

**Amisometradina, un nuevo diurético oral.**—José y Wood (*Brit. Med. J.*, 1, 9, 1958) han estudiado el efecto de la amisometradina (roliton), un nuevo diurético oral, en 20 enfermos con insuficiencia cardíaca. Han visto que a la dosis de 400 miligramos, tres veces al día durante un período de dos días consecutivos, tiene un 40 por 100 de la potencia diurética de 2 c. c. de mersalyl intramuscular. La droga apenas tiene efectos colaterales, tanto en lo que respecta a la tolerancia gastrointestinal, como a reacciones tóxicas.

**Actividad antitiroidea de la imida del ácido N-ftalil glutámico.**—KUNZ y colaboradores, en Alemania, sintetizaron la imida del ácido N-ftalil glutámico con objeto de producir una droga que comunicara las ventajas de los barbitúricos sin sus efectos colaterales desfavorables. En la experiencia clínica obtenida pudo verse una marcada reducción del metabolismo basal en casos leves y moderadamente intensos de hipertiroidismo como resultado de la terapéutica. MURDOCH y CAMPBELL (*Brit. Med. J.*, 1, 84, 1958) han estudiado en 9 sujetos eutiroideos los efectos de dicha droga sobre el acaparamiento tiroideo del yodo radioactivo. Encuentran que la droga tiene una actividad ligera, pero evidente, cuando se administra en dosis de 200

o más miligramos. Por el momento, se desconoce su modo de acción. No parece justificable emplear la droga para una terapéutica prolongada de tipo sedante o hipnótica por las razones apuntadas.

**Neomicina en el coma hepático.**—DAWSON, MCALLEN y SHERLOCK (*Lancet*, 2, 1.263, 1957) han tratado con 4-10 gramos diarios de sulfato de neomicina a 8 enfermos con cirrosis y encefalopatía portal-sistémica crónica, y 12 con coma hepático agudo. En 6 de los enfermos crónicos se vio un marcado beneficio clínico, asociado con descenso de la cifra de amoniemia arterial en ayunas y mejoría en el electroencefalograma. Un enfermo recidió al cabo de diez meses de tratamiento. Desapareció el fetor hepático en 6 de 7 enfermos crónicos. Sin embargo, después del descenso inicial de la amoniemia, se vio una elevación ulterior a las cifras anteriores al tratamiento. Fue muy variable el efecto sobre la flora fecal, no viéndose relación con la mejoría clínica ni con la disminución de la amoniemia. En 7 de los 12 enfermos con coma hepático agudo se obtuvo una mejoría inicial, pero se utilizaron simultáneamente otras formas de tratamiento. Hubo de suspenderse la neomicina en dos enfermos por presentar una intensa diarrea.

## EDITORIALES

### ENFERMEDAD CITOMEGLICA DE INCLUSIÓN EN ADULTOS

Hay dos factores que se combinan para que los enfermos de leucemia o de linfomas malignos sean fácilmente vulnerables a las infecciones secundarias por virus. El primero reside en la propia naturaleza de los virus, esto es, parásitos intracelulares obligados que característicamente producen una inflamación necrotizante con respuesta tisular relativamente pequeña, incluso en huéspedes por lo demás normales, y que bajo ciertas condiciones son capaces de mantener durante largos períodos de tiempo un estado simbiótico de inactividad en tejidos infectados. El segundo es lo que DUBIN ha llamado "la pobreza del mecanismo inmunológico" en tales enfermos, quienes con el empleo moderno de las drogas quimioterápicas, esteroides y la radiación son capaces de sobrevivir a los efectos de su enfermedad primaria más allá de lo que le proporciona la pequeña protección de sus propias defensas humorales y celulares. La enfermedad citomegálica de inclusión debida a una infección generalizada con virus de glándula salivar, una complicación terminal rara de las enfermedades neoplásicas de la sangre y tejido linfático, proporciona un extraño ejemplo de alteración en las relaciones huésped-parásito en esta situación para permitir la activación, liberación y diseminación de un agente infeccioso de patogenicidad variable. El término genérico de virus de glándula salivar se aplica a especies no relacionadas, pero si específicas de virus sialadenotróficos que frecuentemente causan infecciones inaparentes en el hombre y en los mamíferos de laboratorio, haciendo rara vez diseminadas en otras visceras parenquimatosas y provocando el gigantismo característico de las células parasitadas con evidentes cuerpos de inclusión intranuclear. El término de enfermedad citomegálica de inclusión describe la le-

sión patognomónica y por uso habitual implica una etiología viral.

Las inclusiones citomegálicas aisladas se encuentran corrientemente en las glándulas salivares de los niños recién nacidos o muy pequeños que mueren por diferentes causas; con menor frecuencia se encuentran coincidiendo con lesiones necróticas plurifocales de visceras parenquimatosas y de cerebro en niños que mueren de una enfermedad febril aguda caracterizada por neumonía con disfunción hepática o trastorno hemopoyético similar a la eritroblastosis fetal; con menor frecuencia aún se observan en niños mayores que mueren de tos ferina. En ambos casos de enfermedad silente, aislada o activa generalizada de la enfermedad, se ha podido aislar el virus de glándula salivar y cultivarlo en tejidos de fibroblastos humanos. Es verosímil que la mayoría de estas infecciones se adquieran "in utero" y permanezcan quiescentes durante la vida y posiblemente la diseminación se determine por susceptibilidad individual, dependiente en los niños pequeños de la supresión de las defensas inmunológicas maternas y en los mayores por modificaciones de la defensa individual por otra enfermedad infecciosa aguda.

En los adultos la enfermedad citomegálica de inclusión generalizada se presenta muy rara vez y hay muy pocos casos registrados en la literatura. No se ha podido hasta ahora aislar este virus, pero la morfología de la lesión es idéntica a la antes referida para los niños. En algunos adultos el carácter clínico del proceso y los rasgos anatómicos son los de una infección generalizada y no complicada por virus y la muerte puede explicarse sobre esta base. En la mayoría de los enfermos existe una infección crónica preexistente, malnutrición o un trastorno hematológico y la extensión y la forma de las lesiones citomegálicas casi siempre son insuficientes para explicar la muerte. Es posible que sean

individuos en los que la diseminación de un virus previamente quiescente se realiza terminalmente por otra enfermedad, y en tales casos la enfermedad citomegálica de inclusión no es la causa de la muerte, a menos que se haya producido una extensa necrosis de las suprarrenales. Como a menudo está oscurecida la sintomatología por tratarse de una complicación terminal, es difícil asignarle un complejo característico de síntomas, hallazgos físicos y datos de laboratorio y, excepto por la biopsia quirúrgica, su diagnóstico durante la vida es prácticamente imposible.

Las lesiones histológicas esenciales de la enfermedad citomegálica de inclusión en adultos son los de una neumonía fibrinosa caracterizada por necrosis miliar y una forma de necrosis plurifocal y en ocasiones confluente de las suprarrenales. En la sección los pulmones están moteados por nódulos múltiples de consistencia firme y de 3 a 10 mm. de diámetro, generalmente bien recortados, aunque pueden confluir. No existe orientación hacia los bronquiolos o vasos sanguíneos y en general se localizan preferentemente en la periferia del pulmón y muy a menudo subpleurales. Pueden sobreponerse a una combinación de bronconeumonía, hiperemia congestiva, edema u otra lesión grosera inespecífica. En las superficies del corte los nódulos se evierten, dando una zona de color rojo púrpura oscuro con áreas centrales de necrosis, de color gris o amarillo, umbilikadas; frecuentemente están rodeadas de un flujo hiperémico o en el seno de áreas de hemorragia fresca.

El aspecto microscópico de esta forma de neumonía depende de la edad de la lesión. Al principio hay focos discretos de necrosis hemorrágica con grandes agregados de espacios alveolares, repletos de hematies y fibra, granulocitos adultos, histiocitos y restos celulares, alineados por células alveolares edematosas, algunas de las cuales tienen uno o más núcleos gigantes, grotescos, con cuerpos de inclusión. Estos cuerpos son redondos, ovales o en forma de riñón, y salvo una pequeña área clara todo el resto del núcleo se halla ocupado. Están bien caracterizados con el término de "ojos de lechuza" y sus propiedades tinteriales varían de la basofilia a la metacromasia. En las lesiones tardías existen intentos de organización del exudado alveolar, desarrollo de una respuesta celular inflamatoria crónica y fibrosis intersticial.

En las suprarrenales existe esencialmente el mismo proceso, pero modificado por las peculiaridades estructurales del tejido y parcialmente oscurecido por las lesiones focales del linfoma maligno, infiltración o metaplasia leucémica y por las alteraciones corticales consiguientes a la terapéutica con esteroides. En general, existen lesiones hemorrágicas puntiformes de la médula, que incluso pueden llegar a confluir, de color que oscila entre gris verdoso a rojo, áreas blandas de necrosis de la médula y zonas internas de la corteza. Microscópicamente se ve necrosis circunscrita difusa de todos los elementos.

Existe una indudable relación, sin embargo no aclarada, entre la enfermedad citomegálica de inclusión en el adulto y las enfermedades del sistema hemopoyético y reticulohistiocitario. La infección generalizada por el virus de glándula salivar provoca una respuesta tisular inflamatoria linfocítica florida, cuyo patrón simula a una forma de neoplasia linfomatosa; en algunos casos sólo es posible apreciar la verdadera naturaleza de la lesión después de un estudio necrópsico completo. Además, se ha descrito en algunos, aunque no en todos los casos de los adultos, la mielopoyesis extramedular en los órganos hematopoyéticos secundarios, un rasgo constante de la forma infantil, y puede afectar de tal forma a las células hemopoyéticas primitivas que sea muy difícil la exclusión de una leucemia granulocítica. Esto tiene especial interés, puesto que la diseminación del virus de glándula salivar puede ser un fenómeno terminal en casos de enfermedades neoplásicas verdaderas del tejido linfático y de la sangre. En cuatro de los nueve casos referidos la enfermedad citomegálica de inclusión se había superpuesto a un trastorno hematológico primario caracterizado por fracaso medular y panhe-

mocitopenia, una anemia refractaria primaria como forma mal definida de la mielosis aleucémica y formas del linfoma maligno. No es verosímil que exista una relación etiológica entre la infección por virus de glándula salivar y enfermedades de morfología y conducta tan diversa, sino que más bien en estas enfermedades hay una situación especial favorable a la diseminación y desarrollo de la infección.

En el último año, PEACE ha tenido ocasión de demostrar esta enfermedad en la necropsia de dos casos de linfoma maligno y en uno de leucemia granulocítica. Como esto se ha visto en un pequeño laboratorio durante un período de tiempo breve, dicho autor ha revisado todos los casos con trastornos hematológicos estudiados en necropsia y sólo ha encontrado uno en el que la lesión microscópica era mínima y había pasado inadvertida.

En cuanto al mecanismo de desarrollo le parece inveterosímil, aunque cabe la posibilidad de que a los enfermos con estos trastornos hematológicos les sean practicadas transfusiones de sangre procedente de sujetos portadores, enfrentándose con organismos que son incapaces de reaccionar efectivamente contra el virus. La enfermedad está indudablemente presente bajo la forma de infección latente en algunas personas y así puede diseminarse en el curso de otra enfermedad del sistema reticulohistiocitario. De los casos referidos por PEACE, las lesiones estaban más desarrolladas en los sitios donde se había producido una sustitución extensa y casi completa de la estructura normal del bazo y de los ganglios linfáticos por el tejido neoplásico, sugiriendo un paralelismo con las observaciones en los animales de experimentación inmunizados, en los que la esplenectomía se sigue de una disminución en la concentración de aglutininas y anticuerpos protectores; esto no quiere decir que el bazo suponga un factor protector intrínseco, sino más bien que la disminución en la masa efectiva del tejido reticulohistiocitario pueda permitir la diseminación de una infección por virus previamente restringida a sólo un tejido. Se trata aquí de una situación ideal, tanto para la diseminación de una infección nuevamente adquirida como para la exaltación y dispersión de una infección previamente quiescente, y no sólo hay un empeoramiento de los mecanismos de resistencia del huésped como parte de la enfermedad básica, sino que también están modificados por el tratamiento de la enfermedad. Los esteroides disminuyen la resistencia a los gérmenes patógenos e impiden una respuesta inflamatoria adecuada incluso en un huésped normal; lo mismo podemos decir en cuanto a los quimioterápicos y a la radiación.

En los tres casos referidos por PEACE existía un rasgo muy significativo en común, esto es, la intensa anemia en relación con una enfermedad neoplásica maligna de la sangre o del tejido linfático tratada por cursos repetidos e intensivos de quimioterapia. Esto trae a la mente otro caso similar referido en la literatura de un linfoma maligno tratado con un quimioterápico y la observación de que la enfermedad citomegálica de inclusión espontánea se presenta en los cobayos tratados con ametopterina. Incluso en esta situación los antibióticos permiten el control de la mayoría de las infecciones bacterianas intercurrentes, hasta que la enfermedad llega a un estadio en que el enfermo, en un estado de casi anergia y sostenido fundamentalmente por transfusiones sanguíneas de repetición, está expuesto sin defensas al grupo total de los virus y de los hongos, incluso a aquellos de patogenicidad mínima o variable.

Aunque de hace tiempo conocida, la enfermedad citomegálica de inclusión no se reconoce con facilidad y a menudo pasa inadvertida, incluso hasta para anatómopatólogos competentes. PEACE sugiere que quizás en algunos casos de leucemia o enfermedad de Hodgkin en adultos con diseminación secundaria del virus de glándula salivar, las células gigantes parasitadas pueden haber sido confundidas con reticulohistiocitos o hemocitoblastos neoplásicos con grandes nucleolos, pero que con el conocimiento progresivo de la enfermedad y el empleo continuado de la terapéutica actual es verosímil que las infecciones víricas y micóticas terminales

en las enfermedades neoplásicas de la sangre y del tejido linfático puedan ser vistas con mayor frecuencia, y así la enfermedad citomegálica de inclusión en los adultos podrá encontrarse y diagnosticarse con mayor frecuencia.

## BIBLIOGRAFIA

PEACE, R. J.—Am. J. Med., 24, 48, 1958.

## ENFISEMA LOBAR

En los últimos años se ha llegado al conocimiento de un síndrome de dramática sintomatología respiratoria en niños recién nacidos y al que FISCHER y cols. dieron el nombre de enfisema unilobular. Un niño recién nacido o de muy poca edad con este proceso experimenta una intensa dificultad respiratoria con cianosis no relacionada con una infección aguda u otro proceso conocido. En ocasiones se observan también tos y estridor, pero su significación es relativamente pequeña en relación con el trastorno primario en el recambio respiratorio. En la exploración física se aprecian los signos de hiperaireación en un área o en todo un hemitórax, viéndose desviado el corazón hacia el lado contrario; el murmullo respiratorio se oye muy débilmente en el mismo sitio donde existe timpanismo a la percusión. A rayos X se observa un área lobar muy radiotransparente o incluso un hemitórax completo, pero que conserva límites pulmonares; el restante tejido pulmonar aparece escasamente aireado e individualmente los lóbulos pueden estar comprimidos o colapsados. El hemidiafragma del lado de la lesión está deprimido y el mediastino se desvía al lado contrario. En radioscopy, los movimientos torácicos y diafragmáticos son más activos en el lado mal aireado y menos radiotransparente. Cuando pueden determinarse diferencias entre las fases inspiratoria y espiratoria se ve que la hipertransparencia es más evidente durante la espiración. Generalmente no se aprecian lesiones en la broncoscopia, aunque ocasionalmente puede verse una colapsabilidad o anormalidad de las paredes bronquiales.

Todos estos hallazgos indican un enfisema obstructivo de un lóbulo o, más rara vez, de un pulmón completo. El estado respiratorio crítico es secundario no sólo al mal recambio de gases en el lóbulo afectado, sino fundamentalmente a la marcada disminución de la función en los restantes lóbulos que están comprimidos por el lóbulo enfisematoso. La pérdida de función en un lóbulo puede tolerarse con cierta facilidad, pero el trastorno de todo el tejido pulmonar lleva a consecuencias fatales. Asimismo el citado enfisema puede dificultar el retorno del flujo venoso al corazón.

El propio FISCHER, con otros colaboradores, con motivo de la presentación de un nuevo caso, revisa el problema del enfisema lobular, planteándose algunos problemas. En primer lugar se refiere a la frecuencia de dicho trastorno. Evidentemente es rara, puesto que desde 1932 solamente se han descrito 38 casos en la literatura. Ahora bien, es imposible saber cuántos son los casos que no se han comunicado o no han sido diagnosticados. Lo positivo es que el que haya diagnosticado una vez el proceso puede ver a continuación otros con frecuencia y realmente el número de casos diagnosticados aumenta de una manera muy clara. Este aumento aparente en la incidencia depende probablemente de dos factores: en primer lugar, la utilización más frecuente de la radioscopy y radiografía en los niños pequeños, y en segundo término, el conocimiento de la existencia de dicho proceso y la familiaridad, como decíamos, con un caso previo.

El segundo problema a que se refieren es el del diagnóstico. Este no puede hacerse ni excluirse con exactitud sólo por el examen físico y, en todo caso, como síntomas similares pueden producirse por numerosos procesos, hay que plantear el diagnóstico diferencial con la atelectasia regional y enfisema compensador contralateral, la enfermedad quística del pulmón, incluyendo el

quist gigante solitario y el neumatocele, el neumotórax, el enfisema obstructivo secundario a un cuerpo extraño intrabronquial, la hernia diafragmática, la fistula traqueoesofágica y la agenesia del pulmón. Todos estos procesos pueden ser bien delimitados mediante la aplicación adecuada de las técnicas de radioscopy y radiografía, simple o con contraste; el estudio del tracto gastrointestinal con papilla de bario y la broncoscopia. Hay dos puntos fundamentales para el diagnóstico: la persistencia del enmarcamiento pulmonar en la gran área radiotransparente, bien en todo o parte de un campo pulmonar unilateral; un aspecto típico en el enfisema del lóbulo medio es una densidad de forma triangular adyacente al borde inferior derecho del corazón en la radiografía anteroposterior, que corresponde al lóbulo inferior colapsado y comprimido por el lóbulo medio, intensamente distendido; este punto tiene gran importancia para el diagnóstico, puesto que la afectación del lóbulo medio ocurre en aproximadamente la tercera parte de los casos. Y el segundo punto diagnóstico de importancia es el resultado de la broncoscopia y la respuesta del enfermo a la aspiración traqueobronquial, por medio de lo cual puede generalmente excluirse el complejo más corriente de atelectasia y enfisema compensador.

A continuación se ocupan de la etiología, haciendo mención que aproximadamente la tercera parte de los casos son secundarios a una anomalía del cartílago bronquial, que consiste anatómicamente en una ausencia o malformación de uno o más anillos cartilaginosos del bronquio lobular. En la espiración el aumento de la colapsabilidad de la pared bronquial origina el atrapamiento del aire inspirado, mecanismo similar al valvular que tan corrientemente se ve en el alojamiento de un cuerpo extraño en el bronquio. Pero aunque la anomalía cartilaginosa es la causa demostrable con mayor frecuencia, se ha visto que puede producirse la compresión extrabronquial por medio de un vaso anómalo o por la redundancia de pliegues intrabronquiales de la mucosa, actuando de modo similar al mecanismo citado de válvula. Otra posibilidad es que el enfisema lobular sea la consecuencia de un molde de moco que ejerciera también el mismo mecanismo, pero no cabe aceptarlo totalmente, puesto que su consecuencia sería la producción de alteraciones tisulares irreversibles, de forma que después de la extracción del moco el lóbulo no puede retornar a su tamaño normal y adquirir nuevamente su función. El estudio de los casos referidos proporciona una buena comprensión del problema. El enfisema lobular no es un proceso secundario a un parto difícil o prolongado y una resucitación vigorosa; tampoco se asocia con la premadurez ni tiene presentación estacional; no está relacionado con períodos de incidencia alta de infecciones respiratorias ni con una enfermedad inflamatoria específica. Se trata de una enfermedad limitada casi por completo a los lóbulos superior y medio. La acción sobre los lóbulos inferiores de las fuerzas respiratorias más vigorosas constituye un posible factor para limitar el enfisema lobular a los lóbulos superiores más pasivos, ya que la acción del diafragma en los lóbulos inferiores es poco verosímil que permita sea atrapado el aire inspirado.

Y en cuanto al tratamiento, depende de la intensidad de los síntomas, pero casi todos los enfermos tienen una sintomatología tan impresionante que la intervención se hace urgente e imperiosa. Debe recomendarse la toracotomía exploradora cuando el enfermo con síntomas intensos iniciales no responde rápida y correctamente a la administración de oxígeno y a la aspiración traqueobronquial por catéter y broncoscopia y cuando los hallazgos radiológicos no se modifican. La operación a realizar es la extirpación del área afecta y en 31 de los 36 casos referidos en la literatura no se ha podido objetivar un trastorno en la respiración después de haberse realizado la lobectomía.

## BIBLIOGRAFIA

- FISCHER, H. W., POTTS, W. J. y HOLINGER, R. H.—J. Pediat., 41, 403, 1952.  
FISCHER, H. W., LUCIDO, J. L. y LYNXWILER, C. P.—J. A. M. A., 166, 340, 1958.

## METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA EN LA ICTERICIA

Las técnicas para el análisis de los pigmentos biliares en los tejidos no han sido todavía puestas en marcha, pero existen indicios de que tales pigmentos están ligados a la elastina (WITH); esto quizás explique el hecho de que en el cadáver icterico se vean grandes cantidades de pigmento amarillo en la piel, conjuntivas, mucosas del intestino, la íntima de los vasos sanguíneos, el riñón y el hígado, pero no en la córnea o en el tejido cartilaginoso y nervioso. HUMPHREY y cols. han demostrado que tanto los tendones como la piel contienen cantidades significativas de proteínas plasmáticas, además de las que existen en los vasos sanguíneos, y asimismo GITLIN y cols. han podido ver que la mioglobina del músculo es idéntica a la albúmina del suero. También es posible que la tinción de los tejidos esté causada por la presencia de una albúmina plasmática extravascular, puesto que tanto la bilirrubina como la bilirrubina conjugada se transportan normalmente en la sangre unidas a las albúminas del plasma (KLATSKIN, BUNGARDS y MARTIN).

Se precisa en los niños con enfermedad hemolítica para visualizar la ictericia una cifra más alta de los pigmentos biliares en el suero que en los adultos con ictericia obstructiva (WITH), lo que sugiere que los diversos pigmentos biliares pueden estar ligados de modo distinto a las mismas o diferentes proteínas tisulares o que la bilirrubina conjugada hidrosoluble puede penetrar en los tejidos más fácilmente que la bilirrubina lipidosoluble.

Veamos lo que ocurre en la ictericia obstructiva y en la hepatitis. En estos casos se encuentran en sangre bilirrubina, pigmento I y pigmento II. Se han realizado estudios cuantitativos de estos pigmentos por BILLING, DOLLMAN y BAIKIE siguiendo la técnica del citado BILLING. Este método cromatográfico es sólo aproximadamente cuantitativo y se precisa un nuevo método en el que no intervenga la precipitación de las proteínas y que dependa sólo de las diferentes estructuras de los pigmentos. Las proporciones relativas de los tres pigmentos son muy variables; en una pequeña serie de casos, BILLING encontró del 18-39 por 100 como bilirrubina, del 38-62 por 100 como pigmento I y del 15-35 por 100 como pigmento II. Los resultados de BOLLMAN concuerdan con los de BILLING, ya que excepto en los casos de obstrucción aguda el pigmento I está presente en mayores cantidades que el pigmento II. Esto sugiere la presencia de una insuficiencia metabólica secundaria del hígado, de forma que la conjugación de la bilirrubina o la conversión del mono en diglucurónido es incompleta. En los casos crónicos se ha observado que las proporciones relativas de bilirrubina y pigmento I tienden a aumentar conforme continúa la ictericia.

BOLLMAN observó que en la hepatitis las proporciones de pigmentos I y II variaban en los diferentes estadios de la enfermedad, pero que prácticamente en todos los casos existían mayores cantidades de pigmento I. Sólo se encuentran concentraciones superiores de pigmento II que del I en la obstrucción biliar por enfermedad maligna o litiasis si es de corta duración; hallazgos similares se han apreciado en la ligadura del colédoco en la rata (BILLING). Por lo tanto, el conocimiento de las proporciones relativas de los pigmentos I y II puede constituir una ayuda para decidir el diagnóstico entre una obstrucción o una hepatitis.

En la ictericia obstructiva y en la hepatitis se encuentran en la orina ambas formas de bilirrubina conjugada, pero no bilirrubina. No se han estudiado cuantitativamente las proporciones relativas de dichos pigmentos, pero, como en el plasma icterico, hay mayores cantidades de pigmento I que del II. No parece existir una relación sencilla entre las cantidades totales de bilirrubina conjugada en el plasma y en la orina; por ejemplo, en la hepatitis puede encontrarse "bilirrubinuria" en los estadios iniciales de la enfermedad con cifras en el plasma de 2-3 mg./100 c. c., mientras que en el periodo de recuperación desaparece cuando las cifras han descendido a aproximadamente 10 mg. (WITH). No se ha dado una

explicación satisfactoria para esta modificación en el umbral renal y queda por investigar la posibilidad de que intervengan diferentes pigmentos biliares conjugados.

Tampoco hay datos seguros sobre si la excreción de los pigmentos biliares se hace por filtración glomerular o por excreción tubular o por ambos mecanismos. Las técnicas histológicas han demostrado que en los riñones de enfermos ictericos sólo están coloreados por pigmento amarillo los túbulos. NIZET y BARAC demostraron en el perro con ictericia experimental que el pigmento se encontraba en los túbulos contorneados proximales y en la parte gruesa del asa del Henle. Es por esto que se precisan estudios de aclaramiento renal del mono y diglucurónidos de bilirrubina, pero en el momento actual es imposible como consecuencia de la falta de muestras puras de los pigmentos y métodos adecuados para su determinación en la orina.

En los adultos con procesos hemolíticos la producción de bilirrubina aumenta de cinco a quince veces; teóricamente es posible que ésta sea la única causa de la ictericia, pero por la capacidad relativamente enorme del hígado para eliminar la bilirrubina, la destrucción de hemoglobina debe superar mucho al 1 por 100 diario normal si ha de obtenerse un aumento sustancial en los pigmentos biliares del plasma. Se ha determinado por WEECH y cols. el ritmo de eliminación de la bilirrubina inyectada intravenosamente en el hombre y por WEINBREN y BILLING en la rata anestesiada, calculándose que con una concentración de bilirrubina en el plasma de 10 mg./100 c. c. el hígado normal puede eliminar la bilirrubina equivalente a toda la hemoglobina del organismo en diez o doce horas; la cifra plasmática de pigmentos biliares en las enfermedades hemolíticas generalmente sólo aumenta a 2-5 mg./100 c. c. El principal pigmento biliar en el suero de los enfermos con procesos hemolíticos es la bilirrubina; también se han descubierto pequeñas cantidades de los pigmentos I y II, responsables de la reacción directa o bifásica, que se encuentra a menudo en la prueba de Van den Bergh. La presencia de estos pigmentos conjugados es sugestiva de cierta alteración hepática, que parece ser relativamente específica, puesto que las cifras de fosfatasa alcalina en el plasma son normales; también puede atribuirse a trastorno hepático la presentación más frecuente de ictericia en la hemólisis extravascular crónica que en la aguda.

En la ictericia del recién nacido el pigmento dominante es la bilirrubina, y a diferencia de los procesos anteriores no se asocia necesariamente con una sobreproducción de bilirrubina. MOLLISON ha visto que en el recién nacido sin enfermedad hemolítica la destrucción de los hematies no está aumentada y, por lo tanto, no cabe la explicación de la ictericia en ese sentido. La ausencia de bilirrubina conjugada en el plasma sugirió a BILLING y cols. la posibilidad de un bloqueo metabólico en el proceso de excreción, en el estadio en el que la bilirrubina se convierte en pigmento conjugado; calcularon que en algunos niños ictericos la capacidad del hígado para efectuar dicha transformación quedaba reducida al 1-2 por 100 de la de los adultos. LATHE y WALKER estudiaron los hígados de tres recién nacidos, encontrando que su capacidad conjugadora de bilirrubina era muy baja, incluso en presencia de un donador de glucurónidos; consideran que, al igual que la carbónico anhidrasa, la actividad glucuroniltransferasa sea deficiente al nacimiento. Antes del nacimiento es la placenta y no el hígado la responsable de la eliminación de la bilirrubina de la sangre fetal; por ello, el niño no nace icterico, y sólo se pone así si el sistema enzimático responsable de la conjugación de la bilirrubina no se ha desarrollado por completo. En niños pequeños y prematuros con hígados inmaduros hay paralelamente una mayor tendencia a aumentar considerablemente las cifras de bilirrubina en el plasma (BILLING y cols.). Aunque todavía no hay una prueba experimental, es razonable deducir que el descenso característico en la concentración de pigmentos a los cuatro o siete días del nacimiento se debe a un aumento paralelo en la actividad transferasa de la bilirrubina hacia las cifras del

adulto. El resultado de este déficit enzimático es que algunos niños recién nacidos, y en particular los que padecen la enfermedad hemolítica (en la cual hay una formación aumentada de pigmentos), están expuestos a concentraciones considerablemente más altas de bilirrubina que las que pueden alcanzarse en el adulto que padece una ictericia obstructiva o hemolítica; las concentraciones en el plasma de la bilirrubina pueden aumentar a 40-50 mg./100 c. c., mientras que en el adulto, aunque pueden obtenerse concentraciones totales de pigmentos similares, la concentración de bilirrubina sería menor de 20 mg./100. Muy ocasionalmente pueden acumularse grandes cantidades de bilirrubina conjugada en el plasma de niños recién nacidos como consecuencia de la obstrucción resultante de la enfermedad hemolítica ("síndrome de la bilis espesa"); estos niños tienen capacidad para conjugar la bilirrubina, de forma que no se observan concentraciones peligrosamente altas de bilirrubina y, por lo tanto, no está indicada la exanguinotransfusión.

Dentro de los cuadros de la hiperbilirrubinemia congénita tenemos el cuadro descrito por CRIGLER y NAJJAR, un proceso familiar raro en el que existe una cifra anormalmente alta de bilirrubina en el plasma en niños y adultos; SCHMID estudió la bilis de tres niños y encontró que no estaba coloreada y contenía sólo indicios de bilirrubina conjugada, demostrando que la capacidad de estos niños para conjugar el ácido glucurónico con mentol, ácido salicílico y metabolitos de la hidrocortisona estaba marcadamente deprimida. Estos sujetos se parecen a una raza de ratas ictericas homozigóticas descritas por GUNN y que han sido examinadas por el citado SCHMID, CARBONE y GRODSKY y por LATHE y WALKER, quienes encontraron un déficit en el mismo enzima, glucuroniltransferasa, que es muy lento en su desarrollo en el recién nacido. Ahora bien, casos más leves de hiperbilirrubinemia congénita no son raros y hay que estudiar si su reducida capacidad para eliminar la bilirrubina puede explicarse también sobre la base del déficit de dicho enzima. En este sentido, recientemente ARIAS y LONDON han demostrado un déficit de la actividad glucuroniltransferasa en los hígados de dos adultos con enfermedad de Gilbert.

Por último, las cifras muy altas de bilirrubina en el plasma que se encuentran en el niño prematuro, en la enfermedad hemolítica del recién nacido, en la hiperbilirrubinemia familiar y en las ratas de Gunn, pueden lle-

gar a provocar una alteración del cerebro que en los sujetos humanos ha sido denominado kernicterus, a causa de la pigmentación profunda de las áreas lesionadas. CLAIREAUX y cois. sugirieron que la causa primaria de la lesión cerebral es la bilirrubina, habiéndose comprobado su efecto inhibitorio sobre el consumo de oxígeno del tejido cerebral (LETHE, WATERS y BOWEN), el efecto letal de grandes inyecciones intravenosas de bilirrubina que producen pigmentación cerebral y la demostración de su efecto adverso sobre la fosforilización oxidativa de las mitocondrias del hígado y cerebro (ZETTERSTRÖM y ERNSTER). La acción de la bilirrubina sobre el cerebro está probablemente en relación con la naturaleza lipofílica del pigmento. Esto explicaría la ausencia de kernicterus en el adulto muy icterico cuando los pigmentos biliares dominantes en el plasma son los glucurónidos de la bilirrubina hidrosolubles que no tifan el tejido cerebral.

#### BIBLIOGRAFIA

- ARIAS, I. M. y LONDON, I. M.—Science, 126, 563, 1957.  
 BAIKIE, A. G.—Scot. Med. J., 2, 359, 1957.  
 BILLING, B. H.—J. Clin. Path., 8, 150, 1955.  
 BILLING, B. H., COLE, P. G. y LATHE, G. H.—Brit. Med. J., 2, 1263, 1953.  
 BILLING, B. H. y LATHE, G. H.—Am. J. Med., 24, 111, 1958.  
 BOLLMAN, J. L.—Cit. BILLING y LATHE.  
 CARBONE, J. V. y GRODSKY, G. M.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 94, 461, 1957.  
 CLAIREAUX, A. E., COLE, P. G. y LATHE, G. H.—Lancet, 2, 1.226, 1953.  
 CRIGLER, J. F. y NAJJAR, V. A.—Pediatrics, 10, 169, 1952.  
 GITLIN, D., NAKASATO, D. y RICHARDSON, W. R.—J. Clin. Invest., 34, 935, 1955.  
 GUNN, C. K.—Canad. M. A. J., 50, 230, 1944.  
 HUMPHREY, J. H., NEUBERGER, A. y PERKINS, D. J.—Biochem. J., 66, 390, 1957.  
 KLATSKIN, G. y BUNGARDS, L.—J. Clin. Invest., 35, 537, 1956.  
 LATHE, G. H.—Cit. BILLING y LATHE.  
 LATHE, G. H. y WALKER, M.—Biochem. J., 67, 9, 1957.  
 MARTIN, N. H.—Biochem. J., 42, 15, 1948.  
 MOLLISON, P. L.—Lancet, 2, 513, 1948.  
 NIZET, E. y BARAC, G.—Compt. Rend. Soc. Biol., 146, 1.282, 1952.  
 SCHMID, R.—J. Clin. Invest., 36, 927, 1957.  
 SCHMID, R.—A. M. A. Arch. Int. Med., 101, 669, 1958.  
 WATERS, W. J. y BOWEN, W. R.—Am. J. Dis. Child., 90, 603, 1955.  
 WECH, A. A., VANN, D. y GRILLO, R. A.—J. Clin. Invest., 20, 323, 1941.  
 WEINBREN, K. y BILLING, B. H.—Brit. J. Exper. Path., 37, 199, 1956.  
 WITH, T. K.—The Biology of the Bile Pigments. Copenhagen, 1954.  
 ZETTERSTRÖM, R. y ERNSTER, L.—Nature, 178, 1.335, 1956.

## SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica. Clínica del Hospital Provincial. Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

### SESIONES DE LOS SABADOS. — ANATOMO-CLINICAS

Sábado 5 de octubre de 1957.

#### FIBROMA OSTEOGENO

Doctor LOSADA.—Presenta un caso de fibroma osteogénico de costilla que por su rareza será publicado.

#### TUMOR DE MIELOPLAXIAS

Los doctores SENTÍ y VALLE presentan la clínica, radiología e histopatología de un caso cuyo tumor estaba localizado en el fémur, discutiéndose la situación nosológica actual de los mismos, así como el papel del trauma en su desencadenamiento y posible mecanismo fisi-

patológico. Son tumores cuyo concepto está muy discutido, hasta el punto que algunos autores piensan que no son auténticamente tales, sino una forma reaccional del hueso.

#### CORDOMA. METASTASIS SUBCUTANEA

Doctores DE AGUSTÍN ITURBE y RAMÍREZ GUEDES.—Enferma de sesenta y cuatro años, natural de Lisboa, que ingresó en nuestro Servicio en el pasado mes de agosto.

Hace seis años comenzó a notar que le salía una tumoración a nivel del sacro, dura, no dolorosa, y la piel que la cubría no estaba alterada. En poco tiempo llegó a alcanzar el tamaño de una mandarina. Fué extirpada, haciéndose el diagnóstico histopatológico de cordoma.