

El problema de la ictericia.

POR EL PROF. LUDWIG ASCHOFF

Para comprender el problema de la ictericia creo debemos anteponerle otra cuestión, la de si precisa considerar al hígado como a un órgano secretor o excretor. Como es bien sabido, entendemos por órgano secretor aquellas glándulas que, como el páncreas, se hallan en condiciones de sintetizar por sí mismas sus fermentos específicos, que eliminan luego como a productos utilizables. En cambio, consideramos órganos excretores a los que, como el riñón, reciben del exterior, ya casi listos, los productos que eliminan, y además estos productos no son ya nuevamente usados. Ahora bien; ¿el hígado pertenece a la primera o a la segunda clase de glándulas? Su papel decisivo en el metabolismo de las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas es bien conocido, y comprobado experimentalmente por las experiencias de Mann. En este momento, pero, nos interesa sólo la pregunta de si el hígado *sintetiza por sí mismo* sus productos de secreción específicos, tales como la colesteroína, los ácidos biliares y la bilirrubina — o sea, los principales componentes de la bilis — o bien si los obtiene ya listos de alguna otra parte, y *sólo los elimina*. En el primer caso sería un órgano de secreción, en el segundo de excreción. Como se sabe, existen hoy día dos tendencias totalmente opuestas: la escuela de Minkowski, a la que se han unido Bergmann y otros clínicos alemanes, sostiene que todas estas substancias son formadas en la célula hepática; mientras que, por el contrario, la escuela francesa, capitaneada por Widal y Chauffard, opina que son llevadas ya listas al hígado, y por él tan sólo eliminadas. Las graves alteraciones, a las que denominamos ictericia, se originan, según opinión de ambas escuelas, por el mismo mecanismo: enfermedad de las células hepáticas. Según la escuela alemana, las substancias en ellas originadas siguen un falso camino y van a parar a la sangre; según los franceses, debido a la enfermedad hepática no son eliminados y quedan en la sangre. Finalmente, frente a ambas escuelas se encuentra la opinión sustentada por Mac Nee y nosotros, así como por Mann y Magath, quienes creemos, junto con los franceses, que estas substancias se forman fuera de la célula hepática, pero que en la aparición de la ictericia — y en esto nos diferenciamos de ellos — juegan muy diversos factores, entre los cuales una excesiva producción de substancias biliares.

Ahora bien, para poder comprobar que efectivamente se forman al exterior del hígado y por él son sólo eliminadas, debo ocuparme ante todo, en el orden indicado, de estas tres substancias. Por lo que atañe a la colesteroína, creyóse en un principio, especialmente luego de las experiencias de Gardner, que toda la existente en el organismo animal provenía de la ingerida por la alimentación. Esta hipótesis ha sido destruida por las nuevas experiencias de Thannhauser por un lado, y Schoenhemer y colaboradores por otro. Este pudo demostrar que las colesteroínas vegetales, las llamadas fitosterinas, no pueden ser asimiladas por los animales herbívoros, por lo que los roedores, como el conejo y el cobayo, deben sintetizar por sí mismos toda su colesteroína. Algo distintos son los hechos en los carnívoros, que pueden tomar parte de las esterinas de las plantas, si bien deben formarse ellos mismos el resto. ¿Qué clase de substancias son las que le sirven al organismo animal para sintetizar su colesteroína? Nos es aún desconocido; sin embargo, debemos suponer que son análogas a las que precisan para los ácidos biliares y la bilirrubina. De ello se deduce, sin más, que determinadas esteatosis colesteroínicas, como p. e. la arterioesclerosis, pueden ser no una enfermedad de la nutrición, sino del metabolismo. Si consideramos que el organismo animal construye por sí mismo toda su colesteroína, o su mayor parte, aparece en seguida la segunda pregunta: ¿Dónde tiene ello lugar? Primeramente se creyó que se formaba en los

epitelios de los canales biliares o en las células del hígado; hoy día, basándonos en los actuales conocimientos fisiológicos, debemos considerar que su formación tiene lugar en todo el organismo, tomando quizás el sistema retículo-endotelial parte importantísima. En todo caso, el hígado se presta en gran manera a la acumulación de los esteres de la colessterina y otros lipoides. Sin embargo, por la extirpación del hígado según Mann y Magath, no se ha observado aumento alguno en la colessterinemia, como era de esperar; si bien es preciso tener en cuenta que la violencia perturbadora es tanta en dicho experimento, que, aun hoy día no sabemos si por la extirpación del hígado se obstaculiza la formación de colessterina o su paso a la sangre, al revés de su aumento visto por Landau luego de exirpar las suprenales.

Tampoco por lo que se refiere a los ácidos biliares, ha proporcionado la supresión experimental del hígado resultados decisivos. Hasta hoy no disponemos aun de método lo bastante preciso para poder controlar pequeñas variaciones pasajeras en el contenido de la sangre en ácidos biliares. Sin embargo, esta dificultad técnica, puede substituirse por otras observaciones; así p. e. sabemos que en la sangre del cordón umbilical y en la de los recién nacidos hállanse aumentados los ácidos biliares, sin que pueda observarse alteración alguna de las células hepáticas u obstrucción de las vías biliares. Por lo tanto, debemos considerar que en tal caso existe un exceso de formación de ácidos biliares, independiente del hígado. También el hecho de que el contenido en ácidos biliares de la sangre y la orina del hombre adulto puede oscilar independientemente de las enfermedades hepáticas y sin guardar ninguna relación con su gravedad habla en favor de su formación fuera de la célula hepática.

Mientras para ambas substancias nos debatimos en la obscuridad, sin obtener la menor demostración de su formación en el hígado, en cuanto a la bilirrubina son las cosas mucho más claras. Es sabido que, Minkowski y Naunyn lograron demostrar la no aparición de la ictericia por la intoxicación con hidrógeno arseniado, en los gansos hepatoprivos; de lo que deducían la necesidad de la formación de los colorantes biliares en el hígado. Sin hígado o — como ellos decían — sin células hepáticas, ausencia de ictericia y de formación de colorantes biliares. Estas experiencias fueron comprobadas por Mc. Nec. en Friburgo, y confirmadas totalmente; por lo tanto, Minkowski y Naunyn parecían tener absoluta razón. Sin embargo, al investigar nosotros gansos íntegros, intoxicados o no, vimos que bajo la influencia de la intoxicación, no eran las células hepáticas las que se excitaban de modo sorprendente, sino las células estrelladas de Kupffer. Cargábanse hasta estallar de hematies, de hemoglobina, y en los estados posteriores de la intoxicación mostraban intenso color de hierro y también de biliverdina. De ello debía deducirse que eran precisamente las células estrelladas de Kupffer, las que tomaban parte en la modificación de los eritrocitos alterados por la intoxicación. Lo mismo, si bien en mucha menor proporción, pudo comprobarse para las células de Kupffer del ganso sano, lo que parecía indicar que también de modo fisiológico la formación de los colorantes biliares tenía lugar en tales células. Como las aves puede decirse que carecen de bazo y de médula, todo su sistema retículo-endotelial se acumula en el hígado, extraordinariamente grande. Por lo tanto, extirpando el hígado, se extirpa también el sistema retículo-endotelial y se imposibilita la formación de los colorantes biliares, si realmente la función reside en aquél. Una demostración definitiva podría sólo ser obtenida trabajando en mamíferos, lo que únicamente fué posible luego de comunicar Mann y Magath su método genial de extirpación del hígado. Experiencias posteriores de Makino, en Friburgo, y del mismo Mann, demostraron efectivamente que los perros hepatoprivos, mantenidos con vida, gracias a las inyecciones de glucosa, por un tiempo suficiente, enfermaban de ictericia típica. Como el perro posee un gran bazo y una médula ricas en células retículo-endoteliales, era posible la formación ulterior de los colorantes biliares, a pesar de la eliminación de las células de Kupffer existentes en el hígado. Cuanto más seguros parecían estos resultados, tanto más seriamente se balanceó toda la teoría de la formación retículo-endotelial de la bilirrubina, al comunicar Thannhauser y Rosenthal, simultáneamente, que en la ictericia del perro hepatoprivo sólo un pequeño por ciento de los colorantes biliares era bilirrubina verdadera, y todo el resto un xantocroma. Pi Suñer, en 1903, había probado la capacidad fijadora específica del hígado para los productos de la desintegración de la hemoglobina extrahepática y la transformación de aquéllos en pigmentos biliares. Si bien este problema no ha sido aun resuelto, experiencias posteriores han demostrado que, en efecto, en los perros hepatoprivos, al

lado de la bilirrubina, se encuentra especialmente hematina. Sobre la calidad de los colorantes no se sabe aun nada seguro; pero, con todo, podemos creer con Hijmans van den Bergh que se trata de productos de descomposición de la hemoglobina. En todo caso, con la investigación de la hematinemia experimental, ha abierto a la experimentación clínica un camino absolutamente nuevo. Bingold pudo demostrar que la aparición de la hematina en el hombre es casi específica para determinadas enfermedades como p. e. la anemia perniciosa. Pero no es éste lugar adecuado para insistir sobre éllo; digamos sólo que, con Mann, creemos suficientemente demostrado que en el perro hepatoprivo la descomposición de la hemoglobina a bilirrubina pasa, por lo menos, por el estudio intermediario de la hematina. Con ello se hace más probable o casi segura, la génesis reticulo-endotelial de la bilirrubina.

Tomando esta teoría como a punto de partida, ocurre en seguida la pregunta de cómo aparecen las distintas formas de ictericia. Ocupémonos primeramente de la forma más común, la llamada ictericia congestiva o de reabsorción, en la que no parece darse problema alguno. Los colorantes existentes en las vías biliares son, a causa de la congestión, reabsorbidos de nuevo por la sangre. Sin embargo, recientes experiencias han mostrado que las cosas son algo más complicadas; ante todo debo decir que el colorante biliar formado en el retículo-endotelio y que llega a la sangre, muestra siempre la reacción indirecta de Hijmans van den Bergh. En cuanto este colorante es eliminado por el hígado, transformase en bilirrubina, con reacción directa. Para una más fácil comprensión he denominado a estas dos clases de colorante: Bilirrubina I (reacción indirecta) y Bilirrubina II (reacción directa). Lo que ocurre con la bilirrubina, al ser transformada por la célula hepática, no lo sabemos aun. Sin embargo el medio coloide no es el único factor decisivo, por cuanto ambos colorantes pueden coexistir en la sangre. Para mayores detalles acerca de este proceso, me limito a recomendar los nuevos trabajos de Newman y Weltmann.

Vamos a estudiar ahora como se comportan en la sangre las bilirrubinas I y II, en la ictericia congestiva. Que ligando el colédoco por su parte inferior, y originando en consecuencia un entorpecimiento de la excreción, se acumule bilirrubina I en la sangre, es bien comprensible. Tan sólo después aparece la bilirrubina II; en ello concuerdan todos los investigadores. Son sorprendentes los nuevos descubrimientos de investigadores americanos (Barron, Bumstead), quienes pudieron demostrar que a la acumulación de la bilirrubina I en la sangre, precede su aumento en la linfa del canal torácico. La aparición de la reacción de la bilirrubina I en la sangre, por ligadura del colédoco en el perro — cuyo suero, como es sabido, no presenta cuando normal reacción alguna de Bergh — tiene tan sólo lugar a las dos horas de haberse observado su presencia en la linfa del canal torácico. Al cabo de una hora y media a dos, transformase la reacción en doble, y sólo después en la directa. En la sangre las reacciones se presentan con dos horas de intervalo; por lo tanto, las modificaciones en la sangre son sólo las consecuencias de las de la linfa. ¿Cómo explicárselo? Yo creo que en el momento de ligar el colédoco por su parte inferior, originase un entorpecimiento en la secreción hepática. Pero como los capilares sanguíneos continúan almacenando la bilirrubina, preexistente en la sangre, en el espacio linfático existente entre las paredes del capilar y las células hepáticas, se hace ésta también demostrable en el canal torácico. Por lo tanto, el hígado sirve, fisiológicamente, como a importante órgano de condensación de la bilirrubina en la sangre. Pero como la linfa, conteniendo bilirrubina I, va desembocando en la sangre, su concentración en ésta va aumentando, hasta hacerse demostrable. Mientras, comienza de nuevo la excreción por las células hepáticas, rellenándose más y más el sistema capilar biliar de bilirrubina II, hasta que ésta, a consecuencia de la elevada presión y de las lesiones de las células hepáticas, pasa al espacio linfático pericelular, mezclándose allí con la bilirrubina I. De esta forma se origina primeramente una reacción linfática, y luego un esmascaramiento de la bilirrubina I por la II. Vertiendo la linfa en la sangre, en ésta van teniendo lugar, sucesivamente, las mismas modificaciones. Así se habrían aclarado las particularidades que se observan en la ictericia de reabsorción. Desgraciadamente, no me es posible en este lugar insistir sobre nuevas pruebas en el mismo sentido.

Pasemos, pues, al segundo problema de la ictericia; la llamada ictericia funcional o hemolítica. Según nuestra opinión, no se produce ésta por una reabsorción o retención a consecuencia de las lesiones en las células hepáticas, sino por una formación excesiva de bilirrubina

en la sangre, con o sin ayuda del sistema feticulo-endotelial, y precisamente en tal proporción, que la formación de colorante y su eliminación por el hígado no pueden marchar paralelas. Es bien comprensible que en tales casos, pueda demostrarse sólo la presencia de bilirrubina I en la sangre. El ejemplo clásico es la ictericia hemolítica familiar. Como los riñones, en el hombre, son incapaces de eliminar bilirrubina I, en todas los casos de ictericia familiar la orina se hallará libre de bilirrubina, y efectivamente es así. Sólo en las llamadas crisis, cuya último origen puede buscarse en los espasmos de las vías biliares y en la congestión biliar, puede pasar bilirrubina II a la sangre y, en consecuencia, eliminarse por los riñones. Como es sabido, atribúyese esta ictericia a una modificada resistencia de los glóbulos rojos, y, por lo tanto, a una elevada actividad del sistema reticulo-endotelial, especialmente en el bazo. Por lo tanto, lógranse mejoras pasajeras por extirpación del bazo, según Eppinger.

Un ejemplo tan claro como el de la ictericia hemolítica familiar, es el de la ictericia de los recién nacidos. También en ella, en los casos no complicados, puede observarse sólo bilirrubina I en la sangre; y falta también toda huella de colorante biliar en la orina, como puede comprobar personalmente. ¿A qué obedece, pues, esta ictericia hemolítica de los recién nacidos? Se ha podido comprobar que en la sangre umbilical existe ya bilirrubina I en aumentada proporción. Por lo tanto, la bilirrubinemia empieza ya durante el alumbramiento, para convertirse a los 1 o 2 días en ictericia visible. Otra demostración de esta aparición precoz de la bilirrubina, la tenemos en el hecho sorprendente, observado por Hummel y nosotros, de la existencia regular de bilirrubina, en el líquido del pericardio de los recién nacidos muertos durante el alumbramiento. La bilirrubina se encuentra en ellos, frecuentemente, en forma de cristales, envueltos por fagocitos. Por otro lado, pudo demostrar Schultz que con el alumbramiento, comienza una fijación general de hierro por el sistema reticulo-endotelial. Fetos que no llegaron a nacer, no mostraban tal acumulación. Ello hace aún más probable que el comienzo del alumbramiento representa el principio de la repentina e intensa descomposición de los eritrocitos. Es bien sabido que la descomposición de la hemoglobina se acompaña simultáneamente de una intensa formación de ácido úrico, en favor de lo cual nos habla la formación de cálculos de ácido úrico y de bilirrubina en los riñones. En contraposición con la gota, trátase aquí de una acumulación de urato amónico. ¿Por qué motivo el urato amónico se elimina por el riñón, mientras la bilirrubina I sólo se almacena, pero no se elimina? Hoy es todavía incomprensible. Me limito, por tanto, a referirme de nuevo a los trabajos de Hummel y míos.

No he de pasar en silencio que, según experiencias de Maugeri, la ictericia que acompaña a la neumonía, debe contarse también en el grupo de las ictericias hiperfuncionales, si bien no interpretándola como se había hecho generalmente hasta ahora; como la consecuencia de una intensa hemólisis debida a la sepsis neumocócica por la que se origine una mayor formación de bilirrubina en el sistema reticulo-endotelial, sino en el de que los mismos pulmones son lugar de formación de la bilirrubina aumentada. Eppinger ya pensó en tal posibilidad, pero su demostración fué debida tan sólo a las experiencias de Maugeri. Introduciendo soluciones de hemoglobina en las vías respiratorias, pudo obtener una característica elevación del contenido de la sangre en bilirrubina. Es verdad que tal elevación apareció tan sólo luego de repetidas introducciones. Como a origen, y en concordanza con anteriores experiencias de Briçcoe, pudo demostrarse una acelerada hemólisis de los eritrocitos aportados, en el interior de los alveolos pulmonares, y una descomposición de la hemoglobina por los epitelios alveolares. Por lo tanto, no se trata de una ictericia hiperfuncional reticulo-endotelial, sino alveolar-epitelial, una forma hasta ahora desconocida. O sea que en la neumonía, una parte de la ictericia, por lo menos, se origina por la descomposición de los glóbulos rojos que entraron en los alveolos, durante la hepatización. De un modo análogo nos explicaremos la ictericia en el síncope cardíaco y la congestión pulmonar.

Ocupémosnos, finalmente, de la última forma de ictericia, la llamada ictericia por retención que, en su forma pura, encontramos tan sólo luego de la extirpación del hígado, en el perro, por hallarse entonces el órgano de alimentación alejado "in toto". En otros casos, en que las células hepáticas se hallan tan dañadas, por cualquier veneno, que ya no puedan eliminar los colorantes biliares, deberá pensarse siempre, a pesar de ello, en la posibilidad de la existencia simultánea de una ictericia hiperfuncional debida a lesiones de los glóbulos rojos o de una ictericia de reabsor-

ción por taponamiento de la bilis eliminada, conteniendo proteínas. Sin embargo, yo creo que la mayoría de las formas de las denominadas ictericias sépticas o tóxicas, son mezclas, lo que nos explica también que no aparezca la ictericia por la toluidendiamina si se extirpó previamente el hígado, o que desaparezca después de tal extirpación, como han demostrado Rosenthal y colaboradores. Si bien se origina una bilirrubinemia, como consecuencia de la alteración tóxica de los glóbulos rojos, no aparece el segundo componente de la ictericia, o sea la bilirrubina II, en la sangre, como ocurre por taponamiento de los capilares biliares por la densa bilis eliminada. Si el perro posee aún su hígado, por reabsorción de la bilirrubina II, puede aumentar la bilirrubinemia hasta constituir una ictericia. En este lugar, no puedo entrar en más detalles acerca de los muy complicados problemas de la ictericia tóxica. Desgraciadamente no poseemos substancia química alguna que origine con seguridad la ictericia hemolítica, sin dañar simultáneamente las células hepáticas o taponer el sistema capilar biliar. Por ello es tanto más satisfactorio que se haya logrado últimamente obtener cultivos puros de células hepáticas sin mezclas de células de Kupffer. Si es así realmente, podrá decidirse con seguridad si en tales cultivos puros se forman o no colorantes biliares, y sólo entonces se hará evidente su formación reticulo-endotelial.

Pero incluso entonces quedarán aún por resolver en la fisiología del hígado, como órgano de excreción, los más diversos problemas; entre ellos el lugar y modo de formación de la coles-terina y de los ácidos biliares y, finalmente, la transformación de la bilirrubina I en bilirrubina II por la célula hepática.

BIBLIOGRAFIA

- ASCHOFF.—“Sobre alteraciones de la formación y eliminación de las substancias biliares (discolia) y en el especial de los colorantes biliares (ictericia). Acta pat. Escandinávica. 5, 1928.
- ASCHOFF y HUMMEL.—“Aportación al problema de la ictericia de los recién-nacidos”. — Virch. Archiv. 285, 1930.
- BINGOLD.—“Modificación, destrucción y protección de los colorantes sanguíneos”. — Folia Haem. 42, 1930.
- BARRAU y BUMSTEAD.—“La patogenia de la ictericia por destrucción precoz”. Journ. of exp. Med. 48, 1928.
- MAKINO. — “Aportación al problema de la formación de colorantes no hepatocefular). Ziegl. Beitr. 72, 1924.
- MANN.—“La formación extrahepática de bilirrubina”. Erg. d. Physiol. 24, 1925.
- MC. NEE.—“Existe una verdadera ictericia hematogena? Med. Klinik 28, 1913.
- NEWMAN.—British Journal of exp. Pathol. 9, 1928.
- PI SUÑER.—“Función fijadora del hígado sobre los productos del desdoblamiento de la hemoglobina”. Jour. de Phys. et de Path. gen. 1052-1903.
- ROSENTHAL, LICHT y MELCHIOR.—“Nuevas experiencias en mamíferos hepatoprivos”. Arch. f. exp. Pathol. 115, 1926.
- SCHOUHEIMER, y BEHRING y HUMMEL.—“Sobre la especificidad de la reabsorción de estearinas”. Hoppe-Seylers Zeitsch. 192, 1930.
- SCHULTZ, WILLY.—“Sobre la patogenia de la ictericia del recién nacido”. Ztsshr. f. geb. u. gyn. 44, 1929.
- THANNHAUSER.—“Tratado del Metabolismo”. (Traducción española de la Ed. Labor. Barcelona, 1932).
- WELTMANN. — “Sobre patología hepática” Wien. Klin. Woch. 43, 1930.

Nuestras investigaciones de 1903 nos demostraron que la función del hígado, en lo que se refiere a la producción de pigmentos biliares, puede descomponerse en dos momentos: un primer tiempo de fijación de los productos de desintegración hemoglóbica y otro inmediato de transformación de los mismos productos en pigmentos biliares. El hígado retiene los derivados de la hemoglobina, cualquiera que sea el lugar donde nazcan: hoy decimos distintas localizaciones del sistema retículo-endotelial, y también otras partes. En lo normal los elementos destructo-

res de la hemoglobina vieja son las células hemoclasticas del bazo y las células de Kupffer del hígado. Los productos son fijados por la célula hepática y transformados en bilirrubina.

La elaboración extrahepática a que sea sometida la hemoiglobina puede llevarla hasta muy cerca de la bilirrubina auténtica (bilirrubina directa, II, de Hijmans van den Bergh), esto es, hasta la bilirrubina indirecta, I. Las ictericias pueden resultar de la acumulación de una u otra bilirrubina (ictericias hepatógenas o hematógenas), o de ambas a la vez. (hemohepatógenas, dicho esquemáticamente.)

Nosotros probamos que inyectando hematoporfirina a perros sanos, ésta no aparece en la orina; en cambio, habiendo provocado la degeneración de la célula hepática por la intoxicación fosfórica, aparece la hematoporfirinuria después de la inyección de hematoporfirina, sin que en uno y otro caso, existan diferencias de la permeabilidad renal que expliquen estos hechos. Por otra parte, el tejido hepático fija y transforma *in vitro* la hematoporfirina. Hay que considerar que el hígado retiene activamente las sustancias que podríamos llamar prebilirrubínicas en general; sustancias cuyo estudio aparece hoy del mayor interés con el objeto de lograr su exacta identificación química. Sin duda ninguna la hematoporfirina es una de las más importantes, y con seguridad muy próxima a la bilirrubina I.—A. PI SUÑER.