

vorhand war und dass der erwähnte Widerspruch in dieser Tatsache seine Erklärung hatte.

RÉSUMÉ

Nous faisons une étude comparative des données apportées par la palpation cardiaque, la radiologie, l'électrocardiogramme et le cathétérisme cardiaque, chez 20 malades. Nous croyons que la palpation cardiaque peut être aussi importante que la radiologie et l'ECG dans le diagnostic des hypertrophies ventriculaires et peut être de grande utilité dans celui des hypertrophies combinées et de l'hypertrophie de la zone trabéculaire du ventricule droit, hypertrophie qui est généralement invisible électriquement.

De spéciale valeur la palpation cardiaque dans notre casuistique dans les cas suivants:

1. Sténose pulmonaire sans communication interventriculaire: là l'hypertrophie massive du ventricule droit donnait lieu à un battement apical déplacé vers le haut et en dehors, fort, ample et durable et qui repoussait le doigt qui le palpait vers le haut et en dehors, au lieu de vers le bas et en dedans, comme il est normal. Ce signe serait dû à que le ventricule droit passerait à former totalement la pointe cardiaque et serait l'équivalent de l'hypertrophie électrocardiographique "en barrière".

2. Ventricule unique: Dans nos cas la palpation révèle un battement apical typique d'hypertrophie ventriculaire gauche, sans signes en épigastre ni dans le rebord sternum gauche d'hypertrophie ventriculaire droite. En entrant le cathéter dans le ventricule "droit" nous trouvons une forte hypertension en contradiction qui semble due et suggérant, l'absence de la paroi interventriculaire.

aumenta notablemente en los sujetos afectos de hepatitis víricas. Asimismo, en 1942, VANNOTTI y DELACHAUX² demostraron la existencia de un gran aumento de la sideremia en conejos intoxicados por el fósforo. En trabajos más recientes, REISSMANN y BOLEY³ encuentran este mismo aumento en perros intoxicados por el tetracloruro de carbono, aumento que según los citados autores es proporcional a la extensión de las necrosis hepáticas observadas.

A pesar de esta coincidencia en los resultados, se observa una gran disparidad de criterios en lo que se refiere al mecanismo fisiopatológico de dicho aumento.

Las tres hipótesis más importantes que tratan de explicar el aumento de hierro sérico en las lesiones parenquimatosas del hígado pueden resumirse como sigue:

1. Hipótesis primitiva de HEMMELER (1939). Según esta hipótesis, en las hepatitis víricas existiría un defecto de eliminación de hierro por la bilis. Este hierro retenido sería el causante del aumento de la tasa sérica. El hecho de que en las ictericias obstructivas no se encontrase un aumento apreciable de la sideremia, trataba de explicarlo por la acción—por el contrario, depresora de la sideremia—de los procesos que de modo casi constante acompañan a las ictericias obstructivas (neoplasias, colecistitis, angiocolitis, etc.).

2. Hipótesis de VANNOTTI y DELACHAUX (1942). Según estos autores, el aumento de la tasa de hierro sérico sería consecuencia de la disminución de la capacidad de fijación de hierro por el parénquima hepático lesionado.

3. Una tercera hipótesis, defendida modernamente por HEMMELER (1951) (que desechó su primitiva teoría sobre el factor de la retención¹⁰) y otros autores, trata de explicar la hipersideremia de las lesiones parenquimatosas del hígado como consecuencia del aumento de la fracción globulínica beta₁, que sirve de vehículo al hierro sérico. Efectivamente, se ha comprobado en estas lesiones un gran aumento de la capacidad de fijación de hierro por el plasma (límite de saturación de LAURELL). Los defensores de esta hipótesis sostienen que al aumentar la capacidad de transporte aumentaría el nivel de la sideremia.

Las tres hipótesis resumidas más arriba dejan sin aclarar algunos hechos comprobados experimentalmente, como veremos a continuación, y resultan, por lo tanto, incompletas.

En lo que se refiere a la primera, salta a la vista que de tratarse de un defecto de eliminación biliar debería ser mucho más patente la hipersideremia en las ictericias obstructivas que en las hepatocelulares. Sin embargo, la experiencia comprueba que en las ictericias obstructivas se encuentran cifras de hierro sérico totalmente normales. La explicación dada por HEMMELER de que los procesos inflamatorios o neoplásicos concomitantes, por su conocida acción hiposidermiante, pudiesen enmascarar el aumen-

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA PATOGENIA DEL AUMENTO DEL HIERRO SERICO EN LAS LESIONES PARENQUIMATOSAS DEL HIGADO

F. IGEA LAPORTA.

Profesor Ayudante de la Asignatura.
Becario del C. S. de I. C.

Facultad de Medicina de Valladolid.
Cátedra de Fisiología.
Agregación de Fisiología Humana del C. S. de I. C.
Director: Doctor ROMO ALDAMA.

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA PATOGENIA DEL AUMENTO DEL HIERRO SÉRICO EN LAS HEPATITIS.

Es un hecho ya conocido de antiguo, desde la publicación de los trabajos realizados por HEMMELER en 1939¹, que la cifra de hierro sérico

to de hierro sérico, nos parece poco satisfactoria. En la hepatitis vírica, por ejemplo, la inflamación es inherente al mismo proceso morboso. Aparte de esto existen trabajos de EPPINGER⁴, realizados en 1940, así como otros de VANNOTTI y DELACHAUX, de 1942, en los cuales se demuestra palpablemente que el contenido en hierro de la bilis de sujetos afectados de hepatitis vírica, así como de animales sometidos a intoxicaciones experimentales con tóxicos hepatocelulares, es sensiblemente igual al de los sujetos normales.

Vistas las deficiencias que para explicar de un modo completo el mecanismo fisiopatológico de este aumento del hierro sérico ofrecían las hipótesis existentes, comenzamos nuestros trabajos experimentales que sirvieron de base para el desarrollo de la tesis doctoral. En ellos partíamos de la siguiente hipótesis de trabajo:

Dado que el proceso de síntesis de la ferritina a nivel del hígado parece ser de naturaleza fermentativa, según se deduce de los trabajos realizados por GRANICK y HAHN⁶ en 1944, resulta-

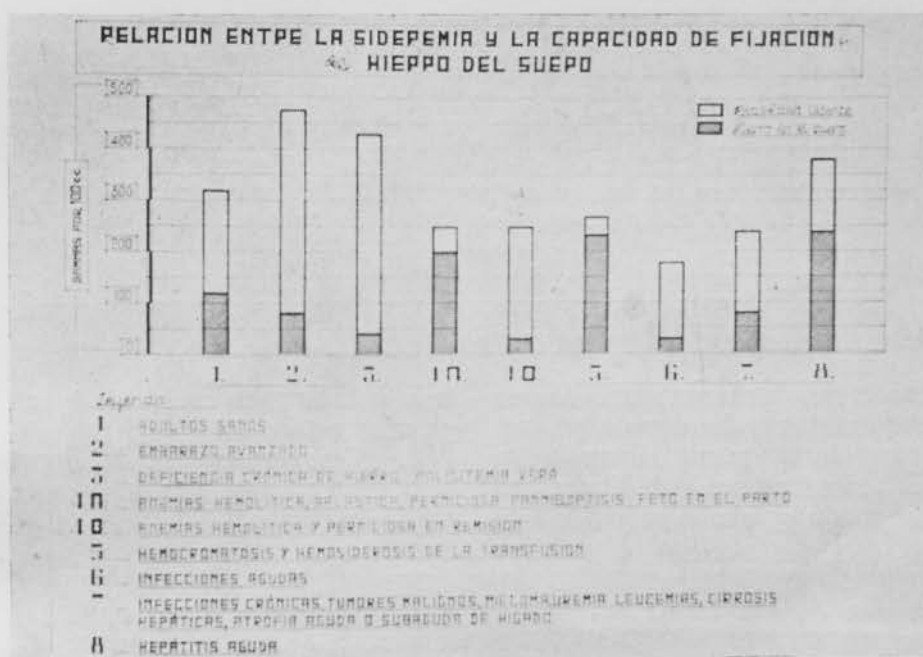


Fig. 1.

La hipótesis de VANNOTTI y DELACHAUX, según la cual el parénquima hepático lesionado sería incapaz de fijar hierro, contrasta con las observaciones realizadas tanto en hombres como en animales, por medio de procedimientos histoquímicos, que constatan un aumento del contenido hemosiderínico en estos hígados afectados de lesiones parenquimatosas.

La tercera hipótesis, que parece extraordinariamente sugestiva, tiene en su contra las observaciones realizadas por numerosos autores y resumidas por GOODMAN y HILLMANN⁵, según las cuales no existe paralelismo entre la capacidad de fijación de hierro por el suero—aumento de la fracción globulínica beta₁—y la cifra de sideremia (fig. 1). Tanto en el embarazo avanzado como en las deficiencias crónicas de hierro se encuentran, junto a unas cifras de hierro sérico francamente inferiores a la tasa normal, grandes aumentos de la capacidad de fijación de hierro por el suero. Al mismo tiempo en las anemias hemolíticas, así como en el feto en el momento del parto y en las hemocromatosis, se encuentran cifras de hierro sérico que doblan la tasa normal, mientras que la capacidad latente de fijación de hierro por el suero está reducida a un mínimo, quedando muy por debajo de su nivel fisiológico.

ba lógico pensar que esta síntesis de la ferritina a nivel del hígado, necesaria para la organización del depósito fisiológico de hierro en el mismo, debería estar, si no totalmente inhibida, por lo menos gravemente alterada en las lesiones hepatocelulares. Partiendo de este hecho el mecanismo de la hipersideremia sería fácilmente explicable, ya que al faltar la apoferritina capaz de ligar el hierro procedente de la hemólisis fisiológica, así como el aportado en forma de siderofilina, éste se almacenaría en el hígado como hemosiderina. El hierro no ligado a la apoferritina pasaría con más facilidad del hepatocito a la corriente sanguínea, una vez roto el equilibrio fisiológico existente entre los iones ferrosos intracelulares y la ferritina a favor de los primeros (fig. 2).

Esta hipótesis sería capaz de explicar, en primer lugar, el aumento de hierro sérico por el mecanismo que acabamos de señalar. En segundo lugar, explicaría también el aumento de la capacidad latente de fijación de hierro por el suero (límite de saturación de LAURELL), que como puede deducirse de los resultados señalados en la figura 1 parece ir paralelo con la disminución de la cantidad de hierro ferritínico de los depósitos. En dicha gráfica se observa que en todos los procesos en que existe un empobrecimiento

to de los depósitos de ferritina el índice de saturación aumenta notablemente, así como en aquellos en que el depósito ferritínico es abundante disminuye el límite de saturación. En tercer lugar, esta hipótesis tampoco contradice el hallaz-

2.º Estudio histoquímico de la hemosiderina en el hígado de estos cobayas.

3.º Cristalización de la ferritina a partir de hígados de cobayas normales e intoxicados.

4.º Comportamiento del hígado normal fren-

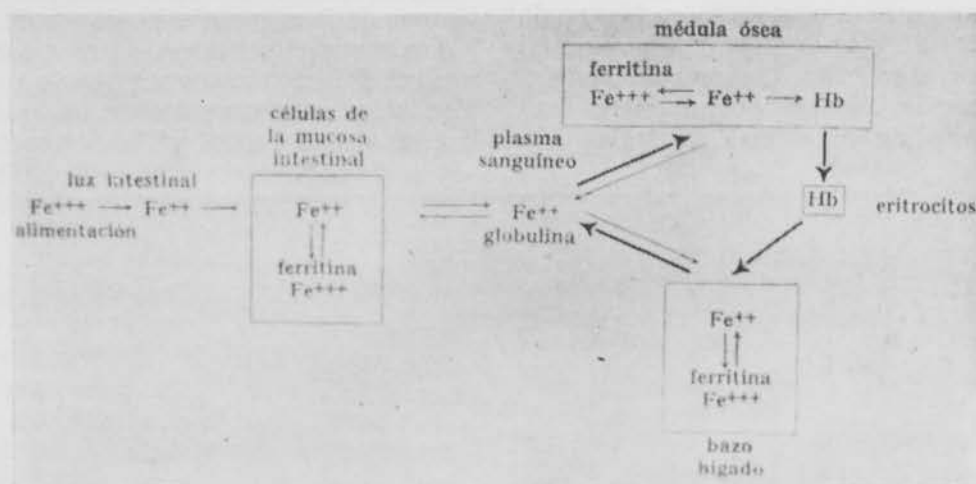


Fig. 2.

go de hepatosiderosis más o menos marcadas en las lesiones parenquimatosas del hígado, ya que la aparición de hemosiderina puede deberse a dos causas: bien a un aporte exagerado de hierro que sobrepasada de un modo brusco la capacidad de

te a sobrecargas orales de hierro en forma de gluconato ferroso.

5.º Comportamiento del hígado normal frente a sobrecargas intravenosas de hierro en forma de sacarato.

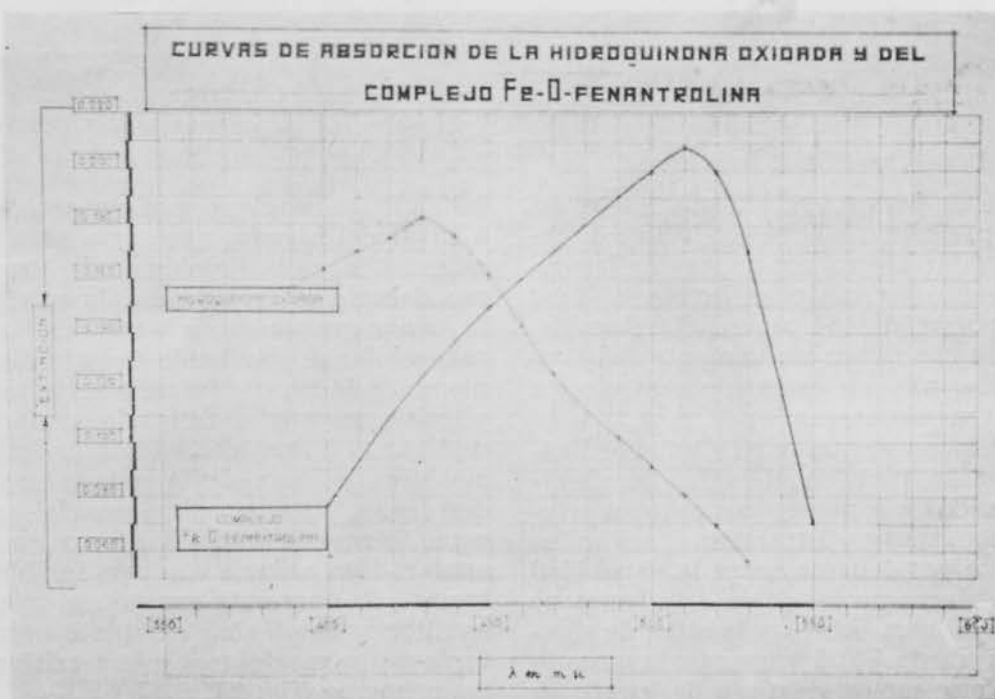


Fig. 3.

síntesis de ferritina, o bien a una deficiencia de dicha síntesis, aun en el caso de un aporte normal de hierro.

Para tratar de comprobar esta hipótesis realizamos las siguientes experiencias:

1.º Comprobación del aumento de hierro sérico en el cobaya sometido a intoxicación aguda o subaguda por el tetracloruro de carbono.

6.º Comportamiento del hígado del animal intoxicado frente a sobrecargas orales de hierro en forma de gluconato ferroso.

TÉCNICAS.

Determinación del hierro sérico.—Para la determinación de la sideremia utilizamos la técnica original de

HEILMEYER, ligeramente modificada en el sentido de añadir la hidroquinona después de ajustar el pH. Esta modificación la creemos de interés, ya que añadiendo la hidroquinona antes del ajuste del pH observamos que en el citado proceso de ajuste tiene lugar, en ocasiones, una oxidación de la hidroquinona a quinona, produciéndose una coloración parduzca cuya curva de absorción, determinada por nosotros por medio del espectrofotómetro, interfiere ligeramente con la curva de absorción del complejo hierro-o-fenantrolina, aun utilizando para la lectura luz monocromática de 510 milimicras de longitud de onda (fig. 3). Se producen por lo tanto en estos casos errores en las determinaciones difíciles de controlar. Estos errores son fácil y totalmente eliminados, como indicamos anteriormente, añadiendo la hidroquinona después de ajustado el pH¹.

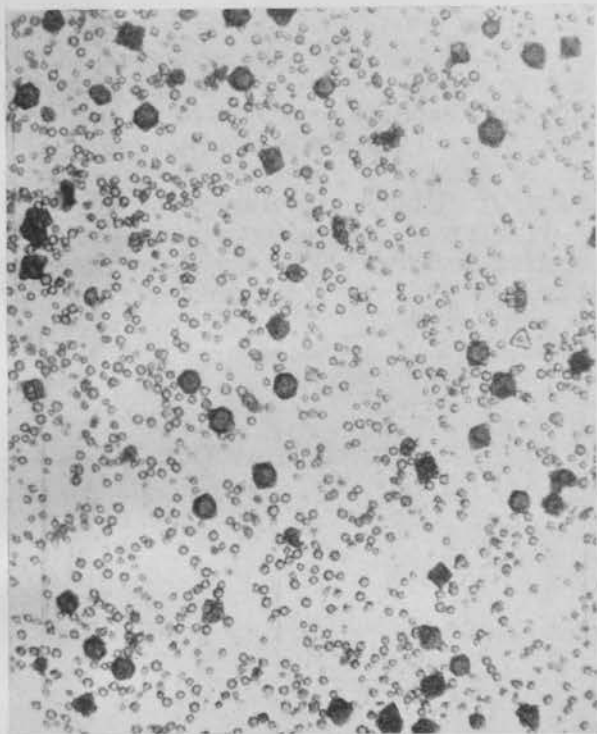


Fig. 4.

Cristalización de la ferritina.—Para la obtención de ferritina cristalizada a partir del hígado de cobaya hemos seguido la técnica de GRANICK² sin modificar. Previamente comprobamos dicha técnica utilizando bazo de caballo por ser el órgano más rico en ferritina que se conoce. El resultado fue desde un principio satisfactorio, como puede apreciarse en las microfotografías adjuntas (figuras 4 y 5).

Tinción de la hemosiderina.—Utilizamos la técnica clásica de PERLS sobre cortes obtenidos por congelación.

Para la clasificación de las siderosis hepáticas de distintos grados halladas en nuestras experiencias nos hemos valido de la propuesta por LLOMBART y ALCACER³, que nos ha parecido muy útil y que transcribimos a continuación:

I) **Reticuloendotelio-siderosis** o presencia de hierro en las células de Kupffer y capilares hepáticos:

I-a) Tinción discreta o protoplásmica difusa, propia de estados de actividad fisiológica. Intensidad variable según el momento de la observación.

I-b) Tinción protoplásmica intensa con asociación de granulaciones ostensibles. Hierro de

depósito frecuentemente asociado a otras melanosis locales (hemofucsina).

I-c) Tinción generalizada del endotelio de los capilares sanguíneos del lobulillo. Habitualmente no son visibles las células de Kupffer por la gran abundancia de hemosiderina.

II) **Hepatocito-siderosis** o presencia de hierro en las células hepáticas, de significación patológica. Según su localización y grado se distinguen las cuatro formas siguientes:

II-a) Difusa y poco intensa.

II-b) Granular, fina y homogénea.

II-c) Asociación de granulaciones y depósitos pulverulentos de hemofucsina.

II-d) Siderosis nuclear, generalmente asociada a pigmentación protoplásmica intensa.

III) **Siderosis paraplásmica.**—Se trata de un depósito en las sustancias intercelulares, bien de tipo normal (conjuntivo) o anormal (amiloide), estableciéndose por consiguiente las variedades de:

III-a) Siderosis paraplásmica conectivo-fibrilar y del plasma intersticial.

III-b) Siderosis paraplásmica amiloidea.

EXPERIENCIAS.

Experiencia núm. 1.—Nuestro primer objetivo fue la comprobación del aumento del hierro sérico en las lesiones hepáticas producidas en la intoxicación aguda por el tetracloruro de carbono. Asimismo nos interesaba conocer la curva media de ascenso de la sideremia y el tiempo

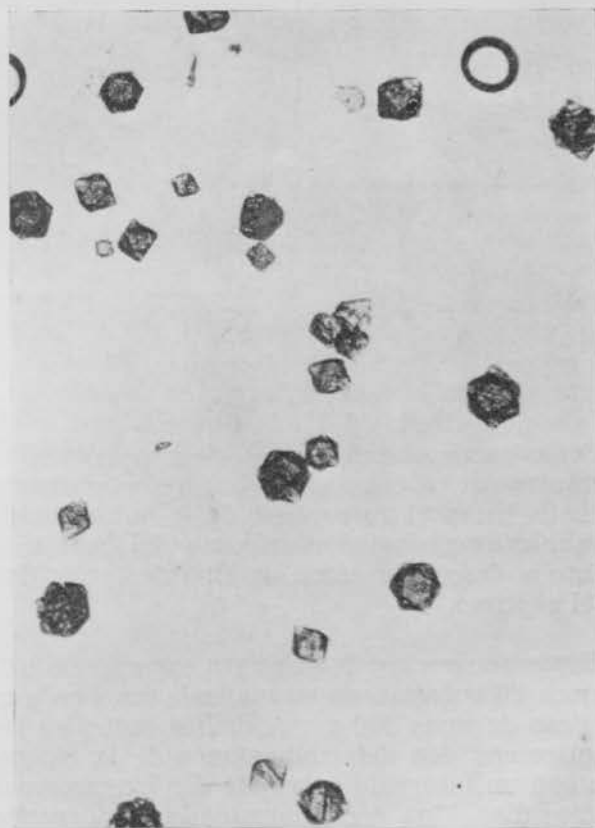


Fig. 5.

TABLA I

Perro número	Peso	Sideremia basal	Día 1.º	Día 2.º	Día 3.º	Día 4.º	Día 5.º	Día 6.º	Día 7.º
1	6,200	55 %	50 %	62 %	105 %	165 %	140 %	99 %	60 %
2	7,100	70 %	73 %	75 %	120 %	253 %	160 %	97 %	90 %
3	5,000	83 %	85 %	97 %	130 %	162 %	197 %	152 %	98 %
4	5,600	60 %	62 %	80 %	96 %	120 %	172 %	130 %	78 %

necesario para su retorno a la normalidad. Para ello utilizamos un lote de cuatro perros machos. Previa la determinación de la sideremia basal fueron inyectados con una dosis de 1 c. c. de tetracloruro de carbono por kilo de peso. A partir del día de la inyección se practicó a cada uno de ellos una extracción de sangre diaria realizada siempre a la misma hora (seis de la tarde), estando todo el lote sometido a una dieta uniforme.

Los resultados obtenidos pueden verse en la tabla I y en la figura 6.

da con una sola dosis de 0,5 c. c. de tetracloruro de carbono por kilo de peso. A los cuatro días de la inyección practicábamos una tercera extracción de sangre para determinación de la cifra de hierro sérico, y una vez realizada ésta sacrificábamos al animal por medio de un golpe seco en la cabeza y extraíamos inmediatamente el hígado, del cual se tomaban cuatro muestras de los distintos lóbulos que eran fijadas en formol para la investigación posterior de hemosiderina en cortes histológicos. El resto era finamente triturado y diluido en un volumen medio de agua

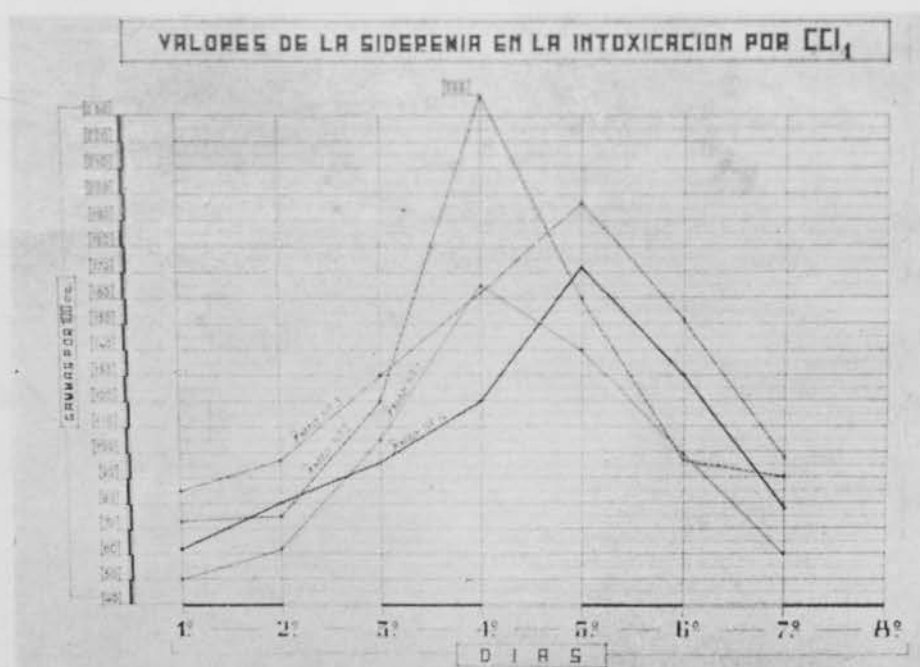


Fig. 6.

Como puede observarse, el ascenso de la cifra de hierro sérico comienza a hacerse claramente patente hacia el tercer día de la intoxicación para alcanzar su valor máximo del cuarto al quinto y descender cerca de su valor primitivo en el séptimo.

Experiencia núm. 2.—En esta experiencia utilizamos 20 cobayas, en su mayoría machos, con un peso de unos 600 gr. A dichos animales les practicamos dos determinaciones de la sideremia con un intervalo entre las dos extracciones de diez días. Una vez determinada la sideremia basal media les dividimos en dos grupos de 10. Al primero le provocamos una intoxicación agu-

para ser posteriormente utilizado en la cristalización de la ferritina según la técnica de GRANNICK.

Al segundo grupo le inyectamos cada tres días una dosis de 0,15 c. c. por kilo de peso hasta un total de tres inyecciones, o sea, 0,45 c. c. por kilo de peso de dosis total, practicando la toma de sangre para la determinación de hierro sérico pasados dos días de la última inyección. Inmediatamente después de la extracción de sangre el animal era sacrificado en la misma forma que los del grupo anterior y el hígado era asimismo extraído para someterlo a idénticos procesos.

Los resultados pueden observarse en las tablas II y III.

TABLA II

Cobaya núm.	Sexo	Peso	Sideremia núm. 1	Sideremia núm. 2	Dosis Cl ₂ C	Sideremia núm. 3	Ferritina	Siderosis
11	♂	650 gr.	287 %	293 %	0,5 c. c./kg.	413 %	0	II-a
12	♂	535 "	310 %	310 %	"	526 %	0	II-b
13	♂	720 "	268 %	292 %	"	534 %	0	II-a
14	♂	715 "	279 %	268 %	"	497 %	0	II-a
15	♂	585 "	253 %	257 %	"	489 %	0	II-b
16	♂	752 "	292 %	288 %	"	465 %	0	II-b
17	♂	713 "	263 %	270 %	"	395 %	0	II-a
18	♂	647 "	256 %	272 %	"	427 %	0	II-a
19	♂	593 "	249 %	253 %	"	522 %	0	II-a
20	♂	648 "	264 %	261 %	"	468 %	0	II-b

TABLA III

Cobaya núm.	Sexo	Peso	Sideremia núm. 1	Sideremia núm. 2	Dosis Cl ₂ C	Sideremia núm. 3	Ferritina	Siderosis
21	♂	680 gr.	265 %	272 %	0,45 c. c./kg.	469 %	0	II-b
22	♂	715 "	293 %	305 %	"	562 %	0	II-a
23	♂	563 "	302 %	294 %	"	512 %	0	0
24	♂	640 "	275 %	270 %	"	497 %	0	II-a
25	♂	712 "	257 %	249 %	"	485 %	0	II-b
27	♂	584 "	273 %	275 %	"	592 %	0	II-b
28	♂	743 "	269 %	254 %	"	465 %	0	II-a
29	♂	705 "	293 %	288 %	"	478 %	0	II-a
30	♂	642 "	310 %	301 %	"	512 %	0	II-a

TABLA IV

COBAYAS NORMALES			Siderosis	COBAYAS INTOXICADOS			Siderosis
Número 31			I-a	Número 21			II-c
" 32			0	" 22			II-c
" 33			0	" 23			II-b
" 34			0	" 24			II-b
" 35			0	" 25			II-b
" 36			0	" 26			II-c
" 37			0	" 27			II-b
" 38			I-a	" 28			II-b
" 39			0	" 29			II-b
" 40			0	" 30			II-b

Experiencia núm. 3.—En esta experiencia nos propusimos el estudio del comportamiento del hígado normal y del intoxicado frente a una sobrecarga oral de gluconato ferroso.

Con este fin utilizamos 10 cobayas normales y 10 intoxicados en la misma forma que los del segundo grupo de la experiencia número 2, o sea, con tres dosis de 0,15 c. c. por kilo de peso con intervalos de dos días entre cada una de las inyecciones. El séptimo día de la experiencia les administramos una sobrecarga oral con una gragea de Ferronitum Roche (250 mg. de gluconato ferroso) y el octavo día era sacrificado el animal y extraído el hígado para su estudio histológico.

Los resultados de esta experiencia pueden verse en la tabla IV; en ella van indicados los números de los cobayas y el grado de siderosis observada en los cortes de hígado, según la clasificación de LLOMBART y ALCACER, anteriormente descrita.

Experiencia núm. 4.—Esta última experiencia estaba destinada al estudio del comportamiento del hígado normal frente a una sobrecarga de hierro realizada por vía intravenosa.

Para ella escogimos cuatro perros, que fueron mantenidos con alimentación uniforme, e inyectados con una sola dosis de media ampolla de Ferrum Hausmann (209 mg. de sacarato de hierro) por vía intravenosa. A las veinticuatro horas era sacrificado el animal y extraído el hígado para su estudio. Los resultados pueden observarse en la tabla V.

TABLA V

Perro núm. 1	Siderosis I-b
" 2	I-a intensa.
" 3	I-b
" 4	I-b

En el estudio de los cortes histológicos se pudo observar que la hemosiderina aparecía ocupando por completo el protoplasma de las células de Kupffer y tiñendo débilmente el endotelio capilar. Los hepatocitos aparecían totalmente libres de hemosiderina (fig. 7). La coloración era idé-

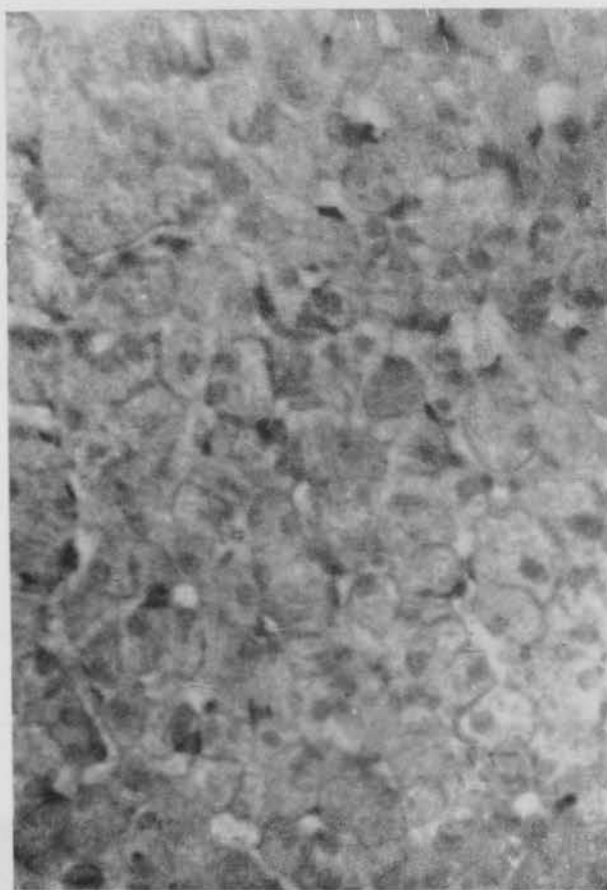


Fig. 7.

tica en toda la extensión del lobulillo, sin apreciarse preferencia por la zona centrolobulillar ni por la periportal.

CONCLUSIONES.

A la vista de los resultados obtenidos en nuestras experiencias creemos que pueden sentarse las siguientes conclusiones:

1.º En la utilización de la técnica de Heilmeyer para la determinación del hierro sérico es necesario, si quieren obtenerse resultados correctos, que la hidroquinona sea añadida posteriormente a la regulación del pH. De otro modo, hemos observado que se produce con gran frecuencia una coloración parduzca debida a la oxidación de la hidroquinona, cuya curva de absorción interfiere con la del complejo Fe-O-fenantrolina aun utilizando luz monocromática de 510 milimicras de longitud de onda (fig. 3).

2.º En las intoxicaciones agudas y subagudas por el tetracloruro de carbono realizadas en el cobaya se comprueba un aumento de la sideremia muy marcado y generalmente proporcional al grado de lesión hepática.

3.º En la intoxicación aguda en el perro este aumento del hierro sérico comienza a hacerse patente alrededor del tercer día de la inyección, llega a su valor máximo el cuarto o quinto día y vuelve a descender cerca de su valor normal hacia el séptimo u octavo.

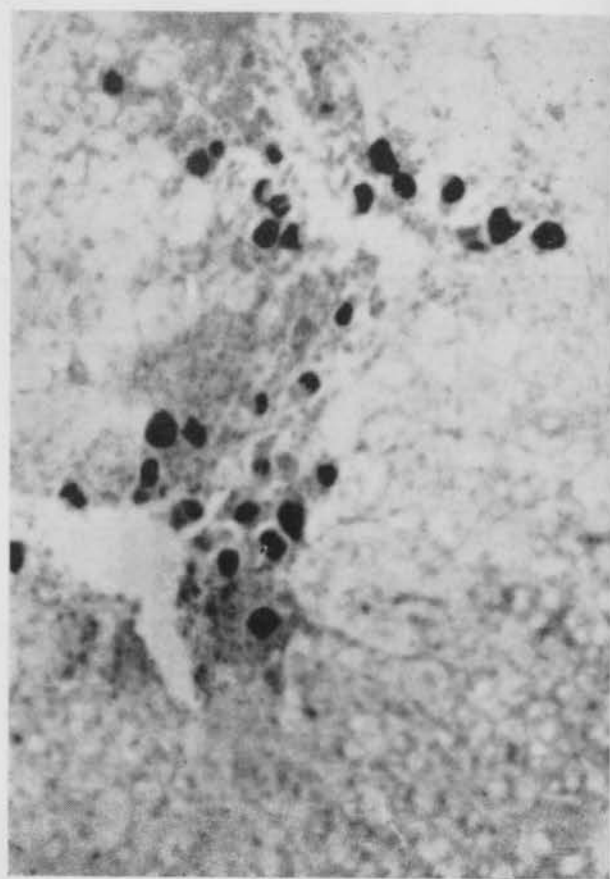


Fig. 8.

4.º En los cortes histológicos de los hígados de los cobayas intoxicados se aprecia en casi todos los casos un grado de hepatocitosiderosis dando una coloración o bien protoplásmica, difusa y poco intensa, o granular fina y más homogénea.

5.º En el animal intoxicado, sometido a sobrecarga de gluconato ferroso por vía oral, se aprecian grados notablemente más intensos, y algunos notabilísimos de siderosis hepática, localizada preferentemente alrededor de la zona de necrosis centrolobulillar, y que llegan incluso al tipo III-a de la clasificación de LLOMBART y ALCACER (fig. 8).

6.º En el cobaya normal sometido a sobrecarga aguda de gluconato ferroso no se observa en ningún caso hepatocitosiderosis y solamente en alguno puede observarse un grado discreto de reticuloendotelio-siderosis del tipo I-a.

7.º El hierro procedente de una sobrecarga intravenosa de sacarato es captado, en primer lugar, por el sistema reticuloendotelial del hígado del perro, donde se puede poner en evidencia con la técnica del azul de Prusia, observándose en este caso una reticuloendotelio-siderosis

de los tipos I-a intenso y I-b. Pero ni en este caso de sobrecarga masiva, en las que se salva la barrera intestinal, hemos conseguido apreciar la menor cantidad de hemosiderina en el hepatocito normal.

Los resultados obtenidos por nosotros en cuanto a la dosificación de la ferritina en el hígado de cobaya han sido francamente deficientes. La técnica descrita por GRANICK, y con la cual se obtienen excelentes resultados en el bazo de caballo, nos da un porcentaje francamente bajo de cristalizaciones positivas en hígados de cobaya normal. Aunque hemos conseguido la cristalización de la ferritina de hígado de cobaya, como puede observarse en la figura 9, los re-

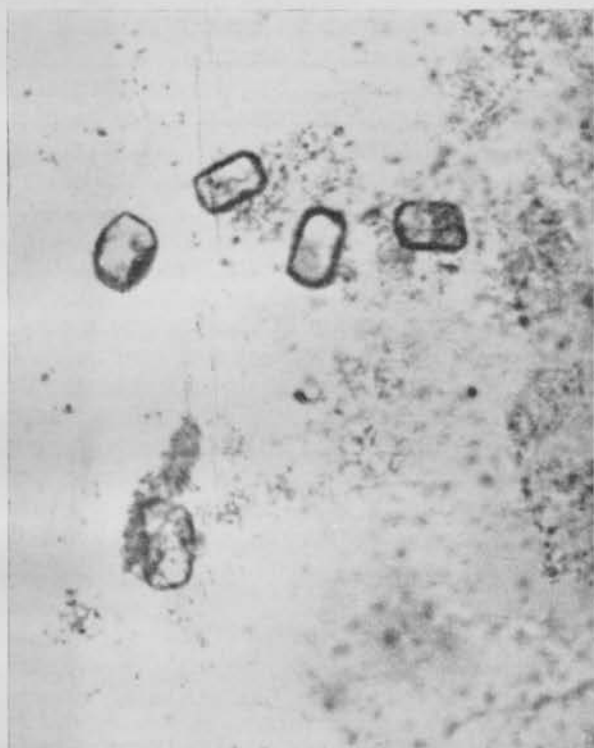


Fig. 9.

sultados obtenidos en las experiencias en general no creemos que puedan ser elevados a conclusiones. Posteriormente a la terminación de nuestro trabajo, hemos leído en un artículo reciente de FINEBERG y GREENBERG¹¹ que dichos autores han encontrado la misma dificultad para la determinación de la ferritina en el hígado de cobaya utilizando la técnica de GRANICK. Proponen una modificación de la misma en el sentido de variar la concentración del sulfato de cadmio así como algunos otros detalles técnicos.

Nosotros interpretamos estos resultados y conclusiones en el sentido de que la célula hepática, en la lesión experimental producida por el tetracloruro de carbono, es incapaz de sintetizar ferritina, por lo cual existiría en el hepatocito un desequilibrio, iones ferrosos-ferritina, a favor de los primeros, que se haría mucho más patente después de la sobrecarga oral en el animal intoxicado. Este desequilibrio daría lugar a la aparición de formas de hierro demostrables

histoquímicamente en la célula hepática, aparición que con LOMBART y ALCACER creemos patológica, y que no hemos observado en el animal normal ni aun después de sobrecarga masiva por vía intravenosa. Asimismo el exceso de iones ferrosos en la célula hepática provocaría la salida de éstos a la sangre circulante, dando lugar al aumento de la sideremia.

Esta interpretación creemos que, en principio, podría hacerse extensiva a las hepatitis víricas humanas, ya que existen como caracteres comunes la lesión del hepatocito, el aumento de la sideremia y la siderosis hepática.

RESUMEN.

Se estudia la sideremia y la siderosis hepática en animales intoxicados con Cl_4C . Se comprueba el aumento del hierro del plasma, en general paralelo a la severidad de la lesión hepática. Histológicamente en los hígados se aprecia una hepatocitosiderosis marcada, que se hace más intensa al dar al animal intoxicado una sobrecarga oral de gluconato ferroso. En el animal normal ni la sobrecarga oral ni la intravenosa provocan siderosis hepática. Se sacan conclusiones patogénicas sobre la interpretación de estos resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. HEMMELER, G.—Klin. Wschr., 18, 1.247, 1939.
2. VANNOTTI y DELACHAUX.—"Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung". Benno Schwabe, 1942.
3. REISSMANN y BOLEY.—Jour. Lab. Med., 43, 572, 1954.
4. EPPINGER, H.—Cit. VANNOTTI y DELACHAUX.
5. GOODMAN y HILLMAN.—"The pharmacological basis of therapeutics". The McMillan Co. New York, 1955.
6. GRANICK, S. y HAHN, P. F.—Jour. Biol. Chem., 155, 661, 1944.
7. IGEA, F.—Tesis doctoral, 1957.
8. GRANICK, S.—Chem. Revue, 38, 379, 1946.
9. LOMBART y ALCACER.—Med. Esp., 34, 422, 1955.
10. HEMMELER, G.—"Le métabolisme du fer". Masson, 1951.
11. TINEBERG, R. y GREENBERG.—Jour. Biol. Chem., 214, 91, 1955.

SUMMARY

Blood-iron and hepatic siderosis were studied in Cl_4C -poisoned dogs. Blood-iron was found to be increased; the rise was on the whole proportional to the severity of liver damage. Histologically, the liver exhibited marked hepatocytosiderosis which became more severe when the poisoned animal was given an overdose of ferrous gluconate by mouth. In the normal animal neither oral nor intravenous overdoses induced hepatic siderosis. Pathogenetic conclusions are drawn concerning the interpretation of these results.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Cl_4C vergiftete Tiere wurden hinsichtlich ihrer Siderämie und Lebersiderose untersucht. Der Eisenblutspiegel erfuhr einen Anstieg, welcher sich im allgemeinen parallel zum Grade der Leberläsion verhielt. Die histologische Untersuchung zeigte eine ausgeprägte Hepatozytositose, welche bei den vergifteten Tieren nach oral verabreichter Belastungsdosis von Eisen-

glukonat an Intensität zunahm. Beim Normaltier wurde weder nach oraler noch intravenöser Belastung eine Hepatosiderose ausgelöst. Es werden die pathogenische Schlussfolgerungen über die Deutung dieser Resultate besprochen.

RÉSUMÉ

On étudie la sidérémie et sidérose hépatique chez des animaux intoxiqués avec Cl_4C . On confirme l'augmentation de fer de plasma en général parallèle à la sévérité de la lésion hépatique. Histologiquement, dans les foies on apprécie une hépatocitosidérose marquée, qui se fait plus intense lorsqu'on donne à l'animal intoxiqué une surcharge orale de gluconate ferreux. Chez l'animal normal ni la surcharge oral ni l'intraveineuse, provoquent sidérose hépatique. On tire des conclusions pathogéniques sur l'interprétation de ces résultats.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO SOBRE LA SIDEREMIA

L. JOLIN MORENO.

Facultad de Medicina de Valladolid.
Cátedra de Fisiología.
Agregación de Fisiología Humana del C. S. de
Investigaciones Científicas.
Director: Profesor E. ROMO ALDAMA.

Es bien conocido, desde los trabajos de HEMMELER, SCHAEFER y BOENECKE, HOYER, VAHLQUIST y WETZEL, el hecho de que la sideremia experimenta variaciones diarias que pueden alcanzar valores de un 30 a un 40 por 100. La explicación de estas oscilaciones ha sido objeto de varias hipótesis. Así, MERZ atribuye el descenso encontrado durante el día a un mayor consumo de Fe tisular por la actividad muscular diurna. LAURELL le interpreta como consecuencia del descenso del pH sanguíneo, que ocasionaría una disociación del Fe ligado a la siderofilina. CARTWRIGHT lo relaciona con la concentración variable de hormonas corticales en sangre. SCHAEFER y BOENECKE creen que el descenso siderémico obedecería a un predominio simpático diurno que incrementaría la fijación del Fe en el sistema reticuloendotelial. Por último, HEMMELER supone la existencia de un ritmo alternante vago-simpático con aumento matinal de Fe sérico por influencia del vago y un descenso vespertino por predominio simpático.

Acercas de la influencia del sistema nervioso vegetativo sobre la sideremia se han efectuado distintos trabajos, estudiando el efecto que sobre aquélla ejercen medicamentos estimulantes

y paralizantes de ambos sistemas. Así, CARTWRIGHT y cols. estudiaron en perros la influencia de la adrenalina sobre la tasa siderémica, encontrando que la administración de 2 mg. de esta sustancia por vía intramuscular produce un descenso de la sideremia a las seis-ocho horas de 53 por 100 \pm 3 γ , normalizándose la sideremia las veinticuatro horas. Estos autores, utilizando dibenamina por vía intravenosa a la dosis de 20 mg. por kilo de peso, encuentran aumento de 59 por 100 \pm 4 γ a las dos horas que va seguido de un descenso de un 60 por 100 \pm 5 γ a las ocho horas, normalizándose veinticuatro horas más tarde.

Sin embargo, HEMMELER, posteriormente, utilizando adrenalina, atropina, pilocarpina y ergotamina en el hombre no encuentra modificaciones apreciables en la sideremia.

SCHAEFER y BOENECKE, empleando adrenalina a dosis de 0,6 mg. intramuscular en el hombre, observan las siguientes modificaciones: sideremia basal, 95 γ ; a los treinta minutos, 102 γ ; a la hora, 89 γ ; a las tres horas, 74 γ , y a las siete horas, 87 γ .

Ante la discrepancia de los resultados obtenidos por los distintos autores mencionados nos propusimos estudiar con la técnica que a continuación se indica las variaciones que sufre la sideremia bajo la inyección de estimulantes del simpático y parasimpático: adrenalina, nora-drenalina y pilocarpina, en cobayas y perros, previa la determinación de la sideremia normal y control de la cifra de hematíes y hemoglobina antes y después de las inyecciones de estas drogas.

EXPERIENCIAS PROPIAS.

Técnica de dosificación de la sideremia.—Utilizamos la de HEILMEYER y PLOETNER, modificada por HEMMELER con ligeras variaciones personales. Las lecturas las verificamos en un espectrofotómetro de BECKMAN modelo D U a longitud de onda de 510 m. μ .

El error medio de la técnica aplicando la fórmula

$$\pm \sqrt{\Sigma^2/n-1} \text{ corresponde a } \pm 5,3 \gamma \text{ por } 100.$$

ESTUDIO DE LA SIDEREMIA NORMAL EN EL PERRO Y EN EL COBAYA.

Con objeto de estudiar la sideremia y las variaciones posibles de ésta dentro de límites fisiológicos realizamos las siguientes experiencias: Escogimos 10 perros machos alimentados de manera uniforme. Las extracciones fueron realizadas a la misma hora, por punción venosa en ayunas, con intervalos de ocho días. Se controló peso y cifra de hematíes y hemoglobina (tabla I).

La cifra media de sideremia en el perro según nuestra experiencias sobre 32 determinaciones basales es 104,5 γ por 100. Su oscilación media en el mismo perro, \pm 16,9 γ por 100.

Los cobayas empleados para el estudio de su sideremia basal fueron 20 alimentados de ma-