

ambientales mencionados y se aumenta la rapidez de lectura (treinta minutos), con las ventajas consiguientes.

RESUMEN.

Se describe una modificación que permite la lectura de la reacción de Hanger a los treinta minutos, y que permite excluir los factores ambientales que perturban la sensibilidad y especificidad de la prueba.

BIBLIOGRAFIA

1. HANGER.—J. Clin. Invest., 18, 261, 1939.
2. FRISCH y QUILLIGAN.—Amer. J. Med. Sci., 212, 143, 1946.
3. PÖHLE y colaboradores.—J. Clin. Invest., 20, 241, 1941.
4. MAATER.—Journ. Am. Med. Ass., 121, 723, 1943.
5. RAPSKY y NEWMAN.—Am. J. Digest. Dis., 10, 66, 1943.

SUMMARY

A modified technique is described which permits the reading of Hanger's reaction within 30 minutes and with which the environmental factors which alter the sensitivity and exactness of the test are excluded.

ZUSAMMENFASSUNG

Man beschreibt eine Modifizierung, wonach die Ablesung der Hanger'schen Reaktion schon nach 30 Minuten vorgenommen werden kann, wobei gleichzeitig die Milieufaktoren, die die Sensibilität und Spezifität der Probe stören, ausgeschlossen werden.

RÉSUMÉ

On décrit une modification qui permet la lecture de la réaction de Hanger au bout de 30 minutes et qui de même permet d'exclure les facteurs d'ambiance qui troublent la sensibilité et la spécificité de l'essai.

ACERCA DE LAS HEPATITIS BRUCELOSICAS

J. AZNAR-GARCÍA

Clinica Médica del Hospital Provincial de Zaragoza. Director: Prof. J. AZNAR-MOLINA.

Ya es de antiguo conocida la afectación del hígado en las brucelosis, señalada ya por MASTON en 1856, HUGHES en 1897 y GUILIA en 1871, y detenidamente expuesta con sentido clínico por CANTALOUBE, hasta el punto de estar considerada entre los síntomas de orientación diagnóstica, aun en los casos poco evidentes o incipientes.

La traducción clínica es la hepatomegalia, poco acusada en muchos casos, pero intensa en otros, y, sobre todo, con signos clínicos de afectación hepática que hacen aparecer, casi en primer plano, la significación de la hepatopatía.

Como además, debido a los agentes terapéuticos que habitualmente se emplean, estas alteraciones hepáticas adquieren gran relieve e importancia como factores para tener en cuenta, nos hemos sentido movidos a exponer un breve resumen de estas alteraciones apoyados en la copiosa casuística de que disponemos y del estudio clínico detenido que hemos realizado con atención especial en lo que a la patología hepática se refiere.

Hemos de advertir que signos de afectación hepática, si se investiga con agudo sentido de observación, se observan de modo casi constante. Pero del mismo modo, si en la inmensa mayoría de las infecciones en sus períodos de estado, realizamos esta exploración, raramente dejamos de observar signos que nos orienten a pensar en la hepatopatía. Por eso hemos de distinguir en este caso los siguientes grupos en cuanto a este problema se refiere:

- a) Brucelosis sin signos ostensibles de afectación hepática.
- b) Brucelosis con evidentes signos de afectación hepática.
- c) Hepatopatías evidentes sin cuadro clínico evidente de brucelosis.
- d) Hepatopatías latentes después de la curación clínica de la brucelosis.
- e) Hepatopatías de aparición tardía a una anterior brucelosis.

Este último grupo es el que nos pone ante el problema de considerar a las brucelas como agente etiopatogénico de ciertas hepatopatías.

Este agrupamiento no presupone nada respecto a la relación entre determinada alteración hepática y brucelosis, sino únicamente la correspondencia clínica posible entre ambas.

Se han dado varias normas para clasificar las alteraciones hepáticas observables en las brucelosis y, naturalmente, han sido informadas por diversos criterios.

SIGNORELLI las clasifica de este modo:

Hepatocolangitis brucelar aguda o crónica.
Hepatitis hipertrófica crónica (tipo HANOT).
Síndromes hepatolienales crónicos con cirrosis hepática.

RIMBAUD y JANBON, de esta forma:

Hepatomegalia.
Ictericia.
Síndrome hemorrágico.
Hepatomegalia dolorosa.
Ascitis brucelósica.
Formas hepáticas con otra asociación visceral (hepatonefritis, hepatoneumonitis, etc.).

PEDRO PONS y FARRERAS VALENTI las describen en este orden:

Hepatomegalia.
Hepatomegalias de tendencia hemorragípara.
Hepatitis dolorosa.
Ictericia.
Ascitis y cirrosis hepática.
Síndrome de vías biliares (angiocolitis, colecistitis, hepatocoledocitis).

Resulta ciertamente difícil tratar de dar una clasificación concreta de las hepatobrucelosis, como dicen PEDRO PONS y FARRERAS, y hay que atenerse a los cuadros vividos. Las observaciones histopatológicas de las brucelosis no son abundantes, y se explica, ya que su mortalidad es mínima y los casos en que llegan a la necropsia suelen ser por algún motivo añadido o bien el paciente infectado por brucelas estaba en condiciones deficientes anteriormente. Por esto hay que ceñirse a un criterio sintomático aisladamente, o bien a un criterio clínico, encasillando las alteraciones hepáticas en el cuadro general de la infección brucelósica. Como en todos los insultos, fueren de la clase que fueren, al hígado, el cuadro clínico resultante antes de tener una fisonomía concreta pasa por múltiples momentos evolutivos, momentos que son difíciles de delinear, y son precisamente estos cuadros los que escapan a nuestras descripciones y solamente tenemos certeza de los cuadros evidentes que suelen ser los finales. Por eso el estudio biópsico del hígado por punción promete ser muy fructífero para orientarnos en estos problemas.

Por otra parte, en problemas como éstos, relacionados con la patología hepática, los momentos etiológicos se multiplican, y la primera dificultad estriba en señalar con certeza la relación estrecha y causal entre la infección brucelósica y la hepatopatía. Ya sabemos que, por lo general, la aparición de trastornos que asientan en las estructuras hepáticas suelen estar condicionados por momentos etiopatogénicos anteriores, y por esto aún es más difícil la elección de casos que pudiéramos considerar como relación pura entre la infección por brucelas y el trastorno producido funcional o morfológicamente. Aún así, en muchos casos, nos vemos siempre frente al concepto general de la infección como patogenia de la hepatopatía, y en segundo término, la especificidad del agente como productor directo.

Ateniéndonos a estos conceptos, es precisamente por lo que hemos hecho los apartados anteriores para el estudio de estas relaciones entre la infección brucelar y la hepatopatía. Y aún señalemos que, estrictamente considerado, deberíamos de separar en cada caso la variedad de brucelas a tener en consideración, si bien esto parece ser de muy poca monta, toda vez que en todos los aspectos conocemos la enorme semejanza que muestran la melitensis o la abortus en cuanto a la clínica humana se refiere.

* * *

En las brucelosis se tropieza con la dificultad de no poder realizar necropsias sino en muy pequeño porcentaje de casos, por lo que la histopatología ha sido deficientemente estudiada, si bien las últimas adquisiciones a este respecto aclaran muchos puntos.

Los estudios experimentales de JAFFE, en 1922, con inoculaciones de brucelas en el cavia, demostraron unas formaciones nodulares en el hígado, a las que pareció se les podía atribuir carácter específico. Anteriormente encontró en el bazo estos focos nodulares con aspecto de granulomas Loeffler. JAFFE no pudo encontrarlos con la inoculación de brucelas melitensis y sí con la abortus.

Posteriormente, la existencia de granuloma producido por las brucelas ha sido comprobada repetidamente. WOHLWILL y AUDEOUD admitieron su especificidad; LOEFFLER, NICOD y ROESLE, etc. repitieron estos hallazgos. Posteriormente PEDRO PONS, BACARDI y ALVAREZ encuentran estos granulomas en las biopsias de hígado obtenidas por punción hepática.

Estos granulomas han sido encontrados con múltiples localizaciones viscerales, especialmente en bazo, ganglios linfáticos, testículo, próstata, parótidas, médula ósea, etc...

El asiento de los granulomas se ha observado lo mismo en el mesenquima de los espacios porta como en los intersticios de las trabéculas hepáticas. A este respecto son muy demostrativas las imágenes que nos da NICOD.

Igualmente en otros casos en los que no se llega a demostrar el granuloma, se describen acúmulos linfocitarios; dilatación de los espacios vasculares y signos de fagocitosis de eritrocitos por parte de las células de Kuppfer. Las hiperaspasias de células reticulares se han observado tanto en el hígado como en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.

Por los hallazgos, se podrían incluir las alteraciones histopatológicas de las brucelosis como reticulitis histiomonocíticas, o bien en el grupo de las reticulitis nodulares que CAZAL asigna a los granulomas infecciosos.

Tiene gran importancia la demostración de este tipo de alteraciones, ya que, a partir de ellas, el concepto nosológico de las brucelosis habrá de ser puesto en revisión, y, además nos ayudarán a comprender las alteraciones hepáticas que hasta ahora solamente podían ser expuestas desde el punto de vista exclusivamente clínico.

Las alteraciones producidas en las vías biliares no son bien conocidas, o al menos han pasado bastante desapercibidas, ya que en este sentido no suelen presentar sintomatología ostensible.

También en los vasos hepáticos y esplénicos se han citado signos inflamatorios de aspecto granulomatoso (LOEFFLER y ALBERTINI).

* * *

Es de frecuente observación la existencia de un hígado grande, blando, al que RIMBAUD llamó "le gros foie melitococique". Al menos la hepatomegalia es frecuentísima. En general la hepatomegalia es difusa, si bien se citan casos en los que el aumento de volumen se reducía a un lóbulo adquiriendo aspecto tumoral (PEDRO PONS, FARRERAS).

Las alteraciones esplénicas son muy frecuentes, encontrándose de modo predominante una esplenomegalia.

Citemos que también se han descrito los cuadros de cirrosis hepáticas evidentes (PEDRO PONS, DIEHL, ROTH, HETLER, STEPP, ALBERTINI, AZNAR-GARCÍA, etc...), si bien son cuadros tardíos a la infección brucelósica o, como en nuestros tres casos, concomitantes con la vacunoterapia intravenosa intensiva.

Por lo demás, no hemos encontrado datos sobre las alteraciones elementales observadas en las células hepáticas, si bien parece ser que corresponderán a las encontradas en los casos de hepatitis y siempre dentro de la marcha general de estos procesos histopatológicos.

De modo resumido podemos indicar que en las brucelosis se han encontrado signos histopatológicos de afectación hepática que van desde la formación del granuloma con asiento periportal o intertrabecular, dando lugar a los cuadros de hepatitis aguda o crónica, hasta los cuadros de cirrosis hepáticas constituidas.

Los estadios que recorren estas alteraciones son los siguientes:

Dilataciones de los capilares hepáticos y estasis. Alteraciones citológicas del tipo de la tumefacción turbia, vacuolización.

Proliferación intersticial de los elementos histioides, finalizando en la formación del granuloma.

Fibrosis difusa por proliferación y desintegración de las trabéculas celulares.

Proliferación del conectivo y de las células epiteliales, dando lugar a los primeros estadios de la cirrosis hepática.

Naturalmente, esta ordenación es un tanto ficticia y esquemática. Entre cada fase se imbrican las alteraciones, dando lugar a cuadros más polimorfos que habría que describir en cada caso.

Digamos también que han sido aisladas brucelas de estos focos hepáticos.

Señalemos algunos puntos respecto al tropismo hepático de las brucelas.

CANTALOUBE ya señaló gráficamente en su frase de "la fiebre de Malta tiene escasa predilección por el corazón y el riñón, pero, en cambio, tiene un verdadero tropismo para el hígado", la frecuencia de la afectación hepática en las brucelosis fundándose casi exclusivamente en la observación clínica.

Las vías de acceso de las brucelas al hígado pueden tener lugar a través de la mucosa intes-

tinal, supuesta la posibilidad de que atraviesen el obstáculo que supone el jugo gástrico con su acción bactericida; por la vía linfática han de sobrepasar las estaciones ganglionares mesentéricas, en las cuales se han encontrado brucelas con frecuencia, y de éstas llegan al hígado, en el cual se estacionan. También por la vía de la porta pueden llegar, en cuyo caso hay que admitir que es más fácil su localización en las terminaciones periportales.

Pero en estos casos hemos de tener en cuenta la presencia de la barrera vascular en sus dos separaciones: la endotelial y la de los retotelios envolventes. En este punto es en donde se localizan en el mesenquima y, según las condiciones inmuno-alérgicas del sujeto, dan lugar a las manifestaciones histopatológicas arriba indicadas.

Pero hemos de tener en cuenta que la propagación de brucelas puede tener otros puntos de partida, según la puerta de entrada, atravesando la barrera linfática de los ganglios, llevados al colector y de ahí se difunden a la sangre a través de la cual pueden llegar a cualquier localización.

Y aquí hemos de tener en cuenta el verdadero tropismo demostrado de la brucela por el sistema reticulohistiocitario. Es el encargado de su captación, y así se explica la negatividad de los hemocultivos casi a continuación de la producción de la infección. Es ya sabida la constancia de los hallazgos de brucelas en bazo, órganos linfoides, médula ósea, etc...

Teniendo en cuenta estos datos, ya se comprende que la localización hepática de las brucelas sea la regla. El hígado, por su rica vascularización arterial, el flujo portal y la abundancia de los elementos retículo-endoteliales tiene a su favor un gran número de posibilidades de ser asiento de localizaciones brucelares. Esto nos explicaría por un lado todo el cortejo de hallazgos referidos como alteraciones histológicas.

Por otra parte, dado el mecanismo de la infección, debido al acúmulo y neutralización de gérmenes en los diversos órganos captadores de brucelas y las ondas de invasión que de ellos pueden partir interfiriéndose unas a otras, explica la conducta irregular (en ondas a veces) de los fenómenos infecciosos de las brucelas. Por otra parte, no sólo los cuerpos bacterianos pueden influir, sino que sus toxinas como tal pueden dar lugar a manifestaciones por parte de las células hepáticas.

Precisamente por estas condiciones de invasión, la conducta del organismo respecto a las brucelas, que se traduce en el estado inmuno-alérgico, condiciona la marcha general de este tropismo.

Todavía habría que explicar la preferencia bien de las toxinas o bien de los somas bacterianos sobre el parénquima hepático, prescindiendo de su relación patógena incluida en el mecanismo general de la respuesta entre el agente y el organismo por intermedio de sus mecanismos defensivos.

Pero, sin embargo, de modo resumido, las for-

mas posibles de afectación hepática por las brucelas son las siguientes:

Afectación parenquimatosa.

- A.—Como efecto tóxico directo de las brucelas sobre la célula hepática.
- B.—Por trastornos de absorción intestinal.
 - a) Ocasionados directamente por las brucelas (enteropatía?).
 - b) Secundarios a la hepatopatía primaria.
- C.—Como consecuencia de los trastornos hepáticos mesenquimatosos.
 - a) Por disociación trabecular y defecto de nutrición celular.
 - b) Por fibrosis.
 - c) Por cirrosis.

Afectación mesenquimatosa.

- A.—Localización de las brucelas por vía arterial portal o linfática. Ocasionando, según el estado inmuno-alérgico, la formación del granuloma o infiltraciones.
- B.—Alteraciones vasculares por las toxinas brucelares.

En las observaciones repetidas de los numerosos autores que se han ocupado del asunto, no parece poder tenerse en cuenta las condiciones de virulencia, raza del paciente, raza de las brucelas ni la edad u otras condiciones ambientales respecto al tropismo de las brucelas por el hígado.

Sin embargo, se colige de las casuísticas publicadas y de nuestras propias observaciones, que pueden condicionar no la afectación, pero sí la marcha evolutiva de esta afectación, las condiciones intercurrentes en el sujeto, expresadas por la historia anterior en cuanto a los trastornos hepáticos que hayan podido oca-

... *

Ya hemos indicado que en las brucelosis podemos distinguir dos modalidades: las que presentan signos ostensibles de participación hepática y las que, solamente investigándolos, pueden ser puestas de relieve.

Como signos para hacer pensar en la afectación hepática, debemos mencionar la hepatomegalia, el más frecuente de todos, que va desde un grado muy discreto a la gran hepatomegalia pseudo-tumoral. Esta hepatomegalia debemos atribuirla al edema y consiguiente aumento de volumen ocasionado por su acumulación en los territorios conjuntivos del hígado y en los espacios intertrabeculares. No suele ser casi nunca dolorosa, excepto en algunos casos poco frecuentes, que clasifican los franceses como hepatitis dolorosa, por dominar este signo.

La ictericia, raramente observada con intensidad, siendo lo más frecuente la observación de un tinte sub-ictérico en el cual hay que reparar, ya que es hecho frecuente el aumento de la tonalidad pigmentaria de la piel en las brucelosis no debida a la bilirrubina, siendo necesario casi siempre el recurrir a su dosificación en el suero. Ciertamente existen ictericias intensas en las hepatitis de cierta intensidad, pero no

suele ser lo más frecuente. En nuestra amplia casuística raramente la hemos observado con cifras superiores a 2,5-3 mgr. por 100, excepto en casos especiales.

Los síntomas dispépticos: lengua saburral, anorexia, flatulencias, pesadez gástrica post-prandial, estreñimiento y diarrea, muy rara vez vómitos suelen ser de presencia casi constante. Especialmente el estreñimiento, mucho más frecuente que las diarreas, que cuando se presentan suelen ser indicio de curso muy tórpido de la infección brucelar.

PEDRO PONS pone en duda que estos signos pueden ser imputados de modo cierto a la hepatopatía. Si bien es verdad que no se encuentran en la literatura datos de casuísticas sobre las alteraciones entéricas producidas por la infección brucelósica, sino al contrario, parece ser que no es una localización preferente la mucosa entérica, nosotros sospechamos que una meticolosa investigación de este problema nos haría ver que debe de ser mucho más frecuente de lo que solemos admitir.

Por nuestra parte, hemos investigado en muchos casos las funciones gástricas y hemos constatado de una manera frecuente la existencia del cuadro de la dispepsia hiposténica. Hipotonía gástrica, a veces alargamiento del tiempo de evacuación (método de Katsch con cafeína), otras veces vaciamiento rápido; curvas de acidez con hipo o hipersecreción, pero generalmente con hipoacidez y respuesta poco acusada a la cafeína de estímulo.

Las alteraciones anatomo-patológicas en el intestino no se citan, excepto en el caso de LUNGHETTI. Sin embargo, dado el cortejo alterativo que acompaña a la infección brucelósica, hace sospechar la existencia frecuente de enteropatías funcionales, condicionadas por factores extrínsecos en la absorción y presencia de cuadros de déficit nutritivos, que por hoy no podríamos imputar de modo indudable a la participación hepática o entérica, si bien es probable que éstas sean asociadas formando un círculo vicioso, como entero-hepatopatías. Este problema requiere una investigación detenida; por lo que hemos podido colegir de la bibliografía, no ha sido llevado a cabo todavía.

En nuestra opinión, esto explicaría muchos cuadros sindrómicos a los que hoy no les encontramos una explicación absolutamente satisfactoria.

Citaremos también que nosotros hemos comprobado en 12 casos signos evidentes de pancreopatía, lo cual ya fué señalado por KATSCH.

Lo cierto es que esta sintomatología dispéptica sea o no atribuible a la hepatopatía es de más frecuente observación que los signos directos de participación hepática con expresión clínica.

... *

Para estimar la frecuencia de la afectación hepática, sería necesario haber llevado a cabo un estudio sistemático agotando las exploracio-

nes que nos permitiesen poner de relieve algún signo de los que admitimos como directamente debidos a la hepatopatía. En nuestra amplia casuística no lo hemos llevado a cabo sistemáticamente en número suficientemente amplio de casos, y, por tanto, no podemos dar unas cifras exactas; pero estimándolo de modo grosero, no creemos alejarnos mucho de la realidad estimando su frecuencia en un 70 a 80 por 100 de los casos. Naturalmente, aquí hemos de echar mano de la división que estableciamos al principio separando los grupos de afectación, según la fecha de la presentación de la sintomatología.

En el cuadro adjunto hemos elegido al azar un lote de casos en los que se estudió con más atención, pero en casos en los cuales no había signos evidentes, bien por tratarse de casos muy precoces, algunos hasta con dudas en el diagnóstico, si bien comprobados posteriormente, y otros de diagnóstico cierto, que no mostraban sintomatología clínica para hacer pensar directamente en la hepatopatía.

De estos 32 casos, cinco presentaron una urobilinogenuria, o sea, el 15,6 por 100. Ninguno de ellos dió aumento de la galactosuria por encima de tres gramos. Solamente seis casos (18,7 por 100) dieron un ligero aumento de la banda de coagulación, y solamente un caso sobrepasó

de 0,5 mgr. por 100 la bilirrubinemia. Ocho de estos casos (25 por 100) dieron una ligera hepatomegalia a percusión. Catorce casos (43 por 100) mostraban aumentos de la eritrosedimentación. Todos los casos, desde luego, sin tratamiento específico ni otros que pudieran hacer pensar en alteraciones tóxicas por fármacos. Naturalmente, el fijar esta frecuencia en estos casos incipientes dependerá del valor que se den a estos pequeños signos.

También resulta difícil el señalar cuál es el momento de empezar la hepatitis brucelósica. Hay casos en los que muy precozmente aparecen los signos clínicos, pero suelen ser los menos frecuentes.

En general el comienzo ostensible de la hepatopatía suele tardar, al menos, dos meses desde el comienzo de la afección clínicamente.

Con la biopsia hepática adelantariamos un gran paso para precisar este extremo. En el trabajo de PEDRO PONS, BACARDI y ALVAREZ, de tanto interés, en 10 casos de brucelosis estudiadas por punción solamente dos observaciones, una al mes y otra a los veinte días del comienzo, observan únicamente las observaciones iniciales de

TABLA DE ENFERMOS CON BRUCELOISIS EN PERIODO DE ESTADO CON O SIN HEPATOMEGALIA O SIN SINTOMATOLOGIA CLINICA DE HEPATOPATIA. ENFERMOS SIN TRATAR ESPECIFICAMENTE

estasis capilar y alteraciones conectivo-vasculares y señalan el comienzo de la formación nodular intertrabecular, que probablemente será el granuloma más tarde. En los demás casos citados por estos autores, en los que evidentemente comprueban el granuloma, se trataba de largo tiempo de infección brucelar. Por esto, los autores dividen las fases del cuadro clínico en relación con el cuadro morfológico en: período precoz, de latencia y de instauración plena de la hepatopatía, que los hacen corresponder al período de invasión, a las alteraciones hepáticas sin traducción clínica y al período de hepatopatía orgánica que domina el cuadro.

Visto de otro modo, solamente con la observación clínica, estamos de acuerdo en esta división. Así suele suceder. Sin embargo, no se puede establecer una regla absoluta, ya que si seguimos el criterio morfológico para juzgar de la alteración (ciertamente el más exacto) encontrariamos alteración con gran frecuencia por lo que parece deducirse; pero, en cambio, es probable que esta alteración morfológica sea poco extendida y quizás la hepatopatía quede latente clínicamente y, sin embargo, se podrá observar por la biopsia el granuloma. Pero debemos admitir, deduciéndolo de estas observaciones, la gran constancia con que participa el hígado en la infección brucelar.

Es decir: es de ley admitir la casi constancia de la formación granulomatosa de los períodos incipientes, si es que la reacción inmuno-alérgica del sujeto no permitirá la constitución del granuloma, sino solamente de fases premonitorias inflamatorias. Sería del máximo interés el encontrar la expresión clínica correlativa a este período. Los autores en su trabajo no nos dan en estos casos (dos casos precoces) los datos de exploración hepática clínica.

Lo que sí parece lógico suponer es que solamente tendrían exteriorización clínica los casos en que estas alteraciones afecten a una gran superficie del mesenquima hepático, hasta el punto de que lleguen a afectar un volumen suficiente de acinis para comprometer la función en total.

Por eso creemos que el condicionamiento de la hepatopatía y el cuadro clínico global dependerá del proceso evolutivo de esta hepatitis, y, por tanto en este caso, aparte de las condiciones inmuno-alérgicas del sujeto habrá que tener en cuenta los factores de difusión de los gérmenes por una parte y por otra los factores sobreañadidos que condicionan las defensas generales frente a la infección brucelar (nutrición, factores accesorios, estado anterior del hígado y las condiciones de la defensa citológica).

Por tanto, de estas alteraciones morfológicas, bellamente demostradas por PEDRO PONS, BACARDI y ALVAREZ, se deduce con certeza que el tipo de alteración hepática que se ocasiona en las brucelosis es el que corresponde a la hepatitis, caracterizada por su localización tanto intertrabecular (intersticial) como periportal o simultáneamente.

Por lo que se deduce de las observaciones y de la marcha normal de las hepatitis, esta alteración es reversible, según las circunstancias, o, si progresara, puede dar lugar a procesos de fibrosis más o menos localizada, y, cuando es general, conduce al cuadro de las cirrosis del órgano. Estos cuadros de cirrosis ya fueron expuestos por DIEHL, ROOTH, HEGLER, STEPP, ALBERTINI y PEDRO PONS, y nosotros también los hemos observado. En los casos tardíos es discutible, como discutible puede ser la etiopatogenia de todos los casos de cirrosis, si solamente se quiere admitir un criterio único, cuando lo regular es que existan en todos ellos varias posibilidades de estar causadas por agentes de los que hoy consideramos como cirrógenos, pero si nos apoyamos en la observación clínica, son indudables. Al menos nosotros hemos observado tres casos de cirrosis de aparición rápida en brucelosis que fueron tratadas con dosis masivas, repetidas frecuentemente por vía endovenosa de vacuna melitocólica y que, por lo menos, tenemos que considerar a la acción de las brucelas de la vacuna como agente desencadenante, o al menos como agente descompensador de una cirrosis latente, sin ostensible exteriorización clínica.

Se podría invocar al discutir estos casos que existen muchas condiciones accesorias, tanto en la nutrición, como en los antecedentes que hacen que se produzca la cirrosis brucelar, pero lo cierto es que la observación clínica demuestra la posibilidad y la existencia de cirrosis brucelares, y así ha publicado varios casos PEDRO PONS.

* * *

En un momento dado de la infección brucelar, aparece el cuadro de la hepatitis, cuyas características sintomatológicas suelen ser las siguientes: anorexia (al menos se acentúa más); adelgazamiento, estreñimiento acusado (algunas veces, las menos, diarreas); dispepsia, hepatomegalia que, si existía anteriormente, suele ser más acusada; hiperbilirrubinemia, que en pocos casos llega a franca ictericia. Generalmente se suele marcar la esplenomegalia, aunque no suele ser muy acentuada.

En la orina se observa uribilinogenuria y urobilinuria; algunas veces, si la hiperbilirrubinemia es acusada, se observa bilirrubinuria. Por otra parte, la diuresis disminuye, aunque no es muy acusada clínicamente, poniéndose de relieve únicamente si se mide cuidadosamente. Raras veces lo expresan los pacientes.

En sangre únicamente suele observarse unas cifras de eritrocitos más bajas, aunque no es raro observar un aumento de las cifras anteriores, que coinciden con un aumento de la volemia probablemente debido a espesamiento sanguíneo. El cuadro leucocítico no suele dar variación alguna. La eritrosedimentación muchas veces disminuye respecto a las cifras anteriores o en otros casos no da variación apreciable. En general, en las hepatitis de larga duración esta disminución, observable al principio, desaparece.

ce y hasta es frecuente observar a la larga cifras más elevadas que las iniciales del proceso.

La bilirrubinemia suele estar aumentada, encontrándose las cifras más frecuentes entre 1,5 y 3 mgr. por 100. Por bajo y por encima de estas cifras suele ser menos frecuente. Ciertamente existen casos de gran intensidad en los que se observan ictericias acusadas, y nosotros hemos visto hasta de 6 mgr. por 100. La reacción directa es positiva.

La velocidad de sedimentación, que en el comienzo de la infección brucelósica suele acelerarse sin llegar a cifras muy elevadas (alrededor de 40-50 mm.), suele encontrarse algo disminuida en el acmé de la hepatitis con respecto a las cifras iniciales, si bien no es un hecho absolutamente constante.

La banda de coagulación, que no es raro que al principio de la infección de valores normales o ligeramente rebajados, suele alargarse a veces hasta casi el límite máximo. La reacción de Takata ya muestra en muchos casos flokulaciones que no suelen ser rápidas, sino tardías en los últimos tubos desde muy temprano. En otros no da la menor flokulación.

La galactosuria después de ingerir 40 gr. suele ser más elevada de 3 gr., aunque en nuestras observaciones no hemos visto nunca cifras muy elevadas. El caso de mayor intensidad de los observados fué de 7 gr.

Este suele ser el cuadro general de la afección hepática brucelósica tratado a grandes rasgos, bajo el aspecto clínico según los datos de nuestra observación en una casuística amplia.

La frecuencia de la presentación de este cuadro, sin poder dar cifras muy exactas, la situamos alrededor del 70 a 80 por 100 de las infecciones. Naturalmente, existen todas las graduaciones posibles en intensidad. Lo regular es que no sean cuadros muy intensos, y que si no se exploran con cierta meticulosidad, se suelen escapar difuminados en el cuadro global de la infección. Fero hay casos en los cuales, por no existir más que los caracteres generales de la infección, sin gran predominio de algias ni manifestaciones osteo-articulares, en los que acapara el primer plano del cuadro clínico. Estos son los casos que habitualmente son descritos como hepatopatías brucelósicas.

En general, nosotros hemos observado que dentro de la infección, los signos que más hacen pensar en el comienzo de una hepatopatía son el adelgazamiento intenso, la anorexia muy pertinaz y el cuadro muy acusado de la dispepsia. Naturalmente hay que apreciar finamente, ya que estos síntomas forman parte casi obligada del cortejo que acompaña a la infección.

Otras veces el comienzo de la afección hepática es evidentemente claro y no ofrece dudas en cuanto se explora para comprobar su existencia.

La fecha de aparición de la hepatitis brucelósica varía mucho. Hay casos en los que casi desde el principio se marca con evidencia. Estos son los más raros. Por lo general, antes de las seis semanas no suelen ser advertidos, y casi lo

más frecuente es que se inicie con claridad a las ocho o diez semanas del comienzo clínico de la infección. Nos referimos, naturalmente, a los casos en que no han sido tratados de modo especial. En cambio, es mucho más precoz por lo regular el comienzo en los casos de diagnóstico de principio y que han sido tratados con arsenobenzoles o vacunas; mucho más raramente cuando han sido tratados con sulfonamidas o sales de oro. Hay que tener en cuenta a este respecto la historia anterior del enfermo. En los casos con gran lastre patológico por parte del hígado suele ser más intenso, si bien no parece que sea más frecuente, en nuestra casuística, aparte de otras infecciones en casos particulares o anteriores hepatopatías, el antecedente alcohólico suele ser la regla, ya que los pacientes proceden del mismo medio en el que el consumo de alcohol suele ser de alrededor de un litro diario de vino, como es la norma en el medio rural que nutre los enfermos hospitalizados.

Lo que parece influir en la intensidad, y sobre todo, en el curso de la hepatitis brucelósica, es la dieta a que han estado sometidos los enfermos en los que desde el comienzo de la infección se les estableció una dieta muy severa de restricción proteica, o los que fueron sometidos casi exclusivamente a dieta hidrocarbonada y no han tenido un aporte rico en vitaminas o alimentación deficiente en general, suelen presentar los cuadros más intensos.

También nos ha llamado la atención el predominio de la afección con cierta intensidad en los tipos asténicos y atléticos, y menos frecuente, al parecer, en los pícnicos.

El curso general de la hepatitis brucelósica suele ir acompañando al cuadro general de la infección, si bien no siempre sucede de esta forma.

En un total de 176 casos de brucelosis con evidente hepatopatía hemos visto desarrollarse el curso con arreglo a esta frecuencia:

Cirrosis hepática, 3 casos (1,7 por 100).
Hepatitis curada con la infección, 144 casos (81,56 por 100).
Hepatopatía crónica después de la curación clínica de la infección, 29 casos (16 por 100).

En el adjunto gráfico señalamos la evolución de una hepatitis, al cual modelo suele ser la regla que se ajusten los demás observados.

Nos referimos aquí a los casos de hepatopatía coincidiendo con la brucelosis e incluimos en los grupos siguientes las hepatopatías recidivantes, latentes o de aparición tardía.

De modo esquemático podemos expresar en las siguientes variantes el curso general de la hepatitis brucelósica:

- a) Regresión.
- b) Hepatitis crónica o duradera.
- c) Hepatitis recidivante de evolución en brotes.
- d) Cirrosis de forma aguda o descompensación por la brucelosis.

Lo habitual en los casos tratados suele ser la regresión. Sin embargo, hemos observado en nuestra casuística todas estas variaciones.

A este respecto hay que tener en cuenta el tratamiento empleado.

En la época en que era frecuente el tratamiento de las brucelosis por dosis de arsencbenzoles elevadas era muy frecuente encontrar casos de hepatitis o alteraciones hepatotóxicas, que se observaron con menos frecuencia cuando las pautas de tratamiento aconsejaban el empleo de dosis pequeñas y espaciadas.

mostramos la bilirrubinemia en los días siguientes a la inyección de 125 millones de gérmenes por vía endovenosa.

Otro grupo es el de las hepatopatías sin cuadro evidente de brucelosis. En algunas hepatopatías en las cuales se siente el diagnóstico de hepatitis por la exploración del enfermo, sin poderla relacionar con cuadro etiológico definido, se comprueba la existencia de una brucelosis activa. Hay que tener en cuenta que para esto hemos de admitir el criterio de una aglutinación positiva y especialmente una respuesta

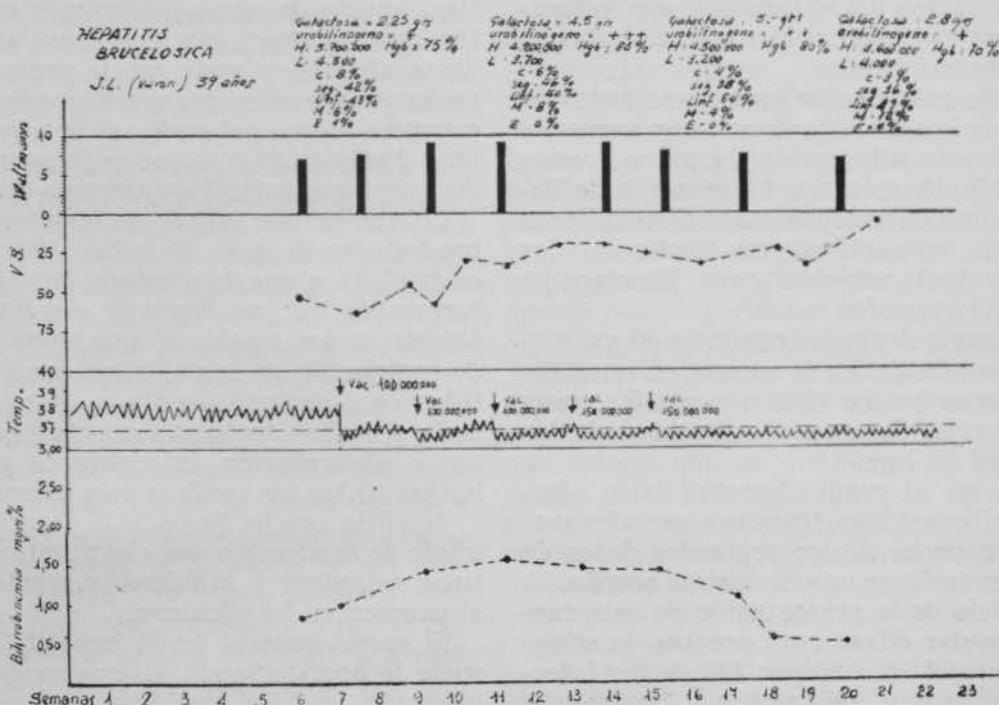


Fig. 1.

Con el empleo de vacunoterapia intravenosa, es de muy frecuente observación el incremento de las manifestaciones hepáticas. A seguida de dosis elevadas (200 y 300 millones de gérmenes) era muy frecuente observar el aumento rápido de la hepatomegalia, la bilirrubinemia y los signos de insuficiencia hepática. En tres casos que después comentaremos se desarrolló con rapidez el cuadro evidente de cirrosis hepática comprobada en necropsia. Estas manifestaciones no se observan con tanta intensidad empleando dosis más pequeñas (100 millones de gérmenes por 70 kilogramos de peso corporal).

Sin embargo, hemos de mencionar que en el tratamiento habitual de las brucelosis con vacuna por vía endovenosa, en los enfermos con hepatitis, se observa un aumento de su intensidad, si bien es pasajero. Clínicamente se suelen presentar vómitos en estos enfermos, oliguria intensa uno o dos días después de la inyección, aumento de la bilirrubinemia y aumento de la urobilinogenuria. Estos pacientes requieren cuidados terapéuticos especiales al proceder a la vacunoterapia. En el gráfico adjunto (fig. 1)

febril, típica, a la inyección intravenosa de vacuna al modo de PYRGALIS. Estos casos, raros ciertamente, de los que nosotros hemos observado seis, entre una cifra aproximada de cerca de 2.000 brucelosis, nada hace sospechar químicamente que se trate de una infección brucellosa. Los casos que nosotros hemos observado, cuatro eran con hiperbilirrubinemia acusada y dos con cifras muy moderadas (0,62 y 0,71 miligramos por 100).

Caso 1.º—Varón, treinta y seis años. Hace veinte días molestias dispépticas. Estreñimiento, adelgazamiento. Apirético, según cree. No hepato ni esplenomegalia. Anorexia. Sin antecedentes familiares valorables.

Caso 2.º—Varón, cuarenta y cuatro años. Desde dos meses atrás, estreñimiento. Astenia intensa. Adelgazamiento. Apirexia. Intensa saburra lingual. Muy discreta hepatomegalia. No esplenomegalia. Sudores accesionales no muy profusos.

Caso 3.º—Varón, treinta y un años. Desde dos semanas atrás, dispepsia. Estreñimiento intenso. Saburra lingual. Flatulencia. Hepatomegalia muy moderada. No esplenomegalia. Algunos días, décimas de temperatura (sin pasar de tres).

CARACTERISTICAS OBSERVADAS EN SEIS CASOS DE HEPATOPATIAS SIN CUADRO EVIDENTE DE BRUCELOSIS

N.º	Bilirrubinemia mgrs. %	Urobilinogenuria	Urobilinuria	V. S. mm.	Weltmann	Galactosuria grs.	Aglutin.		Takata								Vacdiag.	
							B. M.	B. B.	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	0,62	posit.	posit.	7-14	8	3,8	1/100	neg.	0	0	0	0	1	1	1	1	posit.	
2	0,71	dudos.	posit.	8-16	8,5	5,1	1/50	1/50	0	0	1	2	2	2	2	1	posit.	
3	1,42	posit.	posit.	3-7	9	4,3	neg.	1/10	0	0	0	1	1	0	0	0	posit.	
4	1,62	posit.	posit.	2-5	8,5	3,9	1/50	neg.	0	0	0	0	1	2	0	0	posit.	
5	1,56	posit.	posit.	1-4	8,5	6,2	neg.	neg.	0	0	0	1	1	0	0	0	posit.	
6	2,32	posit.	posit.	8-15	9	6,7	neg.	neg.	0	0	1	2	2	1	0	0	0	posit.
									0	0	0	2	2	3	3	2		

La primera línea de números en el Takata es a los diez minutos. La segunda, a las dos horas.

Caso 4.—Varón, treinta y cinco años. Hace mes y medio, dispepsia. Estreñimiento acusado. Astenia. Adelgazamiento muy intenso. Hepatomegalia (dos traveses de dedo). Apirético. Sudores bastante profusos accesoriales.

Caso 5.—Varón, treinta y ocho años. Tres meses atrás comenzó con sudoraciones nocturnas. Hepatomegalia acusada (tres traveses de dedo). A días, febrícula. Anorexia intensa, con repugnancia a los alimentos. Saborreña lingual. Estreñimiento y algunos días despeños diarreicos. Adelgazamiento.

Caso 6.—Varón, veintisiete años. Hace dos meses, estreñimiento, astenia. Anorexia. Apirético. Hepatomegalia muy moderada. Tinte subictérico conjuntival. Adelgazamiento.

En el esquema adjunto (fig. 2) incluimos las pruebas funcionales correspondientes. Todos ellos acusaron una reacción febril típica a la vacuna intravenosa. Los títulos de aglutinación, muy bajos.

Ninguno de estos casos hacían sospechar con cierta fuerza una brucelosis. En dos la fuente de contagio parecía bastante evidente (pastores de cabras).

El cuadro que primero llamaba la atención era la hepatopatía. Tratados con vacuna melitocólica intravenosa, se consiguió la curación y la regresión de la hepatitis.

Debemos suponer que en medios en los que la brucelosis no sea tan frecuente puedan existir con frecuencia casos de esta índole, y desde luego nos hace pensar en esta etiología en casos en los que no se vea una etiología clara. En general esto entra en las líneas generales de orientación diagnóstica para las brucelosis. Todos aquellos cuadros imprecisos, pero cuya explicación pueda ser infecciosa, deben hacernos pensar con más frecuencia de lo que habitualmente se hace en la clínica en la existencia de una infección brucelósica.

Cuál puede ser la explicación de este tropismo tan especial para el hígado y la ausencia de otras manifestaciones, incluso las generales de la infección, no es asunto fácil de resolver. Quizá se pueda pensar en una brucelosis crónica o

en infecciones sumadas por vía enteral, aun contando con la rareza de esta vía, para lo cual podía suponerse una disminución de los mecanismos defensivos por parte del estómago que pudieran estar condicionados por una dispepsia por

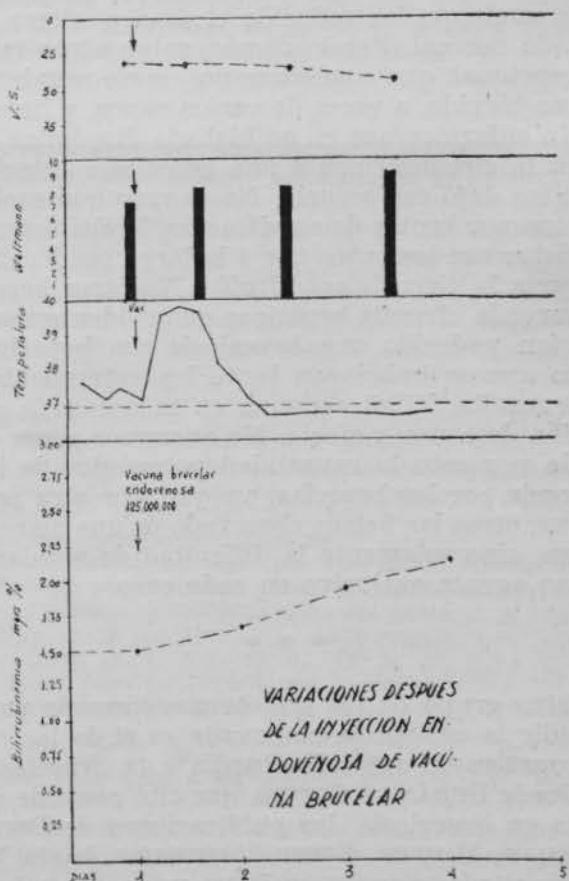


Fig. 2.

cualquier otro motivo y la infección a posteriori. Es difícil decidir este problema. En los casos citados, la historia anterior era absolutamente negativa para contestar a estas preguntas. Bien pudiera suponerse una infección mínima, colonización hepática por tropismo y pues-

ta en marcha de nuevo por diseminaciones hemáticas después de nueva reinfección. La explicación no nos parece convincente por ninguno de estos mecanismos. Solamente citamos los hechos de observación.

Otro grupo de casos constituyen las hepatopatías latentes después de la curación clínica de la infección brucelósica, pasado un cierto tiempo de la cual suelen observarse con cierta frecuencia diversas hepatopatías.

Es frecuente; ya hemos señalado en el grupo anterior 29 casos entre 176 en total, en los que persistió una hepatitis después de la curación clínica de la infección. Estos casos son los que el cuadro clínico se circunscribe a una dispepsia coincidiendo con el diagnóstico clínico de una hepatitis conocida ya anteriormente durante la evolución de la enfermedad. Naturalmente, sería discutible, por tanto, hasta qué punto podemos hablar en estos casos de curación de la infección, ya que persisten las molestias hepáticas. Queremos señalar con esto que el enfermo ha mejorado de su infección de tal modo, que solamente la existencia de esta dispepsia, pues a esto suele quedar reducido el cuadro, altera su estado normal. Por lo demás, salvo algún caso excepcional, que comentaremos, suele seguir un curso tórpido, a veces de varios meses, y hemos visto enfermos que en su historia dispepsica de años la circunscriben a una brucelosis anterior que les dejó esa secuela. No es raro que evolucionen por brotes de agudización. Probablemente éstos son los casos que a la larga pueden dar lugar a la cirrosis constituida. Nosotros hemos observado cirrosis hepáticas que evidentemente habían padecido una brucelosis con hepatitis, pero que se imbrincan tanto los antecedentes, que resulta difícil aseverar en cada caso la relación de causa a efecto. No queremos poner en duda por esto la causalidad patogénica de las cirrosis por las brucelas, ya que, por otra parte, nosotros las hemos observado de una manera clara, sino solamente la dificultad de señalarla como agente exclusivo en cada caso.

Otro grupo de los que hemos formado para dividir la casuística observada es el de las hepatopatías de aparición tardía a la brucelosis.

Desde DURÁN DE COTTES, que citó casos de ascitis en brucelosis, las publicaciones de DIEHL y ROTH, HEGLER, STEPP, ALBERTINI, hasta los casos citados por PEDRO PONS, no se ha dudado de la relación de la brucelosis con las cirrosis hepáticas.

Ultimamente PEDRO PONS cita dos casos de cirrosis brucelósica evidentes. Nuestra casuística en este sentido la podemos dividir en dos grupos. El primero, en el que incluimos nueve casos de cirrosis hepática, en los que el antecedente brucelósico y la hepatopatía que se dedu-

ce de su historia durante años, vienen a dar en cuadros bien constituidos de cirrosis hepática. En el segundo grupo, en el que hay tres casos cuyas someras historias relataremos, en los que se diagnosticó una brucelosis en actividad, en los cuales se comprobó también la existencia de una hepatitis moderada, a los que se trató con vacuna endovenosa a grandes dosis y en cortos intervalos de tiempo, y que en un plazo corto, desde luego incluido en el curso de la infección brucelósica, desarrollaron completamente sendas cirrosis hepáticas indudables y además los tres fallecieron del proceso y en un espacio de tiempo realmente corto.

El primer grupo ya puede ser discutido en cuanto a aseverar que la brucelosis fuera evidentemente el motivo de la cirrosis, al menos exclusivamente, si bien debemos de conceder que, como agente de sumación, es de tener en cuenta. Fero el otro grupo no deja lugar a dudas de que la brucelosis y, en estos casos, la sumación de efectos por la vacunoterapia repetida y a grandes dosis, si por lo menos no la produjo, la puso en marcha, ya que tampoco podemos hablar de descompensación, puesto que hasta entonces habían estado compensados.

Los casos a que nos referimos son los siguientes:

Caso 1.º—V. A., varón, sesenta y un años. Antecedentes: tifoidea de joven. Alcoholismo moderado (un litro diario) y algunas copas de aguardiente como hábito. Transgresiones dietéticas con cierta frecuencia. Hace tres meses comienza con sudoraciones profusas, ortostasis al mes, fiebre no muy elevada, astenia, dispepsia flatulenta, estreñimiento y dolores lumbares.

A su ingreso, discreta hepatomegalia; muy ligera esplenomegalia; fiebre de 37,3-37,8° C., lengua saburral. Aglutinación B. melitensis positiva al 1/400; al B. Bang al 1/200. Bilirrubinemia, 0,72 mgr. por 100; urobilinógeno positivo; V. S. = 32-66 mm.; Weltmann = 8,5; reacción de Takata, 00001221, a los diez minutos, y 000132, a las dos horas. Formolgelificación negativa. Hgb. = 81; H. = 3.860.000; V. G. = 1,08; L. = 3.600; J. 1; C. 6; Seg. 43; L. 43; M. 7; E. 0.

Fué tratado con vacuna endovenosa. Tras la inyección, la elevación febril consiguiente. Después de tres inyecciones, una cada quince días, apirético; mejoría subjetiva. No aumenta ni la hepatomegalia ni la esplenomegalia.

A su salida: Bilirrubinemia, 0,76; Weltmann = 8; V. S. = 13-28; Takata, 00001221, a los diez minutos, y 00001221, a las dos horas. Citología: T. = 4.300.000; Hgb. = 96; V. G. = 1; L. = 3.300; C. 5; Seg. 39; L. 51; M. 5.

Persiste la dispepsia. Posteriormente nos enteran que el enfermo, a los cuatro meses, empezó con un cuadro de edemas en piernas, ascitis, adelgazamiento y tinte subictérico, en el cual persistía hacia cinco meses y había requerido de una punción ascítica. Ignoramos el curso posterior.

Caso 2.º—L. M., varón, cincuenta y ocho años. Antecedentes: medio litro de vino en comidas. Paludismo a los veintidós años.

Hace año y medio, comienzo febril, solapado, lumbalgias, astenia, estreñimiento, adelgazamiento. La aglutinación, positiva al B. melitensis al 1/100 y Bang al 1/100. Fué tratado con arsenobenzoles a dosis corrientes. El cuadro febril tuvo intermitencias e irregularidades. El estado general empeora. Empiezan edemas en piernas hace cuatro meses y tinte subictérico y se acentúa la dispepsia.

A su ingreso, ascitis moderada, hepatomegalia discreta, así como la esplenomegalia. No hay circulación colateral visible. Edemas en piernas.

Bilirrubinemia, 3,8 mgr. por 100; urobilinógeno positivo; urobilinuria aumentada; Weltmann = 10; Takata, 00011333, a los diez minutos, y 00122333, a las dos horas. Formolgelificación positiva intensa. V. S. = 68-123; H. = 2.780.000; Hgb. = 55 por 100; V. G. = 1; L. = 4.100; C. 2; Seg. 43; L. 44; M. 11; E. 0. Takata en ascitis, 00223333, a los diez minutos; 01333333, a las dos horas.

Tratado con dieta proteica e hidrocarbonada, hepatoterapia y vitaminas C y B. En tres meses requiere dos punciones. La ascitis aumenta con más rapidez. La bilirrubinemia aumenta a 4,6 mgr. por 100. Posteriormente sabemos murió en este cuadro dos meses después.

Caso 3.^o—M. C., cincuenta y dos años. Antecedentes: Paludismo; alcohol en raras ocasiones; infección intestinal (?) de joven; lúes a los veinte años, tratada (?).

Hace cinco años padeció una brucelosis. Fué tratado con arsenobenzoles a dosis crecientes. En siete meses fué cediendo la infección. Quedaron dolores lumbares, que se exacerbaban en ocasiones y una dispepsia. Al año y medio, solamente seguía su dispepsia y el enfraquecimiento desde la infección; anorexia con temporadas de verdadera repugnancia a las grasas. Fué tratado muy diversamente, sin notar cambio alguno en el cuadro.

Hace un año, cuatro después del comienzo de la brucelosis, sensación de abultamiento abdominal. Tres meses después, ascitis y edemas en piernas. Se acentúa la dispepsia.

Al explorarlo, después de haber sido evacuada la ascitis, se encuentra un hígado pequeño; no esplenomegalia, circulación colateral discreta.

Bilirrubinemia, 0,90 mgr. por 100; Weltmann = 10; formolgelificación positiva muy intensa. Takata, 00022222, a los diez minutos, y 00023333, a las dos horas; V. S. = 76-130; H. = 2.980.000; Hgb. = 70 por 100; V. G. = 1,2; L. = 3.900; C. 2; Seg. 44; L. 50; M. 4; E. 0. Urobilinógeno, positivo; urobilinuria, aumentada. Ascitis. Takata, 00123333, a los diez minutos, y 01133333, a las dos horas.

Durante tres meses fué sometido a dos punciones. Posteriormente, a los tres meses, murió en este cuadro, fuera del Servicio.

Caso 4.^o—E. A., sesenta y seis años. Bebedor habitual, grandes cantidades. Lúes a los veinte años. Paludismo. Transgresiones dietéticas frecuentes. Alimentación carente hace dos años.

Hace año y medio, comienzo febril insidioso de 37,5-38°C. Sudoraciones, astenia, diarrea y dispepsia. Un mes después empieza a notar abultamiento abdominal, y un mes después, ictericia y edemas en piernas. Desde entonces ha necesitado tres punciones.

A su ingreso persiste febrícula, 37,3-37,8°C. Ictericia. Ascitis con circulación colateral, adelgazamiento intenso. Alterna estreñimiento con diarrea. Hepato y esplenomegalia.

Bilirrubinemia, 5,8 mgr. por 100. Aglutinaciones al metilensis positiva al 1/200 y al Bang al 1/100. Weltmann = 10; formolgelificación positiva. Takata, 00011122, a los diez minutos, y 00122233, a las dos horas. Hgb. = 40 por 100; H. = 2.740; V. G. = 0,74; L. = 4.000; C. 2; Seg. 51; L. 45; M. 2; E. 0. Urobilinógeno, positivo; urobilinuria, aumentada.

Durante tres meses el cuadro fué insensiblemente el mismo. Murió y no se pudo hacer necropsia.

Caso 5.^o—J. B., varón, cuarenta y ocho años. Bebe hace veinte años medio litro en comidas. Niega lúes. Hace doce años fué tratado de un proceso nasal (?), que ha dejado destrucción del tabique, y fué tratado con bismuto.

Enferma hace tres meses de modo insidioso, con astenia, febrícula y adelgazamiento. Hace cuarenta y dos días (mes y medio después), sigue el cuadro, con dolorimiento abdominal difuso, y los familiares le observan

una ictericia. Vómitos biliosos en ayunas. Deposición diaria. La ictericia ha ido en aumento.

A su ingreso, astenia intensa, anorexia, deposición diaria única amarillenta, pastosa. Se palpa borde inferior hepático liso, romo, sin deformidad. Algo aumentado el lóbulo izquierdo. Edemas en piernas y plano posterior en decúbito supino; pigmentaciones de aspecto melánico en placas en las extremidades inferiores. Ictericia intensa.

Bilirrubinemia, 5,2 mgr. por 100. Weltmann = 10; formolgelificación, positiva. Takata, 00012333, a los diez minutos; 00013333, a las dos horas. Aglutinación al metilensis, 1/200, y al Bang, negativa. V. S. = 80-196; Hgb. = 70; H. = 3.700.000; V. G. = 0,9; L. = 8.500; C. 2; Seg. 62; L. 33; M. 3; E. 0. Tiempo de hemorragia, 7,10; tiempo de coagulación, 3,20. Urobilinógeno, positivo. Urobilinuria, positiva.

Después de un mes y medio fallece. En la necropsia, refiriéndonos solamente a su hígado, se encuentra de 2.100 gr. de peso, y al examen histológico se comprueba cirrosis hepática típica.

Caso 6.^o—J. S., cincuenta y seis años, varón. Lúes tratada a los veintiséis años. No bebedor. Hace seis años, brucelosis. Tratado con vacunas y arsenobenzoles. Cursó bastante benignamente, quedando desde entonces estreñimiento, lengua saburral, temporadas de adelgazamiento, anorexia a temporadas.

Hace año y medio que la dispepsia se acentuó. Vómitos biliosos y tinte subictérico.

Actualmente, hepato y esplenomegalia. No ascitis.

Bilirrubinemia, 1,6 mgr. por 100; Weltmann = 9; gelificación al formol, positiva. Takata, 00001121, a los diez minutos, y 00012222, a las dos horas. V. S. = 38-81; Hgb. = 60 por 100; H. = 3.680.000; V. G. = 0,83; L. = 5.300; C. 1; Seg. 49; L. 45; M. 4; E. 1. Urobilinógeno, positivo; urobilinuria, aumentada.

Desconocemos el curso posterior.

Caso 7.^o—R. G., cincuenta y nueve años, varón. Ictericia catarral, a los veintiséis años (?). Lúes, a los veinticuatro años. Bebedor moderado, de medio litro de vino diario.

Hace quince años tuvo una brucelosis, que duró año y medio, quedando desde entonces lumbalgias muy frecuentes y molestias dispépticas intermitentes. Flatulencia. Temporadas de anorexia y diarrea y estreñimiento alternante muy irregulares. Vómitos en ocasiones. Pesadez post-prandial, especialmente a las grasas.

Hace ocho meses aumenta esta sintomatología de intensidad y con constantes molestias. Hace dos meses que adelgaza y aumenta el volumen abdominal. Astenia y tinte ligeramente icterico. Orinas oscuras. No hepatomegalia ni esplenomegalia. Ascitis moderada sin circulación colateral apreciable. Ha tenido brotes de púrpura y epistaxis y gingirragias. Estreñimiento regularmente, y algunas deposiciones diarreicas.

Bilirrubinemia, 2,2 mgr. por 100; Weltmann = 10; gelificación por el formol, positiva. Takata, 00001111, a los diez minutos, y 00002332, a las dos horas. V. S. = 43-92; Hgb. = 78 por 100; H. = 3.120.000; V. G. = 1,25; L. = 5.900; C. 4; Seg. 51; L. 43; M. 2; E. 0. Urobilinógeno, positivo. Urobilinuria, aumentada.

Ignoramos su curso posterior.

Caso 8.^o—V. S., varón, setenta años. Paludismo a los veintiún años. Lúes a los veintiún años. Bebedor habitual.

Brucelosis a los cuarenta y seis años (?). Duró tres años, con lumbalgias. Quedó bien. A los cincuenta años, episodio de diarrea (?), que duró seis meses, sin fiebre. Transgresiones dietéticas frecuentes.

A los cincuenta y cinco años, brucelosis, con grandes trastornos digestivos: vómitos, diarreas, dice estuvo algo icterico. Sin algias y con fiebre no muy elevada. Fué tratado con vacuna hipodérmica y arsenobenzoles. Cedió la fiebre y la intensidad del cuadro clínico, pero han persistido las molestias durante quince años: diarreas intermitentes, pesadez post-prandial, flatulencia, lengua saburral y enfraquecimiento.

Hace dos años, comienzo con abultamiento del vientre, y las molestias digestivas se acentuaron. Ahora, ascitis grande, con gran circulación colateral. Ictericia moderada. No hepato ni esplenomegalia. Se han hecho seis punciones evacuadoras.

Bilirrubinemia, 3,4 mgr. por 100. Weltmann = 10; gelificación al formol, positiva intensa. Takata 01112333, a los diez minutos, y 11223333, a las dos horas. V. S. = 90-137 mm.; Hgb. = 50 por 100; H. = 2.890.000; V. G. = 0,89; L. = 7.800; C. 2; Seg., 43; L., 52; M., 3; E., 0. Urobilinógeno, positivo. Urobilinuria, aumentada. Falleció mes y medio después con el mismo cuadro.

Caso 9.º—J. S., sesenta y cuatro años, varón. Sin antecedentes dignos de mención.

Hace tres años, comienzo con febrícula, meteorismo, pesadez post-prandial, astenia, sudoraciones profusas, estreñimiento y lumbalgia. Orinas oscuras, polaquiuria. Un año después, vómitos matutinos y crisis diarreicas. Ha tenido temporadas en las que llegaba a encontrarse casi sin molestias. Fué tratado con dieta hidrocarbonada, adsorbentes intestinales y pancreatinas.

Hace dos meses las molestias han ido en aumento.

Actualmente, hepato y esplenomegalia. No ascitis. No ictericias. Algunos días, décimas de 37,1-37,5º C.

Bilirrubinemia, 0,56 mgr. por 100; Weltmann = 10; gelificación al formol, positiva. Takata, 00012222, a los diez minutos, y 00022332, a las dos horas. V. S. = 69-110; Hgb. = 82 por 100; H. = 3.400.000; V. G. = 1,2; L. = 7.300; C. 1; Seg., 58; L., 40; M., 1; E., 0. Urobilinógeno, positivo. Urobilinuria, aumentada. Aglutinación, positiva al melitensis al 1/400 y al Bang al 1/100.

Se intenta tratar con vacuna endovenosa. Reacción hiperpirética y empeoramiento del cuadro, aunque se consigue la apirexia. Se suspende y se le impone dieta proteica e hidrocarbonada. Tres meses después sigue el mismo cuadro, algo acentuado. Ignoramos pasado un año la evolución que siguió.

tran una continuidad en cuanto se refiere a la persistencia de las molestias precirróticas, excepto uno de ellos (caso nueve), y aun en éste, afinando, se encuentra en la anamnesis pequeños intervalos con molestias, siempre dentro del cuadro de la dispepsia. Todos los casos los hemos resumido muy brevemente, precisamente para poner en relación los puntos de interés. Probablemente, si en estos intervalos de tiempo hubiéramos podido estudiar los enfermos, habríamos establecido unos diagnósticos más o menos bizantinos, relacionándolos con posibles alteraciones gástricas o intestinales o como insuficiencia hepática; pero no creo que pudieramos haber establecido antes el diagnóstico de cirrosis incipiente. Muchas veces es ésta la situación, y solamente dejamos en el pensamiento la idea de que puedan, a la larga, producir la cirrosis.

Estos son los casos más demostrativos. Hemos observado otras cirrosis en las que en sus antecedentes figuran el haber pasado una infección por brucelas, pero éstos no los podemos tener en cuenta, y tienen en este caso la misma significación que los antecedentes que citamos en estos casos de otras circunstancias, que, por los conocimientos actuales, podemos pensar que sean cirrógénas.

Aun así, en historias de individuos de edad, se pierden los antecedentes menudos de otras

ESQUEMA QUE RESUME LOS ANTECEDENTES VALORABLES ENCONTRADOS EN LOS NUEVE CASOS COMENTADOS ANTERIORMENTE

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Lúes	no	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no
Alcohol	sí	sí	no	sí	sí	no	sí	sí	no
Paludismo	no	sí	sí	sí	no	no	no	sí	no
Otras infecciones	sí	no	sí	no	no	no	no	no	no
Tóxicos hepáticos	sí	sí	no	no	no	sí	sí	sí	no
Transgresiones dietéticas	sí	no	no	sí	no	no	no	sí	no
Brucelosis	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Intervalo libre de molestias	4 mes.	no	no	no	no	no	no	no	sí
Cirrosis a los	9 mes.	18 mes.	4 años	1 mes	2 mes.	5 años	15 añ.	13 añ.	3 años

En estos nueve casos observamos que, además de la infección brucelósica, que nos relaciona directamente con la cirrosis en todos ellos, excepto en uno, existen antecedentes para tener en cuenta como posibles cirrógénos. Naturalmente, este problema se suele presentar habitualmente en cuanto queremos imputarle una etiología definida a cualquier clase de cirrosis.

Sin embargo, el denominador común a todos ellos, que es lo que nos ha hecho traerlos a consideración, ha sido la relación cronológica entre la infección brucelósica y el desarrollo clínico del cuadro de la cirrosis constituida, hasta el punto de no ofrecer duda alguna el diagnóstico.

En nuestros nueve casos, el período del desarrollo del cuadro cirrótico va desde un mes hasta quince años de intervalo. Todos ellos mues-

afecciones infecciosas, y solamente suelen dar los enfermos como recordadas aquellas que dejaron huella en ellos por su intensidad o por su duración.

Si quisieramos solamente con estos casos sentar conclusiones, sería aventurado. Pero si tenemos en cuenta la experiencia de otros autores que citan casos de indudable relación (PEDRO PONS, JAMBON, BIGONNET, TOVAR, RIMBAUD, JAM-EON y FOL), no creemos expuesto el considerar como agentes cirrógénos a las brucelas. Sin embargo, en los casos que a continuación citaremos, todavía fué más llamativo el desarrollo de la cirrosis, y, en estos casos, imputable a la vacunación en dosis repetidas y elevadas.

Que únicamente debamos considerarlas como exclusivas, ya no es sostenible; pero que al me-

nos sean desencadenantes o que pongan en marcha el proceso si que es admisible.

También sería discutible el mecanismo por el cual se produce la cirrosis. Nosotros hemos sospechado siempre que un estudio detenido del intestino en las brucelosis nos pondría de relieve alteraciones de modo frecuente, enteropatías que no conocemos por hoy de un modo claro, sino que, al contrario, se admiten como no existentes y naturalmente por este lado podríamos explicarnos la acción cirrótica de las brucelas, sobre todo después de conocer los estudios de los autores americanos GYORGY y GOLDBLATT, CHAIKOFF y CONNOR, EARLE y VÍCTOR, WEBSTER, COPELAND y SALMON, LILLIE DAFT y SEBRELL, PATEK, etc., que relacionan las diversas dietas y los contenidos en proteínas y grasas y diversos aminoácidos con la producción experimental de cirrosis, condiciones que aún no bien conocidas en la clínica humana, nos hacen pensar en que, por su intermedio, se den las cirrosis por alteraciones en la nutrición y absorción intestinal, tanto en productos tóxicos como por déficit porcentuales en las dietas. Claro que la acción directa de las toxinas infecciosas y la reactividad mesenquimatosa frente a ellas ha de jugar un papel de primer orden. Hoy por hoy no hemos expuesto más que hechos vividos de la observación clínica. Ni siquiera poseemos las observaciones anatopatológicas de estas cirrosis, salvo de algunos casos de los que hemos expuesto. No podemos, pues, sentar otras conclusiones en este sentido.

Pero sí debemos tener en cuenta la posibilidad de la producción de estas cirrosis post-brucelosicas, sobre todo en cuanto a considerar las posibilidades terapéuticas y el establecimiento de las dietas de estos enfermos, en los que no se ha parado una merecida atención.

Otro grupo de casos lo constituyen tres que hemos podido observar, en los que después de diagnosticada una brucelosis, fueron tratados con dosis elevadas de vacuna melitocóccica endovenosa, apareciendo en períodos cortos de tiempo sendas cirrosis. Hemos de advertir que, enfermos tratados con dosis tan elevadas como éstas, lo fueron un lote que pasaría de los cincuenta casos, sin haber observado en ellos más que una elevación de la intensidad de la hepatitis, que en algunos fué notoria, pero regresando definitivamente con la curación. No sucedió así en los tres que vamos a exponer sucintamente, solamente en relación con sus períodos críticos.

Caso 1.º—M. A., cincuenta y seis años, varón. Bebedor de un litro diario de vino; lúes de joven, tratada. Hace cuatro meses comienza con fiebre de 37,5º C., hasta 38,5, con grandes sudoraciones, anorexia, diarreas, que fueron rebeldes y muy copiosas, lengua saburral y orinas oscuras. Le hicieron un análisis y aglutinó al melitensis al 1/200 y al 1/50 al Bang. Fué tratado con formomelitina. La fiebre se modificó, quedando febrícula. A la exploración, da bilirrubinemia, 0,53 mgr. por 100; Weltmann, 9; gelificación al formol, negativa; V. S. = 48-99; urobilinógeno, ligeramente positivo. Uro-

bilinuria, aumentada. H., 3.460.000; Hgb., 62 por 100; V. G., 0,9; L., 3.400; C., 4; Seg., 42; L., 48; M., 6; E., 0. Fué tratado entonces con vacuna endovenosa a dosis progresivamente crecientes de 100, 125, hasta 250 millones, en inyección cada tres días, aproximadamente, inyectándole precisamente en los descensos de temperatura. Al mes y medio, hepatomegalia y esplenomegalia y ascitis. Bilirrubinemia, 0,65 mgr. por 100; Weltmann, 10; gelificación al formol, positiva; V. S., 53-108. Takata, 00012222, a los diez minutos, y 00122333, a las dos horas. H., 2.980.000; Hgb., 53 por 100; V. G., 0,9; L., 3.200; C., 3; Seg., 40; L., 53; M., 4; E., 0. Urobilinógeno, positivo, y urobilinuria, aumentada. Cinco meses después ha sido necesario evacuar tres veces la ascitis. Sigue con gran hepatomegalia y esplenomegalia. Bilirrubinemia, 0,68 mgr. por 100; Weltmann, 10; gelificación al formol, fuertemente positiva; V. S., 86-132; Takata, a los diez minutos, 00122333, y a las dos horas, 00233333; H., 2.780.000; Hgb., 50 por 100; V. G., 0,9; L., 3.300; C., 2; Seg., 41; L., 54; M., 3; E., 0. El enfermo murió con este cuadro tres meses después.

Caso 2.º—L. R., varón, de sesenta y cuatro años. Bebedor moderado de joven. Hace tiempo no bebe. Hace ocho meses comenzó con astenia, sudoraciones, dolor lumbar, y, al andar, en pierna derecha. Estreñimiento y algún día diarrea. Febrícula. Anorexia. Gran pérdida de peso. Le aglutinó y dió positivo al melitensis al 1/400 y negativo al Bang. Tratado con vacuna hipodérmica. La febrícula persistió, aunque con mejor estado general; persiste la isquialgia. Explorado, se encuentra una espondilitis de cuarta lumbar. Hepatomegalia y esplenomegalia moderadas. Tinte subictérico. Edemas maleolares a veces. Bilirrubinemia, 1,9 mgr. por 100; Weltmann, 9; gelificación por el formol, negativa. V. S., 37-71. Takata, 00000110, a los diez minutos, y 00000220, a las dos horas. Urobilinógeno, positivo, y urobilinuria, aumentada. H., 3.820.000; Hgb., 75; V. G., 1; L., 4.200; C., 6; Seg., 49; L., 40; M., 5; E., 0. Tratado con dosis crecientes progresivamente de vacuna endovenosa, desde 100 a 400 millones. Reacciones febres normales y mejoría subjetiva. Se tardó en las doce inyecciones cuarenta y tres días. Salió mejorado. Bilirrubinemia, 1,2 miligramos por 100; Weltmann, 8,5; gelificación al formol, negativa; Takata, 00000120, a los diez minutos, y 00000220, a las dos horas. Dos meses después, aun persistiendo la espondilitis, empeoramiento, con vómitos en ayunas, diarreas y estreñimiento alternantes. Orinas oscuras, sin fiebre. Ictericia. Llevaba así cinco meses. La exploración nos da bilirrubinemia, 3,5 mgr. por 100; Weltmann, 10; gelificación al formol, fuertemente positiva. Takata, 00011121, a los diez minutos, y 00022233, a las dos horas. V. S., 59-104. Hepatomegalia y esplenomegalia. Urobilinógeno, positivo, y urobilinuria, aumentada. Cinco meses después murió con ascitis, según nos enteran.

Caso 3.º—S. R., sesenta y ocho años, varón. Bebedor habitual. Lúes de joven. Tifoidea a los veinticinco años. Tiene una fractura de cuello de fémur consolidada y procede de una clínica quirúrgica. Tiene hace mes y medio una febrícula, astenia, sudoraciones y estreñimiento. Investigando, se encuentra una aglutinación positiva al 1/500 al melitensis, y negativa al Bang. No hepato ni esplenomegalia reconocibles. Bilirrubinemia, 0,32 mgr. por 100; Weltmann, 7; V. S., 21-39; Takata, 00000010, a los diez minutos, y 00000021, a las dos horas. Se inyecta vacuna por vía endovenosa, y tiene fiebre de 39,5º C., con reacción típica. Se inyectan cada cuatro días dosis de 100 millones en progresión creciente, y se llega hasta 250 millones. La febrícula persistió, pero llegó a desaparecer. Un mes después empieza con ascitis, hepatomegalia y esplenomegalia discreta. Bilirrubinemia, 0,56; Weltmann, 10; gelificación al formol, positiva. V. S., 57-93. Takata, 00022222, a los diez minutos, y 00133333, a las dos horas. Este cuadro se instauró, evolucionó con alternativas y falleció cuatro meses después. Cirrosis comprobada en la necropsia.

En estos tres casos, vemos que las relaciones que expresábamos en los anteriores se dan con la modalidad de ser en estos casos imputables a la vacuna endovenosa, en dosis altas, repetidas y progresivas. En ellos se estableció el cuadro de cirrosis en un tiempo relativamente corto, lo cual nos hace relacionar estrechamente la vacunoterapia y la cirrosis.

Sería difícil y arriesgado el tratar de darle una explicación satisfactoria. Ahí quedan los hechos como se han observado en la clínica.

* * *

Como final, debemos mencionar que en la evolución de estas hepatitis brucelósicas se dan muchas variaciones y alteraciones, tanto metabólicas como funcionales. No es raro observar trastornos en el metabolismo hidrocarbonado, así como alteraciones en la hematopoyesis, que no vamos a estudiar en este trabajo.

Tampoco queremos significar que solamente se puedan dar estas variaciones resumidas muy esquemáticamente, sino apuntar los grupos con caracteres similares tal y como los hemos vivido en la clínica. Se han citado por EYRE y FAWCET, en 1905, un absceso hepático brucelósico; BENSIS, en 1909, describió un síndrome de hepatomegalia, urobilinuria e hipoazotemia. Sin contar por eso con los síndromes de vías biliares, de los que PEDRO PONS cita haber observado un solo caso de colecistitis, así como otro LAURAS, RIMBAUD-SERRE-BOUGAEL, citan una hepatocolitis aguda. Ninguno de estos casos hemos observado nosotros.

Los síndromes hepatonefríticos, hepatoneumáticos, hepatomeningíticos, etc..., realmente no son asociados, sino solamente coincidentes como diversos apartados de las localizaciones viscerales.

La frecuencia y la variedad evolutiva de las hepatopatías brucelósicas requieren un más detenido estudio. Hoy día, con la punción y examen biopsico, seguramente llegaremos a conocer mejor el problema. Especialmente el diagnóstico precoz antes de empezar a acusarse las manifestaciones clínicas. Sin embargo, quizás lo más provechoso de este conocimiento es, por un lado, el conocer la frecuencia, y, por tanto, el investigar la hepatopatía en casos dudosos, y, en segundo lugar, tener en cuenta estas posibilidades para el tratamiento, ya que los fármacos habitualmente empleados tienen una evidente acción tóxica sobre el hígado, y de este modo llevamos aún más lejos sus consecuencias. También este punto merece un estudio aparte.

RESUMEN.

Describe el autor, según su propia casuística, sus observaciones sobre la clínica de las hepatitis brucelares: frecuencia, tiempo de aparición,

curso, evolución y algunas características diagnósticas. Asimismo pasa revista a las variaciones observadas, especialmente con la vacunoterapia endovenosa.

Cita el autor historias clínicas de casos de cirrosis de etiopatogenia brucelar, y relaciona estas cirrosis con las hepatitis brucelares previas.

BIBLIOGRAFIA

1. RIMBAUD-JANBOM.—Journ. Med. Français, 3, 1936.
2. CANTALOUBE.—La Fièvre de Malte en France, 1911.
3. RIMBAUD-SERR-BOUGAREL.—Arch. Malad. Ap. Diag. et Nutr., 313, 1940.
4. PEDRO PONS-FARRERAS VALENTI.—Las brucelosis humanas, 1944.
5. PEDRO PONS-BACARDI-ALVAREZ.—Med. Clin., 5, 15, 1945.
6. PEDRO PONS-SUROS FORNS.—Med. Clin., 2, 404, 1944.

SUMMARY

Based upon his own cases, the author describes his observations on the clinical aspect of brucella hepatitis: incidence, onset, clinical course and evolution and some diagnostic characteristics. Likewise, the variations observed are reviewed, particularly when the intravenous vaccine is used.

The author mentions clinical histories in which the Brucella are responsible for cirrhosis of the liver and a connection is established with former outbreaks of Brucella hepatitis.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund einer eigenen Kasuistik beschreibt der Verfasser seine Beobachtungen bei der Klinik der brucellären Hepatitis: Häufigkeit, Zeit des Auftretens, Verlauf, Entwicklung und einige Besonderheiten zur Diagnose. Ebenso erwähnt er die Variationen, die er besonders bei der intravenösen Vaccinotherapie beobachten konnte.

Der Autor bespricht Krankengeschichten von Cirrhosefällen, die durch Brucellosen hervorgerufen wurden und bringt diese Cirrhosen mit vorangehenden brucellären Hepatitis in Verbindung.

RÉSUMÉ

L'auteur décrit selon sa casuistique à lui ses observations sur la clinique des hépatites brucelaires: fréquence, temps d'apparition, cours, évolution et quelques caractéristiques diagnostiques. De même, il passe en revue les variations observées, surtout avec la vaccinotérapie endo-veineuse.

L'auteur cite des histoires cliniques de cas de cirrhose d'étiopathogénie brucelare et il établit un rapport entre ces cirrhoses et les hépatites brucelaires préalables.