

- 9 HADEN. — *Am. J. Med. Sc.*, 188, 441, 1934.
- 10 HEILMEYER y ALBUS. — *D. arch. f. kl. Med.*, 178, 89, 1936.
- 11 JIMÉNEZ DÍAZ. — *Lecciones de clínica médica*, t. IV, 1940. B) *Rev. Clin. Esp.*, 6, 222, 1942.
- 12 LAUDA. — *Physiologie der Milz*, Berlin, 1933.
- 13 LEDERER. — *Am. J. Med. Sci.*, 170, 500, 1925, y 179, 228, 1930.
- 14 LICHTENSTEIN y TERWEN. — *D. arch. f. kl. Med.*, 149, 113, 1925.
- 15 NABGELL. — *Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik*, Berlin y Leipzig, 1919. B) *Konstitutionslehre*, Ed. J. Springer, Berlin, 1927.
- 16 PASCHKIS. — *Zeit. f. kl. Med.*, 105, 30, 1927.
- 17 SHARPE. — *Ann. int. Med.*, 14, 953, 1940.
- 18 SINGER. — *Am. J. Med. Sc.*, 199, 466, 1940.
- 19 SINGER. — *J. cl. Inv.*, 20, 153, 1941.
- 20 SINGER, MILLER y DAMESHEK. — *Am. J. Med. Sc.*, 202, 171, 1941.
- 21 THOMPSON. — *J. am. med. Ass.*, 107, 1776, 1936.
- 22 WATSON. — *En el Handbook of Hematol.*, de DOWNWEY, t. III. Nueva York, 1938.
- 23 WATSON. — *Ann. int. Med.*, 17, 82, 1939.
- 24 WITTS. — *The Lancet*, 1, 601, 1932.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser berichten über ein Experiment, das an einer normalen Person mit von einer Patientin mit konstitutionellen Ikterus stammenden Plasma angestellt wurde. Die Transfusion dieses Plasmas rief bei der gesunden Person eine Anämie mit Sphärocytose hervor. Dagegen erzeugte das Plasma der Patientin nach der erfolgten Splenectomie keinerlei Blutveränderungen. Daraus wird der Schluss gezogen, dass die Milz beim hämolytischen Ikterus durch eine Überproduktion von im Blute kreisenden hämolytischen Substanzen wirkt. Gleichzeitig wird die Stellung des hämolytischen Ikterus in Beziehung zu anderen hämolytischen Anämien besprochen, sowie die in Frage kommenden ätiologischen Faktoren in Erwägung gezogen.

## RÉSUMÉ

Les auteurs exposent l'expérience faite chez un sujet normal avec du plasma obtenu d'une malade avec jaunisse hémolytique de type constitutionnel; la transfusion de ce plasma provoque chez le sujet normal une anémie avec sphérocytose; par contre le plasma de la même malade, après lui avoir fait subir l'esplenectomie, ne produit aucune altération hémologique. La conclusion est que dans la jaunisse hémolytique, la rate agit par superproduction de substances hémolytiques qui circulent dans le sang. A ce propos on établit une discussion sur la position de la jaunisse hémolytique par rapport à d'autres anémies hémolytiques et leurs facteurs étiologiques possibles.

## LA LLAMADA ICTERICIA SALVARSÁNICA (\*)

E. DOMÍNGUEZ RODIÑO  
(Sevilla)

Se dice que ya PARACELSO, a principios del siglo XVI, observó la ictericia en la sífilis; pero, a los autores del siglo pasado — GUBLER, LANCERAUX, PORTAL y RICORD — es a los que se debe su mejor conocimiento. En la época presalvarsánica se de-

cribía la ictericia como una complicación poco frecuente de la sífilis. Esta ictericia sífilítica precoz, como así se la llamaba, es una ictericia de tipo no obstructivo que hace su aparición a la par que los fenómenos cutáneos del período secundario, aunque también puede precederlos o seguirlos, y que ofrece los caracteres de una hepatitis tóxica que se desarrolla con el cuadro benigno de una ictericia catarral. A pesar de su aparente benignidad, en algunos casos se tuerce este signo pronóstico favorable al desembocar la enfermedad en la atrofia amarilla de hígado.

De las estadísticas de WERNER se desprende que esta ocurrencia de la ictericia como expresión de una hepatitis luética se presentaba en 0,37 por 100 de los enfermos de sífilis secundaria, señalándose asimismo que un 10 por 100 de tales casos podían llegar a la forma grave de la atrofia aguda de hígado. Esta ictericia sífilítica precoz, como vemos, puede ofrecer estos dos cuadros: el de la forma benigna o el de la grave. Los casos benignos representarían, en el sentido de EPPINGER, cuadros en miniatura, esbozos del mismo proceso.

Con el descubrimiento de EHRLICH surge en escena una nueva variedad de ictericia que pronto había de dar lugar a una serie ininterrumpida de discusiones. Es durante la Gran Guerra, y hacia 1918, cuando empiezan a surgir observaciones. En Alemania, donde, como se sabe, la desnutrición de la población había alcanzado un grado extremo, se atribuyó a esta depauperación la causa de su mayor frecuencia, dado el efecto perjudicial que tenía aquella sobre el hígado. Sin embargo, pronto se vió que lo mismo ocurría en otros países que no habían pasado por las calamidades de la alimentación precaria. Rápidamente se multiplicaron las observaciones por todo el mundo y se puso sobre el tapete el problema de la ictericia salvarsánica.

Los trabajos destinados a investigar las relaciones que haya entre ictericia, sífilis y salvarsán, son muy numerosos. El problema tiene una enorme importancia, tanto teórica como práctica. Es evidente que, si una ictericia salvarsánica puede adoptar el cuadro de la atrofia aguda de hígado, es natural que se le haya prestado la máxima atención.

Muchos son los puntos de vista desde los cuales se han abordado estas cuestiones. Cuando un luético en tratamiento con salvarsán se pone amarillo, de una de estas cuatro maneras se ha pretendido explicar la que podríamos llamar máxima contrariedad de la terapia salvarsánica:

1.<sup>a</sup> El salvarsán es el responsable — ictericia salvarsánica.

2.<sup>a</sup> El salvarsán, no sólo es inocente, sino que su empleo es necesario — ictericia sífilítica, hepatorecidiva. ●

3.<sup>a</sup> Ni el salvarsán ni la sífilis son responsables — ictericia catarral intercurrente.

4.<sup>a</sup> La ictericia salvarsánica sería el producto de la suma de estos factores.

Fué muy típica del principio una resistencia opo-

(\*) Presentada a la Sociedad Médica de los Hospitales de Sevilla.

recían dar la razón a unos y a otros. Esto, como era natural, creó un ambiente paradójico y confuso alrededor de esta ictericia, en el cual todavía nos seguimos moviendo. La cuestión, a un primer embate, parece muy simple, pero, a medida que se la ve y, sobre todo, que se la vive clínicamente, se da uno cuenta de que está erizada de grandes dificultades. Por eso, en este pleito de la ictericia que surge en un sujeto, lúético o no, sometido a un tratamiento salvarsánico, todo exclusivismo es por demás muy aventurado.

Todas las dificultades que ofrece su delimitación anatomopatológica son las mismas que nos vamos a encontrar en su delimitación clínica. La gran dificultad de esta llamada ictericia salvarsánica es poderla distinguir de otras ictericias que se pueden confundir con ella. Un criterio estadístico pudiera resolver la cuestión si se tiene en cuenta que la ictericia sífilítica era la excepción en otras épocas y que desde que se emplea el salvarsán se ha hecho muy frecuente. A la cifra de WERNER — 0.37 por 100 — de la época presalvarsánica hay que oponer, aun cuando no sea más que citando algunas de ellas, las que oscilan entre 6 y 20 por 100 de las estadísticas que se han dado después: TZANK, 6.60 por 100; FILLIOL, 7.7 por 100; MILLIAN, 20 por 100; RUGE, diecinueve por ciento. Pero como por otro lado es de toda evidencia en estos últimos tiempos el incremento de las hepatopatías, podrían intercurrir otros factores que complican la cuestión y que es lo que ha hecho que se marque últimamente una tendencia a aceptar que era la suma de varios factores lo que había que tener en cuenta en toda ictericia salvarsánica.

Según el tiempo que media entre el tratamiento y su aparición se han distinguido dos formas: una, que surge en pleno tratamiento y se ha llamado ictericia paraterapéutica y, otra, tardía, que según el criterio de ciertos autores puede aparecer hasta diez meses después del tratamiento.

El cuadro clínico, como decíamos, es superponible al de la ictericia catarral. Se instaura unas veces sin molestias y otras lo hace con náuseas, vómitos, diarrea o molestias de vientre, que pueden surgir casi a continuación de puesta la inyección o con algún día de intervalo. Lo mismo puede ser al principio que al final del tratamiento con buena tolerancia hasta ese instante o mostrando intolerancia desde la primera inyección, sobre todo reacción febril. Otras veces, lo primero que llama la atención del enfermo es ver las orinas oscuras y, por último, hay otros que se enteran que están enfermos cuando alguien les hace la observación de que están amarillos. Precisamente en estas formas de comienzo tan pobres en síntomas resulta difícil fijar con seguridad la fecha de la aparición de la ictericia.

Desde luego se puede hablar de ictericia indolora. Aparte de los casos que hayan tenido dolor al principio y que ha sido más bien generalizado al vientre y región lumbar, en el resto del curso no vuelven a tener dolor.

La ictericia puede ser muy variable en su intensidad; unas veces es muy ligera y otras muy intensa; hemos podido observar las dos formas extremas. La

bilirrubinemia está de acuerdo con estas alternativas, pudiendo en ocasiones alcanzar cifras muy elevadas; hemos visto hasta 220 unidades Meulengracht. La reacción de Hijmans van den Berg es directa positiva. La orina contiene pigmentos y sales biliares y urobilinógeno. En los casos que cursan con acolia falta la urobilina. No hemos podido comprobar leucina ni tirosina. Hay casi siempre ligera albuminuria.

Hemos comprobado en el período de estado una gran poliuria que, en las formas prolongadas, persiste hasta que al declinar la enfermedad se hacen normales las cantidades de orina. En cierto modo, este comportamiento de la orina en las formas prolongadas es lo que tienen de distinto, de lo que es frecuente en la ictericia catarral, que al iniciarse la poliuria marca por lo regular el final del proceso. En las formas prolongadas de la ictericia catarral no hemos visto tan acentuada esta poliuria como en la salvarsánica. En el estudio de los hematíes hemos comprobado cierta tendencia hiperglobúlica en el principio de las parenquimatosas, así como, igualmente, tendencia macrocitaria que, como se sabe, es común y corriente en la ictericia catarral. Se describe que en oposición a la ictericia sífilítica, la velocidad de sedimentación o es normal o está disminuida. La resistencia globular es normal.

Las heces están más o menos decoloradas, pero pueden llegar a la acolia absoluta, y ésta de manera persistente. Ya veremos cómo hay una forma que simula enteramente una ictericia obstructiva.

Por sondeo duodenal se obtiene un líquido más o menos teñido en bilis, pero puede llegar a ser también incoloro del todo y sin que dé reacciones de la bilis, siendo un motivo más de sospecha de una obstructiva. Se observa pérdida de peso, que se hace muy manifiesta con cierta rapidez.

Las pruebas funcionales dan resultado, que con arreglo a nuestra experiencia se distribuyen en dos grupos: los de tipo pseudoobstructivo dan galactosa negativa, mientras que, en cambio, en las de tipo parenquimatoso es más frecuente obtener galactosuria positiva. No tenemos experiencia de las pruebas de la fosfatasa ni de la cefalina que, según HANGER y GUTMANN son pruebas apropiadas para la distinción de las formas obstructivas y parenquimatosas. El curso de esta ictericia puede ser tan benigno que el enfermo continúe en sus ocupaciones sin que se perturbe el estado general. Otras veces puede haber ya alteraciones entre la que más destaca la pérdida de peso y los trastornos digestivos, todo ello completamente reversible. Por último, el cuadro puede ser tan grave como es el correspondiente al de la atrofia amarilla de hígado, con un pronóstico tan sombrío. El tiempo de duración de nuestros casos ha oscilado entre dos semanas y dos años. Un sólo caso hemos tenido de atrofia aguda de hígado; los demás han sido formas benignas, más o menos prolongadas y que se corresponden con las dos variantes descritas por EPPINGER como formas de la ictericia catarral. Estas dos formas son las que él llama parenquimatosas y perilobulillar o colangíticas. Con arreglo a los datos de dicho autor, las lesiones más graves están en el centro del lobulillo, en la forma

parenquimatosa; en la forma colangítica no hay lesiones centrolobulillares y, en cambio, en los espacios periportales de Kiernan es donde se encuentran signos de inflamación crónica. Llama la atención el gran parecido que tiene esta forma con la ictericia obstructiva. Es interesante señalar que, hasta el mismo cuadro histológico inclina en igual sentido, pues los conductos biliares capilares están dilatados y muestran los mismos degarros que los que se encuentran en la ictericia obstructiva. Es muy frecuente observar tapones en muchos de los capilares biliares, como han puesto de relieve HANGER y GUTMANN, sugiriendo que las raíces biliares más finas son el principal asiento de las lesiones, siendo casi nulas las de las células parenquimatosas.

De estas dos formas quizá la de máximo interés sea la última, sobre todo desde un punto de vista clínico, por plantear, además de las otras cuestiones, también el problema quirúrgico.

En la literatura se encuentran casos de éstos que ante un cuadro de íctero obstructivo dió lugar a una intervención quirúrgica. Nosotros hemos seguido muy de cerca uno de esta naturaleza y, efectivamente, las dificultades parecían insuperables para llegar al diagnóstico, y, a pesar de que todo deponía a favor de la hipótesis de una ictericia obstructiva, en la intervención no fué posible hallar el menor signo en tal sentido. Se trataba de un hombre de 28 años — caso núm. 1 — con treponemas positivos en la lesión primaria y con serología negativa. Le iniciaron un tratamiento con neo y bismuto que soportaba bien, y cuando lleva 3,90 gramos de neo y 5 inyecciones de bismuto, al día siguiente de la última inyección, tiene fiebre, dolor en región lumbar, orinas oscuras y se tiñe de amarillo. Rápidamente se desarrolla una ictericia intensísima, que no es modificada a pesar de un cambio de tratamiento, con mercurio y hepatoterapia. A los dos meses de instaurada tenía todos los caracteres de una ictericia obstructiva. Había falta absoluta de estercobilina en heces; falta absoluta de bilis en el líquido duodenal obtenido por sondeo con comprobación radiológica de la situación de la oliva terminal y repetido en tres ocasiones en el transcurso de mes y medio; había pruebas de galactosa negativas; intensa hiperbilirrubinemia, siempre creciente, que alcanzó la cifra de 220 unidades Meulengracht; fuerte hipercolesterinemia con buena cifra proporcional de ésteres. En cambio, no se notaba un aumento apreciable del tamaño del hígado ni del bazo; ni de la vesícula; las exploraciones radiológicas fueron negativas. La serología persistía negativa. No hubo ningún síntoma mucoso ni cutáneo de período secundario. Suponiendo que podía tratarse de una ictericia obstructiva fué intervenido por el Dr. OLIVARES, sin encontrarse nada anormal en las vías biliares extra-hepáticas. Faltaba "por completo" todo indicio de obstrucción.

En este caso, se pone de relieve cuán difícil es clínicamente la distinción de una ictericia. Por eso no nos cansaremos de insistir sobre las dificultades que lleva consigo el problema de una ictericia. Si en un caso como éste, donde en buena clínica no se podía dudar demasiado el diagnóstico, se comete el error

que acabamos de ver, ¿qué no será en esos cuadros en donde los síntomas no son tan terminantes ni tan decisivos?

La clínica de las ictericias está llena de sorpresas. Lo más saliente de estas formas es la falta absoluta de bilis y la falta, absoluta también, de signos de déficit parenquimatoso. Y lo extraordinario es que cuando se espera que surjan los daños consecutivos a la colostasis, el enfermo empieza a mejorar y se asiste a la desaparición de la ictericia. Dadas las circunstancias del caso, hay más motivos para pensar que se trataba de una ictericia salvársánica que no de una hepatitis lúética. Pero véase cómo esta forma, al simular una ictericia obstructiva, dió lugar a toda clase de dudas y confusiones. Un caso muy parecido a éste, pero en sujeto no sifilítico, es el siguiente — caso núm. 3: — Hombre de 26 años, que al ser observado por nosotros lleva cuatro meses con ictericia que había sobrevenido después de un tratamiento con neo instituido como terapéutica de una fiebre recurrente que fué diagnosticada con comprobación hematológica. Le inyectaron 0,15, 0,30, 0,30, 0,45 gramos de neo. Se quedó sin fiebre y, después de la última inyección, le notaron amarillo. Presentaba una ictericia muy intensa, con índice icterico de 91 unidades Meulengracht en sangre, con pigmentos y sales biliares en orina y sin urobilina ni urobilinógeno en la misma; en heces, estercobilina negativa. Este caso ofrecía un parecido clínico extraordinario al anterior y esta ictericia duró unos siete meses, al cabo de los cuales el enfermo quedó bien y las revisiones que se le hicieron, tanto de orina como sangre, fueron negativas. He aquí un sujeto no sifilítico que desarrolla una ictericia salvársánica al tiempo de una infección recurrente. Su gran parecido a estas formas prolongadas como la anterior, es lo que le presta interés. Pero como también, a su vez, se trata de una infección que puede dar motivo a ataque hepático, nos encontramos con algo parecido a la asociación antedicha lúeo-salvarsán.

Como contraste, véase a continuación un caso de ictericia que surge en una fiebre recurrente sin tratamiento salvársánico — caso núm. 4. — Hombre de 25 años, no sifilítico. Proceso febril con los caracteres de la recurrente, con comprobación de espirilos de Obermeier en sangre. Aproximadamente al mes, ictericia intensa; índice icterico en sangre, 152 unidades Meulengracht. Galactosa positiva; urobilina, urobilinógeno, negativos. A los 20 días la ictericia está en plena remisión. El índice icterico en sangre ha bajado a 12 unidades y en la orina no se encuentran pigmentos ni sales biliares, y la galactosa se ha hecho negativa. Este caso ofrece de particular el que, a pesar de cursar en una afección espirilar, la evolución ha sido análoga a la anterior, pero con la diferencia de su mayor brevedad. La serología en este caso fué negativa también.

Hemos tenido ocasión de observar 17 casos de ictericia sobrevenidos en el curso de un tratamiento salvársánico: son 16 hombres y una mujer. De pasada hagamos notar que se ha señalado que la ictericia sifilítica precoz de la era presalvarsánica fué más frecuente en las mujeres; y que, ya después, se

ha visto que predomina en los varones. Señalemos también la extraña coincidencia de que entre estos 16 varones se encuentren 5 cuya profesión era la de chófer (31.25 por 100).

¿Cómo evoluciona esta ictericia? En tal sentido, nada más desconcertante. Precisamente es el punto de más interés, por lo que se presta a los argumentos que después se esgriman para defender o atacar la terapia empleada y, precisamente, lo difícil es que no hay manera de prejulgar el curso de la enfermedad. Hay ocasiones en que todo hace presagiar una catástrofe y, sin embargo, se desarrolla una ictericia breve y rápidamente curable. En casi todos nuestros casos nos hemos visto sorprendidos muchas veces; así, por ejemplo, hemos observado una ictericia que surgió a la par de una eritrodermia monstruosa — caso núm. 5. — Este enfermo, que vimos con los doctores BERENGENA y BADANELLI, ofrece el alto interés de ver como una ictericia en tales condiciones — enfermo febril, eritrodermia, con la piel supurando, con tendencia hemorrágica — es susceptible de realizar un cuadro abreviado y una de las ictericias más sencillas que hemos podido asistir y es que, por analogía, se inclinaba uno a pensar que en el hígado estaría ocurriendo algo parecido a lo que sucedía en la piel.

Otras veces la ictericia se prolonga y parece que nunca se va a terminar; sin embargo, la regla es que retroceda y se llegue a una recuperación total. En estos casos nuestros sólo ha habido uno con terminación letal y en él la ictericia estaba asociada a una grave hemopatía — caso núm. 6. — Se trataba de una enferma, "la única mujer de nuestra casuística", que vimos y estudiamos con el Dr. MOTA. Esta enferma presentó el cuadro de una agranulocitosis asociado a una ictericia grave, con el cuadro clínico de la atrofia aguda de hígado. Como se sabe, también se ha hecho responsable al salvarsán de ciertas agranulocitosis. En este caso, se asiste a una lúes en período secundario, en la que rápidamente la agranulocitosis y la ictericia la llevan a la muerte. Es difícil deslindar lo que corresponde en el síndrome al componente hemático de un lado y al hepático de otro. La rápida entrada en coma, sugería la idea de la insuficiencia hepática aguda por atrofia amarilla. Digamos de pasada que también en ciertas agranulocitosis se observa un estado de coma. En esta enferma se pudo ver que cada inyección parecía empeorar el cuadro; y decimos parecía porque es evidente que cuando dejó de inyectarse tampoco hubo la menor mejoría; y en todos estos casos, con neo y sin neo, el curso es muy grave. Es muy probable que la mala tolerancia sólo era expresión del índice de gravedad en que se encontraba la enferma.

La relación entre la intensidad de la ictericia y la cantidad inyectada es muy variable. Es evidente que cada persona tiene una peculiar manera de reaccionar. Así se ha podido ver como algunas veces es a la primera inyección y con dosis moderadas cuando irrumpe la ictericia, en tanto que en otros ocurre cuando llevan ya una mayor cantidad. También se ha hablado de series o lotes de preparados tóxicos por ellos mismos. Es muy probable que así haya sucedido al-

gunas veces, pero la presentación universal de los casos va en contra de generalizar esta suposición.

La ictericia que surge en sujetos no sífilíticos y que han sido tratados por salvarsán ha sido un argumento más para inculpar a dicho producto la acción tóxica sobre el hígado, pero no hay que olvidar que en la mayor parte de los procesos en que se ha empleado se da también la posibilidad de que ellos de por sí determinen ictericia. Tal es el caso del paludismo, fiebre recurrente, fiebre de Malta. En este sentido se tropieza con las mismas dificultades que cuando de la lúes se trata; sin embargo, por lo que respecta a nuestra experiencia, tenemos la impresión de que al asociarse el salvarsán empeora la hepatopatía determinada por la enfermedad causal, y así hemos visto en fiebre de Malta desarrollarse el cuadro de una cirrosis en tres casos y hemos tenido ocasión de observar también, en un caso de fiebre de Malta tratado por salvarsán, la asociación de eritrodermia e ictericia, simultáneas. En tales casos es muy probable que actúe la suma de factores.

Es evidente hasta la saciedad que tanto la sífilis, como el salvarsán, como la mayor parte de las infecciones en que éste se ha empleado, atacan al hígado. No es menos evidente, también, que una multitud de otros factores, tanto endógenos como exógenos, lesionan asimismo dicha viscera. Hay que admitir, por lo tanto, que en cada ictericia salvarsánica existen al menos dos responsables; de un lado, la sífilis, y de otro, el salvarsán; y que en los otros casos las infecciones deben jugar también su papel. Y que precisamente cuando estos factores se dan en un sujeto con disposición apropiada es cuando estalla la enfermedad.

Se han ensayado multitud de explicaciones, sin que ninguna de ellas satisfaga por completo (intolerancia, biotropismo de Millian, hipersensibilidad, etcétera).

La aparición de una ictericia a continuación de un tratamiento salvarsánico indujo a suponer si sería una reacción del tipo Herxheimer. Se supuso que las lesiones intrahepáticas icterógenas eran la expresión de dicho fenómeno. Por si las cosas eran así se investigó si el salvarsán desintegra los espiroquetas en el hígado y si estos productos, liberados, serían los determinantes de la lesión hepática. Esta teoría se desechó porque en la sífilis secundaria no se ha podido demostrar la presencia de espiroquetas por medio de la punción hepática ni en el material obtenido en las autopsias — EPPINGER. — Señalaremos los resultados de LAZO contrarios a estos hechos, puesto que él ha hallado treponemas por punción hepática en el período secundario. Son de gran interés estas investigaciones de LAZO, pues pondrían un signo decisivo en el diagnóstico diferencial entre hepatitis lúética y hepatitis salvarsánica. No parece que sea una intoxicación arsenical, pues el síndrome de ésta es diferente del de la salvarsánica. Si se tiene en cuenta que el salvarsán se modifica en el organismo, se ha supuesto por muchos autores que el producto tóxico sería algún derivado de él. Ya EHR- LICH hizo notar la importancia de estas sustancias que aparecían después de la administración del salvarsán.

La experiencia en animales ha podido demostrar las lesiones graves que se pueden provocar en el hígado, así como las circunstancias en que se desarrollan. Por las pruebas experimentales se ha llegado a la conclusión de la acción tóxica del salvarsán sobre el hígado.

Se ha demostrado la retención del salvarsán por las células estrelladas de Kupffer, y en todos los órganos ricos en estos elementos se ha comprobado también la presencia del arsénico, habiéndose visto un tipo de degeneración adiposa en dichos elementos. También se demostró que a los animales a los cuales previamente se había bloqueado el sistema retículoendotelial con tinta china, se comprueba después de la inyección de salvarsán que la sangre contiene arsénico mucho más tiempo que en los animales en los que no ha habido bloqueo previo.

Entre las muchas cuestiones que plantea la ictericia salvarsánica está una que ha sido la que ha mantenido el fuego de las discusiones. Me refiero, como es natural, a la desaparición de la ictericia cuando se continúa el tratamiento con el salvarsán. Ésta ha sido la defensa, al parecer más inatacable, que los partidarios de la etiología luética han manejado para sostener su criterio. Para MILLIAN y todos los que sostienen este punto de vista, esta desaparición de la ictericia representaría la curación de la hepatitis luética; esta interpretación, sin embargo, pierde todo su valor de momento en que se sabe que también cede sin tratamiento específico. Probablemente estamos aquí frente al nudo de la cuestión. Verdaderamente es difícil resistir a la tentación que representan los casos favorables cuando se persiste con la terapia salvarsánica; pero es indudable también que el efecto favorable se obtiene igualmente absteniéndose del preparado arsenical.

Por muy impresionante que sea ver que a un icterico se le sigue administrando salvarsán y se pone bien, no es menos impresionante ver que sin hacerle nada también se pone bien. Véase la siguiente observación nuestra:

CASO NÚM. 7. — Un señor tiene una sífilis mal tratada; ha hecho recientemente un tratamiento de neo insuficiente y, a los pocos días, viene a consultarnos porque está con una ictericia. Tiene dolores de cabeza y por los miembros, mal estado general y acusa una serología con cuatro cruces (+ + + +) en todas las reacciones. Se le aconseja muy seriamente que debe seguir un tratamiento específico guiado por un especialista y, efectivamente, el enfermo se va a Lanjarón; allí está unos quince días y, al cabo de ellos, vuelve sin ictericia y con un estado general mucho mejor. De nuevo, como es natural, se le insiste en la necesidad en que se halla de ser tratado, pero nos hemos quedado en la duda de no saber qué apellido ponerle a aquella ictericia que cursaba en un sífilítico en actividad después de un tratamiento salvarsánico insuficiente y que cedió sin más terapia que la de no hacerle nada.

Hay algunos trabajos experimentales que podrían explicar, aunque sólo sea en parte, el mecanismo de esta paradójica desaparición de la ictericia salvarsánica, a pesar de persistir el tratamiento arsenical. Es decir, se curaría a pesar del propio salvarsán. Trabajos experimentales de OPPIE, ALFORD, QUINAN, DAVIS, WHIPPLE, pusieron de relieve que animales que sobrevivían a la administración de un veneno hepático pudieron recibir mayores dosis sin que se aumentara la necrosis hepática. Y es, sobre todo, de

un gran interés la experiencia de OGATA; este autor, actuando con "Icterogen", que, como se sabe, es un preparado arsenical orgánico, precursor de los salvarsanes, de alto poder tóxico para el hígado, observó que las ratas supervivientes al envenenamiento, aunque estuviesen ictericas no eran afectas por nuevas inyecciones de las dosis letales ordinarias. SEH-FIM, en perros, actuando con salvarsán sódico, ha podido observar iguales resultados. Estos hechos podrían explicarse teniendo en cuenta los trabajos experimentales de ANDERSON y LAQUE, quienes efectuando hepatectomías parciales en ratas comprobaban que el tejido regenerado es menos afectado por los tóxicos que ellos emplearon — cloroformo, tetracloruro de carbono. — Todo esto vendría en apoyo de la suposición de que las ratas jóvenes son más resistentes y como en todo proceso, al lado de las lesiones destructivas hay evidencia de regeneración e hiperplasia, ésta sería la explicación. Hay que citar, sin embargo, como este comportamiento varía frente a otros tóxicos; así, LOWE, usando fósforo, encuentra que lesiona más intensamente el tejido regenerado que el normal.

Todo ello pone de relieve cuán complejo y obscuro es todavía este problema; es curioso observar cómo ha habido argumentos para todo. Lo mismo los éxitos que los fracasos han podido encontrar explicación con arreglo a la idea que se tenga del asunto. Pero una revisión de la literatura da un balance más bien favorable a los abstencionistas, puesto que el número de catástrofes ha sido mayor cuando se ha insistido con el medicamento que cuando no. Señalemos, sin embargo, en honor a la verdad, que son muchos los autores que practican salvarsanoterapia con éxito. Si es de toda evidencia que esta ictericia cede sin terapia específica, lo prudente será esperar y cuando haya pasado el período que pudiéramos llamar de peligro, y que viene a coincidir con la pausa natural para observar los acontecimientos, continuar después con la terapia más adecuada al caso. Habrá enfermos que sobrelleven perfectamente su cura con el propio salvarsán y habrá otros en los que deberá renunciarse. Hay, por lo tanto, que delimitar claramente los casos. Cuando la ictericia aparece como parte de una recidiva secundaria asociada con síntomas mucosos y cutáneos y reacciones serológicas positivas, en un sujeto cuyo tratamiento ha sido insuficiente, lo lógico es suponer que se está frente a un íctero sífilítico. En este caso aparece claramente ligada la ictericia a la sífilis.

Pero frente a este caso está el de la aparición solitaria de la ictericia. El enfermo ha recibido un tratamiento adecuado; la reacción de Wassermann es negativa y cuando todo en el enfermo va mejor, surge la ictericia. Realmente esta eventualidad resulta difícil concebirla como única manifestación de la sífilis en actividad. En nuestra estadística hay casos en donde la ictericia surge en tratamientos perfectamente reglados y donde sólo hay la comprobación de los treponemas en la lesión primaria, puesto que ni la serología ha llegado a ser positiva ni clínicamente se ha podido observar ningún otro síntoma. Cuesta trabajo suponer que mientras todo va bien sólo en el hígado las cosas van mal.

Queda, por último, el engorroso y no menos interesante aspecto de las relaciones entre la ictericia salvarsánica y la catarral. Con toda la literatura en pro y en contra, hay que aceptar que, lo mismo en época de ictericia epidémica que fuera de ella, puede darse la coincidencia. Cuando nuestra guerra, tuvimos ocasión de observar una epidemia de ictericia catarral, en la que vimos más de un ciento de enfermos; y fué en ella precisamente donde pudimos observar en dos ocasiones otros tantos enfermos que fueron inyectados estando ya en plena ictericia. Lo que pasó es que no se dieron cuenta de que estaban ictericos hasta después de inyectados y se atribuyó al salvarsán una ictericia que, de hecho, ya estaba engendrada. Una anamnesis muy cuidadosa descubrió que días antes de la inyección estaban ya con orinas oscuras. Sin embargo, la ictericia fué descubierta al día siguiente de la inyección. Esta discordancia en la apreciación del comienzo de la ictericia, como ya hemos señalado anteriormente, es muy importante de tener en cuenta cuando se trata de atribuir un valor causal a un agente. Con arreglo a nuestra experiencia, en nuestro medio es muy frecuente en estas formas en que lo amarillo es todo, el que se empieza a contar desde un momento en que la ictericia estaba ya fraguada. Ictericias ligeras, en gente con piel morena, pasan desapercibidas; lo hemos visto muchas veces. En otras ocasiones, sobre todo en enfermos encamados, por defecto de la mala iluminación con luz del día, también pasan desapercibidas, incluso ictericias más intensas. En cambio, en la apreciación del color de la orina es más corriente que el enfermo nos dé datos ya más precisos. Por eso es muy frecuente que a la pregunta nuestra de cuánto tiempo hace que están amarillos y cuánto tiempo que vienen con orinas oscuras, haya siempre la diferencia de varios días y a veces muy marcada. En los demás casos, a pesar de todo lo que se haya aducido por unos y por otros, hay muchas veces dudas sobre el origen de la ictericia dicha. A pesar de todos los argumentos que se han dado para defender la independencia fundamental de la ictericia salvarsánica y de la ictericia catarral, nosotros estamos firmemente persuadidos de la dificultad, insuperable en ocasiones, de su distinción.

Y es el caso que la reacción de Wassermann, lejos de resolver el problema, más bien contribuye a dificultarlo. Con arreglo a la experiencia de EPPINGER, la mayoría de los casos de sífilis hepática dieron resultado positivo, pero queda un número bastante elevado en que fracasó la reacción. SCHLESSINGER se muestra muy escéptico, pues para él ni el negativo descarta una sífilis hepática ni el positivo demostraría que sean sifilíticas las lesiones del hígado. Hay casos de ictericia catarral que pueden dar un positivo que se vuelve negativo al desaparecer la enfermedad. Se ha señalado también que en el líquido arcítico puede ser positivo y en la sangre negativo. Por lo que respecta a nuestra experiencia clínica, con todas las reservas a que obliga la falta de comprobaciones anatomopatológicas, nosotros hemos encontrado en nuestros casos bastante concordancia de la serología con la historia anterior del enfermo.

Un signo de gran valor en apoyo de la naturaleza sifilítica sería la fiebre. La fiebre tiene un gran

valor clínico como elemento de presunción: unas veces de tipo continuo, y otras de tipo intermitente, puede ser de larga duración y sólo el tratamiento antisifilítico la hace desaparecer. Hemos visto un caso de lúes con fiebre de tipo terciana en donde se excluyó todo y cesó la fiebre al actuar el neo. Los casos que conocemos de fiebre inveterada que cedieron al neo hemos pensado siempre que podía tratarse de casos de lúes hepática. Ciertas fiebres parecidas a la de Malta es muy probable que estén bajo la dependencia de una lúes hepática.

Se discute, y se seguirá discutiendo, el tratamiento de este tipo de ictericias hasta el momento en que se pueda contar con pruebas decisivas para decidir con toda seguridad lo que corresponde a la hepatitis lúética en frente de lo que corresponda a la hepatitis salvarsánica o de cualquier otro origen. Mientras no llegue este momento, el problema está más en discriminar la parte que pueda corresponder a cada factor que discutir si debe tratarse o no con neo.

En esta ocasión se ve bien claro que el tratamiento debe discutirse en cada caso en particular. Si todo hace sospechar que la suma de factores es lo más perjudicial, lo más favorable para el enfermo será esperar a que pase el episodio. Es indudable también que si la ictericia está bajo la dependencia de una lesión hepatocelular, proseguir el tratamiento salvarsánico sería sumar una posibilidad más a una extensión de lesiones con el considerable riesgo. El hecho de que se curen con salvarsán ya hemos dicho que no prueba nada, puesto que sin él estas ictericias se curan también. No se puede aducir el que se curan más pronto y mejor porque no hay manera de pre-juzgar lo que va a durar una ictericia de esta clase.

Hay un acuerdo unánime en que cuando aparecen síntomas graves de insuficiencia que anuncian la atrofia amarilla debe suspenderse todo tratamiento específico, pues lo contrario es peligroso.

En el tratamiento hay que distinguir fundamentalmente aquellos casos que, con todas las dificultades, ofrecen más posibilidades de ser una hepatitis lúética. En tales casos un tratamiento específico se impone. Es inútil insistir en las tendencias opuestas de unos y de otros.

En los casos en los cuales lo lúético sea lo que predomine y en el supuesto de no haber una manifiesta incompatibilidad para el neo, éste da los mejores resultados. La prueba de ello se tiene, clara y terminante, en el efecto favorable que consiguen los que hacen dicho tratamiento. En líneas generales lo prudente es suspender el tratamiento específico al irrum-pir la ictericia y tratar de mejorar dietéticamente y con medidas generales la hepatopatía en cuestión. Cuando ésta mejora es cuando será el momento de intentar la cura específica. Tenemos la impresión de que todo va bien a condición de no sistematizar el tratamiento, sino adaptarse a las condiciones personales de cada caso. El tratamiento por el bismuto o por el mercurio tiene sus partidarios. Hay quien piensa que es cuestión de cambiar el preparado y así, al surgir la ictericia, tratan entonces con mercurio.

A estos enfermos hacemos extensivo el mismo consejo que damos a todo icterico catarral: permanencia en cama durante el período de iniciación. La

influencia beneficiosa del reposo en cama la hemos comprobado siempre.

Sobre la dietética hay opiniones muy contradictorias. Aparte de los prejuicios de todas las épocas sobre lo que le conviene y lo que no le conviene al hígado, hay una discrepancia entre las apreciaciones clínicas y las experimentales. De los trabajos experimentales de MESSINGER y HAWKINS, que han estudiado la acción protectora de las distintas dietas a los efectos tóxicos del salvarsán realizando cuidadosas investigaciones en perros, a los que sometían durante algún tiempo antes de la inyección a tales dietas, se llegó a la conclusión de que la dieta alta en proteínas fué la que se mostró más útil para proteger al hígado del daño salvarsánico. Una dieta hidrocarbonada se mostró igualmente beneficiosa, pero nunca tan protectora como la anterior. Una dieta grasa es la que resultó más perjudicial, llegando los perros hasta la muerte. En estos mismos experimentos se puso de relieve que los perros protegidos por dietas hidrocarbonada o proteínica, empeoraban al pasarles a la alimentación grasa, incluso sin nuevas inyecciones de salvarsán. Por el contrario, cuando mostraban fenómenos tóxicos graves los perros alimentados con dieta grasa se mejoraban inmediatamente al cambiársela por proteínas o carbohidratos. La continuación de inyecciones de salvarsán no tenía efectos perjudiciales cuando los enfermos permanecían sometidos a dietas proteínica o hidrocarbonada.

Ya anteriormente CRAVEN había hecho trabajos sobre la influencia de la composición de la dieta en los animales sometidos a la intoxicación salvarsánica, llegando a la conclusión de que el animal que ingiere abundantes hidratos de carbono se vuelve más susceptible que los que están alimentados con grasas o con albúminas. SCHFRIN había llegado también a iguales resultados, haciendo resaltar que el perro alimentado exclusivamente con carne es el más refractario a la intoxicación salvarsánica.

Todo esto, naturalmente, está en abierta oposición con el criterio sustentado por la mayoría de los clínicos. A nuestro modo de ver, toda ictericia de corta duración es susceptible de obtener los mejores resultados de una dieta hidrocarbonada; como veremos a continuación, es la dieta de elección en la

atrofia amarilla aguda; pero, en cambio, a poco que la ictericia se prolongue es evidente que el mantener este tipo de dieta no beneficia en nada al enfermo y que, en cambio, es más útil someterle a una alimentación mixta en donde no falten los tan temidos huevos y la no menos temida carne. Aquella dieta rabiosa de hidrocarbonados, sintetizada en el famoso "azucarad a los hepáticos", no deja de tener sus serios inconvenientes. Nosotros hemos seguido el criterio del régimen mixto con poca grasa, y la impresión que hemos obtenido es favorable en lo que respecta a sus efectos. A veces hay que sostener una verdadera batalla para hacer que se alimenten estos enfermos; el miedo a las proteínas y, sobre todo, a los huevos, raya a veces en lo fantástico.

En los casos en que se desarrolla el cuadro de la atrofia aguda de hígado es de aconsejar que no se emplee terapia específica alguna y que se pongan en vigor las prácticas que mejor resultado han dado y que consisten en administrar grandes cantidades de glucosa valiéndose de todas las vías. Glucosa por ingestión oral; 150 gramos, disueltos en limonada, se reparten en tres porciones por la mañana, tarde y noche. En gota a gota rectal, a lo Murphy, se emplean soluciones al 6 por 100, y, por último, la vía intravenosa en soluciones al 33 por 100. La insulina se puede usar poniendo cinco unidades antes de ingerir la glucosa. Se recomienda también la lecitina, fundándose en los trabajos experimentales de BEST: se administran tres cucharadas de la fórmula de MORAWITZ (lecitina, 20 gramos + yemas de huevo núm. 1 + agua destilada, 100 gramos + azúcar blanco, 15 gramos + benzaldehído, 1 gota).

Como hemos dicho antes, hay que prescindir de todo tratamiento específico cuando se sospecha el comienzo de una atrofia aguda. Una vez conseguida la mejoría del estado hepático, hay que seguir la cura específica.

#### RESUMEN DE CASOS

CASO NÚM. 1.— Hombre de 28 años. Treponemas positivos en la lesión primaria y serología negativa. Tratamiento simultáneo de neo y bismuto; 3.90 gramos de neo y 5 inyecciones de bismuto. Al día siguiente de la última inyección, fiebre, dolor en región renal, orinas oscuras y aparece ictericia de curso progresivo que rápidamente se hace intensísima y que no se modifica a pesar de un cambio de tratamiento con mercu-

FECHA	Índice icterico		Heces Estercobilina	Colesterina, gramos			Galactosuria	Bilis en sondeo duodenal
	Sangre	Orina		Esteres	Libre	Total		
1940								
Enero 10 . . . .	110	60	Indicios	—	—	—	—	—
» 24 . . . .	152	55	Negativo	—	—	—	—	—
Febrero 5 . . . .	—	—	—	2,50	2,49	4,99	Negativa	Negativa
» 29 . . . .	220	50	Negativo	—	—	—	—	—
Marzo 2 . . . .	—	—	Negativo	2,20	2,78	4,98	—	—
» 20 . . . .	170	150	Negativo	2,27	2,77	5,04	Negativa	Negativa
Abril 5 . . . .	185	35	Negativo	—	—	—	—	—
» 15 . . . .	184	35	Negativo	0,94	4,52	5,46	—	Negativa
Mayo 27 . . . .	—	25	Negativo	—	—	—	—	Indicios
Septiembre 21 . .	98	20	—	2,13	1,68	3,81	Negativa	Positiva
1941								
Febrero 5 . . . .	98	40	—	—	—	—	—	—

rio y hepatoterapia. Al mes de iniciada la ictericia le observamos y presenta tinte amarilloverdoso de la piel, hígado ligeramente aumentado sin que sea perceptible el del bazo; heces poco coloreadas y orinas muy oscuras. Como se puede ver en el adjunto cuadro, se instaura una ictericia de tipo obstructivo: hay ausencia absoluta de estercobilina en heces, antes y después de los sondeos; falta absoluta de bilis en las tres ocasiones en que se hizo sondeo duodenal, con comprobación radiológica de la situación de la oliva terminal; la intensa hiperbilirrubinuria siempre creciente; la fuerte hipercolesterinemia con buena cifra de ésteres; todo reunido, daba la impresión de que se estaba frente a una ictericia obstructiva. El curso fué siempre totalmente indoloro y apirético; la serología, investigada repetidamente, fué siempre negativa. A los seis meses de este cuadro se decide intervención quirúrgica, con la sospecha de un íctero obstructivo. En la intervención no pudo comprobarse obstrucción alguna en las vías biliares extrahepáticas. La marcha ulterior de este caso ha sido el ir recuperándose lentamente en el transcurso de año y medio, continuando en observación.

CASO NÚM. 2. — Hombre de 19 años. Treponemas positivos en la lesión primaria y serología negativa. Tratamiento simultáneo de neo y bismuto inyectado cada tres días; dosis totales, 4,95 gramos de neo y 12 inyecciones de bismuto. A continuación de la última inyección, al salir del dispensario tuvo vómito. A las dos horas, dolor en epigastrio que se extendió por todo el vientre. Esa misma noche notó orinas oscuras y seguidamente se instauró una ictericia progresivamente intensa. Heces acólicas. Al mes y medio, fecha de nuestra observación, presenta una ictericia intensa; ha perdido 8 kilogramos de peso; tiene picores intensos. A excepción del primer dolor, el curso de la ictericia es indoloro. Tiene hígado y bazo aumentados de volumen. Wassermann y reacciones de floculación negativas por segunda vez.

## Sangre:

Índice icterico . . . . .	77 unidades
R. Hijmans van den Berg . . . . .	directa, positiva
Colesterina libre . . . . .	1,95 g. (76,2 %)
» esterificada . . . . .	0,61 g. (23,8 %)
» total . . . . .	2,56 g.
Hemáties . . . . .	5.420.000
Hemoglobina . . . . .	93 %
Volumen hematimétrico . . . . .	46 %
Índice de color . . . . .	0,86
» de volumen . . . . .	0,91

## Orina:

Pigmentos y sales biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	no contiene
Índice icterico . . . . .	42 unidades
Prueba de la galactosuria . . . . .	no elimina

## Sondeo duodenal:

Líquido extraído . . . . .	apenas teñido
Pigmentos y sales biliares . . . . .	indicios
Índice icterico . . . . .	4 unidades
Colesterina . . . . .	no contiene

La ictericia duró cuatro meses y medio, al cabo de los cuales una nueva serología resultó negativa y los exámenes de sangre acusaban un índice icterico de 18 unidades; la orina estaba libre de bilirrubina y de sales biliares con reacción positiva de urobilinógeno. La diuresis de este enfermo ha oscilado entre 1.750 y 3.500 c. c.

Como se ve, corresponde a una forma prolongada de este tipo de ictericia en donde hay un período que presenta los caracteres de una ictericia obstructiva. Este caso representa una forma abreviada del anterior.

CASO NÚM. 3. — *Fiebre recurrente y salvarsán.* — Hombre de 26 años. Fiebre recurrente con diagnóstico hematológico positivo, tratado con 1,20 gramos de neo (0,15, 0,30, 0,30, 0,45). A los cuatro días de la última inyección lo notaron amarillo y desde entonces ha desarrollado una ictericia que ha tenido pocas variaciones. Siempre ha estado muy teñido, con orinas muy oscuras y deposiciones blancas; mucho picor. Cuando lo observamos lleva cuatro meses y medio icterico y presenta un tinte amarilloverdoso muy intenso. No hay aumento apreciable del hígado ni del bazo.

## Sangre:

Índice icterico . . . . .	91 unidades
R. Hijmans van den Berg . . . . .	directa, positiva

## Orina:

Índice icterico . . . . .	41 unidades
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	no contiene

## Heces:

Estercobilina y estercobilinógeno . . . . .	no contiene
---	-------------

## Suero:

Wassermann y reacciones de floculación . . . . .	negativas
--	-----------

Esta ictericia cursó durante unos siete meses, al cabo de los cuales el enfermo quedó bien y las revisiones, tanto de orina como de sangre, dieron resultados negativos.

Se trata de un sujeto no sífilítico que ofrece el interés de haber desarrollado una ictericia salvarsánica al tiempo de una infección recurrente. Tiene de particular el gran parecido a los casos anteriores de asociación lues-salvarsán.

Como contraste, véase a continuación un caso de ictericia que surge en una recurrente sin tratamiento salvarsánico.

CASO NÚM. 4. — *Ictericia en fiebre recurrente sin salvarsán.* — Hombre de 25 años no sífilítico. Proceso febril durante un mes con los caracteres de recurrente y comprobación parasitológica. Aproximadamente al mes, orinas oscuras y piel teñida de amarillo. Ictericia intensa amarilloverdosa muy marcada. Bazo algo aumentado.

## Sangre:

Índice icterico . . . . .	152 unidades
---------------------------	--------------

## Orina:

Índice icterico . . . . .	76 unidades
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	no contiene
Prueba de la galactosuria . . . . .	positiva (elimina 6,77 g.)
Veinte días después, la ictericia está en plena remisión.	

## Sangre:

Índice icterico . . . . .	12 unidades
---------------------------	-------------

## Orina:

Índice icterico . . . . .	4 unidades
Sales y pigmentos biliares . . . . .	no contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	no contiene
Prueba de la galactosuria . . . . .	negativa (elimina 1,98 g.)

Este caso ofrece de particular el que se desarrolló una ictericia en una afección espirilar cuyo parentesco con la sífilis se puede hacer notar. La evolución ha sido análoga a la del caso anterior, pero con la diferencia de su mayor brevedad.

CASO NÚM. 5. — Hombre de 37 años. Treponemas positivos en chancro y serología negativa. Tratamiento mixto neobismuto; dos inyecciones semanales; dosis totales, 4,35 gramos de neo y 7 inyecciones de bismuto. Al poner la quinta inyección aparece eritrodermia poco acentuada, que en los días siguientes va empeorando. Hay fiebre que oscila entre 37° y 39° y, a los dos o tres días, se notan orinas oscuras y se descubren las conjuntivas teñidas.

## Sangre:

Leucocitos . . . . .	25.200
Eosinófilos . . . . .	42 %
Neutrófilos jóvenes . . . . .	5 %
» en cayada . . . . .	10 %
» segmentados . . . . .	35 %
Linfocitos . . . . .	6 %
Monocitos . . . . .	2 %

## Orina:

Albúmina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	contiene

Cuatro días después la orina está menos teñida y las reacciones de sales y pigmentos biliares son débiles. Los datos de sangre son como sigue:

Hematies . . . . .	5.100.000
Hemoglobina . . . . .	90 %
Leucocitos . . . . .	33.200
Eosinófilos . . . . .	66 %
Neutrófilos jóvenes . . . . .	1 %
» en cayada . . . . .	3 %
» segmentados . . . . .	18 %
Linfocitos . . . . .	12 %

Cinco días después la ictericia había desaparecido totalmente y la eritrodermia seguía su curso.

Esta observación, que debo a la amabilidad del Dr. BERENGENA y cuyos análisis fueron hechos por el Dr. ESTRADÉ, pone de relieve cuán difícil es juzgar el curso que va a tener una ictericia. En este enfermo se daba la asociación de dos fenómenos tóxicos imputables al salvarsán; de un lado, la dermatopatía, y del otro, la hepatopatía. La eritrodermia en cuestión lo fué de tipo monstruoso y, sin embargo, la ictericia cursó, como se ha visto, con una benignidad extraordinaria, sin que después se haya observado trastorno alguno en este sentido. Otra peculiaridad de este caso es la gran eosinofilia que ha acusado, reveladora quizá de una respuesta de tipo alérgico, puesto que no pudo comprobarse ningún otro motivo al cual poderla atribuir.

CASO NÚM. 6. — *Lues, salvarsán, agranulocitosis, atrofia aguda de hígado.* — Mujer de 23 años en período secundario de sífilis con serología positiva que, hace unos 20 días, había iniciado un cuadro febril. El Dr. MOTA, que la asistía, le había puesto 3 inyecciones de bismuto y 1.20 gramos de neo (0.30, 0.45, 0.45). Todas las inyecciones, mal toleradas. A continuación de la última inyección aparecen lesiones ulceronecroticas en garganta y lengua. Se inicia ictericia que va progresando en los días sucesivos. Aglutinaciones negativas. Serología fuertemente positiva (+++). Al verla, presenta una ictericia intensa, lesiones ulceronecroticas de garganta y lengua, tumefacción ganglionar en ángulo de mandíbula izquierdo. Hígado algo disminuido a la percusión. No hay aumento de bazo. Tendencia hemorrágica.

#### Sangre:

Hematies . . . . .	2.660.000
Hemoglobina . . . . .	50 %
Leucocitos . . . . .	1.250
Neutrófilos segmentados . . . . .	2,5 %
Linfocitos . . . . .	91 %
Monocitos . . . . .	6,5 %

#### Orina:

Índice icterico . . . . .	125 unidades
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Dos días después, muerte en coma hepático.	

CASO NÚM. 7. — *Sífilis.* — Hombre de 31 años. Sífilis desde hace 10 años. Hace 5 meses le pusieron 4 inyecciones de bismuto y 1.35 gramos de neo. Hace 3 meses, hematuria solitaria indolora. Hace un mes, urticaria; seguidamente, náuseas, vómitos y malestar general. Desde hace 20 días, orinas oscuras. No hay aumento de bazo ni de hígado. Ictericia poco intensa.

#### Sangre:

Índice icterico . . . . .	51 unidades
---------------------------	-------------

#### Suero:

Serología (Wassermann y reacciones de floculación)	fuertemente positiva + + + +
--	------------------------------

#### Orina:

Índice icterico . . . . .	25 unidades
Urobilinógeno . . . . .	positivo intenso
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene

Dos semanas más tarde se encuentra bien y en la orina no hay sales ni pigmentos biliares.

CASO NÚM. 8. — Hombre de 22 años. Sífilis hace 7 meses. Ha hecho dos tratamientos con neo-bismuto; el último hace un mes, con 6.5 gramos de neo; el primero con 7 gramos. El

segundo tratamiento fué interrumpido por diarrea. Desde hace doce días, malestar general y febrícula. Orinas oscuras e ictericia. Heces acólicas. No hay aumento de hígado ni de bazo.

#### Sangre:

Índice icterico . . . . .	82 unidades
R. Hijmans van den Berg . . . . .	directa, positiva
Hematies . . . . .	4.250.000
Hemoglobina . . . . .	101 %
Volumen hematocrito . . . . .	45 %
Índice de color . . . . .	1,19
» de volumen . . . . .	1,18
Diámetro medio . . . . .	8,18 micras

#### Suero:

Wassermann y reacciones de floculación . . . . .	negativas
--	-----------

#### Orina:

Albumina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilinógeno . . . . .	contiene
Índice icterico . . . . .	23 unidades

Dieciocho días después es dado de alta, completamente bien.

CASO NÚM. 9. — Hombre de 28 años, electricista. Hace un mes viene con dolores en región lumbar y fiebre hasta 38,5°. Hace 9 días notó orinas oscuras y al día siguiente le pusieron 0.15 gramos de neo. Hasta hace 5 días no se ha notado amarillo. No se nota aumento de bazo ni hígado.

#### Sangre:

Hematies . . . . .	3.660.000
Hemoglobina . . . . .	86 %
Volumen hematocrito . . . . .	45 %
Índice de color . . . . .	1,18
» de volumen . . . . .	1,37
Diámetro medio . . . . .	7,34 micras

#### Suero:

Wassermann y reacciones de floculación . . . . .	negativas
Agglutinaciones (bacilos tifoparáticos y <i>m. melitensis</i> ) . . . . .	negativas

#### Orina:

Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Índice icterico . . . . .	26 unidades

A los ocho días de su hospitalización ha desaparecido la fiebre y han desaparecido, asimismo, las sales y pigmentos biliares en orina.

CASO NÚM. 10. — Hombre de 48 años, oficinista. Sífilis hace 10 años; tratamiento con Solusalvarsán; con intervalos de cinco días le habían puesto 6 inyecciones (2-3-3-3-3 centímetros cúbicos). A los dos días de la última, vómitos, quebrantamiento general, y se instaura ictericia, que rápidamente se hace intensa; adelgazamiento, vómitos.

#### Sangre:

Índice icterico . . . . .	172 unidades
Hematies . . . . .	3.240.000
Hemoglobina . . . . .	60 %
Volumen hematocrito . . . . .	39 %
Índice de color . . . . .	1,21
» de volumen . . . . .	1,31

#### Orina:

Albumina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	no contiene
Índice icterico . . . . .	53 unidades

#### Suero:

Wassermann y reacciones de floculación . . . . .	positivas
--	-----------

A los tres meses de ictericia lo perdimos de observación.

CASO NÚM. 11. — Hombre de 18 años, chófer. Sífilis hace un año. Le han hechos dos tratamientos con neo y bismuto.

en el primero, 3.45 gramos, y en el segundo, 3.30 gramos. A los 20 días de la última inyección, vómitos, poco apetito y orinas oscuras. Ictericia de piel poco acentuada.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	67 unidades
Hematies . . . . .	4.820.000
Hemoglobina . . . . .	110 %
Volumen hematocrito . . . . .	53 %
Índice de color . . . . .	1.14
» de volumen . . . . .	1.22
Diámetro medio . . . . .	8.40 micras

*Suero:*

Wassermann y reacciones de flocculación . . . . .	negativas
---	-----------

*Orina:*

Albumina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilinogeno . . . . .	contiene
Urobilina . . . . .	no contiene

Cursó la ictericia en un mes, recuperándose totalmente.

CASO NÚM. 12. — Hombre de 32 años, chofer. A los veinte días de la lesión primaria le pusieron 1.35 gramos de neo (0.30-0.45-0.60), con intervalos de seis días entre las inyecciones. En el mismo de la última inyección, escalofrío y fiebre; al siguiente, orinas oscuras, apareciendo ictericia progresiva con heces decoloradas. Hígado algo disminuido a la percusión y mucho prurito.

*Sangre:*

Hematies . . . . .	3.400.000
Hemoglobina . . . . .	70 por 100
Resistencia globular . . . . .	0.47 empieza hemolisis
» . . . . .	0.32 hemolisis total
Leucocitos . . . . .	6.500
Basófilos . . . . .	1 por 100
Eosinófilos . . . . .	2,5 » »
Neutrófilos, mielocitos . . . . .	0,5 » »
» en cayada . . . . .	4,5 » »
» segmentados . . . . .	52,5 » »
Linfocitos . . . . .	34,5 » »
Monocitos . . . . .	5 » »

*Suero:*

Aspecto . . . . .	fuertemente icterico
Wassermann y reacciones de flocculación . . . . .	negativas
R. Hijmans van den Berg . . . . .	directa, intensa

*Orina:*

Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinogeno . . . . .	indicios

Duración de la ictericia, cuatro meses, recuperándose totalmente. Un Wassermann en estos momentos es absolutamente negativo.

CASO NÚM. 13. — Hombre de 49 años. Sífilis hace veintidós años, tratada con una sola inyección de salvarsán sin repetir posteriormente ningún tratamiento. Siempre bien. Hace unos tres meses, unas úlceras de pierna derecha llevaron al diagnóstico de sífilis ulcerosa terciaria instituyéndose un tratamiento con neo y bismuto: le habían puesto 0.45 gramos de neo (0.15-0.30) y tres inyecciones de bismuto. Al día siguiente de la última de bismuto, molestias de vientre, diarrea y orinas oscuras, desarrollándose rápidamente ictericia intensa, indolora, sin aumento apreciable de bazo ni de hígado.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	41 unidades
---------------------------	-------------

*Suero:*

Wassermann y reacciones de flocculación . . . . .	fuertemente positivas
R. Hijmans van den Berg . . . . .	directa positiva

*Orina:*

Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina . . . . .	no contiene
Urobilinogeno . . . . .	ligeros indicios

*Heces:*

Esterocobulina y esterocobilinógeno . . . . .	no contiene
---	-------------

Esta ictericia desapareció al cabo de un mes. Un año después, al verle de nuevo no acusaba el menor trastorno en el sentido hepático, dando un índice icterico en sangre de seis unidades y los datos de orina absolutamente normales.

Este caso es impresionante en el sentido de cómo, a pesar de un tratamiento insuficiente y con una lúes en plena actividad, se ve retroceder espontáneamente la ictericia.

CASO NÚM. 14. — Hombre de 31 años. Sífilis adquirida hace dos meses y medio. Tratamiento con neo, 4.05 g. A los quince días de la última inyección, malestar general, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea y aparición de ictericia que ha ido acentuándose progresivamente; los primeros días heces decoloradas; después, unos días de heces blancas y seguidamente vuelve a notarlas coloreadas. Orina muy oscura; picores intensos; no fiebre. Ictericia muy intensa. Hígado y bazo con límites normales.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	51 unidades
Hematies . . . . .	5.015.000
Hemoglobina . . . . .	107 por 100
Volumen hematocrito . . . . .	51 por 100
Índice de color . . . . .	1.04
» de volumen . . . . .	1.10
Colesterina libre . . . . .	0.82 g.
» esterificada . . . . .	0.45 »
» total . . . . .	1.27 »

*Orina:*

Índice icterico . . . . .	12 unidades
Albumina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinogeno . . . . .	contiene
Prueba de la galactosuria . . . . .	positiva (elimina 5.42 g)

*Suero:*

Wassermann y reacciones de flocculación . . . . .	negativas
---	-----------

La ictericia empezó a decrecer rápidamente desapareciendo en el término de un mes y restableciéndose totalmente.

Este caso corresponde al tipo de la ictericia catarral parenquimatosa, poniéndose de relieve un cierto grado de hiperglobulia.

CASO NÚM. 15. — Hombre de 27 años. A la cuarta inyección de bismuto y de neo (0.15-0.30-0.45-0.45), se inicia malestar general, dolor lumbar y a continuación ictericia rápidamente progresiva. A los 26 días de iniciarse este cuadro — fecha en que le observamos — había perdido 12 kilogramos de peso y tenía mal estado general; había tenido muchos vómitos y picor intenso.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	154 unidades
Hematies . . . . .	3.041.000
Hemoglobina . . . . .	93 por 100
Volumen hematocrito . . . . .	42 » »
Índice de color . . . . .	1.37
» de volumen . . . . .	1.37
Diámetro medio . . . . .	8.46 micras

*Suero:*

R. Hijmans van der Berg . . . . .	directa, positiva fuerte
-----------------------------------	--------------------------

*Orina:*

Albumina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilinogeno . . . . .	indicios
Urobilina . . . . .	no contiene
Índice icterico . . . . .	90 unidades

No se pudo seguir su evolución.

CASO NÚM. 16. — Hombre de 28 años. Sífilis desde hace tres años tratada insuficientemente. En el último tratamiento le pusieron 3.75 g. de neo con intervalos no menores de

siete días entre las inyecciones. Dos meses después de la última inyección aparece ictericia de mediana intensidad. No hay aumento apreciable ni de hígado ni de bazo.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	45 unidades
Hematies . . . . .	5.500.000
Hemoglobina . . . . .	90 por 100
Leucocitos . . . . .	11.500
Eosinófilos . . . . .	6,5 por 100
Basófilos . . . . .	1 » »
Neutrófilos en cayada . . . . .	0,5 » »
» segmentados . . . . .	37 » »
Linfocitos . . . . .	34 » »
Monocitos . . . . .	21 » »

*Suero:*

Wassermann y reacciones de floculación . . . . .	débilmente positivas (+)
R. Hijmans van der Berg . . . . .	directa positiva

*Orina:*

Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	contiene

No se pudo seguir la evolución.

CASO NÚM. 17. — Hombre de 40 años, agricultor. Hace tres meses lesión primaria y serología positiva. Le pusieron 1,50 g. de neo, en inyección cada tres días (0,15-0,30-0,45-0,60) y dos de bismuto. A las dos horas de puesta la última inyección tuvo escalofríos y fiebre alta que duró cuatro días. Al segundo de ellos, notó orinas oscuras y, al siguiente lo advirtieron teñido, habiendo ido la ictericia en aumento gradual.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	11 unidades
Hematies . . . . .	4.160.000
Hemoglobina . . . . .	81 por 100
Leucocitos . . . . .	7.400
Eosinófilos . . . . .	4,5 por 100
Neutrófilos en cayada . . . . .	14 » »
» segmentados . . . . .	51 » »
Linfocitos . . . . .	23 » »
Monocitos . . . . .	7,5 » »

*Suero:*

Wassermann y reacciones de floculación . . . . .	positiva intensa
--	------------------

*Orina:*

Índice icterico . . . . .	11 unidades
Urobilinógeno . . . . .	positiva intensa
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Prueba de la galactosuria . . . . .	negativa (no elimina)

No se pudo seguir la evolución.

CASO NÚM. 18. — *Paludismo y salvarsán.* — Hombre de veinte años, pintor. Hace dos meses empieza con fiebre irregular. Se comprueba en sangre *Laverania malariae*. Le hacen tratamiento con 0,15 y 0,30 gramos de neo. Al día siguiente de la última inyección — hace dos semanas — orinas oscuras e ictericia. No prurito. Hígado y bazo algo aumentados.

*Sangre:*

Índice icterico . . . . .	80 unidades
Hematies . . . . .	2.710.000
Hemoglobina . . . . .	65 por 100
Volumen sedimento . . . . .	30 » »
Índice de color . . . . .	1,20
» de volumen . . . . .	1,24
Diámetro medio . . . . .	8,45 micras

*Suero:*

R. Hijmans van den Berg . . . . .	positiva, directa
-----------------------------------	-------------------

*Orina:*

Albumina . . . . .	indicios
Sales y pigmentos biliares . . . . .	contiene
Urobilina y urobilinógeno . . . . .	no contiene
Índice icterico . . . . .	33 unidades

A los quince días ha desaparecido la ictericia y dos semanas después se le da de alta curado, habiendo hecho tratamiento antipalúdico.

## RESUMEN

Se comunican 17 casos de ictericia sobrevenida en el curso de tratamiento salvarsánico, poniéndose de relieve las dificultades que ofrece su determinismo etiológico. Entre estos casos hay uno de asociación de ictericia y agranulocitosis. Se insiste sobre lo difícil que es en ocasiones el diagnóstico clínico, poniéndose de relieve todas las dudas que sugieren estos casos, sobre todo los que exhiben un cuadro semejante al íctero obstructivo. Se comenta lo referente al tratamiento.

## ZUSAMMENFASSUNG

Mitgeteilt werden 17 Ikterusfälle, die im Verlauf einer Salvarsanbehandlung auftraten, wobei hervorgehoben wird, wie schwierig die Feststellung der Ätiologie ist. Unter den genannten Fällen hatte nur ein einziger eine Verbindung des Ikterus mit Agranulozytose. Die gelegentliche Schwierigkeit der klinischen Diagnose wird betont, wobei alle in solchen Fällen auftretenden Zweifel erwogen werden, vor allem wenn es sich um ein dem Obstruktionsikterus ähnliches Krankheitsbild handelt. Die entsprechende Therapie wird besprochen.

## RÉSUMÉ

On fait connaître 17 cas de jaunisse survenue au cours d'un traitement salvarsanique et on fait remarquer les difficultés que présente son déterminisme étiologique. Parmi ces cas, il y en a seulement un qui associe la jaunisse à l'agranulocytose. On insiste sur la difficulté que présente parfois le diagnostic clinique et on attire l'attention sur tous les doutes que suggèrent ces cas, surtout ceux qui présentent un cadre semblable à celui de la jaunisse obstructive. On commente ce qui concerne le traitement.

## CONSIDERACIONES SOBRE EL MOMENTO DE INGRESO, TIPO Y MORTALIDAD DE 1.500 CASOS DE APENDICITIS AGUDA

A. G. BARÓN

Jefe del Servicio de Enfermedades del Aparato Digestivo en la Casa Salud Valdecilla (Santander)

Al sobrepasar el caso 1.500 de apendicitis aguda ingresado en nuestro Servicio desde que la Institución Valdecilla inauguró sus funciones en 1930, nos ha parecido conveniente revisar en qué momento de la enfermedad llegaron los apendiciticos; pero como este dato aislado no prestaría la necesaria utilidad al tema, agregamos los concernientes a la variedad de la enfermedad y a la mortalidad sufrida, porque así