

40. PFEIFFER, R.—Zeitschr. f. Menschl. Vererb. v. Konstitutionslehre, 20, 493, 1937.
41. REINER.—Zeitschr. f. Orthop. Chir., 9, 544, 1901.
42. RIEDL.—Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. B. 8.
43. SIMON, W. V.—Verh. der Dtsch. Orthop. Ges., 26, 297, 1932.
44. SPEMANN, H.—Arch. Entwmech., 123, 1931.
45. SPIESS.—Arch. f. Orthop. Chir., 20, 234, 1922.
46. STERNBERG, H.—Zeitschr. Orthop. Chir., 58, 577, 1933.
47. SWAN, C.—Med. G. Australia, 2, 201, 1943.
48. TIEDEMANN.—Zeitschr. f. Physiologie Bd. 3, núm. 1.
49. TONDURY, G.—Archiv. Entwmech., 137, 510, 1938.
50. UNTERBRICHTER.—Med. Welt., 9, 1935.
51. WALLENSTEIN.—Berlin Klin. Wschr., 1899.
52. WALTER, H.—Verh. Dtsch. Orthop. Gess., 8, 1929.
53. WARKANY, J., NELSON, R. y SCHRAFFENBERGER, E.—Amer. J. Dis. Child., 65, 882, 1943.
54. WEISS, P.—Entwicklungs-Physiologie der Tiere Steinkopf. Dresden. Leipzig., 1930.
55. WILHELM, R.—Archiv. Orthop. Chir., 26, 537, 1928.

## SUMMARY

A case of congenital hypoplasia of the femur is described (Group II, 3 Nilsonne), characterized by shortness of the femur and non-development of the upper end, absence of the cephalic nucleus and trochanter and varus bending of the proximal end (what there is of diaphysis). Excepting a slight asymmetry of the pelvic cavity and flattening of the cotyloid cavity, there are no concurrent deformities.

The different clinical forms of this deformity are set forth and the pathogenic theories which can enlighten the aetiology of the congenital deformities are considered.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man beschreibt einen Fall von congenitaler Femurhypoplasie, der zu der Gruppe II, 3 von Nilsonne gehört und der folgende Eigenarten aufweist: Verkürzung des Femurs und Entwicklungs-Fehler des oberen Teiles; Fehlen des nucleus cephalicus, und der Trochanterenmasse; Varusverkrümmung des proximalen Diaphysenendes. Mit Ausnahme einer leichten Pelvisasymmetrie und Abflachung der Gelenkpfanne sind keinerlei andere Deformitäten vorhanden.

Man beschreibt die verschiedenen klinischen Formen dieser Deformität und die pathogenetischen Theorien zur Erklärung der congenitalen Deformationen.

## RÉSUMÉ

On décrit un cas d'hypoplasie congénitale de fémur pouvant s'inclure dans le groupe II, 3 Nilsonne, caractérisé par l'accourcissement du fémur et manque de développement de son extrême supérieur, avec absence du noyau céphalique, de la masse trocanterienne et une incurvation en varus de la portion proximale de ce qu'il y a de diaphyse. Sauf une légère asymétrie de la pelvis et aplanissement de la cavité cotyloïde il n'existe pas de difformités associées.

On expose les différentes formes cliniques de cette difformité et les théories pathogéniques qui prétendent éclaircir l'étiologie des difformités congénitales.

## SECUELAS DE LA HEPATITIS AGUDA

E. DE ARZÚA ZULAICA

Ex Médico Interno.

Clinica de Aparato Digestivo del Hospital de Basurto.  
Jefe: Dr. OBREGÓN ICAZA.

**SECUELAS POST-HEPATITIS.** — Lo primero que debemos hacer ante un enfermo que aqueja molestias después de una hepatitis aguda es tratar de filiar el proceso padecido, valorando en cada caso los factores etiológicos.

Separaremos así las que obedecen a una causa claramente demostrable, tóxicos exógenos y endógenos; agentes infecciosos y endocrinos, de aquellas otras consideradas como hepatitis por virus, y en las que englobamos la ictericia catarral, hepatitis epidémica, post-transfusión, vacunación contra la fiebre amarilla y otras vacunas y por salvarsán.

Aunque no creemos totalmente resuelto el problema nosológico de la ictericia catarral, dejamos la discusión de tan apasionante tema para mejor ocasión.

**FRECUENCIA.** — Es muy difícil saber el porcentaje de enfermos que presentan síntomas o secuelas tras una hepatitis aguda, con arreglo a las exigencias cronológicas que en seguida exponremos, por la dificultad de seguir el curso de todos aquellos que han padecido una hepatitis. Así nos explicamos las estadísticas tan dispares de BARKER, con un 20 por 100 (reconociendo el mismo autor que no es exacta por haber cambiado de residencia muchos enfermos con lo que el porcentaje aumentaría), con las de KUNKEL, de un 2 a 3 por 100, y la de KLATSKIA, de un 50 por 100. No queremos exponer más cifras, que harían más patente la disparidad de datos según las estadísticas, para limitarnos a apuntar que consideramos las secuelas post-hepatitis como frecuentes.

**SINTOMATOLOGÍA.** — Teniendo en cuenta que normalmente la recuperación de las hepatitis se hace esperar en muchas ocasiones hasta dos meses en los casos considerados como normales, valoraremos tan sólo aquellos signos y síntomas que persisten después del tercero al cuarto mes, concediendo un margen prudencial a las convalecencias prolongadas.

Creemos que la clasificación de los síntomas en grupos peca de rigorista y que resulta más claro y didáctico estudiarlos de modo general, considerando que los síntomas que exponemos a continuación pueden presentarse por separado siendo su aparición variable en los diferentes casos.

Diremos además que puede haber entre el brote inicial y las molestias que aqueja el enfermo meses después un intervalo libre. En estos casos, y cuando los intervalos se repiten, nos encontramos ante la forma recidivante, repitiéndose en ocasiones la hepatitis primera con todo su cortejo.

Otras veces los síntomas no han desaparecido en ningún momento desde el brote inicial, con las mismas, parecidas o diferentes características.

Hechas estas aclaraciones, podemos enumerar los síntomas más salientes, que son: laxitud, cansancio, depresión mental principalmente por la mañana o al despertarse, con cierta ansiedad y confusión, que les dan cariz neurótico.

En hipocondrio derecho, parte baja de hemitórax derecho y región lumbar del mismo lado, hay dolorimiento, pesadez, plenitud y a veces verdadero dolor, que, dato importante, son agravadas por el ejercicio. A la inspiración profunda, dolor muy agudo en hemitórax derecho. En ocasiones, fiebre baja, que habla de infecciones intercurrentes. Hay además anorexia, dispepsia epigástrica, con plenitud, flatulencia, náuseas, dolores, así como ruidos de vientre, movimientos, dolores intestinales, diarrea leve y cefalalgia. Adelgazamiento, sobre el que queremos llamar la atención. A veces, urticaria.

Por la exploración física, hepatomegalia, dolorosa o no, con caracteres normales, siendo el dolor sólo demostrable por el ejercicio en algunos casos. Dolorimiento en el ángulo costovertebral derecho y a la percusión sobre el hígado. A veces hay un período latente de unos cinco segundos antes de que este dolor aparezca o alcance su máximo. El bazo puede ser palpable y doloroso con el resto de los caracteres normales.

Puede darse o no la ictericia, continua o recidivante, de duración variable en cada recidiva, repitiéndose en ocasiones fielmente, como ya hemos dicho, la primitiva hepatitis.

El laboratorio nos da en sangre una anemia hiper o hipocrómica, y en jugo gástrico, hipo o anaclorhidria <sup>41</sup>.

A estos síntomas generales, que se observan en su totalidad cuando se suman muchos casos, pero que pueden darse parcialmente en cada uno de ellos, añadiremos el síndrome "temblor", descrito en el curso de enfermos que habían sufrido una ictericia por vacunación contra la fiebre amarilla <sup>20</sup>.

Hay temblor de manos y pies, que aumenta con los más leves esfuerzos musculares, con trastornos vasomotores manifiestos por manos y pies húmedos, fríos y rojos. Gran debilidad, náuseas, vómitos y anorexia. La debilidad es tan extraordinaria, que casi no podrían escribir una tarjeta postal ni vestirse. Tienen una máscara facial y una falta de balanceo de los brazos en la marcha, como los parkinsonianos, lo que nos ha llamado la atención, ya que hemos visto recientemente un parkinsoniano que había padecido una hepatitis que precedió a la aparición de su enfermedad. ¿Cuáles son las relaciones de este síndrome con la cirrosis de Wilson?

**CURSO.**—Con frecuencia es prolongado y hay recaídas, término más adecuado que el de recidivas habitualmente empleado. Ya hemos ha-

blado sobre la presentación de períodos libres de molestias, unas veces, o de curso continuo, sin o con ictericia en ambos casos. La duración es variable, generalmente seis meses, oscilando entre tres meses y un año.

Los síntomas pueden reaparecer después de ejercicios físicos (de gran interés para el pronóstico y tratamiento), infecciones intercurrentes o tratamiento incorrecto.

Las recaídas con ictericia requieren para su curación mucho más tiempo que la hepatitis simple, por lo que en estos casos deben extremarse los cuidados.

**PRONÓSTICO.**—En general es bueno, pero dependerá de la duración de la enfermedad, del número y gravedad de las recaídas, señalada esta última por la reaparición de la ictericia, la persistencia de factores desencadenantes y la respuesta al tratamiento.

La repetición de los síntomas después del ejercicio, así como el adelgazamiento, señalan la actividad del proceso con la consiguiente repercusión en el pronóstico.

**CAUSAS.**—¿Cuál es el fondo de estas molestias post-hepáticas?

La respuesta la tendremos cuando consigamos saber si está o no afectada la glándula hepática.

En caso negativo, podemos aceptar la opinión de autores, como BENJAMÍN y HOYT, que en sus casos de secuelas tras una ictericia postvacuna contra la fiebre amarilla, piensan que en muchos de ellos se trataría de fijación neurótica de los síntomas de la hepatitis en personalidades psicopáticas. Lo mismo piensa CARAVATI.

Si tenemos presente que los síntomas que hemos descrito, recuerdan, como hemos dicho, a muchos trastornos psicógenos, nos haremos cargo que esta tesis estará siempre pendiente de los hallazgos orgánicos.

Si hay afectación de la célula hepática, tendremos que saber si es el mismo virus que sigue actuando (sobre todo en las formas recidivantes y en las subagudas) o se trata de secuelas, en sentido estricto, de la primitiva agresión con la alteración residual correspondiente.

Tendremos además en cuenta el déficit nutritivo, considerado como causa en hepatitis crónicas anictéricas, en las que se demuestran deficiencias de las vitaminas A, B y C <sup>41</sup>.

Pero para resolver el problema, debemos demostrar la afectación hepática.

(Diremos de paso que, como luego veremos, ni la hepato ni la esplenomegalia nos sirven para orientarnos en este sentido.)

Y para demostrar dicha afectación hepática, recurriremos a los dos medios que tenemos a nuestro alcance: las pruebas funcionales y la punción biopsia hepática.

Las estudiaremos por separado.

**PRUEBAS FUNCIONALES HEPÁTICAS.**—No faltan trabajos, ni opiniones para todos los gustos.



Ello nos obliga, con riesgo de pecar de confusos, a exponer los puntos de vista de los diferentes autores, de acuerdo con sus investigaciones, tratando de sacar alguna conclusión.

La diversidad de opiniones se explica si no olvidamos las numerosas funciones del hígado y la posibilidad de que unas se hallen afectadas y otras no, con variaciones en los diversos enfermos. La asinergia funcional, en una palabra.

Recordemos también que es interesante y necesario utilizar por el mismo motivo el mayor número de pruebas posible, la famosa panorámica hepática, y que esas pruebas pueden variar a través del tiempo en uno u otro sentido, por lo que su valor como signo de afectación hepática aumenta repitiéndolas con cierta frecuencia, lo que nos permite, por añadidura, seguir el curso del proceso.

KALK, SOFFER y PAULSON y KORMBERG recalcan el valor de la hiperbilirrubinemia y de la sobrecarga de bilirrubina. Ello es confirmado por ALTSCHULE y GILDIGAN, RAPPAPORT y KALTSKIA, KUNKEL y colaboradores, valorando estos últimos la bilirrubina indirecta.

TUMEN y COHN, por el contrario, aunque dan importancia a la hiperbilirrubinemia, estiman sobre todo el aumento de la directa, obligando su demostración a ulteriores estudios por los otros tests.

La prueba de la Bromosulfaleína es muy apreciada por la mayor parte de los autores, hasta el punto de que para BARKER y colaboradores dentro de lo que ellos llaman impropia-mente hepatitis crónicas, refiriéndose a las secuelas que nos ocupan, diagnostican una forma inactiva simplemente por la retención de este colorante, hepatomegalia no dolorosa y sin aumento de las molestias después del ejercicio.

Para KUNKEL, esta prueba es la mejor para valorar las recaídas, mejorando con el paciente, mientras que en los casos de aparente transición a la hepatitis crónica, la bromosulfaleína permanecía alta.

Sin embargo, en la estadística de TUMEN esta prueba no fué positiva en algunos pacientes con hepatomegalia o síntomas, ni había relación en todos los casos con el resto de las pruebas hepáticas.

Ello parece demostrar que, aunque este test es de valor en el reconocimiento de las secuelas post-hepatitis, su ausencia no excluye la presencia del daño hepático.

De los de floculación, retenemos la prueba del timol (turbidez y floculación) <sup>15-26-29</sup>.

También es valorada la velocidad de sedimentación elevada <sup>29</sup>, en contraste con la habitualmente baja de la fase aguda, hecho este último muy discutible, y que sería para nosotros uno de los caminos a seguir para llegar a la etiología de las hepatitis.

Son también apreciados el tiempo de protrombina <sup>17</sup>, el ácido hipúrico <sup>21</sup>, hipercolesterinemia <sup>17-28</sup> y el urobilinógeno <sup>53</sup>.

Pero, como ya hemos adelantado, y en ello queremos insistir, las molestias pueden persis-

tir después de la hepatitis con pruebas de función hepática negativas. Así lo señalan CARAVATTI, con numerosa casuística; KLATTSIDIA y RAPPAPORT, que en 108 de estos enfermos sólo encuentran un 19 por 100 con función hepática alterada; SHERLOCK y WALSHE, en 21 pacientes, y TUMEN y COHN en muchos casos, aunque para estos últimos autores alguna prueba fué siempre positiva, a veces ligera.

Ya hemos hablado del concepto de hepatitis crónica inactiva de BARKER y colaboradores, con molestias que no aumentan tras el ejercicio y bromosulfaleína normal.

Mencionaremos, por último, a VOLWILER y ELLIOT, que estudian en uno de sus grupos, el tercero, enfermos con molestias y pruebas hepáticas y punción biopsia normales.

Por otra parte, NEEFE y REINOLD, HOAGLAND y SANK, afirman que no hay ninguna prueba que demuestre la recuperación hepática cuando están desapareciendo los síntomas.

Finalmente, los tests pueden ser positivos en sujetos post-hepatíticos que no aquejan la menor molestia y con evolución perfectamente normal (hasta muchos meses después del brote icterico), afectando sobre todo a las pruebas de excreción.

En seguida veremos que en muchas ocasiones tampoco marchan de acuerdo con la punción biopsia hepática.

De todo lo expuesto, sacamos las siguientes conclusiones:

1) Las pruebas de función hepática deben ser numerosas y realizadas de modo seriado.

2) De todas las conocidas, debemos dar preferencia a las siguientes: bilirrubinemia cuantitativa, urobilinuria cuantitativa, bromosulfaleína, protrombina, timol, ácido hipúrico y velocidad de sedimentación.

3) Sus resultados para apreciar la alteración hepática tienen un valor relativo y están en función tanto de la clínica como de la punción biopsia, dependiendo su interpretación en última instancia, y en muchas ocasiones, del buen sentido del investigador.

**PUNCIÓN BIOPSIA HEPÁTICA.**—Es el procedimiento ideal para apreciar la existencia de lesiones hepáticas.

Sus ventajas sobre los otros procedimientos de biopsia hepática nacen, en el capítulo que nos ocupa, del hecho de que normalmente hay infiltraciones linfocitarias en algunas áreas portales, cerca de la cápsula de Glisson y en la zona hepática adyacente a vesícula, con peligro de interpretaciones erróneas ante hallazgos de este tipo por biopsia superficial en el curso de laparoscopia o laparotomía. La punción biopsia, al penetrar profundamente en el parénquima hepático, evita este error.

Recordemos los hallazgos de MALLORY en las hepatitis agudas por biopsia hepática:

1) Infiltración periportal inflamatoria, con predominio de mononucleares. Los más numerosos son los histiocitos y linfocitos, estando también presentes las células plasmáticas. Tam-

bién se encuentran neutrófilos y eosinófilos, éstos muy numerosos en ocasiones. Las células no muestran degeneración o necrosis. Muchas veces hay tendencia de las células inflamatorias a infiltrar la periferia del lóbulo.

2) Inflamación intralobular con células rehinflamamiento e hiperchromatismo, conteniendo frecuentemente pigmentos biliares y gotas de grasa. Los histiocitos pueden yacer dentro de la luz de los sinusoides en los espacios de Disse. Con frecuencia se agrupan en torno a los residuos de células hepáticas necróticas que han salido de las trabéculas.

3) Desorden lobular, con pérdida de la estructura radiada de las trabéculas hepáticas, variando en anchura por el estrechamiento de unas células y el engrosamiento de otras. Las trabéculas forman nudos y angulaciones y su continuidad es interrumpida a trechos.

4) Degeneración y necrosis de las células hepáticas. Hay degeneración acidófila de las células en cualquier punto del lóbulo. El protoplasma de las células se torna homogéneo e intensamente eosinófilo. El núcleo se torna picnótico, luego se fragmenta y finalmente desaparece. Las células separadas de sus vecinas pierden su forma poligonal y se convierten en un cuerpo esférico hialino (degeneración hialina). Salen de las trabéculas y pasan a los espacios de Disse o a veces a la luz de los sinusoides. En otros lugares forman el foco para una colección de monocitos. Otras veces hay hinchamiento del protoplasma, aumentando las células cuatro o cinco veces su tamaño normal, se torna muy pálido y parece constar de gránulos muy separados. El núcleo puede convertirse en atípico y las células con gran frecuencia son multinucleadas. Este cambio está generalmente reducido a la porción central del lóbulo.

5) Regeneración.—En la fase activa de la enfermedad las mitosis son muy numerosas, sobre todo en las fases agudas, con cinco o más en un solo campo. Los numerosos polinucleares a que hemos hecho mención en el apartado anterior representarían abortivos e infructuosos intentos de multiplicación celular.

Las mitosis en el epitelio de los conductos biliares son menos frecuentes, indicando, sin embargo, el alargamiento y contorneado de los conductos de actividad proliferativa en la mayoría de los casos.

6) Estasis biliar.—En los casos de ictericia, los conductos biliares se hallan ligeramente dilatados, y se pueden encontrar trombos biliares. Pequeñas gotículas de bilis están también presentes en el citoplasma de las células hepáticas. Ambos procesos son más aparentes y están generalmente restringidos a la porción central del lóbulo.

En algunos pacientes sin molestias se observaron del treinta y uno al ciento treinta y cinco días signos persistentes de hepatitis, con infiltración periportal, focos inflamatorios intralobulares y degeneración hialina de las células hepáticas.

En las recaídas se observan en casi todos los casos iguales lesiones que en la fase aguda, entendiéndose por recaídas a la repetición exacta del cuadro inicial.

Pero nos interesa sobre todo lo que estos autores llaman recuperación retardada, equivalente al síndrome que estudiamos, aunque basen en algunos casos el diagnóstico en la alteración de las pruebas funcionales simplemente. De 40, en 15 los hallazgos eran los mismos que los que hemos descrito en los convalecientes, sin molestias, pero con alteraciones, es decir, inflamación periportal e intralobular y necrosis hialina focal, pero sin estasis biliar ni desorden de la estructura ni aumento de las mitosis.

Ya vemos aquí que en 25 de los casos con síndrome post-hepatitis por molestias o alteración de pruebas funcionales no había confirmación histológica. Puede argüirse que la punción biopsia ha podido verificarse en zonas afectas, pero admitimos que las alteraciones son difusas.

MALLORY, en comunicación personal a VOLWILER y ELLIOT se ocupa de este punto afirmando que tuvo ocasión de examinar algunos sujetos que habían fallecido en la fase subaguda de la hepatitis epidémica, practicando múltiples secciones hepáticas y encontrando que casi todas las áreas portales presentaban una gran infiltración de leucocitos mononucleares.

Los hallazgos histológicos que describen en sus casos VOLWILER y ELLIOT como signos de hepatitis crónica activa, son los que siguen:

a) Aumento en la infiltración por leucocitos mononucleares de prácticamente todas las áreas portales observadas en la sección, siendo de más valor la presencia de eosinófilos y células plasmáticas en este infiltrado que del número total de linfocitos.

b) Presencia de múltiples y pequeños acúmulos intralobulares de histiocitos y linfocitos. Todas sus biopsias (que fueron por punción, mientras que las de MALLORY, por laparoscopia) mostraban el primer tipo de alteraciones, pero sólo una el segundo, o sea, la inflamación intralobular.

Vemos que sus hallazgos son análogos a los de MALLORY, excepto la necrosis hialina que describe este último.

Resultados iguales obtienen FLOOD y JAMES en 12 pacientes post-hepatíticos con molestias, y a los que realizaron punción biopsia de setenta y tres a setecientos sesenta y un días después del comienzo de la hepatitis.

Pero al igual que MALLORY, VOLWILER y ELLIOT y SHERLOCK, ven pacientes con síntomas, principalmente hepatomegalia y dolorimiento a la palpación, sobre todo después del ejercicio, así como esplenomegalia, dando la punción biopsia resultados normales.

Insistamos, después de lo dicho, en señalar que ni la hepatomegalia ni la esplenomegalia son índices necesariamente de actividad de la hepatitis, ya que a la inversa no hay hepato-



megalia en muchos casos con punción biopsia positiva.

VOLWILER y ELLIOT son los primeros autores que llevan a cabo un trabajo que nos parece fundamental e imprescindible para aclarar nuestras ideas.

Estudian simultáneamente la punción biopsia, las pruebas funcionales y la clínica en los post-hepatíticos, estableciendo los siguientes grupos:

En el primero, con 7 enfermos, coinciden los síntomas con los hallazgos de punción y las pruebas funcionales. No hay fibrosis. En el segundo, con 2 enfermos, hay molestias, tests positivos, así como la biopsia con fibrosis ligera. En el tercer grupo, molestias de todos los tipos, pero con pruebas y biopsias normales.

De todo lo expuesto, podemos deducir que la punción biopsia hepática es el único procedimiento rigurosamente científico para valorar la afectación hepática en los sujetos con molestias y pruebas funcionales positivas o negativas, y que nos permita afirmar la existencia de una hepatitis crónica.

Nos sirve además para repetir una vez más que hay enfermos con molestias y hallazgos físicos de todos los tipos y con pruebas funcionales positivas o negativas en los que no encontramos substratum histológico.

Estos casos, sobre todo con tests negativos, pueden ser filiados provisionalmente como neuróticos, cuando asientan en determinadas personalidades psicopáticas, pero con todas reservas y dependiendo en última instancia del hallazgo futuro de métodos más finos que valoren la afectación hepática.

Por nuestra parte, aquellos enfermos que presentan disparidad de los medios de diagnóstico nos harán comportarnos de acuerdo con las siguientes normas.

#### NORMAS A SEGUIR EN LOS CASOS DUDOSOS.—

1) En los casos con molestias y hallazgos físicos, dolorimiento hepático, ictericia, adelgazamiento, aumento de las molestias con el ejercicio y pruebas funcionales positivas, nos conduciremos como si nos hallásemos ante una hepatitis crónica, aunque no tengamos la confirmación de la punción biopsia.

Hacemos esta última salvedad, que creemos de interés, porque por motivos que no es el momento de analizar, esta práctica no se ha vulgarizado y en nuestros medios no se realiza.

Ante un diagnóstico de hepatitis crónica, y considerándola como un posible paso a la cirrosis, el pronóstico y tratamiento serán severos.

2) Si con los síntomas y signos expuestos la punción ha sido negativa, el pronóstico será bueno, pues no podemos hablar de hepatitis crónica, pero el tratamiento severo, valorando sobre todo el aumento de las molestias tras el ejercicio, la ictericia y el adelgazamiento.

3) Si hay molestias y hallazgos físicos que aumentan tras el ejercicio, pero con pruebas re-

petidamente negativas, el pronóstico será bueno y el tratamiento de menor severidad.

4) Si las molestias no aumentan con el ejercicio, no hay ictericia ni adelgazamiento, pero con pruebas funcionales positivas el tratamiento será de menor severidad y reservaremos el pronóstico.

5) Si las molestias no aumentan tras el ejercicio, no hay ictericia ni adelgazamiento, y los tests son negativos, el pronóstico será bueno y el tratamiento ambulatorio.

6) El adelgazamiento y la ictericia nos obligarán en todos los casos a un tratamiento severo, dejando la valoración del adelgazamiento aislado al buen sentido del clínico.

HEPATITIS AGUDAS Y HEPATITIS CRÓNICAS.— Después de lo expuesto, creemos podemos abordar este problema, intentando en primer lugar delimitar su nosología, dada la confusión creada ante la diversidad de acepciones, según los autores.

MCLAGAN considera como hepatitis subaguda (y nos referimos también a ésta con riesgo de aumentar la confusión) a la hepatitis ictericia de más de dos meses de duración, pero sin ascitis, siendo las pruebas de función hepática similares a las de las cirrosis.

Por nuestra parte, llamamos hepatitis subaguda a las de convalecencia prolongada y larga duración de los síntomas más llamativos del comienzo del proceso, ictericia principalmente (sin olvidar que para GOWEN la hepatitis anictérica sería ocho veces más frecuente que la ictericia); pero con remisión y curso posterior perfectamente normales, unas veces, y paso a la cronicidad, otras. El concepto es clínico.

NEEFE y colaboradores llaman hepatitis crónica a toda hepatitis infecciosa cuyos síntomas no remiten después de cuatro meses del comienzo del proceso. Este mismo concepto clínico profesan BARKER y KUNKEL.

KELSALL y colaboradores llaman hepatitis crónica a la cirrosis que sigue a una hepatitis aguda. Otros muchos autores identifican las hepatitis crónicas con las cirrosis, idea que se ha vulgarizado.

Pero creemos estar en lo cierto al afirmar que el verdadero concepto de hepatitis crónica sólo nos lo puede dar el laboratorio de Anatomía Patológica, de acuerdo con los datos que hemos expuesto más arriba, negándonos a admitirlo por los datos clínicos o tests de función hepática.

Ello no nos impide considerar y tratar algunos casos (englobados en el apartado 1) de las normas que van más arriba), como tales hepatitis crónicas, aunque no hay datos de biopsia, pero con esto pretendemos simplemente resolver un problema práctico sin más.

Y aclarado ya el concepto de hepatitis crónica, diremos que deben ser consideradas como consecuencia de una hepatitis aguda, afirmación basada en los hallazgos histológicos si no nos bastara la clínica a partir del proceso ini-

cial, ya que los patólogos nos señalan claramente el paso y las relaciones de una a otra.

¿Cuál es la evolución de las hepatitis crónicas?

Pueden curar, o en un lapso menor o mayor de tiempo evolucionar hacia la cirrosis las llamadas hepatolíticas por JIMÉNEZ DÍAZ.

No olvidemos que las hepatitis crónicas pueden o no dar síntomas (MALLORY lo ha demostrado), sin que tengamos datos para saber el curso de las puramente histológicas, asintomáticas.

**HEPATITIS AGUDA Y CIRROSIS.** — Está actualmente sobre el tapete la cuestión de la etiología hepatítica de algunas cirrosis, aunque el problema está planteado desde hace tiempo, habiendo merecido en todas las épocas la atención de los estudiosos preocupados con la evolución maligna de algunas hepatitis agudas.

Ya BERGSTRAM estima que las cirrosis tóxicas de MALLORY, descritas por este autor en 1911 (también llamadas atrofas agudas amarillas curables), y expresadas anatomopatológicamente por disminución del tamaño del hígado con grandes lobulaciones irregulares en su superficie, separadas entre sí por tejido conectivo de proliferación (semejando al hepar lobatum luético), serían el resultado de una hepatitis infecciosa.

El mismo BERGSTRAM, en 1927, observa en Suecia, en los fallecidos de hepatitis, varios tipos de cirrosis, hepar lobatum, granular difusa y finamente granular.

En 1940, ANDERSEN y TULINIUS consiguen una cirrosis en dos cerdos después de administrar a uno jugo duodenal de un paciente de hepatitis epidémica y al otro pulpa de hígado de otro sujeto fallecido de una hepatitis fulminante. Demuestran con frecuentes y sucesivas microfotografías las diversas fases de la hepatitis en tales animales y el paso de la forma aguda a la intersticial, con aumento del tejido periportal.

WATSON y HOFFBAUER presentan en 1946 el caso de una mujer que padeció una hepatitis infecciosa en 1912, y que durante treinta años tuvo repetidos brotes ictericos que terminaron en una cirrosis de Hanot, con ictericia y esplenomegalia. Una biopsia en 1936 demostró lesiones intermedias entre la hepatitis crónica y la cirrosis. En 1945 había ya por biopsia una cirrosis avanzada demostrada meses después en la necropsia.

Nos encontramos, pues, ante una verdadera demostración experimental (de más valor que la de ANDERSEN y TULINIUS, que recurrieron a animales) en el hombre, del paso de una hepatitis a cirrosis y que nos muestra además la importancia de las recaídas con ictericia y de la hepatitis crónica como puente entre los dos procesos que nos ocupan.

Pero nos interesa sobre todo establecer dos tipos de estadísticas para fijar nuestras ideas sobre el particular. Por una parte, saber el porcentaje de cirróticos con antecedentes de

ictericia catarral, comparándolos, naturalmente, con el mismo número de pacientes normales.

Por otra, seguir la evolución a través de los años, el mayor número posible, de un grupo de enfermos de hepatitis aguda, valorando el número de cirróticos y tomando nota del momento de aparición de la cirrosis, comparándolo igualmente y en la misma forma con un número análogo de sujetos normales.

No se nos ocultan las extraordinarias dificultades que presentan ambas estadísticas, sobre todo la segunda.

Para la primera, que es indudablemente más sencilla, nos encontramos con que en buen número de casos no se han investigado los antecedentes ictericos en los cirróticos.

Sin embargo, tenemos algunos datos: BLOOMFIELD, en 1938, presenta 41 cirróticos, de los que 5 tienen antecedentes de ictericia catarral; RATNOFF y PATEK, en 1942, encuentran estos antecedentes en el 6,5 por 100 de sus cirróticos. EPPINGER, en el 13 por 100; FAGIN y THOMPSON, uno entre 71.

Pero la estadística que nos merece mayor interés es la muy cuidadosa de HOWARD y WATSON, que, preocupados por el problema, encuentran en 100 cirróticos 33 con uno o varios episodios (tiempo variable) de ictericia, que consideran como hepatitis infecciosas.

Llama poderosamente la atención lo elevado del porcentaje en relación con los citados anteriormente, lo que atribuimos a un mayor cuidado en la investigación de los antecedentes, ya que la estadística estaba dirigida contando con posibles descuidos de investigadores anteriores.

En el segundo grupo de las estadísticas a las que nos estamos refiriendo, tenemos la de JONES y MINOT, que en 1923 estudian la evolución anatómica de 26 enfermos de hepatitis infecciosa durante muchos meses, apreciando en 5 de ellos la evolución de las lesiones hacia la cirrosis portal, con comprobación de autopsia en dos enfermos.

LUCKE, en 1944, hace notar en soldados americanos que habían padecido una hepatitis infecciosa meses o años antes, y que murieron en la guerra, modificaciones anatómicas de transición entre su hepatitis anterior y la cirrosis portal.

STOKES y MILLER, en 1947, estudian una epidemia de hepatitis infecciosa en Burma, con 45 muertos entre 1.200. Los fallecidos en los diez primeros días, por necropsia, presentaban signos de hepatitis aguda fulminante, reparación celular después de un mes (hiperplasia nodular), y tras los sesenta días, cirrosis difusa. Esta interesante estadística nos merece un doble interés, por lo que nos referiremos a ella más adelante.

SHEILA SHERLOCK, en 120 enfermos con hepatitis, y a los que hizo la biopsia por punción, encontró en 9 una cirrosis en un plazo de cinco años.

En 3 estaba compensada la lesión hepática, sin síntomas ni signos, ni alteraciones bioquí-



micas, no habiendo necrosis de las células hepáticas.

En 2 había marcada necrosis, degeneraciones celulares, ictericia discreta y positividad de las pruebas funcionales. En los 4 restantes halló fibrosis hepática, con signos y síntomas de obstrucción portal y alteraciones bioquímicas ligeras o nulas. Los detalles anatomopatológicos no son superponibles a los de la cirrosis de Laennec.

La transformación de hepatitis en cirrosis sería más frecuente en guerra, quizá por deficiencias nutritivas <sup>46-47-48</sup>.

En esta evolución de hepatitis a cirrosis debemos separar las formas malignas de evolución rápida (semanas o meses), con cirrosis tóxicas o de otro tipo, de aquellas que aparecen años después y que son las que principalmente nos interesan.

La estadística citada de STOKES y MILLER es de gran enseñanza desde este punto de vista, aunque realmente la aparición de la cirrosis difusa a los sesenta días parece demasiado rápida.

Del primer tipo describen casos, parte de los ya descritos de MALLORY y BERGSTRAND, varios autores <sup>32-38-40</sup>. Nosotros tenemos un caso reciente.

Para TUMEN, estas formas serían más frecuentes en ancianos e ictericias largas.

Además de los citados, admiten el tránsito, refiriéndose sobre todo a la transformación lenta, otra serie de autores <sup>29-35-36-39-52-57-52-50-51</sup>, todos ellos con experiencia personal.

Mencionemos especialmente a PINÓS, RAMENTOL y FUSTÉ, que estudian en clínica humana de modo casi experimental el paso de hepatitis tóxicas arsenicales a cirrosis, con evolución progresiva y lenta.

TUMEN piensa que la ictericia catarral puede tener con la cirrosis la misma relación que la nefritis aguda con la crónica y que aquel proceso haría al hígado más sensible a las influencias tóxicas posteriores.

Llaman la atención las diferentes formas de cirrosis que siguen a las hepatitis: tóxica, colangioliática, portal...

Para WATSON y HOFFBAUER sería no grasa, mientras que en el caso de KIMBAL se encontró por autopsia una cirrosis con degeneración grasa. Asimismo PINÓS y colaboradores admiten en la evolución una infiltración grasa centro y perilobulillar, con aparición posterior de fenómenos cicatriciales, fase primera de la cirrosis anular.

Ya SEEILA SHERLOCK ha señalado, como dejamos dicho más arriba, que los detalles anatomopatológicos de las cirrosis post-hepatitis no son superponibles a los de la cirrosis de Laennec.

Para JIMÉNEZ DÍAZ la cirrosis post-ictericia catarral no es igual a la de Laennec ni en clínica ni en anatomía patológica.

Esta disparidad de las cirrosis post-hepatitis deja planteado un nuevo problema con vías de solución cuando se estudien las diferentes

formas de hepatitis agudas de modo más riguroso, sin que por ello echemos en olvido los factores que pueden intervenir en la evolución del brote inicial a la cirrosis, tales como virulencia y persistencia de los agentes etiológicos, nuevos factores intercurrentes, tóxicos, infecciosos, nutritivos, estado previo de la glándula hepática y el misterioso modo de reaccionar el paciente, punto final de la cuestión.

Ahora bien; en la valoración de las ictericias que preceden a la cirrosis, tenemos que contar con dos hechos: uno, que las ictericias en los últimos años son cada vez más frecuentes en las cirrosis <sup>39</sup>, realidad que todos hemos observado, y otro, que hay muchos enfermos que pasean su cirrosis sin aquejar síntoma alguno.

JIMÉNEZ DÍAZ tiene un caso de hígado cirrótico, que ha constituido un hallazgo operatorio en intervención por úlcera duodenal, sin que el sujeto aquejara síntoma alguno durante seis años, al cabo de los cuales se presentó con meteorismo, ruidos de vientre y edemas maleolares. Nosotros mismos tenemos un caso análogo intervenido por úlcera duodenal, y en el que se apreció una cirrosis, comprobada por biopsia, sin que aqueje síntoma alguno después de un año, y sin que en ningún momento con anterioridad haya presentado signos o síntomas de estirpe hepática.

(Pasaremos por alto, muy a nuestro pesar, las interesantes relaciones entre hepatitis y úlcera duodenal.)

Lo dicho nos hace suponer haya individuos que durante años deambulen con su cirrosis sin aquejar ninguna molestia, y en el interés que en la práctica puede encerrar el concepto de ROWNTREE de dividir las cirrosis en compensada y descompensada sin o con molestias.

Si a ello añadimos, recordando a CHABROL, la ictericia premonitoria, es decir, la que aparece precediendo al síndrome cirrótico, y que se diagnosticaría por la dureza del hígado en una ictericia hepatocelular, nos daremos cuenta que el problema se complica y que no nos queda más remedio que plantear la siguiente disyuntiva:

¿La ictericia que precede a la aparición de una cirrosis, es una hepatitis que determina el proceso, o simplemente se trata de una manifestación de esa cirrosis que permanece compensada?

¿Y cuando la cirrosis clínica sigue inmediatamente a la ictericia, no podría ocurrir que el brote de hepatitis asiente en un hígado lesionado previamente y que sea precisamente dicho brote el que acelere la descompensación?

¿Podríamos resolver el problema recurriendo al tiempo que media entre la ictericia y la cirrosis descompensada, y que en el caso de ser largo, como en el de WATSON y HOFFBAUER, alejaría toda sospecha en el sentido expuesto?

Aun en este caso, nos encontraríamos, por una parte, con las hepatitis malignas que cursan a la cirrosis, cuya existencia no admite lu-

gar a dudas, y, por otra, en los casos de largo lapso de tiempo, con simples coincidencias.

Pensamos que todos estos problemas son realmente de difícil solución, que en último caso la biopsia nos puede servir de ayuda realmente eficaz, cuando se practican investigaciones seriadas, que nos permitan asistir a la evolución de la lesión.

No necesitamos señalar las dificultades que ello presenta, por lo que será finalmente la clínica del intervalo entre los dos procesos, con la ayuda de las pruebas funcionales (cuya estimación será siempre sometida al buen sentido del clínico) las que nos permitirán arrojar luz sobre el asunto.

**TRATAMIENTO.**—Es función del diagnóstico, habiendo adelantado en otro lugar las normas que han de guiarnos en cada caso.

El tratamiento severo de las hepatitis crónicas y de los casos que a este respecto hemos ya señalado como similares, consistirá en reposo en cama con dieta hiperproteica de 250 gr. y de elevado poder calórico, a base de carne, leche, queso blanco y huevos, reduciendo las grasas a 40 gr. al día, no sólo por evitar la infiltración hepática, sino porque no son bien toleradas, cuidando el aporte de abundantes hidratos de carbono, 350 gr. y todas las vitaminas, especialmente el complejo B, en forma de extracto hepático, levadura de cerveza, aminoácidos y especialmente los agentes lipotropos colina y metionina.

Deben evitarse alimentos de difícil digestión, procurando no apartarse demasiado de la clásica dieta blanda, y prescindiendo de especias, conservas, salazón y alcohol.

Se evitarán infecciones de la índole que sean, suprimiendo los focos sépticos, pero sólo cuando desaparezcan las molestias, ya que la extirpación, pongamos por caso, de unas amígdalas infectadas puede provocar una recaída.

El paciente guardará cama dos semanas después de haber desaparecido las molestias y sido negativas las pruebas de función hepática; aunque no debemos olvidar que esto último estará sujeto al buen criterio del médico, ya que una actitud demasiado rígida, teniendo en cuenta lo que hemos dicho sobre la valoración de las pruebas, puede llevarnos a mantener al enfermo en cama más tiempo del realmente preciso.

Una vez levantado el paciente, debe ser vigilado, siguiendo con reposo relativo y medicación y alimentación adecuadas durante varias semanas.

#### RESUMEN.

Se hace una revisión de las secuelas de la hepatitis aguda. Se describen los síntomas, buscando si hay o no afectación de la célula hepática. Con este objeto se estudian las pruebas funcionales y la punción biopsia hepática con una exposición de los hallazgos por parte de los diversos autores.

Se dan unas normas que, con los datos que se consignan, pueden orientar al clínico en

cuanto al pronóstico y conducta a seguir.

Se discute el concepto de hepatitis crónica.

Se estudian las relaciones entre hepatitis aguda y cirrosis hepática.

Finalmente, se dan reglas con respecto a la terapéutica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. MALLORY.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 22, 69, 1911.
2. LUCKE.—Amer. P. Path., 20, 471, 1944.
3. JONES y MINOT.—Boston Med. J., 189, 531, 1923.
4. SOFFER y PAULSON.—Arch. Int. Med., 53, 809, 144, 1934.
5. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecc. de Pat. Med., T. VI. Hígado.
6. ROWNTREE.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ.
7. CHABROL.—Cit. CELAYA, Pat. Med. de Canónico. Hígado.
8. BLOOMFIELD.—Am. J. Med. Sci., 195, 429, 1938.
9. RATNOFF y PATECK.—Medicine, 21, 207, 1942.
10. HOWARD y WATSON.—Arch. Int. Med., 80, 1, 1947.
11. WATSON y HOFFBAUER.—Ann. Int. Med., 25, 195, 1946.
12. MCLAGAN.—Brit. Med. J., 4, 367, 1944.
13. NEEFE, STOCKES, GARBER y CELLIS.—Journ. Clin. Invest., 26, 2, 1947.
14. KELSALL, SLEWART y WITTS.—Lancet, 6, 467, 1947.
15. KUNKELL y col.—Ann. Int. Med., 27, 202, 1947.
16. SHERLOCK SHEILA.—Lancet, 6, 709, 1948.
17. TUMEN y COHN.—Gastroenterology, 12, 1, 1949.
18. ALTSCHULE y GALLIGAN.—New England J. Med., 231, 315, 1944.
19. BARKER, CAPPS y ALLEN.—Journ. Am. Med. Ass., 129, 673, 1945.
20. BENJAMÍN y HOYT.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 319, 1945.
21. BERK.—J. Endocrinol., 296, 1947.
22. CARAVATTI, C. M.—South M. J., 37, 251, 1944.
23. GAEBLER, O. H.—Am. J. Clin. Path., 15, 452, 1945.
24. KLATSKIN y RAPPAPORT.—Ann. Int. Med., 26, 13, 1947.
25. KORNBERG, A. J.—Clin. Invest., 21, 299, 1942.
26. NEEFE, J. R.—Gastroenterology, 7, 1, 1946.
27. RAPPAPORT y KLATSKIN.—Rev. Gastroenterology, 14, 17, 1947.
28. SHERLOCK y WALSHE, V.—Lancet, 2, 482, 1946.
29. VOLWILER y ELLIOT, J. A.—Gastroenterology, 10, 349, 1948.
30. TUMEN.—Gastroenterología de Bockus, T. III.
31. PRATT y STENGEL.—Am. J. Med. Sci., 173, enero, 1927.
32. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Enfermedades del hígado, 1948.
33. MALLORY, T. B.—Journ. Am. Med. Ass., 134, 675, 1947.
34. FLOOD y JAMES.—Gastroenterology, 8, 175, 1947.
35. KRARUP y ROHOLM, K.—Act. Med. Scand., 108, 306, 1941.
36. DIBLE, MICHAEL y SHERLOCK.—Lancet, 2, 402, 1943.
37. RENNIE, J. B.—Am. J. Med. Sci., 210, 18, 1945.
38. DAMODARAN.—British M. J., 4, 61, 1948.
39. KIMBALL y col.—Journ. Am. Med. Ass., 134, 665, 1947.
40. ROMEO ORBEGOZO.—Rev. Clin. Fso., 33, 10, 1949.
41. OLIVER PASCUAL y col.—Rev. Clin. Esp. Ap. Dig., 5, 5, 1946.
42. FAGIN y THOMPSON.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ.
43. ROWNTREE.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ.
44. BERSTRAND.—H. Ueber die akute and cronische gelbe leberatrophie, 1930.
45. ANDERSEN y TULINIUS.—Act. Med. Scand., 104, 500, 1940.
46. BECKMANN.—Hepatitis epidémica, Barcelona, 1943.
47. CUTZEIT.—Cit. ARIAS VALLEJO.
48. HIGGINS, O'BRIEN y STEWART.—Brit. Med. J., 1, 211, 1945.
49. STOKES y MILLER.—Quart. J. Med., 64, 211, 1947.
50. OLIVER, ARIAS VALLEJO y col.—Ing. Cult. Esp., 19, 33, 1945.
51. PINOS, RAMENTOL y FUSTE.—Hepatitis tóxica y cirrosis, Barcelona, 1948.
52. MATER y col.—Gastroenterology, 2, 284, 1948.
53. WATSON y HOFFBAUER.—Ann. Int. Med., 26, 813, 1947.
54. JONES y VOLWILER.—Med. Clin. North. Am., 10, 9, Septiembre 1947.
55. ARIAS VALLEJO.—Dig., 8, 3, 454.
56. WIRTS y BRADFORD.—J. Clin. Invest., 27, 600, 1948.

#### SUMMARY

The sequelae of acute hepatitis are revised. The symptoms are described and the presence of damage to the hepatic cell is sought. Consequently, the functional tests and biopsy-puncture of the liver were studied and the different authors set forth their findings.

Certain rules have been set down which, together with the aforesaid data, can direct the clinician in prognosis and management.

The concept of chronic hepatitis is discussed and the relationship between acute hepatitis and cirrhosis of the liver is studied.

Lastly, rules have been established regarding therapy.



## ZUSAMMENFASSUNG

Man bespricht die Folgen der akuten Hepatitis. Bei der Symptombeschreibung wird darauf geachtet, ob die Leberzelle angegriffen ist oder nicht. Bei dieser Gelegenheit studiert man die verschiedenen Funktionsproben der Leber und auch die Probe-Punktion mit den Resultaten der verschiedensten Autoren.

Auf Grund der beigefügten Daten gibt man Normen an, die den Arzt in der Klinik bezüglich der Prognose und Therapie orientieren können. Der Begriff der chronischen Hepatitis wird erklärt.

Man untersuchte die Beziehungen, die bestehen zwischen akuter Hepatitis und Leberzirrhose.

Zum Schluss werden Angaben zur Therapie gemacht.

## RÉSUMÉ

On fait une revision des sequelles de l'hépatite aigue. An décrit les symptômes en cherchant s'il y a ou il n'y a pas d'affection de la cellule hépatique. Dans ce but on étudie les preuves fonctionnelles et la ponction-biopsie hépatique, avec une exposition des découvertes de divers auteurs.

On donne quelques instructions qui, avec les renseignements que l'on indique, peuvent orienter le clinicien au sujet du pronostic et de la conduite à suivre.

On discute les concepts de l'hépatite chronique. On étudie les relations entre hépatite aigue et cyrrhose hépatique. Finalement on donne des instructions au sujet de la thérapeutique.

## EFECTO DE LA RUTINA FRENTE A LAS VARIANTES HEMATICAS EN LA PRUEBA DE IRRITACION CUTANEA

## RUTINA Y LEUCOCITOS

(Cuarta Comunicación.)

P. PEÑA REGIDOR, F. CAVERO y F. SEGARRA

Sanatorio Antituberculoso de Ofra. Director: T. CERVIA. Tenerife.

En trabajos anteriores<sup>1-2</sup> decíamos al referirnos a las variaciones de los glóbulos blancos frente a la prueba de irritación cutánea (PIC), que éstos, a los pocos minutos, experimentaban un descenso, cuyas cifras más bajas quedaban registradas a los quince minutos, recuperándose lentamente, para alcanzar las cifras normales a los treinta minutos de practicar la PIC.

En el primero de estos mencionados trabajos se interpretaba este fenómeno leucopénico, con-

dicionado a la liberación en los tejidos, en la zona correspondiente, de una cantidad de sustancia H de Lewis (histamina), responsable de la vasodilatación periférica y forzada diapedesis consecutiva, por dañar la permeabilidad capilar periférica. De forma idéntica se interpretaba la leucopenia que se registra a la inyección parenteral de histamina (BARRE, WIENGERGER<sup>3</sup>, MORETTI<sup>4</sup>, SPAGNOLETTI<sup>5</sup>, MOOEN, LIEBER y KENNEDY<sup>7</sup> y nosotros<sup>8</sup>).

En otros de nuestros ensayos, llevados a cabo recientemente<sup>8</sup>, tuvimos razones más que suficientes para afirmar las conclusiones más arriba expuestas. Utilizando los antihistamínicos sintéticos, la respuesta leucopénica consecutiva a la PIC simple, quedaba interceptada, ya que sus valores no sufrían variación alguna desde el comienzo hasta el fin.

Posteriormente tuvimos conocimiento por la literatura de los interesantes trabajos de LAVOLLAY<sup>9</sup>, PARROT<sup>10</sup> y AMBROSE<sup>11</sup>, que, utilizando cualquiera de los productos incluidos entre las citrinas, flavonas y sus derivados, obtenían una franca acción de refuerzo, sobre la resistencia de los capilares, especialmente sobre la función de permeabilidad, demostrándolo con la prueba de GOTHLIN<sup>12</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con todos estos precedentes, nos hemos decidido a ensayar el comportamiento de uno de estos vitámeros P, "rutina", sobre la permeabilidad de los capilares, especialmente en lo que respecta a la diapedesis leucocitaria, máxime disponiendo de un procedimiento sencillo, como es la PIC, para desencadenar una leucopenia relativa por diapedesis condicionada al estímulo físico.

Con aquellos antecedentes y estos otros, hemos administrado a un grupo de 10 personas (enfermos del Sanatorio de Ofra, próximos al alta por curación clínica, es decir, prácticamente sanos), y durante tres días consecutivos, 60 mgr. de "rutina" (Difrutin), practicando al final la PIC.

Los consiguientes recuentos leucocitarios se han determinado, antes de la PIC, y a los cinco, quince y treinta minutos de la misma.

## PROTOCOLOS.

Recuentos leucocitarios en la PIC, previa administración de rutina.

Núm.	Nombre	Inicial	5'	15'	30'
1.....	R. P. ...	5.300	3.900	6.000	5.400
2.....	J. V. ...	9.400	10.700	11.300	12.200
3.....	V. G. ...	6.000	8.200	9.200	
4.....	L. A. ...	6.900	8.100	6.650	7.700
5.....	W. E. ...	5.000	9.200	8.600	6.500
6.....	R. S. ...	8.200	9.100	10.500	9.050
7.....	L. R. ...	7.500	8.800	7.400	7.600
8.....	J. A. ...	4.700	6.300	5.100	5.300
9.....	P. D. ...	5.800	6.500	7.000	6.800
10.....	M. R. ...	7.700	6.300	7.800	8.300