

## EL VALOR DEL TEST DE LA VITAMINA K EN LOS ENFERMOS HEPATICOS

M. DÍAZ-RUBIO y M. MACÍAS ALCÁNTARA

Clínica de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Cádiz. Catedrático: DR. M. DÍAZ-RUBIO.

En otro trabajo<sup>1</sup> hemos señalado nuestros resultados sobre el comportamiento de la protrombina y tiempo de coagulación del plasma recalcificado (T. C. P. R.) en las ictericias obstructivas y diversas hepatopatías, y concluíamos allí sobre la falta de relación entre la caída de aquélla y la gravedad del cuadro clínico, considerado éste desde el punto de vista evolutivo y sintomático, en el segundo grupo de procesos, salvo cuando un descenso de la protrombinemia al 20 por 100 determina la aparición de las hemorragias. Ello no debe de extrañarnos, ya que la gravedad, tanto en una como en otra situación, no está presidida sólo por éstas, sino por una serie de síntomas clínicos que, si bien es frecuente se asocien con ellas, no sucede así siempre. Por otro lado, siendo las hemorragias dependientes en parte de la hipoprotrombinemia que se instaura, están condicionadas a la vez por otros factores (DYCKERHOFF y MARX<sup>2</sup> y<sup>3</sup>, DONHOFFER, GREINER y MESKO<sup>4</sup>, VOLKERT<sup>5</sup>, los cuales pueden estar afectos en grado mayor, cosa tanto más posible en cuanto que sabemos que el fracaso funcional hepático no suele ser uniforme, como lo demuestra la posibilidad de encontrar una prueba de galactosa normal, aun en la situación de hepatopatía más grave (KOLLER<sup>6</sup>). Por ello, y ya allí si bien no despreciábamos, ni mucho menos, el valor de la determinación de la protrombinemia en tales circunstancias, insistíamos sobre la necesidad de esta consideración, así como en que la valoración de la cifra de protrombina no podía hacerse en las ictericias mecánicas sino tras el análisis de las circunstancias que concurren en el sentido de antigüedad de la obstrucción, grado de la misma y coexistencia o no de una hepatopatía ya anterior o secundaria a ella. Y en lo que a las hepatopatías se refiere, ante todo en las de evolución aguda, señalábamos la necesidad de considerar el tipo, grado, extensión y antigüedad del proceso, en cuanto que aquí la posible interrupción del flujo biliar y la intensidad y rapidez de establecimiento junto a los procesos degenerativos, de los de índole regenerativa, de uno u otro tipo, jugarían un papel de primer orden.

Ello ya supone una objeción seria, o al menos una limitación, al valor que para el diagnóstico ha sido adjudicado por KOLLER<sup>6</sup>, por un lado, y por LORD y ANDRUS<sup>7</sup>, por otro, al denominado por aquél "test de la vitamina K", como medio diferencial de las ictericias obstructivas respecto a las hepatopatías agudas ictericas. Basados tales autores por un lado en la imposibilidad

de reabsorción de la vitamina K en la ausencia de sales biliares en virtud de la falta de flujo biliar en las ictericias mecánicas, lo que, originando una hipoprotrombinemia acusada, determina la aparición de las hemorragias, capaces de ser yuguladas por la administración parenteral de tal factor (KOLLER<sup>6</sup>, BRINKHOUS, SMITH y WARNER<sup>8</sup>, DAM y GLAVIND<sup>9</sup>, STEWART y ROURKE<sup>10</sup>, ILLINGWORTH<sup>11</sup>, CAROLI, LAVERGNE y BOSE<sup>12</sup>, LORD y ANDRUS<sup>7</sup>, ZEMPLEN<sup>13</sup>, ARMENTANO y GEHER<sup>14</sup>, BEGRUP, HOGLER y HANSEN<sup>15</sup>, COLLIER y MATTHEWS<sup>16</sup>, etc., etc.), y, por otro, en la negativa de tal efecto en las afecciones profundas del parenquima hepático (BUTT, SNELL y OSTERBERG<sup>17</sup>, POHLE y STEWART<sup>18</sup>, BRINKHOUS, SMITH y WARNER<sup>8</sup>, ANDRUS y LORD<sup>19</sup>, BEGRUP, HOGLER y HANSEN<sup>15</sup>, ARMENTANO y GEHER<sup>14</sup>, COLLIER y MATTHEWS<sup>16</sup>, etc.), cosa lógica dado el ser en este órgano en donde se formaría la protrombina bajo el estímulo de la vitamina K, proponen como medio diagnóstico entre ambas el estudio de la curva de protrombinemia en días sucesivos, tras la administración parenteral de ésta. Sin embargo, la posibilidad de una respuesta nula en casos de ictericia obstructiva, cuando ésta se complica de hepatopatía, y las elevaciones que en determinados casos pueden verse en las hepatitis epidémicas, casos en los que por lo demás sería en los que más pudiera interesar la prueba, hacen que el mismo KOLLER la desplace en el sentido exclusivo de prueba de valor pronóstico, cosa que estaría más en armonía con la realidad.

En la tabla I quedan expuestos nuestros resultados, los cuales son concordantes con lo conocido cuando se estudia la curva de protrombinemia en las ictericias mecánicas. Tras la vitamina K parenteral (7,5 mg. de 2-methyl-1,4-naphthohidroquinona - Karanum) se promueve una elevación, lo que nos pone de manifiesto la persistencia de una buena capacidad de trabajo del hígado en su función protrombinopoyética, por lo que la hipoprotrombinemia inicial queda bien patente que es debida al déficit de reabsorción de vitamina K. Sin embargo, las cosas no son siempre tan esquemáticas, lo que limita el valor diagnóstico del test; así en los casos 2 y 3, no se promueve ninguna elevación, comportándose como el sujeto sano, cosa lógica dado el tratarse de una cifra inicial normal como corresponde a la poca fecha de proceso. Y aún es más: en el primero de dichos casos se origina paradójicamente un descenso hasta del 18 por 100, perfilándose el mismo como si no se hubiera verificado la inyección, lo que debe de interpretarse o bien como un aprovechamiento defectuoso de ella, o más probablemente, dadas las características del caso, como aportación insuficiente para cubrir las necesidades diarias. En el caso 5, aunque se normaliza totalmente la cifra, la elevación es discreta, cosa lógica dado el descenso ligero en él, de la protrombinemia, como corresponde a la obstruc-

TABLA I

Enferm.	Días d. ic- teric.	Protrombina por 100						T. coag. plasma rec.				Diferenc.	Diagnóstico
		Ini- cial	Después inyecc.			Diferenc.	Ini- cial	Después inyecc.					
			24 h.	72 h.	120 h.			24 h.	72 h.	120 h.			
1 A. P.	21	41	71	78	76	+ 37		145"	109"	113"	105"	— 40	Ict. obstruct.
2 C. M.	7	100	100	72	73	— 18		130"	170"	150"	155"	+ 40	Ict. obstruct.
3 J. P.	6	98	97	100	97	+ 2	1	100"	113"	120"	160"	+ 60	Ict. obstruct.
4 F. M.	14	72	80	—	—	+ 8		170"	162"	—	—	— 8	Ict. obstruct.
5 R. C.	17	86	94	84	95	+ 9	2	140"	163"	134"	147"	— 6 + 23	Ict. obstruct.
6 M. Me.	50	38	48	59	53	+ 21		190"	214"	198"	170"	— 20 + 24	Hepat. epidémica.
7 J. U.	7	77	82	85	80	+ 8		170"	172"	164"	158"	— 12 + 2	Hepat. epidémica.
8 M. Mu.	8	87	84	98	95	+ 11	3	173"	164"	187"	190"	— 9 + 17	Hepat. epidémica.
9 R. G.	80	73	59	71	60	— 14		168"	164"	173"	179"	— 4 + 11	Hepat. evolucion. a escl. nod. adenom.
10 J. R.	90	72	99	97	100	+ 28		185"	135"	185"	153"	— 50	a escl. nod. adenom.
11 M. G.	5	77	73	81	76	+ 4	4	198"	180"	170"	164"	— 34	Hepat. epidémica.
12 P. A.	10	51	48	—	—	— 3		198"	202"	—	—	+ 4	Hepat. epidémica.
13 I. M.	—	91	93	83	73	+ 2	18	85"	112"	150"	122"	+ 65	Cirrosis.
14 D. R.	—	78	95	100	100	+ 22		165"	115"	175"	143"	— 50 + 10	Hígado estasis.
15 C. M.	—	58	76	76	72	+ 18		100"	95"	86"	101"	— 14 + 1	Hígado estasis.
16 M. V.	—	89	92	96	87	+ 7	2	85"	118"	97"	110"	+ 33	Hígado estasis.
17 M. F.	—	86	84	94	92	+ 8	2	193"	174"	169"	163"	— 30	Quiste hidatid. hfg.

ción incompleta que padecía. Finalmente, en otro con protrombinemia de 29 por 100, al quinceavo día de obstrucción, situación ya reiterada en diversas ocasiones, con fibrosis hepática secundaria y afectación funcional intensa de este órgano, aunque por circunstancias que no son del caso no pudo hacerse curva de protrombina, la vitamina K, a pesar de ser inyectada a dosis altas, y reiteradamente, no consiguió cohibir las hemorragias, las cuales contribuyeron a su curso fatal. Aquí es innegable que habría sido plana, no obstante, la obstrucción evidente confirmada en la operación (véase figs. 1, 2 y 3).

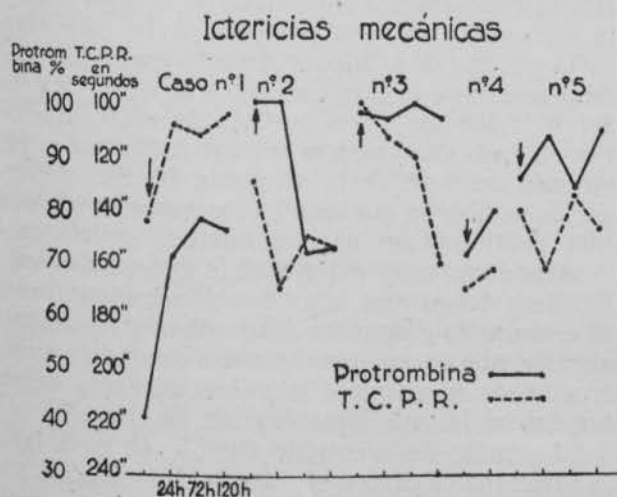


Fig. 1.

Todo ello es sumamente expresivo del nulo valor diagnóstico del "test de la vitamina K", ya que no sólo puede fracasar ésta en virtud de la afectación hepática complicativa, sino que,

siendo normal la cifra de protrombina en los primeros días, no puede modificarse por su administración, cosa además frecuente cuando se trata de obstrucción incompleta.

El comportamiento de dicho test en las hepatopatías puede ser distinto o similar; tal se ve en la tabla al analizar la curva de protrombinemia en las hepatitis epidémicas y sus estados de evolución. Así mientras en los casos 6, 8 y 10 la respuesta es intensa, llegándose a elevaciones hasta de un 28 por 100, ella es ligera en el núm. 7, y nula en los tres restantes (9, 11 y 12), en el primero de los cuales hasta se produce un descenso de un 14 por 100. No deja de tener interés el que si bien en el caso 9, con respuesta descendente se trataba de una hepatitis evolucionada a la esclerosis nodular, con ochenta días de ictericia y curso muy grave, en los dos enfermos restantes con respuesta nula la fecha del proceso era sumamente reciente. Y frente a ello el que de los tres casos con mejor respuesta, en dos de ellos se trataba de casos avanzados, una con una esclerosis nodular con noventa días de ictericia, y el otro con veintinueve de padecimiento y protrombinemia inicial bastante baja (véase figs. 1, 2 y 3).

No existe, pues, una conducta diametralmente opuesta, ni mucho menos, con la ofrecida en las ictericias mecánicas, por lo que no puede utilizarse la prueba en el sentido diagnóstico, cosa comprensible si se tienen presentes las características de ambos procesos. En primer lugar, en la primera semana de padecimiento, que es cuando más interesaría la diferenciación, la cifra de protrombina es frecuente sea normal tanto en la hepatitis epidémica como en las ictericias obstructivas, aunque afectándose más

en aquéllas, por lo que entonces ni en uno ni en otro caso puede ser modificada por la inyección de vitamina K; aquí fracasa, por consiguiente, el test. Además, si bien es verdad que en la ictericia mecánica el parénquima es normal histológica y funcionalmente hasta pasada una fecha algo prolongada de la obstrucción, no es menos cierto el que con suma frecuencia tales obstrucciones suceden en sujetos portado-

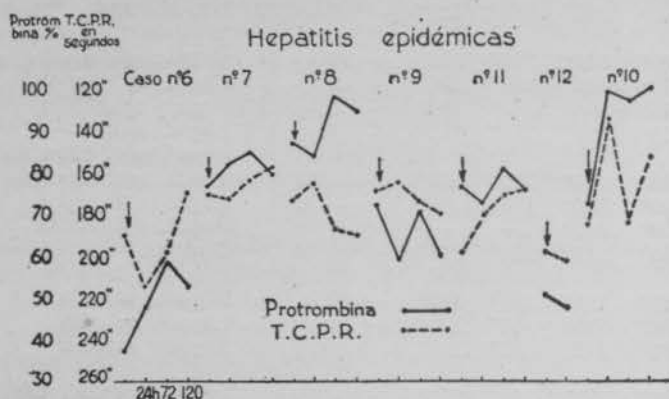


Fig. 2.

res de una colecistitis al menos larvada, que no es infrecuente haya determinado lesiones de hepatitis crónica más o menos manifiesta; pero que bien puede afectar en grado variable a esta o a la otra función. Finalmente, siendo la hepatitis epidémica fisiopatológicamente la resultante de procesos simultáneos de degeneración y regeneración celular, ambos en forma más o menos violenta, equilibrada o no, el fracaso funcional dependerá de una resultante, distinta

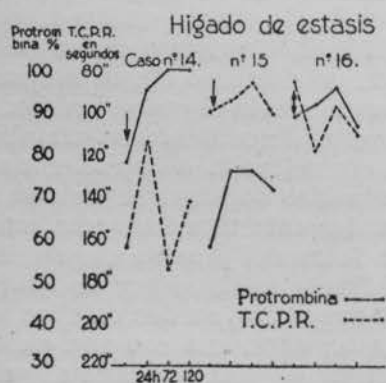


Fig. 3.

para cada caso, pero traducible en una capacidad variable de función, y dentro de ésta la de producción de protrombina. A ello habría que añadir el que en la génesis de la hipoprotrombinemia en las hepatitis agudas ictericas, es evidente que juega un papel la interrupción del curso normal del flujo biliar que en ellas existe. De ahí el que una prueba de vitamina K imponga siempre reservas para decidir un diagnóstico, que por lo demás, es más fácil pueda ser resuelto clínicamente que recurriendo a ella.

Siendo, pues, compleja la causa de la hipoprotrombinemia en las hepatopatías agudas ictericas, como en otro lugar se analizó<sup>1</sup>, la persistencia de un cierto grado de función hepática en ellas explica la respuesta que en ocasiones tiene lugar tras la vitamina K. El grado de la misma depende, por consiguiente, de la conjunción y resultante de los distintos factores que presiden su gravedad, como son la antigüedad, intensidad, tipo y difusión del proceso, y dentro de ello del grado de los procesos degenerativos y regenerativos que tienen lugar, por lo que el valor de tal prueba debe de ser, como recientemente ha hecho KOLLER<sup>2</sup>, desplazado en el sentido pronóstico, o mejor, a nuestro juicio, en el de la valoración exclusiva de la función protrombinopoyética, dado el derrumbamiento no uniforme que puede existir de las distintas funciones.

En virtud de ello, no queda, pues, ni mucho menos, exenta de valor tal prueba, y lo mismo en lo que atañe a las ictericias mecánicas, ya que aquí puede una curva plana, ante hipoprotrombinemia inicial, informarnos de la existencia simultánea y consecutiva a aquélla, de la hepatopatía que a la larga se engendra.

Pero una prueba positiva no debe de interpretarse siempre en el sentido de parénquima sano. Que éste ha de existir en parte al menos es imprescindible, como se comprende, pero junto a ello pueden ofrecerse alteraciones intensas; el resultado obtenido en la esclerosis nodular es demostrativo de esto. Por otro lado, el valor de la prueba queda limitado en cuanto que pudiendo coexistir estados de afectación difusa y de marcha grave con cifra de protrombina normal, como en uno de nuestros casos de cirrosis, la inyección de vitamina K no puede originar modificaciones de ella.

En el hígado de estasis es evidente que éste, con la consiguiente dificultad de reabsorción, y la alteración hepática por otra parte, colaboran en la génesis de la hipoprotrombinemia que puede ofrecerse a la larga en estos sujetos. Una diferenciación en cierta medida de ambos factores en cada caso podría ser aportada por el resultado del test de la vitamina K. Sin embargo, es posible el que aun en los casos en los que una participación parenquimatosa podría aseverarse como muy patente en la génesis de aquélla, ésta tenga una significación muy inferior al estasis; la respuesta marcadamente positiva, al igual que en los dos restantes de uno de nuestros casos en el que a la vez existía una subictericia, sería una demostración de ello.

El estudio de la conducta del T. C. P. R. tras la vitamina K ofrece el máximo interés. Si bien en todos los casos en los que inicialmente estaba prolongado se produjo un acortamiento manifiesto, aunque precedido a veces de un alargamiento que podría explicar la conducta del caso 12, ya que no fué explorado nada más que a las veinticuatro horas, tal acortamiento no se produce siempre ni mucho menos, y tanto en un

tipo como en otro de procesos, cuando la cifra punto de partida se mueve dentro de los límites normales o se manifiesta ya francamente acortada. Por otro lado, en las ictericias mecánicas no siempre la elevación de la protrombina producida por la vitamina K va acompañada de un acortamiento paralelo de aquél ni trascurren armónicas ambas curvas (casos números 3 y 5), siendo éstas en ocasiones, como en el último de los indicados casos, diametralmente opuestas. No obstante, otras veces (casos núms. 1, 2 y 4) el paralelismo es total, reflejándose en dos de éstos fielmente la mejoría de la protrombinemia en el T. C. P. R. Algo similar sucede, como puede apreciarse en las tablas y curvas, en las hepatitis epidémicas y en el hígado de estasis.

El interés de esto es excepcional, y si su comportamiento se explica en parte considerando la cifra inicial y la de protrombina previa, es indiscutible que ello no aclara todo, y sobre todo la falta de paralelismo que en ocasiones se observa entre ambas curvas. Por otra parte, nos explica ciertos datos clínicos, como es la mejoría que en ocasiones es capaz de producir la vitamina sobre la cifra de protrombina, sin por ello quedar yuguladas las hemorragias y al contrario. La explicación de todo ello hay que buscarla, como en otro lugar insistíamos, en lo complejo del mecanismo de la coagulación y de los factores que en ella intervienen, y, por tanto, de los que determinan las hemorragias, y esto tanto en las ictericias obstructivas como en las hepatopáticas. Dejando a un lado una posible fragilidad capilar aumentada, como en ocasiones sucede, como factor de responsabilidad de tales hemorragias, es evidente que en éstas, así como en la prolongada coagulación de tales enfermos, desempeñan un papel fundamental junto a la hipoprotrombinemia, otro tipo de alteraciones como el descenso de la tromboquinasemia y el aumento de sustancias de acción antitrombínica, según nos han demostrado los estudios de VOLKERT<sup>5</sup>, DYCKERHOFF y MARX<sup>2 y 3</sup> y DONHOFFER, GREINER y MESKO<sup>4</sup>. Nuestras observaciones ya comunicadas del comportamiento del T. C. P. R. en su relación a la protrombinemia en tales estados, lo consideramos como una contribución al conocimiento de los tan complejos factores que se interfieren. A este respecto tienen un interés excepcional los trabajos de los últimos autores, los cuales demuestran cómo la vitamina K es capaz de mejorar el prolongado tiempo de coagulación del plasma libre de protrombina, por adsorción de ésta, y procedente de sujetos ictericos, cuando se le adiciona suero normal. Ello constituye una prueba fehaciente de lo que se infiere de nuestras observaciones, y es la amplitud de la acción de la vitamina K, no limitada a elevar la protrombinemia, sino extendida al menos a los factores inhibidores de la coagulación.

## RESUMEN.

El test de la vitamina K carece de valor diagnóstico entre ictericias mecánicas y hepatopáticas por la variedad de factores que intervienen en la génesis de la hipoprotrombinemia en tales estados y lo complejo de su acción. Pudiendo haber en las ictericias mecánicas protrombinemia normal, por fecha corta de proceso o por ser incompleta la obstrucción, sucede como en el sujeto sano, que puede no modificarse por la vitamina K. Además, dándose con frecuencia tal tipo de ictericia sobre portadores de una hepatopatía consecuente al proceso vesicular o a obstrucciones anteriores, o engendrándose ella con motivo de la oclusión, la respuesta entonces, no obstante la hipoprotrombinemia inicial, puede ser pobre o nula.

En las hepatitis agudas ictericas y aun en las cirrosis, la respuesta puede ser tanto nula como buena; lo primero, por la posibilidad de ofrecerse protrombinemia inicial normal y también, ante cifra baja previa por mala capacidad funcional hepática, al fracasar la protrombinopoyesis, y lo segundo, o sea, una buena respuesta, por los tan diversos factores que entran en juego y que es preciso valorar no sólo para ello, sino para la interpretación de la cifra inicial; tales la interrupción del flujo biliar que existe en las hepatopatías agudas ictericas, su grado de antigüedad y de intensidad de los procesos que conjuntamente se dan de degeneración y regeneración.

No obstante, tal prueba no está exenta de valor, ya que si en las ictericias mecánicas puede poner en evidencia la existencia de una hepatopatía secundaria, en las ictericias de tipo hepatopático puede servirnos, bajo la consideración de la antigüedad y tipo del proceso, para valorar el grado de fracaso funcional en tal esfera, en cuanto que éste es la resultante de la relación entre procesos regenerativos y de degeneración. De ahí su innegable valor pronóstico, aunque no absoluto, y ante todo su significación para conocer el estado de la función protrombinopoyética.

Pero debido a lo anterior, y tanto en un tipo como otro de procesos, una buena respuesta a la vitamina K no ha de interpretarse, ni mucho menos, en el sentido de parénquima sano. Un ejemplo lo es un caso nuestro de hígado de estasis, muy reiterado, en el que a pesar de una subictericia y la alteración hepática demostrada en la sección, la respuesta a la vitamina K fué correcta.

El tiempo de coagulación del plasma recalcificado (T. C. P. R.), tanto en las ictericias mecánicas como en las hepatopatías agudas ictericas, si bien se acorta cuando inicialmente está prolongado, tal acortamiento no se produce siempre cuando la cifra previa es normal o acortada. Además, aunque cuando la protrombinemia es baja y el T. C. P. R. prolongado, la curva de ambos tras la vitamina K suele ser fran-

camente paralela, tal paralelismo no es estricto ni mucho menos en la mayoría de los casos. Finalmente, las curvas de protrombinemia y de T. C. P. R. cuando éste es normal o acortado no marchan en gran cantidad de ocasiones ni armónicas ni paralelas, pudiendo ser hasta diametralmente opuestas. Ello constituye una prueba más no sólo de los distintos factores que determinan el T. C. P. R., sino de la acción más amplia y extensa, no limitada a la protrombinemia que la vitamina K posee.

## BIBLIOGRAFIA

1. DÍAZ-RUBIO y MACÍAS ALCÁNTARA. — *Rev. Clin. Esp.*, 20, 123, 1946.
2. DYCKERHOFF y MARX. — *Biochem. Zeit.*, 307, 35, 1940; *idem* 311, 1, 1940, y *Zeit. f. exp. Med.*, 110, 375, 1941.
3. MARX y DYCKERHOFF. — *Klin. Wschr.*, 570, 1943.
4. DONHOFFER, GREINER y MESKO. — *Zeit. f. exp. Med.*, 110, 315, 1941, y *Klin. Wschr.*, 87, 1942.
5. VOLKERT. — *Biochem. Zeit.*, 309, 337, 1942; *idem* 314, 34, 1943.
6. KOLLER. — "Vitamina K y su importancia clínica". Morata, Madrid, 1943.
7. LORD y ANDRUS. — *Arch. Int. Med.*, 68, 199, 1941.
8. BRINKHOUS, SMITH y WARNER. — *Amer. Journ. Med. Sci.*, 193, 475, 1937, e *idem* 196, 50, 1938.
9. DAM y GLAVIND. — *Acta Med. Scand.*, 96, 108, 1938.
10. STEWART y ROURKE. — *Journ. Am. Med. Ass.*, 113, 2.223, 1939.
11. ILLINGWORTH. — *Lancet*, 236, 103, 1939.
12. CAROLI, LAVERGNE y BOSE. — *Paris Medicale*, 75, 1939.
13. ZEMPLEN. — *Zeit. f. klin. Med.*, 139, 685, 1941.
14. ARMENTANO y GEHER. — *Klin. Wschr.*, 427, 1942.
15. BETTRUP, HOGNER y HANSEN. — *Ref. Kongress. Zentralbl. f. inn. Med.*, 114, 341, 1943.
16. COLLIER y MATTHEWS. — *Kongress. Zentralbl. f. inn. Med.*, 113, 633, 1943.
17. BUTT, SNELL y OSTERBERG. — *Journ. Am. Med. Ass.*, 113, 383, 1939.
18. POHLE y STEWART. — *Journ. Clin. Invest.*, 19, 365, 1940.
19. ANDRUS y LORD. — *Journ. Am. Med. Ass.*, 114, 1336, 1940.

## SUMMARY

The authors study and criticise the vitamin K test as a means of differential diagnosis between mechanical and hepatic jaundices. Their criticism is based on the fact that a good response can be obtained with incomplete obstruction and can also coexist with diseased parenchyma. On the other hand a negative response can appear in both cases, if the mechanical jaundice is accompanied by lesion of the liver, and, vice versa, hepatic jaundices produce interruption of the flow of the bile.

Nevertheless such a test is not without value, for if in mechanical jaundices it can give evidence of the existence of a secondary hepatic derangement, it can also help us in hepatic jaundices, from the angle of the duration and type of the process, to evaluate the degree of functional failure in the region, in so far as this is the result of the relation between regenerative and degenerative processes. This is its undoubted though not absolute prognostic value and above all its importance as a means of knowing the state of the prothrombinopoietic function.

Finally it is insisted that, although when prothrombinemia is low and the T. C. P. R. prolonged, both curves after vitamin K are usually quite parallel, such parallelism is by no means

strict in the majority of cases. This is another proof not only of the diversity of factors which determine the T. C. P. R., but of the widely extended range of action, not limited to prothrombinemia, which vitamin K possesses.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren untersuchen und kritisieren den Vitamin K Test als Mittel zur Differentialdiagnose zwischen den mechanischen und hepatozellulären Ikterusformen. Sie stützen sich dabei auf die Ansicht, dass man ein gutes Ansprechen sowohl bei einem unvollkommenen Verschluss als wie auch bei einem erkrankten Parenchym finden kann. Andererseits kann ein negatives Resultat in beiden Fällen auftreten, weil ein mechanischer Ikterus mit einer Leberläsion einhergeht und umgekehrt, die ikterischen Hepatitis können den Gallenfluss unterbrechen.

Nichtsdestoweniger ist diese Probe nicht absolut wertlos. Denn bei den mechanischen Ikterusformen kann sie das Vorhandensein einer sekundären Lebererkrankung aufklären, und bei den hepatozellulären Formen kann sie unter Berücksichtigung der Krankheitszeit- und -Art dazu dienen, den Grad der funktionellen Störung in dieser Sphäre festzustellen. Hierbei ist unter Störung das Ergebnis aus dem Verhältnis von regenerativen und degenerativen Prozessen zu verstehen. Hierin liegt der nicht zu leugnende wenn auch nicht absolute prognostische Wert und vor allem seine Bedeutung zur Aufklärung der prothrombinopoetischen Funktion. Zum Schluss wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Prothrombinämie niedrig und die Koagulationszeit des Kalkplasmas lang sein kann, wodurch die Kurve beider nach vitamin K einwandfrei parallel wird, dass diese Parallele aber in der Mehrzahl der Fälle durchaus nicht streng eingehalten wird. Das ist eine weitere Probe dafür, dass die K. Z. K. P. von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, andererseits spricht es dafür, dass das Vitamin K eine weit ausgebreitete Wirkung besitzt, die sich nicht nur auf die Prothrombinämie beschränkt.

## RÉSUMÉ

Les auteurs étudient et critiquent le test de la vitamine K comme moyen de diagnostic différentiel entre les ictères mécaniques et hépatopathiques. Pour cela, ils se basent sur le fait qu'une bonne réponse peut être fournie avec une obstruction incomplète, ainsi qu'elle peut coexister avec un parenchyme malade. D'autre part, la réponse nulle peut apparaître dans les deux cas, étant donné que l'ictère mécanique s'accompagne de lésion hépatique ou viceversa et que les hépatites ictériques donnent l'interruption du flux bilieux.

Cependant, cette preuve n'est pas exempte de

valeur, puisque si bien dans les ictères mécaniques elle peut mettre en évidence l'existence d'une hépatopathie secondaire, chez les ictères de type hépatopathiques, elle peut nous servir, sous la considération de l'ancienneté et type du processus, pour évaluer le degré d'échec fonctionnel dans une telle sphère, puisque celui-ci est la résultante du rapport entre des processus régénératifs et de dégénération. De là, sa valeur pronostique incontestable, bien que non absolue, et avant tout son signifié pour connaître l'état de la fonction *protrombinopoyétique*.

Pour finir, on fait remarquer que bien que la protrombinémie soit baisse, et le T. C. P. R. prolongé, la courbe de tous les deux après la vitamine K, est d'habitude franchement parallèle; un tel parallélisme n'est pas du tout strict dans la plupart des cas. Ceci constitue une preuve de plus, non seulement des différents facteurs qui déterminent le T. C. P. R., sinon de l'action plus ample et plus vaste, non limitée à la protrombinémie que possède la vitamine K.

#### APORTACION CLÍNICA AL ESTUDIO DEL TRATAMIENTO CON EXTRACTO "R" DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA

J. MARTÍN PARDO

Hospital Militar de Burgos. Director: Coronel Médico  
D. Tomás López Mata.

El extracto "R", descubierto por el doctor M. GRACIÁN, a partir de una curiosa autoobservación clínica, publicada en esta misma Revista, trátase de un producto obtenido del estómago de la vaca, concretamente del divertículo llamado bonete o redécilla (vulgarmente callos). Su parte activa, la sustancia o "principio R", tiene una acción desensibilizante inespecífica, protegiendo a los animales frente a la acción tóxica de varios gérmenes (coliperitonitis, tifoperitonitis, fenómenos de Schwartzman, necrosis caseosa en las lesiones tuberculosas, etc.). En su comunicación previa suponía GRACIÁN que esta acción del "principio R" se ejercería por inhibición de las sustancias denominadas por él S-S, por su analogía con las productoras del fenómeno de Sanarelli-Schwartzman, que al originarse en focos bacterianos y actuar sobre las células previamente sensibilizadas por ellas (persensibilización), o alteradas por inflamación anterior, darían lugar a una reacción hiperérgica. Posteriormente, fundado en que el extracto "R" en ciertas condiciones hace a los animales menos resistentes al choque tuberculínico y en otras experiencias en curso, piensa que dicho extracto actuaría dispersando las sustancias

S-S, y, como consecuencia, atenuaría la reacción perifocal y diluiría la acción de las sustancias persensibilizantes.

Esta acción experimental ha tenido confirmación clínica al ser aplicado el extracto "R" a procesos como el reumatismo de indudable extirpe hiperérgica, y GRACIÁN y GÓMEZ CUÉLLAR publicaron (REV. CLÍN. ESP., tomo XV, pág. 335) sus resultados, plenamente satisfactorios, en reumáticos agudos y tuberculosos pulmonares.

Por nuestra parte, gracias a la amabilidad del doctor GRACIÁN, que ha puesto a nuestra disposición cuantas ampollas hemos solicitado, venimos usando el extracto "R", en especial en enfermos reumáticos, desde enero de 1945, y muy pronto quedamos agradablemente sorprendidos por la brillantez de sus efectos. Durante este tiempo hemos ensayado varios lotes del mismo, encontrando algunas variaciones en su eficacia y comportamiento; así, por ejemplo, ampollas del lote tercero, de contenido más fluido, resultaron ineficaces, como consecuencia de esta innovación, y hubo que desecharlas; y el cuarto y último lote, ensayado con producto más concentrado, ha resultado de eficacia similar a los primeros, o tal vez algo menor, pero ha originado una mayor reacción local y elevaciones térmicas más frecuentes, en parte, ocasionadas por haber utilizado al comienzo, en los primeros casos tratados con él, dosis algo elevadas.

Como el extracto que se halla en el comercio se encuentra ya estabilizado, esta desigualdad de acción, aun teniendo en cuenta la susceptibilidad individual, siempre variable, puede descartarse, y la experiencia clínica ha de ser la que nos dicte la más correcta dosificación, que se hará mucho más perfecta si se llega a conseguir una exacta valoración del principio "R".

En los casos tratados por nosotros hemos seguido la pauta dada últimamente por GRACIÁN; varias series, en nuestro caso, al principio dos, después tres, de diez inyecciones administradas a diario, la primera de 2 c. c., la segunda de 5 centímetros cúbicos, la tercera de 8 c. c. y las restantes de 10 c. c. Entre serie y serie hemos intercalado seis o siete días de descanso. Con el extracto último, más concentrado, a fin de evitar toda reacción violenta, comenzamos por 1 centímetro cúbico, que se repite diariamente o con varios días de intervalo, según la tolerancia, y vamos aumentando progresivamente, hasta poner unos días 4 ó 5 c. c. Se descansa seis a siete días y se repite nueva serie, que suele ser mejor tolerada y permite alcanzar antes la dosificación máxima de 5 c. c.

Como sería absurdo, dados nuestra escasa casuística, observación insuficiente de los enfermos, polimorfismo de la enfermedad, evolución de la misma, etc., etc., querer llegar a resultados concluyentes sobre el efecto del extracto "R" en el reumatismo poliarticular agudo, empresa superior a nuestras fuerzas, que sin duda será emprendida y resuelta por clínicos