

- LANDSTEINER y WIENER.—J. Exp. Med., 74, 309, 1941.  
 LEDERER.—Amer. J. Med. Sci., 170, 500, 1925.  
 LEVINE.—Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 165, 1941.  
 LEVINE, BURHAM, KATZIN y VOGEL.—Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 925, 1941.  
 LEVINE y KATZIN.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 243, 1940.  
 LEVINE, KATZIN y BURHAM.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 346, 1940.  
 LEVINE, KATZIN y BURHAM.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 825, 1941.  
 LEVINE, KATZIN, VOGEL y BURHAM.—Simposium of the American Human Serum Ass., Cleveland, 2 de junio de 1941.  
 LEVINE y POLAYES.—Ann. Int. Med., 14, 1903, 1941.  
 LEVINE y STETSON.—Journ. Am. Med. Ass., 113, 126, 1939.  
 LEVINE, VOGEL, KATZIN y BURHAM.—Science, 94, 371, 1941.  
 LINGER, MILLER, DAMESHEK.—Am. J. Med. Sci., 202, 171, 1941.  
 LLOYD.—D. M. thesis, Oxford, 1941.  
 MAGRAITH, MARTIN y FINDLAY.—Brit. J. Exp. Path., 24, 58, 1943.  
 MAC CALL, RACE y TAYLOR.—Lancet, 1, 214, 1944.  
 MARCIAPAVA.—Policlínico, 3, 109, 1928.  
 Medical research Council, War Memorandum, núm. 1, H. M. Stationery Office, Londres, 1940.  
 MENDIZÁBAL, AMILIBIA y HARGUINDEY.—Rev. Clin. Esp., 9, 365, 1943.  
 MEULENGRACHT y GÖSSLER.—Der chronische hämolytische Ikerus, Leipzig, 1922.  
 MINKOWSKI.—Vergh. Kongr. inn. Med., 18, 316, 1900.  
 MOLLISON.—Brit. Med. J., 1, 529, 559, 1943.  
 MOLLISON y YOUNG.—Lancet, 2, 635, 1941.  
 MOLLISON y YOUNG.—Quart. J. Exp. Physiol., 31, 359, 1942.  
 NAGELI.—Hematología Clínica, Madrid, 1934.  
 RACE.—Annals of Eugenics, 11, 365, 1942.  
 RACE y TAYLOR.—Nature, 152, 300, 1943.  
 RACE, TAYLOR, BOORMAN y DODD.—Nature, 152, 563, 1943.  
 RACE, TAYLOR, CAPPELL y MCFARLANE.—Brit. Med. J., 2, 289, 1943.  
 RACE, TAYLOR, CAPPELL y MCFARLANE.—Nature, 153, 52, 1944.  
 RÖ.—Acta Chir. Scand., 80, 283, 1937.  
 ROSENWIE.—Enfermedad de la sangre, 1936.  
 ROTHSCHILD y COHEN.—Ann. Int. Med., 16, 152, 1942.  
 SCHOTTMÜLLER.—Münch. Med. Wschr., 5, 1914.  
 SCHULTEIN.—Lehrbuch der Klin. Hämat., Leipzig, 1939.  
 SINGER.—Am. J. Med. Sci., 199, 466, 1940.  
 SINGER y DAMESHEK.—Ann. Int. Med., 15, 544, 1941.  
 TAYLOR y RACE.—Brit. Med. J., 1, 288, 1944.  
 TIMPANO.—Policlínico, 1409, 1940.  
 VALDONI.—Policlínico, 36, 137, 1929.  
 VARELA.—Hematología clínica, Buenos Aires, 1946.  
 WEATHERALL.—Brit. Jour. of Pharm. Chem., 3, 137, 1948.  
 VIDAL.—Presse Méd., 641, 1907.  
 WIENER.—Arch. Path., 32, 227, 1941.  
 WIENER y FORER.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 47, 215, 1941.  
 WIENER, OREMILLAND, HYMAN y SAMWICK.—Amer. J. Clin. Path., 11, 102, 1941.  
 WIENER y PETERS.—Ann. Int. Med., 13, 2306, 1940.  
 WINTROBE, MATTHEWS, POLLASK y DOBYNS.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 1530, 1940.  
 WITTS.—Lancet, 1, 601, 653, 1932, y 115, 1935.

## ORIGINALS

### ALGUNAS PARADOJAS EN EL PROBLEMA CLÍNICO Y PATOGENICO DE LAS ICTERICIAS

C. JIMÉNEZ DÍAZ, H. CASTRO MENDOZA  
y E. DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ-ADAME

Clinicas Médicas de la Facultad de Medicina y del Hospital General e Instituto de Investigaciones Médicas. Sección de Bioquímica. Madrid.

Tratamos solamente en este trabajo de enumerar algunas paradojas que se encuentran en el estudio clínico de las ictericias y en la investigación experimental del recambio de pigmentos biliares, que nos demuestran hasta qué punto se debe considerar aún como inseguro lo que sabemos acerca de ello. Es necesario verlo así para que se comprenda la necesidad de un estudio ulterior de estas cuestiones que pueden parecer tan firmemente adquiridas y seguras. En una serie ulterior de trabajos desarrollaremos cada uno de los aspectos que hoy nos limitamos a señalar y sus posibles explicaciones.

1. La colemia normal se considera como debida posiblemente a la necesidad de un dintel sobre el cual la célula hepática trabaja para eliminar los pigmentos con la bilis; cabe la posibilidad señalada por varios autores de que algunos casos de hipercolemia constitucional sean sencillamente expresión de una elevación de este umbral, de carácter constitucional. Siendo el pigmento biliar (bilirrubinato sódico) una molécula de tamaño no excesivo, es necesario ex-

plicarse normalmente por qué no sale por la orina, al tiempo que por el hígado, bilirrubina. Esto parece que podría hallar su explicación si se acepta que la bilirrubina indirecta (hemorrubina) es el pigmento ligado a una proteína, y en ese caso la molécula resulta lo bastante grande para no ser eliminada por la filtración glomerular, como ocurre con las proteínas del plasma, según el actual concepto. Solamente en el hígado, cuando la célula hepática deshace esa unión, el bilirrubinato es captado y encarrilado a los capilares biliares. El hecho de que la sangre normal dé la reacción de H. v. d. BERGH<sup>1</sup> indirecta favorece este punto de vista.

Pero cuando se hace sistemáticamente la determinación de las colemias en el hombre normal, se ve que ya en el sujeto normal existe una parte de hemorrubina y otra parte de colemia directa o por colerrubina. Es más, aunque sean poco frecuentes, existen algunos casos, seis en nuestra serie de 200 normales, en los que falta la hemorrubina y toda la colemia estimable en el suero es directa. ¿Por qué no tienen estos sujetos bilirrubinuria? Con el método utilizado en nuestro Instituto para la determinación de bilirrubinas, en ninguno de estos individuos hemos encontrado pigmento biliar en la orina.

El perro es un animal que apenas tiene colemia normal, como si sus células hepáticas fueran de un dintel muy bajo; sin embargo, en muchos de ellos puede determinarse con suficiente seguridad. Pues bien, nosotros encontramos que la colemia en estos animales es, en algunos

casos, mixta; en otros, indirecta, pero en algunos solamente de colerrubina. Por ejemplo, uno últimamente estudiado, tenía 0,17 de colemia total, y esos 0,17 eran íntegramente colerrubina.

No se puede encontrar otra explicación a este hecho tan interesante, a nuestro juicio, que suponer que la no eliminación de la bilirrubina por la orina normal no es debida a la ligazón con la proteína, sino a que la bilirrubina filtrada en el glomérulo se reabsorbe en el tubo; lo mismo que ocurre, verbigracia, con el cloruro sódico o la glucosa, y, por tanto, que el riñón interviene activamente en el mantenimiento de la colemia al nivel necesario para la labor de secreción de la bilis por la célula hepática.

2. En relación con lo anterior, se tiene habitualmente el convencimiento de que en la orina la bilirrubina eliminada es solamente colerrubina; la prueba se tendría en lo que ocurre con las ictericias hemolíticas, acolúricas, en las cuales solamente se encuentra urobilina en la orina y no bilirrubina, por ser hemorrubina la que hay aumentada en el plasma. Esta urobilina preexiste en el plasma, pareciendo actualmente poco verosímil la sugerencia hecha en tiempos por GILBERT y colaboradores de que el riñón fuera capaz de transformar la bilirrubina que no puede eliminar en urobilina, que sería más fácilmente segregable.

En estos dos últimos años hemos hecho en nuestro Instituto un estudio sistemático de las orinas desde el punto de vista de aparición de bilirrubina y separación de las fracciones directa e indirecta en ella. Nuestra sorpresa ha sido grande cuando hemos visto que en las ictericias aparece en la orina la reacción de bilirrubina indirecta, variable en intensidad, pero en algunos casos muy notable; estos resultados los publicamos aparte en su detalle; pero por ahora, desde el punto de vista conceptual, lo más interesante es el hecho de que la bilirrubina indirecta pueda salir a la orina en las ictericias, demostrando que el riñón no es impermeable a ella. Si se tratara de una permeabilización en la enfermedad, era de esperar que en los enfermos nefríticos en los que existe albuminuria intensa, apareciera bilirrubina; pues bien, hemos investigado, concentrándola, la orina de enfermos con nefritis y no hemos encontrado nunca hemorrubina. Todo lo anterior indica, en resumen, que el hecho de que la orina normal no contenga bilirrubina a pesar de existir en el plasma no es cuestión de impermeabilidad, sino que normalmente debe filtrarse con el plasma en el glomérulo, para ser reabsorbida en los tubos, como la glucosa.

Sería posible entonces que su aparición en la orina dependiera solamente de la elevación del umbral por encima de un cierto valor, que podría ser, a juzgar por las colemias que se encuentran en los ictericos y por el límite máximo de la colemia normal acolúrica, entre 1,5-2 miligramos por 100. Pero entonces, ¿por qué en

la hipercolemia de la ictericia hemolítica no se produce coloria a pesar de los valores tan altos que podemos encontrar? Tanto si se supone, como algunos piensan, que la colemia alta podría ser expresión de una necesidad de nivel mayor en la sangre por una célula hepática de más alto dintel, como si se cree que la hipercolemia expresa la imposibilidad, por parte del hepatocito, de eliminar todo el pigmento que se forma, habrá que convenir que no siendo el glomérulo impermeable para la bilirrubina, el riñón en estos casos efectúa un esfuerzo de reabsorción.

Todo lo que llevamos dicho conduce a pensar que el riñón interviene en el recambio de los pigmentos biliares, por lo pronto en virtud de un trabajo activo de reabsorción, adecuado, como ocurre con la glucosa, los iones, etc., a las "necesidades" del organismo. Si esto es así, es necesario pensar simultáneamente que la bilirrubina no es simplemente un pigmento de desecho, sino que cumple alguna función en el organismo, toda vez que hay que conservar un nivel determinado que no es el mismo siempre.

3. La transformación de la bilirrubina indirecta en directa es en el momento actual tenida como una función específica del hígado. ¿Por qué existe entonces en la sangre de individuos normales e incluso a veces es la única colemia determinable? Cabe pensar que la razón esté en que una parte de la bilirrubina que el hígado fabrica en forma ya directa es vertida a la sangre. En primer término, tendríamos que preguntarnos cómo es así siendo la capacidad de eliminar bilirrubina en caso necesario mucho mayor de lo que supondrá eliminar también esa pequeña cantidad de directa que rezuma el plasma. Pero, sobre todo, hay otro hecho paradójico para esa explicación.

En enfermos con atrofia amarilla aguda muy grave acabada por muerte (forma fatal de la ictericia epidémica), que desgraciadamente hemos visto con tanta frecuencia en estos últimos años, hemos hecho estudios en serie de las colemias, siendo realizados algunos de ellos poco antes de la muerte; en tal situación encontramos colemias directas muy altas; en un caso hallamos 23,2 mgrs. de directa, siendo la total de 29,8, y en la autopsia la destrucción hepática era tan intensa que costaba trabajo encontrar algunos islotes de células neoformadas. ¿Cómo, si la directización se hace en el hígado, aparecen esas colemias de directa tan altas cuando el hígado está prácticamente destruido y el sujeto muere por una gravísima insuficiencia hepática?

En determinaciones de colemias directa e indirecta en el suero de las venas porta y suprahepática, que hemos publicado recientemente, no hemos hallado nunca cifras de colerrubina superiores en la sangre suprahepática. Es otro argumento que unir a los anteriores, aunque se podrá argüir que la diferencia sería menor que la sensibilidad de los métodos; pero es curioso,

en cambio, que encontramos una diferencia tan notable como la que se halla entre la sangre de la arteria y la vena renal.

Todos estos argumentos nos hacen poner muy en duda que la directización de la bilirrubina se haga en el hígado. Si es cierto que del hígado sale solamente bilirrubina directa a la bilis, es necesario pensar que ésta se ha formado fuera del hígado, al menos en su mayor parte, y sólo así se explica que destruido el hígado siga siendo directa la mayor parte de la bilirrubina que el plasma contiene.

4. Nosotros hemos publicado recientemente<sup>2</sup> nuestros hallazgos de la desaparición de la bilirrubina indirecta en el riñón y frecuentemente en el intestino; hemos simultáneamente visto cómo la sangre de la vena esplénica aporta bilirrubina indirecta para regenerar en la sangre porta, que va al hígado, concentraciones de bilirrubinas de ambos tipos aproximadamente equivalentes a los de la sangre arterial. Cuando se extirpa el bazo, y por tanto deja de hacerse esta infusión fisiológica de hemorribina, el riñón deja de destruir la indirecta.

Esto supone, en primer término, una intervención del riñón en la colemia, y en segundo lugar, que esta intervención es regulatoria y se adapta a la actividad bilirrubinogénética del bazo.

Bajo el primer aspecto, parece resultar que el riñón tiene una importante intervención que jamás había sido sospechada, en la regulación de la colemia y sus fracciones, la cual creemos que se efectúa desde dos puntos de vista primariamente, por las razones antes esgrimidas, en virtud de una reabsorción electiva en los tubos de la bilirrubina filtrada en el glomérulo, con lo cual se reintegra al plasma manteniéndose así el nivel necesario para el trabajo de eliminación hepática, y además, según demuestran las determinaciones aludidas en los vasos de órganos, destruyendo la bilirrubina indirecta (¿destrucción?, ¿transformación?, ¿directización en parte?...)

5. La clínica nos brinda otra experiencia desconcertante: la existencia de hepatitis sin ictericia; pero no solamente de hepatitis ligeras, en las que en último caso se podría pensar que la insuficiencia no es bastante intensa para producir ictericia, sino también en hepatitis fatales. En nuestro libro de enfermedades del hígado<sup>3</sup> aparecen dos casos de hepatitis fatal, con intensa destrucción del hígado, en los cuales no hubo ictericia; posteriormente hemos tenido en este curso ocasión de hacer otra autopsia de un caso similar; también LUCKÉ y MALLORY<sup>4</sup>, en su estudio de la ictericia fatal, señalan algún caso en el que no hubo ictericia. ¿Cómo se explica esto? ¿Es que la lesión hepática es tan profunda que ya no puede haber ictericia porque se halla el sujeto en la misma situación que el perro sin hígado que abona la frase de MINKOWSKY "sin hígado no hay ictericia"? De ningún modo, puesto que también hay

casos poco intensos sin ictericia, y en cambio hay casos de hepatitis igualmente violenta y mortal con ictericia muy profunda y de reacción directa.

Hemos hecho una revisión detenida de la histología, comparativamente, de cuatro casos últimamente estudiados en la clínica, dos con ictericia intensa y dos sin ictericia, muertos de atrofia aguda. Nos parece evidente que un factor de producción muy importante es el edema hepático; éste, más los nódulos de regeneración que se hacen en las inmediaciones de los espacios porta, producen, sin duda, una compresión del capilar biliar y la ictericia es por obstrucción. La existencia de tales nódulos de regeneración permite pensar que todavía se forma activamente bilis a pesar de la destrucción de zonas extensas del parénquima, pero que ésta no es vertida a los conductos por la compresión de los capilares en el espacio porta. En los casos que no manifestaron ictericia, no hemos encontrado esa activa regeneración y pensamos que produciéndose menos bilis y no habiendo obstrucción no se produce la ictericia. Es una explicación de tanteo, pues evidentemente las diferencias halladas que parecen hablar en pro de esta explicación no son tampoco tan rotundas para ser decisivas.

Pero, de todos modos, queda en pie la posibilidad de que la misma lesión hepática pueda acompañarse o no de ictericia.

\* \* \*

Todos los hechos que hemos expuestos nos confirman en nuestro convencimiento de que mucho de lo que consideramos como adquirido respecto al origen, significación fisiológica y destino de los pigmentos biliares es harto inseguro e improbable, y que se necesitan ulteriores estudios para revisar este importante capítulo de la fisiología y de la clínica. Por lo pronto, creemos evidente que la bilirrubina debe tener en el organismo alguna función, que la colemia debe ser regulada, y que a ello contribuyen el riñón y el hígado. En el riñón no es cierto que haya impermeabilidad para la hemorribina, sino que parece que ambas fracciones son filtradas en el glomérulo y reabsorbidas en la medida conveniente en los tubos renales; y asimismo el riñón modifica el espectro bilirrubinémico de la sangre que le atraviesa, suprimiendo o disminuyendo la bilirrubina indirecta en acción coordinada con su formación en el bazo.

#### RESUMEN.

Los autores enuncian una serie de hechos derivados del estudio experimental y clínico de las fracciones de bilirrubina en la sangre de entrada y salida de los órganos, en la bilis y en la orina, que pugnan con los actuales conceptos y demuestran hasta qué punto son inseguros nuestros conocimientos sobre el problema. Se

hace el análisis de algunos de estos hechos sugeriendo sus posibles explicaciones.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HIJMAN VAN DEM BERGH.—Gallenfarbstoff d. Blutes, 1918.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, CASTRO MENDOZA, LINAZASORO y DOMÍNGUEZ.—Rev. Clin. Esp., 29, 8, 1948.
3. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones sobre las enfermedades del hígado. Madrid, 1948.
4. LUKE y MALLORY.—Am. J. of Pathol., 22, 867, 1946.

#### SUMMARY

The authors put forth a series of facts drawn from the experimental and clinical study of the bilirubin fractions in the inflow and outflow blood of organs, in the bile and in the urine, contrary to current concepts. They demonstrate the degree up to which our present knowledge on this problem is uncertain at the present time. Some of these facts are analyzed and possible explanations are suggested.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man machte experimentelle und klinische Studien über die Bilirubinfaktionen im Blute, das in die Organe ein- und ausfliesst, in der Galle und im Urin; daraus wurde eine Reihe von Tatsachen abgeleitet, die zu den heutigen Auffassungen ganz im Gegensatz stehen und zeigen, wie unsicher unsere Kenntnisse über dieses Problem sind. Man analysiert diese Tatsachen und gibt etwa mögliche Erklärungen dafür.

#### RÉSUMÉ

Les auteurs énoncent une série de faits dérivés de l'étude expérimentale et clinique des fractions de bilirubine dans le sang d'entrée et de sortie des organes, dans la bile et dans l'urine, qui luttent avec les concepts actuels et démontrent jusqu'à quel point nos connaissances sur le problème sont incertaines. On réalise l'analyse de quelques uns de ces faits, et on suggère leurs possibles explications.

#### TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL CON AEROSOLES MEDICAMENTOSOS

##### II.—Vaponefrín.

R. FROUCHTMAN y J. SEGIMÓN

Servicio de Alergia del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona. Director: R. FROUCHTMAN.

En la serie de tratamientos ensayados utilizando aerosoles medicamentosos de acción broncodilatadora, los resultados obtenidos confirman el criterio de otros autores de que la vía

transpulmonar constituye una vía de elección satisfactoria para el tratamiento sintomático de los estados asmáticos al lograr numerosas veces, y de un modo inmediato, la disminución o liberación transitoria de su disnea.

Sin embargo, y como señalábamos en nuestra anterior comunicación, no todas las drogas presentan la misma eficacia terapéutica, efectividad que los autores juzgan según su propia experiencia. En nuestras primeras observaciones, que fueron realizadas empleando soluciones de teofilina-etilendiamina y de efedrina, los resultados obtenidos no ofrecen efectos convincentes en cuanto a la aminofilina en aerosol—en contraste con su indudable eficacia por vía intravenosa—, logrando, en cambio, una marcada acción beneficiosa con la efedrina.

A continuación comenzamos una serie de tratamientos empleando la solución Vaponefrín. Este producto, manufacturado por una casa americana, es una epinefrina racémica sintética purificada, y ha sido ampliamente utilizado en Norteamérica desde hace algunos años. Así vemos, por ejemplo, que RICHARDS, BARACH y CRONWELL, estudian comparativamente los resultados obtenidos con aerosoles de diversas drogas asmolíticas, y en uno de los cuadros publicados puede advertirse la mayor efectividad de la solución Vaponefrín sobre la acción de otras drogas, con un marcado aumento de la capacidad vital (C. V.); SEGAL comenta la gran eficacia de este producto, y entre otros, WESTCOTT y GILLSON llegan a las mismas conclusiones favorables.

#### METÓDICA.

Se ha seguido la misma técnica anterior. Los enfermos fueron sometidos diariamente a una sesión inhalatoria, tratamiento interrumpido alguna vez durante veinticuatro horas, y durante el cual no siguieron ninguna otra medicación asmolítica.

En principio se utilizaron por sesión 0,5 c. c. de solución, pero la eficacia de estas inhalaciones nos ha permitido luego reducir la dosis empleando numerosas veces 0,25 c. c., cuya inhalación requiere además pocos minutos. Se empleó el nebulizador Vaponefrín con corriente de oxígeno, determinando la C. V. antes de la inhalación y a los diez minutos después de ella.

Fueron tratados ocho enfermos, algunos de los cuales presentaban un intenso estado asmático, a veces resistente a la medicación asmolítica usual, o bien que obligaba al empleo abusivo de estos calmantes.

#### RESULTADOS.

Al examinar los resultados diarios obtenidos después de cada sesión (como ejemplo se publican las gráficas correspondientes a 4 enfermos en los que se señalan los valores de la C. V. antes y después de cada inhalación y las dosis empleadas), hemos comprobado que, a excepción de un solo enfermo, en todos los demás el efecto beneficioso sobre la C. V. si bien es intenso e inmediato, no suele alcanzar las veinticuatro horas; la acción eficaz dura un cierto espacio de tiempo variable de cuatro a diecisésis horas, pero