

Valor de la reacción de Hymans Van den Bergh como
prueba funcional hepática

Durante el curso de Clínica Médica del año escolar 1931 - 1932, ha tocado a cada alumno presentar un trabajo que sea demostración de las labores realizadas en los meses de enseñanza; en esta tarea llevada a término, resaltaré, sin duda, nuestra buena voluntad, puesta de manifiesto cuando el Maestro se preocupa de dirigir a sus discípulos y cuando contribuye de una manera infatigable y decidida en el trabajo de quienes estamos aprendiendo.

El Hígado, una de las glándulas que desempeña mayor número de funciones en el organismo, puede ser considerado bajo el punto de vista biliar y sanguíneo; desde este segundo aspecto su papel es mucho más importante a causa de la elevada significación funcional de sus secreciones internas y cuyo fin no es otro que el sostenimiento de la fijeza de la composición del medio sanguíneo.

Funciones del hígado. Primera. Obra sobre el número de hematíes, es decir, tiene una función hematopoyética y hematolítica.

Segunda. Fija el hierro que forma parte esencial de la sangre.

Tercera. Sus células almacenan un hidrato de carbono y a base de él fabrica el azúcar de la sangre; función gluco- génica.

Cuarta. Ayuda a mantener la glucemia.

Quinta. Forma grasa; función adípogénica.

Sexta. Es órgano destructor de grasa y de ácidos grasos;* función lípolítica.

Séptima. Fija materias albuminóideas e interviene en el metabolismo de los nitrogenados.

Octava. Forma la sustancia fibrínógena, como también la sustancia anticoagulante (antítrombina); función fibrínogénica y función anticoagulante.

Novena. Es el laboratorio de una serie de reacciones de las que se originan, a expensas de los nitrogenados tóxicos, proveniente de la descomposición de los proteicos, otros cuerpos nitrogenados inofensivos; función ureopoyética y urí-copoyética.

Décima. Relacionándose con la función anterior, se encuentra la función antitóxica, que comprende la formación de sulfoconjugados como el fenil sulfato de potasio (C₆H₅OS 020K) e indoxil-sulfatos y glícuronatos y la retención de tóxicos y venenos.

Undécima. Excreta pigmento biliar, colesterol, sales biliares, sustancias tintóreas (verdadera función de fijación); excreta también la bilírrubina.

Con razón el cubano Ramírez Meléndez dice: «Medir la función de un órgano es darse idea de su tejido noble, de su estado; pero, y esto es lo más descorazonador para el laboratorio y el clínico, el hígado como glándula tan importante ha sido sabiamente dotada de una reserva notable, la naturaleza como si supiese la carga que ponía en este órgano, le dotó de un *surplus*, lo mismo que a otras glándulas nobles como el riñón, lo cual representa una seria limitación a cualquier exploración que en ellos quiera hacerse».

Parece necesario que deban inutilizarse las siete octavas partes de la masa funcional hepática, según Flemmíng, para que aparezca alterada la función hepática. Además, sabemos por las modernas enseñanzas, que la célula hepática está regenerándose constantemente, todo lo cual nos impide obtener datos de cuando comienza la alteración, cuando ellos serían más necesarios.

Es por esto también que existen algunas pruebas que van a indicarnos de una manera más o menos precisa acerca de cómo se hallan dichas funciones.

Mí trabajo se refiere tan sólo a una de esas pruebas, a la que va a averiguar el metabolismo de la bilis, estudiando el cual, Hymans van den Bergh tuvo base para crear su método.

Para comprender el fundamento de la prueba citada, creo necesario exponer algunas ideas acerca del origen de la bilírrubina.

METABOLISMO PIGMENTARIO

Es conocido que el líquido hemático se está destruyendo incesantemente y que en respuesta a este proceso de hemocateresis, también existe un incesante proceso de reforma, la hemopoyesis: unos corpúsculos que perdieron su núcleo y encargados de la función respiratoria no pueden tener asegurada sino una existencia limitada.

No quiero detenerme acerca de las discusiones al tratar de medir la cuantía de regeneración sanguínea diaria: los datos en que se fundan parecen ser muy discutibles. Whippel cree que es un tres por ciento lo que se renueva.

La fagocitosis de los eritrocitos se ve normalmente en el bazo, gracias a las células macrófagas o necrófagas que tienen la propiedad de atrapar a las células sanguíneas deterioradas; estas células, normalmente, se hallan en los órganos hematopoyéticos, pero se encuentran también en otros sitios del organismo, como el tejido o sistema retículo-endotelial. Los hematíes que han sufrido una acción mecánica o que han sufrido la influencia de una causa patológica, de una noxa, terminarían por acantonarse en el bazo y ser presa de los fagocitos. En el bazo parece que no tiene lugar sino el proceso preparatorio de la destrucción de los glóbulos rojos y la liberación del material con el cual la célula hepática debe formar la materia colorante biliar; efectivamente, la experimentación en animales esplenectomizados ha probado la disminución considerable de la cantidad de pigmentos biliares.

La fagocitosis en el bazo, según Eppínger, sería un proceso debido a la extravasación fisiológica, es decir, a la liberación de los hematíes en la pulpa esplénica. El bazo está constituido por una unidad anatómico-funcional semejante al tubo urínífero en el riñón: por una parte, el corpúsculo de Malpíghio y de otra por la pulpa esplénica y los senos venosos. A partir de los septos conectivos, por los cuales transcurren las ramificaciones arteriales, derivan las arteríolas finales, que atraviesan por su eje al corpúsculo de Malpíghio, el cual es un acumulo de células linfoideas, semejante al folículo linfático de los ganglios. A su paso por este corpúsculo, la arteríola emite algunas colaterales capilares que al llegar a la periferia pierden su pared y vierten su contenido, direc-

tamente en el pantano de la pulpa esplénica. A su vez, la arteria, salida del corpúsculo, se divide en varias ramas, las cuales se revisten de una vaina celular, constituyendo las llamadas arterias enfundadas y terminan por anastomozarse por un capilar dilatado y fenestrado que se llama seno venoso, el cual se continúa con la vénula eferente, o bien terminan en una dilatación ampulosa de paredes fenestradas que vierte así mismo la sangre en la pulpa esplénica.

Perdidos los eritrocitos en la pulpa esplénica, serían pasto de los fagocitos. Normalmente, aquellos procesos que aumentan la extravasación fisiológica se acompañarían de aumento de la hemocateresis; las sustancias provenientes de esta hemocateresis seguramente son conducidas al hígado por las venas esplénica y porta. Esto constituye un notable ejemplo de asociación funcional entre las dos glándulas.

ANABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

Antes de hacer el estudio del catabolismo de la hemoglobina liberada en la hemocateresis normal o anormal, veamos el anabolismo de la hemoglobina.

La hemoglobina es un cromoproteído compuesto de una parte albuminosa llamada globina y de una especie de anión llamado grupo prostético, que es el hemocromógeno, cuyo nombre indica su función. El hemocromógeno, a su vez, se compone del resto de una globina (globina alterada) y de un complejo pírrólico (porfirina) con un átomo de hierro. Esta porfirina con hierro es lo que Anson y Mursky han denominado Hem.

Hay varias clases de hemes según la porfirina que los engendra. Los hemes con los compuestos nitrogenados y por tanto con las proteínas, engendran combinaciones que tienen el nombre genérico de hemocromógenos.

Es por esto que los diferentes hemocromógenos se diferencian designándolos con un prefijo; el de la hemoglobina se llama globín-hemocromógeno.

Hay varias clases de porfirinas y se comprende, por tanto, que no todas han de ser igualmente aptas para la producción del hemocromógeno.

La profirida se compone fundamentalmente de cuatro núcleos pírólicos enlazadas mutuamente como broches.

Sí la hemoglobina reconoce como su base los grupos pírólicos, es justo pensar que no se pueda producir hemoglobina sino previo el catabolismo de grupos proteínicos que contengan dicho grupo funcional.

Parte de la hemoglobina liberada en la hemocateresis es transformada en bÍlrrubÍna, probablemente sólo las dos terceras partes; el resto es posible que se emplee en reconstruir nuevas moléculas hemoglobÍnicas o en transformarlo en otros derivados que se escapan a la investigación. Fundándonos en las experiencias de WhÍppel, es posible también que la bÍ- lírrubÍna se forme a expensas del hem que aún no haya servido para la formación de eritrocitos, como también parece que en casos de ictericia hemolítica y de anemia perniciosa, la bÍlrrubÍna se forma en exceso no sólo a expensas de la hemoglobina liberada en la hemocateresis, sino directamente por un verdadero trastorno del metabolismo pigmentario.

Se calcula en veinte miligramos por kilogramo de peso, en cada día, la cantidad de bÍlrrubÍna formada, de los cuales apenas serían excretados seis o siete miligramos.

FORMACION DE LOS ACIDOS Y PIGMENTOS BILIARES

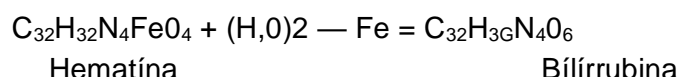
Formación de los ácidos biliares

Los ácidos gluco-cólico y tauro-cólico, son compuestos nitrogenados, de los que el segundo contiene azufre; en la bilis se encuentran sus sales sódicas. Ambos ácidos tienen un núcleo común, el ácido cólico y la gluco-cola para el primero y la taurina para el segundo. Los ácidos y álcalis en caliente desdoblan los ácidos biliares en dichos cuerpos fijando agua.

Parece que el ácido colálico es una forma de eliminación de la colessterina. La gluco-cola y la taurina son productos de descomposición de los albumínoídes; la taurina deriva de la cístina, grupo sulfurado de éstos. Se cree que estos principios se reúnen por la acción sintética de la célula hepática, formando así los ácidos biliares.

Formación de los pigmentos biliares

La bilírrubína, que es el principal pigmento, procede de la descomposición de la hemoglobina, la cual se desdobla en primer término en una globína y en hematína (materia nitrogenada íerruginosa); la hematína pierde hierro y fija agua transformándose en bilírrubína.



¿Dónde tiene lugar la producción de bilírrubína? Está hoy admitido que la bilírrubína es elaborada en el *sistema retículo endotelial de Aschoffa* base de la hemoglobina, libertada en la hemocateresis; lo comprueba el experimento de Mann y Magath (anastosis de la vena cava inferior a la vena porta) al contrario de la fístula de Eck normal, con lo cual van separando paulatinamente el hígado; los animales, al cabo de dos o tres meses, presentan un estado icterico. El pigmento fué de formación extra hepática.

2°. El aumento de la bilírrubína en la sangre cada vez que hay exagerada destrucción de hematíes; y

3°. La formación de bilírrubína en las sufusiones sanguíneas.

Esto prueba que hay algo fuera del hígado que puede producir bilírrubína y ese algo tiene que ser lo que haya de común entre el hígado y los demás órganos: este es el tejido conectivo y mejor dicho el sistema retículo endotelial.

Es interesante recordar que desde el siglo pasado se ha demostrado, gracias a los experimentos de Lówit, que en los animales normales y en otros sometidos a influencias hemo- líticas, se notaba que las *células estrelladas de Kupffer* del hígado y otras células análogas de distintos órganos, presentaban cantidades ostensibles de bilírrubína; esta observación y el hecho de que en ciertas enfermedades caracterizadas por degeneración de la célula epitelial-hepática, había una bilí- rrubínemia acentuada, ha hecho comprender que las células epiteliales hepáticas no pueden ser las formadoras de la bilírrubína, ya que al enfermar, la función no aumentaría. Es por esto que en la actualidad se admite que la formación de la

bilirrubina se hace a expensas de las células retículo - endoteliales y que la célula hepática no sería más que un trasegador, desde el capilar sanguíneo del lobulillo hepático al capilar biliar.

Una magnífica idea de la disposición de todos los elementos celulares del lobulillo hepático nos da el esquema de Eppínger.

Formada la bilirrubina, es excretada por el hígado en estado normal; pero supongamos que se altere uno de los elementos, ya sea por obstrucción mecánica del conducto biliar, ya sea por el fracaso en la función trasegadora de la célula hepática o por el hiperfuncionamiento del sistema retículo-endotelial, resultará entonces que se establece un estado icterico; fundándonos en estos conceptos reconocemos hoy tres clases de ictericias, a saber: Primero, canaliculares o mecánicas; segundo, hepáticas o parenquimatosas, y tercero, retículo-endoteliales o hemolíticas, respectivamente. En todos estos casos podemos hacer la investigación de la bilirrubina en la sangre.

Investigación de la bilirrubina. Se puede efectuar en la sangre, orina o jugo duodenal. En la sangre se investiga la bilirrubina, gracias a la prueba de Hymans van den Bergh.

La bilirrubina parece que se halla en la sangre combinada a una molécula proteínica, de la que se separa o desliga al atravesar la célula hepática. Esta alteración cambia sus propiedades, de manera que la hace comportarse de modo distinto puesta en contacto al diazo reactivo de Ehrlich. La sanguínea combinada no reacciona con el diazo reactivo para formar azo bilirrubina, a menos que se precipite por el alcohol absoluto la proteína a ella ligada. Por el contrario, la bilirrubina libre da lugar a la aparición del color rosa de la azo bilirrubina siguiente a la adición del reactivo.

Esto dió base a Van den Bergh para crear dos métodos: uno en que la sangre es tratada por el alcohol a 96°, para desligar la bilirrubina de la molécula proteínica y subsiguientemente por el diazo reactivo, por lo cual se llama *prueba indirecta*. Otro en el que el suero sanguíneo es puesto directamente frente al diazo reactivo, denominándose por ello *prueba directa*.

La teoría antes expuesta me parece interesante para poder comprender la razón de ser de la prueba en las diferentes clases de ictericias y porqué en la ictericia mecánica solo

es positiva la prueba directa, porqué en la ictericia hemolítica es positiva tan solo la prueba indirecta y porqué en la ictericia parenquimatosa son positivas ambas pruebas.

Según Van den Bergh la reacción directa sería propia de la biliarubina trasegada por la célula hepática, mientras que el pigmento que pasa directamente al círculo sanguíneo daría la reacción indirecta, es decir que sólo la daría previa adición del alcohol por el hecho de hallarse unida a la molécula proteínica, la cual desaparecería al tamizarse a través de la célula hepática; esta misma disociación se conseguiría mediante el alcohol para obtener la reacción indirecta.

En estado normal, la cantidad de pigmento que existe en la sangre es tan pequeña, que no reacciona con el díazo reactivo de Ehrlich; por lo mismo, en el suero normal ambas pruebas serán negativas.

PRUEBA DE HYMANS BAN DEN BERGH

Voy a describir la prueba tal como la expuso su autor en 1918, puesto que desde entonces se han establecido modificaciones, entre las cuales cito la de Lephene, a la prueba directa y la de Tahnhauser y Anderson a la prueba indirecta.

Prueba, cualitativa.

a) Reactivos.

Solución I

Acido sulfanílico 1 gramo
Acido clorhídrico 15 c. c.
Agua destilada..... 1.000 c. c.

Solución II

Nitrito sódico 0 gr. 50
Agua destilada 100 c. c.

Para el uso, preparar el díazo reactivo de la siguiente manera:

Solución 1 10 c. c.
Solución II 0, c. c. 2

Alcohol de 96°.

b) Técnica.

1º. Reacción directa:

Poner en un tubo pequeño de hemolisis: suero sanguíneo 0 c. c. 5 y añadir 0 c. c. 5 de díazo reactivo. En caso de reacción *positiva, rápida*, se presenta inmediatamente coloración roja más o menos intensa; si la reacción es retardada, el color rojo aparece después de un tiempo más o menos largo.

2º. Reacción indirecta.

Poner un centímetro cúbico de suero sanguíneo, añadir 2 c. c. de alcohol de 96°, se separa el precipitado de albúmina por centrifugación, se toma con la pipeta un c. c. de líquido que sobrenada y se añade 0 c. c. 25 de díazo reactivo. Se presenta inmediatamente coloración roja si el resultado es positivo.

CASUÍSTICA

Con estos fundamentos he verificado las siguientes observaciones:

1º. La prueba de Hymans Van den Bergh en pacientes que se hallaban en pleno cólico hepático;

Sala «La Virgen» lecho N°. 32. Enferma R. C. Pruebas directa e indirecta fuertemente positivas.

Sala «La Virgen» lecho N°. 33, Enferma R. C. Pruebas directa e indirecta fuertemente positivas.

2º. Tengo una observación realizada en una enferma diagnosticada cáncer del hígado y en la cual, fundándose en el resultado positivo de ambas pruebas, el Sr. Profesor de Clínica sentó el diagnóstico de ictericia parenquimatosa y obstrucción parcial de las vías biliares por cálculos, siendo confirmado su diagnóstico gracias a un tratamiento especial.

Sala «La Virgen» lecho N°. 27. Enferma M. R. Pruebas directa e indirecta fuertemente positivas.

3°. Las siguientes observaciones he verificado en pacientes diagnosticados de litiasis biliar, fuera de sus estados agudos:

Sala «La Virgen» lecho N°. 31. Enferma P. M. Prueba directa negativa, indirecta ligeramente positiva.

Sala «La Virgen» lecho N°. 1. Enferma M. E. P. Prueba directa negativa, indirecta ligeramente positiva.

Sala «La Virgen» lecho N°. 25. Enferma R. F. Prueba directa negativa, indirecta débilmente positiva.

Sala «La Virgen» lecho N°. 46. Enferma V. C. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «La Virgen» lecho N°. 16. Enferma O. N. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «Santa Inés», lecho N°. 5. Enferma A. M. P. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

4°. Las observaciones que siguen las he realizado en pacientes palúdicos, plenamente comprobados por el examen hematológico:

Sala «San Vicente» lecho N°. 12. Enfermo M. B. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 26. Enfermo J. E. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 29. Enfermo M. E. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 36. Enfermo J. A. M. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 27. Enfermo L. C. Pruebas positivas.

Sala «Ordóñez» lecho N°. 10. Enfermo L. M. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 10. Enfermo J. N. F. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 14. Enfermo J. G. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 15. Enfermo G. C. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 24. Enfermo M. L. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 5. Enfermo F. P. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 20. Enfermo E. B. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 9. Enfermo J. R. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 16. Enfermo J. R. L. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

Sala «San Vicente» lecho N°. 45. Enfermo J. D. Prueba directa negativa, indirecta positiva.

En todos estos casos he obtenido en la prueba indirecta, coloraciones débiles, que pueden considerarse como un grado bastante inferior al que se obtiene en la prueba descrita por el autor; sin embargo, he creído apuntar estas observaciones, porque creo que la intensidad de la coloración no depende sino del grado de destrucción hemolítica.

5°. Los siguientes observaciones se refieren a enfermos diagnosticados de hepatitis, sea de origen alcohólico o de origen parasitario, en los cuales ambas pruebas han sido negativas:

Sala «San Vicente» lecho N°. 10. Enfermo V. Ch. Pruebas negativas.

Sala «La Virgen» lecho N°. 3. Enferma S. R. Pruebas negativas.

Sala «La Virgen» lecho N°. 53. Enferma M. F. Pruebas negativas.

Sala «La Virgen» lecho N°. 4. Enferma J. S. Pruebas negativas.

Sala «San Vicente» lecho N°. 19. Enfermo J. G. Pruebas negativas.

6°. Apunto dos observaciones en enfermos con absceso hepático probablemente de origen amebiano, en los cuales las pruebas fueron negativas.

Sala «Ordoñez» lecho N°. 8. Enfermo A. V. Pruebas negativas.

Sala «San Luís» lecho N°. 7. Enfermo P. E. Pruebas negativas.

CONCLUSIONES

Por el estudio someramente esbozado, puedo apuntar las siguientes conclusiones a las que he llegado:

1ª. La reacción Hymans Van den Bergh constituye una prueba de valor para llegar a conocer como se comporta el hígado en su función biliar.

2ª. Nos permite apreciar de modo más o menos seguro el estado de sus diversos elementos celulares, en cuanto se relaciona con el metabolismo de la bilis.

3ª. Alterada la función biliar, puede servirnos de guía y de índice de evolución, sea favorable o desfavorable, de un estado relacionado con este metabolismo.

4ª. Nos permite diferenciar las diversas clases de ícteros, lo cual constituye una indicación precisa sobre la cual puede fundarse un tratamiento eficaz.

5ª. La prueba de Hymans Van den Bergh nos revela que el paludismo es una de las enfermedades que se relacionan íntimamente con los órganos hematopoyéticos, lo mismo que con los procesos de hemocateresis, a consecuencia de lo cual el hígado está directamente afectado.

6ª. Aún cuando no tengo un número de casos bastante suficiente para sentar una conclusión definitiva, sin embargo, creo que se puede sospechar que en algunos casos, es la insuficiencia de la célula hepática la que comanda los procesos de precipitación y condensación de los elementos constituyentes de la bilis y que determina la aparición de la litiasis biliar; y

7ª. Es posible que en los casos de abscesos del hígado no haya una verdadera insuficiencia de la célula hepática, pues así me demuestran las dos observaciones que he apuntado. Para sentar una conclusión definitiva, es necesario la observación sistemática en este sentido.