

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA EN EL EMBARAZO NORMAL Y EN LA ECLAMPSIA *

MARINO VILLAVICENCIO NÚÑEZ

INTRODUCCION

El problema del hígado en el embarazo ha sido una preocupación constante para los investigadores, pero la revisión de la literatura nos conduce a estudios morfológicos no uniformes y exploraciones funcionales fragmentarias.

Desde el punto de vista morfológico, Hoffbauer (62), describe en 1908 el cuadro llamado "hígado del embarazo" caracterizado por acúmulos de grasa centrolobulillares, disminución del glucógeno al mismo nivel, dilatación de la vena central y de los capilares y retención de bilis en los acini; Bader, Euffinger y otros citados por Pérez (123) interpretaron estos hallazgos, no como una alteración patológica sino como expresión de lo fisiológico llevado al máximo: los depósitos de grasa serían el resultado de la hiperlipemia gravídica, y tal vez del retardo de las combustiones orgánicas, la baja de glucógeno sería transitoria, la congestión una consecuencia lógica de un órgano en mayor actividad y la retención de bilis en los acini el resultado de una mayor función biligénica, incompatible con el pasaje inmediato a los tubos colectores. Sin embargo, las constataciones de Hoffbauer no han sido confirmadas por las investigaciones ulteriores de Heinrichsdorf y Schickele (64) y las recientes de Ingeralev y Teilum (67). Estos últimos, tanto en estudios post-mortem, cuanto en biópsicos, no encuentran cambio estructural hepático alguno en las gestantes normales y concluyen que no hay base para seguir sosteniendo el "hígado del embarazo" como entidad histológica. Los mismos autores constatan también la normalidad estructural del hígado pre-eclámptico; mientras que en la

* Trabajo realizado en los Laboratorios del Departamento de Bioquímica. Prof. Dr. Guzmán Barrón.

eclampsia, las lesiones típicas de necrosis hemorrágica peribulillar con trombosis fibrinosa de las ramas de la porta, sólo las observaron en menos de 50% de sus casos, los restantes tenían un hígado normal o con muy ligeros cambios degenerativos. Tenney (136 a) en la eclampsia, también encuentra las lesiones típicas sólo en el 50% de las autopsias y Dexter Weiss (37) en un grupo heterogéneo de pre-eclampsias y eclampsias sólo constataron en 12 y 25 casos.

Desde el punto de vista funcional, se admite que en el embarazo el hígado está sometido a una sobrecarga de trabajo por las exigencias fetales, con la mengua consecuente de sus reservas, pudiéndose originar ciertos disturbios selectivos en sus funciones metabólicas, pero que no ocurrirán regularmente sino en las portadoras de desórdenes hepáticos pre-existentes. A favor de ésto, están los hechos de que varios tipos de enfermedades del hígado y vesícula ocurren con más frecuencia en el embarazo y que las infecciones se asocien más fácilmente con ictericia en esta condición fisiológica que fuera de ella. En las toxemias del embarazo estos disturbios funcionales estarían acrecentados por haber en un porcentaje de ellas lesiones hepáticas establecidas (37).

Dexter y Weiss (37) en 1941 recapitulan investigaciones anteriores y emplean algunas pruebas en las exploraciones funcionales del hígado en la pre-eclampsia y eclampsia, llegando a la conclusión de que los resultados con las pruebas rutinarias son ordinariamente normales en estas condiciones y que cuando son anormales no están en relación con la severidad del proceso. Por otra parte, no encontraron diferencias marcadas con los resultados obtenidos en embarazos normales.

Lichtman (85) en 1949 hace una revisión de la literatura, observándose a través de ella una gran discordancia entre los resultados aportados por diferentes investigadores, pues mientras unos detectan altos porcentajes de anormalidad aún en el embarazo normal, otros, con las mismas pruebas, las encuentran con menor frecuencia o no las detectan. Los estudios más recientes en esta revisión son los de Day y Hellestrand, quienes encuentran las pruebas de floculación positivas en un moderado porcentaje de gestantes normales.

Baez Villaseñor y Escobar Berea (17) también en recientes estudios utilizando seis diferentes pruebas en un grupo de 90 embarazadas normales, se pronuncian en el sentido de la existencia de una insuficiencia hepática moderada que la relacionan en sus casos al déficit de ingestión alimenticia.

Nosotros en el presente trabajo hemos hecho un estudio funcional hepático en el embarazo normal, la eclampsia y un grupo de control, formado por mujeres no grávidas clínicamente sanas.

MATERIAL Y METODOS

Nuestro trabajo comprende:

a) Un grupo de control formado por diez mujeres no grávidas, clínicamente sanas, en las que se practicaron los análisis fuera de la menstruación.

b) 71 gestantes aparentemente sanas y con embarazo normal, distribuidas en sub-grupos correspondientes a cada trimestre.

c) 19 eclámpicas, de las cuales 14 estaban entre el 1er. y 3er. día del puerperio y las restantes en gestación. A una parte de ellas se les hizo una segunda exploración funcional en el 8º día del puerperio.

El grupo de control estuvo constituido por enfermeras y estudiantes, y los restantes fueron seleccionados en el consultorio externo y algunos servicios de la Maternidad de Lima (Nos. 1, 2, 3, 4, 5 y 6) y Bellavista (Nos. 3, 4 y 5), con la colaboración del personal médico.

Los medios de selección para las gestantes normales fueron el interrogatorio y el examen clínico. Descartamos todos aquellos casos que presentaban: a) enfermedades crónicas o agudas del hígado o vías biliares; b) manifestaciones toxémicas; c) edema generalizado; d) manifestaciones carenciales; e) procesos febriles intercurrentes de cualquier índole; y f) enfermedades cardiovasculares congestivas. El despistaje de la lues sólo se hizo por la falta de antecedentes de abortos (después del 3er. mes de embarazo) y de chancro.

La selección de los otros grupos por tratarse de enfermas hospitalizadas se hizo en forma más adecuada.

El método seguido fué el siguiente: se extraía en ayunas 15 cc. de sangre por punción venosa con material limpio y seco para evitar hemolisis, vertiéndose 5 cc. en un frasco conteniendo la mezcla anticoagulante de Wintrobe (6 mg. de oxalato de amonio, 4 mg. de oxalato de potasio) y el resto en un tubo para dejarlo coagular. Separado el suero de esta última muestra, se realizaba en forma inmediata las siguientes determinaciones:

1) La reacción de floculación de la cefalina-colesterol con la técnica de Hanger (63), utilizando antígeno Difco (74, 85).

2) La floculación del oro coloidal con la técnica de Maclagan, graduándose las lecturas de 0 a 5. Consideramos positivas las lecturas mayores a 2.

3) La floculación del timol de acuerdo a la técnica de Neefe (109).

4) Las proteínas totales y albúminas por el método de Andersh y Gibson (60); las globulinas se obtenían por diferencia. El factor de calibración fué controlado repetidas veces mediante el micro Kjeldahl. Las proteínas totales se dosaron simultáneamente por el método de Phillips Van Slyke (65), promediándose el resultado con el obtenido por el otro método con la corrección proporcional de las otras fracciones.

5) El colesterol total fué determinado por el método de Sheftel (135) en las gestantes normales, mientras que en la eclampsia se dosó tanto el total como la fracción ester por la técnica de Bloor, Pelcan y Allen modificada (77).

6) La fosfatasa alcalina por el método de Bodansky (60).

7) La bilirrubina total por el método de Malloy-Evelyn (85). Se determinó también la reacción de Van den Berg directa inmediata.

En la mezcla con anticoagulante se separaba el plasma para el dosaje de fibrinógeno por el método de Andersh y Gibson.

Todas las determinaciones colorimétricas se realizaron utilizando el fotocolorímetro de Klett-Summerson.

RESULTADOS OBTENIDOS

1. *En las mujeres no gestantes.*—Los resultados se consignan en el cuadro N° 1. Las pruebas de función hepatobiliar fueron negativas.

2. *En el embarazo normal.*—En 71 gestantes normales de los diferentes meses, de una edad media de 23.4 años, con variaciones de 16 a 40 años, con un número de embarazos que fluctuaban entre 1 y 9 dan un promedio de tres embarazos, obtuvimos los resultados que a continuación se consignan:

Reacciones de floculación de la cefalina-colesterol, oro coloidal y timol.—Los resultados se consignan en el cuadro N° 2 y las figuras A y B. La cefalina fué positiva en el 11.4% de los casos, el oro coloidal en el 12.7% y el timol en el 2.8%. La frecuencia de positividades para la cefalina colesterol fué mayor en el tercer trimestre (18.5 por ciento) y para el oro en el primero (20%). Los casos positivos para el timol se registraron en el tercer trimestre.

Seroproteínas.—Los resultados pueden apreciarse en el cuadro N° 3 y las figuras Nos. 1, 2, 3 y 4. En el curso de la gestación, las proteínas totales y albúminas descienden en forma más o menos progresiva y las globulinas revelan un incremento irregular. La relación albúmina-globulina, desciende manifiestamente desde el primer trimestre. Las proteínas totales presentan cifras anormalmente bajas en el 26.6% en

el primer trimestre y el 51.5% de los casos tanto en el segundo como en el tercer trimestre. Las albúminas estuvieron descendidas en el 73% de los casos en el primer trimestre, el 100% en el segundo y el 95.8% en el tercer trimestre. Las globulinas revelan incremento irregular, por encima de lo normal en el 40% de los casos en el primer trimestre, el 23.1% en el segundo y el 36% en el tercero. Finalmente, la relación albúmina-globulina fué anormalmente baja en el 73.3% de los casos en el primer trimestre, el 85% en el segundo y el 60% en el tercero.

Estas alteraciones de las seroproteínas, han sido observadas por Plass y Mathew (118), Dieckmann (31), Oliveira de Barros (113), Mac Arthur (88), Dexter y Weiss (37), Moller Christensen (99), Baez Villaseñor (17), Langworth (78), León y Braier (82) y otros.

Cholesterol total.—Hay un incremento progresivo en el curso del embarazo (ver cuadro N° 4 y figura N° 5). En el primer trimestre, sólo uno de los valores individuales estuvo por encima de lo normal. En el segundo trimestre hubo elevación anormal en el 64.3% de los casos y en el tercer trimestre esto ocurrió en el 88.8%.

Nuestros resultados se aproximan a los encontrados por Dieckmann (35), Palacios Costa (119), Aujalco Bugnard (1) y Lozano Ríos R. (86); Baez Villaseñor (17), Soureau Souleñac (131) y Whitelaw (143), encuentran valores inferiores.

Fosfatasa alcalina.—La fosfatasa alcalina no varía significativamente en los seis primeros meses y en el tercer trimestre casi triplica nuestro valor medio normal (ver cuadro N° 5 y figura N° 6). Los valores superiores a lo normal no se observaron en el primer trimestre, pero ésto se constata en el 17.8% de los casos en el segundo trimestre y el 88.8% en el tercer trimestre.

Meranze y colaboradores (89), Bodansky (18), Calentano (29) y Cayle y Fabre (23), hacen observaciones más o menos semejantes.

Fibrinógeno.—El fibrinógeno asciende en forma más o menos progresiva en el curso de la gestación, presentando valores anormalmente elevados en el 22.2% de los casos en el primer trimestre y el 41.2% de los casos tanto en el segundo como en el tercer trimestre. (Ver cuadro N° 6 y figura N° 7).

Nuestros valores difieren poco de los encontrados por Dieckmann (31).

Bilirrubina total y reacción de Van den Berg directa.—La bilirrubina total fué normal y la reacción de Van den Berg directa negativa en todos los casos excepto uno. (Ver cuadro N° 7 y figura N° 16).

3. *Resultados obtenidos en la eclampsia.*—Hemos estudiado 19 eclámpicas. El 83.3% de ellas estaban entre los 19 y 24 años de edad

y el 69% eran primíparas. La mayoría presentaba déficit de ingestión proteica. En ninguna hubo antecedentes toxémicos ni epilépticos; una de ellas registraba antecedentes hipertensivos. Los síntomas toxémicos se desencadenaron aparentemente entre el quinto y el sexto mes en tres casos y en los dos últimos meses en los restantes. Todas presentaron hipertensión albuminuria, edema generalizado de grado variable y convulsiones seguidas de coma en la mayoría. No hubo relación entre el número de accesos convulsivos y la evolución del progeso. La tensión arterial máxima fué menor de 20 cm. de Hg. y la mínima menor de 14. Las que fueron al deceso tuvieron las cifras tensionales más altas, aunque en algunas que evolucionaron favorablemente se observaron elevaciones semejantes. La albuminuria fluctuó entre 1 a 6 grs. %. La úrea estuvo elevada sólo en el estado terminal de uno de los casos. El ácido úrico en las que tenían este análisis revelaba incremento. El examen del fondo de ojo acusaba espasmo arteriolar solo o acompañado de moderado edema de la retina.

Hubo subictericia conjuntival en tres casos. El hígado no era palpable en ninguno.

Tres pacientes fueron al deceso, en una de ellas se pudo extraer un fragmento de hígado en que se hizo el examen histopatológico. En los casos de evolución favorable, los síntomas y signos acusaron involución rápida después del parto, excepto los casos en que la toxemia se inició más tempranamente, los que continuaron con cifras tensionales anormales, pero menores que antes del parto.

Los resultados de los análisis practicados por nosotros, fueron los siguientes:

Cefalina-colesterol, oro coloidal y timol.—Los resultados no diferían de los obtenidos en el embarazo normal (ver cuadro N° 8 y fig. N° 8). No hubo relación de la gravedad del proceso con la frecuencia ni la intensidad de las posibilidades detectadas.

Seroproteínas.—En el cuadro N° 9 y figuras Nos. 9, 10, 11 y 12, se expresan los resultados obtenidos en 14 eclámpticas que estaban entre el 1º y 3er. día del puerperio. Se aprecia que las proteínas totales descienden mucho más que en el embarazo normal, sobre todo a expensas de las albúminas. Las proteínas totales y las albúminas estuvieron disminuidas en relación al grupo de control en el 100 % de las pacientes y las globulinas en el 50 %. En 5 enfermas en gestación los resultados fueron semejantes.

Las investigaciones de Dexter y Weiss (37), New-weiler (107), Bibb J. D. (13) y Moller Christensen y colaboradores (99), son semejantes a las nuestras. León y Brasier (82), dan valores más altos.

Colesterol.—Los resultados obtenidos en las eclámpticas que estaban entre el 1º y 3er. día del puerperio se consignan en el cuadro Nº 10 y figuras Nos. 13 y 14. El valor medio para el colesterol total no difería del obtenido en el tercer trimestre del embarazo normal. En las eclámpticas gestantes los resultados fueron más o menos semejantes.

La fracción ester reveló moderado descenso en 4 de 19 casos, dos de los cuales estaban en estado de coma. De los casos fatales solo uno presentó descenso del colesterol esterificado.

En la literatura no hemos encontrado estudios similares.

Fosfatasa alcalina.—En el grupo de las que estaban en gestación, los resultados no diferían de los obtenidos en las gestantes normales de la misma época. En las puérperas del 1º al 3er. día el valor medio disminuye (ver cuadro Nº 11 y fig. Nº 15).

Bilirrubinemia.—Tres de los 19 casos presentaron ligera elevación de la bilirrubina a expensas de la fracción directa, resultando un valor medio discretamente elevada. (Ver cuadro Nº 12 y figura Nº 16). No hubo relación de las anomalías detectadas con la gravedad del proceso.

Mackenzie Locke (91), encuentra elevación del índice icterico después del parto. Alvarez Bravo (3), observa la poca frecuencia de la reacción de Van den Berg directa positiva en la eclampsia y Dexter y Weiss (37) constatan en 4 casos bilirrubinemia normal aún en etapas severas del proceso.

Fibrinógeno.—Los resultados en la eclampsia no difieren de los obtenidos en el embarazo normal (Cuadro Nº 13).

Evolución de algunos casos.—En cinco casos se practicó un segundo análisis en el 8º día del puerperio, los que revelaron lo siguiente: las reacciones de floculación positivas se negativizaron; las proteínas totales y albúminas llegaron a cifras normales o próximas a ellas; las globulinas superaron el valor medio normal del grupo de control; el colesterol total presistía elevado y los porcentajes anormales de la fracción ester retornaron a lo normal o a las proximidades de éste, excepto en un caso; la fosfatasa alcalina desciende discretamente y la bilirrubina se normaliza en los casos en que estuvo elevada. (Ver cuadros Nos. 14 y 15).

Examen histopatológico.—De los tres casos que fueron al deceso, uno de ellos (caso Nº 19) se pudo extraer un fragmento de hígado, cuyo resultado fué el siguiente (informe del doctor Enrique Valdivia, del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina).

Hígado que conserva su estructura lobulillar, edema generalizado, acentuado en algunas zonas.

Discreto aumento del colágeno en los espacios de Kiernan y entre los lobulillos.

Se aprecia infiltrado linfocitario especialmente en los espacios de Kiernan.

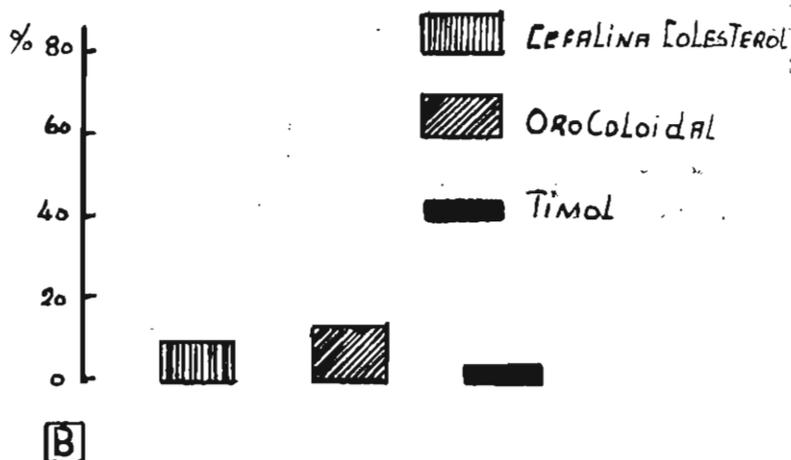
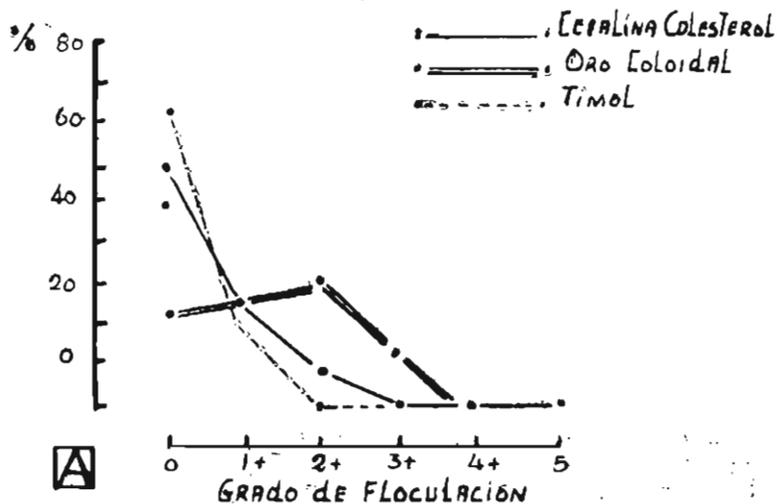
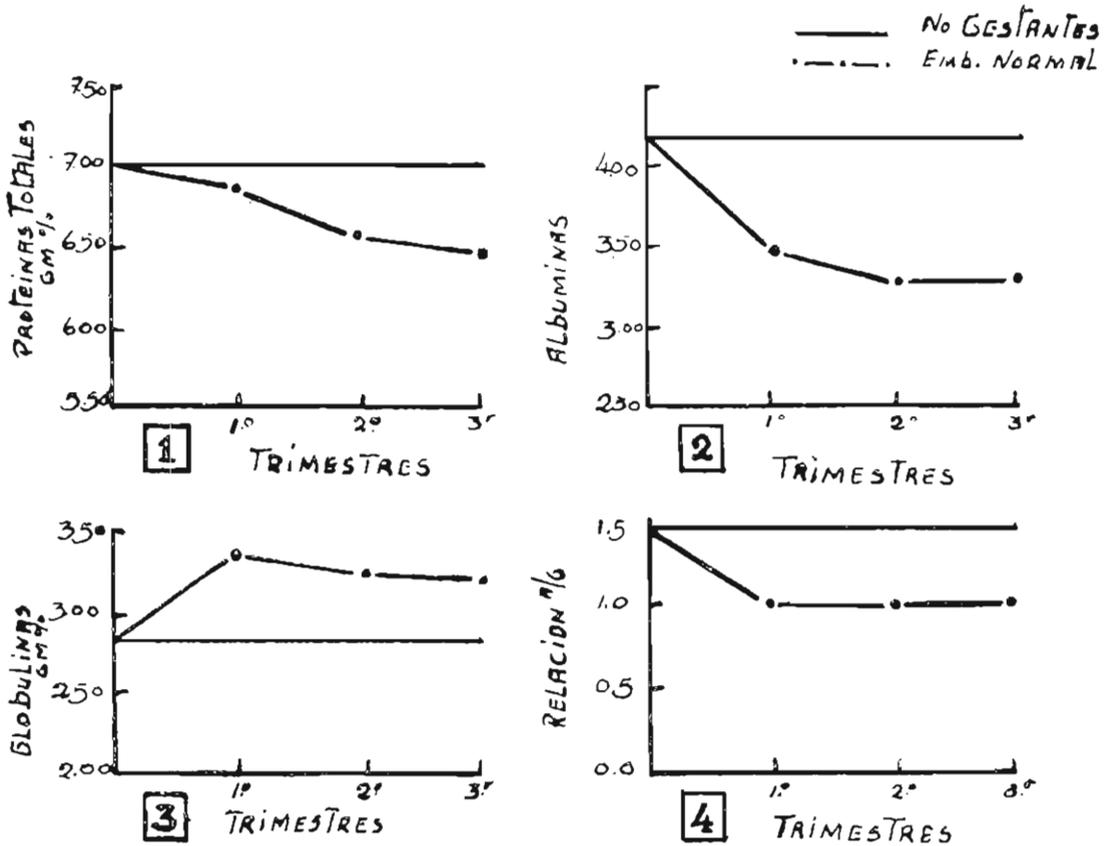


Fig. A, y B.—Las reacciones de floculación de la cefalina-colesterol, oro coloidal y timol en el embarazo normal.

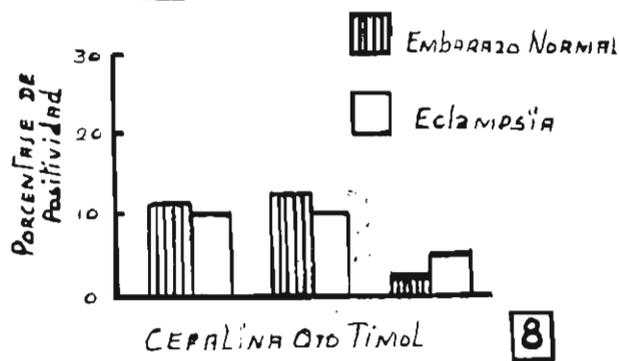
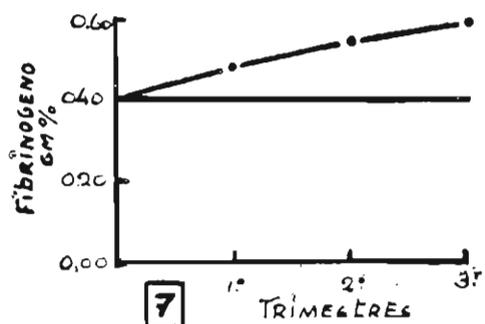
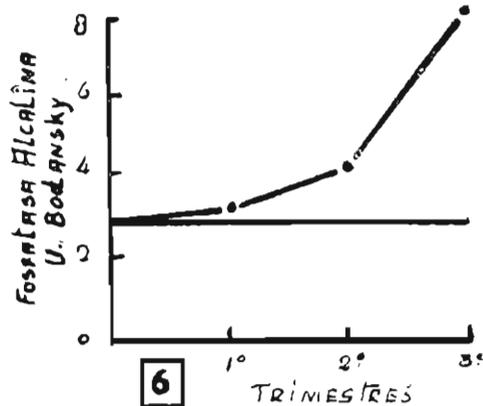
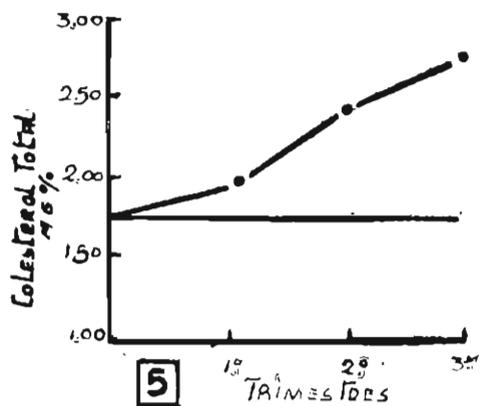
Las células hepáticas aparecen con caracteres histológicos normales con la tinción hematoxilina-eosina; aunque las trabéculas de Remak aparecen anormalmente separadas por el edema que afecta acentuadamente a los espacios de Disse (entre célula hepática y endotelio vascular).

El estroma intralobulillar está constituido por fibras de reticulina que parecen engrosadas reforzando las paredes de los vasos sinusoides.

Ver microfotografías Nos. 1, 2 y 3.

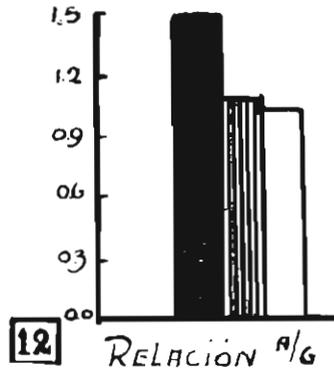
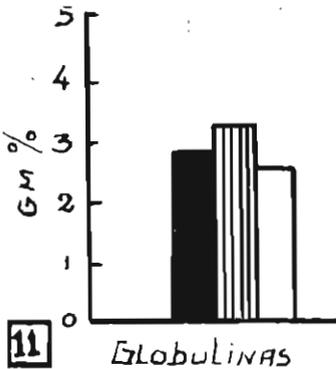
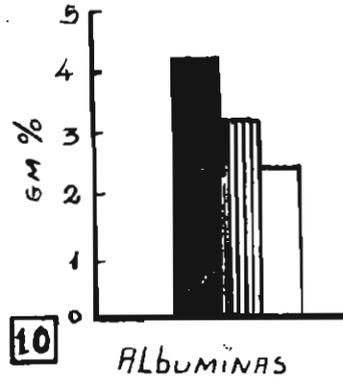
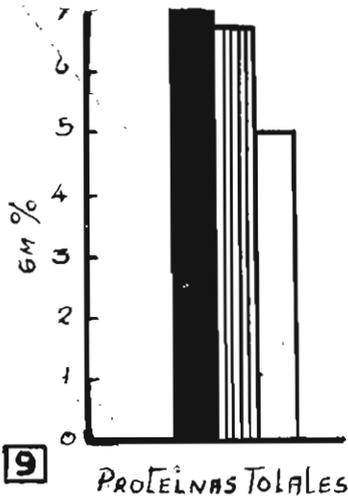


Figs. 1, 2, 3 y 4.—Las seroproteínas en el embarazo normal (valores medios) en comparación con los obtenidos en no gestantes.



Figs. 5, 6 y 7.—El colesterol total, fosfatasa alcalina y fibrinogeno en el embarazo normal, en comparación con los valores medios en no gestantes.

Fig. 8.—La cetalina-colesterol, oro coloidal y timol en la eclampsia, en comparación con el embarazo normal.

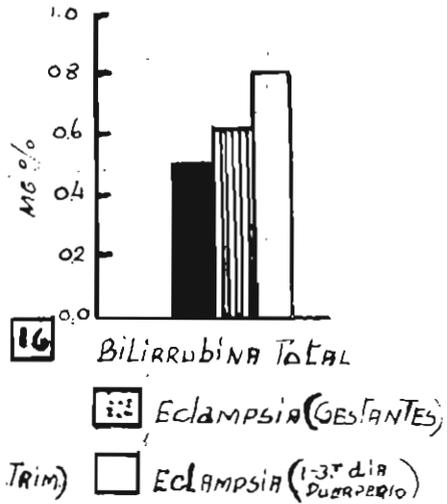
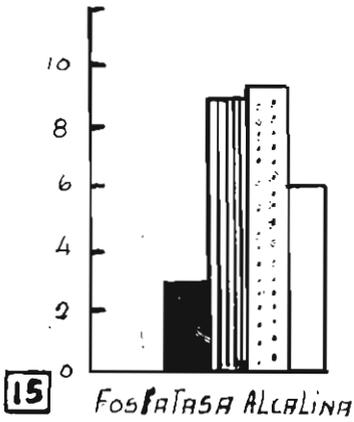
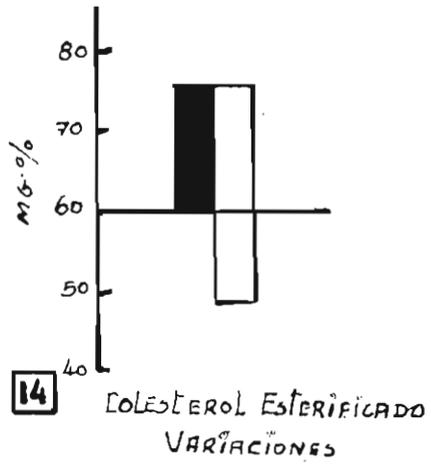
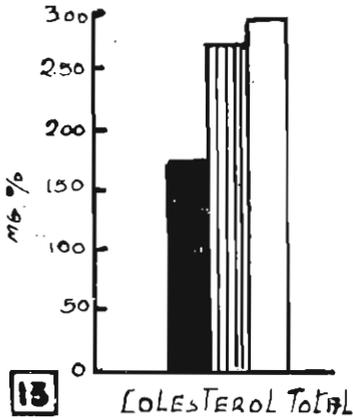


■ NO GESTANTES

▨ Emb. NORMAL (3er T.)

□ ECLAMPSIA (1-3er dia PUERPERIO)

Figs. 9, 10, 11 y 12.—Las seroproteínas en la eclampsia (valores medios) en comparación con el embarazo normal.

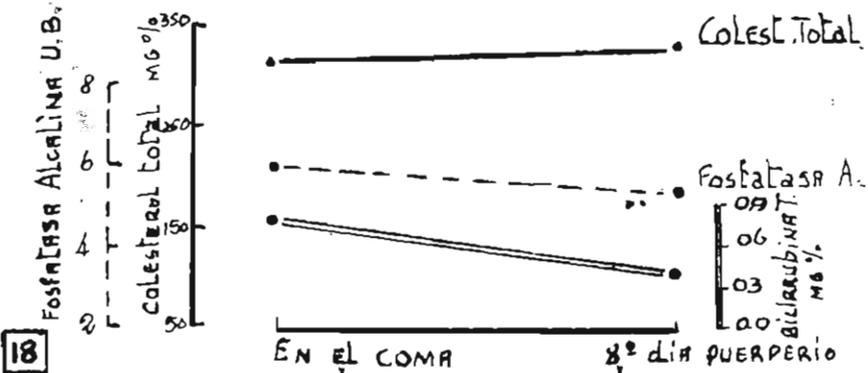
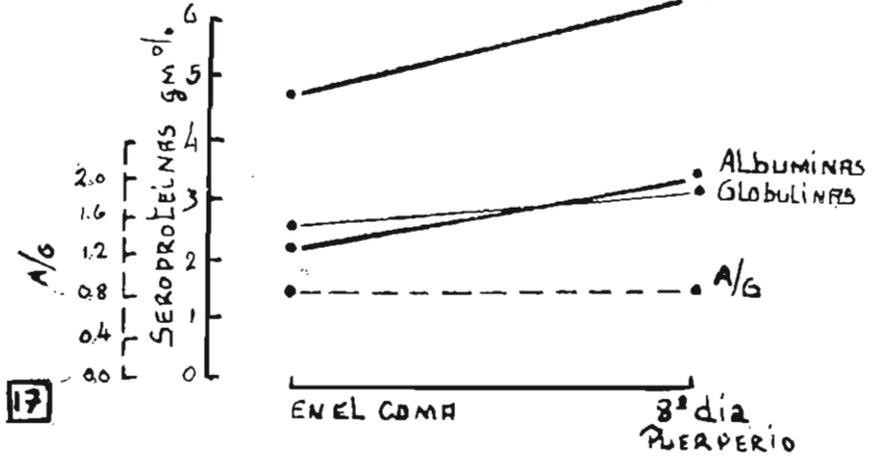


NO GESTANTES
 ECLAMPSIA (GESTANTES)

EMBARAZO NORMAL (3 TRIM)
 ECLAMPSIA (1-3^{er} DIA PUERPERIO)

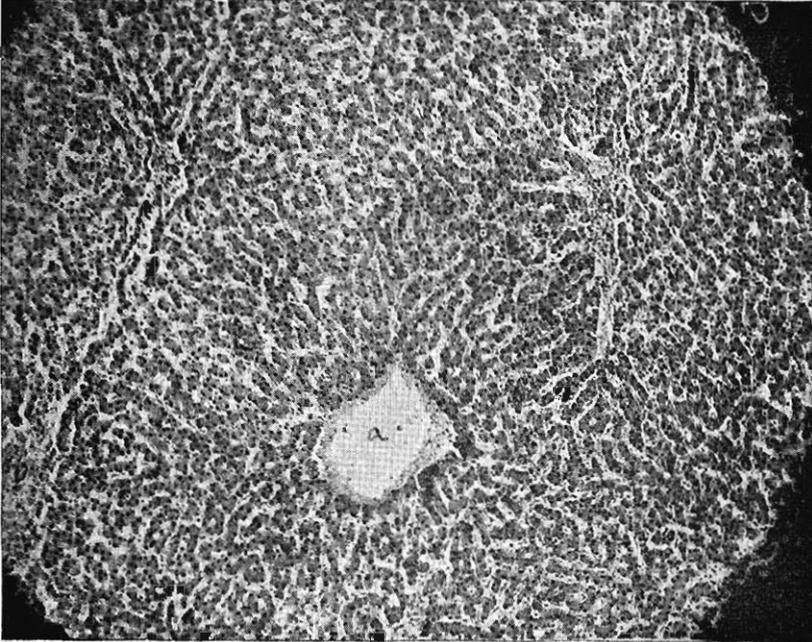
Figs. 13, 14, 15 y 16.—El colesterol, fosfatasa alcalina y bilirrubina en la eclampsia en comparación con el embarazo normal.

EVOLUCION DE LA ECLAMPSIA

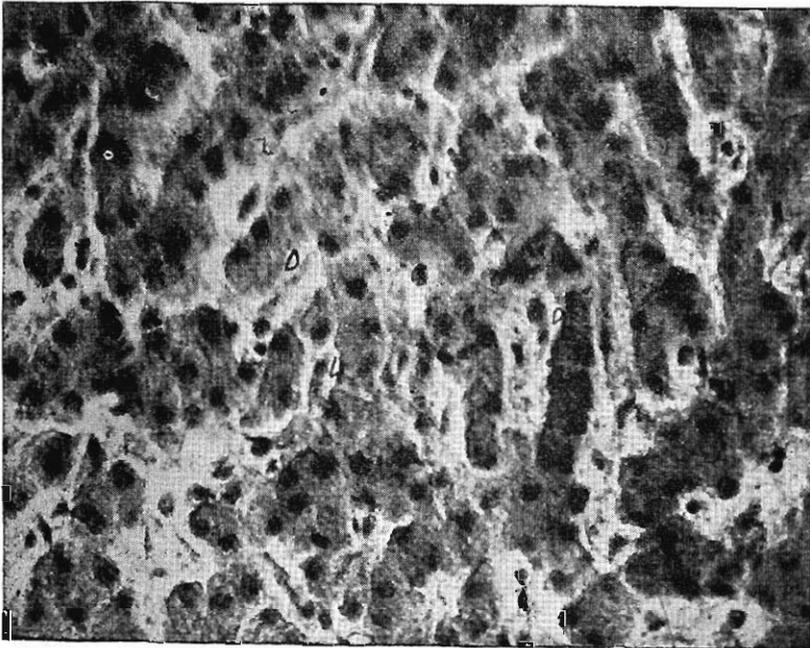


CASO Nº 2	{	CEPALINA	3+	1+
		ORO	Nº 2	Nº 2
		TIMAL	2+	0
CASO Nº 19	{	CEPALINA	2+	0
		ORO	Nº 2	Nº 2
		TIMAL	1+	1+

Figs. 17 y 18.—Evolución de algunos casos de eclampsia.



Microfot. 1.—Hígado topográfico aumento 100 X. a) Vena centrolobulillar. b) Espacios de Kiernan. c) Lobulillo hepático: edema (Trabéculas visibles). Tinción. Hematoxilina-eosina.



Microfot. 2.—Lo mismo que en el N° 1, aumento 400 X
d) Edema del espacio de Disse. Tinción hematoxilina-eosina.



Microfot. 3.—Aumento: 400 \times . Tinción: Wilder para reticulina. Edema del espacio de Disse, engrosamiento de algunas fibras de reticulina. (f.).

CUADRO I

RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS MUJERES NO GESTANTES

Reacciones de floculación		Porcentaje de positividad		
Cefalina-colesterol				0
Oro coloidal				0
Timol				0
Nº de casos: 10	Media \pm E.S.	Desv. St \pm E.S.	Coefficiente Var. %	Valoración extremas
Proteínas tot. gm. % ...	7.00 \pm 0.12	0.35 \pm 0.08	5	6.00—7.68
Albúminas " " ...	4.18 \pm 0.06	0.18 \pm 0.04	4.3	3.87—4.48
Globulinas " " ...	2.81 \pm 0.10	0.30 \pm 0.07	10.7	2.48—3.38
Rel. Alb.-Glob. " " ...	1.51 \pm 0.06	0.18 \pm 0.04	11.9	1.14—1.72
Fibrinógeno " " ...	0.40 \pm 0.04	0.14 \pm 0.03	35	0.33—0.49
Colesterol total " " ...	176 \pm 12	36 \pm 8.5	20.4	126 —227
Forfataza alcalina				
U. Bodansky " " ...	2.9 \pm 0.29	0.87 \pm 0.20	30.0	1.5 —4.8
Bilirrubina total				
mg. %	0.43 \pm 0.08	0.24 \pm 0.06	45.3	0.20—1.0
Reacción de Van den Berg directa	negativa			

CUADRO 2

LAS REACCIONES DE FLOCULACIÓN DE LA CEFALINA-COLESTEROL, ORO COLOIDAL Y TIMOL
EN EL EMBARAZO NORMAL

Cefalina - Colesterol

Nº de casos	Grado de reacción	Nº de casos	Porcentaje de casos	Porcentaje de positividad
70	0	42	60.0	11.4
	1 +	20	28.6	
	2 +	7	10.0	
	3 +	1	1.4	
	4 +	—	—	

Oro Coloidal

Nº de casos	Grado de reacción	Nº de casos	Porcentaje de casos	Porcentaje de positividad
71	0	18	25.5	12.7
	Nº 1	20	28.2	
	N 2	24	33.8	
	Nº 3	9	12.7	
	Nº 4	—	—	
	Nº 5	—	—	

Timol

Nº de casos	Grado de reacción	Nº de casos	Porcentaje de casos	Porcentaje de positividad
	0	52	73.2	2.8
	1 +	17	23.9	
	2 +	1	1.4	
	3 +	1	1.4	
	4 +	—	—	

CUADRO 3

ANALISIS ESTADISTICO TRIMESTRAL DE LAS SEROPROTEINAS EN EL EMBARAZO NORMAL

Primer Trimestre

Nº de casos: 15	Media \pm E.S.	Desv. St. \pm E.S.	Coficiente Var %	Variación extremas
Proteínas tot. gm.	6.83 \pm 0.18	0.68 \pm 0.13	9.9	6.00—8.20
Albúminas	3.47 \pm 0.15	0.56 \pm 0.10	16.1	2.30—4.55
Globulinas	3.35 \pm 0.11	0.41 \pm 0.08	12.2	1.65—4.20
Rel. A/G	1.06 \pm 0.06	0.23 \pm 0.04	22.6	0.66—1.66

Segundo Trimestre

Nº de casos: 25	Media \pm E.S.	Desv. St. \pm E.S.	Coficiente Var %	Variación extremas
Proteínas tot. gm.	6.56 \pm 0.08	0.40 \pm 0.05	6.1	5.68—7.40
Albúminas	3.29 \pm 0.07	0.37 \pm 0.05	11.2	2.40—3.80
Globulinas	3.23 \pm 0.06	0.31 \pm 0.04	9.6	2.26—3.75
Relación A/G.	1.05 \pm 0.04	0.19 \pm 0.02	18.1	0.73—1.88

Tercer Trimestre

Nº de casos: 26	Media \pm E.S.	Desv. St. \pm E.S.	Coficiente Var %	Variación extremas
Proteínas tot. gm.	6.42 \pm 0.07	0.35 \pm 0.05	5.4	5.79—7.15
Albúminas	3.23 \pm 0.07	0.37 \pm 0.05	11.4	2.46—3.95
Globulinas	3.18 \pm 0.09	0.42 \pm 0.07	13.2	2.15—3.90
Relación A/G.	1.07 \pm 0.05	0.24 \pm 0.03	22.5	0.66—1.85

CUADRO 4

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL COLESTEROL TOTAL EN LOS TRIMESTRES DEL EMBARAZO NORMAL

Mg. %	Nº de casos	Media±E.S.	Desv.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valor Extremo
1er. Trimestre ...	15	196±7.64	28.6±5.40	14.6	124—250
2do. Trimestre ...	29	248±6.85	36.7±6.81	14.8	194—347
3er. Trimestre ...	27	275±10.24	53.2±7.24	19.3	160—404

CUADRO 5

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS FOSFATASAS ALCALINAS EN LOS TRIMESTRES DEL EMBARAZO NORMAL

Unidades Bodansky	Nº de casos	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Variac. Extrema
1er. Trimestre ...	13	3.01±0.29	0.79±0.16	26.3	2.0—4.6
2do. Trimestre ...	28	4.22±0.24	1.26±0.17	29.8	2.7—7.3
3er. Trimestre ...	27	8.14±0.76	3.96±0.54	48.6	3.3—20.0

CUADRO 6

EL FIBRINOGENO EN EL EMBARAZO NORMAL
Análisis estadístico

Gm. %	Nº de casos	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores Extremos
1er. Trimestre ...	11	0.47±0.42	0.07±0.01	14.9	0.36—0.59
2do. Trimestre ...	18	0.54±0.02	0.09±0.01	16.6	0.42—0.79
3er. Trimestre ...	17	0.59±0.03	0.12±0.02	20.3	0.40—0.82

CUADRO 7

LA BILIRRUBINA TOTAL EN EL EMBARAZO NORMAL

Nº de casos	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores Extremos
Miligramos %	0.63±0.022	0.19±0.016	30.1	0.30—1.40

CUADRO 8

LAS REACCIONES DE FLOCULACION DE LA CEFALINA COLESTEROL, ORO COLOIDAL Y
TIMOL EN LA ECLAMPSIA

Cefalina - Colesterol

Nº de casos	Grado de reacción	Nº de casos	Porcentaje de casos	Porcentaje de positividad
19	0	11	57.8	10.6
	1 +	6	31.6	
	2 +	1	5.3	
	3 +	1	5.3	
	4 +	—	—	

Oro Coloidal

Nº de casos	Grado de reacción	Nº de casos	Porcentaje de casos	Porcentaje de positividad
19	0	10	52.6	10.6
	Nº 1	2	10.5	
	Nº 2	5	26.3	
	Nº 3	2	10.6	
	Nº 4	—	—	
	Nº 5	—	—	

Timol

Nº de casos	Grado de reacción	Nº de casos	Porcentaje de casos	Porcentaje de positividad
	0	17	89.4	5.3
	1 +	1	5.3	
	2 +	1	5.3	
	3 +	—	—	
	4 +	—	—	

CUADRO 9

LAS SEROPROTEINAS EN LA ECLAMPSIA

(1er. a 3er. día del puerperio)

Nº de casos: 14	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores Extremos
Proteínas tot. gs. % ...	4.95±0.19	0.68±0.13	13.7	4.00—6.40
Albúminas „ ...	2.49±0.11	0.41±0.08	16.5	1.73—3.20
Globulinas „ ...	2.46±0.13	0.47±0.09	19.1	1.72—3.20
Rel. Album. Glob. ...	1.03±0.07	0.25±0.05	24.3	0.60—1.44

CUADRO 10

EL COLESTEROL TOTAL, LIBRE Y ESTERIFICADO EN LA ECLAMPSIA

(1er. a 3er. día del puerperio)

Nº de casos: 14	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores Extremos
Colesterol total mg % ...	291±22.0	79.6±15.6	23.7	162—456
Colesterol libre „ ...	32.8%			24—51%
Colesterol ester „ ...	67.2%			49—76%

CUADRO 11

LA FOSFATASA ALCALINA EN LA ECLAMPSIA

Nº de casos	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores extremos
Puérperas (1º a 3º día) ... 14	6.13±0.89	3.22±0.63	52.2	2.0—13.2
Gestantes (8º y 9º mes) ... 5	9.7			7.8—11.0

CUADRO 12

LA BILIRRUBINA TOTAL EN LA ECLAMPSIA

(1º y 3er. día del puerperio)

Nº de casos	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores Extremos
14	0.83±0.14	0.50±0.10	60.2	0.30—1.90

CUADRO 13

EL FIBRINOGENO EN LA ECLAMPSIA

(1º y 3er. día del puerperio)

Nº de casos	Media±E.S.	Desv. St.±E.S.	Coefficiente Var. %	Valores Extremos
8	0.61±0.07	0.20±0.05	32.0	0.30—0.90

CUADRO 14

EVOLUCION DE LA ECLAMPSIA

Nº de casos: 5	En el coma o poco después		En el 8º día del puerperio	
	Media	Valores extremos	Media	Valores extremos
Proteínas totales gm. %	4.85	4.00—5.66	6.31	5.95—7.24
Albúminas	2.26	1.73—2.68	3.46	2.66—3.55
Globulinas	2.48	1.75—2.98	3.30	2.97—3.99
A/G.	0.94	0.68—1.22	0.94	0.80—1.25
Colesterol totales mg. %	306	229—456	333	259—490
Colesterol ester %	60.8%	41—74 %	.62%	49—82 %
Fósforo Inorgánico mg. %	4.0	2.8—5.0	4.2	3.3—5.2
Fosfatasa alcalina (U. Bodansky)	6.0	2.0—12.5	5.56	3.9—8.4
Bilirrubina total mg. %	0.84	0.4—1.8	0.48	0.3—0.6

NOTA.—Para los cálculos no se tomó el caso N° 2, por carecer de análisis en el 8º día del puerperio y para el caso N° 19, se tomó el promedio de los dos primeros exámenes bioquímicos.

CUADRO 15

EVOLUCION DE ALGUNOS CASOS DE ECLAMPSIA

	Caso N° 10		Caso N° 11		Caso N° 12		Caso N° 17		Caso N° 2		Caso N° 19	
	Puerperio 1º día	8º día	Puerperio 1º día	8º día	Puerperio 1º día	8º día	Gest. de Puerp 9º mes	8º día	Gest. de Puerp. 9º mes	2º día	Gest. Tb. 7 ½ m	P 8
Cefalina	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1	0	2
Oro	0	0	0	0	0	No.1	0	0	No.2	No.2	No.3	No.2
Timol	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1
Prot. Tot. gm. % ..	4.26	5.95	4.00	6.00	4.56	6.20	5.66	7.24	590	4.70	6.30	5.00
Albúminas " ...	1.73	2.98	2.25	2.66	2.26	2.75	2.68	3.25	—	2.70	—	2.40
Globulinas " ...	2.53	2.97	1.75	3.24	2.30	3.45	2.98	3.99	—	2.00	—	2.60
A/G.	0.68	1.00	1.22	0.80	0.98	0.81	0.90	0.82	—	1.35	—	0.92
Colest. Tot. mg. %	260	259	266	367	456	490	229	278	—	200	354	273
Colest. ester % ..	73%	64%	49%	61%	74%	49%	67%	82%	—	76%	39%	43%
Fosf. inorg. mg. %	3.8	3.5	4.9	5.2	2.8	4.0	5.0	4.2	3.7	3.3	2.8	3.8
Fosfatasa U. B. ..	2.0	3.9	2.0	6.0	5.7	6.5	12.5	5.7	9.2	8.4	11.0	5.1
Bilirr. tot. mg. %	0.4	0.4	1.8	0.6	0.5	0.5	0.6	0.3	0.5	0.5	0.4	1.0
Bilirr. direct. % ..	—	—	56%	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Van den Bergh ..	Neg.	Neg.	1	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Fibrinóg. gm. % ..	—	—	—	—	0.45	—	0.7!	—	—	—	—	—
Eritrosed. Wintrobe (mm. a la hora)	9	29	25	—	43	—	44	—	—	—	32	—

Abreviaturas: Prot. Tot. = Proteínas totales.
A/G. = Relación albúmina-globulina.
Colest. = Colesterol.

Bilirrub. Total = Bilirrubina Total.
Eritrosed. = Eritrosedimentación.
U. B. = Unidades Bolansky.

DISCUSION

Discusión de los resultados obtenidos en el embarazo normal

El hígado es un órgano de complejo fisiologismo y una gran capacidad de reserva. Puede estar inhibido en una de sus funciones manteniéndose intactas las demás; puede estar destruido parte de su parénquima y las pruebas funcionales ser normales; fracciones afuncionales pueden presentar una apariencia normal al examen superficial; el disturbio funcional puede preceder a la lesión anatómica, involucrar antes que ésta o persistir a pesar de la normalización estructural (85, 121, 122). Por consiguiente, no siempre hay correlación entre lo anatómico y funcional y una prueba exploratoria aislada no nos da un informe adecuado a pesar de la interdependencia existente entre algunas funciones. En el embarazo normal, si bien es cierto que modernas investigaciones se pronuncian por la normalidad estructural del hígado (67), se admite (3, 37, 123) que las exigencias fetales producen una sobreactividad de este órgano, con la reducción consecuyente de su capacidad de reserva, la cual —además de hacerlo más susceptible a los agentes toxiinfecciosos— podría originar disturbios selectivos en algunas de sus funciones metabólicas. Estas alteraciones detectadas, para otros (123), sólo serían una expresión del fisiologismo especial del embarazo y no de un estado patológico del hígado. Teniendo en cuenta todo lo considerado anteriormente, nosotros hemos empleado varias pruebas de función hepática, pero como muchas de ellas son influenciadas por factores extrahepáticos, la interpretación de nuestras constataciones tendremos que hacerla con la ingerencia de estos factores antes de atribuir a una probable disfunción hepática, las alteraciones de los diversos procesos metabólicos que a continuación pasamos a examinar.

Metabolismo proteico

El hígado es el eje del metabolismo proteico, jugando rol importante no solo como órgano de almacenamiento y catabolismo, sino también en la síntesis, sobre todo de las albúminas y el fibrinógeno (85, 138, 144). En las enfermedades hepáticas, en especial en las que afectan el órgano en forma difusa, se ha encontrado hipoproteinemia a expensas de la fracción albúmina, incremento de las globulinas y tendencia a la inversión de la relación albúmina-globulina (85). Los estudios electroforéticos de las seroproteínas realizadas por Gray y Guzmán Barrón E. S. (48) revelan que la disminución de la relación albúmina-globulina no es constante en las afecciones hepáticas, pudiendo estar

ella normal y haber sin embargo una alteración cualitativa de las fracciones globulínicas; ellos llegan a la conclusión de que las modificaciones más características de las seroproteicas en las enfermedades hepáticas son: el gran incremento de las gama globulinas, disminución de las albúminas y aumento significativo de las beta globulinas.

Como las reacciones de floculación de la cefalina colesterol, oro coloidal y timol, están en todo (cefalina y oro) o en parte (timol) relacionadas con las modificaciones referidas de las seroproteinas, se utilizan como pruebas para detectar afecciones hepáticas.

Las reacciones de floculación, de la cefalina-colesterol y el oro coloidal, se deben a un incremento de las gama globulinas en el suero sanguíneo, asociado generalmente a alteraciones cualitativas —menor poder protector contra la floculación— y cuantitativas de descenso de la fracción albúminas (50, 102). La prueba del timol es condicionada por el incremento de las gama y beta globulinas y una sustancia de probable naturaleza lipoidica, jugando las albúminas un rol accesorio en la intensidad de la reacción (72). La fracción lipoidica no bien identificada no estaría en relación con los lípidos totales ni el colesterol (122).

En cuanto al mecanismo por el cual el hígado enfermo origina las modificaciones de las seroproteinas es muy discutido. Para Gray (51) sería porque en tales condiciones a aquél órgano le es más fácil elaborar fracciones proteicas de gran peso molecular (gama globulina) que alfa globulina y albúminas a partir de los complejos proteicos que almacena. Moore (103) en cambio sostenía que las globulinas gama originadas en el S. R. E. (138, 144) no serían transformadas en albúminas por la célula hepática enferma. Pero, ambas concepciones no son más que simples teorías, existiendo pruebas experimentales confirmadas solo en lo que se refiere al origen hepático de las albúminas (85, 138, 144), mientras que en lo referente al incremento de las gama globulinas, hoy tiende a admitirse que obedece al fenómeno más generalizado de la irritación del S. R. E. (Sistema Retículo-Endotelial) (105, 121, 122). Muchos hechos hablan a favor de esta concepción, entre ellos: a) La persistencia de reacciones fuertemente positivas de oro coloidal y timol en las hepatitis a pesar de la involución de las lesiones parenquimales, relacionadas aparentemente con un proceso residual en el mesénquima del órgano (108); b) La ausencia de floculaciones positivas en ciertas lesiones severas del hígado —que veremos más adelante— cuando la reacción mesenquimal es poco manifiesta, o siendo marcada ella sufre inhibiciones de otra índole. Sin embargo, esta nueva interpretación no descarta totalmente la importancia

de estas pruebas funcionales, porque muchas formas de enfermedades hepáticas se acompañan de la reacción mesenquimal correspondiente y la elevación de las gama globulinas corre paralela al grado de lesión hepática, por lo cual las pruebas de la cefalina, oro y timol que dependen grandemente del incremento de aquella fracción globulínica, no solo sirven para detectar la presencia del daño hepático, sino la magnitud de él, tal como lo atestiguan los estudios comparativos con biopsias de hígado, realizados por Poper y Steigman (121, 122). Naturalmente que hay muchas excepciones, siendo la más importante la que se presenta en algunos casos de ictericias obstructivas extrahepáticas no infectadas, en los que, a pesar de groseras lesiones parenquimales, las reacciones de floculación son negativas, relacionadas con una disminución de las gama globulina, a consecuencia —aparentemente— de la severa inhibición biliar de las células del mesénquima, o su proliferación poco manifiesta que en estos casos revelan las biopsias de hígado (121, 122).

Como las modificaciones de las seroproteínas que causan la positividad de las reacciones de floculación, pueden originarse en muchos procesos extrahepáticos, la presencia de pruebas positivas no indica necesariamente un disturbio hepático, por lo cual, la utilidad de ellas depende de la correlación con otras pruebas y la clínica (85, 108, 138, 141, 144).

En el presente trabajo era interesante el estudio de las referidas pruebas de floculación, tanto porque se atribuye al hígado cierto rol en la génesis de las modificaciones proteicas en el embarazo (37), cuanto, porque en esta condición fisiológica se ha constatado el S. R. E. en hiperactividad (123).

El estudio de las pruebas de floculación nos demuestra resultados positivos para la cefalina en el 11.4% de los casos, para el oro coloidal en el 12.7% y para el timol en el 2.8%, es decir que lo común en el embarazo es la negatividad de estas pruebas. Ahora bien, los estudios electroforéticos de las seroproteínas maternas (78, 83, 90) revelan gran disminución de las albúminas, incremento de las alfa y beta globulinas y ninguna variación en las gamas globulinas —que en realidad equivale a un incremento relativo puesto que esta fracción no sigue a las albúminas en su descenso, es decir, una modificación algo semejante a lo que ocurre en las enfermedades parenquimatosas difusas del hígado, la cual habría hecho esperar una mayor incidencia de positividades para la cefalina y el oro, y también para el timol, puesto que en el embarazo hay incremento de lípidos. Sin embargo, nuestros resultados son explicables si se tiene en cuenta que la positividad de las pruebas está relacionada no solo con alteraciones cuantitativas de des-

censo sino también con modificaciones cualitativas de las albúminas —que no se mencionan en el embarazo— con un marcado incremento de las gama globulinas —que tampoco ocurre— y con una sustancia de probable naturaleza lipoidica (para el timol) pero no relacionada con los lípidos totales ni el colesterol (122). El pequeño número de resultados positivos podemos catalogarlo como falsas reacciones, puesto que éstas pueden ocurrir en un porcentaje algo semejante al que hemos detectado (121). Ellas dependen posiblemente de una acentuación —en algunas gestantes— de las modificaciones proteicas a que nos hemos referido y que están ligadas en el embarazo a múltiples factores extrahepáticos (exaltación del S. R. E. que incrementa las globulinas, la demanda fetal, la hemodilución, etc., que disminuye las albúminas como veremos más adelante). Sin embargo, teniendo en cuenta de que el hígado es el regulador de la proporción normal de las proteicas del albuminemia causada por factores extrahepáticos, nos indicaría tal vez cierto disturbio selectivo de su función metabólica proteica, que al acentuarse en algunos casos podría haber originado las reacciones positivas detectadas. Si aceptamos esta suposición tenemos que admitir que el disturbio es ligero, porque ningún caso presentó reacciones fuertemente positivas.

En lo que respecta a las seroproteinas en el embarazo normal hemos constatado: a) Disminución moderada de las proteínas totales, ostensible desde el tercer mes de la gestación y que se acentúa gradualmente en el curso de ésta; b) Disminución más marcada de las albúminas, que se inicia desde los primeros meses, acentuándose también más o menos progresivamente a lo largo del embarazo; c) Incremento moderado de las globulinas, sin una tendencia definida de variación; d) Gran descenso de la relación albúmina-globulina con inversión de ella en más de un tercio de los casos.

Se considera como causa más importante de la hipoproteinemia gravídica la hemodilución, que se ha constatado en esta condición fisiológica (33, 45, 95) debido a un incremento del volumen sanguíneo a predominio plasmático originando una hipervolemia oligocitémica, la cual al no ir acompañada de un aumento proporcional de las proteínas, originaría una disminución de éstas en cuanto a su concentración, pero no así en lo que respecta a su cantidad total, —teniendo en cuenta el volumen— que estaría más bien aumentada (31, 45). Los estudios de la hemodilución demuestran que ésta ocurre desde el inicio del embarazo, con acentuación progresiva hasta cinco a ocho semanas antes del parto, seguida de una gradual concentración retornando a lo normal unas semanas después del alumbramiento. Para Dieckmann

(33) el volumen total sanguíneo incrementa en un 23% y el plasma en un 25% en el embarazo a término. Estos hechos, nos permitirían —en nuestros casos— la explicación del descenso progresivo de las proteínas totales con una tendencia a la recuperación en el último mes de la gestación, y también en parte la disminución gradual de las albúminas; pero, si la hemodilución fuera el único factor de la hipoproteïnemia, tendría que haber una mengua proporcional de las fracciones albúminas y globulinas, lo cual no ocurre, pues mientras las primeras descienden marcadamente, las segundas incrementan en forma moderada; por consiguiente, la hemodilución de por sí sola es incapaz de explicar la hipoproteïnemia gravídica, ya que ésta es a expensas de las albúminas. La causa de esta hipoalbuminemia hay que buscarla también en las exigencias del feto, ya que éste para su desarrollo necesita sustancias nitrogenadas que tienen que derivarse de la sangre materna. El mecanismo de esta transferencia aún no está bien estudiado, pero se admite que en los primeros meses de la gestación, la placenta desempeña el papel de hígado fetal, y siendo infranqueable a las moléculas proteicas, para hacer el suministro nitrogenado al feto, tiene que degradar las proteínas maternas —gracias al complejo enzimático que posee— en otros constituyentes más simples capaces de ser utilizados en una nueva resíntesis proteica antes de pasar al feto (36, 38, 123). En este proceso catabólico la placenta posiblemente utiliza las albúminas que por su constitución molecular más simple son más fácilmente degradables que las globulinas. Este hecho, sumado a la posibilidad —según Peterson, citado por Moore (90)— de que en los últimos meses del embarazo, las albúminas pueden franquear la barrera placentaria —gracias a ciertas modificaciones estructurales de este órgano— nos permitiría explicar en parte la hipoproteïnemia gravídica a expensas de la fracción albúmina. Como otros factores que coadyuvan en el mismo sentido se ha indicado la albuminuria fisiológica —que ha sido observada hasta en el 35% de los casos en la segunda mitad del embarazo (123)—; la mala absorción intestinal consecuente a la compresión uterina y el déficit de ingestión proteica (82). Este último factor parece que juega rol importante en nuestros casos, porque la disminución de las albúminas es más marcada que la aportada por la mayoría de las investigaciones hechas en otros países (82, 129, 118, etc.). Por lo demás, hoy se sabe que la mala nutrición —que revelaba el interrogativo en un alto porcentaje de nuestros casos— es factor de hipoalbuminemia según los estudios de Peters (124) y otros.

La hiperglobulinemia hay que atribuirla a la exaltación del S. R. E. en el embarazo (123).

Teniendo en cuenta de que el hígado interviene en la síntesis de las albúminas y en el mantenimiento de la proporción normal de las fracciones proteicas del plasma, el hecho de que en el embarazo no pueda contrarrestar el efecto de lo extrahepático, tal vez haya que interpretarlo como un cierto disturbio selectivo de este órgano en lo que respecta a su función metabólica proteica.

En cuanto al incremento constante del fibrinógeno en el curso de la gestación, tal vez traduzca intentos regenerativos proteicos del hígado. Algunos (31) lo interpretan como consecuente a la estimulación de este órgano por la constante ruptura de las vellosidades coriales; y otros (118) como un mecanismo preparatorio contra la masiva hemorragia que ocurrirá en el parto, ya que es conocida la intervención de esta fracción proteica en la coagulación sanguínea.

Metabolismo lipideo

El hígado juega un rol importante en la síntesis, excreción y esterificación del colesterol; gracias a estos mecanismos y al de la oxidación, el organismo mantiene una tasa constante en los líquidos y tejidos (56, 85). En las lesiones que afectan en forma difusa el parénquima hepático se ha observado disminución de la fracción ester, y si el daño es severo puede descender incluso la cifra total, siempre que no haya procesos obstructivos concomitantes.

En el embarazo normal hemos constatado que el incremento del colesterol total se hace ostensible desde el primer trimestre de la gestación, con una tendencia general hacia un ascenso cada vez mayor en los trimestres siguientes.

El mecanismo de la hipercolesterinemia gravídica aún no está bien aclarado. La teoría de la retención de Bribam, citado por Dieckmann (35) es inaceptable, tanto por la ausencia de otros signos de retención (ictericia), cuanto porque el incremento del colesterol se observa desde el tercer mes de la gestación, en que las dimensiones aún reducidas del útero hace inconcebible que pueda ejercer presión sobre las vías biliares extrahepáticas. Otros hablan de una hipervagotonía gravídica capaz de producir espasmos de las vías biliares y fenómenos de retención (125) concepción que igualmente no resiste las observaciones anteriores, además de que espasmos de tal naturaleza sin manifestaciones algicas es inadmisibles.

El aumento de la eliminación de la colesiterina en el embarazo en paralelismo —en un buen porcentaje— con el incremento sanguíneo (119) nos está indicando que los fenómenos de retención están lejos de ocurrir. Para Jiménez Díaz (69) todas las hiperlipemias —y por ende

las hipercolesterinemias que guardan paralelismo con ellas en la mayoría de los casos— obedecerían a mecanismos de regulación o movilización, con excepción del aumento de colesterinemia en la xantomatosis que se debe a una menor eliminación intestinal. El no acepta hiperlipemias por menor consumo ni por retención, negando que este último mecanismo tenga ingerencia en el incremento de lípidos en general y de colesterol en particular, aún en las obstrucciones biliares extrahepáticas —ya que la cantidad eliminada no disminuye—, admitiendo que posiblemente sea debidos a un reflejo demovilización consecuente a la mengua del glucógeno hepático, u otros factores aún no bien conocidos. Derivando estos concimientos a nuestros estudios tenemos que admitir que la hiperlipemia gravídica obedece también al mecanismo de mayor movilización. La causa, parece explicarse, tanto por la disminución del glucógeno hepático (123) —que ha sido observada sobre todo en los animales gestantes (37), merced al reflejo de Wertheimer, cuanto por las exigencias del feto que requiere de lípidos para su desarrollo. El incremento de colesterol se debería a la necesidad de hacer el transporte de mayor cantidad de ácidos grasos movilizados, pudiendo admitirse también —teniendo en cuenta que el colesterol forma parte de la membrana celular porque ha de regular su permeabilidad y que se deposita en gran cantidad en la sustancia blanca del sistema nervioso desde épocas tempranas de la vida— que el incremento está ligado a la necesidad de proveer al feto de un lipoide necesario para su formación, sobre todo de la sustancia blanca nerviosa, ya que la sustancia gris, que está formada por los cuerpos celulares y en cuya constitución protoplasmática intervienen en gran proporción los fosfolípidos, demandaría para su formación un mayor aporte de estos últimos que circulan también en mayor cantidad en la sangre de las gestantes.

El incremento del colesterol desde el tercer mes de la gestación, podríamos explicarlo porque en esta época el feto triplica su volumen sobre todo a expensas, de la masa encefálica (6), por consiguiente los requerimientos en lípidos tendrán que ser también mayores.

En lo que respecta al mecanismo de la transferencia de lípidos de la madre al feto, aún no está bien aclarado, mientras Gillemet, citado por De-Lee (39) y Boy Wilson (12) sostienen la transmisión a través de la placenta, Gage, Mendel y Bauman, citados por Whitelaw (143) alimentando animales preñadas con grasa teñida con Sudán III observaron que los depósitos adiposos maternos tomaban color rojo, no así los fetales, poniendo en duda aquella transferencia. Sin embargo, si las grasas— según los recientes experimentos de Frazer, citados por Guzmán Barrón A (56)— son capaces de absorberse a nivel del in-

testino, sin previa hidrólisis, es posible que puedan franquear como tales la barrera placentaria (58). Habiendo un incremento del catabolismo de las grasas en el embarazo como lo evidencia la cetonuria más manifiesta en los últimos meses de la gestación —y por ende mayor producción de cuerpos cetónicos, es posible que estas sustancias— que es de esperar que franqueen fácilmente la barrera placentaria por ser muy difusibles, sean utilizadas, tal como ocurre en el organismo materno, ya sea por la placenta en los primeros meses, o por el hígado fetal —en los siguientes— en la síntesis de ácidos grasos, colesterol, glucógeno, o con fines energéticos haciéndolos ingresar en el ciclo oxidativo del catabolismo de los hidratos de carbono (59).

En lo que respecta a la transferencia de colesterol de la madre al feto, las constataciones de cifras altas en la madre y bajas en el cordón (86, 120, 143), aparentemente parece indicarnos que aquello no ocurre, pero Block y colaboradores constatan que los estrógenos de la sangre fetal, cuyo origen deriva de la materna, desaparecen rápidamente en el puerperio al mismo tiempo que la colesterol va ascendiendo, y Levin (87) demuestra experimentalmente que aquellas sustancias tienen un efecto depresor sobre la colesterinemia, por lo cual se ha supuesto que ésta sea la causa de la falta de equilibrio materno fetal, ya que la colesterina por ser un alcohol, de constitución algo semejante a los estrógenos, tenemos que admitir que pasen fácilmente la barrera placentaria.

Estudio de la fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina se origina no solamente en los huesos, sino también en otros tejidos, incluso el hígado (85). Su vía de eliminación es la bilis; no franquea la barrera renal por ser de naturaleza proteica, por lo cual en las obstrucciones biliares extrahepáticas incrementa en la sangre alcanzando generalmente valores superiores a 15 U. B., mientras que en las afecciones parenquimatosas del hígado, pueden registrarse también elevaciones pero que están por debajo de 15 U. B., merced —para unos— a la incapacidad de la célula hepática para excretarla (85) y para otros (121) a la mayor producción por el hígado alterado. La fosfatasa alcalina también aumenta en todas las movilizaciones fosfato-cálcicas fisiológicas o patológicas (18, 23) y en las deficiencias de ingestión proteica con abundante suministro de carbohidratos (85).

En el embarazo normal hemos constatado, un incremento significativo en el tercer trimestre.

La explicación de estas constataciones tenemos que hacerlas teniendo en cuenta que hay un ser en desarrollo, cuya sustancia pre-

ósea está ya formada en el tercer mes de la gestación, en el cual se inicia la osificación (6). Para este proceso es necesario que la madre haga un aporte de calcio y fósforo movilizando sus reservas —que en forma de ostiofitos se depositaron en diferentes partes en los primeros meses de la gestación (123)— de acuerdo a las necesidades fetales y como la fosfatasa alcalina acompaña estas movilizaciones tendría que incrementar en la sangre. Sin embargo, se ha demostrado que esta enzima no está en relación con la precipitación del calcio, sino con la acumulación de los iones fosfato en la sustancia pre-ósea (18, 92); dado que el feto tiene cierta incapacidad para la elaboración enzimática, como lo evidencian las cifras bajas de fosfatasa alcalina constatadas en el cordón (61), lo que revela por otra parte que la placenta es infranqueable a la enzima (91), no cabe más que admitir que ese suministro de iones fosfato tiene que hacerlo la madre, para lo cual debe incrementar su fosfatasa alcalina que ha de liberar el fósforo inorgánico —más fácilmente utilizable por el feto— a partir de las sustancias fosforadas; y por otra parte, si la demanda fetal es mayor, la madre tendrá que movilizar sus reservas fosfáticas a la cual —como ya dijimos— acompaña también el aumento de la fosfatasa alcalina.

El hecho de que no incrementa la enzima desde el tercer mes en que ya se inicia la formación ósea, lo explicamos porque las exigencias como en todo esbozo de un proceso formativo, posiblemente son pequeñas que pueden satisfacerse con las cantidades normales que existen en la sangre. La máxima elevación en los tres últimos meses sería debida (91) al incremento de las exigencias fosfato-cálcicas derivadas del mayor desarrollo esquelético en esta época de la gestación.

No podemos atribuir la hiperfosfatasemia a fenómenos de retención biliar que ya hemos visto que no ocurren en el embarazo. La posibilidad de una disfunción hepática en el sentido de una menor capacidad para la eliminación de la enzima tampoco es posible afirmar con seguridad habiendo la concurrencia de otros factores capaces de explicarnos el incremento.

Siendo la tasa de fosfatasa alcalina un medio diferencial entre las ictericias parenquimatosas y las obstructivas extrahepáticas, deberá tenerse en cuenta si éstas ocurren en los últimos meses de la gestación, que esta condición fisiológica de por sí es capaz de producir elevaciones de 15 y hasta 20 U. B.

Metabolismo pigmentario

Hemos constatado un discreto incremento del valor medio para la bilirrubina total en comparación con el obtenido en las mujeres fuera

del embarazo. Todos los valores individuales —menos uno— estuvieron dentro de variaciones fisiológicas. La reacción de Van den Bergh, directa, fué débilmente positiva solo en aquel caso que presentó la bilirrubinemia anormal.

La negatividad de la reacción directa de Van den Bergh nos conduce a afirmar que el incremento de la bilirrubinemia fué a expensas de la directa, el cual por lo demás es poco significativo. Muchos hacen referencia a esta discreta elevación de la bilirrubina indirecta en el embarazo (3, 123), relacionándola a una exaltación de S. R. E. que produciría una mayor hemólisis para satisfacer las demandas fetales en relación al hierro. Los resultados prácticamente normales obtenidos por nosotros nos indicarían que la función excretoria del hígado para la bilirrubina está conservada a pesar de la mayor producción de esta sustancia. La acentuación de la función biligénica en el embarazo (123) aboga a favor de esta interpretación. No hemos conseguido datos en la literatura sobre el incremento del urobilinógeno fecal que habría reforzado más nuestra concepción.

2) *Discusión de los resultados obtenidos en la eclampsia, metabolismo proteico*

a) *Reacciones de floculación de la cetalina-colesterol, oro coloidal y timol.*—Hemos constatado en la eclampsia una incidencia de positividades algo semejante que en el embarazo normal, pero sin ninguna relación con la gravedad del proceso y una rápida negativización en el puerperio. Por otra parte, vimos también que el porcentaje de floculaciones nulas (0) para el oro coloidal y timol era más frecuente que en la gestación normal.

La mayor incidencia de floculaciones nulas (0) con las pruebas arriba mencionadas, podrían explicarse teniendo en cuenta que en la eclampsia, las modificaciones electroforéticas del suero sanguíneo (75) son menos propicias —que en el embarazo normal— para que puedan ocurrir las reacciones positivas, debido a la disminución de las gama globulinas.

El porcentaje y la intensidad de los resultados positivos en la eclampsia, son poco significativos para que podamos decir que existe un sufrimiento hepático, puesto que las falsas reacciones positivas pueden ocurrir con una frecuencia semejante (121). Sin embargo, aún confiriendo importancia al bajo porcentaje detectado, la rápida negativización de las pruebas en el puerperio, pone en duda que exista una lesión hepática como causa de las anomalías registradas, puesto que en tal caso, la recuperación habría necesitado más tiempo. Por

otra parte hemos visto que en nuestros tres casos fatales, las reacciones del oro coloidal y timol eran negativas y la cefalina positiva solo en uno de ellos. Ahora bien, si estas pruebas reflejaran el estado del hígado, no habiendo relación entre la incidencia e intensidad de ellas y la gravedad de la toxemia, tendríamos que ^{siempre} el disturbio hepático aún en los casos fatales de la eclampsia es poco frecuente y cuando existe es leve; pero se sabe que —en esta condición patológica— la necrosis perilobulillar hepática ocurre en el 50% de los casos que van al deceso (136^a); la explicación de nuestras observaciones podríamos hacerla de nuestros tres casos dentro del grupo de las que no presentan lesiones, o también, teniendo en cuenta que éstas ocurren generalmente en los estados terminales, por lo que no se acompañaría —debido al tipo de lesión que no es de naturaleza inflamatoria o a la brevedad del tiempo— de la reacción mesenquimal necesaria para que incrementen las gama globulinas que juegan un rol fundamental en el mecanismo de las tres reacciones.

b) *Seroproteínas*.—Hemos constatado en la eclampsia una hipoproteinemia más manifiesta que en el embarazo normal, a expensas de una gran disminución de las albúminas, registrando también las globulinas un discreto descenso. En el octavo día del puerperio, las proteínas totales llegaban a niveles normales o próximos a él, a expensas sobre todo del incremento de las globulinas —que superaba lo normal—, mientras que las albúminas aún no se normalizaban.

El mecanismo de la hipoproteinemia en la eclampsia, a expensas de la fracción albúmina, difiere un tanto del que hemos descrito en el embarazo normal. Las exigencias fetales, el déficit de ingestión proteica y tal vez un defecto de absorción a nivel del intestino parecen intervenir igualmente en ambas condiciones. La albuminuria cobra más importancia en la eclampsia, porque la hemos encontrado en forma constante en nuestros casos, siendo marcada en algunos. Las hemodilución que algunos consideran como la causa principal que origina el descenso de la concentración proteica en el embarazo normal, parece no tener intervención en la eclampsia, porque en esta condición patológica Freis y Kenny (45) han demostrado que la cantidad de plasma —en cc. por kilo de peso— es menor que la existente en el embarazo fisiológico y semejante a la observada en las mujeres no gestantes. Por otra parte, habiendo un edema generalizado en la mayor parte de los casos, podría haberse pensado en la migración de las albúminas a los espacios tisulares, pero Dexter y Weiss (37) demuestran que tanto en el embarazo normal, como en la pre-eclampsia y eclampsia, no hay una permeabilidad capilar anormal para las albúminas, pues el dosaje de proteínas

en el líquido del edema —que ellos practicaron—, solo revelaba una tasa de 0.30 gm. %, la cual es prácticamente nula —como dicen ellos— por estar dentro del margen de error del método utilizado (refractométrico). Por consiguiente, si la hipoproteinemia en la eclampsia —mucho más manifiesta que en el embarazo normal— no la podemos explicar por la hemodilución que no intervendría, ni por los edemas, y solo en parte por la albuminuria —puesto que en muchos casos fué moderada— tenemos que admitir que hay un déficit de formación que afecta a las albúminas como a algunas fracciones globulínicas (gama globulínicas) (107), ligado probablemente a una alteración de los órganos generadores (hígado y S. R. E.).

Plass y Mathew (118) en el embarazo normal observaron una rápida normalización de las proteínas después del parto (séptimo día). Nosotros en la eclampsia hemos constatado un retardo en la recuperación de las albúminas —puesto que en el octavo día del puerperio los valores individuales aún estaban por debajo de lo normal, —posiblemente debido a que esta fracción proteica está más disminuida que en la gestación normal o también porque el hígado es más afectado, requiriendo mayor tiempo para restablecerse.

En cuanto al incremento de las globulinas en el puerperio por encima del nivel normal, algunos (118) lo relacionan con la actividad de la glándula mamaria, porque el calostro es muy rico en globulinas. Por otra parte, si las grandes hemorragias son seguidas de hiperglobulinemias y elevaciones de la concentración de fibrinógenos merced a una probable acción excitadora medular (138), es posible, —habiendo también pérdidas sanguíneas en el momento del parto— que el incremento de las globulinas en el puerperio se deba en parte a este mecanismo.

c) *Fibrinógeno*.—La presencia de valores algo más elevados en la eclampsia que en el embarazo normal, se explica porque los análisis fueron practicados en la mayoría de los casos en los tres primeros días del puerperio, condiciones en las cuales, el fibrinógeno incrementa aún más que en el estado de gestación, según las observaciones de Plass y Mathew (118) y Dieckmann (31). La causa de este incremento para Foster, citado por Plass y Mathew (118) sería el traumatismo que sufre el canal del parto en el acto del nacimiento y para Foster y Whipple (44) la hemorragia del parto conforme ya hemos indicado más arriba. Los probables mecanismos de la elevación del fibrinógeno en las eclámpicas gestantes, no cabe repetirlos aquí, porque ya han sido abordados al tratar del embarazo normal.

Metabolismo lipóideo.

Hemos constatado en las eclámpticas que estaban entre el primer y tercer día del puerperio, un valor medio para el colesterol total discretamente más elevado que en el tercer trimestre del embarazo normal. Los esteres de colesterol —por otra parte— estuvieron disminuidos sólo en cuatro de catorce casos, sin guardar relación con la gravedad del proceso y con tendencia a normalizarse —en los casos seguidos con una nueva exploración funcional— en el octavo día del puerperio.

El discreto incremento del colesterol total en la eclampsia en relación con el embarazo normal, podemos explicarla por una parte, porque la hemodilución no ocurriría en esta condición patológica (45) y por otra parte, porque nuestro valor medio corresponde a pacientes en el puerperio, en que el colesterol sufre grandes oscilaciones superando a veces los niveles que existieron antes del parto, según las constataciones de Burger, Mulbock y Kauffmann —citados por Whitelaw (143)— en la gestación normal, y de Colvin (21) en las toxemias del embarazo (preeclampsia y eclampsia). El autor últimamente mencionado refiere también una disminución del colesterol en el curso de estas toxemias; nosotros no podemos hacer una afirmación semejante, porque solo hemos estudiado cinco casos antes de que ocurra el parto, de los cuales, si bien es cierto que en dos de ellos (casos 15 y 17), el colesterol estaba dentro de límites normales —disminuido en relación a la época de la gestación— en los tres casos restantes, las cifras fueron anormalmente elevadas.

El incremento aún mayor del colesterol total en el octavo día del puerperio, quizá sea debido a fenómenos recuperativos después de la injuria tóxica, tal como sucede en el período de convalecencia de los procesos infecciosos. El hecho de que las globulinas inmunitarias (gamma globulinas) estuvieran disminuídas en algunos casos aislados, para tender a normalizarse en el octavo día del puerperio (139) estaría a favor de esta suposición.

En lo que respecta a los esteres de colesterol, siendo el hígado el órgano principalmente encargado de la esterificación, las anomalías encontradas tenemos que referirlas a un disturbio a ese nivel; pero la cuantía de la disminución que no es muy acentuada, la poca relación con la gravedad de la toxemia y la rápida tendencia a llegar a lo normal —o a cifras próximas a él— en el octavo día del puerperio, nos están indicando que el sufrimiento hepático en la eclampsia reflejado en un disturbio de este aspecto metabólico, no existe o es muy discreto y transitorio.

Estudio de la fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina en las eclámpticas gestantes, hemos visto que asciende en forma semejante que en el embarazo normal; el mecanismo ya lo hemos discutido al tratar de éste. La disminución gradual en el puerperio nos está indicando que la causa que condicionó su elevación fué la exigencia metabólica fetal.

Metabolismo pigmentario

Hemos constatado que en las eclámpticas en gestación, la bilirrubina total era normal y la reacción de Van den Bergh directa negativa aún en los casos que fueron al deceso; mientras que en el grupo de las púérperas, se registraron valores superiores a lo normal, con la reacción de Van den Bergh directa positiva en tres de 14 casos. Uno de éstos reveló rápida normalización en el octavo día del puerperio y los otros dos siguieron igual evolución desde el punto de vista clínico (desaparición de la subictericia).

La bilirrubinemia anormal en las eclámpticas gestantes y aún en las de evolución fatal, nos está indicando que en este aspecto metabólico, la función hepática no está afectada, lo cual no indica necesariamente ausencia de lesiones del hígado, puesto que la capacidad de reserva de este órgano en lo que respecta a la función biligénica es tan grande, que ella puede realizarse en forma adecuada, aún con gran parte del parénquima destruido (cirrosis, etc.).

Las anomalías registradas en algunos casos y la evolución de ellas, obedecerían a disturbios hepáticos transitorios.

CONCLUSIONES

Hemos realizado estudios funcionales hepáticos en 71 gestantes normales de los diferentes meses del embarazo, 19 eclámpticas y 10 mujeres no gestantes (grupo de control).

Se extraía sangre en ayunos para las siguientes determinaciones:

a) En suero: floculación de la cefalina-colesterol (método de Hanger), oro coloidal (MacLagan), timol (Neefe); colesterol total (Schefftel); fosfatasa alcalina (Bodansky); proteínas totales; albúminas y globulinas (Andersh y Gibson, Phyllips Van Slyke); bilirrubina total (Mallory Evelyn) y reacción de Van den Bergh directa inmediata.

b) En plasma: fibrinógeno (Andersh y Gibson). En las eclámpticas se dosaron también los ésteres de colesterol y se repitieron las pruebas —en la mayoría de ellas— en el octavo día del puerperio.

A manera de conclusión, damos los resultados siguientes:

A) En el grupo de control las pruebas fueron negativas.

B) En las gestantes normales:

1) Las floculaciones de la cefalina-colesterol, oro coloidal y timol acusaron resultados moderadamente positivos en un bajo porcentaje que está próximo al margen de error de estas pruebas.

2) Las proteínas totales disminuyeron moderada y progresivamente en el curso de la gestación a expensas de las albúminas cuyo descenso fué más marcado y precoz. Las globulinas revelaron incremento irregular.

3) El fibrinógeno presentó elevación progresiva y moderada del valor medio desde el primer trimestre.

4) El colesterol total incrementó gradualmente desde el tercer mes de la gestación y casi duplica el valor medio normal en el tercer trimestre.

5) La fosfatasa alcalina no varía significativamente en los seis primeros meses y triplica el valor medio normal en el tercer trimestre.

En el embarazo normal hay anomalías de algunas pruebas de función hepatobiliar, siendo la más constante la disminución de las albúminas y el incremento de las globulinas, pero es un tanto difícil determinar en qué medida estas anomalías corresponden a una alteración hepática, porque en el embarazo hay factores extrahepáticos que modifican las pruebas utilizadas.

C) En la eclampsia, los resultados fueron más o menos semejantes a los obtenidos en el embarazo, normal, con las siguientes diferencias: hipalbuminemia más acentuada, hipoglobulinemia moderada, aumento discreto de la bilirrubina a expensas de la directa en 3 de 19 casos y descenso moderado de los ésteres de colesterol en 4 de 14 casos. Todas estas alteraciones tienden a normalizarse en el puerperio.

En la eclampsia se detecta un mayor número de pruebas anormales que en el embarazo normal y el grado de algunas de ellas es más manifiesto, pero estas alteraciones son transitorias y no guardan relación con la gravedad del proceso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—AUJULCA L. BUGNARD L. COLOMBRE F. H. Com. Ren. Soc. Biol. 115: 1460-61, 1934.
- 2.—ARNELL E. RUPERT. Am. J. Obst. and Gynec. 49: 49, 1945.
- 3.—ALVARES BRAVO A. Rev. Gastroent. de México. 64: Julio-Agosto 1946.
- 4.—ALESSANDRI H. y Colab. Rev. Med. de Chile. 5: 319-25, 1949.
- 5.—ANGULO BAR J. Tesis de Bachillerato, 1946 (Fac. Med. Lima).

- 6.—ARAY L. B. *Anatomía del desarrollo*. Buenos Aires, 1945.
- 7.—ALFARO DE LA VEGA G. *Ginec. y Obst. de México*. 2: 104-24, 1947.
- 8.—BAYD R. I. *Arch. Int. Med.* 83: 288-304, 1949.
- 9.—ERIANIS G. and TORPIN R. *Am. J. Obst. Gynec.* 58: 10-150, 1949.
- 10.—BABILKES S. O. y Colab. *Chem. Abst.* pág. 40733, 1933.
- 11.—BETHELL F. *Arch. Int. Med.* 74: 57, 1944.
- 12.—BOY E. M. and WILSON K. J. *J. Clin. In.* 7: 14, 1935.
- 13.—BIB. J. *Am. J. Obst. Gynec.* 42: 103-109, 1941.
- 14.—BURGER M. *Bull. New York. Ac. Med.* Jun. 1949.
- 15.—BELL J. W. *Am. J. Obst. Gynec.* 12: 792, 1926.
- 16.—BERRY T. and PERKINS E. *Am. J. Clin. Paht.* 17: 847, 1947.
- 17.—BAEZ VILLASEÑOR J. y ESCOBAR BEREIA I. *Rev. Inv. Clin.* 1: Oct. 1949.
- 18.—BODANSKY M. and BODANSKY O. *Biochemistry of Disease*. 1947.
- 19.—BOCANESRA M. *Tesis de Bachillerato*, 1949 (Fac. Med. Lima).
- 20.—BOSMANN L. P. *Africa Med. J.* 10: 707, 1946.
- 21.—COLVEN E. D. and BARTHOLOMEW E. A. *Am. J. Obst. Gynec.* 37: 584.
- 22.—CUIZZA T. *Chem. Abst.* pág. 73763, 1946.
- 23.—CAYLE-FABRE. *Comp. Ren. Soc. Biol.* 120: 748-50, 1935.
- 24.—MOSES CAMPBELL. *J. Lab. Clin. Med.* 30: 267, 1945.
- 25.—CASINE J. *Rev. Med. de Rosario*, Mayo, 1943.
- 26.—CANNON P. *Am. J. Clin. Path.* 19: 99-105, 1949.
- 27.—CORONA L. *Tratado de Química Normal y Patológica de la Sangre*. Zig Zag. Santiago de Chile, 1948.
- 28.—CROSS R. C. Citado por Lichtman (85).
- 29.—CALENTANO P. *Arch. Obst. Gynec.* 43: 403-31, 1936.
- 30.—CHESLEY L. C. *J. Clin. Inv.* 28: 617, 1939.
- 31.—DIECKMANN W. J. *Arch. Int. Med.* 53: 353-66, 1934.
- 32.—DIECKMANN W. J. y Colab. *Am. J. Obst. Gynec.* 58: 315, 1949.
- 33.—DIECKMANN W. J. *Arch. Int. Med.* 53: 71-86, 1934.
- 34.—DIECKMANN W. J. y Colab. *Am. J. Obst. Gynec.* 58: 315, 1949.
- 35.—DIECKMANN W. J. y Colab. *Arch. Int. Med.* 53: 540-50, 1934.
- 36.—DEXIUS FONT. *Tratado de Obstetricia*. Edit. Salví. Barcelona, 1949.
- 37.—DEXTER and WEISS. *Pre-Eclamptic and Eclamptic toxemia of Pregnancy*. 1941.
- 38.—DA COSTA C. *Elementos de Embriología*. Lib. Hachette. Buenos Aires, 1945.
- 39.—DE LEE-GREENHILL. *Principios y Práctica de Obstetricia*. 1947.
- 40.—EBS. J. H. ESCOTT W. A. *Am. J. Obst. Gynec.* 391: 1043, 1940.
- 41.—EHRENFEST H. *Am. J. Obst. Gynec.* 12: 58, 1926.
- 42.—FREIHEIT J. M. *Am. J. Obst. Gynec.* 23: 797-807, 1932.
- 43.—FLEMING P. and BARNES H. D. *Chem. Abst.* pág. 9657, 1945.
- 44.—FOSTER y WHIPPLE. Citados por Plass y Mathew (118).
- 45.—FREISS E. and KENNY J. *J. Clin. Inv.* 27: 272-77, 1948.
- 46.—GROSSMANN C. C. *Am. J. Physiology.* 156: 256-60, 1949.
- 47.—GOLDEN A. DEXTER L. and WEISS S. *Arch. Int. Med.* 72: 301-18, 1943.
- 48.—GRAY and GUZMÁN BARRÓN E. S. *J. Clin. Inv.* 22: 199, 1943.
- 49.—GRAY S. J. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 51: 400, 1942.
- 50.—GRAY S. J. *Arch. Int. Med.* 65: 524-44, 1940.
- 51.—GRAY S. J. *J.A.M.A.* pág. 719, 1943.
- 52.—ESCUDERO L. *Las gamaglobulinas en el suero sanguíneo en ciertos procesos infecciosos*. 1948.
- 53.—GARCÍA R. D. y Colab. *Chem. Abst.* pág. 4475, 1943.

- 54.—GUZMÁN BARRÓN A. y Colab. *Actas y trabajos del II Congreso Peruano de Química*, II: 269-35, 1943.
- 55.—GUZMÁN BARRÓN A. *Estudios de Nutrición en la Selva*. Conferencia en el Hospital Militar San Bartolomé.
- 56.—GUZMÁN BARRÓN A. *Curso de Química Biológica*, 1949.
- 57.—GUZMÁN BARRÓN A. *Idem*, N° 56.
- 58.—GUZMÁN BARRÓN A. *Idem*, N° 56.
- 59.—GUZMÁN BARRÓN A. *Idem*, N° 56.
- 60.—GRADWOHL. *Clinical Laboratory and Diagnosis*. Mosby St. 1943.
- 61.—HEREDIA J. L. *Resum. de Public. Med.* 3: 879, 1949.
- 62.—HOFBAUER. Citado por Pérez (123).
- 63.—HANGER F. M. *J. Clin. Inv.* 18: 261, 1939.
- 64.—HEINRICHSORFF. Citado por Lichtmann (85).
- 65.—HAWK-OSER-SUMMERSON. *Practical Physiological Chemistry*.
- 66.—HURTADO A. *Métodos Estadísticos*. An. Fac. Medic. Lima, 28: 125, 1945.
- 67.—INGERSLEV M. and TEILUW G. *Am. J. Obst. Gynec.* 55: 1097, 1948.
- 68.—JINICH EROOCK. *Pren. Med. Mex.* 6: 1^o Junio 1949.
- 69.—JIMENEZ DÍAZ. *Lecciones de Patología Médica*. III (1941).
- 70.—KUNKEN H. G. *Gastroenterology*. II: 773, 1948.
- 71.—KUNKEN H. G. and HOAGLAND C. L. *J. Clin. Inv.* 26: 1060, 1947.
- 72.—KUNKEN H. G. and HOAGLAND C. L. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 52: 256-61.
- 73.—KUNKEN H. G. and HOAGLAND C. L. *Gastroenterology*. II: 404, 1948.
1946.
- 74.—KIRSHNER P. and GLIECKMAN S. *J. Lab. Clin. Med.* 28: 1721, 1943.
- 75.—KIBNICK A. and CLEMENT A. *J. Lab. Clin. Med.* 33: 662-71, 1948.
- 76.—KOLMER J. *Diagnóstico Clínico por los Análisis de Laboratorio*. Interamericana S. A. México, 1946.
- 77.—KOLMER J. *Métodos de Laboratorio Clínico*. 4^{ta} ed. 1948.
- 78.—LANGWORTH L. CURTIS R. and PEMBROKE R. L. *Clin. Inv.* 24: 46, 1945.
- 79.—LYON ROBERT. *Am. J. Obst. Gynec.* 36: 99, 1938.
- 80.—LLAQUE O. A. *Tesis de Bachillerato*. Fac. Med. Lima, 1947.
- 81.—LUIKART. *Am. J. Obst. Gynec. Select. Abstract.* 52: 428, 1946.
- 82.—LEÓN J. y BRAIER B. *Obstet. Gynec. Latinoam.* 4: 809, 1946.
- 83.—LAGERCRAFTSL C. *Chem. Abast.* 4533, 1947.
- 84.—LICHTENBERG E. U. *Pren. Med. Méx.* 14: 258, 1949.
- 85.—LICHTMAN S. S. *Diseases of the liver, gallbladder and ducts*. Second Edition, 1949.
- 86.—LOZANOS R. *Tesis de Bachillerato*. Fac. Med. Lima, 1949.
- 87.—LEVIN L. *Fed. Proc.* 4: 97, 1945.
- 88.—MACARTHUR J. L. *Am. J. Obst. Gynec.* 55: 382, 1948.
- 89.—MERANZE T. y Colab. *Am. J. Obst. Gynec.* 33: 440, 1937.
- 90.—MOORE y Colab. *Am. J. Obst. Gynec.* 57: 314, 1949.
- 91.—MACKENZIE LOCKE L. *Am. J. Obst. Gynec.* 24: 233, 1932.
- 92.—MCKELVIS A. y Colab. *Proc. Staf. Meeting Mayo Clinic*, 1945.
- 93.—MACLAGAN N. F. *Chem. Abst.* pág. 12198, 1945.
- 94.—MACLAGAN N. F. *Brit. J. Exp. Path.* 24: 234, 1944.
- 95.—MULL J. and BILL A. H. *J. Lab. Clin. Med.* 30: 458, 1945.
- 96.—MENGESE W. F. y Colab. *Am. J. Obst. Gynec.* 37: 97, 1949.
- 97.—McCANN W. *Prog. Int. Med.* 61: 511, 1938.
- 98.—MANRIQUE V. *Actas y Trabajos del II Congreso Peruano de Química*, II: 310, 1943.

- 99.—MOLLER CCHRISTENSEN E. and Colab. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.* 53: 328, 1946.
- 100.—MEINBERG J. and SNELL A. *Gastroenterology*, 7: 430, 1946.
- 101.—MARTIN N. H. *Nature*, 162: 145, 1948.
- 102.—MOORE D. B. y Colab. *J. Clin. Inv.* 34: 29, 1945.
- 103.—MOORE D. H. Citado por Angulo J. (4).
- 104.—MIKELADSE S. Citado por Lichtmann (85).
- 105.—MANN F. *Gastroenterology*, 9: 652, 1947.
- 106.—NICHOLSON W. M. y Colab. *Chem. Abst.* pág. 43775, 1945.
- 107.—NEUWEILER. *Suplement, Diario Sem. Med.* Junio 1949.
- 108.—NEEFE J. R. *Gastroenterolog.* 7: 1, 1946.
- 109.—NEEFE and REINHOLD J. C. *Gastroenterology*. 7: 393, 1946.
- 110.—NEEFE and Colab. *Gastroenterology*. 9: 656, 1947.
- 111.—OBERNER. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.* 55: 464, 1948.
- 112.—ORLANDINI O. *Tesis de Bachillerato.* Fac. Med. Lima, 1948.
- 113.—OLIVEIRA DE BARROS y Colab. *Revista Ginec. e D'Obstet.* 2: 541, 1948.
- 114.—OAKLEY W. Citado por Ropes (127).
- 115.—PEMSINI E. *Chem. Abst.* 38: 42999, 1944.
- 116.—PETERS J. P. EVELYN B. *J.A.M.A.* 138: 457, 1948.
- 117.—PICON E. *Tesis de Bachillerato.* Fac. de Med. Lima, 1949.
- 118.—PLASS E. D. MATHEW C. D. *Am. J. Obst. Gynec.* 12: 346, 1926.
- 119.—PALACIOS COSTA N. y FALSIA M. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 6: 79, 1930.
- 120.—PALACIOS COSTA N. y FALSIA M. *La Sem. Med.* 38: 428, 1931.
- 121.—POPER H. STEIGMANN F. *J. Lab. Clin. Med.* 34: 1736, 1949.
- 123.—PEREZ M. L. *Tratado de Obstetricia.* 1945.
- 123^a—Citados por Perez (123).
- 124.—PETERS J. P. Citado por Lichtmann (85).
- 125.—QUIORNO N. y Colab. *Pren. Med. Arg.* 49: 2334, 1941.
- 126.—RAUWEL CAPPUTTO. *Chem. Abst.* pág. 21183, 1944.
- 127.—ROPEs y Colab. *J. Clin. Inv.* 18: 791, 1939.
- 128.—RAPHALKES O. KAGANOVICHJ. *Finec. et Obst.* 19: 170, 1929.
- 129.—RINEHART R. *Am. J. Obst. Ginec.* 50: 48, 1945.
- 130.—STANDER H. y Colab. *Am. J. Obst. Ginec.* 52: 765, 1946.
- 131.—SUREAU M. SOULANAC A. *Comp. Ren. Soc. Biol.* 137: 720, 1943.
- 132.—SEPÚLVEDA B. *Pren. Med. Mev.* 14: 308, 1949.
- 133.—SALMÓN C. W. and RICHMAN E. *J. of Pediat.* 23: 522, 1943.
- 134.—SCHCKELE G. Citado por Lichtmann (85).
- 135.—SHEFTEL A. G. *J. Lab. Clin. Med.* 29: 875, 1944.
- 136^a—SOFFER. Citados por Lichtmann (85).
- 136.—TEITELBAUM M. y Colab. *Chem. Abst.* 33516, 1945.
- 136b—TENNEY B. *The New England of Med.* 18: 238, 1948.
- 137.—VAN SMITH G. WATKINS O. *Physiol Review.* 28: 1, 1948.
- 138.—VILLAR CASO. *Las seroproteínas del plasma.* 1950.
- 139.—VILLAVICENCIO M. Trabajo no publicado.
- 140.—WORSHAM J. W. *J.A.M.A.* 139: 413, 1949.
- 141.—WADE L. J. EHRENFEST R. *J. Lab. Clin. Med.* 30: 6, 1945.
- 142.—WADE L. J. *Am. J. Clin. Path.* 16: 426, 1946.
- 143.—WHITELAW J. *J. Clin. Inv.* 27: 260, 1948.
- 144.—WUHRMANN F. y WUNDERLY CH. *Las proteínas sanguíneas en el hombre.* Científico-Médico, 1949.
- 145.—SCHWIRTH S. *Chem. Abst.* pág. 83459, 1936.