

LA BILIRRUBINEMIA

POR ERNESTO DELGADO FEBRES.

- A) En estado normal;
- B) En anoxemia; y
- C) En algunos estados patológicos.

INTRODUCCION

En 1903, GILBERT, HESCHER y POSTERNACK¹ empleando el reactivo Gmelin, elaboraron por primera vez un método para determinar la bilirrubina, siendo también los primeros en indicar la presencia de este pigmento en la sangre de sujetos sanos.

En 1905 y por primera vez también, GILBERT y HESCHER² concluyeron, del estudio de 18 sujetos sanos, que los valores normales de bilirrubina fluctuaban entre 0.25 y 0.35 mgrs. %.

Desde entonces cada autor que se ha ocupado del asunto, empleando una nueva técnica, modificando las anteriores, o con métodos iguales, ha señalado valores normales de bilirrubina que no siempre son concordantes; y más aún, discrepando algunos de ellos en forma apreciable.

El interés por aclarar este punto reviste mayor importancia, si se considera que existen enfermedades del hígado, de las vías biliares intra y extrahepáticas y de la sangre (anemias de tipo hemolítico especialmente) que en ocasiones, o como única manifestación, sólo dan lugar a hiperbilirrubinemia, que por no alcanzar la suficiente intensidad (menos de 2 mgrs. %) no se traduce clínicamente en ictericia.

Por otra parte, al señalar VAN DEN BERGH³ en 1916 la existencia de dos modalidades diferentes de reaccionar de la bili-

rrubina de la sangre, frente al diazo reactivo de EURLICH, y de indicar al mismo tiempo el valor que su conocimiento tiene para el diagnóstico diferencial de las ictericias, hace que adquiera importancia ya no sólo el estudio cuantitativo de la bilirrubina, sino también el cualitativo.

Al describir MALLOY y EVELYN⁴ en 1937 una nueva técnica aplicada al Colorímetro Fotoeléctrico, que a la vez que siendo de precisión permite hacer por separado la determinación de la bilirrubina que se encuentra en la forma directa y de la que se halla en la forma indirecta, abre un nuevo campo a la investigación y hace que sea de interés y de utilidad el estudio de los siguientes puntos, que son objeto del presente trabajo:

1º La determinación de los valores de bilirrubina en un número adecuado de sujetos sanos.

2º El examen de enfermos que presentan ictericia, o procesos en los que por su misma índole, sea de esperar que haya alteraciones en la bilirrubinemia.

Un estudio de tal naturaleza y que además confronte los valores que proporciona el método de MALLOY y EVELYN, con los datos que suministra la clásica reacción de VAN DEN BERGH, permitirán juzgar de la utilidad que pueda reportar a la clínica.

Entre nosotros, por otra parte, desde diferentes puntos de vista (científico, médico, racial, etc.), existe el problema de la altura. Buena parte de nuestra población vive a varios miles de metros sobre el nivel del mar, y es sabido que en esas condiciones de baja presión barométrica, que es decir anoxemia cuando alcanza determinado grado, se producen una serie de modificaciones sanguíneas (aumento del número de hematíes, reticulocitosis moderada, aumento de la cantidad de hemoglobina) que pueden interpretarse como fenómenos de compensación y adaptación a esa condición de déficit de oxígeno en que viven. La repercusión que tales cambios ejerzan sobre el equilibrio del sistema productor-excretor de bilirrubina es un problema a dilucidar. Esta cuestión y que RICH^{5 66} en condiciones experimentales y de la clínica, haya demostrado que la anoxemia daña la célula hepática, disminuyendo su poder excretor de bilirrubina, hacen que revista considerable interés el estudio de la bilirrubinemia de sujetos sanos que viven en las grandes alturas. Este punto es finalmente el tercer objetivo de esta tesis.

MATERIAL DE ESTUDIO

Con los objetivos indicados hemos estudiado:

a) 170 hombres adultos y aparentemente sanos (122 estudiantes de medicina o médicos y 48 empleados, aspirantes a la Reserva Aérea). Todos ellos tenían un tiempo de residencia en Lima por más de 6 meses. Su edad media era de 24.2 años, con variaciones extremas de 19 a 44 años;

b) 42 mujeres adultas y aparentemente sanas, enfermeras del Hospital "Arzobispo Loayza"; todas ellas, igualmente, con un tiempo de residencia en Lima por más de 6 meses. Su edad media era de 18.7 años, con variaciones extremas entre 16 y 30 años;

c) 58 hombres adultos y aparentemente sanos, nativos de, o residentes en Morococha (14.890 pies de altura) por más de un año; todos realizaban trabajos de superficie. Su edad media era de 26.4 años, con variaciones extremas entre 18 y 44 años;

d) 6 sujetos nativos aparentemente sanos fueron estudiados en Morococha y luego trasladados a Lima, donde a 3 se les estudió a las 20 horas de llegados, a 1 a las 48 horas, a otro durante 3 días y finalmente al último durante 4 días;

e) 8 sujetos aparentemente sanos fueron estudiados en Lima y luego llevados a Morococha, donde a 4 se les estudió inmediatamente después de su llegada y a los 4 restantes por un período de 7 días; y

f) 144 enfermas, en quienes por la indole misma de su proceso cabía esperar que hubiera alteraciones en su bilirrubinemia. Una descripción en detalle se hará más adelante.

METODOS

En los individuos aparentemente sanos (hombres y mujeres) las muestras de sangre se tomaron en la mañana, antes del desayuno. La técnica empleada fué la siguiente: se obtenía 15 cc. de sangre por punción de una vena de la flexura del codo, cuidando de desatar la ligadura unos 30 segundos antes de comenzar la extracción, para evitar la estasia sanguínea. 5 cc. de sangre se colocaban en una botellita de boca ancha que contenía exactamente 10 mgrs. de oxalato de potasio en polvo que servía como

anticoagulante; en seguida se depositaba una pequeña gota de sangre en una lámina, haciéndose la extensión de ella en la forma como lo indica SCHILLING;⁶ el resto se vertía en un tubo, la que posteriormente se centrifugaba por 15 a 20 minutos para obtener suero. En la sangre oxalata se practicaron las siguientes determinaciones:

Numeración de hematíes y leucocitos; utilizándose pipetas y hemocitómetro certificados por el Standard Bureau de EE. UU.

Hemoglobina: se usó el método fotoeléctrico de EVELYN.⁷

Hematocrito y velocidad de sedimentación: ambas determinaciones fueron practicadas en un tubo de WINTROBE.⁸ La lectura del hematocrito se hizo después de centrifugarlo por 30 minutos a 3.000 revoluciones por minuto. El resultado se multiplicaba por el factor de corrección 1.09. Con las cifras correspondientes al hematocrito, hemoglobina y número de hematíes se calculó, para cada caso, las características morfológicas del hematíe, de acuerdo con las fórmulas propuestas por WINTROBE.⁹

Reticulocitos: fué usado el método "húmedo" empleando como colorante el azul de cresil brillante.

Hemograma: fué practicado en láminas coloreadas con Wright y en la forma que lo indica SCHILLING;⁶ siempre se contaron 100 elementos.

En el suero se determinó la bilirrubina por el método de MALLOY y EVELYN,⁴ usando siempre 2 cc. de suero. La lectura de la bilirrubina directa y de la total se hicieron en el Colorímetro Fotoeléctrico de EVELYN, a los 30 minutos. La diferencia entre la bilirrubina total y la directa se consideró como bilirrubina indirecta.

Van den Bergh cualitativo: se utilizó la técnica descrita por WATSON,¹⁰ anotándose las reacciones "directa", "indirecta", "bifásica rápida" y "bifásica retardada".

Prueba de excreción de bilirrubina: se practicó en 11 sujetos, de acuerdo con la técnica de EILBOTT¹¹ y von BERGMANN,¹² inyectándose 50 mgrs. de bilirrubina. La bilirrubinemia se determinó antes de inyectar la bilirrubina, 5 minutos y 3 horas después. Para esta técnica es normal una retención hasta de 15%.

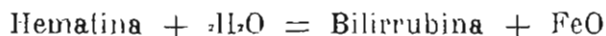
En 18 de los sujetos aparentemente sanos, estudiados en Lima, que presentaron valores de bilirrubina por encima de 0.90 mgrs. % se determinó la resistencia globular a las soluciones hipotónicas de cloruro de sodio (Método de DALAND y WORTHLEY¹³);

en el sujeto que presentó la bilirrubinemia más elevada de nuestra serie se determinó el volumen total de sangre (Método de GIBSON y EVANS,¹⁴ haciendo uso de la microcélula de absorción descrita por EVELYN y GIBSON¹⁵); la excreción de urobilinógeno fecal y urinario (Método de WATSON¹⁶); se determinó asimismo en algunos de sus familiares la bilirrubinemia, reticulocitos, resistencia globular, hemograma, velocidad de sedimentación y las constantes hematológicas de WINTROBE.

En los casos patológicos la sangre se obtuvo en la mayoría 2 o 3 horas después de ingerido el desayuno (una taza de té o leche y un pan). La bilirrubina se determinó en la forma ya descrita. En los pacientes con anemia hemolítica se hizo además un estudio hematológico.

Antes de exponer los resultados obtenidos y su discusión, haré un breve resumen de nuestros conocimientos sobre el metabolismo de la bilirrubina.

Origen de la bilirrubina.—BROWN, MC. MASTER y ROUS¹⁷ concluyeron de sus notables trabajos que la hemoglobina procedente de la destrucción de los glóbulos rojos es la única fuente de producción de la bilirrubina. RICH¹⁸ estudiando, *in vitro*, cultivos de células con poder fagocitario y hematíes pudo ver la formación de cristales de bilirrubina en el interior del protoplasma de las células que habían fagocitado y destruido hematíes, presentando así una prueba concluyente sobre esta cuestión. WHIPPLE¹⁹ ha demostrado, asimismo, que la miohemoglobina puede ser otra fuente de origen para este pigmento. La serie de procesos químicos que se efectúan para transformar el núcleo "hem" de la hemoglobina en bilirrubina que es un compuesto tetrapirrólico sin hierro no están bien conocidos. Al parecer todos estos procesos son de orden hidrolítico. KUSTER los esquematiza en la siguiente fórmula:



A partir de la bilirrubina y por un proceso de reducción se origina en el intestino el urobilinógeno; la oxidación de este compuesto da lugar a la urobilina.

Lugar de formación de la bilirrubina.—El primero en sugerir que la bilirrubina puede tener un origen extrahepático fué

MORGAGNI.²⁰ VIRCHOW²¹ en 1847, observando la gran semejanza entre la hematoidina, compuesto que descubrió en los viejos extravasados sanguíneos, y la bilirrubina, sugirió una hipótesis semejante.

MINKOWSKI y NAUNYN²¹ en sus célebres experimentos sobre gansos hepatectomizados a los que producían hemólisis intravascular por el arseniuro de hidrógeno concluyeron que el único lugar de formación de la bilirrubina era la célula parenquimatosa del hígado. Mc. NEE²² que años más tarde repitió y confirmó estos experimentos los explicó de otra manera considerando que la falta de ictericia se debe no a la pérdida de las células epiteliales hepáticas, sino a la extirpación de las células de Kupfer, que en los pájaros constituye la casi totalidad del sistema retículo endotelial.

MANN, BOLLMAN y MAGATH²³ demostraron con evidencia el origen extrahepático de la bilirrubina al constatar en sus perros hepatectomizados que la bilirrubina aparece en el suero de estos animales, que normalmente casi no la contienen, a las 3 ó 6 horas después de practicada la hepatectomía, continuando su incremento hasta la muerte del animal. En 1938 STEPHEN MADDOCK y ANDREA SVEDBERG²⁴ han llegado a iguales conclusiones en monos hepatectomizados.

MANN, SHEARD y BOLLMAN²⁵ intentaron determinar los órganos que producen bilirrubina, y entre estos el que asume principal papel. Inyectando hemoglobina en diferentes órganos perfundidos del perro, encontraron que el bazo produce más bilirrubina que el hígado y que en ausencia de estos dos órganos la bilirrubina continúa formándose con un ritmo normal lo que los indujo a concluir que el sistema retículo endotelial de la médula ósea puede asumir toda la función formadora de este pigmento.

Desde los célebres trabajos de RICH²⁶ sobre cultivos de tejidos se sabe que las células del tejido mesodérmico son las únicas capaces de formar bilirrubina. WHIPPLE y colaboradores²⁷ han demostrado la capacidad formadora de bilirrubina para las células de las serosas peritoneal y pleural. LEPHENE²¹ indica que después de bloquear el sistema retículo endotelial con inyecciones de colargol disminuye la producción de bilirrubina, sugiriendo que este sistema es el único encargado de tal función.

De acuerdo con SOFFER²⁸ todo acúmulo de bilirrubina en la sangre puede considerarse como la expresión de una sobreactivi-

dad del sistema retículo endotelial, tal como ocurre en las ictericias hemolíticas, a una disminución en el poder excretor de la célula hepática, o a la obstrucción de las vías biliares. Si se aceptan las sugerencias de RICH²⁹ de que en las ictericias por hemólisis siempre hay asociado un factor de insuficiencia hepática, se vuelve al aforismo de MINKOWSKY y NAUNYN de que no hay ictericia sin hígado, pero en el sentido de considerar a esta glándula como solamente excretora y nó productora.

RICH²⁹ indica también la posibilidad de que se pueda producir hiperbilirrubinemia por un aumento en el umbral de la célula hepática para excretar bilirrubina.

La reacción de Van Den Bergh.--VAN DEN BERGH y MULLER²¹ descubrieron que al agregar el diazo reactivo de EHRLICH a sueros de enfermos con ictericias de tipo obstructivo se desarrollaba rápidamente un color violeta característico; mientras que para que se desarrolle este color en los sueros de enfermos con ictericia hemolítica era necesario agregarles alcohol. Llaman bilirrubina directa a la que reacciona como en el primer caso, e indirecta a la que sólo reacciona cuando se le adiciona alcohol. Asignan a este especial comportamiento de la bilirrubina un gran valor para diferenciar las ictericias obstructivas o hepatocelulares de las ictericias dinámicas o hemolíticas. Posteriormente FEIGL y QUARNER³⁰ han descrito la reacción bifásica retardada y la bifásica rápida, que tienen valor pronóstico²¹ y diagnóstico²⁸.

Para explicar el comportamiento de la bilirrubina frente al diazo reactivo de EHRLICH se han emitido numerosas teorías. La más aceptada es la del investigador peruano E. GUZMÁN BARRÓN²¹ quien indica que la bilirrubina formada por el sistema retículo endotelial se halla adsorbida a una proteína, probablemente a las globulinas. Esta adsorción evitaría la excreción del pigmento por el riñón, evitaría asimismo su reacción inmediata con el diazo reactivo de EHRLICH, que son las principales propiedades y características de la bilirrubina indirecta. La reacción directa se produce cuando se vierten a la sangre sustancias que bajan la tensión superficial, las cuales por su gran poder de adsorción dificultan o impiden la adsorción de la bilirrubina por las proteínas séricas, quedando libre el pigmento y apto para reaccionar directamente con el diazoreactivo. In vitro ha producido este efecto por la adición a sueros puros o a sueros, a los que previa-

mente les agregaba bilirrubina (y que dan también la reacción indirecta) de sustancias como las sales biliares, oleato de sodio, colesterol, pequeñas cantidades de alcohol o por calentamiento (incubación a 37°C por algunas horas).

Haciendo lecturas en el Colorímetro Fotoeléctrico de EVELYN a los 60 segundos de agregar el diazo reactivo de EHRLICH a sueros diluïdos con agua, en la proporción que indica la técnica de MALLOY y EVELYN⁴ he encontrado que las cantidades de bilirrubina directa que reaccionan en ese tiempo son diferentes según el tipo de reacción de VAN DEN BERGH cualitativo, como se vé en la Tabla N° 1:

TABLA N° 1

N° de determinaciones	R. de Van den Bergh	Bilirrubina directa Lectura a los 60" Variación extrema	Bilirrubina total Lectura a los 30" Variación extrema
50	indirecta	0.00—0.15 mgrs. %	0.70—16.0 mgrs. %
16	bifásica retardada	0.15—0.88 „	0.63— 3.27 „
20	bifásica rápida	1.01—1.68 „	2.60— 5.06 „
20	directa	2.01—6.98 „	2.61—17.18 „

Estas experiencias, sobre las que no concluyó por ser pequeño su número, sugieren que el tipo de VAN DEN BERGH cualitativo depende de la cantidad de bilirrubina directa que reacciona con el diazo reactivo de EHRLICH a los 60 segundos, y a lo que WATSON³¹ denomina lectura de la "directa rápida"; ponen asimismo de manifiesto que en la gran mayoría de los sueros, incluso los que dan reacción indirecta, existen pequeñas cantidades de bilirrubina directa; y que lo que sólo varía en cada caso es la proporción que existe entre la bilirrubina directa y la indirecta. La lectura de la bilirrubina directa a los 60 segundos, cuando se conozca mejor, puede aportar a la clínica datos de utilidad.

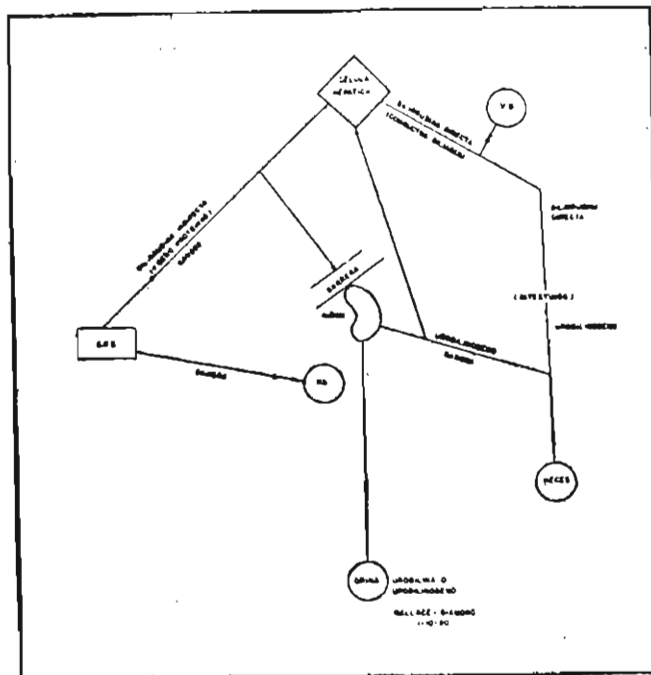
Haciendo lecturas a los 30 minutos, como lo indica la técnica de MALLOY y EVELYN, se vé que en todos los sueros aumenta la cantidad de bilirrubina que reacciona en forma directa. Este aumento continúa para los sueros que dan reacción bifásica o indirecta hasta los 120 minutos, tiempo al cabo del cual se estabilizan⁴. En cada caso debe de indicarse, de acuerdo con la técnica que se emplee, el tiempo al término del cual se realiza la lectura de la directa, ya que no existe uniformidad al respecto;

y así, mientras WATSON³¹ hace la lectura a los 15 minutos, MALLOY y EVELYN⁴, como se ha dicho, la hacen a los 30.

El significado y la importancia que VARELA FUENTES³² asigna a la determinación de la bilirrubina indirecta, no puede generalizarse a la bilirrubina indirecta que se determina con la técnica de MALLOY y EVELYN, ya que los métodos empleados son diferentes; e igualmente diferentes sus resultados en cada caso, como se ve en los siguientes ejemplos:

	Técnica de Varela Fuentes (bilirrubina indirecta)	Técnica de Malloy y Evelyn (bilirrubina indirecta)
Ictericia catarral	1.05 mgrs. %	1.76 mgrs. %
Cáncer de la cabeza del páncreas	0.94 „	7.47 „
Hepatitis (melitococia)	0.45 „	1.10 „
Cirrosis colostática	0.46 „	3.84 „

El destino que sigue la bilirrubina, desde su formación por el sistema reticulo endotelial, hasta su excreción por las heces en forma de urobilinógeno o urobilina, se resume muy bien en la Gráfica N° 1, tomada del trabajo de DAMESHEK y SINGER³³.



Gráfica N° 1

CAPITULO PRIMERO

LA BILIRRUBINEMIA EN SUJETOS SANOS

Hemos examinado en total, en Lima, 212 adultos en estado aparente de salud: 170 hombres y 42 mujeres. Otros exámenes hematológicos (hemoglobina, leucocitos, velocidad de sedimentación, hemograma), que, en cada caso, se practicaron no revelaron ninguna anormalidad; clínicamente tampoco la había. A 11 sujetos que presentaron los valores más altos de bilirrubina, se les hizo la prueba de excreción de bilirrubina, para juzgar de su normalidad en el sentido de la función hepática. Los resultados fueron uniformemente positivos en todos (hecho que nos permitió descartarlos de nuestra serie de valores normales, que queda reducida así a 201 sujetos: 159 hombres y 42 mujeres.

Los resultados obtenidos en el grupo de hombres son los siguientes:

Bilirrubina total.—El valor medio es de 0.69 ± 0.01 mgrs.%, con una Desviación Standard de 0.25 mgrs., lo que indica, desde un punto de vista estadístico, que la mayoría de valores fluctúan entre 0.26 y 1.19 mgrs. %.

Bilirrubina directa.—La media es de 0.35 ± 0.007 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.13 mgrs., señalando que la mayoría de los valores se encuentran entre 0.09 y 0.61 mgrs. %.

Bilirrubina indirecta.—La media es de 0.34 ± 0.008 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.16 ± 0.006 mgrs., fijando así la mayoría de los valores entre 0.02 y 0.66 mgrs. %.

Todos estos resultados se sumarizan en la Tabla N° 2. La frecuencia de distribución de la bilirrubina total se representa en la Gráfica N° 2.

En este grupo 87 sujetos, o sea el 54.7 % tienen una bilirrubina directa mayor que la indirecta; 66 sujetos, o sea el 41.5 % tienen, al contrario, una bilirrubina indirecta mayor que la directa; y por último 6, o sea el 3.8 %, tienen una cifra igual en ambas bilirrubinas.

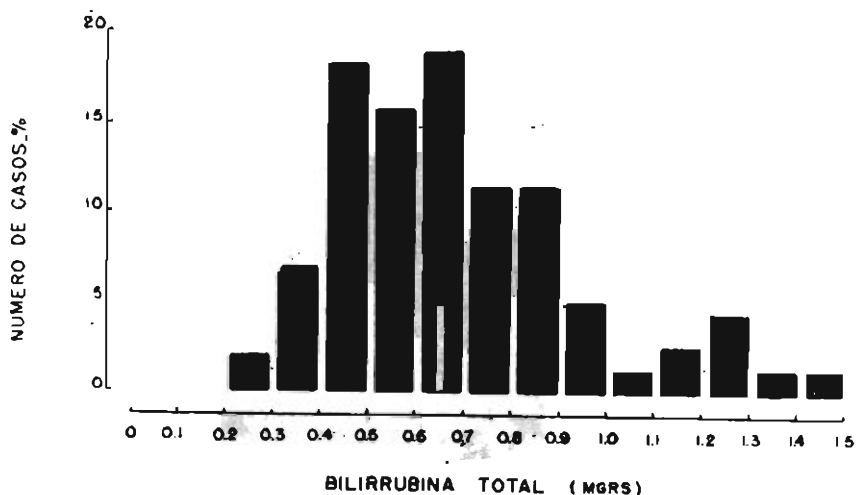
TABLA N° 2

Valores de Bilirrubina obtenido en 159 hombres sanos

	<i>Media ± E.P</i>	<i>Desviación Standar ± E. P.</i>	<i>Coefficiente de Variación %</i>	<i>Variaciones</i>
Bilirrubina total .. (mgrs. %)	0.69 ± 0.01	0.25 ± 0.01	36.2	0.26 — 1.44
Bilirrubina directa. (mgrs. %)	0.35 ± 0.007	0.13 ± 0.005	37.1	0.13 — 0.79
Bilirrubina indirecta (mgrs. %)	0.34 ± 0.008	0.16 ± 0.006	45.7	0.04 — 0.94

Los resultados obtenidos en el grupo de mujeres son los siguientes:

Bilirrubina total.—El valor medio es de 0.64 ± 0.02 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.23 mgrs., lo que indica que la mayoría de los valores fluctúan entre 0.18 y 1.10 mgrs. %.



Gráfica N° 2. Frecuencia de distribución de la bilirrubina total en 159 hombres sanos.

Bilirrubina directa.—La media es de 0.30 ± 0.009 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.09 mgrs., indicando así que la mayoría de los valores se encuentran entre 0.12 y 0.48 mgrs. %.

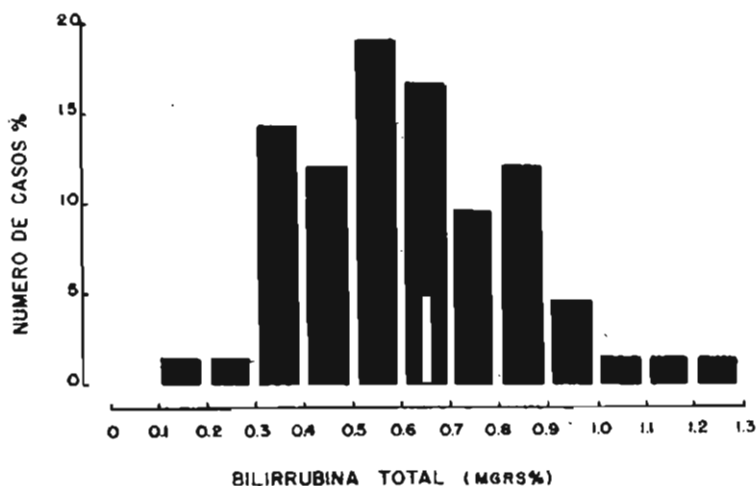
Bilirrubina indirecta.—La media es de 0.34 ± 0.01 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.16 mgrs., fijando así la variación de la mayoría de los valores entre 0.02 y 0.66 mgrs. %.

Todos estos resultados se sumarizan en la Tabla N° 3. La frecuencia de distribución de la bilirrubina total se representa en la Gráfica N° 3.

TABLA N° 3

Valores de Bilirrubina obtenidos en 42 mujeres sanas

	Media \pm E.P.	Desviación Standard \pm E. P.	Coejiciente de Variación %	Variaciones
Bilirrubina total .. (mgrs. %)	0.64 ± 0.02	0.23 ± 0.016	35.9	0.19 — 1.26
Bilirrubina directa. (mgrs. %)	0.30 ± 0.009	0.09 ± 0.007	30.0	0.13 — 0.51
Bilirrubina indirecta (mgrs. %)	0.34 ± 0.01	0.16 ± 0.01	47.1	0.03 — 0.81



Gráfica N° 3. Frecuencia de distribución de la bilirrubina total en 42 mujeres sanas.

En este grupo 18 sujetos, o sea un 42.9 % tienen valores de bilirrubina directa, mayores que los de la indirecta; 21, o sea el 50 % tienen, al contrario, cifras mayores de indirecta; y tres, o sea un 7.1 % presentan valores iguales en ambas bilirrubinas.

Discusión.—Los resultados obtenidos tanto en hombres como en mujeres, como se ve (Tablas 2 y 3), son a corta diferencia iguales, en lo que se refiere a las cifras medias de bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta. El coeficiente de variación de las diferentes formas de bilirrubina, es prácticamente igual para ambos grupos.

En lo que sí existe alguna diferencia es en lo que respecta a la frecuencia de distribución de la bilirrubina total. En las mujeres hay una tendencia a la agrupación de un mayor número en los valores bajos. Este mismo hecho se observa en los resultados que obtuvieron VAUGHAN y HALESWOOD³⁴, aunque ellos no hacen hincapié sobre el particular. A pesar de que el número de mujeres que hemos examinado no es lo suficientemente numeroso como para establecer conclusiones, nos parece que en los hombres hay una definida tendencia a tener valores más altos de bilirrubina. SCHIFF³⁵ indica que la bilirrubina es mayor en los hombres que en las mujeres, hecho que no ha comprobado E. GUZMÁN BARRÓN²¹.

La relación que, en cada caso, existe entre la bilirrubina directa y la indirecta, se caracteriza en nuestra serie, por su variabilidad, no pudiendo por tanto deducir ningún resultado útil de ella. En este sentido hemos fallado en ratificar los trabajos de CANTAROW³⁶, quien señala para los sujetos sanos valores, cada vez más altos de bilirrubina indirecta, a medida que también son más altos los de bilirrubina total. MALLOY y EVELYN⁴ indican por su parte, que en condiciones de normalidad no tiene ninguna significación la relación entre la bilirrubina directa y la indirecta.

Desde las primeras observaciones de GILBERT³⁷, confirmadas posteriormente por otros investigadores, se señala que en el curso del día existen variaciones en la bilirrubinemia, obteniéndose los valores más altos en la mañana, antes del desayuno, y los más bajos 3 a 6 horas después de las comidas. A. JONES³⁸ por el contrario halla que los valores máximos de la bilirrubinemia se observan al mediodía y a medianoche, mientras que los valores mínimos se encuentran a las 8 a. m. y a las 8 p. m. VAUGHAN y

HALESWOOD³⁴ no encuentran diferencia en las cifras de bilirrubina obtenidas antes y una hora después del desayuno. Nosotros hemos determinado la bilirrubinemia en condiciones de ayuno, tan solo por razones de orden técnico, ya que la lipemia dificulta la lectura colorimétrica.

Con la técnica propuesta por VAN DEN BERGH, no era posible poner de manifiesto en los sueros normales y en algunos patológicos (ictericias por hemólisis) la existencia de bilirrubina directa, habiéndose hecho clásica esta característica hematológica. Por el contrario, con el método de MALLOY y EVELYN⁴ siempre se encuentran pequeñas cantidades de bilirrubina en la mayoría de tales sueros. Esta discrepancia se debe tan sólo a la sensibilidad de las técnicas empleadas; sin embargo hay que tener presente que en la reacción de VAN DEN BERGH cualitativa se reporta como negativa la reacción directa cuando el color violeta rojizo no aparece pasados los primeros 60 segundos¹⁰, mientras que con la técnica de MALLOY la lectura de la directa se hace a los 30 minutos. Efectuando, no obstante, lecturas a los 60 segundos, como ya se indicó, se ponen de manifiesto en la mayoría de los sueros normales y en la totalidad de los patológicos pequeñas cantidades de bilirrubina directa.

Los valores de bilirrubina total que se consignan en la literatura se suman en la Tabla N° 4.

Un estudio comparativo lo haremos, de preferencia, con los autores que, como nosotros, han empleado técnicas aplicadas al colorímetro fotoeléctrico. Se observa que en las series de CANTAROW³⁶ y de KORNBERG³⁹ el 100 % de sus casos tienen valores por debajo o en 0.90 mgrs. %. En la de J. C. ABELS y colaboradores⁴⁰, si se exceptúa un caso que tiene 1.70 mgrs. %, se tiene un porcentaje igual. En la de J. M. VAUGHAN y HALESWOOD³⁴ que comprende a 50 hombres y 50 mujeres,, el 93 % de sus valores caen por debajo de 0.8 mgrs. %. El 7 % restante comprende casos hasta de 1.7 mgrs. %. En nuestra serie, como en las anteriormente citadas, también existe un elevado porcentaje (85.1 %) que tienen valores en o por debajo de 0.90 mgrs. %.

La frecuencia con que se constatan valores que no exceden esta cifra nos hace sugerir que se le considere como el límite máximo normal de la bilirrubinemia. Con los sujetos que presentan valores superiores, y que por otra parte se sabe que son relativamente numerosos en todos los países donde se han hecho

TABLA N° 4

Valores normales de Bilirrubina total dados por otros autores

AUTOR	Bilirrubina mg. % plasma o suero	Número de sujetos
Gilbert y Hescher (1905) (2)	0.25 — 0.35	18
Van den Bergh (1921) (89)	0.08 — 0.24	—
Haselhorst (1921) (89)	0.5	120
Hetenyi (1922) (89)	1.21 — 2.00	85
Greene, Snell y Walters (1925) (89)	0.5 — 2.00	—
Forster y Forstner (1925) (89)	0.2 — 1.00	68
Sivo (1927) (89)	0.8 — 1.1	—
Perkin (1927) (54)	0.5 — 3.5	50
E. Guzmán Barrón (1931) (21)	0.5	—
Elton, 1935) (41)	0.0 — 0.25	—
Tecón (1936) (89)	0.0 — 0.5	—
Hurtado Merino y Pons (1936) (90)	0.15 — 1.40	91
	Media: 0.79	
Vaughan y Haleswood (1938) (34)	0.2 — 1.7	100
Germanov y Krylova (1939) (91)	0.25 — 0.45	98
López G. y Zelasco (1941) (92)	0.4 — 1.2	14
	Media: 0.78	
A. Cantarow y colaboradores (1942) (36) ..	0.1 — 0.8	35
J. C. Abels y colaboradores (1942) (40)	0.45 — 1.70	25
Kornberg (1942) (39)	0.11 — 0.90	29
	Media: 0.398	

estudios de esta naturaleza (KORNBERG³⁹, ELTON⁴¹), se debe formar un grupo aparte, como implícitamente ya se ha hecho por otros autores. En este grupo incluimos los 11 sujetos que descartamos de nuestra serie, así como a los 30 restantes de dicha serie que tienen cifras por encima de 0.90 mgrs. %. Los valores hematológicos correspondientes a este grupo se ven en la Tabla N° 5.

En efecto, todos los investigadores al describir estos sujetos, construyendo con ellos cuadros especiales, coinciden en indicar que son individuos en aparente buen estado de salud, cuyo examen clínico si se exceptúa un tinte subictérico o icterico de las conjuntivas en algunos, es absolutamente negativo. Como única anormalidad hematológica señalan valores altos de bilirrubina con Van den Bergh indirecto. En lo que respecta a la función hepática, en todos los casos donde se ha estudiado, incluso los

nuestros, la única anomalía que se constata es una prueba de excreción de bilirrubina insuficiente. La hiperbilirrubinemia en estos sujetos es algunas veces intermitente (42); en ocasiones, cuando existía tinte icterico fué notado desde el nacimiento o la infancia (42,33). Parece afectar de preferencia a sujetos jóvenes, sin preferencia por el sexo (42), habiéndose observado sin embargo en sujetos maduros (33,43). La intensidad de la hiperbilirrubinemia en la mayoría de los casos es moderada. Algunos valores altos han sido señalados por DAMESHEK y SINGER³³ en dos de sus casos y por J. J. CURRY⁴³ en uno. En nuestra serie hay un sujeto con 2.47 mgrs. %. Los síntomas subjetivos que a veces aquejan estos sujetos (astenia, fatiga) y que coincidirían con la intensificación de la bilirrubinemia⁴², son interpretados por DAMESHEK³³ como de origen neurasténico. La mayoría de autores indican que la hiperbilirrubinemia es de orden familiar; sin embargo en algunos casos no se descubre este carácter (34,42). En el único sujeto en que investigamos su medio familiar, constatamos hiperbilirrubinemia en 3 de los hermanos (ver Tabla N° 6).

La interpretación y el nombre de esta condición han variado también de acuerdo con la opinión de cada autor. GILBERT⁴⁴, su creador, formó con ellos el grupo de la "Colemia simple familiar", indicando que era un estado de transición entre lo normal y lo patológico, y que podía considerársele más que como una enfermedad "como un modo de ser o como un temperamento". VAN DEN BERGH⁴⁵ en 1918, con casos semejantes, describió la "Hiperbilirrubinemia Fisiológica", opinando que son casos de transición entre lo normal y la Ictericia hemolítica familiar. EPPINGER⁴⁶, los enlaza también con dicha enfermedad. MEULENGRACHT⁴² en 1939, bajo el nombre de "Subictericia crónica intermitente juvenil" describe sujetos de este tipo y a quienes considera afectados de hepatitis crónica. KRARAUPE y ROHOLM⁴⁷ han publicado 5 casos análogos a los que practicaron una biopsia del hígado con trocar. En 3 el cuadro histológico era normal, en los otros 2 había una moderada degeneración grasa de las células hepáticas, pero en ninguno existían indicios de proceso inflamatorio. Creer que el estado descrito por MEULENGRACHT, se debe tan sólo a un menoscabo en la función hepática y no a una hepatitis. ROZENDAL, COMFORT y SNELL⁴⁸ y COMFORT⁴⁹ que también han estudiado individuos que como única anomalía tienen hiperbilirrubine-

Valores hematológicos correspondientes a los sujetos aparentemente sanos que presentaron cifras de Bilirrubina total por encima de 0.90 mgrs. %

Sujeto	Bilirrubina total mgrs. %	Hemates millones por m3.	Hemoglobina grs. %	Hematocrito %	Volumen globular u3	Hb. globular	Concentración Hb globular %	Retículo-icitos %	Resistencia globular	Leucocitos	V. de 3.	Hemograma	Van den Beigh	Prueba de elevación de bilirrubina - % de retención
1	0.97	5.66	17.50	50.1	88.5	30.9	34.9	0.2	6.800	1 mm.	Normal	Indirecto	82.5
2	1.88	4.89	15.80	45.2	92.4	28	34.9	0.8	7.940	18 "	Normal	"
3	1.11	5.28	17.00	46.7	88.4	32.2	36.4	0.2	6.120	1 "	Normal	"
4	1.26	4.67	15.35	43.5	97.4	32.9	33.8	0.2	5.900	8 "	Normal	"
5	0.96	5.00	16.60	49.0	98.0	33.2	33.9	0.6	6.000	1 "	Normal	"
6	1.36	5.68	18.30	51.7	91.0	32.2	35.4	0.8	7.000	1 "	Normal	"
7	1.44	5.29	17.10	46.4	87.7	32.3	36.8	0.6	7.320	2 "	Normal	"
8	0.97	5.32	16.00	48.3	85.1	30.1	35.4	0.2	5.200	3 "	Normal	"
9	1.20	5.33	17.50	48.5	91.0	32.8	36.0	0.2	5.920	2 "	Normal	"
10	1.79	4.82	15.80	45.7	94.8	32.8	34.6	0.4	6.300	4 "	Normal	"
11	0.95	4.60	16.00	45.2	98.2	34.8	35.4	0.2	6.400	3 "	Normal	"
12	1.03	4.86	16.40	47.0	89.1	33.7	34.8	0.4	5.400	1 "	"
13	1.20	5.06	14.80	45.1	96.7	29.2	32.8	0.0	5.400	4 "	"
14	1.22	5.27	17.05	45.5	86.3	32.3	37.4	0.4	5.240	2 "	"
15	0.97	4.51	15.80	43.9	97.3	35.0	36.0	0.8	4.600	3 "	"	84.5
16	1.24	5.19	16.00	45.7	88.0	30.8	35.0	0.2	7.120	2 "	"
17	1.26	5.16	15.65	47.1	91.3	30.3	33.2	0.0	6.080	4 "	"
18	1.20	5.41	15.45	46.3	85.6	28.5	33.3	0.0	6.520	7 "	"
19	1.12	4.46	15.00	42.3	94.8	33.6	35.4	0.2	7.240	7 "	"
20	0.97	4.78	15.40	44.4	92.9	32.2	34.7	0.6	4.960	6 "	"
21	1.13	5.30	16.40	46.4	87.5	30.9	34.8	0.4	5.000	2 "	"
22	0.99	4.33	14.70	42.6	98.4	33.9	34.5	0.2	0.42-0.34	8.720	17 "	Normal	"
23	1.26	4.80	14.60	41.4	86.2	30.4	35.3	0.2	0.44-0.34	8.400	11 "	Normal	"
24	1.13	5.36	17.10	45.4	84.7	31.9	37.7	0.2	0.44-0.30	6.700	10 "	Normal	"
25	0.97	5.23	16.10	45.3	86.6	30.8	35.6	0.8	0.46-0.32	4.600	4 "	Normal	"
26	0.94	4.11	14.90	39.8	96.8	36.2	37.4	0.0	0.44-0.30	8.000	10 "	Normal	"
27	1.90	5.40	16.20	48.2	89.3	30.0	33.6	0.4	0.44-0.30	6.700	2 "	Normal	"	48.5
28	1.97	4.90	15.60	44.8	91.4	31.8	34.8	0.2	0.42-0.32	5.850	1 "	Normal	"	60.2
29	1.94	5.10	16.00	46.2	90.6	31.4	34.7	0.6	0.44-0.30	7.400	3 "	Normal	"	46.4
30	0.92	4.95	15.80	43.4	87.7	31.9	36.4	0.4	6.300	2 "	Normal	"
31	2.42	4.85	15.00	42.1	86.8	30.9	35.6	0.2	0.46-0.32	7.200	1 "	Normal	"	80.2
32	1.46	5.22	16.20	46.8	89.6	31.0	34.6	0.8	0.44-0.30	4.900	2 "	Normal	"	64.2
33	1.32	4.70	15.00	43.5	88.2	31.9	34.5	0.4	0.44-0.28	4.000	5 "	Normal	"	58.3
34	1.32	4.90	15.40	43.2	88.2	31.4	35.6	0.2	0.46-0.32	5.200	2 "	Normal	"	38.2
35	1.69	5.40	17.10	50.0	92.6	31.7	34.2	0.2	0.44-0.30	5.750	0 "	Normal	"	46.4
36	0.92	5.20	15.40	45.2	86.9	29.6	34.1	0.3	0.42-0.32	8.800	1 "	Normal	"
37	1.75	5.63	16.55	51.7	91.8	29.4	32.0	0.2	0.42-0.32	6.600	1 "	Normal	"
38	1.09	5.36	15.00	46.4	86.5	28.0	32.4	0.0	0.42-0.32	5.400	1 "	Normal	"
39	1.11	5.35	16.00	49.8	93.1	29.9	32.7	0.2	0.44-0.32	6.200	1 "	Normal	"
40	1.42	5.41	16.00	48.8	90.2	29.6	32.1	0.4	5.800	1 "	Normal	"
41	2.47	4.80	14.70	43.0	89.6	30.6	34.2	0.2	0.42-0.28	9.500	7 "	Normal	"	66.2

* Los sujetos Nos. 22, 23, 24, 25 y 26 son mujeres.

TABLA N° 6

Valores hematológicos encontrados en 5 familiares del sujeto que en nuestra serie de normales presentó la cifra más alta de Bilirrubina

	<i>S. M.</i> <i>hermano</i>	<i>N. M.</i> <i>hermano</i>	<i>A. M.</i> <i>hermana</i>	<i>L. M.</i> <i>hermana</i>	<i>An. M.</i> <i>madre</i>
Bilirrubina total .. mgs. %	1.56	0.97	0.65	1.20	0.84
Hemáticos (millones por m ³)	5.10	4.94	4.69	4.80	4.74
Hemoglobina grs. %	16.2	13.3	12.9	13.9	7.6
Hematocrito % ...	46.8	38.2	38.8	41.2	28.2
Volumen globular u ³	91.8	77.3	82.5	85.5	60.0
Hb. globular micro- microgramos	31.8	26.9	27.4	28.8	16.2
Concentración Hb globular %	34.7	34.8	33.2	33.9	26.9
Reticulocitos % ..	0.2	0.2	0.4	0.1	2.0
Resistencia globu- lar	38—.30	40—.30	40—.30	46—.30	38—.30
Velocidad de sedi- mentación	1 mm.	20 mm.	8 mm.	—	20 mm.
Hemograma	Normal	Monocitosis	Normal	Normal	Neutrofilia
Van den Bergh ...	Indirecto	Indirecto	Negativo	Indirecto	Indirecto
Leucocitos	7.400	6.600	4.700	4.000	4.550

mia de tipo indirecto la atribuyen a una disfunción parcial del hígado. DAMESIEK y SINGER³³ en 1941 describieron, en igual forma, la "Ictericia familiar no hemolítica". Estos autores al constatar por primera vez, en sus casos, que la excreción de urobilínógeno fecal y urinario están en valores normales o más bien bajos, dan la evidencia de que no existe ningún componente hemolítico. El sujeto de nuestra serie que tenía la cifra más alta de bilirrubina mostraba efectivamente valores normales de urobilínógeno fecal (ver Tabla N° 7). Opinan que se trata de una insuficiencia selectiva de la célula hepática para excretar bilirrubina. J. J. CURRY y colaboradores⁴³ en un caso similar, practicaron una biopsia del hígado, constatando su normalidad. Algunos de los casos que KORNBERG³⁹ describe con el nombre de "Ictericia cró-

TABLA N^o 7

Valores hematológicos encontrados en el sujeto que en nuestra serie de normales presentó la cifra más alta de Bilirrubina

Bilirrubina total mgrs.%	2.47	Volumen total de sangre	6086 cc. p.K. 96.6 cc.
Hematíes (millones por m3)	4.80	Volumen plasmático .	3469 cc.p.K. 55.1 cc.
Hemoglobina grs.%	14.7	Volumen de hematíes	2556 cc.p.K. 40.5 cc.
Hematocrito %	43.0	Hb total	894.6 gr.p.K. 14.2 gs.
Volumen globular u3 ..	89.6	Prueba de excreción de bilirrubina	66.2% de retención
Hb globular micromicrogramos	30.6	Prueba de la tetrabromosulfotaleina	Normal
Concentración Hb globular %	34.2	Urobilinógeno en heces	63.3 mgrs. por día
Reticulocitos	0.2	Urobilinógeno en orina	1.8 mgrs. por día
Resistencia globular ...	42—.28	Reacción de Takata Ara	Normal
Velocidad de Sedimentación	6.8 mm.	Van den Bergh	Indirecto
Leucocitos	9.500		
Hemograma	Normal		

nica no hemolítica”, también pueden incluirse en este grupo. JOHNSON y BOCKUS⁵⁰, en un survey de 3788 determinaciones de bilirrubina indican que existe un grupo de sujetos, a los que han seguido por años, que tienen moderado aumento de la colemia y en los que no existen manifiestas o progresivas afecciones hematológicas o hepáticas; y a los que consideran como casos de “hiperbilirrubinemia idiopática”.

En todas las descripciones citadas se evita emplear las palabras “enfermedad” o “patológico” al referirse a tales casos, empleando tan solo los términos “estado” o “condición”, no prejuzgando así sobre su naturaleza.

MALLOY y LOWENSTEIN⁵¹ finalmente, han descrito en una raza de ratas una condición de hiperbilirrubinemia que presentan una sorprendente semejanza con la de los individuos que hemos estudiado. El examen histológico del hígado de estos animales no revela ninguna anormalidad. Opinan que se debe a una incapa-

cidad de la célula hepática para transformar la bilirrubina indirecta en directa a una velocidad suficiente para su normal excreción.

La importancia de este grupo, y de ahí también la razón de su existencia, radica en la necesidad que hay de diferenciarlo de la ictericia familiar hemolítica, que igualmente presenta hiperbilirrubinemia de tipo indirecto (52). Es claro que en los casos bien desarrollados de esta enfermedad existen otros elementos de juicio (anemia, reticulocitosis, esferocitosis, esplenomegalia, etc.), pero es que en los casos leves o larvados (constitución hemolítica de Gaenslen), y donde pueden faltar o estar atenuados algunos de estos síntomas, lo frecuente y fácil de constatar es la hiperbilirrubinemia de tipo indirecto.

Por otra parte, si se ampliarán los límites de variación de la bilirrubinemia en la forma que sufieren SNELL y MAGATH⁵³, hasta 2 mgrs. %, o como lo indica PERKIN⁵⁴ hasta 3.5 mgrs. %, puede traducirse en detrimento de un dato de valor, ya que en la clínica se observan enfermos con evidente sintomatología, bien del lado de las vías biliares, del hígado o de la sangre (anemias de tipo hemolítico) que presentan cifras de 1, 1.2, 1.4 mgrs. %, cifras éstas que descienden a valores por debajo de 0.90 mgrs. % cuando declinan o cesan los síntomas actuales, permaneciendo así a niveles bajos, mientras tales síntomas se encuentran en estado de latencia o cuando desaparecen totalmente por efecto de la terapia etiológica (caso del paludismo), indicando con ello que tales valores eran altos para dichos sujetos, que por otra parte, cuando se reintegran a la normalidad con casi el 90 % de la totalidad.

También cabe hacer el diagnóstico diferencial de este estado con algunas enfermedades del hígado, especialmente hepatitis discretas. Una cuidadosa anámnesis, referida principalmente a los antecedentes (exposición a sustancias tóxicas, antecedente de ictericia catarral) y un examen clínico bien conducido; así como los datos de Laboratorio pertinentes, permiten hacer el diagnóstico diferencial.

Sugerimos designar a esta condición con el nombre de "Hiperbilirrubinemia no hemolítica", a fin de no prejuzgar sobre su naturaleza: este nombre tiene además la ventaja de indicar sus caracteres más importantes y constantes.

CAPITULO SEGUNDO

LA BILIRRUBINEMIA EN CONDICIONES DE ANOXEMIA

- A) Crónica;
- B) Aguda; y
- C) Suprimida.

Los efectos que produce la anoxemia sobre el organismo se han estudiado desde muy diversos puntos de vista, tanto en condiciones experimentales como en las de la Clínica.

Una revisión de la literatura pertinente nos hace ver, sin embargo, que se ha prestado poca atención a la forma cómo se ha hecho actuar a la anoxemia, en lo que se refiere a su intensidad, duración y continuidad, al hacerse la comparación de los resultados obtenidos y su crítica. Como quiera que este punto reviste excepcional importancia (55) precisaré, en cada caso, las condiciones y el material en que se han efectuado las observaciones, antes de exponer los resultados obtenidos.

En condiciones de anoxemia crónica los 58 sujetos estudiados eran nativos de, o residentes en Morococha (14.890 piés de altura) por más de un año. Este lugar tiene una presión barométrica promedio de 410 mm. de Hg. Los sujetos que en él habitan exhiben una saturación arterial media de 81.4 % con variaciones extremas de 75.2 % a 86.2 % (56). Tienen una cifra promedio de hematíes de 6.66 millones por m^3 ; un valor medio de hemalocritos de 71.1 % (57) y una cantidad media de hemoglobina de 20.8 grs. % (55).

Los resultados obtenidos en este grupo son los siguientes:

Bilirrubina total.—El valor medio fué de 1.45 ± 0.01 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.95 mgrs. Las grandes variaciones individuales que se han observado en estos valores, así como en los de bilirrubina indirecta, hacen que para el número de casos examinados no sean aplicables los datos que ha proporcionado el cálculo de la Desviación Standard.

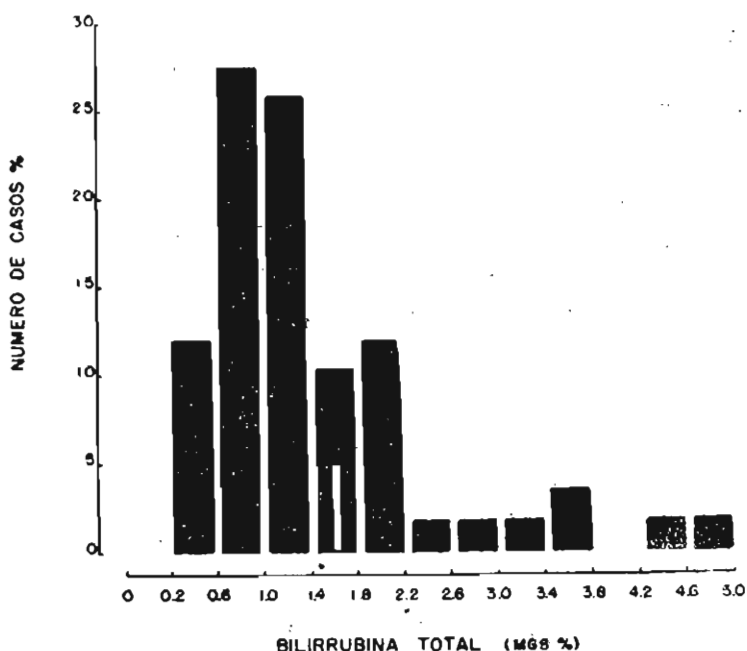
Bilirrubina directa.—La media fué de 0.46 ± 0.01 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.17 mgrs., lo que indica que la mayoría de valores fluctúan entre 0.12 y 0.80 mgrs. %.

Bilirrubina indirecta.—El valor medio fué de 0.99 ± 0.07 mgrs. %, con una Desviación Standard de 0.86 mgrs.

Todos estos datos se suman en la Tabla N° 8.— La frecuencia de la distribución de la bilirrubina total se representa en la Gráfica N° 4.

En este grupo 39 sujetos, o sea el 67.2 % tienen valores de bilirrubina total por encima de 0.90 mgrs. %, que es la cifra máxima que consideramos como normal; y de ellos once, o sea el 19.0 % tienen cifras por encima de 2 mgrs. %, que es la señalada como límite, a partir de la cual la hiperbilirrubinemia se hace perceptible clínicamente, traduciéndose en ictericia.

En lo que se refiere a la relación que, en cada caso, existe entre la bilirrubina indirecta y la directa se observa que en 8 sujetos, o sea el 13.8 % tienen valores de bilirrubina directa mayores que los de la indirecta, mientras que en los 50 restantes, o sea el 86.2 % tienen, al contrario, valores más elevados en la indirecta. En este grupo se observa una tendencia a tener valores más altos de bilirrubina indirecta a medida que también son más altos los de bilirrubina total.



Gráfica N° 4. Muestra la frecuencia de distribución de la bilirrubina total en 58 sujetos estudiados en Morococha.

TABLA N° 8

Valores de Bilirrubina obtenidos en 58 hombres sanos, nativos de y residentes en Morococha, por más de un año

	Media \pm E.P.	Desviación Standar \pm E. P.	Coefficiente de Variación %	Variaciones
Bilirrubina total .. (mgrs. %)	0.45 \pm 0.01	0.95 \pm 0.06	65.5	0.43 — 4.91
Bilirrubina directa. (mgrs. %)	0.46 \pm 0.01	0.17 \pm 0.01	37.7	0.16 — 0.86
Bilirrubina indirecta (mgrs. %)	0.99 \pm 0.07	0.86 \pm 0.05	86.8	0.22 — 4.32

En condiciones de anoxemia aguda y en los 7 primeros días que siguen a su exposición, se estudiaron 8 sujetos, nacidos o residentes en Lima por más de un año que fueron trasladados a Morococha, donde permanecieron, unos tan sólo por 4 horas y otros por 7 días. La ascensión se efectuó en un tiempo de alrededor de 4 horas.

En los 4 sujetos del primer grupo (exposición por 4 horas) se practicó la prueba de sobrecarga de bilirrubina en Morococha; previamente unos días antes se les hizo igual prueba en Lima. Los resultados obtenidos se sumarizan en la Tabla N° 9.

TABLA N° 9

Prueba de excreción de Bilirrubina practicada en 4 sujetos sanos: A) en Lima; y B) 4 horas después de permanecer en Morococha

Resultados obtenidos en Lima

Sujetos	Bilirrubina de base mg. %	Bilirrubina a los 5' mg. %	Bilirrubina a las 3 h. mgs. %	Porcentaje de retención
1	0.56	2.06	0.86	20.0
2	0.78	2.24	1.30	35.6
3	0.68	1.92	0.94	20.0
4	0.68	1.86	0.86	15.2
Resultados obtenidos en Morococha				
1	0.50	2.24	0.90	23.0
2	0.61	2.33	1.13	30.2
3	0.65	1.95	0.83	13.8
4	0.54	2.01	0.79	17.0

Los sujetos 2 y 4 al llegar a Morococha presentaron síntomas de soroche (sensación de mareo, palidez, cefalalgia).

El sujeto 2 que presenta una retención apreciable, meses después se le constató un hígado ligeramente aumentado de tamaño, que no lo presentó cuando lo estudiamos;

En los 4 sujetos del segundo grupo (exposición por 7 días) se hicieron en Morococha determinaciones interdiarias, y a partir de su llegada, de bilirrubina y hemoglobina y diarias de reticulocitos; previamente también se hicieron en Lima iguales determinaciones. Los resultados obtenidos se ven en la Tabla Nº 10.

TABLA Nº 10

Valores de Hemoglobina, Reticulocitos y Bilirrubina encontrados en 4 sujetos expuestos a la acción de la anoxemia (Morococha) por 7 días, previamente se hicieron iguales determinaciones en Lima

Sujetos	Lugar	Fechas	Hemoglobina grs. %	Reticulocitos %	Bilirrubina total mgs. %
1	Lima	Oct. 27	15.35	0.4	0.66
	Morococha	Nov. 2	16.65	0.0	0.57
		" 3	—	0.4	—
		" 4	17.30	1.0	0.68
		" 5	—	0.8	—
		" 6	17.05	1.4	0.77
		" 7	—	2.4	—
		" 8	18.55	2.2	0.72
2	Lima	Oct. 27	15.25	0.4	0.90
	Morococha	Nov. 2	15.80	0.0	0.72
		" 3	—	1.2	—
		" 4	16.65	0.8	0.63
		" 5	—	1.4	—
		" 6	16.85	0.6	0.70
		" 7	—	1.8	—
		" 8	17.30	2.2	0.57
3	Lima	Oct. 27	17.20	0.0	1.03
	Morococha	Nov. 2	18.10	0.2	0.68
		" 3	—	1.2	—
		" 4	19.60	1.8	0.97
		" 5	—	2.6	—
		" 6	18.50	3.6	0.88
		" 7	—	2.6	—
		" 8	19.00	4.0	0.72
4	Lima	Oct. 27	15.85	0.2	1.34
	Morococha	Nov. 2	17.05	0.2	1.52
		" 3	—	0.6	—
		" 4	18.10	2.6	2.56
		" 5	—	2.2	—
		" 6	18.35	2.6	1.90
		" 7	—	2.4	—
		" 8	18.50	2.6	1.90

En condiciones de recuperación de la anoxemia crónica (sujetos nativos recién llegados a nivel del mar), se estudiaron 6 individuos nativos, en Morococha, donde se practicó en 4 sujetos (sujetos 1, 2, 3 y 4) la prueba de excreción de bilirrubina; en los otros 2 (sujetos 5 y 6) solamente se hizo la estimación de la bilirrubina y de hemoglobina. Los 6 fueron trasladados a Lima, donde en los 4 primeros sujetos se hizo nuevamente la prueba de excreción de bilirrubina a las 20 horas (sujetos 1, 2 y 3) y 48 horas (sujeto 4) después de llegados. En los sujetos 5 y 6 se hicieron determinaciones diarias de bilirrubina y hemoglobina, por un período de 4 días en el sujeto 5 y tan sólo por 3 en el sujeto 6. Los resultados obtenidos se sumarizan en la Tabla N° 11.

En esta forma la intensidad de la anoxemia ha sido siempre la misma en todas nuestras investigaciones, lo que ha variado ha sido su duración.

En condiciones de anoxemia crónica, con anterioridad a estas observaciones sólo existen las de HURTADO⁵⁷, quien trabajando en las mismas circunstancias que nosotros (sujetos nativos en en Morococha) encontró, en 8 determinaciones, un valor medio

TABLA N° 11A

Prueba de excreción de Bilirrubina practicada en 4 sujetos sanos: A) en Morococha; y B) 20 horas (Sujs. 1, 2 y 3) y 48 horas (Suj. 4), después de llegados a Lima

Resultados obtenidos en Morococha

<i>Sujetos</i>	<i>Bilirrubina de base mg. %</i>	<i>Bilirrubina a los 5' mgs. %</i>	<i>Bilirrubina a las 3 h. mgs. %</i>	<i>Porcentaje de retención</i>
1	1.13	2.35	1.46	27.0
2	1.52	3.22	2.59	62.9
3	3.00	4.42	3.47	33.0
4	1.67	3.27	3.06	86.9

Resultados obtenidos en Lima

1	1.28	2.37	1.28	0.0
2	2.56	4.10	2.91	22.7
3	3.86	5.98	4.51	30.7
4	4.39	5.65	5.16	61.1

TABLA N° 11B

(Corresponde a los sujetos 5 y 6, recién llegados de la altura y estudiados en Lima por un período de 4 días (Suj. 5) y por 3 días (Suj. 6))

Sujetos	Días de observación	Bilirrubina			Hb (grs. %)
		D	mgs. % I	T	
5	Morococha	0.50	1.27	1.77	25.3
	Lima				
	1	0.48	2.54	3.02	—
	2	0.50	1.85	2.35	23.5
	3	0.55	1.13	1.68	20.1
6	4	0.45	1.05	1.50	20.1
	Morococha	0.61	0.71	1.32	21.8
	Lima				
	1	0.50	1.70	2.20	20.5
	2	0.45	1.35	1.80	19.5
	3	0.48	1.12	1.60	19.5

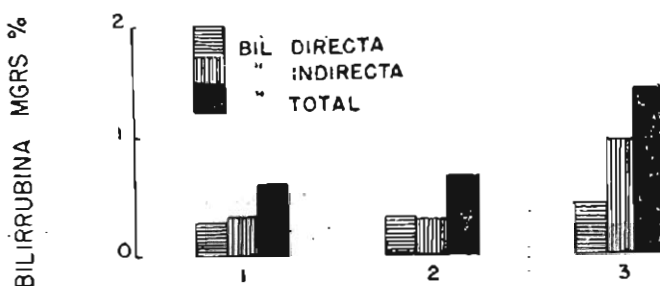
de bilirrubina de 0.7 mgrs. %, con variaciones extremas de 0.2 a 1.1 mgrs. %. Aceptando para la técnica que empleó (la de Van den Bergh) un valor medio de 0.5 mgrs. %, seis de sus sujetos tenían valores más elevados que el promedio normal. La reacción de Van den Bergh de 12 casos que estudio, en 11 fué indirecta positiva y en uno negativa.

En condiciones experimentales, por lo menos de lo que nosotros sabemos, no existe ninguna observación al respecto, que por su modo de operar y material de estudio en que haya sido hecha se pueda comparar con la nuestra.

Los trabajos de MONGE y colaboradores⁵⁸ se refieren más bien a condiciones de anoxemia aguda y a la fase de recuperación, cuando descienden a nivel del mar.

DISCUSION

La bilirrubinemia de la altura, aparte de variaciones individuales considerables, se caracteriza en conjunto por mostrar valores medios que están por encima de los hallados a nivel del mar (Gráfica N° 5).



Gráfica N° 5. 1.—Valores medios de bilirrubina encontrados en 42 mujeres estudiadas en Lima. 2.—Valores medios de bilirrubina encontrados en 159 hombres estudiados en Lima. 3.—Valores medios de bilirrubina encontrados en 58 hombres estudiados en Morococha.

Este incremento se hace a expensas de la bilirrubina indirecta. El Van den Bergh en todos fué de tipo indirecto. Los valores de la bilirrubina directa son más uniformes que los hallados a nivel del mar, siendo sus variaciones extremas y el coeficiente de variación también menores. La media es discretamente más elevada.

Para explicar el mecanismo de su producción hay que tener en cuenta varias posibilidades: 1° que exista un componente hemolítico; 2° que haya una insuficiencia hepática; 3° o que existan ambos factores a la vez.

Factor hemolítico.—La policitemia que se observa en la altura, por todo lo que se sabe de su mecanismo, se debe a un proceso de compensación y adaptación al déficit de oxígeno. Su desarrollo presupone que los órganos hematopoyéticos han trabajado en un óptimo de condiciones. Su mantenimiento se debe fundamentalmente a una hiperactividad de la médula ósea. Los mecanismos que el organismo pueda poner en juego para compensar esa condición de policitemia son poco conocidos. Es probable que como proceso compensatorio se exalte la actividad del sistema retículo endotelial y aumente la velocidad de destrucción de los hematíes.

En condiciones de normalidad, a nivel del mar, se observa que a una mayor o menor masa de hematíes, corresponde igualmente una mayor o menor destrucción, que se traduce asimismo en un aumento o disminución de la cantidad de urobilinógeno

fecal excretado diariamente, en tal forma que siempre hay una estrecha relación entre ellos, que se expresa en el llamado Índice Hemolítico (DAMESHEK⁵⁹). En la altura donde la masa de hematies está muy aumentada tiene que haber también una destrucción proporcional, y en consecuencia una mayor producción de bilirrubina y por ende de urobilinógeno (*). Todo lo que se observa en los sujetos que viven en las grandes alturas: policitemia hipervolémica, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia con Van den Bergh indirecto positivo, así lo hacen suponer.

En Policitemia Vera, donde se observa un cuadro hematológico similar, MINOT⁶⁰, WATSON⁶¹ han constatado un aumento en la excreción de urobilinógeno fecal.

La sobreproducción de bilirrubina que, para HURTADO⁵⁷ es el único mecanismo que explica la hiperbilirrubinemia de la altura, creemos que intervenga en forma secundaria, ya que aún en condiciones donde existe una evidente hiperdestrucción de glóbulos rojos como en la Ictericia hemolítica familiar se discute su importancia, como único factor, en la producción de hiperbilirrubinemia. RICH⁶² y EPPINGER⁶³ incluso llegan a negarlo. En la bartonellosis experimental⁶⁴ y en la hemólisis que se produce

$$\text{mgrs. de urobilinógeno por día} = \text{Hb total} \times \frac{0.46}{100} \times 41.8$$

en perros por la inyección endovenosa de soluciones de ácido acético⁶⁵ no se produce hiperbilirrubinemia.

Factor hepático.—El acúmulo de bilirrubina de tipo indirecto que se observa en la altura, así como los resultados uniformemente positivos de la prueba de sobrecarga de bilirrubina que se obtuvo en 5 sujetos nativos (ver Tabla N° 11A), indican que en anoxemia crónica está disminuído el poder de la célula hepática para excretar bilirrubina.

En condiciones de anoxemia experimental RICH⁶⁶, ha constatado en un grupo de ratas, una disminución en el poder excre-

(*) La excreción de urobilinógeno fecal, que mide la intensidad de la destrucción globular es tanto mayor, cuanto más elevada es la masa sanguínea. Teóricamente se puede predecir la cantidad de urobilinógeno que debe excretarse por las heces conociendo la masa total de hemoglobina, de acuerdo con la fórmula propuesta por WATSON⁷⁷:

tor del hígado para la bilirrubina inyectada endovenosamente. RICH y E. GUZMÁN BARRÓN²¹ han hecho observaciones similares en perros expuestos por dos semanas a una atmósfera equivalente a 16.000 piés de altura (recordamos que Morococha está a 14.890 piés de altura). En efecto nocivo de la anoxemia también se traduce en una disminución en el flujo de bilis y en cambios cualitativos en su composición⁶⁷, que incluso puede llegar a su abolición cuando la acción de la anoxemia es muy intensa⁶⁸. Estos trastornos de función que se observan tienen siempre para RICH (62,66) un substrato anatómico, que estaría dado por una degeneración de las células centrolobulillares⁶⁶. CAMPBELL⁶⁹ en perros intoxicados por el CO, que es una condición de anoxemia, encuentra también alteraciones anatómicas en el hígado y otros órganos dados por congestión venosa, edema y atrofia de algunas células. Es probable que la anoxemia sea capaz también de producir inhibiciones funcionales, que por otra parte se presentan en otras condiciones de experimentación, aunque en forma fugaz, como cuando se liga el colédoco a los perros⁷⁰. La anuria refleja que se produce al ligar un uréter es también un ejemplo de inhibición funcional.

Todas estas experiencias y las constataciones de orden anatómico señaladas en animales, sugieren que la disminución del poder excretor de bilirrubina de la célula hepática sea el exponente de una alteración de dicha célula producida por la anoxemia. La sobreproducción de bilirrubina no haría sino poner aún más de manifiesto esa insuficiencia.

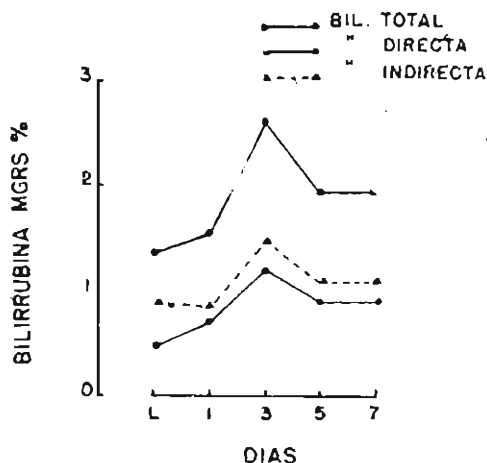
La correlación de grupo que HURTADO y colaboradores⁵⁵ encuentran entre la cantidad de hemoglobina y la intensidad de la bilirrubinemia, sugieren a primera vista, la existencia de un factor hemolítico predominante; sin embargo se observa que la correlación entre la intensidad de la anoxemia y la cantidad de hemoglobina es aún más estrecha⁵⁵, de modo que uno siempre se ve inducido a considerar a la anoxemia como el factor determinante de la hiperbilirrubinemia. En la enfermedad de Monge, donde se ven policitemias intensas, HURTADO⁷¹ encuentra cifras elevadas de bilirrubina (en un caso hasta 8.33 mgrs. %); en estos enfermos el grado de anoxemia es también más marcado.

La policitemia hipervolémica de la altura, como lo indican W. S. TINNEY y colaboradores⁷² para la policitemia vera, puede también dañar el parénquima hepático per se, por la distensión

de la circulación porta y porque el aumento de la viscosidad sanguínea dificulta el flujo de sangre y la nutrición de las células hepáticas.

En anoxemia aguda (exposición por 4 horas) no hay alteración en la prueba de excreción de bilirrubina, siendo sus resultados prácticamente iguales a los obtenidos en Lima, lo que indica que la corta exposición a la anoxemia de ese grado no tiene repercusión sobre el poder excretor de bilirrubina de la célula hepática.

La normalidad de las cifras de bilirrubinemia que presentan 3 de los 4 sujetos expuestos a la acción de la anoxemia por 7 días, indica que el poder excretor de bilirrubina del hígado tampoco es afectado por la anoxemia de ese grado y duración. Los requerimientos a que está sometida la célula hepática en esas condiciones probablemente son mayores que a nivel del mar, ya que habiendo desarrollado todos los sujetos un incremento en sus valores de hemoglobina, es de suponer que también se haya producido una mayor destrucción de hematíes, en forma proporcional. Esto sugiere que posiblemente se ha puesto en juego el poder de reserva del hígado para compensar no sólo esa posible mayor demanda, sino también los efectos nocivos de la anoxemia. La elevación de la bilirrubina en el sujeto 4, (ver Gráfica Nº 6), cuyo hígado está igualmente sometido a

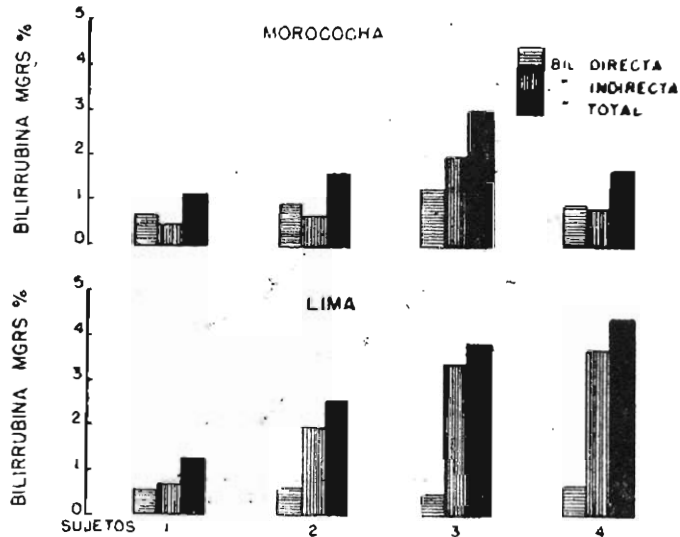


Gráfica Nº 6. Corresponde al sujeto Nº 4 expuesto a la acción de la anoxemia por 7 días. L. indica la determinación hecha en Lima.

los mismos requerimientos que el de los otros, puede indicar que se ha hecho insuficiente. Es interesante anotar que este sujeto, que tenía como única anomalía a nivel del mar una hiperbilirrubinemia de tipo indirecto (1.34 mgrs. %), por lo que se le catalogó como un caso de "hiperbilirrubinemia no hemolítica", sea el único que aumenta su bilirrubina. Esto sugiere que tal vez esos individuos tienen en realidad un hígado potencialmente insuficiente, insuficiencia que se pone de manifiesto al romper la anoxemia el equilibrio inestable en que se encuentran, o simplemente que la insuficiencia selectiva de la célula hepática para excretar bilirrubina³³ de tales sujetos se pone aún más de manifiesto por la mayor oferta de este pigmento, como ocurre cuando se les inyecta endovenosamente bilirrubina.

El conjunto de todas estas experiencias (en anoxemia crónica, aguda y por 7 días) nos muestran a su vez que cuando la intensidad de la anoxemia es constante, la normalidad o la menor o mayor insuficiencia del poder excretor de bilirrubina de la célula hepática, sólo dependen de su duración. Asimismo el hecho de que en nuestra serie un 32.8 % de los sujetos expuestos por años a la acción de la anoxemia, tengan valores normales de bilirrubina, e incluso como MERINO⁷³ ha constatado en dos casos que estudió, con pruebas de sobrecarga de bilirrubina normales, nos indican que los mecanismos compensatorios que desarrolla el organismo para defenderse de la anoxemia pueden ser eficientes aún después de años de exposición a un déficit de oxígeno de esa intensidad.

En los 6 sujetos nativos de Morococha, al ser trasladados a nivel del mar, se observaron una serie de cambios en lo que se refiere a la bilirrubinemia, hemoglobina y la función hepática. Los sujetos 1, 2, 3 y 4 que en Morococha tenían valores de bilirrubina por sobre 1 mgr. % y pruebas de excreción para este pigmento uniformemente retardadas presentaron en Lima cifras aún más elevadas (un aumento promedio de 68.2 %), siendo hecho este incremento a base de la bilirrubina indirecta (ver Gráfica Nº 7). La prueba de excreción de bilirrubina se hizo normal en el sujeto 1, permaneciendo retardada en los otros tres (ver Tabla Nº 11A). En los sujetos 5 y 6 se constató igualmente una elevación de la bilirrubinemia, de tipo indirecto a las 24 horas de llegar a Lima, para después comenzar a descender paulatinamente en los días siguientes y llegando incluso a niveles más bajos

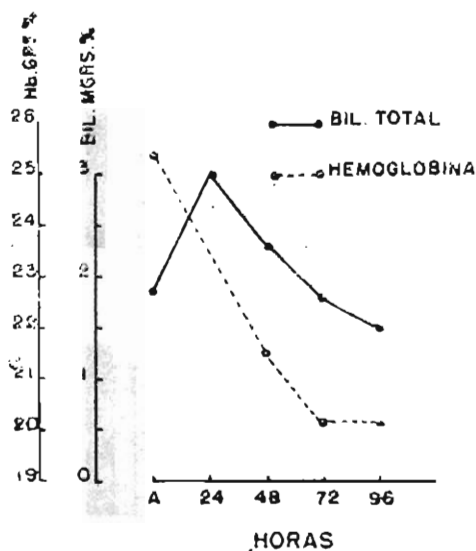


Gráfica N° 7. Valores de bilirrubina encontrados en 4 sujetos nativos estudiados en Morococha (parte superior) y que posteriormente fueron trasladados a Lima, donde se les determinó nuevamente la bilirrubina (parte inferior).

que los que tenía en la altura en el sujeto 5. La hemoglobina en los dos primeros días desciende en una cantidad apreciable y después tiende a estabilizarse (ver Gráfica N° 8). El examen clínico del sujeto 4, demostró tinte subictérico de las conjuntivas.

MONGE y colaboradores⁵⁸ en 1928 observaron un comportamiento similar de la bilirrubinemia en algunos sujetos, cuando descendieron a nivel del mar o a lugares menos elevados, después de haber estado expuestos a la acción de la anoxemia por algunos días en La Oroya (12.228 piés de altura).

Para explicar el mecanismo por el cual se produce esta nueva condición de hiperbilirrubinemia, que es en realidad sobreañadida a la observada en anoxemia crónica, hay que considerar igualmente dos factores: hemolítico y hepático. La coincidencia que se observa en los casos estudiados (sujetos 5 y 6) entre el descenso de la hemoglobina y la elevación de la bilirrubinemia, sugieren un aumento en la velocidad de destrucción de los hematíes, cuyo exceso se hace innecesario para el organismo que pasa de una baja tensión de oxígeno a una normal. La hiperbi-



Gráfica N° 8. Corresponde al sujeto N° 5 trasladado de Morococha a Lima, donde fué estudiado por 4 días. A. indica las determinaciones hechas en Morococha.

lirrubinemia que se observa en los recién nacidos y que tantos puntos de contacto tienen con la de estos recién llegados de la altura, es explicada en forma semejante por algunos investigadores (GORDON y GOTLIEB⁷⁴, WAUGH y colaboradores⁷⁵), lo mismo que la observada al desaparecer la policitemia inducida en animales por la baja presión barométrica⁷⁴. En nuestra investigación los 3 sujetos (sujetos 2, 3 y 4) que desarrollaron una apreciable hiperbilirrubinemia sobre su nivel de base, tuvieron prueba de excreción de bilirrubina insuficiente, mientras que el sujeto 1, que exhibe una bilirrubinemia prácticamente igual a la de la altura, tiene una prueba normal, lo que indica que en algunos casos subsiste la insuficiencia de la célula hepática. La recuperación de esta función se hace seguramente, en la mayoría, en forma paulatina y no bruscamente, o en corto tiempo como se observa en algunos experimentos con anoxemia breve pero intensa⁶⁸. La hemólisis que tiene lugar en los recién llegados de la altura y la insuficiencia de la célula hepática, que se pone aún

más de manifiesto por esa sobreproducción pigmentaria, son los factores que deben intervenir en su producción.

URTEAGA⁶⁵ en 2 casos de Mal de Montaña crónico que estudió al nivel del mar, y en quienes observó hiperbilirrubinemia y prueba de excreción de bilirrubina normales (casos semejantes a nuestro sujeto 1), sugiere para explicar esa hiperbilirrubinemia y generalizando su interpretación para la Ictericia hemolítica familiar, que la excreción de bilirrubina en esos casos se realiza como a través de un umbral elevado, umbral que se elevaría para evitar una excesiva pérdida de pigmentos biliares por el intestino, y que serían necesarios para la hématopóyesis. Esta es sólo una hipótesis a tener en cuenta. Una explicación exacta de tal comportamiento creemos sin embargo que aún no ha sido dada.

La observación de estos casos (sujetos que viven en anoxemia crónica y recién llegados de la altura) nos sugiere compararlos con los recién nacidos, con los que muestran un singular parecido. El feto, como ellos, vive en condiciones de anoxemia crónica⁷⁶ y exhibe también policitemia que desaparece paulatinamente después del nacimiento. Los recién nacidos, como los recién llegados de la altura, igualmente desarrollan hiperbilirrubinemia en los primeros días, coincidiendo con la destrucción del exceso de hematíes que la vida a una tensión normal de oxígeno hace innecesarios. La hiperbilirrubinemia también en ambos decrece en el curso de los días. Los recién llegados de la altura como los recién nacidos, hacen a veces hiperbilirrubinemias tan elevadas (nuestro caso 4) que se traducen en ictericia. Finalmente el mecanismo y significado de estos procesos parece ser el mismo en ambos.

CAPITULO TERCERO

LA BILIRRUBINEMIA EN ALGUNOS ESTADOS PATOLOGICOS

La ictericia es un síntoma que se constata con frecuencia en la clínica, y aunque es conocida desde tiempos remotos siempre ha constituido un problema que ha apasionado no sólo a los

clínicos sino también a los fisiólogos, bioquímicos y anatomopatólogos.

La ictericia no es sino la traducción clínica de un estado de hiperbilirrubinemia. Este concepto que es fundamental desplaza parte del problema hacia el estudio de la bilirrubina. Este pigmento existe normalmente en el suero de las personas sanas en cantidades que oscilan entre 0.20 y 0.90 mgrs. %. El mantenimiento de esta bilirrubinemia o colemia fisiológica es la expresión del equilibrio entre los sistemas excretor y productor de bilirrubina. Cualquiera causa que altere este equilibrio en el sentido de producir acúmulo de bilirrubina en la sangre dará lugar a hiperbilirrubinemia que sólo se traducirá en ictericia cuando alcance la cifra de 2 mgrs. % y con persistencia de tales valores por algunos días²¹. En el caso contrario, cuando no se alcanza dicha cifra, o cuando alcanzándola sólo subsiste por poco tiempo no hay ictericia. En este caso todo se reduce a un estado de hipercolemia, al que se denomina también "ictericia latente" o "ictericia oculta". Tanto la ictericia latente como la clínicamente manifiesta pueden obedecer a las mismas causas y tener el mismo significado. Sólo difieren en el factor intensidad. Este síntoma se presenta en muchas de las afecciones de la célula hepática, de las vías biliares intra y extrahepáticas y de la sangre (anemias de tipo hemolítico).

Un estudio completo del síntoma ictericia, sería un tema muy amplio. Nosotros sólo vamos a abordarlo desde el punto de vista y es el que se refiere al comportamiento de la bilirrubina tanto cualitativa como cuantitativa. En este sentido nos ocuparemos de las siguientes cuestiones: 1º hacen un estudio comparativo de los datos que proporciona la clásica reacción de Van den Bergh, con los obtenidos por el método de MALLOY y EVELYN⁴, para deducir así de la utilidad que pueden reportar a la clínica; y 2º ver el valor que como prueba de función hepática tiene la simple determinación de la bilirrubina total.

Con estos objetivos hemos estudiado 144 enfermos en los que por la índole misma de su proceso cabía esperar alteraciones en la bilirrubinemia.

Resultados.—Todos los casos estudiados se pueden dividir en los siguientes grupos:

Colecistitis calculosas y colecistitis puras	47
Litiasis del colédoco	7
Neoplasias de la cabeza del páncreas	2
Carcinoma primitivo de la vesícula biliar	1
Neoplasias secundarias del hígado	4
Cirrosis hipertróficas con ictericia	5
Cirrosis atróficas	3
Hepatitis icterigenas (ictericia catarral)	25
Atrofia aguda y subaguda del hígado	3
Ictericias infecciosas	10
Ictericias tóxicas	3
Cardíacos descompensados (tipo derecho)	7
Anemias de tipo hemolítico	25
Ictericia grave del recién nacido	2

 144

Los resultados obtenidos se especifican en detalle en el Cuadro N° 12, que se incluye al final del presente trabajo. En esta parte sólo describiremos, para cada grupo y en términos generales, la forma cómo hemos realizado este estudio. El diagnóstico fué precisado a la intervención quirúrgica en todos los casos de colecistitis calculosas y puras, en los de litiasis del colédoco y en los de neoplasia de la cabeza del páncreas; a la necropsia el caso de carcinoma primitivo de la vesícula biliar, los de neoplasias secundarias del hígado, 2 de cirrosis hipertróficas, los 3 de cirrosis atróficas, los 3 de atrofia aguda y subaguda del hígado, 2 de ictericias infecciosas y 3 de los cardíacos descompensados. El diagnóstico tan sólo fué clínico y de laboratorio en los casos restantes.

Colecistitis y colelitiasis.—En 43 casos ambos procesos fueron concomitantes; sólo en 4 se constataron lesiones inflamatorias puras. En todos se observó a la intervención quirúrgica que el hígado tenía un aspecto, tamaño y consistencia normales.

En los 10 de los casos de colecistitis calculosa la bilirrubinemia fué estudiada tanto en plena fase aguda dolorosa como en los días siguientes cuando remitió dicha sintomatología. En los 37 casos restantes se hicieron determinaciones de la bilirrubinemia pocos días antes de la operación y estando los pacientes apiréticos y sin dolor.

Litiasis del colédoco.—En los 7 casos estudiados; clínicamente se constató un hígado aumentado de tamaño, que a la intervención quirúrgica se apreció que era de consistencia algo dura y de aspecto cirrótico en los casos 52 y 54. Seis de estos casos fueron estudiados tanto en pleno período en que había evidente sintomatología dolorosa y febril, así como cuando cesaron o remitieron dichos síntomas. El caso 54 solamente fué estudiado en estas últimas condiciones. En todos ellos existía el antecedente de haber sufrido en repetidas ocasiones de ictericia.

Neoplasias de la cabeza del páncreas.—Incluimos en este grupo también una enferma con un carcinoma primitivo de la vesícula biliar propagado al colédoco y regiones vecinas. Todos estos enfermos hacían el cuadro de la obstrucción mecánica total, siendo sus heces completamente acólicas, no constatándose pigmentos biliares a la reacción de Schmidt; la bilirrubinemia la estudiamos en el caso 55, tanto antes como después de la intervención quirúrgica.

Neoplasias secundarias del hígado.—Los 4 casos afectaban la forma de cáncer nodular; los 4 eran secundarios a cánceres del estómago; todas fallecieron a los pocos días de ingresar al Hospital.

Cirrosis hipertróficas e ictericas.—En este grupo se incluyen 3 enfermas cuya sintomatología más saltante era ictericia, hepato y esplenomegalía, no tenían antecedentes de crisis dolorosas y sus reacciones serológicas para las lúes eran negativas, considerándolas como cirrosis de tipo Hanot. Incluimos en este grupo también una enferma (caso 65) que después de habersele practicado una colecistectomía por colecistitis calculosa, hace una fístula biliar por más de un mes, que al cerrarse dá lugar a la aparición de una ictericia indolora que persiste por 8 meses, tiempo al cabo del cual es reintervenida constatando el cirujano que el colédoco se encuentra libre de cálculos; el hígado es grande y duro, de aspecto cirrótico; también hay moderada esplenomegalía. La ictericia después de la intervención persiste con la misma intensidad, por un periodo de 12 meses, tiempo en el que se hace manifiesta una tuberculosis pulmonar y ganglionar, constatándose también una reacción de Kahn positiva.

En la neocropsia se encontró una estrechez cicatricial alta del colédoco, con gran dilatación de los conductos hepáticos y de todas sus ramas, incluso las más pequeñas. El examen histopatológico corresponde al cuadro descrito como cirrosis colostática. Incluimos en este grupo también una enferma (caso 66) con hígato y esplenomegalia, ascitis e ictericia y con reacción del Wassermann positiva, que mejoró notablemente en el curso del tratamiento antilúético.

Cirrosis atrófica de Laenect.—La bilirrubinemia en estos casos fué estudiada antes y después de practicar paracentesis evacuadoras.

Hepatitis icterigenas (ictericia catarral).—El diagnóstico en todos estos casos fué solamente clínico. El curso de la enfermedad si se exceptúan dos enfermas (casos 74 y 82) fué sumamente benigno. Cinco casos fueron estudiados tanto en la fase de ascenso de la ictericia, como en la de descenso; los restantes sólo cuando se encontraban en esta última fase.

Atrofia aguda y subaguda del hígado.—En los casos de atrofia aguda amarilla del hígado sólo se practicó una determinación de bilirrubina, pues fallecieron al día siguiente de ingresar al Hospital. La enferma con atrofia subaguda fué estudiada por un período de 10 días; también falleció.

Ictericias infecciosas.—Comprende este grupo 2 casos que se presentaron en el curso de la fiebre tifoidea; 6 en el de la melitococia; uno en el curso de una neumonía y otro en el curso de una disenteria amebiana crónica.

Cardíacos descompensados (tipo derecho).—Se estudiaron 6 casos de enfermedad mitral en asistolia (ascitis, hepatomegalia, edema, disnea, cianosis) y uno de fibroesclerosis de la arteria pulmonar que tenía una moderada policitemia y discreta cianosis (saturación de la sangre arterial 82.7 %). En 3 de las mitrales, las únicas que sobrevivieron, la bilirrubinemia se estudió también durante el período que estuvieron compensadas.

Ictericias tóxicas.—Los 3 casos se presentaron en el curso del tratamiento antilúético por neosalvarsan. En dos (casos 108 y

109) el inicio fué brusco, alcanzando la ictericia rápidamente gran intensidad.

Anemias de tipo hemolítico.—En este caso incluimos 24 casos de malaria y uno de ictericia familiar hemolítica. En los casos de paludismo, en 16 se constató Pl. Vivax, en 5 Pl. Falciparum y en los 3 restantes la asociación de ambos plasmodios. La billirrubinemia se estudió en algunos casos antes y después del tratamiento.

Ictericia grave del recién nacido.—En los dos casos sólo se practicó una determinación de bilirrubina, a los 3 días (caso 143) y a los 8 (caso 144) de que fué notada la ictericia.

DISCUSION

Un estudio comparativo de los datos que proporciona la reacción cualitativa de Van den Bergh con las cifras de bilirrubina directa e indirecta que se obtienen con el método de MALLOY y EVELYN⁴, desde un punto de vista técnico, no puede hacerse ya que el Van den Bergh cualitativo hace la diferenciación de los diferentes tipos de bilirrubina a los 30 segundos (E. GUZMÁN BARRÓN²¹) o a los 60 segundos (WATSON⁹), según el método que se empleó, mientras que con la técnica de Malloy la lectura de la directa se efectúa a los 30 minutos. Desde un punto de vista práctico, que es el que se refiere a la utilidad que presta a la clínica creemos, de acuerdo con los resultados que hemos obtenido y que se consignan en el Cuadro N° 12 que el Van den Bergh cualitativo clásico reporta datos de mayor valor que el método de Malloy y Evelyn.

Las variaciones que se observan en la reacción cualitativa de Van den Bergh cuando se inicia o declina un proceso icterico obstructivo o hepatocelular y que son de indiscutible valor pronóstico²¹ no tienen una expresión equivalente en la técnica de Malloy y Evelyn, como se vé en el siguiente ejemplo, correspondiente a uno de los casos de ictericia catarral.

METODO DE MALLOY Y EVELYN

<i>Días de evolución</i>	<i>Directa</i>	<i>Indirecta</i>	<i>Van den Bergh</i>
5	9.49 mgrs. %	3.57 mgrs. %	Directa rápida
8	4.61 "	1.55 "	Directa rápida
10	3.04 "	1.12 "	Bifásica retardada
11	2.76 "	1.19 "	Bifásica retardada

Se observa que mientras que con la técnica de Malloy la bilirrubina que predomina siempre es la de tipo directo, el Van den Bergh cualitativo ha variado de directo rápido a bifásico retardado.

Ambos métodos fallan igualmente en diferenciar las ictericias obstructivas de las hepatocelulares, que es el problema que siempre confronta la clínica, como se vé en los siguientes casos:

METODO DE MALLOY Y EVELYN

	<i>Directa</i>	<i>Indirecta</i>	<i>Van den Bergh</i>
Cáncer secundario del hígado	12.08 mgrs. %	5.10 mgrs. %	Directa rápida
Ictericia catarral	9.49 "	3.57 "	Directa rápida
Colecistitis calculosa	2.14 "	1.03 "	Bifásica rápida
Ictericia catarral	2.35 "	1.35 "	Bifásica rápida

Cuando en el método de Malloy y Evelyn predomina la bilirrubina indirecta sobre la directa, el Van den Bergh cualitativo es de tipo indirecto. Ejemplos:

METODO DE MALLOY Y EVELYN

	<i>Directa</i>	<i>Indirecta</i>	<i>Van den Bergh</i>
Ictericia grave del recién nacido	0.90 mgrs. %	16.40 mgrs. %	Indirecta
Hiperbilirrubinemia no hemolítica	0.75 "	1.27 "	Indirecta

De todos los sueros que hemos examinado sólo hemos observado una excepción a este comportamiento en una enferma

de colecistitis calculosa que desarrolló un proceso de angiocolitis y glomérulo nefritis con uremia. En este caso los resultados obtenidos fueron los siguientes:

METODO DE MALLOY Y EVELYN

<i>Directa</i>	<i>Indirecta</i>	<i>Total</i>	<i>Van den Bergh</i>
5.40 mgrs. %	8.35 mgrs. %	13.75 ms. %	Bifásico rápido

En los casos de atrofia aguda amarilla del hígado que estudiamos, el Van den Bergh era de tipo directo rápido, mientras que con el método de Malloy y Evelyn la bilirrubina de tipo directo era tan sólo discretamente más elevada que la indirecta. Aunque el número de enfermos de esta naturaleza observados es muy pequeño, es un hecho a tener en cuenta porque puede ser de utilidad.

Cuando el Van den Bergh cualitativo es de tipo bifásico retardado, la técnica de Malloy dá indistintamente valores más altos en la directa o en la indirecta:

METODO DE MALLOY Y EVELYN

	<i>Directa</i>	<i>Indirecta</i>	<i>Van den Bergh</i>
Cirrosis atrófica ..	0.40 mgrs. %	0.57 mgrs. %	Bifásica retardada
Ictericia catarral ..	3.04 „	1.12 „	Bifásica retardada

La crítica y comparación de los resultados obtenidos demuestra que el Van den Bergh cualitativo no puede ser sustituido por el método de Malloy y Evelyn. Donde ésta técnica ha hecho un aporte de gran valor es en la precisión con que determina la bilirrubina total, como lo han demostrado sus creadores⁴. El uso de ambos métodos simultáneamente permiten orientar mucho mejor el criterio del clínico, que el uso de uno solo aisladamente.

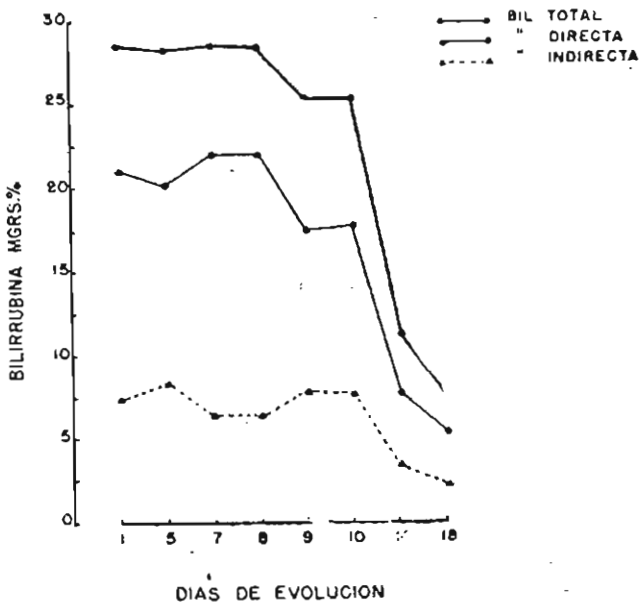
Utilidad de la reacción de Van den Bergh.—Desde Mc Nee se acepta que existen tres tipos de ictericias: obstructivas, hepatocelulares y hemolíticas; clásicamente se acepta también desde VAN DEN BERGH²¹ que en las ictericias de tipo obstructivo y en las hepatocelulares la bilirrubina es de tipo directo, mientras que en las hemolíticas es de tipo indirecto. La reacción bifásica

que fué descrita posteriormente por FEIGL y QUARNER³⁰ indica probablemente que a la vez que un grado de obstrucción en los canaliculos biliares una alteración difusa de las células parenquimatosas. La diferencia entre la reacción bifásica retardada y la rápida parece residir en el grado de obstrucción de los canaliculos biliares (SOFFER²⁸). SNELL y MAGATH⁵³ indican que en la actualidad no se puede decir que hay formas puras de ictericias, sino tan sólo que una ictericia es preponderantemente obstructiva, hepatógena o hemolítica. RICH²⁹ considera que la ictericia hemolítica siempre va asociada a una insuficiencia de la célula hepática.

La interpretación de la reacción de Van den Bergh clásica, por lo tanto, no puede hacerse en forma tan esquemática. Sus indicaciones se ven asimismo restringidas por la existencia de estados, como los descritos en el Capítulo I de este trabajo, que tienen hiperbilirrubinemia de tipo indirecto y en los que sin embargo no existe hemólisis exagerada; o como sucede en algunas alteraciones de la célula hepática (primeras o últimas fases de las hepatitis, cirrosis larvadas) en que también se constata este tipo de bilirrubina, sin haber componente hemolítico. La reacción cualitativa de Van den Bergh, conserva sin embargo todo su valor cuando se hace una correcta interpretación de ella, de acuerdo con el cuadro clínico y los otros datos de Laboratorio. En esta forma el Van den Bergh cualitativo permite diferenciar las ictericias en que predomina el componente obstructivo o el hepatocelular de aquellas en que predomina el componente hemolítico. Con esta reacción no es posible, sin embargo, diferenciar las ictericias obstructivas de orden mecánico (litiasis del colédoco, neoplasias de la cabeza del páncreas, etc.) de las producidas por lesiones hepatocelulares (hepatitis icterígenas, tóxicas, infecciosas). La técnica propuesta por Malloy y Evelyn —como se ha dicho— tampoco permite hacer su diferenciación.

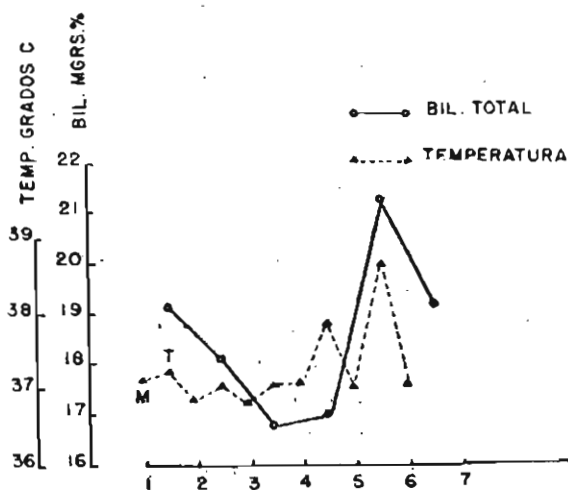
La determinación de la bilirrubina total, que mide la intensidad de la ictericia, y sobretodo el examen seriado de la bilirrubinemia que descubre sus variaciones en el curso de los días, se han mostrado ser de utilidad en este sentido. La ictericia tiene, en efecto, como otros síntomas (fiebre, leucocitosis) diferentes grados de intensidad; variaciones de unos días a otros, o aún en el mismo día; y a veces como la fiebre, características más o menos típicas de determinado cuadro nosológico.

En los casos de obstrucción total del colédoco que la dan fundamentalmente las neoplasias de la cabeza del páncreas, o los carcinomas de las regiones vecinas (vesícula biliar, ampolla de Vater) propagados al colédoco se observa una elevación rápida de la bilirrubinemia, especialmente si la vesícula ha sido extirpada o está enferma; o gradual si la vesícula está sana y se distiende (signo de Curvoissier y Terrier). Cuando la obstrucción es ya total la bilirrubinemia es muy elevada (alrededor de 27 a 28 mgrs. % en nuestros casos); siendo característica su poca variabilidad en el curso de los días, en tal forma que las gráficas que se construyen con las determinaciones de bilirrubina total son casi horizontales (ver Gráfica N° 9); la fiebre, si existe, no modifica este comportamiento. Cuando es posible practicar en algunos de estos enfermos operaciones paliativas (colecistoduodenoanastomosis como en uno de nuestros casos) la bilirrubina desciende rápidamente después de la intervención quirúrgica (ver Gráfica N° 9). Una ictericia con iguales caracteres ha sido señalada en algunos casos de pancreatitis crónicas; su diferenciación con las neoplasias es prácticamente imposible.



Gráfica N° 9. Corresponde a una enferma con cáncer de la cabeza del páncreas. La flecha indica el día en que se hizo una intervención quirúrgica paliativa, que permitió el drenaje de la bilis.

En las obstrucciones parciales del colédoco que son dadas principalmente por la litiasis infectada de este conducto, la bilirrubina presenta marcadas oscilaciones en su intensidad, en el curso de los días, haciendo en las gráficas una línea con elevaciones y descensos. Si se le relaciona con la fiebre se observa que cuando éste síntoma está presente la bilirrubina tiende a elevarse, en tanto que cuando declina el proceso infeccioso, la bilirrubina igualmente desciende (ver Gráfica N° 10), llegando incluso a valores normales en algunos enfermos, para volver a elevarse de nuevo cuando reaparece la infección.



Gráfica N° 10. Corresponde a una enferma con un cálculo enclavado en la ampolla de Vater (caso 50). M. indica la temperatura tomada en la mañana y T. la tomada en la tarde; en la línea de abscisa se indican los días de evolución.

Una ictericia intermitente ha sido señalada también en algunos casos de carcinomas primitivos del colédoco, de la ampolla de Vater o del confluente hepatocístico. En estos casos la ictericia tiene en general una tendencia a persistir y a acentuarse con el tiempo, hasta alcanzar la intensidad que se observa en la obstrucción total. Sólo en muy contados casos se indica que la bilirrubina retorna a valores normales, en tanto que este comportamiento es frecuente en la litiasis del colédoco. Es interesante a este respecto nuestro caso 50, de una mujer de cerca de 70

años, muy icterica y en la que se palpaba una tumoración no resistente, por debajo del reborde costal derecho y que parecía estar en relación con el hígado. En esta enferma que también estaba febril se constataron oscilaciones apreciables en la bilirrubinemia coincidiendo las cifras más altas con las mayores elevaciones de la temperatura. A la operación se constató un cálculo enclavado en la ampolla de Vater. La tumoración que se palpaba correspondía a una masa de tejido inflamatorio formado alrededor de una vesícula esclerosa y atrófica, cuya cavidad estaba íntegramente ocupada por un cálculo mixto de colesteroquina y pigmentos biliares, del tamaño de un huevo de paloma.

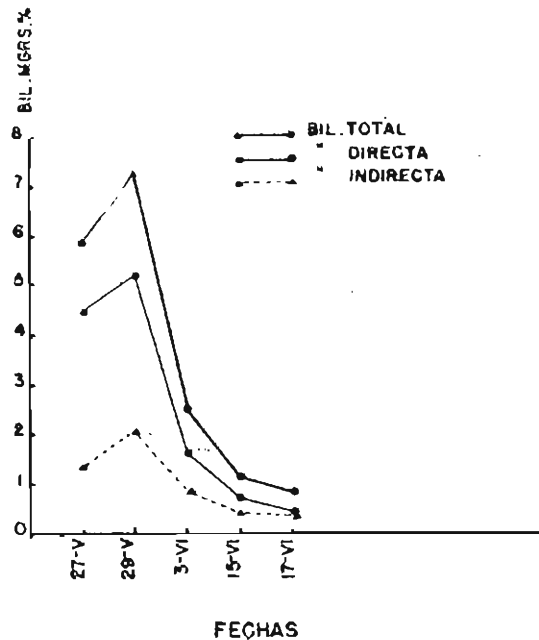
Las oscilaciones de la bilirrubinemia en estos casos se deben probablemente a que la obstrucción incompleta que producen el o los cálculos se torna total, cuando se sobreañade la infección que provoca edema de las paredes del colédoco. Esta constatación es de utilidad ya que indica el origen bilioséptico de la fiebre.

La ictericia que acompaña a los cánceres secundarios del hígado es muy variable de unos casos a otros. WATSON⁷⁸ divide a estas neoplasias en tres grupos: con obstrucción total del colédoco (raras) que son las que presentan las cifras de bilirrubina más elevadas; un segundo grupo de cánceres con ictericia de tipo mediano y que por su intensidad pueden confundirse con las cirrosis de tipo hipertrófico o la hepatitis sífilítica crónica. (En nuestra serie se incluirían en este grupo los casos Nos. 59, 60 y 58); y finalmente un tercer grupo que no modifica la bilirrubinemia en grado apreciable, tal sería nuestro caso⁶¹. Este diferente comportamiento, se comprende, depende únicamente de la localización de los tumores y de su extensión. En los cánceres secundarios del hígado con ictericia de tipo mediano la bilirrubinemia casi no sufre variaciones en el curso de los días.

En las ictericias que acompañan a procesos infecciosos específicos (tifoidea, melitococia, neumonía, amebiasis) la fiebre no tiene ninguna influencia sobre la bilirrubinemia, comportándose estos síntomas como si fueran independientes. La intensidad de la ictericia, aparte de que es moderada en la mayoría de los casos (0 a 10 mgrs. %), oscila muy poco; y casi siempre tiene tendencia a disminuir, llegando a desaparecer después de un tiempo variable. En la enferma (caso 100) en quien constatamos la cifra más alta de bilirrubina total, para este grupo (16

mgrs. %) y que falleció, se encontró un hígado moderadamente aumentado de tamaño, apreciándose al examen histológico una intensa degeneración de las células hepáticas e infiltración linfocitaria pericanalicular. El caso N° 101 que llegó a tener cifras hasta de 9.5 mgrs. % y que también falleció, tenía un hígado que llegaba hasta el ombligo; al examen histológico se apreció una intensa degeneración grasa de las células hepáticas, así como infiltración linfocitaria pericanalicular.

En las hepatitis icterígenas (ictericia catarral) lo característico de su ictericia es tener dos períodos: uno de ascenso de la bilirrubinemia, que por lo general dura muy pocos días, y que después de llegar a su máximun, que varía muchísimo de unos casos a otros (34 mgrs. % en nuestro caso 82; 8 mgrs. % en el caso 86), comienza a descender rápidamente, en unos enfermos hasta valores normales (ver Gráfica N° 11); en otros se detiene por algún tiempo en cifras que oscilan entre 2 y 4 mgrs. %. Son



Gráfica N° 11. Corresponde a un enfermo con ictericia catarral (caso 87), estudiado tanto en la fase de ascenso, como en la de declinación de la ictericia.

las ictericias prolongadas. En la ictericia catarral se observa que mientras más alta es la elevación de la bilirrubinemia, más grave es el proceso, y más lenta su caída⁵³.

En las hepatitis agudas y severas, como en la atrofia aguda amarilla del hígado y en las hepatitis icterígenas graves que van hacia este proceso, la intensidad de la ictericia es muy grande. En nuestros casos todas las cifras estuvieron por encima de 30 mgrs. %. SNELL y MAGATH⁵³ indican que pueden hallarse valores hasta de 50 mgrs. %. En estos enfermos la intensidad de la ictericia es aún mayor que la que se ve en los casos de obstrucción total del colédoco.

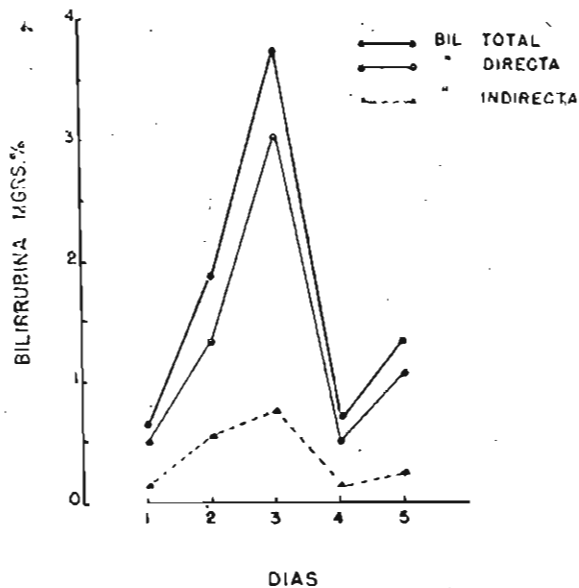
Los enfermos que presentan el cuadro clínico de la cirrosis hipertrófica de Hannot, hacen ictericias que oscilan poco, entre 14 y 18 mgrs. %. Algunos casos de pseudocirrosis biliares o cirrosis colostáticas, como nuestra enferma 65, tienen un comportamiento similar; lo mismo que la N^o 66, correspondiente a una hepatitis sífilítica crónica. El cuadro clínico de todos estos enfermos es muy parecido, de modo que su diferenciación siempre tropieza con grandes dificultades. Otros casos de cirrosis colostáticas, como nuestro caso 52, que era secundaria a una litiasis infectada del colédoco, la bilirrubina se mantenía en cifras que variaban entre 3 y 5 mgrs. % haciendo, como lo indican SNELL y MAGATH⁵³, curvas de bilirrubina a niveles bajos.

En las cirrosis de tipo atrófico, lo corriente es encontrar valores normales de bilirrubina (nuestros casos 67 y 68). En otros se hallan discretas elevaciones, como en nuestra enferma 69 que llegó a tener hasta 1.05 mgrs. %, cifra que descendió a 0.63 mgrs. %, después de una paracentesis evacuadora. En estos enfermos episodios de rápida degeneración celular hacen ascender la bilirrubinemia.

La hiperbilirrubinemia que presentan los cardíacos descompensados es fácil de diferenciar por el cuadro clínico fundamental. Su intensidad, en la mayoría de los casos, es pequeña (2 a 3 mgrs. %). Aumentos similares de bilirrubina a los que hemos encontrado han sido indicados por otros autores (J. V. WALLER y colaboradores⁷⁹).

La determinación seriada de la bilirrubinemia en los procesos dolorosos del hipocondrio derecho puede ser de utilidad, como lo indica MEULENGRACHT⁸⁰ para diferenciar las afecciones dolorosas de las vías biliares de otros cuadros, igualmente doloro-

sos, como el cólico nefrítico atípico, la úlcera péptica. En todos los casos de colecistitis calculosa que estudiamos en plena fase aguda dolorosa, o a las pocas horas de cesado el cólico, constatamos elevaciones de la bilirrubinemia que retornan rápidamente a lo normal, cuando desaparece o aminora el dolor. Es demostrativo en este sentido el caso N° 8, de una enferma afectada de colecistitis calculosa, cuya cifra de bilirrubina total era de 0.57 mgrs. %, al día siguiente de haber sufrido un intenso dolor en el hipocondrio derecho que duró alrededor de 2 horas y por el que ingresó al Hospital. Esta cifra se elevó a 1.86 mgrs. % a las 6 horas de haber principiado un nuevo cólico y estar ligeramente subfebril; al día siguiente y continuando la sintomatología dolorosa, la bilirrubinemia era de 3.77 mgrs. %; al subsiguiente día, y estando la enferma en mucho mejores condiciones (casi sin dolor subjetivo y discreto a la palpación) la bilirrubinemia descendió a 0.64 mgrs. %; para volver a elevarse nuevamente hasta 1.30 mgrs. % un día después, en que se presentó un nuevo cólico. (Ver Gráfica N° 12).



Gráfica N° 12. Corresponde a una enferma de colecistitis calculosa (caso 8) estudiada en fase aguda dolorosa y en períodos de acalmia.

En los 33 casos de enfermos de colecistitis calculosa estudiados en períodos de acalmia de sus molestias no observamos alteraciones en la bilirrubinemia, o lo fueron muy discretamente, aunque en algunos de ellos existían graves procesos inflamatorios de la vesícula biliar, como en el caso 15 en quien se encontró una vesícula dilatada con cálculos y llena de un líquido purulento; o en el caso 20 que tenía un extenso proceso de perivisceritis y vesícula supurada. Cuando estos enfermos hacen ictericias más intensas y más duraderas, hay que pensar en la existencia de una infección del árbol biliar (angiocolitis ascendente), como ocurrió en nuestros enfermos 44, 45, 46 y 47. La posibilidad de una litiasis del colédoco en estos casos nunca debe descartarse.

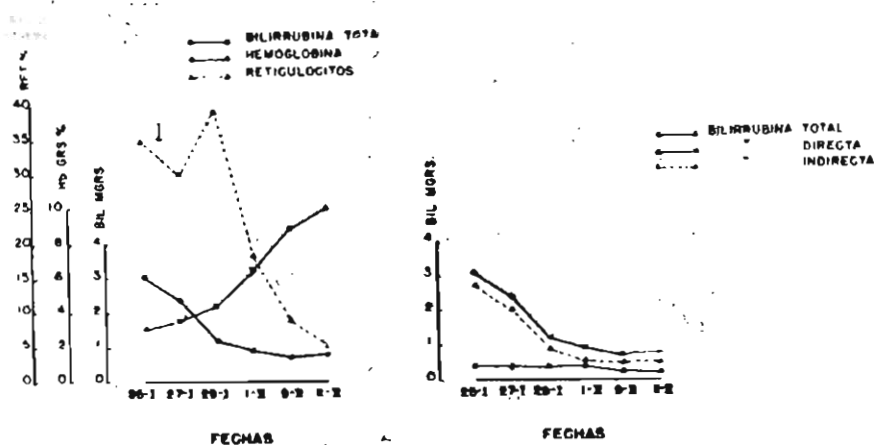
J. S. DIAMOND⁸¹ interpreta la hiperbilirrubinemia que se presenta en la fase aguda dolorosa de las colecistitis calculosas, como dependiente de una inhibición funcional de las células hepáticas. CANTAROW⁸² encuentra en algunos de estos enfermos, aún sin hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepática; en algunos casos es posible que intervenga el espasmo del esfínter de Oddi; pero lo probable es que se deba a una reacción de tipo edematoso de los canaliculos biliares, ya que en un buen número de estos enfermos se encuentran signos de inflamación a ese nivel, como lo ha comprobado GRAHAM⁸³ quien constató al examen histopatológico lesiones de pericolangitis.

En las apendicitis, OTTO SATKE⁸⁴ indica que la ictericia es un síntoma precoz, lo que debe tenerse presente, aunque J. S. DIAMOND⁸¹, señala por su parte que, en las apendicitis crónicas y en sus exacerbaciones no encuentra elevación de la colemia; lo mismo que en la colitis ulcerosa, el estreñimiento y la úlcera péptica. En algunos apendiculares y renales que examinamos en pleno cólico la bilirrubinemia era normal.

La constatación de una hiperbilirrubinemia de tipo indirecto permite diferenciar las anemias secundarias debidas a carcinomas (anemia microcítica hipocrómica), la clorosis, la anemia aplásica, que presentan valores bajos de bilirrubina, de la anemia perniciosa (FISHBERG⁸⁵, PERNOKIS y FREELAND⁸⁶) y de las anemias hemolíticas primarias o secundarias que tienen hiperbilirrubinemia de tipo indirecto.

De 24 enfermos con malaria que estudiamos, en 14 casos que tenían anemia moderada (2.9 a 3.5 millones de hemáties por

m³) los valores de bilirrubina fueron moderados de 1.1 a 2.1 mgrs. %, como variaciones extremas. En 6 casos donde el grado de anemia era muy intenso; alrededor de 700.000 hématíes por m³ en los casos 124 y 126; y entre 1 y 1.5 millones por m³ en los casos 122, 123, 125 y 127, la bilirrubinemia alcanzó valores más elevados, entre 2.5 y 4 mgrs. %. Los 4 casos que presentaron numeración de hemátíes por encima de 4 millones por m³, tuvieron cifras de bilirrubina entre 0.93 y 1.2 mgrs. %, como variaciones extremas. No se ha observado en este grupo una relación particular entre el grado de anemia o la intensidad de la bilirrubinemia con respecto al tipo de hemozoario. Si existe una relación, que no es estricta, entre la intensidad de la anemia y la hiperbilirrubinemia. Esta hiperbilirrubinemia al iniciarse el tratamiento específico desciende rápidamente, en dos a cuatro días, a cifras normales. La hemoglobina, en los casos de anemia severas, que fueron los únicos donde la estudiamos seriadamente, por el contrario, comienza a elevarse progresivamente; los reticulocitos hacen una caída gradual (ver Gráfica N° 13).

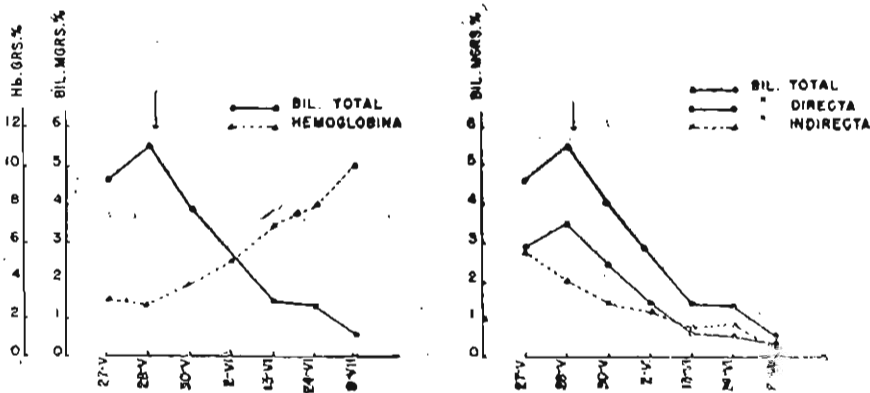


Gráfica N° 13. Corresponde a una enferma afectada de malaria (caso 124). La flecha indica el día en que se comenzó el tratamiento con quinina. En la Gráf. de la derecha se observa el comportamiento de las diferentes bilirrubinas. El Van den Bergh siempre fué indirecto.

Es interesante destacar el hecho de que en estos casos el cuadro hematólogico correspondiente a una anemia de tipo hemolítico, estudiado antes y en los días inmediatos que subsiguen

al tratamiento con quinina, es más o menos semejante (anemia macrocítica, reticulocitosis); lo que varía es la bilirrubinemia: elevada y de tipo indirecto antes de la terapia específica, se hace normal cuando se instituye el tratamiento. En estos casos creemos que la bilirrubinemia indica dos etapas en el cuadro hematológico: cuando está elevada señala la presencia de un componente hemolítico en actividad, mientras que cuando se hace normal, simplemente indica un cuadro hematológico regenerativo, o mejor, una anemia en recuperación.

En el caso 126, se observó a la par que gran anemia, hiperbilirrubinemia de tipo bifásico retardado (con el método de Mallory y Evelyn había discreto predominio de la bilirrubina directa), que desapareció en forma mucho más lenta cuando se instituyó el tratamiento (ver Gráfica N° 14).



Gráfica N° 14. Corresponde a una enferma afectada de malaria (caso 126). La flecha indica el día que se comenzó el tratamiento con quinina.

En esta enferma suponemos que existía un componente de alteración hepátocelular, que por otra parte ha sido señalado en el paludismo⁸⁷, y que desaparece también con el tratamiento específico.

Esa insuficiencia de la célula hepática se pone aún más de manifiesto por la sobreproducción de bilirrubina que existe en esos procesos.

Hiperbilirrubinemia como prueba de función hepática.— SNELL y MAGATH⁵³ dicen que así como la determinación de la úrea y del nitrógeno no protéico es el mejor procedimiento para evaluar la capacidad funcional del riñón, así la determinación de bilirrubina ha probado ser de utilidad en lo que se refiere al hígado. En realidad todo acúmulo de bilirrubina en la sangre, sin tomar en cuenta su tipo, nos indica una de estas posibilidades: 1º obstrucción de las vías biliares (intra o extra-hepáticas); 2º que la célula hepática sea insuficiente (hepatitis, cirrosis); 3º una producción exagerada de bilirrubina que rebasa el poder excretor de la célula hepática (anemias de tipo hemolítico); 4º una insuficiencia selectiva del hígado para excretar bilirrubina; 5º una elevación en el umbral de la célula hepática para excretar bilirrubina; y 6º la combinación de algunos de estos factores. Su significado, según la causa que produzca la hiperbilirrubinemia, será diferente. En algunos casos será de orden netamente patológico (hepatitis por ejemplo), no así en otros, donde aparentemente no hay ninguna alteración, como en el caso de la insuficiencia selectiva de la célula hepática para excretar bilirrubina (ver Capítulo I). La bilirrubina a este respecto no puede compararse con la glucosa o con la úrea, cuyo aumento siempre tiene un significado patológico. La bilirrubina puede estar elevada y a veces en grado considerable, como en los casos descritos por DAMESHEK y SINGER³³ y sin embargo las pruebas de función hepática, si se exceptúa la de sobrecarga de bilirrubina, son normales; asimismo no existe en esta condición hemólisis exagerada; y por último la biopsia del hígado, en los casos en que se practicó, revela una completa normalidad de la estructura hepática. Es por estas razones que creemos que la determinación de la bilirrubinemia total en forma aislada como se hace por ejemplo con el Índice Ictérico, como prueba funcional hepática, tiene un valor muy restringido. Para llegar a la exacta interpretación de una hiperbilirrubinemia, debe hacerse en cada caso, otros exámenes de laboratorio (reacción de Van den Bergh, exámenes hematológicos) y un cuidadoso examen clínico. El conocimiento de la existencia de factores capaces de alterar la célula hepática, como la anoxemia, algunos tóxicos por ejemplo, sirven igualmente en este sentido. En estas condiciones la determinación de la bilirrubinemia es de gran valor.

Cuando se realizan pruebas de función hepática, por otra parte, debe recordarse que las funciones del hígado se comportan en una forma especial y que al lado de funciones alteradas pueden existir otras aparentemente indemnes; y que ante una misma noxa unas funciones son más alteradas que otras⁸⁸. Cuando se constata hiperbilirrubinemia, y después de un estudio integral de la célula hepática se llega a la conclusión de que es producida por una alteración de la célula hepática, sólo se puede decir que está alterada esa función, pero nó que hay insuficiencia hepática global.

TABLA N° 12

Valores de Bilirrubina total y fraccionada (Met. de Malloy y Evelyn) y R. de van den Bergh determinadas en 144 enfermas

COLECISTITIS CALCULOSAS

Colecistitis calculosas estudiadas en plena fase aguda dolorosa y después de remitida esta sintomatología. (Las determinaciones subrayadas corresponden a los periodos dolorosos). El tiempo de evolución se computa a partir del inicio del periodo doloroso.

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D.	I	T	
1	1 día	2.14	1.03	3.17	Bifásica rápida
	3 días	0.43	0.51	0.94	Bifásica retardada
2	10 horas	2.16	0.64	2.80	Bifásica rápida
	2 días	3.14	1.03	4.17	Directa
	4 "	0.60	0.54	1.14	Bifásica retardada
3	6 "	0.40	0.25	0.65	Bifásica retardada
	1 día	1.74	0.48	2.22	Bifásica rápida
4	5 días	0.50	0.32	0.82	-----
	1 día	0.30	0.25	0.55	
5	2 días	1.40	0.68	2.08	Bifásica rápida
	4 "	0.75	0.38	1.13	Bifásica retardada
6	2 días	1.72	0.45	2.17	
	4 "	0.53	0.20	0.73	
7	1 día	1.05	0.60	1.65	Bifásica retardada
	2 días	0.78	0.30	1.08	Bifásica retardada
	5 "	0.32	0.22	0.54	Negativo
8	1 día	0.90	0.32	1.22	
	2 días	0.68	0.37	1.05	
	4 "	0.40	0.32	0.72	
9	1 día	0.40	0.17	0.57	Indirecto
	2 días	1.32	0.54	1.86	Bifásica retardada
	3 "	3.01	0.76	3.77	Directa
	4 "	0.50	0.11	0.61	Indirecta
10	6 "	1.06	0.24	1.30	Bifásica retardada
	2 días	5.06	1.41	6.47	Directa
	4 "	0.68	0.56	1.24	Bifásica retardada
11	4 "	0.42	0.19	0.61	Bifásica retardada
	2 días	0.92	0.98	1.90	Bifásica retardada
12	5 "	0.45	0.39	0.84	Bifásica retardada

Colecistitis calculosas estudiadas estando los pacientes apiréticos y sin dolor. El tiempo de evolución se computa a partir del inicio de la enfermedad actual.

TABLA N° 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
11	30 días	0.20	0.10	0.30	Negativo
	34 "	0.30	0.15	0.45	Negativo
12	15 "	0.54	0.33	0.87	Bifásica retardada
	18 "	0.50	0.35	0.85	Bifásica retardada
13	23 "	0.19	0.21	0.40	
14	30 "	0.11	0.32	0.43	
15	8 "	0.40	0.30	0.70	Indirecta
16	16 "	0.35	0.29	0.64	Bifásica retardada
	20 "	0.40	0.35	0.75	Bifásica retardada
17	11 "	0.28	0.33	0.61	
18	21 "	0.42	0.12	0.54	Negativo
19	5 "	0.18	0.26	0.44	
20	14 "	0.43	0.41	0.84	Bifásica retardada
21	30 "	0.26	0.33	0.59	
22	8 "	0.32	0.51	0.83	Bifásica retardada
	14 "	0.50	0.11	0.61	Indirecta
23	24 "	0.61	0.22	0.83	Bifásica retardada
24	9 "	0.54	0.25	0.79	Indirecta
25	15 "	0.47	0.28	0.75	
26	46 "	0.65	0.42	1.07	Bifásica retardada
27	26 "	0.40	0.30	0.70	
28	38 "	0.37	0.17	0.54	Negativo
29	10 "	0.45	0.37	0.82	Indirecta
30	8 días	0.42	0.19	0.61	Bifásica retardada
31	20 "	0.48	0.35	0.83	Indirecta
32	14 "	0.50	0.47	0.97	Bifásica retardada
33	28 "	0.44	0.08	0.52	
34	17 "	0.21	0.17	0.38	Negativo
35	23 "	0.26	0.26	0.52	
36	18 "	0.25	0.45	0.70	Bifásica retardada
37	22 "	0.42	0.36	0.78	
38	28 "	0.54	0.12	0.66	Bifásica retardada
		0.28	0.62	0.90	Bifásica retardada
39	16 "	0.23	0.65	0.88	
<i>Colecistitis puras</i>					
40	14 "	0.45	0.43	0.88	Indirecto
41	6 "	0.24	0.32	0.56	Negativo
42	15 "	0.40	0.20	0.60	Negativo
43	20 "	0.10	0.25	0.35	Negativo

Enfermas con colecistitis calculosas que estuvieron ictericas y febriles durante varios días. (Fueron estudiadas cuando estaban apiréticas y sin dolor).

TABLA Nº 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
44	35 días	1.45	0.50	1.95	Bifásica retardada
		1.32	0.42	1.74	Bifásica retardada
45	28 "	0.85	0.32	1.17	Bifásica retardada
46	32 "	1.35	0.35	1.70	Bifásica retardada
47	43 "	2.34	0.52	2.86	Bifásica rápida
	47 "	2.43	0.51	2.94	Bifásica rápida
<i>Litiasis del colédoco</i>					
48	10 días	6.48	2.20	8.68	Directa
	16 "	2.26	0.60	2.86	Bifásica retardada
	20 "	4.04	1.23	5.27	Directa
	31 "	1.84	0.63	2.47	Bifásica retardada
49	33 "	0.97	0.33	1.30	Bifásica retardada
	23 "	14.60	9.57	24.17	Directa
	24 "	13.28	6.38	19.66	Directa
	26 "	11.64	4.85	16.49	Directa
	30 "	13.20	6.38	19.58	Directa
	38 "	4.32	1.54	5.86	Directa
	50	25 "	12.71	5.66	18.37
26 "		11.47	4.24	15.71	Directa
27 "		11.37	4.66	16.03	Directa
28 "		13.99	6.29	20.28	Directa
29 "		12.43	5.80	18.23	Directa
34 "		3.82	0.92	4.74	Directa. (Esta determi- nación fué hecha 15 días después de la operación).
51	15 "	4.36	1.37	5.73	Directa
	17 "	3.71	0.76	4.47	Directa
	21 "	1.12	0.80	1.92	Bifásica retardada
	32 "	0.40	0.50	0.90	Indirecta
52	8 meses	3.49	1.02	4.51	Directa
	8 " 15 días	3.70	1.08	4.78	Directa
	8 " 25 "	3.24	0.98	4.22	Directa
	9 " 10 "	1.86	0.66	2.52	Bifásica rápida
	9 " 15 "	3.49	1.12	4.61	Directa
53	48 días	6.83	1.93	8.76	Directa
	50 "	2.21	0.98	3.19	Bifásica rápida
	52 "	4.24	1.42	5.66	Directa
	55 "	2.21	0.90	3.11	Bifásica rápida
	66 "	0.56	0.30	0.86	Bifásica retardada
54	10 "	0.57	0.30	0.87	

Neoplasias de la cabeza del páncreas (casos 55 y 56). Carcinoma primitivo de la vesícula biliar propagado al colédoco. En el caso 55 las determinaciones subrayadas corresponden al post-operatorio.

TABLA Nº 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
55	65 días	21.05	7.47	28.52	Directa
	70 "	20.10	8.42	28.52	Directa
	72 "	22.00	6.52	28.52	Directa
	73 "	22.00	6.52	28.52	Directa
	74 "	17.52	7.90	25.42	Directa
	75 "	17.80	7.60	25.42	Directa
	78 "	7.78	3.48	11.26	Directa
	82 "	5.42	2.26	7.68	Directa
56	50 "	20.30	7.40	27.70	
	58 "	21.30	6.80	28.10	
	68 "	20.50	7.04	27.54	
57	60 "	23.66	4.48	28.14	Directa
	72 "	23.14	4.14	27.28	Directa
	76 "	23.14	5.00	28.14	Directa
	80 "	21.42	5.86	27.28	Directa

Neoplasias secundarias del hígado

58	6 meses	14.42	5.87	20.29	Directa
	6 " 14 días	12.71	6.80	19.51	Directa
	6 " 19 "	12.65	5.35	18.00	Directa
	6 " 24 "	12.71	6.80	20.29	Directa
59	5 meses	12.40	6.20	18.60	Directa
	5 " 25 días	12.65	6.54	19.19	
60	3 meses	12.08	5.10	17.18	Directa
	3 " 14 días	12.10	5.25	17.35	Directa
61	4 meses	0.45	0.50	0.95	Bifásica retardada

Cirrosis hipertróficas con ictericia (62, 63 y 64). Cirrosis colostática secundaria a una estrechez del colédoco (caso 65). Hepatitis crónica luética (caso 66). Las determinaciones subrayadas en el caso 66 son posteriores al tratamiento anti-luético con Bismuto.

62	14 meses	12.58	5.86	18.44	
	14 " 22 días	10.01	4.26	14.27	
	14 " 4 "	12.00	5.20	17.20	
	15 " 28 "	12.10	5.05	17.15	
63	8 meses	10.40	4.80	15.20	
	8 " 18 días	11.04	4.50	15.54	
	9 " 3 "	10.85	4.93	15.76	
64	5 meses	11.35	4.50	15.85	Directa
	5 " 20 días	11.00	4.75	15.75	Directa
65	8 meses	8.91	2.55	11.46	Directa
	8 " 17 días	8.11	2.98	11.09	Directa

TABLA Nº 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
	11 „ 18 días	7.51	2.58	10.09	Directa
	17 „	7.17	3.65	10.82	Directa
66	62 días	10.48	3.56	14.04	Directa
	71 „	8.35	2.55	10.90	Directa
	81 „	6.43	2.50	8.93	Directa
<i>Cirrosis atroficas (tipo Laenec)</i>					
67	5 meses	0.35	0.40	0.75	Indirecto
68	10 meses	0.45	0.40	0.85	Indirecto
	10 „ 20 días	0.25	0.30	0.55	Negativo
69	24 meses	0.40	0.57	0.97	Bifásica retardada
	24 „ 10 días	0.50	0.55	1.05	Bifásica retardada
	24 „ 14 „	0.28	0.33	0.61	Bifásica retardada
<i>Hepatitis icterigena (Ictericia catarral)</i>					
70	8 días	10.47	3.50	13.97	Directa
	10 „	7.84	2.49	10.33	Directa
	12 „	5.56	2.12	7.68	Directa
	20 „	2.20	1.02	3.32	Bifásica rápida
71	12 „	6.60	2.11	8.71	Directa
	19 „	1.52	0.35	1.87	Bifásica retardada
72	2 „	10.82	4.06	14.88	Directa
	12 „	5.24	1.65	6.89	Directa
	24 „	1.40	0.45	1.85	Bifásica retardada
73	15 „	3.17	1.37	4.54	Bifásica rápida
	18 „	2.94	0.83	3.77	Bifásica rápida
74	6 „	19.28	6.14	25.42	Directa
	12 „	16.08	8.49	24.57	Directa
	20 „	9.49	3.81	13.30	Directa
	29 „	5.12	1.86	6.98	Directa
	59 „	2.20	1.02	3.32	Bifásica retardada
75	15 „	1.60	0.57	2.17	Bifásica rápida
	20 „	0.84	0.30	1.14	Bifásica retardada
76	20 días	1.65	0.50	2.15	Bifásica retardada
	27 „	0.45	0.50	0.95	Indirecta
77	4 „	7.07	2.94	10.01	Directa
	12 „	3.04	0.78	3.82	Bifásica rápida
78	6 „	5.31	1.56	6.87	Directa
	24 „	0.70	0.30	1.00	Indirecta
79	3 „	13.57	5.48	19.05	Directa
	6 „	11.00	4.75	15.75	Directa
	15 „	4.78	1.78	6.56	Directa

TABLA N^o 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina.			Van den Bergh
		D	I	T	
	23 días	3.22	1.07	4.29	Bifásica rápida
	55 "	1.65	0.35	2.00	Bifásica retardada
80	4 "	4.84	2.67	7.51	Directa
	28 "	1.20	0.65	1.85	Bifásica retardada
81	3 "	6.34	2.56	8.90	Directa
	20 "	0.92	0.36	1.38	Bifásica retardada
82	8 "	24.52	10.32	34.84	Directa
	15 "	9.45	5.84	13.29	Directa
	20 "	6.42	1.94	8.36	Directa
83	3 "	9.49	3.57	13.06	Directa
	6 "	4.61	1.55	6.16	Directa
	8 "	3.04	1.12	4.16	Bifásica retardada
	9 "	2.76	1.19	3.95	Bifásica rápida
	12 "	2.06	0.60	2.66	Bifásica retardada
84	12 "	3.45	1.35	4.80	Directa
	19 "	1.48	0.58	2.06	Bifásica retardada
	22 "	1.13	0.73	1.86	Bifásica retardada
	24 "	0.90	0.23	1.13	Bifásica retardada
	26 "	1.14	0.80	1.94	Bifásica retardada
85	4 "	7.37	2.50	9.87	
	11 "	3.38	1.34	4.72	
86	8 "	5.64	2.82	8.46	Directa
	14 "	2.23	0.81	3.04	Bifásica rápida
87	3 "	4.45	1.38	5.85	Directa
	5 "	5.19	2.07	7.26	Directa
	12 "	1.60	0.89	2.49	Bifásica retardada
	24 "	0.75	0.40	1.15	Bifásica retardada
	41 "	0.43	0.39	0.82	Indirecta
88	2 días	10.35	3.58	13.93	Directa
	4 "	11.42	3.92	15.32	Directa
	9 "	3.84	1.20	5.04	Directa
89	4 "	5.32	1.84	7.16	Directa
	6 "	7.03	2.50	9.53	Directa
	10 "	1.45	4.05	1.90	Bifásica retardada
90	2 "	7.42	2.24	9.46	Directa
	4 "	8.20	2.85	11.05	Directa
	10 "	4.35	1.50	5.95	Directa
	25 "	2.01	0.70	2.71	Bifásica rápida
91	3 "	8.45	3.04	11.49	Directa
	4 "	10.00	3.54	13.54	Directa
	15 "	4.85	1.22	6.07	Directa
	30 "	1.45	0.45	1.90	Bifásica retardada
92	4 "	12.44	8.16	20.60	Directa
	6 "	13.25	8.90	22.15	Directa

TABLA N° 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
	14 días	8.77	3.45	12.22	Directa
	30 "	5.24	2.06	7.30	Directa
	54 "	2.54	1.06	3.60	Bifásica rápida
	80 "	1.92	1.65	3.57	Bifásica retardada
	92 "	1.77	1.50	3.27	Bifásica retardada
93	6 "	5.44	2.60	8.04	
	19 "	1.92	1.20	3.12	
94	5 "	7.84	3.24	11.08	Directa
	30 "	0.94	0.35	1.29	Bifásica retardada
	42 "	1.35	1.20	2.55	Bifásica retardada
	50 "	0.90	0.85	1.75	Bifásica retardada

Atrofia aguda amarilla del hígado (casos 95 y 96). Atrofia subaguda del hígado (caso 97).

95	7 "	18.59	13.18	31.77	Directa
96	—	17.45	16.82	34.27	Directa
97	12 días	8.29	3.35	11.64	
	25 "	9.04	6.25	15.29	

Ictericias que se presentaron en el curso de procesos infecciosos. (Los casos 98 y 99 corresponden a tifoidea; los casos 100, 101, 102, 103, 104 y 105 a melitococia; el caso 106 a neumonía y el caso 107 a una disentería amebiana crónica. En este caso las determinaciones subrayadas fueron hechas después de iniciado el tratamiento específico. El tiempo de evolución se computa a partir del inicio del proceso infeccioso.

98	25 días	3.48	1.24	4.72	Directa
	27 "	2.47	1.10	3.57	Bifásica rápida
	29 "	1.46	0.82	2.28	Bifásica rápida
	31 "	1.05	0.81	1.86	Bifásica retardada
	33 "	0.84	0.42	1.26	Bifásica retardada
	37 "	0.79	0.53	1.32	Bifásica retardada
99	15 "	3.24	1.10	4.44	
	20 "	2.35	0.95	3.30	
	24 "	2.45	1.08	3.53	
	30 "	1.05	0.43	1.48	
100	45 "	10.40	4.04	10.44	Directa
	50 "	11.64	4.47	16.11	Directa
	60 "	11.58	4.47	16.05	Directa
101	65 "	7.21	2.21	9.48	Directa
	70 "	7.04	2.45	9.47	Directa
102	80 "	2.94	1.10	4.04	Directa

TABLA Nº 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
	87 "	2.57	1.85	4.42	Directa
	92 "	2.85	1.50	4.35	Directa
103	50 "	1.65	0.90	2.55	Bifásica retardada
	58 "	1.42	0.82	2.24	Bifásica retardada
104	4 meses	2.24	0.46	2.70	Bifásica rápida
	4 " 15 días	2.02	0.90	2.92	Bifásica rápida
105	20 días	2.94	1.10	4.04	Bifásica rápida
	25 "	2.24	1.03	3.27	Bifásica retardada
106	8 "	6.20	2.76	8.96	
	10 "	6.24	2.70	8.94	
107	8 meses	1.56	0.68	2.24	
	8 " 6 días	1.40	1.05	2.45	
	8 " 20 "	1.28	0.62	1.90	
	9 " 2 "	0.61	0.36	0.97	
	9 " 20 "	0.64	0.34	1.07	
<i>Ictericas tóxicas. (Se presentaron en el curso del tratamiento anti-luético con neosalvarsán).</i>					
108	14 días	12.66	5.40	18.06	Directa
	20 "	16.32	6.34	18.45	Directa
109	8 "	10.42	4.24	14.66	Directa
	15 "	9.36	4.04	13.40	Directa
110	10 "	3.14	1.84	4.98	Bifásica rápida
<i>Cardíacos descompensados (los casos 111 a 116 corresponden a enfermedad mitral; el caso 117 a una fibroesclerosis de la arteria pulmonar). En los casos 111, 112 y 113 se estudió también la bilirrubinemia cuando estuvieron compensadas (cifras subrayadas). El tiempo de evolución se computa a partir de los primeros signos de descompensación.</i>					
111	20 días	1.10	1.05	2.15	Bifásica retardada
	25 "	1.40	1.00	2.48	Bifásica retardada
	40 "	<u>0.20</u>	<u>0.17</u>	<u>0.37</u>	Negativo
112	15 "	2.21	0.78	2.99	Bifásica retardada
	35 "	<u>0.45</u>	<u>0.55</u>	<u>1.00</u>	Indirecta
113	12 "	2.21	1.00	3.21	Bifásica retardada
	14 "	1.45	0.92	2.37	Bifásica retardada
	30 "	<u>0.30</u>	<u>0.52</u>	<u>0.82</u>	Indirecta
114	18 "	1.93	0.57	2.50	Bifásica retardada
115	9 "	2.35	1.45	3.80	Bifásica retardada

TABLA Nº 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh
		D	I	T	
116	14 días	1.84	1.32	3.16	Bifásica retardada
117	12 "	1.90	1.54	3.40	Bifásica retardada

Anemias de tipo hemolítico (los casos 118 a 141 corresponden a malaria; el caso 142 a una ictericia familiar hemolítica). El tiempo de evolución en los casos de malaria se computa a partir del inicio de la enfermedad actual. Las determinaciones subrayadas se efectuaron de 2 a 4 días después de iniciado el tratamiento específico.

TABLA Nº 12 (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh	Hemáticas	Hematozoario
		D	I	T			
118	5 días	0.40	0.53	0.93	Indirect.	4.54	Vivax - Falciparum
119	3 días	0.35	0.83	1.18	"	0.04	Vivax
	6 "	<u>0.30</u>	<u>0.42</u>	<u>0.72</u>			
120	4 "	0.20	1.09	1.29	"	4.20	Vivax
121	3 "	0.33	0.69	1.02	"	4.10	Falcip.
	5 "	<u>0.30</u>	<u>0.42</u>	<u>0.72</u>			
122	10 "	0.42	1.80	2.22	"	1.45	Vivax
	13 "	<u>0.35</u>	<u>0.60</u>	<u>0.95</u>			
123	15 "	0.64	1.85	2.49	"	1.22	Vivax
	18 "	<u>0.25</u>	<u>0.50</u>	<u>0.75</u>			
124	30 "	0.36	2.70	3.06	"	0.72	Vivax
	32 "	<u>0.36</u>	<u>2.00</u>	<u>2.36</u>			
	34 "	<u>0.36</u>	<u>0.74</u>	<u>1.10</u>			
	36 "	<u>0.40</u>	<u>0.45</u>	<u>0.95</u>			
	44 "	<u>0.35</u>	<u>0.35</u>	<u>0.70</u>			
	46 "	<u>0.35</u>	<u>0.40</u>	<u>0.75</u>			
125	15 "	0.40	4.28	4.68	"	1.00	Falcip.
	18 "	<u>0.40</u>	<u>1.42</u>	<u>1.82</u>			
	20 "	<u>0.35</u>	<u>0.60</u>	<u>0.95</u>			
126	14 "	2.91	2.73	4.64	B. retard.	0.71	Falcip.
	15 "	3.52	2.04	5.56	"	0.79	
	17 "	2.47	1.45	3.92	"	0.98	
	20 "	<u>1.44</u>	<u>1.25</u>	<u>2.69</u>	Indirect.	1.14	
	31 "	<u>0.64</u>	<u>0.76</u>	<u>1.40</u>	"	1.57	
	42 "	<u>0.52</u>	<u>0.82</u>	<u>1.34</u>	"	2.09	
	56 "	<u>0.30</u>	<u>0.26</u>	<u>0.56</u>	Negativo	2.45	
127	10 "	0.60	2.48	3.08	Indirect.	1.50	Vivax
	14 "	<u>0.22</u>	<u>0.60</u>	<u>0.82</u>	"	1.85	
128	5 "	0.42	0.80	1.22	"	2.95	Vivax
	8 "	<u>0.40</u>	<u>0.50</u>	<u>0.90</u>	"		

TABLA N^o 12. (CONTINUACIÓN)

Casos	Tiempo de evolución	Bilirrubina			Van den Bergh	Hemáties	Hematozoario
		D	I	T			
129	6 días	0.55	1.40	1.95	"	3.90	Vivax
130	8 "	0.52	1.58	2.10	"	3.50	Vivax
131	5 "	0.42	0.84	1.26	"	3.42	Vivax
	6 "	0.40	0.63	1.03	"		
132	7 "	0.33	1.80	2.13	"	3.04	Falcip.
	10 "	0.31	0.60	0.91	"		
133	3 días	0.46	1.66	2.12	"	3.95	Vivax
134	5 "	0.32	0.75	1.17	"	2.93	Vivax
135	3 "	0.26	0.90	1.16	"	2.92	Vivax
136	4 "	0.82	1.20	2.02	"	3.85	Vivax
	6 "	0.56	0.70	1.26	"		
137	4 "	0.41	1.42	1.63	"	3.05	Vivax
138	10 "	0.29	1.39	1.68	"	3.72	Vivax - Fal- ciparum
139	8 "	0.42	1.11	1.53	"	3.06	Vivax - Fal- ciparum
	12 "	0.26	0.47	0.73	"		
140	6 "	0.90	0.93	1.83	"	3.84	Falcip.
	8 "	0.31	0.70	1.01	"		
141	4 "	0.52	0.97	1.49	"	3.75	Vivax
	7 "	0.33	0.60	0.93	"		
ICTERICIA FAMILIAR HEMOLÍTICA							
		Bilirrubina			Van den Bergh		
		D	I	T			
142	—	0.61	3.59	4.20		Indirecto	
<i>Ictericia grave del recién nacido.</i>							
143	3 días	0.90	15.14	16.04		Indirecto	
144	8 "	1.27	20.01	21.28		Indirecto	

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se ha estudiado la bilirrubinemia en 201 sujetos adultos y aparentemente sanos (159 hombres y 42 mujeres), lo que constituye la serie más numerosa que se ha dado sobre este particular. Asimismo se ha estudiado un grupo de sujetos que, como única anomalía aparente presentan cifras elevadas de bilirrubina de tipo indirecto y prueba de excreción para este pigmento.

to (en todos los casos donde se estudió) insuficiente; condición ésta que, con diferentes nombres, ha sido estudiada por varios autores, y cuyo conocimiento tiene gran valor.

Igualmente se ha estudiado la bilirrubinemia y la función hepática relacionado con la excreción de este pigmento en diferentes condiciones de anoxemia: crónica, aguda (exposición por 4 horas y por 7 días); asimismo y desde ambos puntos de vista se estudió un grupo de sujetos nativos trasladados de Morococha a Lima, a fin de observar el comportamiento de la bilirrubina de la sangre, y de la función hepática correspondiente, cuando se hace cesar la anoxemia.

En condiciones patológicas se ha hecho un estudio comparativo y seriado en algunos casos en 144 enfermas, de los datos que proporciona la técnica de Malloy y Evelyn, con los que suministra la clásica reacción de Van den Bergh. La observación de los resultados obtenidos nos lleva a sugerir las siguientes conclusiones:

1º La cifra media de bilirrubina total hallada en 159 hombres adultos y aparentemente sanos es de 0.69 mgrs. %, con variaciones que fluctúan entre 0.26 y 1.44 mgrs. %. Para este grupo el valor medio de bilirrubina directa es de 0.35 mgrs. %, y el de la indirecta de 0.34 mgrs. %.

2º La cifra media de bilirrubina total hallada en 42 mujeres adultas y aparentemente sanas es de 0.64 mgrs. %, con variaciones que fluctúan entre 0.19 y 1.26 mgrs. %. Para este grupo el valor medio de la bilirrubina directa es de 0.30 mgrs. % y el de la indirecta de 0.34 mgrs. %.

3º Un 85.1 % del total de sujetos aparentemente sanos (hombres y mujeres) tienen valores de bilirrubina total en, o por debajo de 0.90 mgrs. %. Sugerimos que se considere a esta cifra como el límite máximo normal de la bilirrubinemia; y que con los sujetos aparentemente sanos que tienen valores por encima de esta cifra y con Van den Bergh de tipo indirecto, se forme un grupo especial, como implícitamente lo hacen otros autores, y al que se puede denominar "Hiperbilirrubinemia no hemolítica". La importancia y la razón de existir de este grupo radica en la necesidad que hay de diferenciarlo de la Ictericia familiar hemolítica, en sus casos leves o larvados. Su inclusión en la serie de normales, por otra parte, ampliaría demasiado los

límites de variación de la bilirrubinemia, de modo que puede resultar en detrimento de un dato que es de valor.

4º En condiciones de anoxemia crónica se constató una evidente hiperbilirrubinemia de tipo indirecto, en la gran mayoría de los sujetos estudiados. El valor medio de bilirrubina total para este grupo, constituido por 58 hombres adultos y aparentemente sanos, es de 1.45 mgrs. %, con variaciones extremas que fluctúan entre 0.43 y 4.91 mgrs. %. El valor medio de bilirrubina indirecta es de 0.99 mgrs. % y el de la bilirrubina directa de 0.46 mgrs. %. Se interpreta esta hiperbilirrubinemia como dependiente de una insuficiencia de la célula hepática para excretar bilirrubina producida por la anoxemia. La sobreproducción de este pigmento que se supone existe en estos sujetos, sería un factor secundario que sólo contribuiría a poner aún más de manifiesto esa insuficiencia.

5º En condiciones de anoxemia aguda (exposición por 4 horas) la prueba de excreción de bilirrubina arroja valores semejantes a los encontrados previamente en Lima, de modo que la anoxemia de ese grado y duración no afecta esa función del hígado.

6º En condiciones de anoxemia aguda (exposición por 7 días) 3 de los 4 sujetos estudiados no modificaron su bilirrubinemia, lo que sugiere que al término de ese tiempo no hay una manifiesta perturbación de la función hepática correspondiente.

7º Los nativos que descendieron de la altura (Morococha) a nivel del mar desarrollaron una evidente hiperbilirrubinemia de tipo indirecto, que la interpretamos como producida por una exagerada producción de bilirrubina, secundaria al aumento en la destrucción de hematíes que se observa en esos sujetos cuando pasan de una baja tensión de oxígeno a una normal, y que pondría de manifiesto una insuficiencia de la célula hepática para excretar ese pigmento;

8º La clásica reacción de Van den Bergh aporta a la clínica datos de mayor valor que la determinación fraccionada de la bilirrubina que se hace con la técnica de Malloy y Evelyn.

9º Se ha mostrado ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de las ictericias por obstrucción mecánica, de las hepatocelulares, la determinación seriada de la bilirrubinemia, especialmente cuando se le relaciona con otros síntomas como la fiebre o el dolor. A este respecto la técnica de Malloy y Evelyn, que

determina con gran precisión la bilirrubina total ha hecho un aporte valioso a la clínica. La determinación seriada de la bilirrubinemia es igualmente de utilidad en el diagnóstico diferencial de los síndromes dolorosos del hipocondrio derecho; y

10º La determinación aislada de la bilirrubina total como prueba de función hepática tiene un valor restringido.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—A. GILBERT, M. HESCHER Y POSTERNACK. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 55: 1587, 1903.
- 2.—A. GILBERT Y M. HESCHER. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 58: 899, 1905.
- 3.—H. VAN DEN BERGH Y MULLER. *Bio. Zeitschr.*, 77: 90, 1916.
- 4.—H. MALLOY Y K. EVELYN. *The Jour. of Bio. Chem.*, 119: 481, 1937.
- 5.—R. RICH Y RESNICK. *Bull. John Hop. Hosp.*, 38: 75, 1926.
- 6.—V. SCHILLING. "*El cuadro hemático y su interpretación clínica*". Ed. Labor, 1936.
- 7.—K. EVELYN. *Jour. Biol. Chem.*, 115: 63, 1936.
- 8.—M. M. WINTROBE. *The Am. Jour. Med. Sc.*, 185: 58, 1933.
- 9.—M. M. WINTROBE. *The Jour. of Lab. and Clin. Med.*, 17: 889, 1932.
- 10.—C. J. WATSON. *Arch. Int. Med.*, 59: 206, 1937.
- 11.—W. EILBOTT. *Zeitscher. f. Klin. Med.*, 106: 529, 1927.
- 12.—G. VON BERGMAN. *Klin. Wchnschr.*, 6: 776, 1927.
- 13.—G. DALAND Y K. WORTHLEY. *Jour. Lab. and Clin. Med.*, 20: 1122, 1934.
- 14.—J. G. GIBSON Y W. A. EVANS. *Jour. Clin. Inv.*, 16: 301, 1937.
- 15.—K. EVELYN Y J. G. GIBSON. *Jour. Biol. Chem.*, 122: 391, 1938.
- 16.—C. J. WATSON. *Am. J. Clin. Path.*, 6: 458, 1936.
- 17.—BROUN, MC. MASTER Y ROUS. *J. Exper. Med.*, 38: 421, 1923.
- 18.—R. RICH. *Bull. John Hop. Hosp.*, 24: 321, 1923.
- 19.—G. H. WHIPPLE Y C. W. HOOPER. *J. Exper. Med.*, 17: 593, 1913.
- 20.—MORGAGNI. Citado por R. Rich. *Physiol. Rev.*, 5: 190, 1925.
- 21.—E. GUZMÁN BARRÓN. *Medicine.*, 20: 77, 1931.
- 22.—MC. NEE. *J. Path. and Bact.*, 28: 325, 1913.
- 23.—F. C. MANN, BOLLMAN Y MACATH. *Am. Jour. Physiol.*, 69: 393, 1924.
- 24.—STEPHEN MADDOCK Y ANDREA SVEDVERG. *Am. Jour. Physiol.*, 121: 203, 1938.
- 25.—F. C. MANN, C. SHEARD Y J. R. BOLLMAN. *Am. Jour. Physiol.*, 78: 384, 1926.
- 26.—R. RICH. *Bull. John Hop. Hosp.*, 36: 415, 1925.
- 27.—G. H. WHIPPLE Y C. W. HOOPER. *J. Exper. Med.*, 23: 137, 1916.
- 28.—L. J. SOFFER. *Medicine.*, 12: 185, 1935.
- 29.—R. RICH. *Bull. John Hop. Hosp.*, 47: 338, 1930.
- 30.—FEIGL Y QUARNER. *Zeitschr. f. Exp. Med.*, 9: 153, 1919.
- 31.—C. J. WATSON. *New Eng. J. Med.*, 227: 666, 1942.
- 32.—VARELA FUENTES. *El día médico*, año XIV: 1338, 1942.
- 33.—W. DAMESHEK Y K. SINGER. *Arch. Int. Med.*, 67: 259, 1914.
- 34.—J. M. VAUGHAN Y G. HASLEWOOD. *The Lancet.*, 1: 133, 1938.
- 35.—E. SCHIFF Y E. FARBER. *Jahrb. f. Kinderh.*, 97: 245, 1922.
- 36.—A. CANTAROW, C. W. WIRTS Y G. HOLLANDER. *Arch. Int. Med.*, 69: 986, 1942.

- 37.—A. GILBERT Y M. HESCHER. *Presse Med.*, 14: 201, 1906.
- 38.—A. JORES. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 129: 62, 1935.
- 39.—A. KORNBERG. *J. Clin. Inv.*, 21: 299, 1942.
- 40.—J. C. ABELS, REKERS, BINKLEY, PACK Y RHOADS. *Ann. Int. Med.*, 16: 221, 1942.
- 41.—N. W. ELTON. *Rev. Gast. Enterol.*, 2: 331, 1935.
- 42.—E. MEULENGRACHT. *Klin. Wchnschr.*, 4: 118, 1939.
- 43.—J. J. CURRY, T. J. GREENWALT Y R. J. TAT. *New Eng. Jour. Med.*, 226: 909, 1942.
- 44.—A. GILBERT, P. LEREBoulLET Y M. HESCHER. *Bull. Mem. Soc. Med. Hosp.*, 24: 1203, 1907.
- 45.—H. VAN DEN BERGH "*Der Gallenfarbstoff*", Leyden: Van Doesburgh. 1918.
- 46.—H. EPPINGER "*Die Epatolienalen Erkrankungen*", Berlín, 1920.
- 47.—N. B. KRARUP Y K. ROHOLM. *Klin. Wchnschr.*, 20: 185, 1941.
- 48.—H. M. ROZENDAAL, M. COMFORT Y A. M. SNELL. *J. A. M. A.*, 104: 374, 1935.
- 49.—M. COMFORT. *Staff Meet. Mayo Clin.*, 10: 57, 1935.
- 50.—T. A. JOHNSON Y H. L. BOCKUS. *J. A. M. A.*, 121: 729, 1943.
- 51.—H. T. MALLOY Y L. LOWENTHEIN. *M. A. J.*, 42: 122, 1940.
- 52.—R. M. TECON. *Arch. Mal. App. Dig.*, 28: 567, 1938.
- 53.—A. A. SNELL Y T. B. MACATH. *J. A. M. A.*, 110: 167, 1938.
- 54.—A. S. PERKIN. *Arch. Int. Med.*, 40: 195, 1927.
- 55.—A. HURTADO, C. MERINO Y E. DELCADO FEBRES. Trabajo por publicarse.
- 56.—A. HURTADO Y H. ASTÉ. Trabajo por publicarse.
- 57.—A. HURTADO. *Am. Jour. Physiol.*, 100: 487, 1932.
- 58.—C. MONGE, E. ENCINAS, C. HERAUD Y A. HURTADO. *Anales de la Facultad de Medicina*, 1928.
- 59.—MILLER, SINGER Y DEMESHEK. *Arch. Int. Med.*, 70: 722, 1942.
- 60.—G. R. MINOT Y T. H. BUCKMANN. *Am. J. Med. Sc.*, 166: 469, 1923.
- 61.—C. J. WATSON. *Arch. Int. Med.*, 59: 196, 1937.
- 62.—R. RICH. Citado por H. Sppinger. "*Enfermedades del hígado*", Ed. Labor, 1940.
- 63.—H. EPPINGER. *Klin. Wchnschr.*, 1: 10, 1930.
- 64.—P. WEISS Y J. PONS. *Act. Med. Peruana*, N° 6: 177, 1938.
- 65.—O. URTEAGA. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. Lima. Tomo XXV: 89, 1942.
- 66.—R. RICH. *Bull. John Hop. Hosp.*, 47: 338, 1930.
- 67.—E. B. GLICKSON Y V. M. RUBEL. *Arkh. Biol. Nauk.*, 58: 76, 1940.
- 68.—J. G. SCHNEDORF. *Am. J. Digest. Dis.*, 8: 356, 1941.
- 69.—J. A. CAMPBELL. *Brit. J. Exper. Path.*, 10: 304, 1929.
- 70.—E. GUZMÁN BARRÓN Y J. H. BUMSTEAD. *J. Exper. Med.*, 47: 999, 1928.
- 71.—A. HURTADO. *J. A. M. A.*, 120: 1278, 1942.
- 72.—W. S. TINNEY, E. HALL Y H. Z. GIFFIN. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 18: 46, 1943.
- 73.—C. MERINO. Trabajo por publicarse.
- 74.—A. GOLDBLOOM Y R. GOTTLIEB. *J. Clin. Inv.*, 8: 375, 1929.
- 75.—T. R. WAUCH, F. T. MERCHANT Y G. B. MAUGHAN. *Am. J. Med. Sc.*, 199: 9, 1940.
- 76.—J. BARCROFT, K. KRAMER Y T. A. MILLIKAN. *J. Physiol., Proc. Physiol. Soc.*, 90: 28, 1937.
- 77.—C. J. WATSON. En Downey H. "*Handbook of Hematology*", New York.

- 78.—C. J. WATSON. *J. A. M. A.*, 114: 2427, 1940.
- 79.—J. V. WALLER, H. L. BLUMGART Y M. C. VOLK. *Arch. Int. Med.*, 66: 1230, 1940.
- 80.—E. MEULENCRACHT. *Arch. Int. Med.*, 35: 214, 1925.
- 81.—J. S. DIAMOND. *Am. J. Med. Sc.*, 176: 321, 1928.
- 82.—A. CANTAROW. *Arch. Int. Med.*, 54: 540, 1934.
- 83.—E. A. GRAHAM. *Surg. Gynec. and Obst.*, 26: 521, 1918.
- 84.—O. STAKE. *Wien. Med. Wchnschr.*, 83: 1172, 1933.
- 85.—A. M. FISHER. *Am. J. Med. Sc.*, 172: 81, 1926.
- 86.—E. W. PERNOKIS Y M. R. FREELAND. *J. Lab. and Clin. Med.*, 26: 1177, 1941.
- 87.—E. PHOKAS. *Rev. Med. Trop. Paras. Bact. Clin y Lab.*, 29: 246, 1937.
- 88.—J. L. BOLLMAN Y F. C. MANN. *Ann. Int. Med.*, 9: 617, 1935.
- 89.—Citados por J. M. Vaughan y Haslewood. *The Lancet*, 1: 133, 1938.
- 9.—A. HURTADO, J. PONS Y C. MERINO. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas.*
Lima, 1936.
- 91.—A. J. GERMANOV Y T. I. KRYLOVA. *Vrachebnoc Delo Kharkov.*, 21: 551, 1939.
- 92.—LÓPEZ GARCÍA Y ZELASCO. *Anal. Inst. Invest. Fis. Aplic. a la Pat. Hum.*, 3:
89, 1941.