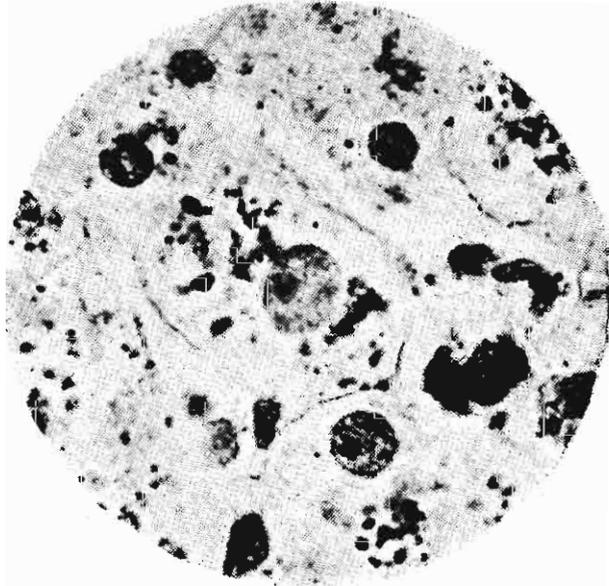
Microfotografía N° 38

Pérdida de la afinidad cromática con vacuolización protoplasmática de las células hepáticas; además se observa un canaliculo trabecular trombosado en un caso de ictericia catarral. — Hematoxilina-eosina-orange.



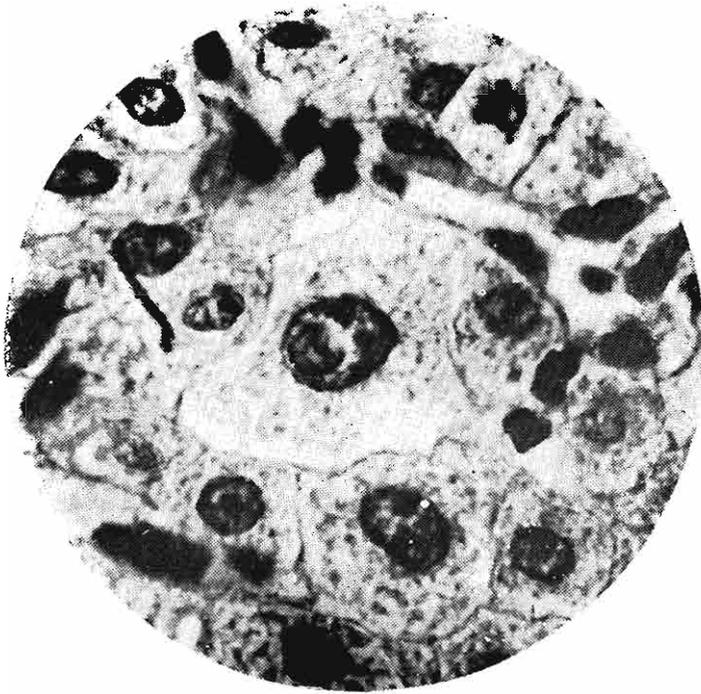
Microfotografía N° 39

Pigmento biliar en las células hepáticas y trombosis de un canalículo trabecular en un caso de icteria catarral. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía N° 40

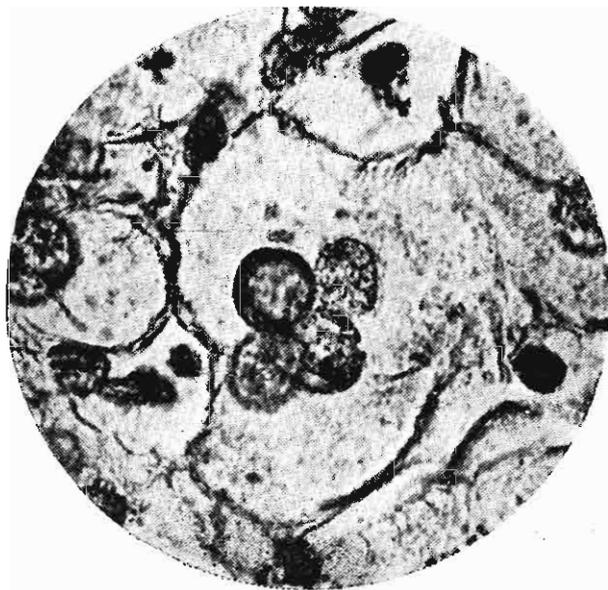
Pigmento biliar en las células hepáticas en un caso semejante al anterior. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



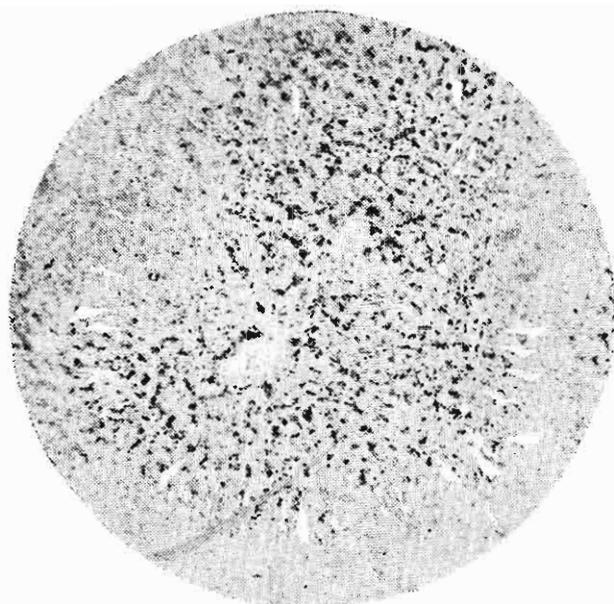
Microfotografía N° 41
Célula hepática de gran tamaño con nucleolo en un caso de icteria catarral. — Impregnación a la plata de Rio Ortega.



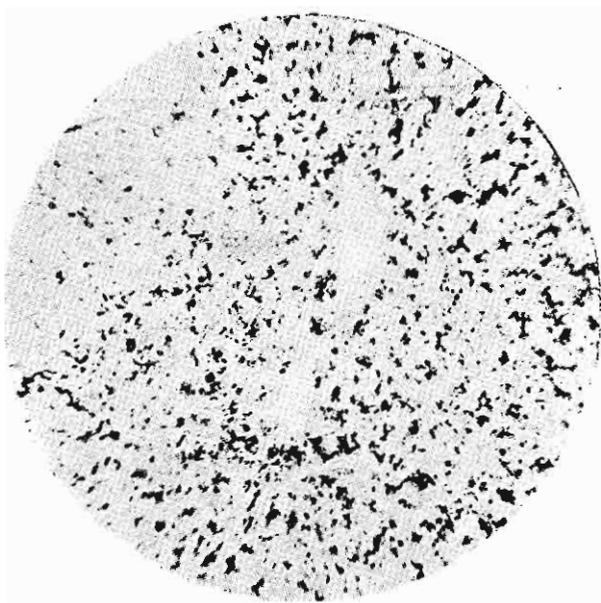
Microfotografía N° 42
Célula de regeneración hepática con tres núcleos en un caso de icteria catarral. — Hematoxilina-cosina-orange.



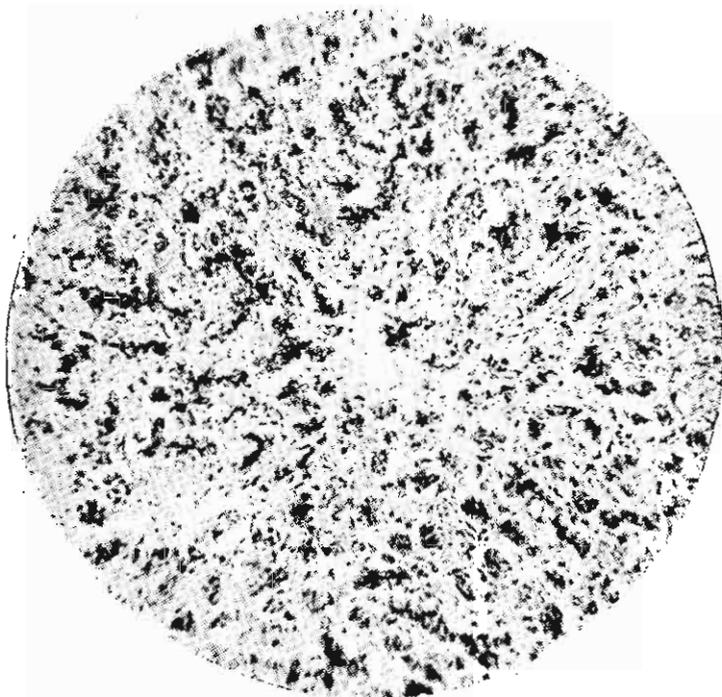
Microfotografía N° 43.
Célula de regeneración hepática con cuatro núcleos
en un caso semejante a los anteriores. — Impregna-
ción a la plata de Rio Ortega.



Microfotografía N° 44
La mayoría de los canaliculos trabeculares trombo-
sados en un caso de icteria catarral. — Coloración
de Bielschowsky.



Microfotografía N° 45
Imagen semejante a la anterior en otro caso de icte-
ria catarral. — Coloración de Bielschowsky.



Microfotografía N° 46

El caso más severo de trombosis canalicular biliar con depósitos de pigmento en todas las células hepáticas, en una enferma de ictericia catarral. — Coloración de Bielchowsky

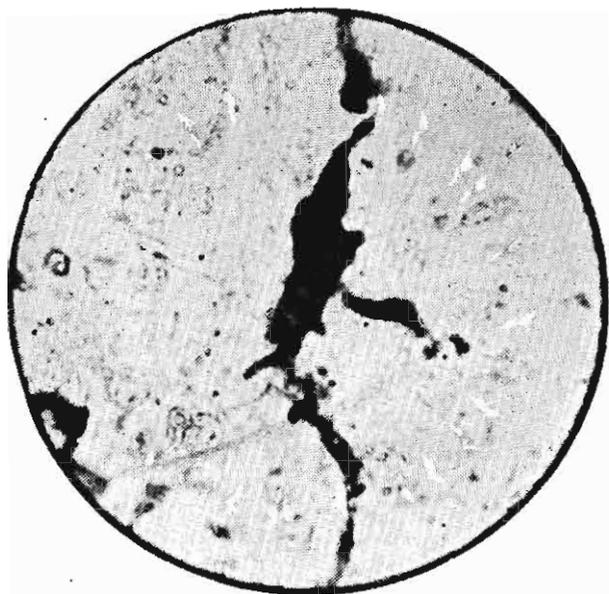
trabeculares, envían prolongaciones que casi siempre se observan como gotitas de pigmento biliar, unas a continuación de otras, y que se introducen en el seno del protoplasma de las células hepáticas, quizás, verdaderos "canaliculos intracelulares". (?) (Ver microf. N° 47, Hosp. "2 de Mayo" Sala San Vicente C : 31; N° 48, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 24; N° 49, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 26).

Como hemos dicho, el grado de distensión de los canaliculos es variable, alcanzando dimensiones mayores que dos o tres células hepáticas; pero sus bordes se delimitan netamente. No nos parece haber sorprendido ruptura de ellos.

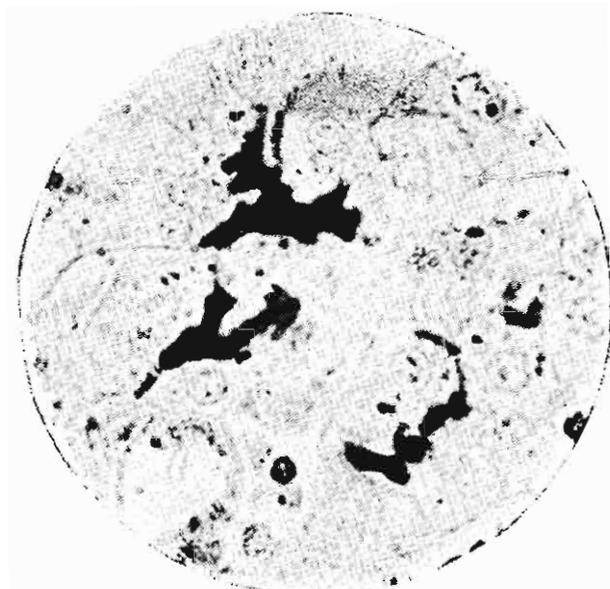
En el 93.75 % de los casos estudiados, las células de Kupffer estaban llenas de sustancias extrañas. En las coloraciones con el Sudán III la mayoría de ellas presentaban gotas finas de grasa confluentes; mientras escasas células hepáticas tenían pequeños depósitos de grasa. Con el Azul de Nilo, observamos que las grasas de las células de Kupffer se coloreaban en azul, mientras la que existe en las células hepáticas tomaban un tinte rosado. Además, las células de Kupffer presentaban granulaciones biliares. Es posible en un examen minucioso comprobar dentro de la misma célula, unas granulaciones biliares, y otras, posiblemente, grasas (?), que con el Azul de Nilo pueden diferenciarse. Las primeras toman un tinte verdoso, y las últimas azulado. La coloración para lipoides de Smitd Dietrich, y la observación con el polariscopio, resultaron negativas. Además, en el caso 27, las células de Kupffer presentaban pigmento malárico.

En el 12.5 % de los casos, en algunos lobulillos se observaron que las trabéculas hepáticas estaban muy separadas unas de otras, y llenas al parecer de una sustancia poco afín a los colorantes, quizás relacionada con la inflamación serosa de los espacios de Disse, descrita por Rössle (Ver micrografía N° 50 y 51).

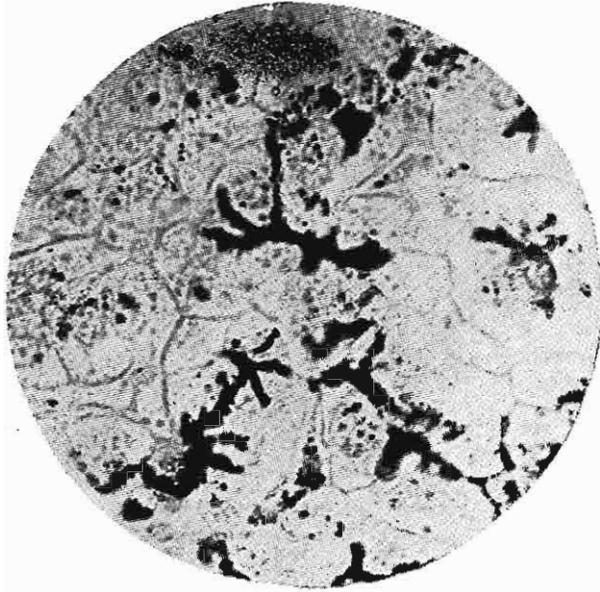
En nuestro concepto, esa separación de las trabéculas hepáticas, no correspondería a un ensanchamiento de los espacios de Disse, sino a los capilares sinusoides y estaría en relación con la etapa de secreción de Forsgren (29). Imágenes semejantes hemos descrito con Cuba y Aguilar (131) estudiando la histo-fisiología del glucógeno hepático en perros.



Microfotografía N° 47
Un canalículo trabecular trombosado visto a mayor
aumento en un caso de icteria catarral. — Coloración
de Bielchowsky.

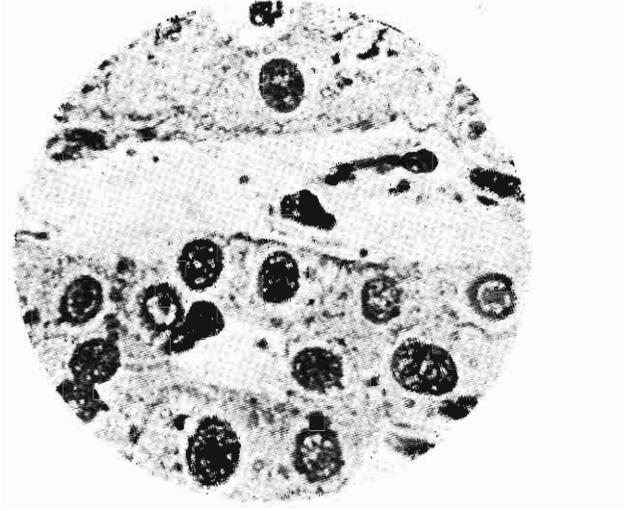


Microfotografía N° 48
Varios canalículos trabeculares trombosados vistos
a mayor aumento en otro caso de icteria catarral.
Coloración de Bielchowsky.



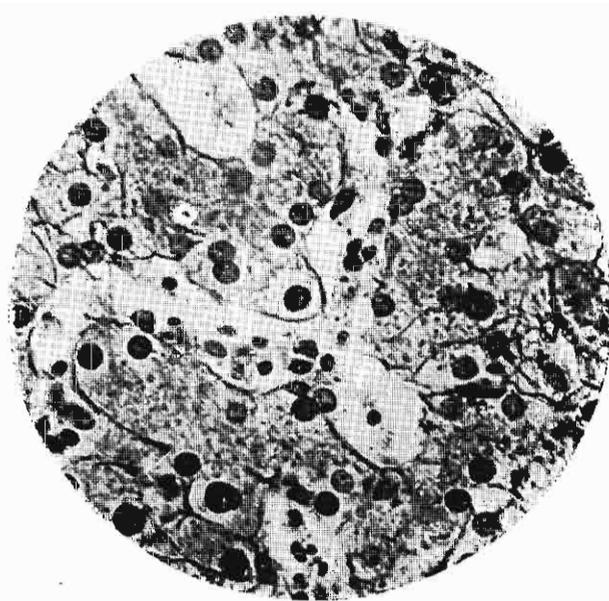
Microfotografía N° 49

Caso semejante a los anteriores. — Es posible observar que del canaliculo trabecular trombosado parten prolongaciones de dirección oblicua, que separan un célula hepática de otra; "canaliculos intercelulares" y aún es posible comprobar que de aquellos o de éstos parten granulaciones biliares que se colocan unas a continuación de otras, y se introducen en el protoplasma de las células hepáticas, quizás verdaderos "canaliculos intracelulares" (?). — Coloración de Bielchowsky.



Microfotografía N° 50

Separación de las trabeculas hepáticas por distensión de los capilares sinusoides que se presentan al parecer llenos de una substancia de poca afinidad cromática, quizás relacionable con el edema seroso del Rössle (?). — Impregnación a la plata de Río Ortega.



Microfotografía N° 51

Imagen semejante a la anterior en otro caso de ictericia catarral. — Impregnación a la plata de Río Ortega.

En el 68.75 % de los casos, observamos núcleos celulares de infiltración dentro de los lobulillos, semejantes a los que existen en los espacios porta. En el caso N° 27 (Microfotografía N° 54), estas células dan la impresión de que ahogan a las parenquimales del hígado (Ver microfotografía N° 52 y N° 53, Hosp. "2 de Mayo" Sala Santa Ana C : 53, y N° 54, Hosp. "2 de Mayo" Sala San Vicente C : 9).

En el 30 % de los casos, los sinusoides que desaguan en la vena central del lobulillo, están distendidos y llenos de sangre; la cual, en algunos lobulillos, al extravasarse, disocia las trabéculas epiteliales, constituyéndose verdaderos focos de hemorragia, que pueden corresponder a los "lagos sanguíneos" descritos por Eppinger (22) en la desintegración del lobulillo hepático.

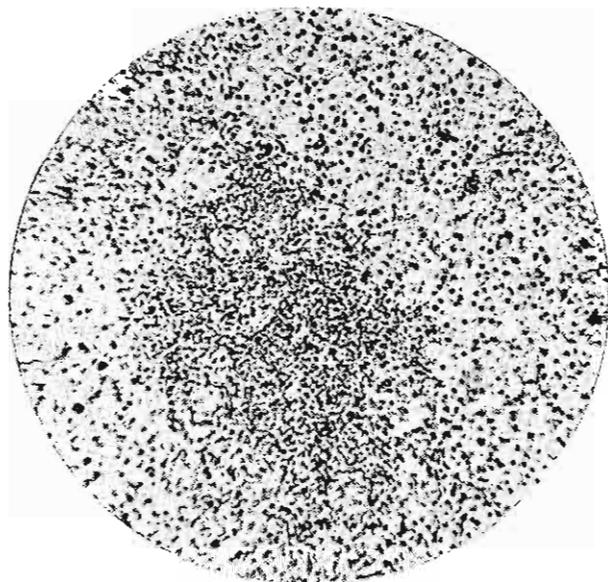
El post-operatorio en todos los casos fue favorable.

En todos los enfermos determinamos la bilirrubina en el suero, el día en que se realizaba la biopsia, y en la mayoría de los casos se hicieron varios dosajes durante la evolución del proceso. Ver cuadro N° 19.

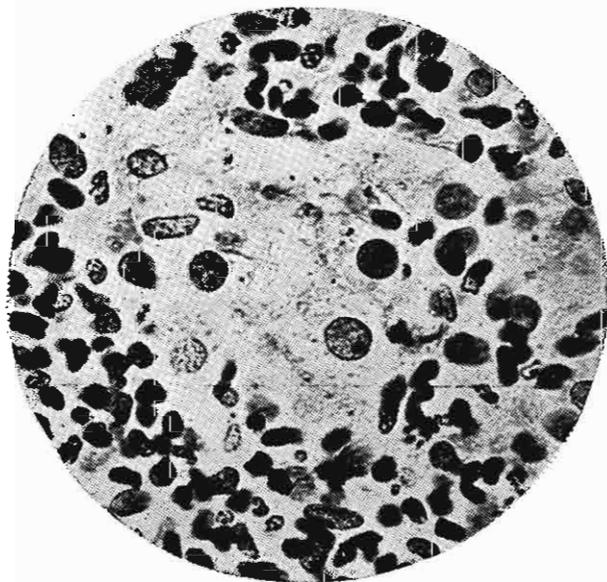
La ictericia es de predominio obstructivo, es decir, a expensas de la bilirrubina directa; pero siempre observamos un incremento de la variedad indirecta, que guarda proporción, durante el desarrollo de la enfermedad, con la directa. Esto es semejante a lo que hemos descrito en las obstrucciones calculosas del colédoco, y posiblemente valedero a todo tipo de obstrucciones de las vías principales excretoras biliares.

La hiperbilirrubinemia evolucionó, en la mayoría de los casos, entre treinta y cinco y cuarenta y cinco días, al cabo de los cuales las cifras de la bilirrubina en la sangre llegaban a valores vecinos a la normal. Entre los diez y quince primeros días de la enfermedad, se elimina la mayor cantidad de la bilirrubina del suero, más o menos el 60 a 75 %; y el resto, lentamente, en los veinte a treinta días posteriores (Ver gráf. N° 49, 50, 51, y 52).

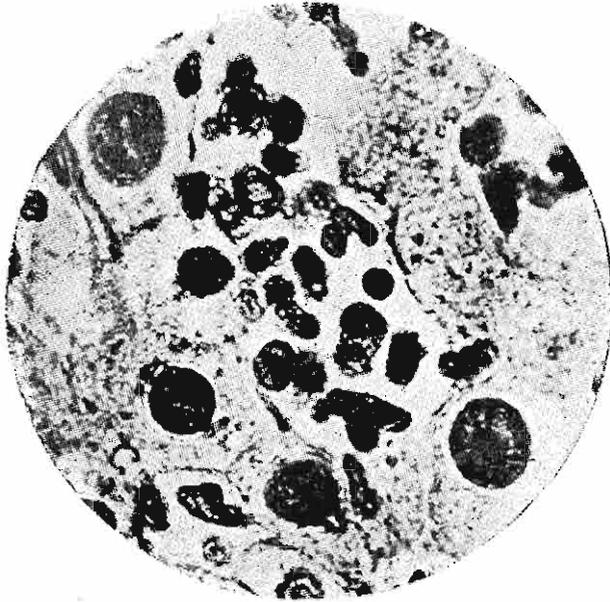
Observamos también que en el período de declinación de la ictericia, la bilirrubina indirecta es la primera en llegar a valores normales; mientras que la directa persiste un tiempo más prolongado por encima de 1 mgr. %. En tres casos N° 11, 21 y 26 a los setentidós, setenticinco y ochenta días de iniciado el proceso, la cifra de la bilirrubina directa había lle-



Microfotografía N^o 52
Infiltración linfoplasmática intraocular en un caso
de icteria catarral. — Impregnación a la plata de
Río Ortega.



Microfotografía N^o 53
El mismo caso anterior, es posible observar como las
células de tipo linfóide dan la impresión de que aho-
garan a las parenquimales del hígado (icteria cata-
rral). — Impregnación a la plata de Río Ortega.

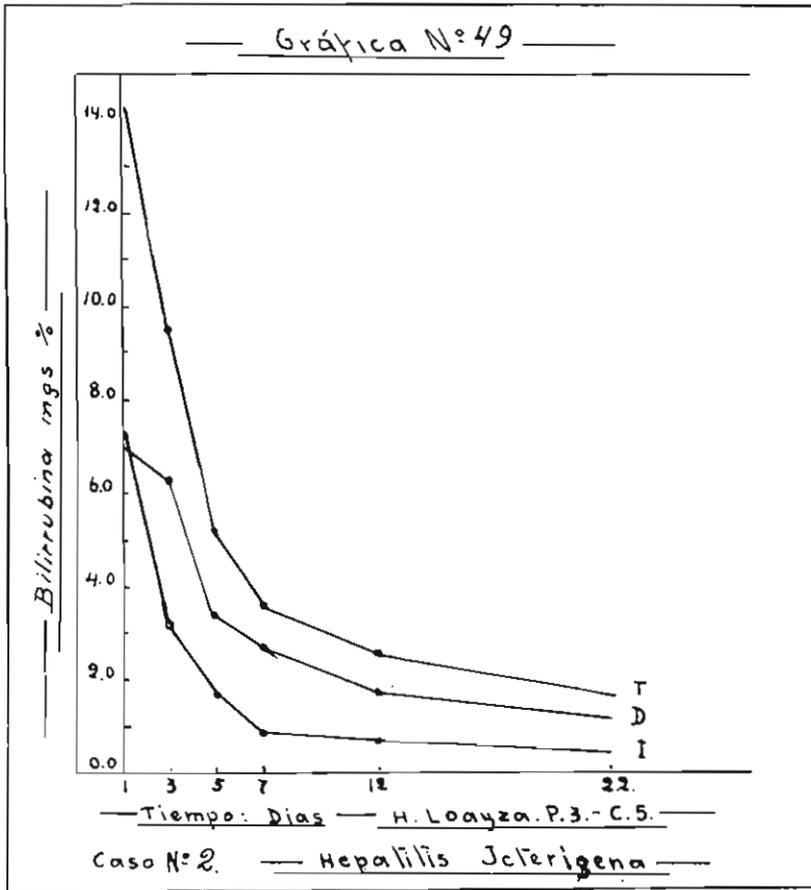


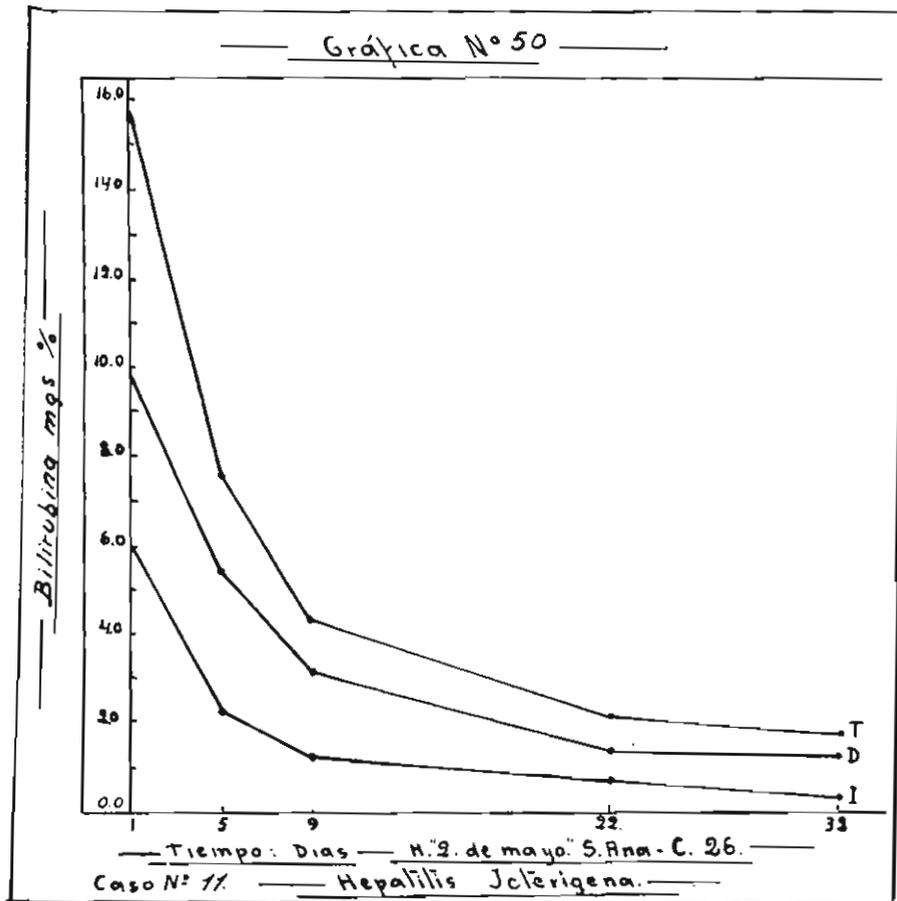
Microfotografía N° 54
Infiltración linfoplasmática separando dos trabéculas
hepáticas. — (Icteria Catarral). — Impregnación a
la plata de Rio Ortega.

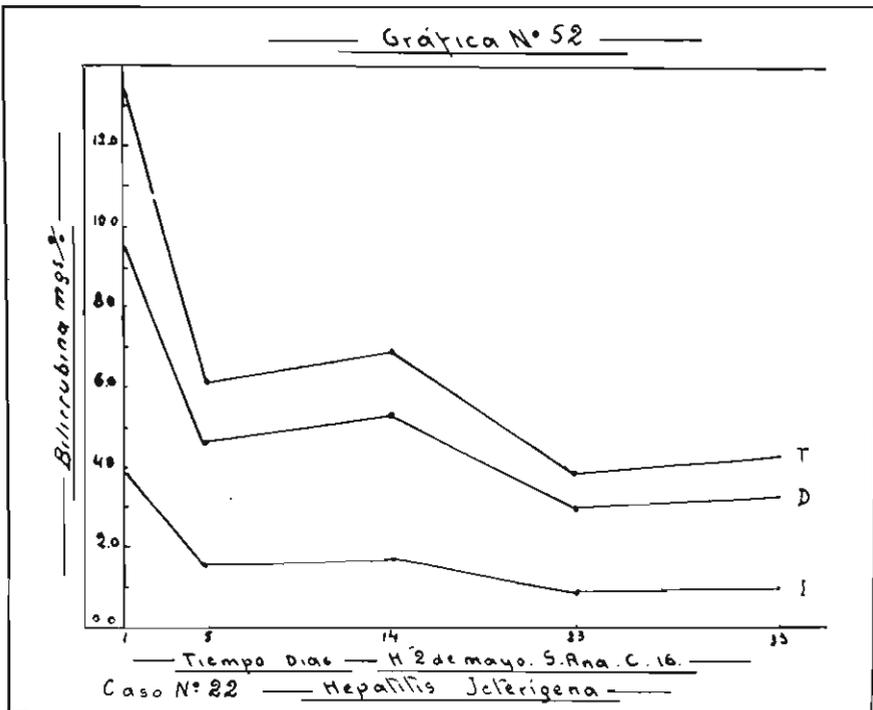
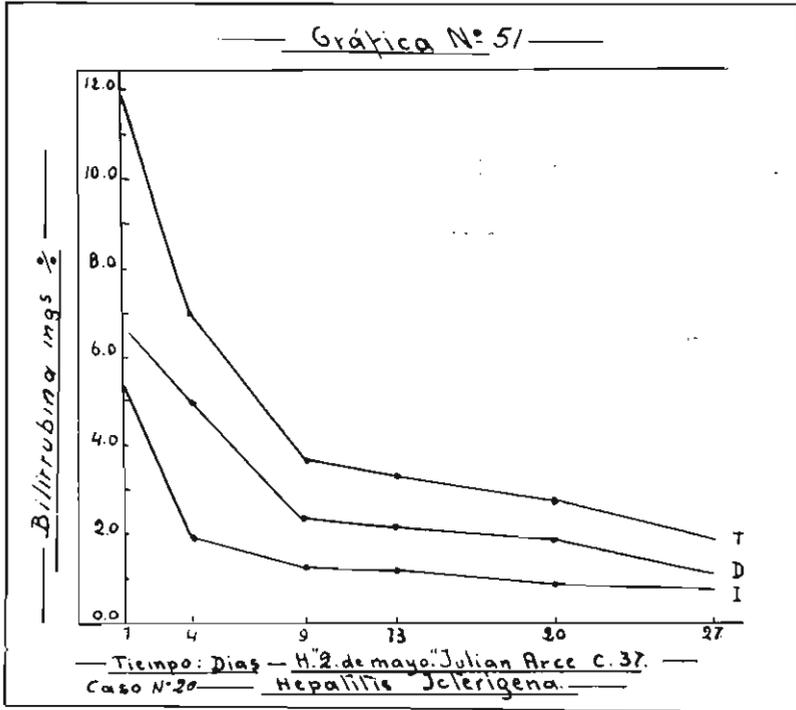
CUADRO N° 19

CASOS		DIAS	DIRECTA	INDIRECTA	TOTAL	BIOPSIAS
N°	Observ.		mgr. ‰	mgr. ‰	mgr. ‰	N°
1	1		7.02	7.25	14.27	2
	3		6.30	3.14	9.44	
	5		3.42	1.66	5.08	
	12		1.75	0.79	2.54	
	22		1.20	0.50	1.70	
2	1		14.20	5.90	20.10	26
	17		5.39	2.08	7.47	
	60		2.20	1.00	3.20	
	80		0.70	0.15	0.95	
3	1		9.76	6.02	15.78	11
	5		5.40	2.20	7.60	
	9		3.16	1.18	4.34	
	22		1.42	0.70	2.12	
	32		1.32	0.41	1.73	
	72		0.47	0.28	0.75	
4	1		6.65	5.30	11.95	20
	4		4.99	1.99	6.98	
	9		2.35	1.28	3.63	
	13		2.17	1.28	3.35	
	20		1.89	0.90	2.79	
	27		1.15	0.73	1.88	
5	1		3.36	2.06	5.42	21
	11		1.59	0.71	2.30	
	25		1.13	0.42	1.55	
	75		0.45	0.30	0.75	
6	1		9.57	3.87	13.44	22
	5		4.61	1.52	6.13	
	14		5.24	1.63	6.87	
	23		3.01	0.80	3.81	
	33		3.27	1.02	4.29	
7	1		3.00	1.38	4.38	23
	15		1.58	0.98	2.56	
8	1		5.05	1.92	6.98	24
	10		3.63	1.83	5.46	
	17		1.92	0.62	2.54	
9	1		6.20	2.60	8.80	27
	9		2.99	1.30	4.29	
	16		1.92	0.62	2.54	
10	1		13.99	5.37	19.36	25
	8		11.46	4.30	15.76	
	15		8.44	4.22	12.66	

Valores de la bilirrubinemia encontrados en diez casos de ictericia catarral, las determinaciones han sido realizadas en los diferentes días de la evolución del proceso.







gado al área de los valores normales. De ellos, el último caso, a pesar de conseguir normalizar el nivel de la bilirrubina en la sangre, presentaba un compromiso acentuado del estado general, lo que estaría en relación con el hecho de haber presentado las lesiones más graves.

DISCUSION

Hemos realizado el estudio anátomo-patológico del hígado, por el método de las biopsias, tratando de investigar las relaciones entre el tipo y la magnitud de las lesiones, las alteraciones de la bilirrubina en el suero y la evolución clínica del proceso.

I.—Relaciones entre la lesión hepática y la ictericia.

En las biopsias realizadas en los cincuentitrés enfermos estudiados, hemos observado que las lesiones hepáticas se localizan en tres sectores: 1) a nivel de la cápsula, 2) en el espacio portal, y 3) en el lobulillo hepático. Con frecuencia en un mismo caso se asocian dos de ellas, y aún las tres.

Las lesiones que radican estrictamente en la Cápsula de Glisson sin compromisos de las vías excretoras biliares, no se acompañan de ictericia.

Las lesiones portales, infiltrativas o de esclerosis, sin compromiso canalicular, ni de las vías excretoras principales, tampoco se acompañaron de ictericia. El caso N^o 3 era una cirrosis hipertrófica, con ictericia, que evolucionó con signos de exagerada destrucción y con algunos canaliculos trabeculares trombados que explican el aumento de la bilirrubina en el suero.

Las alteraciones del lobulillo hepático se pueden agrupar en dos tipos: 1) lesiones degenerativas de la misma célula hepática; y 2), lesiones en el canaliculo biliar y en las células de Kupffer.

En el tipo degenerativo, hemos observado la frecuencia de degeneración grasosa a gota fina, que toma la totalidad de las células hepáticas en las litiasis vesiculares puras; sin embargo, en todos estos enfermos, la cifra de la bilirrubina estuvo siempre entre valores normales.

En igual forma hemos observado enfermos que presentaban degeneraciones grasosas masivas del hígado, que adoptaban el tipo de gota grande y que evolucionaron sin ictericia clínica, ni del laboratorio (Ver microf. anteriores N^o 27, 28 29 y 30).

Todo hace suponer que las lesiones degenerativas del tipo de la esteatosis hepática, no son incompatibles con una correcta excreción de la bilirrubina por la célula hepática.

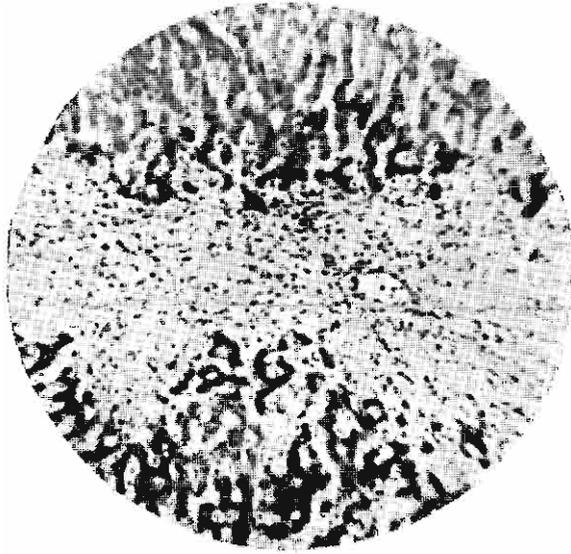
No hemos tenido ocasión de observar ahora, lesiones de necrobiosis de las células hepáticas; pero podemos señalar las que se presentan en algunos casos de Verruga Peruana y en la bartonellosis experimental de los perros (142) y (128), en donde es posible observar grandes zonas de necrobiosis, sin compromiso del sistema excretor biliar, que evoluciona sin ictericia (Ver microf. N^o 55).

Si queremos observar lesiones anátomo-patológicas más acentuadas aún, que evolucionan también sin ictericia, las tenemos en los casos puros de cirrosis atrófica de Laennec; en la cual es posible comprobar destrucciones del 70 y 90 % del parénquima epitelial hepático, conservándose dentro de límites normales la bilirrubina en el suero.

Esto es explicado, en parte, por el gran poder de reserva del hígado, que ha sido comentado principalmente por Mc Master y Rous (75), y también por Rich (98); sin embargo, estos autores, así como la mayoría (22) y (35), siguen asignando a la insuficiencia de la célula hepática un gran papel en la patogenia de las ictericias no obstructivas.

Para nosotros, no existiría ictericia alguna que pueda relacionarse directa y exclusivamente con el grado de suficiencia hepática. La patogenia de una de las formas de la ictericia no obstructiva, de aquella que lo es, siguiendo el concepto clásico, por insuficiencia anatómica de la célula hepática, reposa sobre la base de que la bilirrubina que se forma normalmente en el S.R.E., y que llega al hígado adsorbida por las proteínas, no podría ser totalmente separada de estas últimas y excretada al canalículo, por el déficit anatómico de la célula hepática, lo que traería como consecuencia su incremento en el torrente sanguíneo.

En nuestro concepto, esto nunca sucedería en la realidad; la sangre en el hígado desde el punto de vista funcional con



Microfotografía N° 55

*Gran zona de necrobiosis sin compromiso del sistema excretor biliar en un perro infectado con bartone-
lla canis, que evolucionó sin icteria. — Hematoxili-
na-eosina-orange.*

respecto al metabolismo de la bilirrubina, circularía exclusivamente en los lobulillos en actividad, que a pesar de estar destruidos casi en el 90 %, como sucede en la Cirrosis atrofica de Laennec, el resto sería suficiente para excretar la bilirrubina e impedir la ictericia, siempre y cuando sus vías excretoras biliares se mantengan permeables. Para que ésta se produjera, exclusivamente por destrucción del parénquima epitelial hepático, sería necesario que fuera de tal magnitud, que resultaría incompatible con la vida. Se habría conseguido, por simple destrucción de los lobulillos hepáticos, la operación de Mann y Magath (70) : la "hepatectomía".

II.—Relaciones entre la lesión hepática y la evolución clínica del proceso.

Hemos observado que los depósitos de grasa en gota fina, aún de casi la totalidad de las células hepáticas, fueron compatibles, en todos los casos, con una evolución clínica favorable. Se podría suponer que esos depósitos de grasa son ocasionados por la anestesia general y por el trauma quirúrgico. En tres casos, no se hizo ninguna intervención sobre las vías biliares, y la biopsia se realizó con anestesia local a la novocaína; sin embargo, los depósitos de grasa estuvieron presentes.

Más importancia tiene preguntarse ¿hasta qué punto puede considerarse ese tipo de almacenamiento de grasa en gota fina, como un proceso estrictamente degenerativo? ¿Por qué no podría representar una forma de defensa de la célula hepática? Tanto más cuanto que en muchos casos observamos que ese tipo de grasa coexistente con los depósitos de glucógeno en una misma célula; y cuando se observa el corte histológico, lo que más llama la atención es el aspecto espumoso de las células hepáticas, que recuerdan el aspecto del hígado asimilativo de Forsgren (29). El futuro aclarará quizá este punto.

En cambio, los casos que presentaron el otro tipo de esteatosis, a grandes gotas, que ocupaban totalmente el protoplasma de la célula, rechazando el núcleo hacia la periferie, evolucionaron todos con gran compromiso del estado general; y dos de ellos tuvieron un desenlace fatal, como lo hemos relatado en el capítulo respectivo.

Todo induce a interpretar que esta forma de esteatosis, tiene un pronóstico reservado.

Otro hecho interesante es el que hemos observado en las litiasis biliares, en las cuales su evolución post-operatoria no guarda relación directa con el grado de ictericia, sino con la lesión del hígado. Así observamos un caso de colecistitis calculosa sin ictericia (Hosp. Loayza Pab. 6 C: 6), que, a pesar de una buena intervención quirúrgica, tuvo un post-operatorio con signos de gran insuficiencia hepática clínica, sin aumento de la bilirrubina en la sangre, y a los sesenta días tuvo un desenlace fatal. En la biopsia, como hemos indicado anteriormente, encontramos una esclerosis portal, acentuada, y gran esteatosis a gota grande.

En cambio, otro caso de una litiasis vesicular y del colédoco (Hosp. Loayza Pab. 9 C: 10), fué a la sala de operaciones con gran ictericia y compromiso del estado general. El pronóstico del clínico y del cirujano en el momento de la operación fué desfavorable; a los dos días de operada hizo una fístula estercorácea a nivel del foco operatorio, y a pesar de todo esto, evolucionó favorablemente. Su biopsia sólo reveló los signos de retención biliar, pero los lobulillos hepáticos estaban más o menos normales. No tuvo esteatosis.

Lo mismo hemos observado en la mayoría de los enfermos de ictericia catarral, las ictericias acentuadas evolucionaron clínicamente en forma favorable; en cambio, los que tuvieron un mayor compromiso general y prolongaron más su convalecencia, no fueron los más icterícos, sino aquellos que tuvieron mayor lesión de los lobulillos hepáticos, tal como el caso N^o 26 que, a los ochenta días después de la biopsia, las cifras de los dos tipos de la bilirrubina habían llegado al área de los valores normales, y sin embargo, la enferma presentaba un compromiso del estado general acentuado. Tal vez éste evolucione hacia los casos descritos por Kirshbaum y Popper (59), como "hepatitis tóxicas", formas intermedias entre la ictericia catarral y la atrofia aguda amarilla del hígado. No hemos observado en ninguno de nuestros casos de ictericia catarral, que evolucionaran hacia la atrofia aguda amarilla, como Eppinger (22) lo supone, en el sentido de que "toda ictericia catarral es una atrofia aguda amarilla en potencia".

CONCLUSIONES

- 1) .—Hemos encontrado, por el método de las biopsias al hígado, que las lesiones más frecuentes en la litiasis vesicular pura son: a) infiltración linfoplasmática portal, y b) depósitos de grasa en gota fina, en casi todos los lobulillos hepáticos. No hay incompatibilidad entre estos depósitos y los de glucógeno.
- 2) .—En las litiasis con signos obstructivos coledocianos e ictericia, las lesiones más frecuentes encontradas son: a) peri-hepatitis, b) esclerosis portal de grado variable, c) degeneración grasosa de tipo mixto y d) trombosis canaliculares y retención biliar. En los casos inveterados y graves, la esclerosis llega al máximo, adoptando el tipo de una Seudocirrosis biliar, de pronóstico fatal.
- 3) .—En las hepatitis icterígenas, tipo ictericia catarral, la lesión más característica, en el 100 % de los casos, fué una trombosis de los canaliculos trabeculares e intercelulares con signos de retención biliar centrolobulillar.
- 4) .—En la litiasis del colédoco, así como en la ictericia catarral, hemos observado que el tipo de ictericia es obstructivo; pero la hiperbilirrubinemia es a predominio de la variedad directa con incremento proporcional de la indirecta.
- 5) .—La ictericia no puede relacionarse directamente con los distintos tipos y la magnitud de las lesiones hepáticas, siempre que las vías excretoras biliares estén permeables. Todo hace suponer que no existen ictericias estrictamente condicionadas a la alteración anatómica exclusiva de la célula hepática. Las supuestas ictericias por insuficiencia anatómica del hígado, que constituyen el gran capítulo de las hepatitis de todos los tipos, son ictericias que evolucionan con trombosis canaliculares; y el incremento de la bilirrubina en la sangre, es a predominio de la directa.
- 6) .—La evolución clínica de los procesos estudiados no guarda relación directa con el grado de ictericia, sino con la intensidad de las lesiones hepáticas.

CAPITULO VI

Patogenia de la icteria como base para su clasificación.

Otro de los problemas que sigue debatiéndose en la actualidad, es el relacionado con la clasificación de las icterias. Según Aschoff (4), deben aceptarse dos tipos de icteria.

- 1) Icterias hepáticas
- 2) Icterias anhepáticas o hemolíticas.

En el primer grupo existen dos variedades:

- a) Icterias obstructivas o por reabsorción, en las cuales está dificultada la excreción de la bilirrubina hacia los canículos biliares, incrementándose en la sangre el tipo directo.
- b) Icterias parenquimatosas o por retención, en las cuales hay insuficiencia anatómica de las células hepáticas para separar la bilirrubina de las proteínas, incrementándose en la sangre la variedad indirecta.

El segundo grupo, las icterias anhepáticas o hemolíticas, serian debidas a una sobreproducción de bilirrubina en cantidades muy superiores al poder excretor hepático, produciéndose una hiperbilirrubinemia de tipo indirecto. Además, acepta los casos mixtos, de frecuente observación en la clínica, y especialmente la asociación de las dos primeras.

En 1930 Rich (98), comentado por Eppinger (22), hace resaltar un hecho de capital importancia, que no había sido tomado en consideración : el gran poder de reserva del hígado para excretar la bilirrubina. Eppinger, por este motivo, explica la falta de icteria en la carcinomatosis difusa del hígado

en los casos en que se respeta, cuando menos, una de las ramas principales excretoras, y el pequeño resto de las células hepáticas indemnes es suficiente para excretar la bilirrubina. Mc Master y Rous (75), llegan a similares conclusiones por obstrucciones de las vías biliares extrahepáticas en el perro. Mann (71) así como Rous y Mc Master (108), han demostrado que la extirpación de las dos terceras partes del hígado en el perro, es compatible con un normal metabolismo pigmentario. Por eso Rich insiste en la importancia que juega la incapacidad anatómica del hígado, en la ictericia por sobre producción de bilirrubina. Ohono (89), emite similares argumentos en la patogenia de la ictericia hemolítica.

Rich (98), comentado por Lay Martin (74), propone una nueva clasificación sobre una base anatómica simple, pero estable. Acepta dos grupos:

1).—Icterias por retención, en las cuales los canalículos biliares están intactos, existiendo una sobreproducción de pigmento biliar y una incapacidad de la célula hepática, aunque sin lesión canalicular. La reacción de Van den Bergh es de tipo indirecto y no se elimina bilirrubina en la orina.

2).—Icterias por regurgitación, que evolucionan con ruptura de los capilares biliares, derivando el pigmento biliar por vía linfática, o directamente, hacia la circulación general. La reacción de Van den Bergh es directa, y existen pigmentos biliares en la orina.

Eppinger (22), prefiere seguir considerando los tres tipos clásicos de ictericia: las obstructivas, las parenquimatosas y las hemolíticas. Las más difíciles de interpretar, dice, son las parenquimatosas, que evolucionan con los dos tipos de bilirrubina, y cuyos representantes típicos son: la atrofia aguda amarilla y la ictericia catarral.

DISCUSION

Si tratamos de interpretar las relaciones que existen entre los diferentes puntos de que nos hemos ocupado en los capítulos anteriores, y el problema de la clasificación de las icterias, juzgando este último, a la luz de las clasificaciones antes expuestas, observaremos que el hecho de que no existan

relaciones directas entre la icteria y la lesión hepática, resta valor a la clasificación clásica de Aschoff (4), defendida por Guzmán Barrón (35), Eppinger (22), y Rosenthal (104), y tantos otros investigadores.

El grupo de las icterias parenquimatosas o hepatocelulares, en las cuales la icteria está en función principal de la lesión celular hepática, que se revela como un déficit funcional para la excreción de la bilirrubina, no tendría ahora una base sólida de sustentación; es imposible observar mayores destrucciones del parénquima hepático, con signos de insuficiencia general glandular, que aquellos que se presentan en la Cirrosis atrófica de Laennec; y, como ya lo hemos manifestado, esa enfermedad en los casos puros evoluciona sin icteria. Otra lesión parenquimatosas grave del hígado, es la atrofia aguda amarilla, que evoluciona con icteria intensa; pero en ella existen lesiones de los canaliculos biliares, responsables de la elevación de la bilirrubina directa en la sangre, como ha sido reconocido por Rich.

La clasificación que más está de acuerdo con la anatomía patológica del hígado, es la descrita por Rich (98), citada por Eppinger (22) y Lay Martin (74). Como hemos visto, dos son los grupos fundamentales en ella: 1) icterias sin lesiones de los canaliculos biliares, y 2) icterias con lesión de estos canaliculos.

En el primer grupo considera todas las enfermedades que evolucionan con icteria asociada a una gran sobredestrucción globular, tipo: icteria hemolítica, paludismo, sickel cell anemia, icteria neo-natorum, etc.

Admite también dos posibilidades más, que hasta la fecha, dice, no han sido comprobadas: 1) icterias por un umbral elevado para la excreción de la bilirrubina, y 2) icterias por disminución de la capacidad funcional de las células del hígado, para segregar la bilirrubina, semejando un tanto a la anuria por inhibición renal.

Rich supone que, para llegar a cualquiera de estos tipos de icteria, sin lesión de los canaliculos biliares, es necesario la presencia de dos factores: a) sobreproducción de bilirrubina a nivel del S.R.E., y b) lesiones de las células hepáticas, aunque sin ruptura canalicular.

El segundo grupo de las icterias con ruptura de los canaliculos biliares, comprende tres subgrupos:

- a) Obstrucciones del colédoco o de los conductos hepáticos.
- b) Necrosis de las células hepáticas por infección.
- c) Necrosis de las células hepáticas por agentes tóxicos.

En principio, nuestros resultados se superponen a los de Rich; no existirían más que dos grandes grupos de icterias:

1).—Icterias no-obstructivas que evolucionan sin lesión de los canaliculos biliares y con las vías excretoras principales permeables, que nosotros consideramos como "icterias dinámico-funcionales", y cuyo mecanismo sería un incremento en el umbral hepático para la excreción de la bilirrubina.

2).—Icterias obstructivas, que presentan signos de reabsorción biliar, por lesiones de los canaliculos biliares, o de las vías excretoras principales.

El tipo de bilirrubina que predomina en la sangre, tiene gran importancia diferencial en los dos grupos. Las icterias no obstructivas evolucionan con un incremento de la bilirrubina indirecta, manteniéndose entre límites normales la variedad directa, o con un discreto aumento, que apenas rebasa el área de los valores normales. Si la icteria sigue incrementándose, lo hace exclusivamente a expensas de la indirecta; el aumento de la directa, debe hacernos sospechar una asociación obstructiva canalicular.

El ejemplo más típico lo tenemos en la icteria neonatorum, como lo hemos demostrado, ratificando a Waugh y colaboradores (138). Es exclusiva a expensas de la bilirrubina indirecta; y conforme se incrementa, lo hace aumentando en forma también exclusiva la variedad indirecta. En cambio, la icteria patológica de la eritroblastosis del recién nacido, va acompañada de un aumento de la bilirrubina directa; y como lo ha demostrado Ross y Waugh (105), así como Waugh y colaboradores (138), existe en ella una asociación obstructiva canalicular; aunque, según Dameshek y colaboradores (18), hay toda certeza de que esa icteria es a predominio he-

molítica; sería la anemia aguda hemolítica del recién nacido; pero siempre con su compromiso obstructivo, posiblemente como lo supone Diamont y colaboradores (20), las metaplasias mieloides, alterarían la arquitectura trabecular hepática.

Las icterias obstructivas, como lo hemos demostrado, evolucionan con un incremento de los dos tipos de la bilirrubina; con más franco predominio de la directa; y si el "éstasis biliar" se acentúa, el incremento en la sangre se produce siempre en las dos variedades de la bilirrubina; pero en todos los casos en mayor proporción en la directa. En la fase de remisión, hemos observado que descienden los dos tipos de la bilirrubina, siendo siempre la variedad indirecta la que alcanza primero el área de los valores normales.

I.—Icterias por incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina.

En lo que no coincidimos con Rich (98), es en la interpretación de la patogenia de las icterias que evolucionan sin lesión de los canaliculos biliares, o como las llamamos nosotros: "icterias por incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina".

Según Rich, para que se produzca una ictericia de este grupo, se necesitan dos factores: 1) una sobredestrucción globular, con sobreproducción de bilirrubina y 2) que en el criterio del autor es el más importante, lesiones de las células hepáticas, aunque sin ruptura canalicular. Llega a afirmar que son tan grandes las reservas excretoras del hígado, que una sobredestrucción de hematias, por excesiva que sea, no es suficiente para producir un cuadro de ictericia.

Postulado semejante lo hemos emitido en trabajos anteriores (128), (129) y (130); pero hoy en día, a la luz de los nuevos conocimientos, no podemos aceptarlo. La falta de relación que hemos encontrado entre la ictericia y las lesiones de los lobulillos hepáticos, sin compromiso de las vías excretoras biliares, descartan esa posibilidad.

En nuestro concepto, estas icterias, que corresponden al primer grupo de la clasificación de Rich, serían debidas estrictamente al aumento de la destrucción globular, con una so-

breproducción de bilirrubina a nivel del retículo endotelio. No queremos decir que esta sobreproducción pigmentaria rebasa el poder excretor del hígado normal o del lesionado; sino que el mecanismo de la ictericia está en un proceso de incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina.

La posibilidad de que existan ictericias por incremento del umbral excretorio hepático, ha sido considerada por varios investigadores, sin que ninguno haya presentado pruebas de su existencia.

Rich fué el primero en suponer la existencia de este tipo de ictericias, colocándolas en el grupo de las no comprobadas.

Halsey y Barker (37) en 1938, estudiando la excreción de la bilirrubina en cuatro enfermos de anemia perniciosa, y uno de ictericia hemolítica, observaron una buena excreción hepática, a pesar de existir en todos ellos cifras de bilirrubina iniciales elevadas; hacen constar también que en esos casos existía un aumento en la excreción del urobilinógeno fecal, lo que interpretan como un proceso de exagerada destrucción globular. Ellos admiten la posibilidad de que esa hiperbilirrubinemia sea por incremento del umbral hepático. En efecto, dicen: "Es concebible que bajo algunas condiciones, el umbral hepático para la bilirrubina del suero, empiece a estabilizarse a un nivel considerablemente mayor que lo normal, y que el hígado varíe en su poder de excretar la bilirrubina, elevando su nivel en el suero a un nuevo umbral".

Dameshek y Singer (17) en 1941, también han contemplado esta posibilidad, sin llegar a comprobarla.

En 1941 (°), sugerimos que la ictericia de la anemia hemolítica, y la de la enfermedad de Monge (129) y (130), tengan un mecanismo patogénico, representado por un incremento en el umbral hepático para la excreción de la bilirrubina, que estaría condicionado por un proceso fisiológico defensivo de economía de los núcleos pirrólicos, los cuales se perderían en estas enfermedades por la vía intestinal (urobilinógeno aumentado en las heces) y que normalmente se utilizan en la resíntesis de la hemoglobina.

(°) Comunicación leída en la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Lima, 1941.

En esos trabajos, comentábamos también la importancia de los núcleos pirrólicos, en la constitución de la molécula de la nueva hemoglobina, basándonos en los interesantes trabajos de Brown, Rous, Mc Master y Elman (12), (13), (76) y (77), quienes experimentalmente han demostrado la existencia de un circuito enterohepático de los pigmentos biliares. Por otro lado, observaron anemias secundarias a la falta de bilis en los perros portadores de fístulas biliares estériles (107). Según estos autores: "la circulación entero-hepática sería un mecanismo fisiológico para la conservación y reutilización de la mayoría de los ingredientes de la bilis; en ese sentido, la bilirrubina sería conservada en proporción a las necesidades para la reconstrucción de la hemoglobina, de la cual es primariamente derivada".

En forma idéntica señalábamos que una exagerada destrucción sanguínea, si era seguida de una excesiva pérdida de núcleos pirrólicos por la vía intestinal, redundaría a la larga en un cuadro de anemia por carencia de núcleos pirrólicos; tal como ha sido observado, en la especie humana, en los sujetos con fístula biliar, perdiendo toda o la mayor parte de su bilis; y que la recuperación de esta anemia secundaria, se consigue gracias a la administración de hierro asociado a pigmentos biliares; la terapéutica exclusiva con hierro, no permite la recuperación total de la masa globular. Es así como puede explicarse que la anemia aguda hemolítica, en la cual la salida del urobilinógeno por las heces está aumentada (136) y (137), mantenga una respuesta hematopoyética de la serie roja tan elevada, con hiperplasia de la médula osea, sin signos de carencia alguno; esto es posible gracias al cuadro de hiperbilirrubinemia dinámica funcional compensatorio, realizado por el hígado al elevar su umbral para la excreción pigmentaria.

Si a pesar de incrementarse el umbral hepático, las pérdidas de los núcleos pirrólicos por la vía intestinal son elevadas, fácil es suponer que si el umbral se encontrara entre límites normales, y por consiguiente no existiría ictericia, esas pérdidas serían mucho mayores, y, seguramente, la respuesta eritropoyética sería deficiente.

En la actualidad, (trabajos inéditos) hemos conseguido producir icterias de este tipo, en perros portadores de fístulas biliares, infectados con bartonella canis. Como ha sido de-

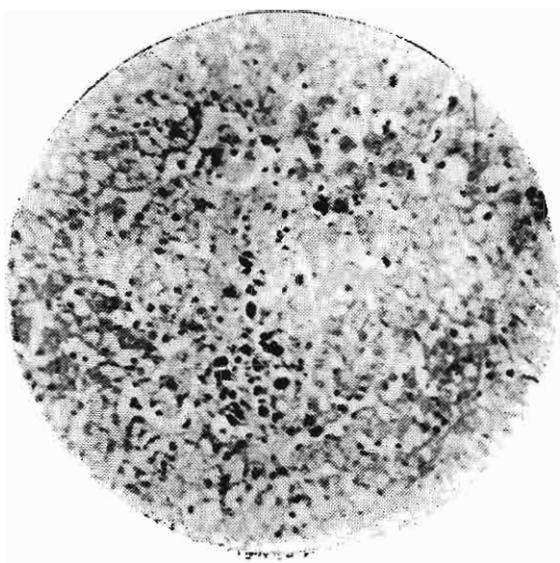
mostrado por Weiss y Pons (142), en esta infección la ictericia sólo se presenta en los casos más graves, y va asociada a intensas lesiones hepáticas con signos de retención biliar en los canalículos inter e intra lobulillares. En nuestros casos, observamos una sobreeliminación de los pigmentos biliares por la fistula correspondiente, durante las crisis desglobulizantes de la infección a bartonella, cosa semejante a la señalada por Knutti y Hawkins (60), en perros igualmente infectados por bartonella canis, y con fístula biliar. Nos fué posible observar que conforme se perdían los pigmentos biliares por la fístula, se producía en la sangre un incremento de la bilirrubina de tipo indirecto cuando la cifra de hematíes descendía a 2 o 1 millón por mm³, cosa que no se observa en la infección a bartonella canis en perros sin fístula biliar.

La biopsia del hígado, en esos casos, demostró sólo depósitos ferruginosos en las células de Kupffer, (Ver microf. N^o 56) con integridad anatómica de los lobulillos hepáticos y de sus canalículos correspondientes.

Esta experiencia debe interpretarse en el sentido de que la hiperbilirrubinemia, en estos casos, es debida a un mecanismo de economía compensatoria de la gran pérdida de pigmentos biliares por la fistula correspondiente, ya que el circuito entero-hepático está suprimido.

Otro hecho que abonaría en favor de esta interpretación, es que la regeneración globular en la bartonellosis de los perros, así como en la humana, se produce, como Weiss lo ha afirmado (140), (141) y (142), "como si se quitara un freno a la hematopoyesis". Sin embargo, en los perros con fistula biliar, que pierden toda su bilis, la regeneración se produce muy lentamente, revelando que en parte existe un factor de carencia, que puede ser atribuido (?) a los pigmentos biliares y a los otros componentes de la bilis, aparte de la función que esta secreción cumple en la digestión.

Debemos recordar que este tipo de ictericias es más difícil de producir experimentalmente en el perro, por cuanto en esta especie animal, ha sido demostrado por Quen, Hawkins y Whipple (93) y (41), que los núcleos pirróticos se sintentizan en su organismo, hecho hasta ahora no probado en la especie humana.



Microfotografía N^o 56

Depósito ferruginosos en las células endoteliales de Kupffer, en un perro infectado por bartonella canis portador de una fistula biliar. — Coloración del Azul de Prusia.

Desde el punto de vista teórico y práctico, ¿qué mecanismos podrían condicionar este tipo de icterias, por incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina?

1) En primer lugar, en todos los casos semejantes a los presentados, en los cuales exista una exagerada destrucción sanguínea, y en consecuencia elevadas pérdidas de núcleos pirrólicos por las heces, bajo la forma de urobilinógeno o de bilirrubina.

2) En segundo lugar, que exista pequeña destrucción sanguínea o nó; pero que la reabsorción de los pigmentos biliares, a nivel intestinal, no se realice con eficacia suficiente para cumplir con las necesidades de economía normal de los núcleos pirrólicos que deben intervenir en la continua renovación de la molécula de la hemoglobina sanguínea.

Caben varias posibilidades, que explicarían por qué existe un deficiente circuito entero-hepático para la reabsorción de la bilirrubina; tales como: una impermeabilidad intestinal, un aumento exagerado en la velocidad del tránsito intestinal normal; quizás una transformación de los pigmentos biliares, a nivel del intestino, en sustancias no reabsorbibles, y aún no reconocibles como urobilinógeno en las heces.

Como es fácil deducir, existe una íntima relación entre la desintegración de la hemoglobina, el nivel de la bilirrubina en la sangre y la eliminación de los pigmentos biliares por las heces.

Según Singer y colaboradores (116a), Russell y colaboradores (109) y Dameshek y colaboradores (18), el medio más preciso para determinar el grado de destrucción de la hemoglobina, se obtiene empleando el "Índice hemolítico de Belonogowa", que expresa el número de miligramos de pigmentos biliares excretados en un día por cada 100 gr. de hemoglobina circulante. El índice hemolítico se obtiene por la fórmula siguiente:

Cantidad total de urobilinógeno en mgr. en un día x 100

Cantidad total de hemoglobina circulante en gramos.

Valor normal : 10 a 20 (adultos).

Es indiscutible que toda vez que se produzca una sobredestrucción de hemoglobina, (descenso del denominador), y paralelamente se elimine mayor cantidad de urobilinógeno por las heces (aumento del numerador), el índice hemolítico se incrementará señalando con certeza el grado de hemolisis.

Pero también es cierto que si la destrucción globular se produce, y como mecanismo compensatorio se incrementa el dintel de la bilirrubina en la sangre, la salida de los pigmentos biliares por las heces no será proporcional al grado de destrucción de la hemoglobina, y el índice hemolítico no estará aumentado; o, si lo hace, es en cantidad menor de lo que debería ser; en estos casos no reflejará con fidelidad la magnitud de la hemolisis.

El índice hemolítico falla en expresar con precisión el grado de hemolisis, porque descuida un factor que está directamente relacionado con la salida del urobilinógeno por las heces: el umbral de la bilirrubina en la sangre, hiperbilirrubinemia indirecta. Conforme se incrementa este último, la salida del urobilinógeno por las heces será menor, aunque exista un mismo grado de hemolisis. Si la altura que alcanza la bilirrubina en la sangre es de tal magnitud que permita, a pesar de la sobredestrucción globular, una salida de los pigmentos biliares por la vía intestinal en cantidad más o menos normal, el índice hemolítico estará también casi dentro del área de los valores normales, sin poder expresar el grado de hemolisis presente en este caso.

Quizás esta posibilidad permita explicar la gran diferencia que existe entre el índice hemolítico de la icteria neonatorum y el de la eritroblastosis fetal, encontrados por Damešek y colaboradores (18) y (109). En efecto, el más alto índice hemolítico para el segundo grupo, es diez veces mayor que el correspondiente del primer grupo.

Como veremos más adelante en la icteria neonatorum, el incremento del umbral hepático alcanza las cifras más elevadas que se conocen en la Patología General; y merced a esto, la salida de los pigmentos biliares por las heces, es relativamente escasa, a pesar de la sobredestrucción globular. El índice hemolítico, en este caso concreto, no sería una expresión fiel del grado de hemolisis.

En el otro grupo de icterias, que evoluciona con signos obstructivos de los canalículos biliares, también hay indicios de la economía de los núcleos pirrólicos. Como hemos demostrado, en todos los casos de icterias obstructivas, tipo litiasis del colédoco, hepatitis icterígenas, etc., la hiperbilirrubinemia es de tipo mixto, a predominio de la variedad directa, pero con cierto aumento proporcional del tipo indirecto.

Como hemos demostrado también, no hay relación entre la icteria y el déficit anatómico del hígado; luego, ¿cuál sería el mecanismo que explique el incremento de la bilirrubina indirecta, en la icteria obstructiva pura, que no se acompaña de sobredestrucción globular?

Desde el punto de vista teórico, la icteria obstructiva pura debería ser exclusivamente a expensas de la bilirrubina directa, ya que las células hepáticas separarían la bilirrubina de las proteínas; y, por encontrarse el canalículo obstruido, regresaría la bilirrubina directamente, o por vía linfática, a la sangre. Cuando aquella alcanza cierto grado en la sangre, por estar libre, se elimina por la vía renal.

Si las cosas sucedieran en esta forma, el circuito enterohepático, que permite la reabsorción de una parte de los pigmentos biliares a nivel intestinal, que se encuentra suprimido, y toda la bilirrubina de la sangre, por encontrarse libre, se eliminaría por el riñón: el organismo se encontraría en condiciones semejantes a las que se produce en las fístulas biliares externas, en las cuales se pierden también los pigmentos biliares y se produce una anemia carencial a núcleos pirrólicos.

En nuestro concepto, en la icteria obstructiva pura, para evitar que todos los pigmentos se excreten por el riñón, el hígado elevaría también su umbral para la separación de la bilirrubina indirecta, permitiendo que ésta alcance cierto nivel en la sangre, antes de ser liberada de la proteína. En esta forma se evitaría la carencia de los núcleos pirrólicos a nivel medular. Conforme desaparece la obstrucción, el umbral hepático desciende, correspondiendo a lo que hemos observado, de que en la declinación de esta icteria, la primera en llegar a los valores normales es la bilirrubina indirecta.

II.—Patogenia de la ictericia de la Verruga Peruana.

Hemos estudiado once casos de Verruga Peruana o enfermedad de Carrión, al final de la fase hemática de Weiss; habiendo encontrado, como cifras de la bilirrubina en la sangre, los resultados consignados en el cuadro N^o 20.

CUADRO N^o 20

CASOS N ^o	DIRECTA mgr. %	INDIRECTA mgr. %	TOTAL mgr. %	HEMATIES mills. mm. ³
1	+	—	1.90	0.98
2	—	—	+ +	1.26
3	0.40	0.25	0.65	0.99
4	0.14	0.63	0.77	1.12
5	1.35	1.25	2.60	0.78
6	0.49	0.54	1.03	1.57
7	0.30	0.75	1.05	1.35
8	0.92	0.66	1.58	1.04
9	0.40	0.12	0.52	1.22
10	0.64	0.16	0.80	1.20
11	0.40	0.54	0.94	0.75

Valores de la bilirrubinemia encontrados en once casos de Verruga Peruana al final de la fase hemática de Weiss.

La interpretación de la ictericia en la enfermedad de Carrión, estudiada por primera vez por Guzmán Barrón (36), y en especial por Hurtado, Pons y Merino (52), es de particular interés en nuestro trabajo.

Los últimos autores han concluido que la ictericia en esta enfermedad, sería debida a los dos factores que Rich supone intervienen en la génesis de las ictericias sin lesión de los canaliculos biliares. Sin embargo, ellos observan, en varios de sus casos, que cuando la numeración globular está en la fase de descenso, con cifras de hematies entre dos y cuatro millones por mm.³, hay un incremento de la bilirrubina en el suero; y que, en esos mismos casos, cuando se acentúa la anemia, y los hematies descienden a un millón por mm.³, o por debajo de él, la hiperbilirrubinemia disminuye o desaparece. Esto no puede interpretarse como dependiente de un déficit en la función excretora hepática, ocasionado; como tanto ha insistido Rich, y supone Hurtado y colaboradores en la Verruga Peruana, por un cuadro de "anoxia anémica", ya que al acentuarse la anemia y con ella la anoxemia, lógico es suponer que la

hiperbilirrubinemia debería incrementarse; lo que por el contrario, disminuye o desaparece.

Según los autores arriba citados, los focos degenerativos centrolobulillares, frecuentes en la Verruga Peruana (124) (141) y (92), que han sido también observados en las bartonellosis experimentales (87), (73), (88) y (142), serían debidos al proceso anoxémico condicionado por la anemia. En la bartonellosis del perro, como ha sido manifestado por Weiss y Pons (142), estos focos tienen mayor constancia y aún mayor gravedad. En el terreno experimental, hemos observado que no es posible superponer estas lesiones y el grado anoxémico. En efecto, en perros normales, hemos conseguido por sangría, grados de anemia vecinos a un millón de hematíes por mm^3 , que los manteníamos durante varios días; sin embargo, en las biopsias del hígado no se encontraban estas lesiones, que son tan constantes en la bartonellosis de los perros, a ese grado de anemia. En nuestro concepto, posiblemente estas lesiones serían debidas principalmente al proceso tóxi-infeccioso que representa el metabolismo del germen.

Si el grado anoxémico no produce por sí solo las lesiones hepáticas, menos puede ser responsable de la ictericia que se presenta en los verrucosos, en la fase temprana de la desglobulización. En la anemia aplástica, es frecuente observar numeraciones de hematíes por debajo de un millón por mm^3 , que evolucionan sin ictericia. En tres casos hemos observado este hecho. (Ver cuadro N° 21).

CUADRO N° 21

CASOS N°	DIRECTA mgr. %	INDIRECTA mgr. %	TOTAL mgr. %	HEMATIES mills. mm^3
1	0.07	0.13	0.20	0.54
2	0.20	0.27	0.47	0.69
3	0.06	0.27	0.33	1.21

Valores de la bilirrubinemia en tres casos de Anemia Aplástica.

En nuestro concepto, la exagerada destrucción globular que se presenta en los casos agudos de la enfermedad de Carrión, es el factor principal de la ictericia correspondiente; y su patogenia sería también por incremento del umbral hepático,

como mecanismo compensatorio a las pérdidas de los pigmentos biliares por la vía intestinal.

En efecto, si hacemos un balance de las pérdidas de los pigmentos biliares que ocurren en la fase de la desglobulización, entre los cinco y dos millones de hematíes por mm^3 , comparadas con las que suceden al final de la fase hemática, cuando la numeración llega a un millón por mm^3 , veremos que son más elevadas las primeras; y que, conforme se incrementaría el umbral excretorio hepático, hiperbilirrubinemia indirecta, tanto menor serían esas pérdidas. Cuando la anemia alcanza su mayor grado, la desglobulización es mínima; el umbral hepático descendería, y con él, disminuiría o desaparecería la hiperbilirrubinemia, según los casos.

No queremos decir que toda ictericia que se presenta en los verrucosos, tenga esta patogenia. Son conocidos los enfermos con ictericia grave, que evolucionan fatalmente; que presentan una hiperbilirrubinemia con aumento de los dos tipos de la bilirrubina; y que, a la autopsia, se encuentra un compromiso de los canaliculos biliares, tal como sucedió en el caso N^o 5. (Ver cuadro N^o 20).

III.—Patogenia de la hiperbilirrubinemia de la Altura, y de la ictericia de la enfermedad de Monge.

Monge (83) y (84) en 1928, describe, por primera vez, que sujetos adultos trasladados a la altura, presentan un incremento de las cifras de la bilirrubina en la sangre; y que, en varios de ellos, al descender al nivel del mar, esta hiperbilirrubinemia se acentúa. Es también el primero en señalar, que ésta se debe a un proceso de destrucción globular, que traduciría una hiperfunción reticulo endotelial, compensatoria a la vida en las alturas.

En 1930, Hurtado y Guzmán Barrón (49), llegan a similares conclusiones; agregando que la destrucción globular que se produce al descender al nivel del mar, puede explicarse en parte por una actividad aumentada del S.R.E., hiperbilirrubinemia indirecta; pero que la mayoría de los hematíes excedentes, serían almacenados en el bazo, que posiblemente sufriría un proceso de dilatación.

En 1932, Hurtado (50), demuestra que los sujetos normales, nativos de la altura, presentan un discreto aumento de la bilirrubina en la sangre, comparado con el que se encuentra en los sujetos de la costa, señalando como promedio, 0.7 mgr. por ciento.

Monge (83) y (84), al describir la "enfermedad de los Andes", señala también que en ella existe un cuadro de hiperbilirrubinemia, con reacción de Van den Bergh indirecta, y monocitosis con macrófagos en la sangre circulante, agregando: "que estos elementos acusan, evidentemente, un proceso de destrucción sanguínea para compensar la exacerbación de la policiglobulia". Continuando, agrega: "como habíamos supuesto, el dintel de la bilirrubina en la sangre, ha subido". Es de particular importancia que en esa época ya supone que la bilirrubinemia de la altura puede aumentar o disminuir, según los casos, dentro de límites fisiológicos".

En 1941, en la comunicación que presentamos a la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de Lima, tratábamos de interpretar la patogenia de la hiperbilirrubinemia de los sujetos normales de la altura, y de los casos puros de la enfermedad de Monge, como una ictericia por incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina.

Nos referíamos también a que en esos casos existía toda evidencia de una hiperfunción hematopoyética, al presentarse una hipervolemia policitémica, (51), (130) y (53), con reticulocitosis y signos de hiperplasia de la médula ósea; y suponíamos la existencia de una sobre destrucción, compensadora en parte, que ha sido citada por los autores anteriores (83), (84), (49) y (50), la cual ocasionaría, a la larga, un cuadro carencial a núcleos pirrólicos, que se eliminarían por las heces. Para evitar este déficit, que redundaría en contra de la sobre actividad eritropoyética, suponíamos que el hígado elevaría su umbral para la excreción de la bilirrubina, produciéndose una hiperbilirrubinemia compensatoria, que se encontraría entre los límites de lo fisiológico.

Delgado Febres (19) en 1942, (trabajos inéditos) presenta algunos casos de sujetos de la altura, en quienes estudia la cifra de la bilirrubina sanguínea, y realiza la prueba de la sobrecarga correspondiente.

Merino (79), (trabajos inéditos), poco después, presenta una comunicación sobre "El metabolismo pigmentario en la policitemia de la Altura".

Resultados Obtenidos :

En cinco sujetos nativos de Morcocha (14.980 pies sobre el nivel del mar), entre dieciocho y treinticinco años, determinamos la cifra de la bilirrubina en el suero, empleando el foto-colorímetro Evelyn; los resultados están consignados en el Cuadro N° 22.

CUADRO N° 22

CASOS N°	DIRECTA mgr. %	INDIRECTA mgr. %	TOTAL mgr. %
1	0.36	0.68	1.04
2	0.40	1.68	2.08
3	0.35	0.85	1.20
4	0.60	0.90	1.50
5	0.45	0.40	0.85

Valores de la bilirrubinemia en cinco nativos de Morcocha.

Dos de estos casos tenían antecedentes de trabajar en las minas, pero no acusaban signos clínicos reconocibles. Como puede observarse, en los sujetos supuestos sanos, de la altura, existe un aumento de la cifra de la bilirrubina total, comparada con la de los habitantes del nivel del mar. Esta hiperbilirrubinemia es exclusiva, a expensas de la bilirrubina indirecta, conservándose más o menos a un mismo nivel la directa.

En diez sujetos adultos sanos, de la costa, trasladados a Morcocha, estudiados a las veinticuatro horas de su ascensión, encontramos que las cifras de la bilirrubina en el suero, estaban dentro del área de los valores normales de los nativos de la costa.

En seis casos de "Mal de montaña crónico", se encontró que las cifras de la bilirrubina en el suero fueron las siguientes. (Ver cuadro N° 23).

CUADRO N° 23

CASOS N°	DIRECTA mgr. %	INDIRECTA mgr. %	TOTAL mgr. %
1	0.76	1.29	2.05
2	0.72	0.72	1.44
3	1.04	1.60	2.64
4	0.90	1.50	2.40
5	0.80	1.27	2.07
6	0.65	0.85	1.50

Valores de la bilirrubinemia en seis casos de Mal de Montañas crónico.

Los casos N° 1, 2, 3 y 5, tenían antecedentes de trabajar en las minas.

Podemos observar que en todos ellos existe una hiperbilirrubinemia, casi exclusivamente a predominio de la variedad indirecta, aunque con un discreto aumento del tipo directo.

DISCUSION

Hemos encontrado en cinco sujetos nativos de la altura, supuestos sanos, y en seis casos de enfermedad de Monge, con y sin antecedentes de trabajos en las minas, que los valores de la bilirrubina en el suero son superiores a los que presentan los sujetos normales en la costa; y que esa hiperbilirrubinemia es casi exclusiva, a expensas de la bilirrubina indirecta; es decir, hay un aumento de la bilirrubina que se encuentra adsorbida a las proteínas, y que, por lo tanto, no puede eliminarse por la vía renal.

Delgado Febres (19), y Merino (79), han obtenido también resultados semejantes; y el primero ha observado un hecho de particular importancia, que consiste en que la hiperbilirrubinemia de los nativos de la altura, se incrementa aún más cuando son trasladados al nivel del mar, y que ese aumento es también exclusivo de la bilirrubina indirecta.

Los interesantes hallazgos de Merino (79), al observar un discreto aumento en la eliminación del urobilinógeno fecal, en los sujetos normales, nativos de la altura, comparada con la eliminación pigmentaria de los sujetos sanos de la costa, por un lado; y por otro, el franco incremento del urobilinógeno en las heces de dos sujetos afectos de la enfermedad de Monge,

vienen a ratificar nuestra suposición formulada en 1941, al describir que seguramente existen estas pérdidas de núcleos pirrólicos en los sujetos que viven en las grandes alturas, especialmente en los afectados por el "Mal de montañas crónico". Suponíamos, también que estas pérdidas serían en parte compensadas por un incremento en el umbral para la excreción de la bilirrubina a nivel hepático, produciéndose así una economía de los núcleos pirrólicos, que deben intervenir en la resíntesis de la hemoglobina, que se encuentra acelerada por el grado anoxémico de las grandes alturas.

Merino observa, asimismo, que un grupo de sujetos normales de la costa, que presentaban una eliminación de pigmentos biliares por las heces dentro del área de los valores normales señalados por Watson, cuando fueron trasladados a la altura, y los estudió durante veinte días, encontró un discreto aumento de la eliminación pigmentaria por la vía intestinal; pero que no sobrepasa el área de los valores normales. Estos resultados, y los que observó en los nativos de la altura, le permitieron concluir con que: "la policitemia de la altura se debe exclusivamente a un aumento de los preceptos formativos sanguíneos, conservándose los procesos hemolíticos normales", y que, "el organismo en la formación de la hemoglobina, no necesitaría utilizar los núcleos pirrólicos, puestos en libertad por la desintegración de la molécula de la hemoglobina".

Nos parece que el tiempo en que fueron estudiados esos sujetos, es muy corto para concluir definitivamente en que existe o nó, un incremento evidente en la eliminación del urobilinógeno fecal, que se inclinaría a señalar un proceso de hemolisis. No se sabe con certeza el tiempo de vida de los hematíes en el torrente sanguíneo: se acepta que oscila entre treinta y cien días. Como los estudios anteriores sólo se refieren a un período de veinte días, al haberse prolongado un poco más ese período, posiblemente se hubiera podido encontrar un aumento del urobilinógeno fecal, evidenciando ya un proceso de destrucción globular, mayor que el que ocurre en los sujetos normales en el nivel del mar.

Por otro lado, el hecho de que los nativos de la altura no tengan aumento del urobilinógeno fecal, y el índice hemolítico se mantenga dentro de los valores normales, no excluye

la existencia de un proceso de aumento de la destrucción globular; ya que, como hemos demostrado, el incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina, — hiperbilirrubinemia indirecta — puede ser de tal magnitud, que impida una mayor salida de los pigmentos biliares por las heces. Este sería otro de los casos en los cuales el índice hemolítico no mostraría la fiel expresión de la intensidad de los procesos de desintegración de la hemoglobina; porque no toma en cuenta el aumento de la bilirrubina en la sangre, que evita la pérdida del urobilinógeno por la vía intestinal.

Merino (79), en su comunicación, informa también, que de ocho sujetos nativos de la altura, sanos, con hiperbilirrubinemias iniciales, en siete de ellos encontró que la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina, acusa retenciones por encima del 15 %, lo que lo inclina a suponer: "que hay mucha posibilidad de que la hiperbilirrubinemia de la altura sea debida a una insuficiencia excretora de la célula hepática, para la bilirrubina, y que una de las causas probables de esta insuficiencia funcional sería la anoxemia que existe en las grandes alturas".

Nosotros hemos realizado también esa prueba en los sujetos de la altura y en los casos de enfermedad de Monge (129); sin embargo, sus resultados no queremos interpretarlos, porque, como lo demostramos en el tercer capítulo de este trabajo, dicha prueba está influenciada directamente por el ciclo de la bilirrubina en la sangre, en las veinticuatro horas. En este sentido, las encontramos normales si las realizamos en el periodo excretorio hepático; y pruebas deficientes, aún en sujetos sanos, cuando coincide su ejecución con los periodos de acumulación de la bilirrubina en la sangre, que constituyen la mayoría del ciclo. En la altura no ha sido demostrado este ciclo, pero todo hace suponer que existe, e influiría también en los resultados de la prueba.

Por estos datos, no nos parece que la patogenia de la ictericia de la altura sea debida a una insuficiencia hepática.

En primer lugar, como lo hemos demostrado en el capítulo anterior, la ictericia no puede relacionarse exclusivamente con el grado de las lesiones hepáticas, ya que lesiones de gran magnitud no se acompañan de aumento de la bilirrubina en

la sangre, siempre que los canalículos biliares estén permeables.

En segundo lugar, si el factor anoxémico originado por la altura, es el que ocasiona la insuficiencia funcional del hígado, y en consecuencia, la hiperbilirrubinemia, lógico es suponer que cuando esos sujetos descienden a nivel del mar, y la tensión del oxígeno atmosférico mejora, la función hepática debe normalizarse, o cuando menos, recuperarse en parte; tal como sucede con el grado de la policitemia, la saturación arterial y la mayoría de la sintomatología clínica del sujeto afecto del "Mal de montaña crónico".

Sin embargo, cuando un sujeto de la altura, sano o con sintomatología de la enfermedad de Monge, desciende a nivel del mar, como lo ha observado cuantitativamente Delgado Febres (19), la hiperbilirrubinemia se acentúa, duplicándose y aún triplicándose, en algunos casos; lo que nos haría suponer que, mientras el oxígeno del ambiente a nivel del mar, mejora todas las funciones del organismo de los habitantes de las grandes alturas, en cambio, empeoraría la función del hígado.

En nuestro concepto, esta hiperbilirrubinemia no tiene en absoluto relación alguna con el grado de suficiencia hepática; y la explicación de este incremento de la ictericia, cuando los sujetos de la altura descienden a nivel del mar, sería debida a que en esos momentos existe una exagerada desglobulización, con una sobreproducción de pigmentos biliares, que serían excretados por el hígado, y que se eliminarían por las heces en forma de urobilinógeno, redundando en una pérdida de núcleos pirróicos; y, como mecanismo compensatorio, el hígado elevaría aún más su umbral para la excreción de la bilirrubina, y en consecuencia, se incrementaría la ictericia.

IV.—Patogenia de la Icteria Neo-natorum.

En el capítulo del recién nacido, hemos revisado las principales opiniones que tratan de interpretar el mecanismo de la hiperbilirrubinemia que se presenta en los primeros días del nacimiento. Planteamos que dos son las hipótesis fundamentales sobre el particular: 1) los que aceptan, como mecanismo principal, la destrucción exagerada de la policitemia

que el niño presenta en el momento del nacimiento, asociada en parte a una disfunción hepática, (63), (33), (102), (21) y (112); y 2) los que suponen un déficit anatómico primario del hígado, (54), (45), (43), (125), (44), (42) y (138).

Como hemos demostrado en diferentes partes de este trabajo, no existe ninguna evidencia que permita sostener una relación directa entre la ictericia y el déficit anatómico de las células hepáticas, siempre que las vías excretoras biliares estén permeables.

En nuestro concepto, la ictericia neo-natorum estaría en el grupo de las ictericias por aumento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina.

En efecto, existen las condiciones necesarias para este tipo de ictericia :

- a) una sobre destrucción globular, reconocida por todos los investigadores que se han ocupado del particular.
- b) como ha sido demostrado por Russell y colaboradores (109), en los primeros días del nacimiento hay un aumento en la eliminación de los pigmentos biliares por las heces, con aumento del índice hemolítico, comparado con los niños de mayor edad; esto condicionaría una pérdida de núcleos pirrólicos, que es el mecanismo principal para este tipo de ictericias.
- c) la hiperbilirrubinemia es estrictamente a expensas de la bilirrubina indirecta, que como se sabe, no se elimina por el riñón.

El mecanismo íntimo que rige el incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina en el recién nacido, estaría condicionado por dos factores principales :

- 1) El niño durante los seis primeros meses de la vida es alimentado, en la mayoría de los casos, por una dieta láctea, que es pobre en núcleos pirrólicos, así como en hierro. Es sabido que cuando la alimentación láctea se prolonga, los niños hacen anemias secundarias ferropénicas. Si el recién nacido, en los primeros días de la vida, cuando se produce la sobre

destrucción globular, no economizara el fierro y los núcleos pirrólicos provenientes de la desintegración de la hemoglobina, estaría expuesto a que se produjera una anemia carencial correspondiente; por eso, al incrementarse el umbral para la excreción de la bilirrubina, —hiperbilirrubinemia de tipo indirecto— se evitan las pérdidas de los núcleos pirrólicos por la vía intestinal.

Es por tal causa, que si bien es cierto, como lo han demostrado Russell y colaboradores (109), existe en los recién nacidos un aumento en la excreción de los pigmentos biliares por las heces, con discreto aumento del índice hemolítico, esta eliminación pigmentaria no alcanza los valores que se podrían esperar cuando se observa que la cifra promedio de los eritrocitos, en el momento del nacimiento, que se encuentra por encima de los seis millones, desciende en los días siguientes, más o menos, a cuatro millones por milímetro cúbico.

La explicación de este hecho es sencilla, si nos fijamos en que la altura que alcanza el umbral hepático, al incrementarse la hiperbilirrubinemia de la ictericia neo-natorum, sobrepasa todos los valores observados en la Patología General, en este tipo de ictericias, exclusivas de la bilirrubina indirecta. Cuanto mayor sea el aumento del umbral excretorio para la bilirrubina, y por consiguiente la ictericia, las pérdidas pigmentarias por la vía intestinal serán tanto menores. En esta forma explicamos, por qué existiendo una gran sobre destrucción globular en los primeros días del nacimiento, la eliminación pigmentaria por las heces es relativamente escasa.

2) El segundo factor que explica este incremento del umbral hepático en la ictericia neo-natorum, se relaciona con los hechos clásicos de la Fisiología del niño, en conexión con el metabolismo general.

Es sabido que una diferencia fundamental entre el metabolismo general del adulto y del niño, estriba en que el primero debe mantener un balance proporcional entre los procesos de asimilación y desasimilación; en cambio, el organismo del niño en crecimiento debe realizar un metabolismo general, en el que predomina los procesos de asimilación, que permitan satisfacer las necesidades del crecimiento somático.

La desintegración general de la hemoglobina en el niño deberá realizarse con el máximo de economía, aprovechando los productos que de ella se originan en la formación de la nueva hemoglobina; teniendo presente que al incrementarse el peso del niño, hay un aumento proporcional del volumen total de sangre circulante, y con él, de la masa absoluta de la hemoglobina, que sólo podría llevarse a cabo eficientemente, cuando las reservas de núcleos pirrólicos y de hierro sean suficientes. Esto constituye un argumento más para explicar, por qué el incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina, alcanza los valores más elevados que conocemos de la Patología General.

Russell y colaboradores (109), al discutir la menor salida del urobilinógeno en el recién nacido, cuando se les compara con las que se producen en el adulto, se inclinan también en el sentido de que sea por un mecanismo de economía del metabolismo pigmentario del niño en crecimiento, aunque ellos no dan explicación alguna de la ictericia neo-natorum, ni estudian las cifras de la bilirrubina en la sangre.

Es interesante comparar el cuadro hematológico de la policitemia de la altura y el del niño, en los primeros días del nacimiento. Como ya lo hemos citado, Anselmino y Hofmann (2) en 1931, afirmaron: "que el feto vive en el útero en las mismas condiciones anoxémicas que el alpinista en las grandes alturas".

Es posible observar que cuando el nativo de la altura, y en especial el sujeto afecto del "Mal de montaña crónico", desciende al nivel del mar, se encuentra en las mismas condiciones que el niño al comenzar la vida extra-uterina. Ambos han estado viviendo en un medio anoxémico, y bruscamente pasan a otro, con una tensión normal de oxígeno; en esos momentos presentan una policitemia de tipo macrocítico, con discreta hipocromía, que en el curso de un tiempo variable, según los casos, va a ser destruida para acercarse al cuadro normal. A consecuencia de la sobre destrucción globular, se acentúa la hiperbilirrubinemia a expensas de la variedad indirecta, por un mecanismo de incremento en el umbral hepático para la excreción de la bilirrubina, que poco a poco, en el nuevo ambiente, rico en oxígeno, tiende también a llegar a la normal.

En esta comparación nos referimos al aspecto cualitativo, y no al cuantitativo, que posiblemente es diferente.

Reviste particular interés el estudio del recién nacido en la altura, ya que, durante su vida fetal, lo hace posiblemente en un medio anoxémico severo; y, al nacer, se encuentra también en un medio anoxémico, pero seguramente menor.

CONCLUSIONES GENERALES

- I.—Hemos descrito en los sujetos adultos sanos, en los recién nacidos y en enfermos diversos de la Patología, una oscilación de los dos tipos de la bilirrubina en la sangre durante las veinticuatro horas. Esta oscilación presenta períodos de acumulación, y otros de excreción, de cada una de ellas, y todo hace suponer que se realizan en forma cíclica. No hemos observado que esa oscilación esté influenciada por el sueño, la alimentación o el esfuerzo corporal.
- II.—Los resultados de la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina están influenciados directamente por el momento del ciclo de la bilirrubina en la sangre; presentándose, aún en los sujetos normales, pruebas deficientes, si se ejecutan en los períodos de acumulación de la bilirrubina en la sangre.
En este sentido, la prueba de la bilirrubina perdería su importancia como un índice de la suficiencia hepática.
- III.—El estudio de las diferentes lesiones del hígado, y su magnitud, encontradas por el método de las biopsias, nos ha permitido establecer que no existe relación directa entre el déficit anatómico del hígado y la icteria, siempre que se mantengan permeables las vías excretoras biliares.
La evolución clínica de los distintos procesos de la patología del hígado, estudiados, guarda relación directa con las lesiones encontradas en la biopsia, y no con el grado de la icteria.
- IV.—Se ha tratado de dividir las icterias en dos grandes grupos :

- a) icterias obstructivas, que evolucionan, como Rich lo ha demostrado, con lesión de los canaliculos biliares.
- b) icterias por aumento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina en la sangre, que corresponden a la mayoría de las icterias por retención de Rich, que evolucionan sin compromiso del sistema excretor biliar.

El incremento del umbral hepático sería condicionado por un proceso de economía de los núcleos pirrólicos, para evitar que se pierdan por la vía intestinal, sin poder utilizarse en la resíntesis de la hémoglobina.

Se ha discutido los diversos mecanismos que producen este tipo de icterias.

La icteria que se presenta en el grupo de las anemias hemolíticas, en la policitemia de la Altura, en la "enfermedad de Monge" y en los recién nacidos, ha sido discutida, con cierta amplitud, dentro del grupo de las icterias por incremento del umbral hepático para la excreción de la bilirrubina.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Andrewes. C. H., Brit. J. Exp. Path., 5. 213. 1924.
- (2) Anselmino. R., y Hoffmann. F., Arch. Gynak., 143. 477. 1931.
- (3) Aschoff. L., Erg. inn. Med., 26, 1. 1924.
- (4) Aschoff. L., Tratado de Anatomía Patológica. 7ª edición. 1934.
- (5) Barron. Edgar., Arch. Int. Med., 63. 276. 1939.
- (6) Bergmann. V. G., Klin. Wochens., 6. 776. 1927.
- (7) Bielt. W., Gaz. d. hop., 7. 383. 1833.
- (8) Bingel. A., Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med., 35. 210. 1943.
- (9) Bollman. J. L., Mann. F. C., y Magath. T. B., Am. J. Physiol. 74. 238. 1925.
- (10) Bollman. J. L., Schcard. C., y Mann. F. C., Am. J. Physiol. 81. 461. 1927.
- (11) Breda. L., Zeitschr. f. Geburts. u. Gynak., 95. 394. 1929.
- (12) Brown. G. O., Mc Master. P. D., Rous. P., J. Exp. Med., 37. 699. 1923.
- (13) Brown. G. O., Mc Master. P. D., y Rous. P., J. Exp. Med., 37. 733. 1923.
- (14) Campbell. A. D., y Soffer. L. J., Am. J. Syph. Genor. y Ven. Dis., 21. 420. 1937.

- (15) Cates, H. B., *An. Int. Med.*, 15, 244, 1941.
- (16) Cohn, J., *Am. J. Med. Scien.*, 199, 555, 1940.
- (17) Dameshek, W., y Singer, K., *Arch. Int. Med.*, 67, 259, 1941.
- (18) Dameshek, W., Greenwalt, J. T., y Russell, L., *Am. J. Dis. Child.*, 65, 571, 1943.
- (19) Delgado, F., Conferencia en el Centro de los Estudiantes de Medicina de Lima, 1942.
- (20) Diamont, Z. K., Blackfan, K. D., y Baty, J. M., *J. Pediat.*, 1, 269, 1932.
- (21) Ehrenfert, H., *Am. J. Dis. Child.*, 26, 503, 1923.
- (21a) Eilbott, W., *Ztschr. f. Klin. Med.*, 106, 529, 1927.
- (22) Eppinger, H., *Enfermedades del Hígado*. Ed. Labor., 1940.
- (23) Eufinger, H., y Bader, C. W. C., *Zentralbl. f. Gynak.*, 50, 514, 1926.
- (24) Evelyn, K. A., *J. Biol. Chem.*, 115, 63, 1936.
- (25) Evelyn, K. A., y Gibson, J. G., *J. Biol. Chem.*, 122, 391, 1938.
- (26) Farrar, G. E., Burnet, W. E., y Steigman, *Am. J. Med. Scien.*, 200, 164, 1940.
- (27) Fischer, H., *Z. Physiol. Chem.*, 127, 317, 1923.
- (28) Fiessinger, N., *Foie. — Encyclopédie Médico-Chirurgicale.*, 1a. Ed. 1938.
- (29) Forsgren, E., *Klin. Wochens.*, 8, 1110, 1929.
- (30) Forsgren, E., *Deut. Medizin. Wochens.*, 64, 743, 1938.
- (31) Colabloom, A., y Gottlieb, R., *Arch. J. Dis. Child.*, 38, 57, 1929.
- (32) Goldblom, A., y Gottlieb, R., *J. Clin. Invest.*, 8, 375, 1930.
- (33) Griezil, A., *Ztschr. f. Geburtsch. u. Gynak.*, 88, 628, 1925.
- (34) Grunenberg, A., *Verhandl. d. Kong. f. inn. Med.*, 34, 112, 1922.
- (35) Guzmán Barrón, E., *Medicine.*, 10, 77, 1931.
- (36) Guzmán Barrón, A., *Tesis para bachillerato.*, Fac. Med. Lima., 1926.
- (37) Halsey, W., y Barker, M., *Arch. Int. Med.*, 62, 222, 1938.
- (38) Harrop, G. A., y Guzmán B. E., *J. Clin. Invest.*, 9, 577, 1931.
- (39) Hasse., *Ib. Kinderheilk.*, 69, 625, 1909.
- (40) Hauger, F. M., y Gutman, A. B., *J. A. M. A.*, 115, 263, 1940.
- (41) Hawkins, W. B., y Johnson, A. C., *Am. J. Physiol.*, 126, 326, 1939.
- (42) Herlitz, C. W., *Acta. Ped.*, 6, 214, 1926.
- (43) Hess, A. F., *Am. J. Dis. Child.*, 3, 304, 1912.
- (44) Heynemann, F. T., *Zentralbl. f. Geburtsch. u. Gynak.*, 76, 788, 1915.
- (45) Hirsch, A., *Ztschr. f. Kinderh.*, 9, 196, 1913.
- (46) Holmgreen, H., *Z. Mikrosk. ant. Forschg.*, 24, 632, 1931.
- (47) Holmgreen, H., *Deut. Medizin. Wochens.*, 64, 744, 1938.
- (48) Holmquist, A. G., *Z. Mikrosk. ant. Forschg.*, 25, 30, 1931.
- (49) Hurtado, A., y Guzmán, B. A., *Rev. Med. Per.*, 1, 1930.
- (50) Hurtado, A., *Am. J. Physiol.*, 100, 487, 1932.
- (51) Hurtado, A., Trabajo presentado a la Acad. Med. Lima, 1937.
- (52) Hurtado, A., Pons, J., y Merino, C., *An. Fac. Cien. Med. Lima.*, 21, 25, 1938.

- (53) Hurtado, A., J. A. M. A., 120, 1278, 1942.
- (54) Ilpo, A., Ztschr. f. Kinderh., 9, 208, 1913.
- (55) Iversen, P., y Roholm, K., Acta Med. Scand., 102, 1, 1939.
- (56) Jores, A., Rev. Med. Ger. Ibero Am. 8, 401, 1935.
- (57) Jores, A., Deut. Medizinis. Wochens., 64, 737, 1938.
- (58) Kennedy, R. P., y Whipple, G. H., Am. J. Physiol., 78 685 1926.
1926.
- (59) Kirshbaum, I. D., y Popper, H., Arch. Int. Med., 65, 465, 1940.
- (60) Knutti, R. E., y Hawkins, W. B., J. Exp. Med. 61, 115, 1935.
- (61) Kofler, W., Ztschr. f. Klin. Med., 138, 744, 1940.
- (62) Krarup, N. B., y Rohoml, K., Klin. Wochens., 20, 193, 1941.
- (63) Lepehne, F., Monatschr f. Geburtsch. u. Gynak., 60, 277, 1922.
- (64) Lowit., Zieglers Beitr., 4, 225, 1889.
- (65) Maddock, S., y Svedberg, A., Am. J. Physiol., 121, 203, 1938.
- (66) Mallory, H. T., y Evelyn, K. A., J. Biol. Chem., 119, 481, 1937.
- (67) Makino., Zeiglers Beitr., 72, 808, 1924.
- (68) Makino., Zeiglers Beitr., 72, 802, 1924.
- (69) Mann, F. C., y Magath, T. B., Arch. Int. Med., 30, 73, 1922.
- (70) Mann, F. C., y Magath., T. B., Am. J. Physiol., 69, 393, 1924.
- (71) Mann, F. C., Medicine., 6, 419, 1927.
- (72) Marotta, R. A., y Bustos, F. M., Día Médico., 10, 541, 1938 .
- (73) Marsmorston, G. J., y Perla, P., J. Exp. Med., 52, 121, 1930.
- (74) Martin, L., An Fac. Cien. Med Lima., 25, 296, 1942.
- (75) Mc. Master, D., y Rous, P., J. Exp. Med., 33, 731, 1921.
- (76) Mc. Master, D., y Elman, R., J. Exp. Med., 41, 513, 1925.
- (77) Mc. Master, D., y Elman, R., J. Exp. Med., 41, 719, 1925.
- (78) Mc. Nec, J. W., Med. Klin., 1125, 1913.
- (79) Merino, C., Trabajo presentado a la Acad. Cien. Exac. Fis. Nat. Lima., 1942.
- (80) Mikeladse., Zentralbl. f. Gynak., 52, 1416, 1928.
- (81) Minkowski, O., y Naunyn, B., Arch. f. Path. u. Pharmak., 21, 1, 1886.
- (82) Mollendorff., Handbuch der. Mikroskopischen Anatomie des Menschen., Berlin., 1932.
- (83) Monge, C., An. Fac. Cien Med. Lima., 11, 1, 1928.
- (84) Monge, C., Les Erytremies de L'Altitude., Ed. Masson et. Cia., 1929.
- (86) Müller, J., Handbuch der. Physiologie., Ed. 4ª, T. 1., 1844.
- (87) Munch, O., Am. J. Med. Scien., 191, 388, 1936.
- (88) Noguchi, H., J. Exp. Med., 45, 347, 1927.
- (89) Ohno, J., Klin. Wochens., 8, 2188, 1929.
- (90) Olivet, J., Med. Klin., 22, 1440, 1926.
- (91) Ottenberg, R., y Berck, M., J. A. M. A., 111, 1374, 1938.
- (92) Pons, J., y Urteaga Ballón, O., Act. Acad. Cien. Exac. Fis. Nat Lima, 2, 95, 1939.
- (93) Queen F. B., Hawkins, W. B., y Whipple, G. H., J. Exp. Med., 57, 399, 1933.
- (94) Quincke, A., Anz. f. Exper. Path., 19, 33, 1883.

- (95) Rich. R. y Bumstead, C., Bull. J. Hopkins Hosp., 36, 4, 1925.
- (96) Rich. R., Bull. J. Hopkins Hosp., 36, 415, 1925.
- (97) Rich. R., Bull. J. Hopkins Hosp., 36, 233, 1925.
- (98) Rich. R., Bull. J. Hopkins Hosp., 47, 338, 1930.
- (99) Roberts, A., Lancet, 1, 189, 1833.
- (100) Roholm, K., y Iversen, P., Acta Path. Scand., 16, 427, 1939.
- (101) Roholm, K., y Krarup, N. B., Arch. f. Dermatologie u. Syphiles., 181, 521, 1940.
- (102) Rolleston, H., y Mc. Nee, J. W., Disease of the Liver., Ed. 3ª, London., 1929.
- (103) Romeis, B., Guía formulario de técnica histológica., Ed. Labor., Barcelona., 1928.
- (104) Rosenthal, F., Las especialidades en la Medicina Práctica., Tomo. 16. Ed. Labor., 1936.
- (105) Ross, S. G., y Waugh, T. R., Am. J. Dis. Child., 51, 1059, 1936.
- (106) Rous, P., Brown, G. O., y Mc. Master, P. D., J. Exp. Med., 37, 421, 1923.
- (107) Rous, P., y Mc. Master, P. D., J. Exp. Med., 37, 11, 1923.
- (108) Rous, P., y Mc. Master, P. D., J. Exp. Med., 39, 425, 1924.
- (109) Russell, L., Greenwalt, J. T., y Dameshek, W., Am. J. Dis. Child., 65, 558, 1943.
- (110) Schmorl, G., Die Pathologisch-Histologischen Untersuchungsmethoden., Verlag Von F. C. W. Vogel in Berlin, 1934.
- (111) Schulz, O., Zentralbl. f. Gynak., 50, 2185, 1926.
- (112) Schwartz, P., Baer, R., y Weiser, J., Ztschr. f. Kinderh., 37, 167, 1924.
- (113) Shay, H., Scholss, E. M., y Bell, M. A., Arch. Int. Med., 47, 391, 1931.
- (114) Shay, H., y Scholss, E. M., y Rodis, J., Arch. Int. Med., 47, 650, 1931.
- (115) Shay, H., y Scholss, E. M., J. A. M. A., 103, 1433, 1931.
- (116) Shay, H., y Ficman, P., An. Int. Med., 10, 1297, 1937.
- (116*) Singer, L., Miller, E. W., y Dameshek, W., Am. J. Med. Scien., 202, 171, 1941.
- (117) Snell, A. M., y Magath, J. A. M. A., 110, 167, 1938.
- (118) Soffer, L. J., Bull. J. Hopkins Hosp., 52, 365, 1933.
- (119) Soffer, L. J., y Paulson., Arch. Int. Med., 53, 809, 1934.
- (120) Soffer, L. J., Medicine., 14, 185, 1935.
- (121) Soskin, S., Allweiss, M. D., y Cohn, D. J., Am. J. Physiol., 109, 155, 1934.
- (122) Soskin, S., y Allweiss, M. D., Am. J. Physiol., 110, 4, 1934.
- (123) Soskin, S., Essex, H. E., Herrick, J. F., y Mann, F. C., Am. J. Physiol., 124, 558, 1938.
- (124) Strong, R. P., Tyzzer, E. E., Sellards, A. N., Bruce, C. T., y Gastiabarú, J. C., Harvard School of Tropical Medicine., Report of last expedition to South America, Cambridge, 1915.
- (125) Snelling, C. S., J. Ped., 2, 399, 1933.

- (127) Tripoli, C. J., y Fader, D. E., *Am. J. Clin. Pathology.*, 11, 516. 1941.
- (128) Urteaga Ballón, O., *Act. Acad. Cien. Exac. Fis. Nat. Lima.*, 3, 133. 1940.
- (129) Urteaga Ballón, O., Boisset, G., *An. Fac. Cien. Med. Lima.*, 25, 67. 1942.
- (130) Urteaga Ballón, O., *An. Fac. Cien. Med. Lima.*, 25, 89. 1942.
- (131) Urteaga Ballón, O., Cuba, A., y Aguilar, P., *An. Fac. Cien. Med. Lima.*, 26, 91, 1943.
- (132) Van den Bergh, H., y Snapper, A., *Arch. Klin. Med.*, 110, 540. 1913.
- (133) Varela, F. B., *Arch. Ped. del Uruguay.*, 10, 261. 1939.
- (134) Varela, F. B., Canzani, R., y Graña, A., *Arch. Ped., del Uruguay.*, 10, 389. 1939.
- (135) Virchow, E. E., *Virchow Arch.*, 1, 379. 1847.
- (136) Watson, C. J., *Arch. Int. Med.*, 59, 196. 1937.
- (137) Watson, C. J., *Arch. Int. Med.*, 59, 206. 1937.
- (138) Waugh, T. R., Merchant, F. T., y Mauchan, G. B., *Am. J. Med. Scien.*, 199, 9. 1940.
- (139) Weech, A. A., Vann, D., Grillo, R. A., *J. Clin. Invest.*, 20, 323. 1941.
- (140) Weiss, P., *An. Fac. Cien. Med. Lima.*, 9, 279. 1926.
- (141) Weiss, P., *Rev. Med. Per.*, 4, 555. 1932.
- (142) Weiss, P., Pons, J., *Act. Med. Per.*, 4, 179. 1938.
- (143) Whipple, G. H., y Hopper, P., *J. Exp. Med.*, 17, 593. 1913.
- (144) Whipple, G. H., y Hooper, P., *Am. J. Physiol.*, 40, 349. 1916.
- (145) Whipple, G. H., *Arch. Int. Med.*, 29, 711. 1922.
- (146) Whipple, G. H., Robscheit y Robbins, F. S., *Am. J. Physiol.*, 78, 675. 1926.

SUMMARY

CHAPTER I

1.—The occurrence is stated of oscillations of both types of bilirubin blood levels, at different hours of the day.

2.—These oscillations are not influenced by sleep, digestion or physical exercise.

3.—It was not possible to establish the exact time of occurrence of these oscillations, which varies from one to another subject.

4.—The variations in blood bilirubin levels, oscillate between the complete lack of one of both types, with a minimal level of 0.10 mg % for the other one, and a total bilirubin level of 1.24 mg %.

5.—The existence is supposed of a bilirubin cycle directly related to the hepatic cell activity, similar to the glycogenic cycle of the liver.

6.—A functional antagonism has been observed at the hepatic cell, between the glucid's metabolism and that of bilirubin.

7.—There also exist, in newborn babies, a functional bilirubin cycle. This cycle would be almost exclusive of indirect bilirubin, and its levels are several times higher than those of the normal adult.

8.—The occurrence of a bilirubin cycle was also determined in different diseases, with or without jaundice. The oscillation of the blood bilirubin levels is proportionally related to the hyperbilirubinemia.

9.—The average normal bilirubin levels have been established, having in mind the oscillations which occur in the 24 hours of the day.

CHAPTER II

1.—The bilirubin clearance test was performed in 27 normal adults. In eight of them, it was found a supposed deficit of hepatic excretion which fluctuated between 15 and 85 $\%$. A second test was performed in two of them, and it rendered normal values.

2.—The bilirubin clearance test was performed in 25 newly-born babies five types of results being obtained.

3.—The test was also performed in 6 subjects suffering from hepatic disfunction, the most of them rendering normal values for the bilirubin excretion.

4.—The bilirubin clearance test, performed in normal adults, in newborn babies and in hepatic disfunctions, would be closely related to the bilirubin cycle.

5.—In this sense, the test would lose all its importance as a criterion of hepatic function. Depending on the phase of the cycle, the same subject would render deficient values during the accumulation of bilirubin in the blood; and during the phase of bilirubin excretion, the results would be normal.

CHAPTER III

1.—Hyperbilirubinemic values were found in placental and longitudinal sinus blood, during labor. The mother's blood bilirubin values were determined simultaneously, showing normal values.

2.—The hyperbilirubinemia increases progressively in the first days after birth, reaching its maximum between the 5th and the 6th day.

3.—The decrease of bilirubin levels to normal values, was not observed throughout the eight-days period in which it was studied.

4.—Neonatorum icterus is of indirect type, the direct bilirubin keeping at a constant level. No biliary pigments could be detected in the urine.

CHAPTER IV

1.—By performing liver biopsies, the author found that the most frequent lesions in pure cholelithiasis are: a) portal lymphoplasmatic infiltration, and b) fat droplets deposits in almost every hepatic lobule. There is not any incompatibility between these deposits and those of glycogen.

2.—In cholelithiasis with common-duct obstruction and jaundice, the more oftenly found changes are: a) peri-hepatitis; b) portal sclerosis in variable degree; c) fatty degeneration of a mixed type; and d) canalicular thrombosis and biliary retention. In inveterated and in seriously ill cases, the sclerosis reaches its maximum, adopting the form of a biliary pseudo-cirrhosis of fatal pronostic.

3.—In the icterigenous hepatitis, like catarrhal jaundice, the most characteristic lesion in 100 % of cases, was found to be a thrombosis of trabecular and intercellular canalicules, with signs of centrolobular biliary retention.

4.—In common-duct lithiasis, as well as in catharrhal jaundice, it was observed that the icteria is of the obstructive type, existing a predominance of direct bilirubin with a proportional increase of the indirect type.

5.—Jaundice can not be related to the different types and magnitude of hepatic lesions, provided the bile excretory

ducts are permeable. Everything supports the view that there are not jaundices strictly related to the exclusive anatomic changes of the hepatic cells. Jaundices supposedly due to anatomic insufficiency of the liver, which form the great chapter of hepatitis, evolutionate always with canalicular thrombosis, and the increase of blood bilirubin is with predominance of the direct type.

6.—The clinical evolution of the diseases studied in this paper, is not closely related to the degree of jaundice, but to the intensity of hepatic lesions.

GENERAL CONCLUSIONS

1.—The author states the fact of an oscillation of both types of bilirubin in blood, throughout the day, in normal adults and newborn babies, as well as in patients suffering from hepatic disfunction. The oscillation shows periods of accumulation and of excretion of each type of bilirubin, and it is supposed that the variations appear in a cyclic form. The supposed cycle is not influenced by sleep, digestion, or physical exercise.

2.—The results of the bilirubin clearance test, are directly influenced by the correlated phase of the bilirubin cycle; normal subjects would show deficient values if the test is performed during the accumulation phase of the cycle.

In this sense, the bilirubin clearance test would lose its importance as a criterion of hepatic sufficiency.

3.—The study of the type and magnitude of hepatic lesions, made by the biopsy method, indicates that there is not direct relation between the anatomic deficit and the jaundice, provided the biliary excretory ducts remain permeable.

The clinical evolution of the different diseases of the liver studied in this paper, is closely related to the lesions found at biopsies and not to the degree of icterus.

4.—It is intended to divide the icterias into two groups :

- a) Obstructive jaundices, which evolutionate, as Rich has demonstrated, with lesions of biliary canalicules.

- b) Jaundices by increase of the hepatic threshold for bilirubin excretion. To this group corresponding most of Rich's retentional icterias, which evolve without involvement of the bile excretory system.

The increase of the hepatic threshold would be conditioned by a mechanism of economy of the pyrrolic nuclei, in order to prevent its loss by the intestinal way.

The diverse mechanisms which produce these kind of icterias, has been discussed.

The jaundice of hemolytic anemia, altitude polycythemia, Monge's disease, and of the newborn babies, has been discussed in the group of icterias by increase of the hepatic threshold.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION..	149
 CAPITULO I.	
Material y métodos	153
 CAPITULO II.	
Ciclo de la bilirrubina en la sangre	157
Ciclo de la bilirrubina en sujetos adultos normales	158
Ciclo de la bilirrubina en sujetos adultos norma- les a los cuales se les administra glucosa y bili- rrubina	166
Ciclo de la bilirrubina en el recién nacido	171
Ciclo de la bilirrubina al estado patológico	179
Bilirrubinemia normal..	185
Discusión	186
Conclusiones	189
 CAPITULO III.	
La prueba de la sobrecarga de la bilirrubina	190
Prueba de la bilirrubina en los sujetos normales.	191
Prueba de la bilirrubina en el recién nacido	197
Prueba de la bilirrubina en los estados patológicos	201
Discusión	214
Conclusiones..	216

CAPITULO IV.

La icteria Neo-natorum	217
Resultados Obtenidos	219
Discusión	226
Conclusiones	227

CAPITULO V.

Las biopsias al hígado	228
Biopsias hepáticas en la litiasis biliar	229
Litiasis vesiculares puras	229
Litiasis coledocianas	234
Biopsias del hígado en casos diversos	249
Biopsias del hígado en la icteria Catarral	258
Discusión	282
Relaciones entre la lesión hepática y la icteria	282
Relaciones entre la lesión hepática y la evolución clínica del proceso	285
Conclusiones	287

CAPITULO VI.

Patogenia de la icteria como base para su clasifi- cación	288
Discusión	289
Icterias por incremento del umbral hepático pa- ra la excreción de la bilirrubina	292
Patogenia de la icteria de la Verruga Peruana	300
Patogenia de la hiperbilirrubinemia de la Altura, y de la icteria de la enfermedad de Monge	302
Resultados Obtenidos	304
Discusión	305
Patogenia de la icteria Neo-natorum	308
CONCLUSIONES GENERALES	312
BIBLIOGRAFIA	313
Sumario en inglés	317