

EL CONCEPTO MODERNO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Por el Doctor *Roberto Rueda Williamson*.

Es evidente y notoria la vaguedad con que los diferentes autores se refieren a la entidad patológica que ha sido denominada insuficiencia hepática; y es curioso observar cómo, en muchos casos, se refieren con este término a trastornos francamente antagónicos y asimismo cómo en la descripción de los síntomas no hay una concordancia similar a la que se observa en el estudio de otras enfermedades.

Y es en realidad en cierta forma explicable la imprecisión en el estudio de este problema debido al amplio margen de seguridad de que goza el hígado por su maravillosa capacidad de regeneración y su gran poder de compensación, según el cual se puede eliminar anatómica o funcionalmente el 75% del hígado sin que se aprecien signos que indiquen un funcionamiento deficiente del órgano, lo que muestra que hay una marcada disociación entre su estado anatómico y su eficiencia funcional; y en gran parte también, a la gran divergencia que existe entre los puntos de vista desde los cuales se ha querido apreciar la insuficiencia hepática, pues, mientras unos autores emplean este término cuando hay destrucciones extensas de los hepatocitos como en la atrofia amarilla aguda, en que evidentemente hay una insuficiencia hepática, otros se refieren con él a una serie de fenómenos alérgicos, como urticaria, porque en muchos casos se acompañan de vómitos biliosos; o a trastornos dispépticos asociados más bien a lesiones de las vías biliares que a lesiones hepáticas puras o a los casos en que hay una ictericia por obstrucción o una alteración circulatoria hepática; y, aún, hay quienes hablan de insuficiencia hepática cuando hay hiperfunción del órgano, equivocando ostensiblemente el término de disfunción con el de insuficiencia.

Pero el atraso en estas cuestiones es más aparente que real. Sucede que nos limitamos con frecuencia al estudio de unos pocos autores, generalmente de la misma escuela, y reducimos un tanto así la extensión de los conocimientos. Pero al tratar de reunir las ideas de los autores de muy diversas escuelas y países, como he

tratado de hacerlo en el trabajo que presento como tesis de grado, que constituye una especie de "mise au point" en materia de hígado con referencia especial a la insuficiencia hepática, observamos que se aclaran muchos puntos que parecían muy confusos.

De tal manera que, como base para un mejor estudio del concepto de insuficiencia hepática, he hecho primero una revisión del estado actual de los conocimientos sobre anatomía, fisiología y fisiopatología hepáticas, de acuerdo con la literatura médica más reciente.

Daré en forma panorámica y concisa una idea de lo más importante en este sentido:

Se ha comprobado que en las venas suprahepáticas existen prominencias musculares que actúan en la misma forma que el esfínter suprahepático del perro, y, asimismo, que a la salida de los sinusoides, cerca de la vena centrolobulillar, hay también un esfínter muscular. Estos mecanismos hacen naturalmente del hígado un importante depósito sanguíneo y un eficaz regulador de la circulación general.

Se considera hoy día al hígado constituido por multitud de unidades funcionales independientes o hígados en miniatura que verifican por sí solos íntegramente todo el complejo trabajo del hígado y que han sido denominados "hepatones". Anatómica y funcionalmente han sido divididos en cuatro elementos diferentes, siendo esta división la base de una mejor comprensión de cualquier estado fisiológico o patológico relacionado con el hígado; estos elementos son: la célula epitelial o parenquima hepático constituido por los hepatocitos que se agrupan en trabéculas dispuestas en forma radial en el lobulillo; el sistema excretor biliar que comprende los capilares biliares intralobulillares sin paredes propias, la ampolla o pieza intermediaria y las vías biliares excretoras extralobulillares con individualización anatómica; el aparato circulatorio intrahepático constituido esencialmente por los sinusoides que rodean las trabéculas por todos lados y comunican los vasos perilobulillares con la vena centrolobulillar; y, finalmente, el sistema retículo-endotelial intrahepático constituido por las células de Kupffer incrustadas en las paredes de los sinusoides.

En materia de fisiología se considera que el hígado tiene como funciones: la transformación metabólica de compuestos químicos; la producción de la bilis; el almacenamiento y depósito de sustancias (las vitaminas especialmente); la desintoxicación, cuyo mecanismo a veces está desviado y es perjudicial; la regularización del volumen sanguíneo por su acción como depósito de sangre; la coagulación y formación de la sangre; el metabolismo de los minera-

les (el hierro especialmente) y la regulación del equilibrio ácido-básico.

Respecto de la circulación sanguínea es bueno anotar que se han fijado las causas de la presión y la circulación sanguíneas en el territorio de la vena porta. Se considera que los factores que sostienen y determinan la presión sanguínea en la zona porta son: la acción cardíaca directa por las anastomosis arterio-venosas entre las arterias mesentéricas y la vena porta; la presión de la zona capilar intestinal, por equilibrio entre las presiones de filtración intracapilar y osmótica de las proteínas del plasma; la presión del lago venoso esplénico; la presión de la zona vascular intra-hepática debida a dos factores: al mecanismo de esfínter suprahepático y a la arteria hepática; la presión intraabdominal; la presión de las proteínas del plasma; y el tonus venoso.

Las causas de la circulación sanguínea en el territorio porta son: el desnivel de las presiones; la influencia respiratoria; la motilidad intestinal y las contracciones esplénicas; a las cuales se puede agregar la acción presumible de los músculos de la vena porta.

Pero lo más interesante en fisiología hepática es la enorme preponderancia que se da hoy día a las funciones metabólicas sobre cualquier otra de las funciones del hígado y especialmente sobre la función biliar que se ha venido considerando con una trascendencia que está lejos de tener:

La función glicogénica del hígado llamada por Claude Bernard "secreción interna", más que por la transformación de los hidrocarburos en glicógeno y su almacenamiento en esta forma para ser luego vertido en la sangre en forma de glucosa, de acuerdo con el mecanismo automático que regula el nivel de azúcar sanguíneo, está representada por la capacidad hepática de formar azúcar y suministrarla a la sangre aunque no haya provisión alimenticia de hidratos de carbono, es decir, por la gluconeogenesis.

El hígado almacena, así mismo proteínas de reservas que luego emplea si hay suministro insuficiente en la alimentación, y tiene, asimismo, un importante papel en la formación de las proteínas del plasma sanguíneo, especialmente de la protrombina cuyo nivel baja si hay lesión hepática.

De los aminoácidos que recibe por la vía porta, deja pasar a los tejidos una pequeña cantidad y toma la mayor parte para verificar su desaminización y realizar la síntesis de la úrea; pero los aminoácidos que no han sido tomados son desaminados y convertidos en glucosa en el hígado y usada como combustible la parte no aminada, habiéndose observado que después de una alimentación protéica, el consumo de oxígeno es mucho mayor: hay, pues, una ac-

ción dinámica específica de las proteínas, debida precisamente a la energía liberada por los hepatocitos durante la metabolización de los aminoácidos sobrantes, que vienen por lo tanto a aumentar considerablemente el nivel de oxidación.

Parece que el hígado no desempeña un papel tan importante en el metabolismo de las grasas como en el de los hidrocarbonados y las proteínas. Fuera de su acción en la formación de las sales biliares para la digestión y la absorción de las grasas a nivel del tubo intestinal, sólo actúa en forma importante en la desaturación de las grasas saturadas haciéndolas disponibles para ser usadas como combustible y como material necesario en la formación de algunos elementos de la estructura celular.

En relación con la histopatología hepática se hace hoy día una diferenciación muy neta entre dos clases de lesión, semejante a la clásica que se hace en el riñón cuando se habla de nefrosis y nefritis. Se considera que existe una hepatitis cuando hay alteración de la pared del sinusoides hepático con migración o no de las células de Kupffer y con la alteración o desaparición de las fibras de reticulina que constituyen el tejido de sostén; hay, en cambio, hepatosis, cuando un proceso patológico hepático se inicia afectando al hepatocito o célula epitelial. Así, pues, cuando hay alteración del mesenquima nos encontramos ante una hepatitis, cuando se altera el parenquima, ante una hepatosis. En multitud de casos, naturalmente, las dos lesiones se encuentran asociadas, debido a la íntima relación anatómica y funcional de los dos sistemas.

Otra diferencia fundamental entre las hepatitis y las hepatosis está en la forma distinta de regeneración, pues, mientras en la primera lesión se hace por medio de una intensa proliferación de tejido conjuntivo fibroso; en cambio, en la hepatosis, cuando es pura y sólo ha habido alteración parenquimatosa, hay reconstrucción total de este parenquima siguiendo estrictamente el camino marcado por la trama mesenquimatosa reticular y capilar, que ha permanecido indemne.

Las hepatosis y las hepatitis se deben sobre todo a las agresiones de las diversas toxinas, exógenas o endógenas que en un momento dado se encuentran en el organismo, producidas por él mismo, o por parásitos, tóxicos químicos, etc., y que en muchos casos tienen una acción electiva sobre el hígado, debido en parte a su función de desintoxicación que le hace tomar las sustancias nocivas para transformarlas, destruirlas o eliminarlas en la bilis. También actúan sobre el parenquima y el mesenquima hepático los trastornos de la circulación biliar, en forma secundaria, especialmente cuando hay obstrucción que se prolonga y conduce al establecimiento del circuito hepato-linfo-hemático, por fisuración o permeabilización de

la ampolla; y, asimismo, cuando hay trastornos de la circulación sanguínea como congestiones pasivas, trombosis de los vasos que llegan al hígado u oclusión de las venas suprahepáticas y también algunas alteraciones especiales que como el edema fugaz, el edema alérgico, y, especialmente la llamada inflamación serosa o hepatitis serosa, que producen la salida de exudados entre los sinusoides y los hepatocitos; y, por el contenido albuminoso, el éxtasis venoso y la paresia capilar, se llega a la hipoxemia y luego a la atrofia amarilla aguda, a la necrosis lobulillar central o a la cirrosis.

Teniendo en cuenta la trascendencia de las funciones metabólicas del hígado, los investigadores modernos han logrado establecer postulados definidos sobre el valor del régimen alimenticio como protector en las intoxicaciones y como causa de lesión hepática también.

Los hechos experimentales mejor establecidos como base de los mecanismos protectores del hígado son los siguientes: Existe una relación inversa entre el contenido de grasa del hepatocito y su capacidad funcional. La infiltración grasosa predispone en forma rápida o lenta a la invasión de tejido conjuntivo y la cirrosis. Existen factores que favorecen la acumulación de grasa en el hígado y otros, en cambio, que la contrarrestan; estos últimos son las llamadas sustancias lipotropas o lipotrópicas que protegen al hígado oponiéndose a la invasión de tejido conjuntivo y anulando los efectos hepatotóxicos de muchas sustancias y la acción desfavorable de ciertos regímenes alimenticios desequilibrados.

Se puede por lo tanto considerar que hay una nutrición o dieta protectora; y, de acuerdo con los modernos investigadores, tanto los hidrocarbonados como las proteínas desempeñan en ella un importantísimo papel, considerándose que una buena provisión de hidratos de carbono en la dieta tiene cinco finalidades: retardar la desintegración de las proteínas y ahorrar aminoácidos glucogénéticos; convertir estos aminoácidos en disponibles para su síntesis en nuevas proteínas hepáticas; suministrar rápidamente el combustible requerido por el aumento del nivel de oxidación creado por la acción dinámica específica de los productos de desintegración de las proteínas; reducir el contenido de grasa del hígado y la susceptibilidad para las lesiones hepáticas; y, finalmente ayudar a la desintoxicación por conjugación con ácido glicurónico.

En relación con la dieta proteica se considera que actúa favorablemente porque mantiene el nivel de proteínas del plasma, protege al hígado mismo contra el agotamiento protéico y previene la infiltración de grasa en el hígado. Respecto de este último punto, hoy día se considera que las albúminas tienen entre sus componentes unos aminoácidos, como la metionina, que impiden la infiltra-

ción grasa, y otros como la cistina, que la favorecen; y su acción protectora depende por lo tanto del balance que haya en la dieta entre su contenido de cistina y metionina.

La deficiencia de vitaminas, especialmente del complejo de vitamina B, obstaculiza la función del hígado y es responsable de insuficiencia hepática. Pero con el complejo de vitamina B, sucede como con las proteínas, pues contiene algunos componentes como la tiamina, la biotina y el pantotenato de calcio que son antilipotrópicos, y producen hígados grasos, y, en cambio, otros como el inositol, la pridoxina y la colina especialmente que son sustancias lipotrópas y por lo tanto protectoras del hígado.

Una de las sustancias que ejerce una acción protectora del hígado muy efectiva porque en cantidades mínimas evita la infiltración grasosa hepática, es el lipocaico, cuerpo de la naturaleza de las lecitinas, que se halla en el páncreas crudo, y que, según parece, evita esa acumulación de grasa en el hígado, favoreciendo su conversión en glucosa.

Mucho se ha hablado de la relación entre la insuficiencia hepática y los accidentes llamados de intolerancia, pero respecto de estas cuestiones hay que insistir en que las opiniones de los diferentes investigadores son muy opuestas y así, mientras los clínicos se ingenian en poner en evidencia la insuficiencia hepática en los enfermos que padecen accidentes de intolerancia, los terapeutas buscan el alivio de estos enfermos con una medicación hepática y los experimentadores nos muestran que para que los accidentes anafilácticos se produzcan en un animal, es preciso que el hígado esté sano. Teniendo como base lo anterior y considerando que en realidad, frente a una glándula endocrina o exocrina cualquiera, cuando se habla de su insuficiencia se está indicando implícitamente que la secreción de las células de su parenquima es deficiente en calidad o en cantidad o las dos cosas a la vez, hoy día se considera que en el caso especial del hígado no hay razón para no aplicar este concepto en toda su pureza; y, por lo tanto, se deben considerar solamente como insuficiencia hepática todos aquellos trastornos del funcionamiento del hepatocito que disminuyen su eficiencia para realizar sus numerosas y complejas funciones. Y es bueno anotar aquí, que hoy se acepta generalmente el hecho de la disociación de las funciones del hígado a pesar de que todas son realizadas por la misma unidad microscópica funcional, el hepatón. Y, así, en muchas ocasiones, hay alteración de una de las funciones del hígado mientras las otras permanecen poco menos que indemnes.

De acuerdo con todo lo anterior, he ensayado una definición que se ajuste en la forma más perfecta posible a lo que es en realidad esta entidad: La insuficiencia hepática es una disminución

de la capacidad funcional normal del parenquima hepático, debida ya sea a lesiones primitivas directas sobre el hepatocito, de etiología diversa, o a repercusiones secundarias sobre él de alteraciones del mesenquima hepático (sinusoides, células de Kupffer, retículo), de las circulaciones sanguínea o biliar, o de trastornos neurovegetativos, que se traduce clínicamente por muy variados cuadros clínicos que van desde la debilidad hepática hasta la hepatargia.

Aunque en la descripción de los cuadros sintomatológicos de la insuficiencia hepática hay enormes variaciones de un autor a otro, se consideran tres formas más o menos claras cuya distinción está basada primordialmente en variaciones de la intensidad del cuadro clínico. Estas formas son: la gran insuficiencia hepática o hepatargia, que es la forma comatosa mortal, la insuficiencia hepática mediana y la pequeña insuficiencia hepática o debilidad hepática, generalmente monosintomática.

Hay una relación estrecha entre la llamada insuficiencia hepática mediana y la hepatargia, ya que en realidad esta última no es sino la agravación mortal de un estado de insuficiencia causado por lesiones más o menos graves que al agredir al hepatocito producen ese estado inicial denominado insuficiencia hepática mediana. Algunos autores no consideran sino dos clases de insuficiencia, la gran insuficiencia hepática y la pequeña; sin embargo, parece más lógico hacer también una diferenciación del período inicial que precede al estado comatoso mortal, ya que muchas veces no tiene como desenlace el paso a la hepatargia. Esta insuficiencia hepática mediana que puede conducir en muchos casos, pero no siempre a la hepatargia, tiene en lo general una causa evidente de trastorno funcional: hepatitis o hepatosis tóxicas o infecciosas, deficiencias alimenticias, trastornos circulatorios sanguíneos y biliares que actúan en forma más o menos aguda. Y, en contraste con ella, está la llamada pequeña insuficiencia hepática cuya causa permanece a veces desconocida u oscurecida por la presencia de otros síndromes, y en las cuales, aunque en algunas ocasiones como al final de ciertas enfermedades infecciosas y en algunas intoxicaciones leves, hay un factor agudo que las produce, en la mayoría de los casos se encuentra una causa de acción retardada y crónica.

Basados en estos hechos parece lógico hacer una clasificación diferenciando la hepatargia, o forma comatosa de la insuficiencia hepática propiamente dicha, de la debilidad hepática. Con todo, no se debe olvidar que, como ya se dijo, las diferencias son tan solo variaciones en la intensidad de un mismo proceso.

En relación con las alteraciones histopatológicas en la insuficiencia hepática se consideran cuatro grandes variedades que corresponderían clínicamente a las tres formas de insuficiencia he-

pática, abarcando la mediana las variedades segunda y tercera de esta clasificación: las hepatosis graves y hepatitis con destrabeculación completa de los lobulillos; las hepatosis y hepatitis subagudas con lesiones degenerativas y fibrosis y reticulosis ulterior; las lesiones hepáticas crónicas con destrucción e hiperplasia compensatriz; y, finalmente, las insuficiencias hepáticas ligeras o debilidad hepática con disminución del glicógeno celular y ligeras alteraciones del aparato mitocondrial, establecidas por las pruebas glicogénica y mitocondrial respectivamente.

En el diagnóstico de las insuficiencias hepáticas mediana y pequeña, cuya sintomatología aún no ha podido ser fijada en forma definitiva a tal punto que hay autores que afirman que no hay síntoma seguro de insuficiencia hepática, hoy día se vale el clínico de una ayuda considerada de grande importancia que es la exploración funcional hepática con la cual busca un índice de la capacidad funcional del órgano.

Los investigadores modernos están de acuerdo en considerar que para la exploración funcional hepática es preciso emplear varias pruebas a la vez y, asimismo, que esas pruebas deben ser cuidadosamente seleccionadas de acuerdo con el caso clínico y teniendo en cuenta la finalidad que se persigue con ellas y el valor establecido para cada prueba, eliminando en cada caso las causas previsibles de error:

a) Las pruebas más indicadas para hacer el diagnóstico diferencial de las ictericias son, en su orden: la dosificación por separado de las dos bilirrubinas, la síntesis del ácido hipúrico, la galactosuria de Mauer, la fosfatasa del suero, la determinación de la colesterinemia y su relación con los ésteres, y el sondeo duodenal con estudio cristalográfico y citológico.

b) Cuando se quiere hacer un diagnóstico de insuficiencia hepática hay que buscar las pruebas más sensibles: la bromosulfaleína, el cefalín-colesterol, la síntesis del ácido hipúrico, el índice de protrombina y la respuesta a la vitamina K, la tolerancia de la glucosa a la dosis mínima de Soskin....

c) Para la determinación del grado de alteración funcional hepática cuando ya se sabe que existe esa alteración, se emplearán también las pruebas más sensibles: bromosulfaleína, cefalín-colesterol, ácido hipúrico, respuesta a la vitamina K; y también la proteína total y la relación albúmina globulina, la colesterinemia y la relación con sus ésteres, el nivel de fosfatasa del suero y la galactosuria de Bauer.

d) En el preoperatorio de las vías biliares se usarán pruebas que, como el cefalín-colesterol, la bromosulfaleína, el ácido hipúrico y la galactosuria, dan un índice de la alteración funcional hepática.

ca. Si hay ictericia, no sirve la bromosulfaleína y si, en cambio, la dosificación por separado de las dos bilirrubinas. También se emplearán el índice de protrombina y la respuesta a la vitamina K para ver si existe la posibilidad del desarrollo de un estado hemorrágico postoperatorio.

e) Para determinar la evolución y el pronóstico de ciertas enfermedades, como la ictericia catarral o una hepatitis tóxica, se debe emplear como uno de los mejores índices de la gravedad del proceso, la dosificación por separado de las dos bilirrubinas en donde el nivel de bilirrubinemia indirecta tiene un gran valor; también se usa la relación entre la colesteroína y sus ésteres y el sondeo duodenal; y finalmente, para fijar el pronóstico del postoperatorio, la relación entre la azohemia y la polipeptidemia.

f) Hay algunas pruebas que sirven para diferenciar ciertas enfermedades especiales, como por ejemplo la determinación de la bilirrubinemia éter-extraíble en los casos en que se sospecha una ictericia de origen neoplásico; o las curvas de tolerancia de glucosa por la técnica de Soskin con dosis altas y bajas que ayudan a diferenciar los síndromes hepáticos pseudodiabéticos de la diabetes misma; o el hallazgo de la diazo-reacción amarilla que está ligado a la existencia de procesos supurativos múltiples hepáticos, neumopatías agudas graves o crisis agudas de hiperhemolisis.

BIBLIOGRAFIA

1. BAEUMONT and DODS.—Recent Advances in medicine.—Ed. The Blakiston Company—Filadelfia. 1943.
2. BARLARO P. M.—La insuficiencia hepática.—Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1943.
3. BEATTIE J. y MARSHALL J.—“The sulphur-containing aminoacids (methionine) in jaundice”. Nature. Vol. 154. 547. 1944.
4. BENGOLEA A. J. y VELASCO SUAREZ C.—El sondeo duodenal.—Ed. Librería Hachette S. A.—Buenos Aires. 1941.
5. BERRY L. J., DAVIES J. y SPIES T. D.—“The relationship between diet and the mechanisms for defense against bacterial infections in rats”. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. Vol. 30. 684. Agosto 1945.
6. BINET L.—“La fonction soufree du foie”. Congres International de l'insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 93—Ed. Wallon. París. 1937.
7. BODANSKY M. y BODANSKY O.—Bioquímica de la enfermedad. Ed. Uteha. México. 1942.
8. BOLLMAN J. L.—“Liver and Bile”. Annual Review of Physiology. Vol V. 1943.
9. BRULE M. y COTTET J.—“La medication hepatique dans les accidents d'intolerance”. Congres International de l'insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 429—Ed. Wallon. París. 1937.
10. CANZANI R.—“Datos de laboratorio para el diagnóstico de la litiasis

- biliar". Patología Digestiva—401—Espasa— Calpe, Argentina, S. A.—Buenos Aires. 1943.
11. CASTEX M. R. y LOPEZ GARCIA A.—"L' insuffisance hepatique pigmentaire". Congres International de l' insuffisance hepatique.—Vichy. 1937. 65.—Ed. Wallon. Paris. 1937.
 12. CLARK G. W.—"Vitamin content of the liver extracts for parenteral use. A comparison of crude and concentrated preparations". The American Journal of the Medical Sciences. Vol. 209. 4. 520. Abril. 1945.
 13. GRANDALL L. A. Jr.—"Liver and Bile".—Annual Review of Physiology. Vol. VI. 1944
 14. CROXATTO H.—"Mecanismos de protección del hígado". Revista de Medicina y Alimentación. Tomo V. 1 y 2. Santiago de Chile. 1941.
 15. CHAVES A., SEPULVEDA V. y ORTEGA A.—"The functional value the liver in heart disease". The Journal of the American Medical Association. Vol. 121. 1276. 1943.
 16. DUVAL P., GATELLIER J., ROUX J. C. y GOIFFON R.—"Le pronostic de la crise operatoire par l' examen des fonctions hepatique. Congres International de l' insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 469.—Ed. Wallon. Paris. 1937.
 17. ELIAS H. y SCHWIMMER D.—"The hepatotoxic action of Diethylstilbestrol with report of a case". The American Journal of the Medical Sciences. Vol. 209. 602. Mayo. 1945.
 18. ELTON W. N.—"Pathologie clinique du foie". Congres International de l'insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 317.—Ed Wallon Paris. 1937.
 19. ESGUERRA GOMEZ A.—"La Circulación en la Zona de la Vena Porta". Revista de la Facultad de Medicina de Bogotá. 98. Vol. VIII. 1939.
 20. ESGUERRA GOMEZ A., PAREDES MANRIQUE R. y MONTES G.—"Circulación porta. Comunicación preliminar". Revista de la Facultad de Medicina de Bogotá. 399. Vol. XII. 1944.
 21. GALLART y MONES F.—"Le regime alimentaire dans la reparation du foie malade". Congres International de l' insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 525.—Ed. Wallon. Paris. 1937.
 22. GRAILLY A.—"L' insuffisance cellulaire du foie et ses indications therapeutiques". Congres International de l'insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 397.—Ed. Wallon.—Paris. 1937.
 23. GREENE C. H.—"Physiologic considerations in the treatment of Portal cirrhosis". The Journal of the American Medical Association. Vol. 121. 715. 1943.
 24. GUTTMAN S. A., POTTER H., R. HANGER F. M., MOORE D. B., PIERSON P. S. y MOORE D. H.—"Sinificance of Cephalincholesterol. Flocculation Test in Malarial Fever". The Journal of Clinical Investigations. Vol. XXIV. 296. Mayo. 1945.
 25. HANNO H. A. y MEUSH M.—"Eosinophilia following parenteral liver therapy". The American Journal of the Medical Sciences. Vol. 209. 572. Mayo. 1945.
 26. HEILING R. y KATIENGAR N. L.—"La función hepática en la menstruación".—Annale of Internal Medicine. Tocoginecología. 1943.—Progresos. 1944.
 27. HEYD C. G.—"The concept of liver deaths". The Journal of the American Medical Association. Vol. 121. 736. 1943.
 28. IVY A. C. y OTH J. A.—"¿Para qué hacer una prueba funcional hepática?".—Gastroenterology. Vol. I. 655. 1943.—Progresos. 1944.
 29. JONHSON T. A. y BOCKUS H. L.—"The singnificance of mild hiperbi-

- lirrubinemia in gastrointestinal patients".—The Journal of the American Medical Association. Vol. 121. 729. 1943.
31. LICHTMAN S. A.—Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts.—Ed. Lea & Febiger.—Filadelfia. 1942.
 32. LICHWITS.—Functional Pathology.—Grune and Stratton.—N. Y. 1941.
 33. LOPEZ GARCIA A.—El síndrome coledociano. Ed. Librería Hachette S. A. Buenos Aires. 1943.
 34. MALLAG P. y GUY.—"Valor del método de Robersts para la dosificación de la fosfatasa sanguínea en el diagnóstico de las ictericias quirúrgicas".—La Presse Medical. 54. 770. 1942.—Progresos. 1944.
 35. MANN F. C.—"The gastrointestinal tract and the Liver".—The Journal of the American Medical Association.—Vol. 121. 720. 1943.
 36. MATEER J. G.—"Liver function tests".—The Journal of the American Medical Association. Vol. 121. 723. 1943.
 37. MAXIMOW A. A. y BLOOM W.—A. Textbook of Histology.—Ed. W. B. Saunders. Cº. Filadelfia. 1944.
 38. MOORE D. B., PIERSON P. S., HANGER F. M. y MOORE D. H.—"Mechanism of the positive Cephalin-cholesterol Flocculation Reaction in Hepatitis".—The Journal of Clinical Investigations. Vol. XXIV. 292. Mayo. 1945.
 39. MOOSNICK F. B., SCHELEICHER E. M. y PETERSON W. E.—"Progressive pernicious anemia successfully treated with intravenous choline chloride".—The Journal of Clinical Investigations. Vol. XXIV. 278. Mayo. 1945.
 40. MUNILLA A.—"Insuficiencia hepática y diatesis hemorrágica".—Patología Digestiva. 553.—Ed. Espasa.—Calpe, Argentina S. A.—Buenos Aires. 1943.
 41. ONEAL W. J., LAM C. R.—"Experiments on components A and B (Quick) of prothrombin".—The American Journal of the Medical Sciences. Vol. 210. 181. Agosto. 1945.
 42. ORTEGA R.—"La vitamina K en clínica". Revista de Medicina y Alimentación. Vol. IV. 240. 1941.
 43. PAREDES MANRIQUE R.—La circulación porta. Ed. Litografía Colombia S. A. Bogotá. 1944.
 44. PARHON C. I.—"Le foie et les glandes endocrines".—Congres International de l'insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 149.—Ed. Wallon. Paris. 1937.
 45. PARTURIER G.—Les petites syndromes. Conférences d'hepatologie.—Ed. Vigot Freres. Paris. 1937.
 46. PASS I. J. SCHWARTZ S. y WATSON C. J.—"The conversion of hematin to bilirubin following intravenous administration in human subjects". The Journal of Medical Investigations. Vol. XXIV. 283. Mayo. 1945.
 47. PETERSON O. L., DEUTCH E. y FINLAND.—"La terapéutica con compuestos sulfamídicos en pacientes con lesión hepática".—Archives of Internal Medicine. Vol. 73. 594. 1943.—Progresos. 1944.
 48. PIERY M. y MILHAUD M.—"La therapeutique hydrominérale de l'insuffisance hepatique". Congres International de l'insuffisance hepatique. Vichy. 1937. 543.—Ed. Wallon. Paris. 1937.
 49. PORTIS S. A.—Diseases of the digestive system.—Ed. Lea & Febiger. Filadelfia. 1944.
 50. PORTIS S. A.—"The clinical prevention and diagnosis of liver dysfunc-

- tion".—The Journal of the American Medical Association. Vol. 121. 733. 1943.
51. PRIBRAM B. O.—"L'insuffisance hépatique pré et post-opératoire et son traitement préventif et curatif". Congrès International de l'insuffisance hépatique. Vichy. 1937.—Ed. Wallon. Paris. 1937.
 52. QUICK A. J.—"On the constitution of prothrombin".—The American Journal of Physiology. 140. 212. 1943.
 53. RENNIE J. B. y PIRIE T. G.—"Infective hepatitis with special reference to prognosis".—The American Journal of the Medical Sciences. Vol. 130. 18. Julio. 1945.
 54. ROYER M.—Hígado y Páncreas.—Ed. El Ateneo.—Buenos Aires. 1942.
 55. SALMON G. W. y RICHMAN E. E.—"The liver functions in the newborn".—The Journal of Pediatrics. Vol. 23. 122. 1943.
 56. SCHWIMMER D., KLOTZ S. D., DREKTER I. J. y Mc-GAVACK T. H.—"A fasting-blood-sample procedure in the differential diagnosis and management of hepatic disease".—The American Journal of Digestive Disease, 1. Vol. 12. 1945.
 57. SILVESTRE J. L.—Hígado y Vías Biliares.—Ed. El Ateneo.—Buenos Aires. 1941.
 58. SOKAL H. B.—"Effects of some liver extracts on carbohydrate metabolism".—Archives of Internal Medicine. Vol. 75. 324. Mayo. 1945.
 59. SOKAL J. E.—"Effects of some liver extracts on carbohydrate metabolism".—Archives of Internal Medicine. Vol. 75. 327. Mayo. 1945.
 60. STAHEL R.—"La punción biopsia intravital del hígado; sus métodos, técnica y resultados". Schweiz. med. Wochenschr. 44. 1377. 1943.—Progresos. 1944.
 61. STURM A.—"Metabolismo". Tratado de Fisiología y Patología Especial. Ed. Labor.—Buenos Aires. 1936.
 62. TODD J. C. y SANDFORD A. H.—Clinical Diagnosis by Laboratory Methods.—Ed. W. B. Saunders Co.—Filadelfia. 1944.
 63. TOENNIENES y MULLER L. R.—El sistema nervioso vegetativo.—Ed. Labor.—Buenos Aires. 1937.
 64. VARELA FUENTES B., CANZANI R., CORONEL A. y RUBIRA N.—"Estimación actual de la bilirrubina eter-extraíble como síntoma del origen neoplásico de una ictericia". Patología Digestiva. 444.—Ed. Espasa. Calpe, Argentina S. A.—Buenos Aires. 1943.
 65. VARELA FUENTES B. y GRAÑA A.—"Nuevas orientaciones para una mejor delimitación del concepto de la insuficiencia hepática". Patología Digestiva. 515.—Ed. Espasa.—Calpe, Argentina S. A.—Buenos Aires. 1943.
 66. VARELA FUENTES B. y GRAÑA A.—Exploración funcional del hígado". Patología Digestiva. 572.—Ed. Espasa.—Calpe, Argentina S. A.—
 67. VARELA FUENTES B. y RECARTE P.—"Resultados de la investigación de la alergia digestiva en nuestra práctica gastroenterológica". Patología Digestiva.—Ed. Espasa.—Calpe, Argentina S. A.—Buenos Aires. 1943.
 68. VILLARET M. JUSTIN, BESANCON L., CACHERA R. y FAUVERT R.—"Les insuffisances circulatoires du foie".—Congrès International de l'insuffisance hépatique. Vichy. 1937. 373.—Ed. Wallon.—Paris. 1937.

69. WADE L. J. y RICHMAN E. E.—“The Cephalin-cholesterol Flocculation Test”.—The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. Vol. 30. 6. 1945.
70. WATSON C. J.—“Cirrhosis of the liver. Clinical aspects with particular reference to liver function test”. Years Book of General Medicine. 1944.
71. WEISS S.—Clinical Lectures on the Gallbladder and bile ducts. Ed. The Year Book Publishers Inc.—Chicago. 1944.

TESIS RELACIONADAS CON EL TEMA

1. ALMANZAR PEDRO JOSE.—Choque hemoclásico de Widal y prueba de Rosenthal en el diagnóstico de la insuficiencia hepática.—1927.
2. ANGEL URIBE JOSE.—Exploración funcional hepática por la prueba de la bromosulfaleína y la determinación del índice icterico.—1941.
3. ARTUNDUAGA ALFREDO. — Banda de coagulación de Weltmann.—Reacción de sero-coagulación.—1942.
4. BAENA JORGE.—Contribución al estudio de los pigmentos sanguíneos en Bogotá.—1942.
5. CARDENAS GARCIA CARLOS J.—Valor profiláctico de la glucosa en los accidentes por anestesia general.—1936.
6. CORTAZAR ENRIQUE.—Variaciones de la glucemia en el post-operatorio.—1942.
7. CRUZ PEDRO ELISEO.—La intubación duodenal y sus aplicaciones al diagnóstico patológico de las ictericias.—1927.
8. ECHEVERRY TELMO.—La capacidad hepática de los niños en la altiplanicie de Bogotá.—1938.
9. FAILLACE CH. HUMBERTO.—Presión intrabiliar y sus relaciones con el cólico hepático.—1944.
10. GOMEZ DAZA MARCO.—La prueba de la hiperglucemia provocada en la clasificación de las diabetes.—1935.
11. HERRERA JOSE MARIA.—Metabolismo de los hidratos de carbono y curvas de glucemia en estados normales patológicos. 1943.
12. HOLGUIN VELEZ GERARDO.—La glutatiónemia en condiciones quirúrgicas.—1943.
13. NEIRA MARTINEZ ALEJANDRO.—Obstrucción y desobstrucción del colédoco.—1944.
14. PABON PINZON JORGE.—Diagnóstico de algunas afecciones de las vías biliares. Estudio clínico y de laboratorio. Intubación duodenal.—1937.
15. JOSE PARODI OVALLE.—La bilirrubinemia durante la gestación en Bogotá.—1942.
16. REY REY PRIMITIVO.—Estudio de algunas funciones hepáticas en la anemia tropical.1945.
17. RUBIANO DURAN CARLOS.—La reacción de Takata-Ara.—1942.

18. SORZANO GONZALEZ GUILLERMO.—Estudio de algunas funciones hepáticas en los palúdicos.—1944.
19. URIBE GARCIA RAFAEL.—La bilirrubina eter-extraíble en el diagnóstico de las ictericias. 1945.
20. VERA QUINTERO ALFREDO.—La proteinemia normal en Bogotá y sus variaciones en algunos estados patológicos. 1945.
21. VILLAMIZAR H. JOSE.—Notas sobre el diagnóstico de las ictericias por algunos métodos de laboratorio.—1931.