

Hospital Roberto del Río.
Clínica Pediátrica Oficial
Profesor Dr. A. Scroggie V.

ESTUDIO DE LA VITAMINA K EN ATRESIA CONGENITA DE LAS VIAS BILIARES

Por el Dr. OSVALDO MONTES R.

Hemos creído de interés hacer la publicación de un caso de atresia completa de las vías biliares que conocimos en nuestro servicio y que nos ha servido para hacer el estudio experimental de la vitamina K.

Queremos destacar la importancia de nuestro caso, por tratarse de una agenesia, que es poco frecuente en las malformaciones de las vías biliares, y, además, por haber en la literatura mundial, pocos estudios experimentales de la vitamina K.

C. I., de 3 meses de edad, ingresó al Servicio de Lactantes del Hospital Roberto del Río, el 4 de Julio de 1941.

Antecedentes hereditarios: Sin importancia. Otro hermano vivo y sano.

Antecedentes personales: Nacido de embarazo y parto normal. Peso de nacimiento: 3,900 gramos. Alimentación: exclusivamente pecho hasta la fecha.

Enfermedad actual: Desde el nacimiento presenta ictericia neo-natorum; las primeras deposiciones fueron mecónicas. La ictericia neo-natorum fué acentuándose y las deposiciones eran acólicas; a los 20 días apareció ictericia conjuntival. Por la ictericia generalizada y las deposiciones acólicas, ingresó a nuestro Servicio, a la edad y en la fecha antes mencionadas.

Examen físico: Lactante de 3 meses de edad, 59 centímetros de estatura y 5,400 gramos de peso. Su estado nutritivo estaba conservado. La piel presentaba un tinte anaranjado

generalizado. Había lesiones de intertrigo en ambos muslos y una discreta seborrea en el cuero cabelludo. La fontanela anterior estaba ampliamente abierta; la fontanela posterior y las suturas, cerradas. Fijaba la cabeza. El abdomen era globuloso y presentaba circulación venosa superficial colateral. El hígado, enorme y de consistencia dura, llegaba más abajo de la línea umbilical. El bazo también se palpaba aumentado y de consistencia dura. Había una hernia umbilical e inguinal derecha. Los tonos cardiacos eran normales; no existía bradicardia. En los ojos se apreciaba una ictericia conjuntival muy intensa. Pulmones y sistema nervioso, nada de especial. Las orinas eran intensamente coloreadas y las deposiciones totalmente acólicas.

Exámenes de Laboratorio:

Exámenes de sangre. Hemograma:

Glóbulos rojos: 3.120.000.	Hemoglobina: 11,3 grs. %.
Plaquetas: 56,000 por mm.	Leucocitos: 14,500 por mm.
Linfocitosis: 59 %.	Monocitos: 6 %.
Sgmentados: 20 %.	Baciliformes: 12,5 % y Eosinófilos: 2,5 %.

La reacción de Van de Bergh es positiva directa; la bilirrubinemia, de 8,6 mm. % y el fibrinógeno, de 3,43 grs. por 1,000 cc. de plasma. El tiempo de sangría es de 2½ mints. y el de coagulación, de 10½ mints.

La reacción de Kahn es negativa.

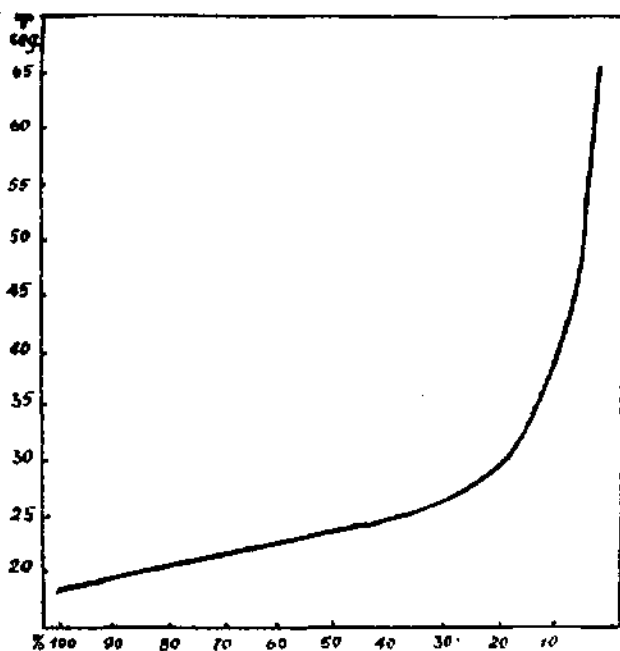
Examen de orina: Orina de color anaranjado y aspecto ligeramente turbio, presenta indicios de albúmina, pigmentos biliares abundantes y sales biliares escasas. Cilindros hialinos y granulados en regular cantidad. Hematíes, células desca-mativas y bacterias escasas.

Examen de deposiciones: Triboulet blanco.

Con estos antecedentes y el examen clínico, el Profesor Scroggie hace el diagnóstico de atresia congénita de las vías biliares y pide que se estudie la cantidad de Protrombina y el aumento de ésta por la ingestión oral y parenteral de vitamina K.

Como sabemos, se requieren ciertas condiciones para que la absorción y utilización del factor alimenticio anti-hemorrágico o vitamina K produzcan una protrombinemia normal. Estas condiciones son: 1) que la dieta contenga el fac-

tor antihemorrágico; 2) que bilis normal esté presente en el tractus intestinal; 3) que la digestión de la grasa sea normal;



4) que haya cantidad suficiente de mucosa intestinal sana para la absorción de la vitamina; y 5) que haya un hígado fisiológicamente sano para que el metabolismo interno de la protrombina sea satisfactorio.

La anomalía, en este caso, corresponde a la ausencia de las condiciones citadas en los números 2 y 5.

Para conocer la cantidad de protrombina sanguínea, se usa la prueba de Quick. En este momento queremos agradecer a los doctores Canessa y Pugh, del Laboratorio de la Cátedra de Nutrición y Dietética del Profesor Mardones, la gentileza que tuvieron al hacernos estos exámenes.

A fin de comprender bien la prueba de Quick, debemos recordar el esquema de la coagulación.

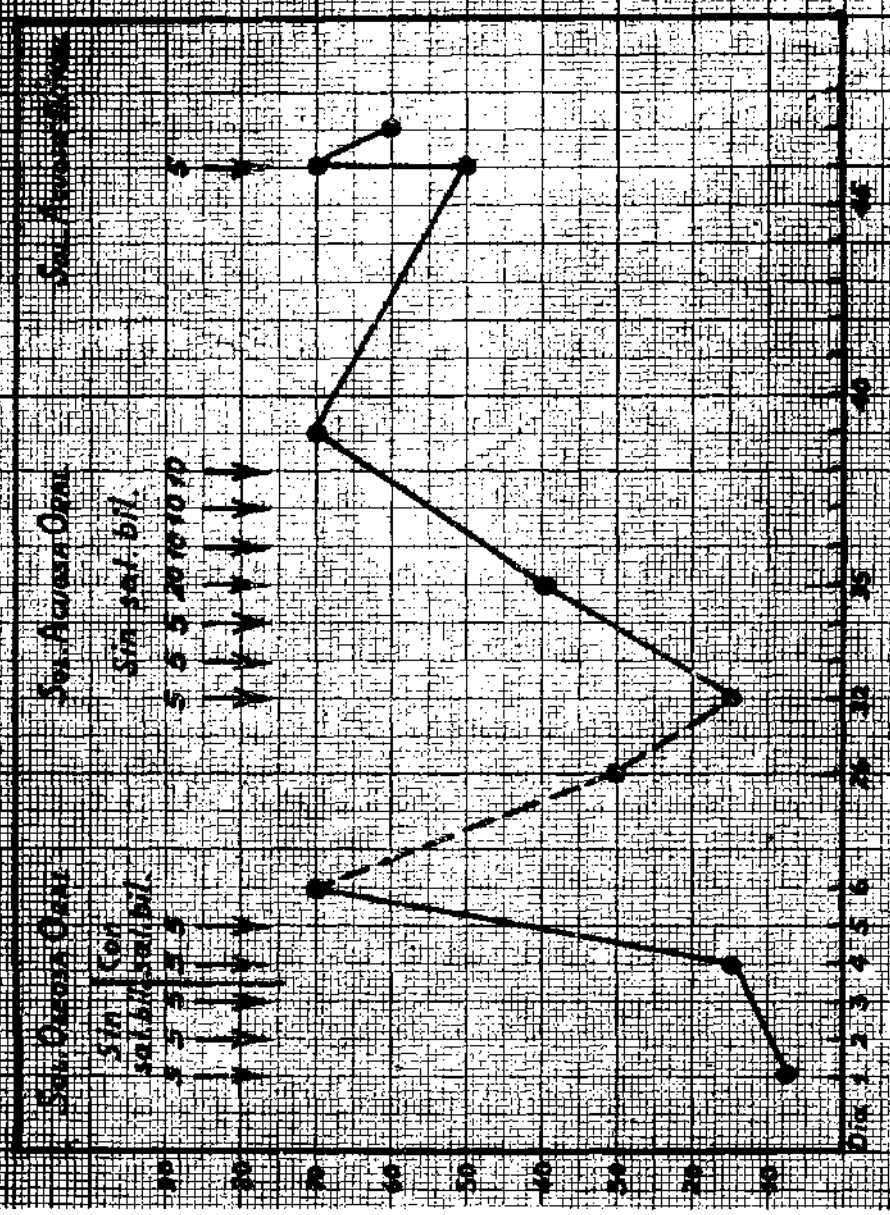
1) Protrombina + Sales de Calcio + Tromboquinasa = Trombina.

2) Trombina + Fibrinógeno = Fibrina.

Se conoce la cantidad de protrombina sanguínea, excluyendo dos factores sanguíneos — calcio y tromboquinasa — que se reemplazan artificialmente por cantidades óptimas y conocidas de estos factores, para quedar así con un solo factor desconocido por investigar, la protrombina. Para lograr esto, se extrae la sangre y se la coloca inmediatamente en contacto con oxalato de sodio, para impedir, mediante la precipitación del calcio, la coagulación; el calcio es reemplazado después por una cantidad conocida de cloruro de calcio. En seguida, se separa el plasma por centrifugación y como en estas condiciones está privado de la tromboquinasa contenida en las plaquetas, es necesario agregarla posteriormente, mediante una emulsión de cerebro humano macerado y disecado. Con respecto al fibrinógeno, puede decirse que prácticamente sus modificaciones patológicas no influyen el test.

La técnica que utilizan los doctores Canessa y Pugh es la siguiente: extracción, con una jeringa seca, de 4,5 cms. de sangre que colocan en un tubo que contiene 0,5 cms. de oxalato de sodio al 1,34 %. Agitan el tubo para homogeneizar bien la sangre con el oxalato y después centrifugan. De esta manera se obtiene plasma sanguíneo, que contiene la cantidad total de protrombina, que se encuentra en la sangre del paciente. Por tal motivo, se le llama plasma ciento por ciento; de él se toma 1|10 de cm.3 y se coloca en un tubo, al que se agrega 1|10 de cm.3 de la solución de cerebro humano, que contiene la tromboquinasa e igual cantidad de cloruro de calcio al 1,11 %, diluido en una solución al octavo. Desde el momento en que se añade el calcio, se mide con un cronómetro el tiempo que demora en producirse la coagulación. El tiempo normal varía entre 16" y 18". En el sujeto normal existe un exceso de protrombina, de modo que disminuciones hasta de un 40 % del contenido normal sólo producen modificaciones de pocos segundos en el test de coagulación; así, mientras el plasma normal puede dar un tiempo de 18", una Protrombinemia de 50 % puede dar un tiempo de 22" a 23". Hay, entonces, un amplio margen de variaciones — entre 40 y 100 % — respecto del cual el test tiene muy poca sensibilidad. Como estos estados de hipoprotrombinemia tienen importancia — por ejemplo, a raíz de una intervención, pueden acentuarse bruscamente a un 30 % o menos, nivel hemorrágico — es necesario investigarlos con mayor precisión; con este fin, se diluye el plasma del enfermo al 40 y 20 % y se compara con diluciones

Vibrio cholerae K (2 methyl 7 4 naphthoquinone) mgms.



semejantes de plasma normal. Las diluciones de plasma normal al 40 y 20 % dan un tiempo de 23" y 29", respectivamente; en cambio, un plasma de un enfermo con un contenido de un 70 % de protrombina, al ser diluido al 40 y 20 %, va a dar tiempos mucho mayores, que corresponderán a un 28 y un 14 % de protrombina.

Para mayor claridad, presentaremos un gráfico, en el cual, la línea horizontal corresponde a las diluciones del plasma del enfermo y la vertical, al tiempo que demora en producirse la coagulación. Se ve así que a una dilución al 100 ó 90 % corresponde una coagulación de 18" y a un 50 % una de 24"; en tanto que a un 30 % o menos, la curva indica que sube bruscamente el tiempo de coagulación.

Veamos qué ha sucedido en nuestro caso. El primer examen hecho al enfermo, recién ingresado al Hospital, mostró una protrombina de un 7 %. Se le dió inmediatamente, y por tres días, $\frac{1}{2}$ ampollita por vía bucal, dos veces al día, de Vitamina K Petrizzio, que contiene 5 mgrs., o sea, 15 mgrs. en tres días: con esto, subió la protrombina a un 15 %. Después, durante dos días, se agregó, a esta dosis de vitamina K, $\frac{1}{2}$ tableta de sales biliares dos veces al día, con lo que llegó la protrombina a un 70 %. Se le dejó 26 días sin tratamiento para hacer controles de su protrombina y se obtuvieron resultados de un 30 y un 15 %. En seguida, se la dió por vía bucal Kavitin, $\frac{1}{2}$ ampollita dos veces al día durante tres días, con lo que subió la protrombina a un 40 %. Dimos a continuación 5 mgrs. del mismo preparado cuatro veces al día durante un día, o sea, 20 mgrs.; 5 mgrs. dos veces al día durante tres días, es decir, 30 mgrs. En total fueron 50 mgrs. en cuatro días, los que hicieron subir la protrombina a un 70 %. Recalcamos que este niño, con cantidades tan bajas de protrombina, prácticamente no presentó manifestaciones hemorrágicas: sólo tres o cuatro días un pequeño coriza sanguinolento.

Advertimos también que el tiempo de sangría y coagulación, practicado en varias ocasiones, fué siempre normal. Después del verdadero golpe de vitamina K que se le dió, se le dejó siete días sin tratamiento para ver la protrombina, resultando un 50 %. Colocamos posteriormente una inyección endovenosa de Kavitin de 5 mgrs., con lo que, transcurridas seis horas subió la protrombina en la sangre a 70 %: 24 horas después sólo tenía 60 % de protrombina. En el cuadro que incluimos van las cantidades de protrombina correspondientes a las diferentes medicaciones efectuadas.

Con estos exámenes y el diagnóstico de atresia congénita de las vías biliares, no quedaba otro camino que la intervención quirúrgica. De paso, queremos decir algunas palabras sobre esta enfermedad. Acerca de la etiología, no se sabe si proviene de un defecto del gérmino-plasma o de una infección intrauterina. A veces, estas anomalías pueden ser familiares. En otras ocasiones, se observa un período latente hasta que sobreviene la obstrucción completa, lo que demostraría, en estos casos, que la obstrucción es progresiva. Algunos autores describen una obstrucción post-natal más bien que una congénita. Esto se debería a una bilis viscosa que obstruiría los conductos, produciéndose posteriormente una organización fibrosa de ella. Algunos atribuyen esto a secreciones viscosas y concentradas que contienen gran cantidad de proteína coagulable, como el colostro. En otras ocasiones, describen observaciones de niños que, en seguida de un período de acolia completa, presentan deposiciones coloreadas; en estos casos, la causal podría ser bilis espesa que obstruiría los conductos, desapareciendo espontáneamente después para dejar libre el lumen del conducto.

Relativo a la malformación, pueden existir atresias del hepático, del cístico, del colédoco y de la vesícula, representados estos órganos por cordones fibrosos. Prácticamente se pueden presentar todas las combinaciones.

En la autopsia, se encuentran generalmente todos los órganos ictericos, cirrosis biliar y hepatitis intersticial crónica. El tamaño de la vesícula dependerá del estado de los conductos: en la atresia del cístico, está pequeña, conteniendo sólo mucus y en las obstrucciones bajas del colédoco se presenta distendida y con bilis espesa. El bazo está grande, con abundante tejido conjuntivo.

El curso clínico de esta enfermedad es variado. Algunos progresan en peso y crecimiento, siempre que no venga alguna infección intercurrente, pero ésta puede sobrevenir fácilmente. La gran mayoría, a los pocos meses de edad, entra al estado llamado colémico, de profunda intoxicación, pudiendo presentar a veces convulsiones. Muchos sucumben por hemorragias. Excepcionalmente se han visto casos en que llegan hasta los dos y tres años de edad. Como complicaciones frecuentes se citan el raquitismo y la osteoporosis.

El tratamiento es la intervención quirúrgica, que dependerá del sitio de la obstrucción, para hacer la anastomosis al intestino de la parte más conveniente que se encuentre de las vías biliares, ya sea de la vesícula o de los conductos. Como

tratamiento médico, se usa la vitamina K, para aumentar la protrombina, y las vitaminas A y D contra las complicaciones antes citadas.

La evolución en nuestro caso se caracterizó por presentar este niño estacionamiento de su peso y crecimiento; en los dos meses que estuvo en nuestro servicio no aumentó de peso ni de estatura. El color anaranjado con que ingresó en un principio, fué transformándose en un amarillo verdoso, que indicaba la gran retención biliar.

Antes de la intervención, el enfermo fué preparado con tres transfusiones sanguíneas de 60 cms. cada una, tres ampollas de Katin intravenoso y dos de vitamina K intramuscular.

La intervención en nuestro enfermo fué practicada por el Prof. Johow, quien hizo una laparatomía con incisión de Mayo. Se encontró un hígado duro, de coloración oscura, aumentado de volumen. En el nicho correspondiente a la vesícula biliar, sólo se observó tejido fibroso alrededor del ganglio cístico. Abierto el peritoneo sobre el hiato de Winslow, no se encontró ni cístico, ni colédoco, ni hepático. Quedó bien descubierta la arteria hepática. Como no se hallaron conductos biliares —atresia completa de ellos— se cerró el abdomen.

El enfermo amaneció al día siguiente muy meteorizado y con signos de parálisis intestinal, que no obedeció a ningún tratamiento, falleciendo 48 horas después de la intervención.

Protocolo de agropsia. (Dr. Alberto Guzmán).

Incisión oblicua suturada que parte un poco más abajo y hacia afuera del apéndice xifoides y alcanza por debajo hasta la altura del ombligo. Abierto el abdomen, se encuentran las asas intestinales muy dilatadas e hiperhémicas. Hay buena cantidad de exudado peritoneal fibrino-purulento, recubriendo la parte peritoneal, las vecindades de la incisión operatoria, la cara superior del hígado y la superficie del bazo. El hígado está aumentado de tamaño; tiene consistencia firme, superficie externa granulosa y coloración verde oliva. La vesícula biliar no se encuentra, en su lugar sólo hay tejido fibroso con dos pequeños ganglios hiperhémicos. Falta también el conducto hepático, cístico y colédoco. La vena porta y la arteria hepática tienen disposición normal; alrededor de estos vasos se encuentran ganglios hiperplasiados e hiperhemi-

cos. Bazo aumentado de tamaño y consistencia recubierto de exudado fibrinoso.

Riñones hiperhémicos con tinte icterico; uréteres y vejiga, nada especial; corazón contraído, miocardio amarillo icterico, la pared del ventrículo izquierdo en el corte de la punta mide 4 mm.

Exámenes microscópicos. — Cortes de hígado: Al examen microscópico, la estructura lobulillar del hígado se encuentra perdida; hay fuerte engrosamiento del tejido conjuntivo, donde se reconocen los vasos y conductillos biliares proliferados. El tejido conjuntivo, en gran parte, estrangula los lobulillos, los cuales, en algunos puntos, quedan convertidos en pequeños nódulos trabeculares de tejido hepático. Se observa, además, una fibrosis difusa intertrabecular y proliferación intensa de las células de Küpfer. El tejido conjuntivo presenta inflamación directa, predominantemente linfocitaria. Se nota retención biliar hepática de las células, en forma difusa y también de cilindros biliares.

Conclusión. — Cirrosis biliar.

Cortes de vasos: Folículos linfáticos bien formados, algunos con sus centros germinativos proliferados; se observa una fuerte y difusa hiperplasia del retículo del bazo.

Comentario.

Este caso nos ha servido para estudiar experimentalmente las condiciones de absorción de la vitamina K. Cuando fué administrada, por vía oral, la solución oleosa sin sales biliares, no se vió ninguna acción, porque la vitamina no se absorbe; con sales biliares se vió la eficacia: subió de 15 a 70 % el nivel de la protrombina. Respecto de la absorción oral de las formas hidrosolubles de la vitamina, vemos que ésta se produce, pero siempre es mucho más lenta que cuando se da por vía bucal la forma liposoluble con sales biliares. Necesitamos aumentar mucho las dosis de hidrosolubles para obtener el ascenso de la protrombina. Observamos también la absorción rápida que tiene la vitamina en su forma hidrosoluble cuando se la inyecta endovenosa. En nuestro caso, subimos la protrombina de 50 a 70 %, con una inyección endovenosa de 0,005 de Kavitin.

Otro comentario que nos sugiere es la importancia de la presencia de un hígado fisiológicamente sano, para tener absorciones suficientes de la vitamina que puedan dar un alto nivel de protrombina. En nuestro caso, nunca llegamos a obtener más de un 70 % de protrombina. Se refuerza la im-

portancia del hígado fisiológicamente sano al observar que, a medida que progresaba la enfermedad, se necesitaban cantidades mayores de vitamina, para obtener niveles protrombínicos altos, y que el nivel de la protrombina tendía a disminuir rápidamente: en horas bajó de un 70 a un 60 %.

Para terminar, queremos hacer notar que, teniendo nuestro enfermo niveles tan bajos de protrombina, prácticamente no tuvo hemorragia.