

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Médicas

*Histopatología del Hígado en  
el Niño Desnutrido*

TESIS

presentada a la Junta Directiva de la Facultad  
de Ciencias Médicas de la Universidad de San  
Carlos de Guatemala, por

RAMIRO FONSECA CORZO

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO.



GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1956.

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

El Síndrome de Pluricarencia Infantil (S.P.I.) ha sido descrito en Guatemala desde hace ya algunos años (1-2), se sabe además que el cambio graso del hígado y la hepatomegalia son frecuentes en nuestros niños mal nutridos y especialmente en los que padecen de este Síndrome (3) cuya incidencia es elevada. No se conoce sin embargo, cuál es la incidencia de Cirrosis en nuestro medio y tampoco se conoce si la desnutrición *per-sé*, es factor etiológico importante en dicho cambio.

En otros países se ha considerado y aceptado, que el S.P.I. o Kwashiorkor produce o es un factor básico responsable en la génesis de la Cirrosis Hepática (4). Aún más, en ciertas monografías (5) o en libros de texto (6), se presentan hechos y aun fotografías que demuestran toda una gama de cambios, que van desde el hígado graso, hasta la Cirrosis Portal. Davies (7) ha mencionado: "que con el aumento de la grasa, hay una infiltración de los espacios porta por células redondas y una fibrosis fina aparece alrededor de los lobulillos, extendiéndose en una forma estelar a partir de los espacios porta. La fibrosis resulta de un engrosamiento del retículo, alrededor de las células periféricas y se extiende a través del hígado hasta que en casos severos se ve un estado semejante a la "Cirrosis de Laenec".

Himsworth (5) en su monografía "*The Liver and its Diseases*", correlaciona las diferentes etapas evolutivas del cambio graso a la Cirrosis Hepática, tal como es vista en estudios experimentales en animales y acepta como un hecho ya probado, que el cambio graso en el humano

produce Cirrosis; presenta fotografías en serie mostrando el desarrollo de la Cirrosis desde el estado inicial hasta lo que él llama "*Difuse Hepatic Fibrosis*". (Fotografías de casos provenientes del Dr. H. C. Trowell, de Uganda; y Dr. Gillman, de Johannesburg).

Brock (8) en una revisión mundial sobre el Kwashiorkor, concluye, que en los momentos actuales, el síndrome descrito bajo numerosos nombres en diferentes partes del mundo incluyendo Síndrome de Pluricarencia Infantil, en América Latina, es probablemente igual al descrito en años relativamente recientes en África, bajo el nombre de Kwashiorkor. Considera que aún el "Mehlnährschaden" de los alemanes y la "Distrofia Farinacea" de los franceses e italianos, son fundamentalmente el mismo cuadro con algunas variantes clínicas, ya que en estos dos últimos síndromes, hay una ausencia relativa de lesiones pigmentarias de la piel.

En el mismo trabajo la distribución mundial del Kwashiorkor, es comparada con la incidencia de Cirrosis y Cáncer primario del hígado en las mismas áreas y concluye que hay suficientes datos para sugerir alguna relación entre el Kwashiorkor y estas dos enfermedades, pero que también hay áreas geográficas importantes en que esta correlación no existe.

Hasta la fecha en los países del área tropical de la América, la incidencia de Cirrosis, no ha sido bien establecida, pero aparentemente es igual o ligeramente mayor que en otras poblaciones donde la desnutrición es menos frecuente o no existe. La presencia de Cáncer primario del hígado es definitivamente menor si se compara con las estadísticas de ciertos países de África y del Cercano o Lejano Oriente. (9).

Van der Sar (10) en Curaçao, donde el Kwashiorkor es frecuente, niega haber observado Cirrosis en niños y también que el cambio grasiendo del hígado sea seguido por Cirrosis. En nuestro medio también, la Cirrosis Infantil es muy rara y no existe un sólo caso, en una serie de 600 autopsias practicadas por Tejada (11), habiéndose encontrado, en esta serie, sólo dos casos de Cáncer Primario del Hígado.

Basándose en esta divergencia Brock (8) se pregunta: "Si el Kwashiorkor en áreas donde la prevalencia del Cáncer del Hígado es alto (África, India, China y el Lejano Oriente puede ser visto como esencialmente igual al Kwashiorkor americano". En el mismo trabajo y tratando de explicar esta divergencia de datos sugiere una serie de factores que podrían además de la mal nutrición proteica, producir Cirrosis del Hígado, ya sea como factores etiológicos básicos o como factores contribuyentes, entre los que menciona virus, parásitos tropicales, alcohol, alcaloides hepatotóxicos y otros alimentos contaminantes, alta ingesta de hierro y factores genéticos.

En los países tropicales además de la malnutrición, se encuentran los factores señalados arriba, los cuales en su mayor parte, con algunas excepciones, son propios de todos estos países.

Si se pudieran conocer exactamente los hábitos dietéticos y las variaciones de los factores arriba descritos en diferentes áreas y relacionarlos con la incidencia de Cirrosis o Cáncer del Hígado, se podría probablemente llegar a conocer su verdadero papel etiológico.

Como podemos apreciar por lo ya expuesto, existe una discrepancia entre la incidencia de Cirrosis y Cáncer pri-

mario del Hígado en diferentes países y la frecuencia de desnutrición, en especial de S.P.I.

Hasta la fecha no se conoce en Centro América la incidencia de Cirrosis pero aparentemente no es tan alta como la observada en otros países en que la desnutrición se observa con la misma severidad, tipo e incidencia. Lo mismo puede decirse en lo que respecta a Cáncer primario del Hígado.

Este trabajo fue planeado con el objeto de contribuir a aclarar estas dudas tratando de estudiar si la desnutrición, en especial el S.P.I., produce daño hepático que pueda dejar lesiones residuales o secuelas, en particular Cirrosis.

## CAPITULO II

### DEFINICIONES Y CONCEPTOS

Nos parece conveniente, antes de proseguir en el desarrollo de este trabajo, definir una serie de conceptos que son de interés y evitar en esta forma futuras confusiones. Dichos conceptos, para facilitar nuestro trabajo, serán estudiados bajo los subtítulos siguientes:

- a) Definiciones y Conceptos Clínicos;
- b) Definiciones y Conceptos Hematológicos; y
- c) Definiciones y Conceptos Histopatológicos.

#### a) DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLINICOS

Los términos clínicos usados en este trabajo son los siguientes: 1) Síndrome de Pluricarencia Infantil (S.P.I.) el cual define a un niño severamente mal nutrido que presenta los siguientes hallazgos clínicos: I) Retardo de crecimiento y desarrollo; II) Cambios psíquicos (apatía e irritabilidad); III) Anorexia; IV) Edemas; V) Lesiones cutáneas caracterizadas por sequedad, hiperqueratosis, dispigmentación, descamación, acrociánosis y en la mayoría de los casos dermatosis pelagroide de localización variable y no restringida a las áreas expuestas a los rayos solares; en algunos niños se puede además observar la presencia de petequias y equimosis en especial en los niños más severamente enfermos; VI) Cambios en las faneras, particularmente del pelo, el que se encuentra seco, fino, quebradizo y fácilmente desprendible (pelo de muñeca); en la mayoría existe además marcada despigmentación, difusa o localizada (signo de bandera); VII) Hipotonía muscular; y VIII) Diarrea.

Son constantes los siguientes hallazgos bioquímicos: hipoproteinemia con disminución principalmente de la fracción de albúmina e inversión de la relación albúmina globulina, disminución de las enzimas digestivas, de las enzimas séricas amilasa, pseudocolinesterasa y fosfatasa alcalina y de algunas enzimas tisulares.

En la literatura mundial este síndrome ha sido descrito, con diferentes nombres en especial: Kwashiorkor en África y países de habla inglesa, Fatty Liver Disease en Jamaica y Curaçao, Malignant Malnutrition en África, Mehlnährschaden en Alemania y Austria, Distrofie Farineuse en Francia, Distrofia de Farinacei en Italia.

2) Síndrome de Pluricarenicia Incipiente (S.P. Incipiente que comprende niños mal nutridos, que no han desarrollado la sintomatología completa del S.P.I. pero que pueden fácilmente desarrollarla si son sometidos a cualquier esfuerzo metabólico o si continúan siendo alimentados por un tiempo más o menos prolongado con una dieta francamente deficiente en proteínas o si ésta se restringe aún más. Presentan los siguientes signos clínicos: I) Retardo del crecimiento y desarrollo; II) Cambios psíquicos, tales como apatía e irritabilidad moderada; III) Anorexia intermitente; IV) Alteraciones difusas y moderadas de la piel, tales como sequedad y a veces descamación furfurácea; V) Alteraciones de las faneras que se manifiestan por pelo seco, sin brillo, quebradizo y la mayoría de las veces por discromía difusa ligera; VI) Hipotonía muscular ligera; VII) Episodios diarreicos recurrentes; VIII) Puede existir edema maleolar discreto.

La diferencia entre este cuadro clínico y el S.P.I., es cuestión de grado, siendo el segundo un estado avanzado del primero, de tipo agudo, con alteración severa del estado general del niño agravación marcada de todos los signos y síntomas y presencia constante de edemas francos. Además el pronóstico de estas dos condiciones es distinto, sien-

do para el S.P.I. reservado y necesitando hospitalización y tratamiento dietético cuidadoso para evitar la muerte del niño.

Los cambios bioquímicos del S. P. Incipiente están todavía poco definidos y en vías de estudio.

Este síndrome es similar al llamado *Pre-Kwashiorkor* (12) o *Kwashiorkor Ligero (Mild Kwashiorkor)* (13).

3) Desnutrición no Clasificada, comprende niños con alteraciones manifiestas de hiponutrición, caracterizadas especialmente por retardo del crecimiento y desarrollo. Estos niños no pueden ser incluidos en ninguno de los cuadros ya descritos por faltar varios de los síntomas y signos característicos arriba mencionados.

Este cuadro puede compararse con el llamado "Niño desnutrido" (*Undernourished Child*), y con los niños clasificados por Gómez como padeciendo desnutrición grados I y II.

#### b) DEFINICIONES Y CONCEPTOS HEMATOLOGICOS

De acuerdo principalmente con los conceptos de Wintrrobe y en una forma simplificada para facilitar la interpretación de los datos, en el presente estudio llamaremos anemia a la presencia de valores de glóbulos rojos por  $\text{mm}^3$ . por debajo de 4.0 millones y/o valores de hemoglobina por debajo de 10 gr. por  $100 \text{ cm}^3$ . Serán macrocíticas cuando el volumen Corpuscular Medio (VCM) sea mayor de 100 micras cúbicas, normocíticas cuando este índice hematológico esté comprendido entre 80 y 100 micras<sup>3</sup> y microcíticas cuando esté por debajo de 80 micras<sup>3</sup>. Llamaremos saturadas a las anemias cuya Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM) esté arriba de 30% y no saturadas a las que tengan este valor menor de 30%.

### c) DEFINICIONES Y CONCEPTOS HISTOLOGICOS

#### 1) Estructura del Hígado normal

Antes de discutir las alteraciones microscópicas vistas en el hígado del desnutrido, creemos importante sumarizar brevemente los conceptos actuales, sobre la estructura normal del hígado.

El concepto clásico antiguo sobre la histología del lobulillo hepático, ha sufrido cambios notables, en especial después de los estudios de Elías (14). Se sostenía que el lobulillo hepático estaba compuesto de columnas de células que radiaban desde la vena central hasta la periferie del lobulillo; cada columna estaba formada por dos cordones de células adyacentes con un canalículo biliar intermedio; a su vez cada columna estaba separada de sus vecinas por los sinusoides.

Los estudios de Elías indican que el hígado está formado por grupos de células hepáticas dispuestas en placas o paredes irregulares llamadas por él "láminas hepáticas"; los espacios comprendidos entre estas láminas y que corresponden a los sinusoides son llamados "lagunas hepáticas"; éstas a su vez están conectadas entre sí por perforaciones de las láminas hepáticas y el conjunto de todas las lagunas forman el laberinto hepático. Los espacios o canales portales son túneles abiertos en pleno parénquima hepático y que contienen los canalículos biliares, las ramas de la arteria hepática y de la vena porta. Estas últimas estructuras están incluidas en un tejido conectivo peritortal, el cual a su vez está rodeado por un tubo continuo de células hepáticas que recibe el nombre de "lámina limitans" o "placa periportal limitante". Vénulas pequeñas naciendo de la vena porta perforan la placa limitante y se ramifican posteriormente en el laberinto hepático para formar los sinusoides, los cuales finalmente terminan en la vena central. Los sinusoides reciben también sangre directamente

de los capilares arteriales ramas de la arteria hepática, los cuales penetran y perforan también la placa limitante. Los canalículos biliares forman una red localizada entre las células hepáticas, las cuales se reúnen para formar canalículos intralobulares que terminan en la placa limitante y de aquí a través de los canales de Hering en los canalículos biliares portales.

Los sinusoides, se clasifican en dos tipos: unos paralelos a la placa limitante reciben el nombre de "sinusoides periportales", los otros dirigiéndose del espacio porta hacia la vena central reciben el nombre de "sinusoides radiales".

Estando interesados especialmente en el retículo del hígado es necesario estudiar su estructura esquelética. Walters y Waterlow (15) en un estudio similar practicado en Gambia, Africa, utilizan la descripción previa hecha por Opel (16-17) el cual dividió las fibras de reticulina en dos grupos; las fibras radiales (Radiafasern) que corren a lo largo del curso de los sinusoides y las fibras transversales o en puente (Unspinnende Fasern) las cuales rodean los sinusoides conectando entre sí las fibras radiales. Tanto las fibras de reticulina radiales como las transversales, sufren diferentes cambios de la porción periférica periportal a la porción central, alrededor de la vena centrolobulillar.

En la periferia, las fibras radiales son más numerosas y más finas, en la porción media del lobulillo, se vuelven escasas y gruesas y finalmente en la porción central, son todavía más gruesas y en general sufren cierto grado de collagenización, lo que permite que puedan ser detectadas con coloraciones para fibras colágenas. Las fibras transversales sufren la misma serie de cambio, siendo en la periferia muy finas y delicadas, confundiéndose con las fibras radiales; en la porción media son gruesas y evidentes, aunque siempre más delgadas que las fibras radiales, por último en la porción central las fibras transversales son muy escasas y todavía más gruesas.

*2) Conceptos y definiciones patológicas del Hígado*

Consideramos importante, para evitar confusiones definir una serie de términos, que serán posteriormente utilizados y que pueden prestarse a distintas interpretaciones. Entre estas definiciones tenemos las siguientes:

**a) Cirrosis:**

Estamos de acuerdo con los conceptos dados a conocer en el Quinto Congreso Panamericano de Gastroenterología celebrado en La Habana, Cuba, en enero de 1956, y en el cual, los Drs. S. Sherlock, P. A. Castillo, L. Schiff, H. Popper, A. J. French y V. Sepúlveda, presentaron las siguientes bases para el diagnóstico de la Cirrosis: I) El proceso afecta a todo el hígado sin invadir necesariamente cada uno de los lobulillos; II) Hay necrosis celular; III) Se encuentra regeneración nodular del parénquima; IV) La fibrosis es de carácter difuso; V) Hay desorganización de la arquitectura lobulillar, con bandas de tejido conjuntivo que unen las zonas controlobulillares a los espacios portales; además de estos conceptos netamente anatómicos, incluyen 2 bases clínicas; I) Enfermedad de curso crónico; y II) Presencia de insuficiencia hepática y de hipertensión portal en la mayoría de los casos. La gravedad de estos trastornos puede ser de intensidad variable.

**b) Fibrosis:**

Consideramos como fibrosis el aumento focal o difuso de fibras colágenas y por lo tanto fibras que pueden ser coloreadas por los métodos de rutina como la Hematoxilina-eosina o bien por coloraciones selectivas para fibra colágena, como las técnicas de Masson, Van Giessn, Mallory, etc. Por el contrario una proliferación de fibras reticulares que forman el esqueleto propio del órgano no lo con-

sideramos como sinónimo de fibrosis, en contra de los trabajos previos en especial de autores ingleses (13-15).

La proliferación de dichas fibras reticulares será considerada posteriormente. Aceptamos que una intensa proliferación de estas fibras pueda dar origen posteriormente a fibras colágenas por condensación y collagenización de las mismas y por lo tanto la P.R.E. podría ser considerada como un estado previo a la fibrosis. Por medio de las coloraciones antes mencionadas, estas fibras reticulares no pueden ser vistas, excepto si han sufrido los cambios arriba mencionados.

Si es cierto que al haber un aumento de las fibras colágenas hay también un aumento de las fibras reticulares, lo inverso no siempre sucede.

El aumento de Fibras Colágenas es un requisito básico para el diagnóstico de Cirrosis Hepática, sin embargo, no todos los casos de fibrosis difusa del hígado, pueden ser considerados como casos de Cirrosis.

La "Fibrosis Hepática Difusa" ha sido considerada erróneamente como sinónimo de Cirrosis y probablemente es ésta la razón por la que muchos consideran como Cirrosis lo descrito previamente por varios autores como fibrosis hepática.

Especificamente los conceptos mencionados por Davies (18), Walters y Waterlow (15) y otros no los consideramos como casos de fibrosis y aún menos de Cirrosis, sino más bien como casos en que existe una P.F.R., ya que la coloración utilizada por ellos no fue para fibras colágenas, sino coloraciones argénticas para retículo.

**c) Proliferación de Fibras Reticulares (P.F.R.)**

Por P.F.R. entendemos un aumento en el número y en la densidad de las fibras de reticulina que forman el esqueleto del hígado y las cuales no pueden ser teñidas más que

por métodos argénticos, tales como la coloración para pre-colágeno de Río Ortega (2<sup>a</sup> variante de Río Ortega al método de Achúcaro) Gomori, Laidlaw, etc. Con coloraciones de rutina o para fibras colágenas estas fibras no se colorean y solamente se ve un aumento de celularidad, en especial a nivel de los espacios porta.

#### TIPOS DE P.F.R.

Tratando de comparar nuestros resultados con los obtenidos por Walters y Waterlow (15) hemos utilizado los mismos tipos de "fibrosis", que ellos describen, con algunas modificaciones. La proliferación o engrosamiento de las fibras reticulares puede ser, a partir de los espacios porta o a nivel de la vena centrolobulillar.

##### 1) Portal

La P.F.R. de los espacios porta se caracteriza básicamente por un aumento en el número, en la densidad y en el grosor de las fibras reticulares a partir del tejido conectivo propio de los espacios porta. Los bordes de los tractos portales en lugar de ser bien definidos y localizados por la lámina limitante como se ve normalmente (Figura N° 1) se encuentran irregulares y con fibras reticulares, que proliferan hacia el interior del lobulillo hepático, distorsionando la membrana limitante y por lo tanto, siendo difícil determinar dónde empieza el parénquima y dónde terminan los espacios porta.

Un hecho interesante ya notado por Walters y Waterlow (15) y que puede ser visto en hígados normales, es la presencia de grupos de fibras que hacen su entrada en el parénquima en un sólo lugar, que corresponde probablemente al punto de entrada de una de las ramificaciones de la vena porta dentro de los sinusoides, después de haber perforado la membrana limitante. La P.F.R. debe ser de toda

la circunferencia del espacio porta y no de un sólo punto localizado.

De acuerdo con la intensidad y severidad de la P.F.R. hemos clasificado nuestros casos en 4 grados:

**GRADO I** (Fig. N° 2). Comprende casos en que existe una proliferación ligera de las fibras reticulares invadiendo ligeramente el parénquima hepático, pudiendo ser considerado en los límites de lo normal.

**GRADO II** (Figs. Nos. 3 y 4). La proliferación es más severa encontrándose condensación y engrosamiento de las fibras raticulares pero siempre limitadas al área del lóbulo hepático, vecina al espacio.

**GRADO III** (Figs. Nos. 5 y 6). Las fibras de reticulina proliferadas y engrosadas, invaden ya sea el lobulillo hepático o bien siguen a lo largo de los septos interlobulares para unirse con las fibras provenientes de los otros espacios porta, vecinos para limitar cada lobulillo y darle al hígado un aspecto histológico muy semejante al observado en los cerdos.

**GRADO IV** (Figs. Nos. 7 y 8). Hay un aumento extenso y difuso de las fibras de reticulina, las cuales no sólo se unen con las homólogas de los espacios porta vecinos, sino que también proliferan hacia el interior de los lobulillos hepáticos distorsionando severamente la arquitectura reticular del órgano.

La proliferación aparentemente, es siempre más severa alrededor de los espacios porta, sin embargo, ésto es difícil asegurarlo cuando ya la arquitectura reticular del órgano está muy deteriorada. En este último grado existe además cierta collagenización y en coloraciones rutinarias se ve proliferación fibroblástica y la presencia de fibras colágenas jóvenes que distorsionan la arquitectura hepática normal, por lo que puede ya considerarse como un estadio inicial de la Cirrosis.

La división en estos 4 grados es netamente morfológica y no implica ninguna correlación evolutiva entre éstos; es cabalmente uno de los objetos de este trabajo, determinar si hay una secuencia entre estos grados.

Asociado con estos 4 grados de P.F.R. portal existe también un aumento en el número de células mesenquimatosas en los espacios porta (Figs. Nos. 10, 11, 12 y 18). La mayor parte de las células encontradas presentan un citoplasma escaso mal definido y con un núcleo fusiforme o en forma de coma, tratándose probablemente de histiocitos o fibroblastos jóvenes recién formados. En los casos iniciales también es frecuente ver linfocitos. Este aumento en la celularidad está en relación directa con el grado de P.F.R. de los espacios porta y en el grado IV la proliferación histiocitaria se hace evidente no sólo en estos espacios sino que también en todas las otras áreas del parénquima en que existe franca proliferación reticular.

En coloraciones rutinarias con hematoxilina-eosina puede, por lo tanto, determinarse a groso modo el grado de P.F.R., de acuerdo con la celularidad de los tractos portales. En contraposición a los hallazgos de Walters y Waterlow (15), en todos nuestros casos aún en los menos severos hemos encontrado siempre dicho aumento de celularidad.

De acuerdo con nuestra clasificación, la "fibrosis estelar (Stellate fibrosis) descrita por Davies, corresponde al grado III de P.F.R. y la "fibrosis periportal fina" y "avanzada difusa" (fine periportal or diffuse advance fibrosis) descrita por Walters y Waterlow (15), corresponde la primera a nuestros grados I, II y III y la segunda al grado IV.

No consideramos en nuestra clasificación, la llamada "fibrosis periportal gruesa" (Coarse periportal fibrosis) descrita también por Walters y Waterlow (15) y en la que el cambio característico es un engrosamiento del tejido co-

nectivo de los tractos portales con o sin "crecimiento hacia afuera" de fibras de reticulina gruesas originadas en los mismos tractos.

Este tipo de lesión lo encontraron dichos autores frecuentemente en más de la mitad de los hígados por ellos examinados. No pudimos considerarla, por no poder diferenciar esta forma de fibrosis, de la P.F.R. arriba descrita y haber encontrado además que se podían reproducir imágenes muy semejantes cuando las secciones histológicas eran gruesas o sobrecoloreadas con plata, teniendo por lo tanto la duda, de si no podría ser un artefacto producido, como resultado del error técnico manual, inherente a todos los cortes hechos con el micrótomo o a sobrecoloración con la plata.

## 2) P.F.R. Centro Lobulillar

Se caracteriza por un engrosamiento de la pared de la vena centrolobulillar y de las fibras reticulares radiales en la región vecina (Figs. Nos. 14 y 15). En coloraciones de plata la vena centrolobulillar se encuentra sobrecoloreada, con pared engrosada, pero sin proliferación de la íntima o de la sub-íntima, no encontrándose en ningún caso disminución de la luz del vaso y todavía menos su oclusión como sucede en la enfermedad veno-oclusiva descrita por Bras (19) en Jamaica.

En coloraciones para colágeno las fibras radiales en su porción más central lo mismo que la pared del vaso toman fácilmente la coloración de colágeno. En ningún caso se encontró a dicho nivel distorsión de la arquitectura hepática. El engrosamiento y aumento de las propiedades tintorreas de retículo eran los caracteres más significativos en esta forma de P.F.R.

No existía como en la P.F.R. portal un aumento en la celularidad.

De acuerdo con Walters y Waterlow (15) este tipo de lesión corresponde al "engrosamiento centrolobular" (centrilobular thickening) y con ellos estamos de acuerdo en que existe una diferencia entre la naturaleza de este proceso y la P.F.R. de los espacios porta. En esta última existe realmente una neoformación de fibras de reticulina, mientras que en la primera parece existir solamente un engrosamiento de las fibras ya preexistentes.

### CAPITULO III

#### MATERIAL Y METODOS

##### a) Material

En el período comprendido de Enero a Junio de 1956, se estudiaron 110 pacientes comprendidos entre 3 y 12 años de edad, hospitalizados en los Servicios de Medicina de Niños del Hospital General de Guatemala, correspondiendo 75 al sexo masculino y 35 al femenino. El estudio incluyó a los niños ya hospitalizados al iniciarse este trabajo y a todos los que ingresaron durante los meses que duró éste.

Todos los niños fueron agrupados en 3 categorías clínicas, de acuerdo con los conceptos ya mencionados en el Capítulo II: "Definiciones y Conceptos". El Cuadro N° 1 muestra la distribución por edades de los niños estudiados, lo mismo que el número correspondiente a cada grupo clínico.

CUADRO N° 1

Clasificación Clínica:	Edad en Años											Total
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
S.P.I. ....	10	18	16	12	5	5	1	4	3	2	76	
S.P. Incipiente ...	2	2	1	1	0	2	0	0	0	2	10	
Desnutrición												
no clasificada ....	1	7	2	2	2	3	2	2	2	1	24	
TOTALES .....	13	27	19	15	7	10	3	6	5	5	110	

Los niños estudiados pertenecen todos a la clase socioeconómica pobre del país, la mayoría de los cuales ingresaron al Hospital por desnutrición como principal motivo.

De la totalidad de niños estudiados 67 provenían de área rural y 43 de área urbana, residiendo 61 en áreas palúdicas y 49 en áreas no palúdicas.

Debido a que la mayoría de los niños comprendidos en cada grupo clínico presentan historias muy similares, se presentan al final, como un apéndice, una serie de resúmenes clínicos de algunos de los pacientes estudiados que pueden considerarse representativos de cada grupo.

Se excluyeron de este estudio los niños, que aunque desnutridos, presentaban una enfermedad aguda o caquetizante tal como tuberculosis o neoplasmas, lo mismo que los niños padeciendo de una enfermedad hepática bien definida, de etiología conocida, tal como hepatitis a virus, absceso amebiano, etc.

#### b) Métodos

En todos los niños se tomó la historia clínica con especial cuidado en la historia dietética y se practicó el examen físico, de acuerdo con el formulario adjunto (ver apéndice) en el que se hace énfasis en los síntomas y signos clínico-nutricionales más importantes causados por deficiencia proteica.

Las muestras para los exámenes de laboratorio y las biopsias hepáticas fueron obtenidas en diferentes niños, en distintas etapas del tratamiento, para poder estudiar los cambios existentes desde el ingreso, hasta después de un período largo de tratamiento hospitalario.

De este modo creemos haber obtenido un exponente bastante exacto de lo que sucede en el hígado de la población infantil desnutrida que llega al Hospital General de Guatemala, inicialmente y en las diversas etapas de su recuperación. Estudios longitudinales han sido realizados por otros autores y en la actualidad se están haciendo en el INCAP.

Considerando que todos estos niños tienen en común el haber sido sometidos a un tratamiento bastante semejante en el que la dieta es el factor primordial de curación, creemos que un estudio de tipo estadístico transversal, como el presente tiene un valor, si no igual, por lo menos muy semejante a los estudios de tipo longitudinal seriado, previamente publicados.

La alimentación que recibió la mayoría de estos niños durante su estancia en el Hospital General fue: al principio leche ácida semidescremada 30 onzas al día, luego leche íntegra un vaso diario, un huevo cocido, 2 onzas de carne, arroz, verduras variadas y fruta: un banano o una naranja.

Además, algunos recibieron suplemento de vitamina A, complejo B, vitamina C, sales de hierro y transfusión sanguínea.

Un día antes de la fecha en que se practicó la biopsia hepática se extrajo sangre venosa de la vena yugular interna para efectuar los siguientes estudios hematológicos y bioquímicos: tiempo de protrombina, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, proteínas totales, relación albúmina, globulina amilasa y pseudocolinesterasa.

El tiempo de protrombina fue determinado de acuerdo con el método de Quick (Método de la Simplastina de la Casa Warner & Chilcott); los valores normales para este método son de 14" a 15".

La clasificación de anemias se hizo tomando como base los índices hematológicos de Wintrobe.

Las proteínas totales se dosificaron por el método de Lowry, Oliver y Hunter (20); y sus fracciones por el método de Biuret de acuerdo con las especificaciones de Castellanos y Méndez (21) y la amilasa y pseudocolinesterasa por los métodos de Smith Roe (22) y de Reinholt (23) y colaboradores, con la modificación de Michel (24) respectivamente. Todos los estudios hematológicos y bioquímicos

fueron hechos en los laboratorios de Bioquímica y de Patología Clínica del INCAP, bajo la dirección de los doctores Guillermo Arroyave B. y Carlos Tejada V.

En el Laboratorio del Hospital General se hizo el examen parasitológico de las materias fecales de todos los niños estudiados, estudiando sólo una muestra por método directo.

La Biopsia Hepática fue hecha por vía transpleural en la mayoría de los casos y por vía abdominal cuando había hepatomegalia franca. Se utilizó el método de aspiración con la aguja de Franseen. El niño fue sedado con hidrato de Cloral, en forma de jarabe, a dosis de un gramo, por la vía oral, administrándosele también 10 mg. de vitamina K, intramuscularmente, antes de hacer la punción biopsia. En los casos en que el tiempo de protrombina era mayor de 20", la biopsia no fue practicada. Todos los niños fueron vigilados por un período de 24 horas después de efectuada la biopsia.

Se hicieron un total de 76 biopsias hepáticas, sin ninguna complicación letal. La única complicación, fue la de una niña a quien probablemente se puncionó la vesícula biliar y que desarrolló posteriormente coleperitoneo, el cual cedió con tratamiento médico exclusivamente. El material obtenido por la punción biopsia fue fijado inmediatamente en alcohol etílico a 95% e incluido en parafina. Se tomaron 30 secciones y fueron coloreadas por los métodos siguientes: Hematoxilina-Eosina, Van Giessn, coloraciones del retículo por el método de Gomori y en algunos casos de Laidlaw, coloraciones de Best y al ácido Per-Yódico de Schiff para glucógeno, este último con su correspondiente control, tratado con saliva para digestión enzimática del mismo, coloración de Perls para hierro y de Mallory para hemofucsina (lipocromo). Se hicieron secciones seriadas para que en una misma lámina existieran muestras representativas del fragmento de biopsia.

Del total de niños estudiados 6 fallecieron dentro de la primera semana de su admisión, de los cuales 4 fueron autopsiados, siendo los resultados post-mortem, los siguientes:

CASO PH 54: M. de J. A.—Desnutrición tipo S.P.I. Pulmones: bronconeumonía derecha. Hipertrofia total y visceral. Hígado cambio grasiento severo. Piel: dermatosis pelagroide, petequias y equimosis. Edema severo generalizado. Ascitis 400 c.c.

CASO PH 67: J. V.—Desnutrición tipo S.P.I. Pulmones: congestión, bronco neumonía. Hipotrofia total y visceral. Hígado: normal. Piel: diátesis petequias y equimosis. Dermatosis pelagroide. Anasarca.

CASO PH 103: C. A.—Desnutrición tipo S.P.I. Pulmones: atelectasia. Hipotrofia total y visceral. Hígado normal. Piel: normal. No presentaba edemas.

CASO PH 108: E. B.—Desnutrición tipo S.P.I. Pulmones: congestión y edema ligeros; bronconeumonía moderada. Hipotrofia total y visceral. Hígado normal. Piel: pálida y sin lesiones.

Es interesante mencionar que, de los 6 niños que fallecieron, 5 presentaban un tiempo de protrombina alto, de 24" a 25" y solamente uno presentaba un tiempo de protrombina de 18.5". En ninguno de estos casos se había practicado biopsia hepática.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSION

#### A) CLINICOS:

Debido a que el estudio clínico fue efectuado en estos niños, sobre todo con el objeto de catalogarlos dentro de los tres grupos clínicos ya definidos, no se hará un estudio minucioso de los síntomas y signos por ellos presentados. La clasificación del niño en cualquiera de los grupos clínicos implica el hallazgo de los síntomas y signos descritos para cada síndrome en la sección Definiciones y Conceptos Clínicos.

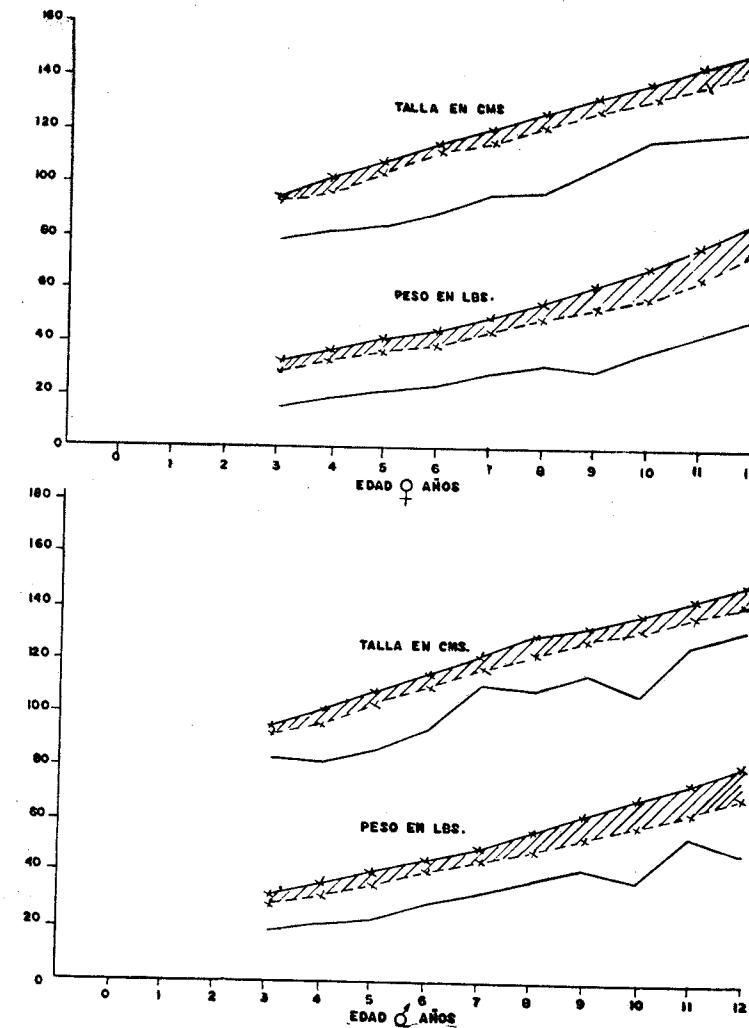
El hecho de que en la presente serie de niños, aparezca el grupo de S.P.I. como el más numeroso, no quiere decir que esta condición clínica sea la de mayor prevalencia en los ingresos a los servicios hospitalarios donde estos estudios fueron efectuados; se debe a que se escogió para este trabajo, el mayor número de niños con estado nutricional más severamente deficiente.

Los únicos datos que consideramos importante analizar, en lo que corresponde al examen físico, serán los de peso y talla ya que su retraso es condición indispensable para catalogar a un niño como desnutrido.

El Gráfico N° 1 muestra los pesos y tallas por edades de todos los niños en comparación con las curvas de crecimiento normal, tomados del estudio efectuado en la Universidad de Iowa y adoptados por el INCAP para Centro América (25).

Estudiando este gráfico, observamos que en todos los niños estudiados, se encuentra un retraso, tanto en la talla como en el peso.

GRAFICO N° 1.



Llama la atención también el hecho de que el retraso ponderal es mucho mayor, en ocasiones hasta el 52% de déficit, concordando con los hallazgos de estudios similares en otros países poco desarrollados (26).

Si tomamos en cuenta que los promedios aquí presentados incluyen el peso de niños aún con edema, podemos colegir que el peso real, sin edemas, es aún menor. Otra observación digna de ser mencionada es que el retraso ponderal se mantiene alrededor del mismo nivel, no importando la edad de los niños estudiados, lo que nos permite deducir que el mayor retraso ponderal se efectúa antes de los 3 años de edad.

#### B) HEMATOLOGICOS Y PARASITOLOGICOS:

##### 1) Hematológicos

Este estudio se hará únicamente en los niños con S.P.I. que tenían menos de 8 días de hospitalización ya que los datos, durante el resto del período de tratamiento están sujetos a gran variación, puesto que a la mayoría de niños se les administraron sales de hierro y a algunos transfusiones sanguíneas, como un recurso terapéutico.

Basados en los conceptos vertidos en la sección de Definiciones y Conceptos, encotramos que todos los niños estudiados padecían de anemia, ya que presentaban cifras menores de 4 millones de glóbulos rojos por mm<sup>3</sup>, distribuidos en la siguiente forma: 15 niños (55.6%) tenían cifras de glóbulos rojos entre 3.0 y 3.9 millones; 10, (37.0%) sufrían de anemia marcada, ya que sus numeraciones de glóbulos rojos variaban entre 2.0 y 2.9 millones por mm<sup>3</sup>. y 2 pacientes (7.4%) padecían de anemia severa con niveles de glóbulos rojos menores de 2.0 millones por mm<sup>3</sup>.

Si analizamos en forma similar los valores de hemoglobina, podremos clasificar a los 27 pacientes estudiados, antes de 8 días de tratamiento, en los siguientes grupos:

Con niveles mayores de 10 gramos .....	44.5%
Con niveles entre 8 y 9.9 gramos .....	25.9%
Con niveles entre 6 y 7.9 gramos .....	18.5%
Y con niveles menores de 6 gramos .....	11.0%

CUADRO N° 2

Días de hospitalización	Anemias	Saturadas	No saturadas
1 a 8	Macrocíticas	9	1
	Normocíticas	12	4
	Microcíticas	0	1

En el Cuadro N° 2 se observa que la anemia más frecuentemente encontrada fue de tipo normocítico saturada, siguiendo la anemia macrocítica saturada y siendo las anemias normocíticas no saturadas, la microcítica y las macrocíticas no saturadas, las menos frecuentes.

Estos hallazgos concuerdan con los estudios previamente reportados por Trowell y colaboradores (27), Gómez y colaboradores (28), Altmann (29), y con los llevados a cabo en el INCAP (30) que hacen ver que la alteración hematológica más frecuente en la desnutrición proteica no complicada por parásitos intestinales de tipo Uncinaria o por disturbios hemolíticos, tales como la anemia palúdica y la de células falciformes, es la anemia normocítica o ligeramente macrocítica, normocrómica o hipocrómica. La fisiopatología de esta alteración hematológica se cree consistir en una deficiencia de la materia prima necesaria para la formación del estroma de los glóbulos rojos. No se cree que exista una deficiencia específica de factores de maduración o de minerales que puedan determinar la producción de un tipo característico de anemia. Estudios de médula ósea que se llevan a cabo en el INCAP ac-

tualmente sugieren la existencia, en casos avanzados de desnutrición proteica de un hipoplasia de la serie roja, que desaparece, siendo sustituida por una hiperplasia después de pocos días de tratamiento adecuado.

En lo que respecta a la anemia macrocítica no saturada reportada en casos de malnutrición proteica por varios autores (Foy y Colaboradores) (31), (Trowell y colaboradores) (32), podemos pensar que la producción de este tipo combinado de anemia se debe, a la existencia simultánea de diversos factores etiológicos. Podemos con cierta certeza considerar que, la deficiencia primaria es la de proteínas y que existe una deficiencia menos importante de otros factores hematógenos, lo que hace posible la existencia de una anemia macrocítica con relativa deficiencia de hierro, deficiencia esta última, insuficiente para provocar una microcitosis. Este concepto encuentra apoyo relativo en los hallazgos publicados por Béhar y Viteri (33) consistentes en que si a niños con S.P.I. se les administra una dieta hiperproteica balanceada sin suplemento de hierro se obtiene una elevación en el número de glóbulos rojos por  $\text{mm}^3$ . y una disminución simultánea de la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) y del Volumen Corpuscular Medio (VCM), no importando si este último índice era alto o normal al ingreso. Este tratamiento los lleva inexorablemente hacia la anemia microcítica hipocrómica por deficiencia de hierro, la que habitualmente responde con un alza adecuada de reticulocitos, a la administración de Sulfato Ferroso en dosis terapéutica.

## 2) Parasitológicos

En todos los casos se llevó a cabo un examen coprológico directo; sin embargo no se hizo recuento de huevos ni se utilizó ninguna técnica de concentración. Los resultados se muestran en el siguiente cuadro.

CUADRO N° 3

	S.P.I	S.P.Inci- cipiente	Desnutrición no clasificada	Total
	Nº de casos	Nº de casos %	Nº de casos %	Nº de casos %
Con parásitos .....	46	60.5	9 90	16 66.6 71 64.5
Sin parásitos .....	30	39.5	1 10	8 33.3 39 35.5

De todos los casos, 64.5% presentaron uno o más parásitos. Entre las distintas formas estudiadas de malnutrición, la incidencia de parasitismo intestinal era bastante similar.

El orden de frecuencia de los parásitos intestinales encontrados entre los niños en que la biopsia hepática fue practicada, se presenta en la tabla siguiente:

### Nº DE CASOS:

Uncinaria	↔	33 = 46.56%
Ascárides	↔	30 = 42.25%
Tricocéfalos	↔	28 = 39.43%
Lamblias	↔	3 = 4.22%
Amaeba		
Histolítica	↔	3 = 4.22%
Tricomonas	↔	2 = 2.80%
Taenia		
Saginata	↔	1 = 1.54%
Taenia		
Nana	↔	1 = 1.54%

Entre estos mismos niños, 14 presentaban 3 o más variedades de parásitos; 19 albergaban dos; 19 un sólo tipo y 19 no estaban parasitados.

Conociendo el factor anemizante de la uncinaria, se estudió la correlación existente, entre el grado de anemia

y la presencia de este parásito en los niños con S.P.I., recién ingresados a los servicios hospitalarios.

No se encontró ninguna diferencia significativa, en ninguno de los índices hematológicos, entre el grupo uncinariásico y el no uncinariásico, como puede notarse en el Cuadro N° 4.

CUADRO N° 4

## Promedio de los Valores Hematológicos encontrados en S.P.I.

	Uncinariásicos	No uncinariásicos
Glóbulos rojos millones por mm <sup>3</sup> .	2.9 (S: 0.71)	3.1 (S: 0.63)
Hemoglobina gr. %	8.5 (S: 3.30)	9.4 (S: 1.60)
V. C. M.	94.3 (S: 12.20)	100.9 (S: 11.20)
H. C. M.	28.9 (S: 5.50)	30.8 (S: 4.80)
C. H. C. M.	30.9 (S: 2.50)	31.0 (S: 1.80)

S = Desviación Standard.

Aunque no se investigó específicamente la presencia de plasmodium, sí se hizo gota gruesa en todos los casos en que se sospechó clínicamente esta afección, encontrándose Plasmodium Vivax en un sólo niño, que presentaba una anemia de tipo normocítico saturada.

## C) BIOQUIMICOS:

Los estudios bioquímicos en el presente trabajo fueron escogidos como un índice objetivo, de la severidad de la afección, en los casos estudiados recién ingresados al Hospital y del grado de mejoría que los diferentes pacientes habían experimentado con el tratamiento. Es por esto que se ha dividido la tabulación de estos datos en los grupos siguientes: a) Valores iniciales, obtenidos desde el ingreso hasta el tercer día de hospitalización; b) Valores en el período comprendido entre 4 y 8 días de tratamiento;

c) Entre el 9º y 15º día; d) Entre el 16º y 30º; y e) En niños con más de 30 días de tratamiento.

Estudiaremos primero el grupo clínico catalogado como S.P.I., debido a que es el más numeroso y por lo tanto el que nos dará valores más exactos y porque su bioquímica es la mejor conocida.

1) *Proteínas Séricas y sus Fracciones*

El estudio de las proteínas totales de este grupo es importante, ya que en estudios previos (34-35-36) se ha encontrado una correlación bastante cercana entre los niveles séricos de estas substancias, la severidad de ciertos signos de la afección y su respuesta al tratamiento.

Los valores iniciales obtenidos en el presente estudio de 10 casos comprendidos entre 0 y 3 días de tratamiento concuerdan con los valores publicados en diversas partes del mundo por los investigadores ya citados.

Estos valores se presentan en forma tabular en los Cuadros Nos. 5 y 6, junto con el resto de los resultados obtenidos en el estudio bioquímico de los pacientes con S.P.I.

CUADRO N° 5

## Niños con S.P.I.

Días de tratamiento	Nº de casos	Proteínas		Albúmina		Relación Albúm./Glob.	
		Prom.	S	Prom.	S	Prom.	S
1 a 3 .....	10	4.53	0.83	1.64	0.66	0.60	0.24
4 a 8 .....	18	4.64	0.86	1.98**	0.81	1.21*	1.80
9 a 15 .....	18	5.32**	1.06	2.29**	0.84	0.86	0.60
16 a 30 .....	9	6.68**	0.93	2.97**	0.91	0.84	0.30
Más de 30 ..	9	6.81**	1.27	3.11	0.46	0.90	0.28

S = Desviación Standard.

\* = Significativo.

\*\* = Muy significativo.

CUADRO N° 6

## Niños con S.P.I.

Días de tratamiento	Nº de casos	Amilasa Prom.	S	Nº de casos	Pseudocolinesterasa Prom.	S
1 a 3 .....	10	81.5	5.32	10	0.29	0.92
4 a 8 .....	21	74.0**	4.41	18	0.38**	0.18
9 a 15 .....	18	112.8**	11.47	15	0.55	0.68
16 a 30 .....	10	128.2**	12.69	9	0.81*	0.28
Más de 30 .....	8	89.8**	3.56	6	0.59	0.21

S = Desviación Standard.

\* = Significativo.

\*\* = Muy significativo.

Los valores de Proteína total aumentan con el curso del tratamiento, alcanzando valores normales entre los 16 y 30 días de tratamiento hospitalario.

Es importante notar que, en el presente estudio transversal, la variación en los valores promedio de proteínas séricas durante los primeros 8 días de tratamiento, muestra ya una tendencia hacia la normalización la que es sin embargo, poco significativa. Este aumento en proteínas séricas sufre un incremento franco en el curso de la 3<sup>a</sup> semana de tratamiento, persistiendo este cambio durante las 2 semanas siguientes, siendo las variaciones en estos períodos de un alto valor significativo. (P. mayor de 0.01).

Esta mejoría franca en los niveles de proteína sérica, concuerda con la encontrada en estudios longitudinales efectuados por Dean y Schwarts (35), y Scrimshaw y colaboradores (30), aunque en los estudios citados la recuperación es más rápida.

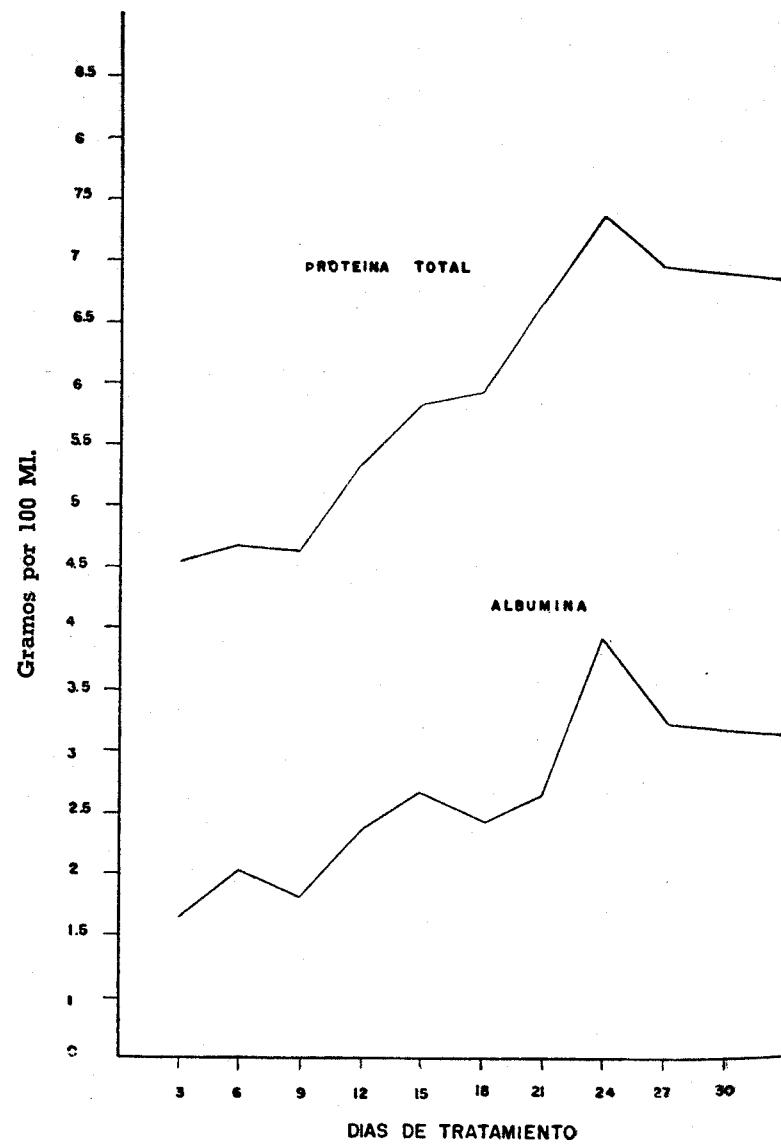
El estudio de los valores séricos de albúmina demuestran que las cifras inicialmente muy bajas (promedio 1.64 gr. % S. 0.66) principian a elevarse significativamente en el curso de la primera semana de tratamiento, alcanzando niveles normales entre los 16 y 30 días de permanencia hospitalaria, hechos que concuerdan con lo reportado en otros estudios. (35-37).

Estos resultados nos hacen ver que la albúmina sérica es uno de los índices más sensibles de recuperación en casos de S.P.I.

Estudios electroforéticos llevados a cabo por Demaeier y colaboradores (38) y Close (39) en el Congo Belga y por Scrimshaw y colaboradores (30) (INCAP) demuestran la existencia, en los niños con S.P.I., de un descenso franco de la fracción albúmina con un aumento absoluto y relativo de las fracciones alfa y gamma globulina. El aumento de éstas fracciones parece persistir durante el tratamiento y Gómez y colaboradores (40) han mencionado el aumento de la gamma globulina en lo que ellos llaman el Síndrome de Recuperación Nutricional. Además la variación independiente de las diversas fracciones de las globulinas en muy variadas condiciones, la existencia de valores altos de globulina en sujetos con una dieta vegetariana (41), sin que exista una relación estrecha con desnutrición y el hecho de que la síntesis de albúmina sea una función específica del tejido hepático, le dan mayor valor a la determinación de la albúmina sérica.

En el Gráfico N° 2 podemos observar la diferente velocidad de respuesta de la albúmina con relación a las proteínas totales.

GRAFICO N° 2



El Cuadro N° 5 presenta también valores para la relación albúmina-globulina, la que adolece de los defectos descritos para las proteínas. Puede observarse que ninguno de los promedios de la relación Albúmina-Globulina sufre variaciones significativas en el curso del tratamiento, encontrándose todavía valores promedios por debajo de la unidad aún después de 30 días de tratamiento. Los estudios longitudinales antes mencionados (38-41) demuestran valores discrepantes con los presentados en el presente estudio, consistentes especialmente en una relación Albúmina-Globulina por arriba de la unidad aún antes de 30 días de tratamiento. Esta divergencia en los resultados puede ser debida a la mejor dieta terapéutica empleada por los mencionados autores, en contraposición con la dieta hospitalaria, administrada a los pacientes aquí estudiados.

## 2) Enzimas

Siendo de naturaleza proteica, es lógico esperar que las enzimas sufran alteraciones en mal nutrición proteica severa. En vista de lo anterior, se han determinado dos enzimas en el suero de estos pacientes: la amilasa, que se produce primordialmente al nivel de los acinos pancreáticos y que sufre variaciones paralelas a las del contenido duodenal (42-43), siendo por lo tanto un índice de la función pancreática de los niños con S.P.I.

Es interesante notar que las enzimas pancreáticas son muy lábiles a cualquier deficiencia proteica y que sufren una recuperación rápida en el curso del tratamiento. En estudios hechos por Veghelyi (44) en niños desnutridos, las enzimas pancreáticas alcanzan niveles dentro de los límites normales en el curso de los 3 primeros días de tratamiento adecuado.

La pseudocolinesterasa, que es la otra enzima estudiada es de origen primordialmente hepático y sufre altera-

ciones importantes con la deficiencia proteica. Ambas enzimas han sido estudiadas previamente, en estudios longitudinales, durante el curso del tratamiento del S.P.I. y demuestran cambios significativos en el curso de la recuperación. Si bien los valores de amilasa varían de un caso a otro, la variación de promedios obtenidos en las muestras tomadas en diversos períodos de tratamiento muestran un ascenso significativo a partir de la 1<sup>a</sup> semana de hospitalización.

Los valores de pseudocolinesterasa sérica en niños con S.P.I., muestran mayor uniformidad que los valores de amilasa estando inicialmente, en general, por debajo de 40 unidades Mitchel (Delta PH/Hra). Su recuperación se inicia tempranamente en el curso del tratamiento y sus valores tienden a subir rápidamente. Los valores promedios y las desviaciones standard se presentan en el Cuadro N° 6, en donde se nota que la variación es muy significativa durante el curso de la 1<sup>a</sup> semana de tratamiento, siendo su variación periódica subsiguiente poco significativa. Sin embargo, se alcanzan niveles normales de pseudocolinesterasa, durante el curso de la 3<sup>a</sup> a la 5<sup>a</sup> semana de tratamiento.

Como conclusión basados en los resultados bioquímicos obtenidos en el grupo de niños con S.P.I., podemos estar seguros que los pacientes presentaron inicialmente el cuadro proteico y enzimático característico de esta afección, y que su recuperación, medida por métodos bioquímicos, se inició ya en el curso de la 1<sup>a</sup> semana de tratamiento. Esta recuperación continúa durante los períodos avanzados del tratamiento, llegándose a obtener, antes de 30 días de hospitalización, valores séricos dentro de los límites normales en las proteínas totales, albúmina, amilasa y pseudocolinesterasa. Unicamente nos llama la atención la persistencia, en este grupo, de la relación albúmina/globulina por debajo de la unidad en las cifras promedio, no importando la longitud del período de tratamiento.

Pasamos ahora al estudio de los resultados del grupo de niños catalogados como S.P. Incipiente. Es importante hacer notar que el número total de casos con este cuadro clínico, es muy reducido en el presente estudio, por lo que no haremos un análisis detallado de los resultados.

Es interesante, sin embargo, mencionar que los valores de proteínas totales, albúmina, relación Albúmina-Globulina y pseudocolinesterasa de 3 casos estudiados durante los primeros 3 días de tratamiento son más altos que en los niños con S.P.I., concordando con el concepto clínico de menor severidad de este cuadro.

Los valores bioquímicos obtenidos del grupo de desnutrición no clasificada son también interesantes. Es necesario advertir que este grupo es de difícil análisis y estudio, por estar integrado por niños que padecen desnutrición en general, sin características específicas que puedan ser medidas, excepto por el grado de retraso en crecimiento y maduración.

Comprende toda una gama de diferentes estados de desnutrición sin que se puedan deslindar características propias susceptibles de agrupación.

Las cifras encontradas para los diversos componentes séricos analizados se presentan en los Cuadros Nos 7 y 8.

CUADRO N° 7  
Desnutrición no clasificada

Días de tratamiento	Nº de casos	Proteínas Prom.	S	Albúmina Prom.	S	Relación Albúm./Glob. Prom.	S
4 a 8 .....	8	5.62**	1.28	2.26	0.90	0.68*	0.29
9 a 15 .....	8	7.54**	1.22	3.54**	0.72	0.88*	0.13
16 a 30 .....	4	6.26	0.96	2.50	0.84	0.74	0.38
Más de 30 ..	3	6.83	0.25	3.44	0.19	1.01	0.04

S = Desviación Standard.

\*\* = Muy significativo.

\* = Significativo.

## CUADRO N° 8

## Desnutrición no clasificada

Días de tratamiento	Nº de casos	Amilasa Promedio	S	Nº de casos	Pseudocolinesterasa Promedio	S
4 a 8 .....	8	63.00**	30.94	8	0.53**	0.31
9 a 15 .....	8	122.50**	47.41	7	0.72**	0.22
16 a 30 .....	4	74.25	26.13	3	0.70	0.10
Más de 30 .....	2	579.50	—	2	0.90	—

S = Desviación Standard.

\* = Significativo.

\*\* = Muy significativo.

Si observamos los valores séricos iniciales, de 8 casos estudiados, encontramos cifras por debajo de lo normal para las proteínas totales, la albúmina, la relación albúmina-globulina y las enzimas séricas determinadas en estos niños. Estos valores sufren un cambio significativo en el curso de la primera semana de tratamiento, tendiendo hacia su normalización.

La comparación de las cifras obtenidas para el grupo de Desnutrición no clasificada, con las obtenidas para el S.P.I., nos hace notar su menor grado de alteración en el primer grupo. Sin embargo, las cifras promedio de aquella categoría clínica son casi idénticas a las encontradas en los niños con S.P. Incipiente, excepto en la albúmina cuyas cifras son más altas en esta segunda condición. No estamos en capacidad de juzgar sobre la etiopatogenia de los cambios bioquímicos en las condiciones clínicas distintas al S.P.I. ya que hasta la actualidad, éstos han sido poco estudiados.

## d) HISTOLOGICOS

## 1.—Cambios en las Células

## a) Grasa

De acuerdo con el aspecto histológico de los hígados y con la severidad de los depósitos de grasa en las células hepáticas, hemos clasificado nuestros casos en cuatro grupos, que tienen similaridad con los descritos por Menghelli (45) y colaboradores en Chile y por Gillmann y Gillman (46) en South Africa. Dos factores fueron tomados en cuenta para dicha clasificación: a) la cantidad de grasa; y b) el tamaño y número de gotas de grasa por célula hepática. Por estudios previos se sabía que dicha grasa es neutra y se colorea con sudán III o IV; en coloraciones ordinarias no se puede ver la grasa sino que solamente los espacios que corresponden a los lugares en que se encontraba ésta, antes de la extracción por disolventes usados en la preparación de los bloques de parafina.

En general, el cambio grasiendo de gota gruesa, se caracteriza por un depósito masivo intracitoplásmico de una gota única de grasa, que distorsiona e hincha la célula, empujando el núcleo hacia la periferie, de modo que cada célula hepática, parece estar reducida a una gota de grasa con núcleo periférico. En el cambio grasiendo de gota fina por el contrario, la grasa se presenta en forma de varias vacuolas pequeñas intracitoplásmicas y el núcleo es todavía de localización central. De acuerdo con estos conceptos, clasificamos los hígados en 4 categorías:

GRADO I.—(Fig. N° 16). Cambio grasiendo severo de gota gruesa en todas o casi todas las células hepáticas.

GRADO II.—Cambio grasiendo de gota fina o gruesa, encontrándose más o menos la mitad de las células hepáticas libres de grasa.

**GRADO III.**—Una tercera parte o menos de las células hepáticas presentan grasa, que es casi siempre de tipo gota fina, aunque pueden encontrarse algunas células conteniendo gotas gruesas.

**GRADO IV.**—Cambio grasiento localizado a un número reducido de células.

Estos 4 estados no pueden ser bien definidos y en todos los grupos existen casos de transición difíciles de catalogar.

La localización de la grasa, en relación con el lobulillo hepático, fue también estudiada y en general los resultados son similares a los obtenidos por Davies (18) encontrando que el cambio grasiento difuso desaparece primero de la porción central del lobulillo y más tarde de la porción periférica (Fig. 17).

En los Grados III y IV la grasa se encuentra depositada en las células más periféricas del lobulillo hepático.

En el Cuadro N° 9, se estudia la presencia de grasa en los tres grupos clínicos estudiados y en los que las biopsias fueron practicadas en un período menor de 15 días, después de su ingreso al Hospital e iniciación del tratamiento. Debido al número pequeño de casos no son separados en los 4 grados previamente descritos.

El cambio grasiento del hígado es constante y severo en la fase aguda del S.P.I., pero, con un buen tratamiento dietético puede desaparecer rápidamente y a los 15 días ya no encontrarse ninguna evidencia de éste, lo que explicaría por qué, en nuestra serie analizada, tenemos en el grupo de S.P.I. casos en que la grasa ya no está presente.

En nuestros casos de S.P. Incipiente y aún en los del grupo de los desnutridos no clasificados, encontramos infiltración grasa en el hígado en un buen porcentaje de casos, aunque menor que en el grupo de S.P.I.

En el Cuadro N° 10, se estudia la relación entre la cantidad de grasa existente en el hígado y el tiempo de tratamiento, todos los niños son considerados en conjunto.

El cambio grasiento severo corresponde a los Grados I y II y el ligero a los Grados III y IV ya mencionados.

Tanto el cambio grasiento severo, como el ligero, desaparecen progresivamente con el tratamiento, y por lo tanto los hígados sin grasa aumentan en proporción inversa. Hallazgos semejantes podrían observarse, en estudios longitudinales en los que a un mismo paciente se le practique varias biopsias hepáticas en diferentes estados de su tratamiento.

Relacionados con la presencia de grasa existen otros cambios histológicos tales como colapso de los sinusoides, celularidad de los mismos y cambios nucleares que serán descritos posteriormente.

De acuerdo con Davies (13) cuando existen procesos infecciosos severos, los depósitos iniciales de grasa, no se localizan invariablemente en las células de la periferie del lobulillo (Fig. N° 18). En nuestra serie sólo un niño presentó un proceso infeccioso agudo (otitis) (ver Cuadro N° 10) en el cual, el cambio grasiento, a pesar de un tratamiento de más de 30 días, todavía correspondió al Grupo I. De acuerdo con este estudio la grasa desaparece en los casos no complicados de S.P.I. por lo general en menos de 15 días, sin embargo, en algunos casos todavía estaba presente en niños con más de 30 días de tratamiento, aunque en éstos, el grado de cambio grasiento era sólo III o IV.

En algunas de las biopsias presentando cambio grasiento severo, se encontró coalescencia de algunas células con formación de pequeños quistes grasos, similares a los descritos por Davies (18), Jellife, Bras, Stuart (47) y por Hartroft (48), este último en animales experimentales.

CUADRO N° 9

Presencia de grasa en el hígado de algunos de los niños estudiados y en los que la biopsia hepática fue practicada en menos de 15 días de tratamiento.

Grupo Clínico	Con Grasa		Sin Grasa		Total
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	
S. P. I. ....	12	52.0	11	48.0	23
S. P. Incipiente .....	2	33.0	4	66.0	6
Desnutrición no clasificada ....	3	42.5	4	57.5	7

CUADRO N° 10

Relación entre la cantidad de grasa hepática y el tratamiento.  
Se consideran todos los niños en conjunto.

Tiempo de tratamiento	Cambio Grasiento		Sin Grasa		
	Severo	Ligero	Nº de casos	%	Nº de casos
Menos de 15 días ....	5	14	12	33	19
Menos de 30 días ....	0	0	8	40	12
Más de 30 días .....	1*	7	3	20	11
					73

\* En el momento de practicada la biopsia, el niño padecía de una otitis media supurada y su estado general era malo, presentando todavía signos de S.P.I.

### b) Glucógeno

La cantidad de glucógeno en las células hepáticas, está en relación inversa con los depósitos de grasa. En discusiones previas (26), se ha sugerido la posibilidad de que

una de las causas de muerte, en los niños desnutridos sea la hipoglicemia, en la cual la insuficiencia funcional del hígado para almacenar glucógeno fue considerada como una probable causa responsable. Sriramachari y Ramalingaswami (49) han estudiado el contenido del glucógeno en el hígado de niños con Kwashiorkor, por medio de biopsia hepática, siendo sus resultados semejantes a los encontrados por nosotros.

A medida que los depósitos de grasa en el hígado van aumentando, el glucógeno es empujado hacia la periferie de tal modo, que en las células hepáticas con marcado cambio grasiendo, se ve alrededor de la gota de grasa, entre ésta y la membrana celular, un ribete de glucógeno fuertemente coloreado, lo que hace pensar que con la retracción del citoplasma el glucógeno se condensa. Por el contrario al desaparecer la grasa el citoplasma libre, se carga inmediatamente de glucógeno (Fig. N° 21). Cantidades moderadas fueron siempre vistas en los hígados con cambio grasiendo severo difuso (Grado I).

En un pequeño número de casos se encontraron vacuolas intranucleares P.A.S. positivas que sugieren la presencia de glucógeno intranuclear, más si se considera que después de la digestión enzimática, utilizando la amilasa de la saliva, este material desaparecía. Este hallazgo, sin embargo, no fue constante y no pudimos determinar ninguna relación entre el grado de cambio grasiendo y la presencia de glucógeno intranuclear.

Jellife, Bras y Stuart (47), Chipps y Duff (50), han encontrado también dicha infiltración del núcleo, ocurriendo principalmente en áreas periportales.

### c) Hierro

Desde hace varios años se sabe que depósitos de hierro en el hígado y el bazo pueden ser vistos en niños que mue-

ren de mal-nutrición y así Lubarsch (51) ya en 1921 consideraba que la siderosis de los órganos, era resultado de la mal-nutrición crónica. Ramage y colaboradores (52), encontraron valores altos de hierro hepático en casos de estenosis pilórica, pero no en niños muertos de marasmo. Berning (53) en 17 pacientes con mal-nutrición, que presentaban o no edema, encontró niveles altos de hierro sérico, los cuales variaban entre 115 y 280 microgramos por centímetro cúbico, y los cuales retornaron a lo normal, cuando los pacientes fueron tratados con una dieta rica en proteínas. Kalk (54) en 13 prisioneros de guerra repatriados, encontró 4 presentando Cirrosis del hígado y 5 hemocromatosis, sin embargo, la causa de esta última no pudo determinarla. Gillman y Gillman (55) han descrito depósitos de hierro severos en hígados de adultos Bantú, algunos de los cuales presentaban también cambio grasiendo, considerando responsable, de este último cambio a la mal-nutrición. En la fase aguda encontraron el cambio grasiendo y en la forma crónica la Siderosis Hepática. En lactantes y niños menores de 8 años no encontraron, sin embargo, depósitos de hierro en hígados estudiados por medio de la biopsia. Edington (56) en Costa de Oro, ha reportado el mismo hallazgo. La presencia severa de hierro en estos adultos africanos no puede explicarse únicamente de acuerdo con las ideas de Gillman y Gillman, ya que si fuera cierto debería ser también visto en otros países en que la mal-nutrición es prevalente. Parece que estos depósitos de hierro en el hígado están relacionados con una ingesta excesiva de hierro en la dieta, como ha sido reportado por Walker (57). Trowell, Davies y Dean (13), niegan categóricamente la presencia de depósitos severos de hierro en los hígados de niños con Kwashiorkor vistos por ellos en Uganda y generalizan este concepto a la mayoría de los niños africanos.

Waterlow (58), en Jamaica, ha encontrado también la presencia de hierro histológicamente visible y en moderadas cantidades en casos fatales tanto de "Enfermedad Grasa del Hígado" como de desnutrición o marasmo, sin embargo, en ninguna de las biopsias hepáticas hechas por él, pudo demostrar el hierro histológicamente, por lo que sugiere que el hierro que pudo ser visto microscópicamente en el tejido hepático en casos de autopsias, haya podido ser evidenciado gracias a reacciones no determinadas que ocurren después de la muerte.

En un buen porcentaje de nuestras biopsias, tuvimos ocasión de observar moderada cantidad de hierro (Fig. N° 22) pero en ningún caso lo suficiente, como para justificar el uso del término Siderosis o Hemocromatosis. En 35% (24 casos) encontramos hierro evidenciable por la reacción del "Azul de Prusia", la mayor parte del mismo localizado en el citoplasma de las células hepáticas, particularmente en las de la porción más externa del lobulillo alrededor de los espacios porta. En los casos en que los depósitos eran mayores, encontramos hierro también en algunas células de Kupffer o en los mismos espacios porta. La cantidad encontrada fue clasificada en 4 grupos de acuerdo con la intensidad de los depósitos. En el Grado I solamente en una que otra célula hepática se encontraron algunos gránulos de hemosiderina y por el contrario en el Grado IV numerosas células parenquimatosas y aún de Kupffer presentaron pigmento. En los Grados II y III se encontraron cantidades intermedias.

Se trató de correlacionar el cambio grasiendo (y por lo tanto el estado evolutivo) con la presencia de los depósitos de hierro, pero desgraciadamente no se pudo sacar ninguna conclusión exacta debido a que dos terceras partes de los niños tuvieron, durante su hospitalización, un tratamiento en el que se había incluido sales de hierro. Es sin

embargo bastante significativo el hecho que, de los hígados que presentaron hierro, 64% tenían grasa en mayor o menor grado y 36% no tenían grasa. Por el contrario de los hígados que no presentaban hierro 32% contenían grasa y el resto (68%) no tenían.

En ninguno de los niños tratados sin sales de hierro, se pudo observar la presencia de éste en la biopsia hepática. Ninguna correlación fue encontrada entre los depósitos de hierro hepático y el tipo de anemia, pero estudios ulteriores deberán ser planeados con más énfasis en este problema, para ver si existe relación entre el estado evolutivo de la enfermedad, el tipo de anemia y los depósitos de hierro hepático.

Es probable que el hierro visto en el hígado y que aparentemente es más frecuente cuando hay grasa, sea hierro almacenado que no pueda ser utilizado en la síntesis de la hemoglobina, por falta de proteínas y que con el tratamiento éste sea rápidamente utilizado, hasta que el hígado esté totalmente desprovisto de hierro. Si éste no es todavía suficiente, un tipo de anemia ferropriva puede desarrollarse, durante el curso del tratamiento, si no se administran sales de hierro como ha sido previamente reportado por Béhar y Viteri (33).

#### *d) Necrosis Hepática*

En ninguno de los casos estudiados encontramos evidencia de necrosis hepática masiva o zonal, sin embargo algunos presentaban pequeños focos inflamatorios microscópicos formados por células pleomórficas, en su mayor parte polimorfonucleares y que aparentemente corresponden a una reacción, frente a unas cuantas células hepáticas necrosadas. Dichos focos necróticos, fueron sin embargo relativamente escasos en la revisión total de nuestras biopsias.

#### *e) Regeneración Celular*

En 29 casos, se encontraron cambios nucleares que fueron interpretados como evidencia de regeneración celular. Dichos cambios (consistían en irregularidad en el tamaño y forma de los núcleos y en fenómenos poliploides, con presencia de células binucleadas y aún en algunos casos multinucleadas. Figuras mitósicas fueron también vistas, aunque con menos frecuencia (Fig. N° 23). Dichos cambios han sido descritos por Bras (47) Walters y Walterlow (15), Davies (13) y otros autores.

Estas mismas células binucleadas o con núcleo grande se presentan normalmente en hígados humanos, o de animales, pero en cualquier caso deben ser interpretados como probable evidencia de regeneración hepática.

Bergeret y Roulet (59) han descrito una mayor frecuencia de células multinucleadas o binucleadas en hígados de adultos africanos. En Guatemala el mismo cambio ha sido notado en adultos desnutridos (60). Aunque la única manera efectiva de conocer un aumento de estas células es un estudio cuantitativo de las mismas, tratamos de hacer una estimación semi-cuantitativa, contando el número de formas regenerativas por campo de microscopio y relacionando la presencia de éstas, con el tiempo de tratamiento y la desaparición de la grasa.

Encontramos que la regeneración celular (ver cuadros Nos. 11 y 12), es mayor durante la etapa intermedia, entre 15 y 30 días de tratamiento y cuando la grasa es ya ligera y corresponde a los grados 3 y 4 de infiltración. Estos datos sin embargo, no pueden ser considerados como significativos, ya que tanto al principio del tratamiento como al final, encontramos evidencia de regeneración celular y es solamente al no existir ya la grasa que la regeneración celular es menor.

CUADRO N° 11

Relación entre la regeneración celular hepática y el tiempo de tratamiento

Días de tratamiento	Regeneración hepática manifiesta	Escasa o ninguna evidencia de regeneración
Menos de 15 .....	34%	66%
Entre 16 y 30 .....	50%	50%
Más de 30 .....	47%	53%

CUADRO N° 12

Relación entre la cantidad de grasa en el hígado y la regeneración celular hepática

Cantidad de grasa en el hígado	Regeneración celular hepática manifiesta	Escasa o ninguna evidencia de regeneración
Severa (Grados I y II) .....	50%	50%
Ligera (Grados III y IV) ....	56%	44%
Sin grasa .....	69%	31%

## 2.—Sinusoïdes Hepáticos

Se estudiaron específicamente en cada biopsia: la proliferación de las células de Kupffer, la presencia del disctido espacio de Disse y las células hemáticas, en especial, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos encontrados en el interior de los Sinusoïdes. Las células de Kupffer se encontraron aparentemente normales y no pudimos encontrar ningún aumento en su número en la fase de recuperación, como ha sido descrito por otros autores (18) y (47).

Durante la fase inicial los sinusoïdes se encontraron totalmente bloqueados por la expansión celular producida

por los depósitos de grasa masivos en las células hepáticas. En los casos ya tratados y en los que la grasa había desaparecido parcial o totalmente, los sinusoïdes estaban bien manifiestos y en su interior, se vieron frecuentemente algunas células hemáticas en especial neutrófilos o linfocitos. En ningún caso, sin embargo, el número de linfocitos ha sido mayor de unos cuantos y nunca llegando a semejar una infiltración leucémica como ha sido reportado (18). No se estableció una relación precisa entre los otros cambios histológicos observados en el hígado y la severidad de la infiltración de los sinusoïdes por estas células.

Una relación directa fue encontrada entre la presencia de eosinófilos y parásitos intestinales. (Ver Cuadro N° 13).

CUADRO N° 13

Parásitos	Eosinofilia en los Sinusoïdes			
	Presente		Ausente	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Presentes .....	14	27	48	73
Ausentes .....	1	6	18	94

En un buen porcentaje de hígados esta eosinofilia no sólo se localizaba a nivel de los sinusoïdes (Fig. N° 24) sino que también en los espacios porta.

## 3.—Espacio Porta

En el Gráfico N° 3 se analiza la relación entre los grados de P.F.R. encontrados y la edad en la totalidad de

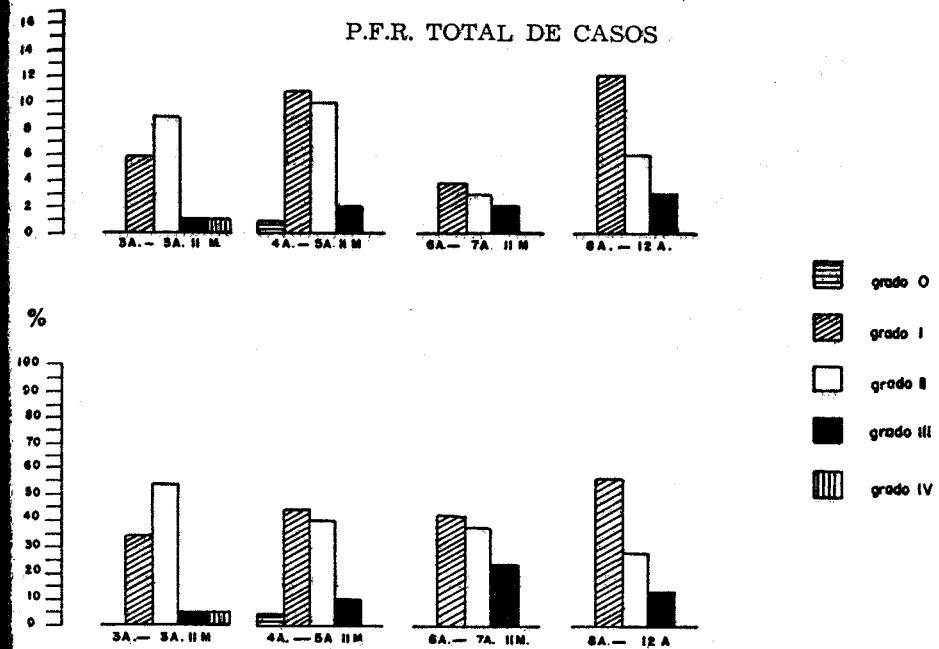
los niños, sin tomar en cuenta el tipo clínico ni el tiempo de tratamiento. La mayor parte de los niños corresponden a los grados I y II; los casos con grado III de P.F.R. aparentemente aumentan con la edad, sin embargo, el número de éstos es relativamente pequeño para poder obtener conclusiones. Solamente en un niño se encontró P.F.R. grado IV perteneciendo éste al grupo comprendido entre 3 y 4 años de edad. Analizando solamente los niños del grupo clínico diagnosticado como S.P.I. (Gráfico N° 4) tampoco pudo encontrarse ninguna relación directa entre el aumento de la P.F.R. y la edad de los niños.

Si existiera una correlación franca, entre el grado P.F.R. y la desnutrición crónica, debería existir una relación directa entre los grados de P.F.R. y la edad de los niños de modo que a la edad de 3 a 4 años la mayor parte de los casos debería ser de los grados I y II y por el contrario en los niños mayores, comprendidos entre 8 y 12 años, los grados III y IV, deberían ser los más frecuentes.

de casos

GRAFICO N° 3

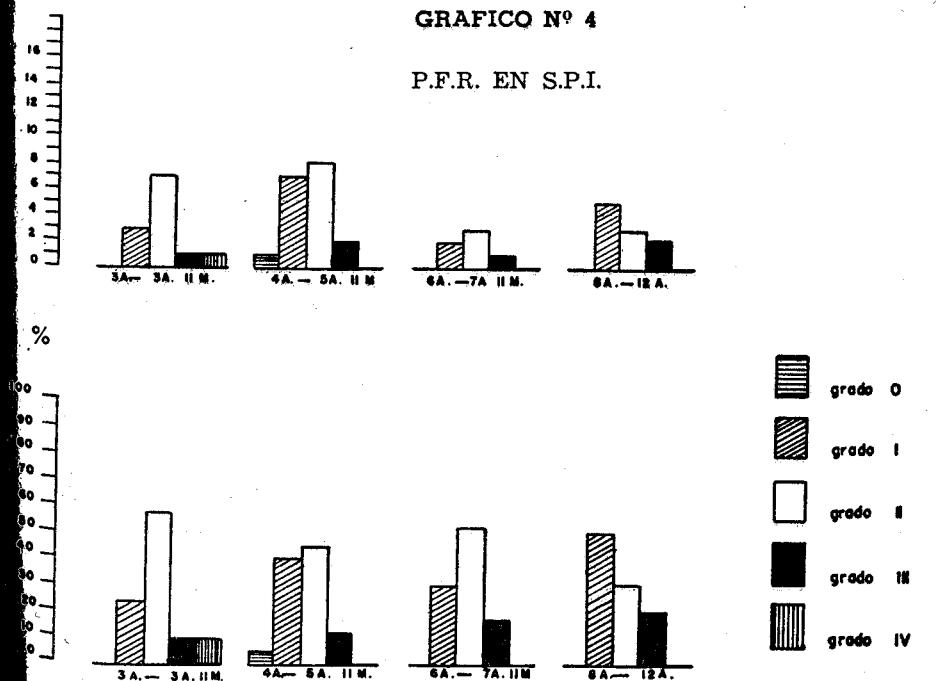
## P.F.R. TOTAL DE CASOS



de casos

GRAFICO N° 4

## P.F.R. EN S.P.I.



Todos los niños estudiados, corresponden a una clase socio-económica baja y en encuestas clínico-nutricionales realizadas por el INCAP se ha encontrado siempre, en estos grupos de población, un cierto grado de desnutrición crónica que se manifiesta especialmente por un déficit ponderoestatural. Por lo tanto casi todos estos niños llegan al hospital en una fase aguda, sobre impuesta a una desnutrición crónica.

Si tomamos en cuenta lo antes expuesto podemos considerar que la P.F.R. es constante en un grado ligero, en casi todos los niños desnutridos; sin embargo los grados severos no guardan relación con la edad de los pacientes y debe considerarse como un fenómeno independiente, no relacionado con el tiempo de desnutrición, que de acuerdo con lo expuesto prácticamente empieza antes o en el momento en que el niño deja de lactar.

La P.F.R. podría ser considerada como una secuela cicatricial, consecutiva a los ataques agudos de malnutrición; en nuestra serie se encontró presente en niños con más de 2 meses de tratamiento y en 2 casos con más de 3 meses.

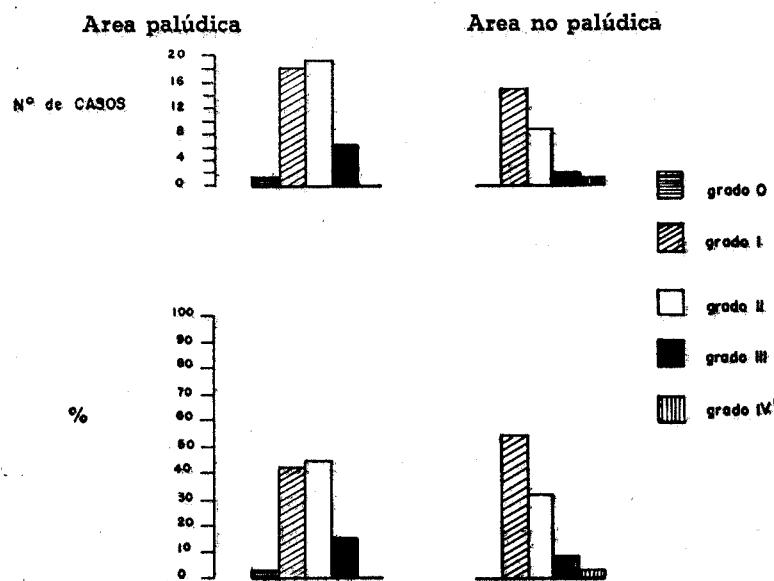
En cuatro casos en que los niños habían sido previamente hospitalizados por S.P.I. encontramos respectivamente un grado I discutible, un grado I, grado II (Fig. N° 9) y grado III de P.F.R. Desgraciadamente no se hicieron biopsias previas en la 1<sup>a</sup> admisión que pudieran servirnos de control. Lo que sí podemos sospechar es, que si existiera una relación entre la intensidad de la P.F.R. y el número de agudizaciones, no habría razón para encontrar grados I y II en estos casos, lo que nos hace suponer que la P.F.R. es una lesión reversible, que desaparece al mejorar las condiciones dietéticas del niño para reaparecer con una nueva reagudización.

Aparentemente la P.F.R. tampoco es característica del S.P.I. ya que también la encontramos en 12 niños que tenían una desnutrición no clasificada y en 9 niños con S.P. Incipiente, sin embargo los grados encontrados fueron en su mayor parte I y II. Por el contrario, en el S.P.I. además de éstos existían casos con grado III y un grado IV.

Varios autores han reportado que el paludismo puede producir un cierto tipo de "Fibrosis Hepática" que algunos llegan a considerar como una verdadera Cirrosis (Cirrosis Palúdica). Un estudio detallado ha sido hecho por Walters y Waterlow (15) y basándose en observaciones clínicas y patológicas concluyen que la "Fibrosis Hepática" debe tener un origen dualista siendo la malnutrición y el paludismo asociados los factores causales de esta lesión.

Considerando a Guatemala como un país ideal para probar esta teoría hicimos una comparación entre la severidad de la P.F.R. y su relación con el paludismo. Debido a condiciones geográficas y climatológicas, en la República de Guatemala existen 2 zonas bastante bien delimitadas y conocidas en que existe o no paludismo. Correlacionando el nacimiento y lugar de origen de nuestros niños y los focos palúdicos, clasificamos todos nuestros casos, en 2 grupos: a) niños provenientes de áreas palúdicas; y b) niños provenientes de áreas no palúdicas. En la Gráfica N° 5 se correlacionan estos factores, no encontrándose ninguna relación entre ambos grupos, considerados en su totalidad o por edades. Es cierto que en los últimos años se ha llevado a cabo, en Guatemala, una intensa campaña antipalúdica, a base de DDT y Dieldrin, que ha hecho disminuir notablemente la incidencia de paludismo en las áreas otrora endémicas. Sin embargo si comparamos nuestros datos con los de Walters y Waterlow(15) encontramos que en nuestros niños desnutridos que definitivamente nunca han padecido de paludismo por vivir en las zonas no palúdicas, la incidencia de P.F.R. es aparentemente igual.

GRAFICO N° 5



El parasitismo intestinal ya estudiado es muy intenso en nuestros niños e investigamos la posibilidad de que existiera alguna correlación entre el grado de P.F.R. portal y la ausencia o severidad de la infestación parasitaria. Debido a dificultades técnicas no pudimos hacer ninguna apreciación cuantitativa de la severidad de infestación para un solo parásito, por lo que consideramos que la única forma, todavía muy discutida, sería estudiar la relación entre el número de diferentes clases de parásitos en un mismo niño y la severidad de la P.F.R. No se encontró ninguna correlación.

#### 4) Vena Centrolobulillar

La P.F.R. centrolobulillar previamente caracterizada en el capítulo sobre nomenclatura fue correlacionada con el grado de anemia basándonos en el estudio previo de Walters y Waterlow (15) en que demostraron cierta correlación entre ésta y el engrosamiento de la pared de la vena centrolobulillar. En el Cuadro N° 14 se presentan nuestros resultados.

CUADRO N° 14

Grados de Anemia	P.F.R. Centrolobulillar			
	Presen <sup>ie</sup>	Ausen <sup>te</sup>	Nº de casos	%
Menos de 1.99 millones por mm <sup>3</sup>	4	100	0	—
2 a 2.99 millones por mm <sup>3</sup>	14	50	14	50
3 a 3.99 millones por mm <sup>3</sup>	20	63	12	36
Más de 4 millones por mm <sup>3</sup>	3	60	2	40

En todos los casos con anemia de menos de 2 millones se encontró la P.F.R. centrolobulillar. Desgraciadamente su número es muy pequeño para poder sacar alguna conclusión. En los otros niños con valores globulares de más de 2 millones se encontraron porcentajes variables que no

nos permiten afirmar lo previamente descrito por Walters y Waterlow (15).

En ningún caso pudimos demostrar los cambios descritos por Bras (19) en Jamaica bajo el nombre de Enfermedad veno-oclusiva y en la que los factores etiológicos responsables son la desnutrición asociada a ingesta de plantas tóxicas dadas en forma de infusiones.

## SUMARIO Y CONCLUSIONES

1) Se seleccionaron 110 niños ingresados en algunos servicios de pediatría del Hospital General de Guatemala que presentaban en común un grado más o menos severo de malnutrición.

2) De acuerdo con los requisitos estipulados por el INCAP, estos niños fueron clasificados en 3 grupos:

- a) Niños con S. P. I.;
- b) Niños con S. P. Incipiente; y
- c) Niños desnutridos que presentaban signos y síntomas de desnutrición pero no como para ser incluidos en los 2 grupos anteriores.

3) Con el objeto de determinar el grado de malnutrición y si posible establecer diferencias entre las 3 formas arriba descritas además del estudio clínico, se hicieron algunas determinaciones bioquímicas y hematológicas.

4) A 76 de los niños estudiados se les practicó además una Biopsia Hepática con el fin de estudiar los siguientes cambios:

- a) Lesiones en las células parenquimatosas tales como depósitos de grasa, cantidad de glucógeno presente, hierro, necrosis hepática y regeneración celular;
- b) Cambios en los sinusoides hepáticos;
- c) Cambios en los espacios porta y en especial la proliferación de fibras reticulares; y
- d) Cambios en la vena centrolobulillar.

De este estudio se obtuvieron las siguientes conclusiones:

*A) Bioquímicas:*

En el grupo de niños que padecían de S. P. I., se encontró una marcada hipoproteinemia inicial, la que era consecutiva sobre todo a un descenso en los niveles de albúmina sérica. Los cambios hacia la normalización de las proteínas séricas totales principiaron desde el inicio del tratamiento sufriendo cambios ampliamente significativos a partir de la 1<sup>a</sup> semana de hospitalización hasta la recuperación completa. La albúmina sérica, en este mismo grupo clínico, experimenta una mejoría constante y significativa desde los primeros días del tratamiento dietético. La relación albúmina/globulina sufrió cambios hacia la normalización con el tratamiento, aunque no se alcanzó una relación normal aún en los niños por lo demás restablecidos.

En el S. P. I. los valores séricos de amilasa y pseudocolinesterasa eran inicialmente bajos, siendo los segundos mucho más uniformes. Con el tratamiento, la pseudocolinesterasa sufrió un cambio ampliamente significativo en el curso de la 1<sup>a</sup> semana, siendo los incrementos posteriores de escasa magnitud. La amilasa en cambio, experimenta una recuperación más paulatina durante todo el curso del tratamiento.

Los valores bioquímicos del suero, para proteínas y enzimas, de los niños padeciendo de S. P. Incipiente y de desnutrición no clasificada, fueron también anormalmente inferiores al ingreso, aunque el grado de anormalidad era menor comparado con el de niños con S.P.I. No existía una diferenciación clara entre los valores iniciales de aquellas categorías clínicas. Su respuesta al tratamiento dietético fue adecuada iniciándose ya en el curso de la 1<sup>a</sup> semana de hospitalización.

*B) Hematológicas y Parasitológicas:*

Los niños padeciendo de S. P. I. que ingresaron al hospital sufrián en su mayoría de anemia moderada, de tipo

normocítico normocrómico, siendo la anemia macrocítica saturada menos frecuente y escasos los otros tipos de anemia.

De todos los casos estudiados, el 64.5% presentaron uno o más parásitos, siendo la uncinaria el más frecuente.

*C) Histopatológicos:*

1) El cambio grasiento del hígado fue un hallazgo bastante frecuente encontrándose en los 3 tipos de malnutrición, siendo sin embargo más frecuente y severo en los niños padeciendo de S.P.I. Este cambio grasiento desaparece progresivamente con el tratamiento.

2) El glucógeno hepático está en relación inversa con el cambio grasiento pero no desaparece aún en los casos en que el cambio grasiento es muy severo. En estos casos se condensa en la periferie de la célula entre la gota de grasa intracelular y su membrana. En algunos casos se encontró glucógeno intracelular.

3) Hierro en forma de hemosiderina fue visto en un buen porcentaje de nuestros niños aunque en moderada cantidad y no lo suficiente como para considerarla como una siderosis hepática.

No pudimos obtener ninguna conclusión sobre su relación con la desnutrición ya que 2/3 partes de los niños recibieron durante su hospitalización un tratamiento en que se incluían sales de hierro. Sugerimos estudios posteriores para determinar la relación que existe entre su presencia y los tipos de anemia descritos en la malnutrición.

4) En la mayoría de los casos se encontró un cierto grado de P.F.R. de los espacios porta que variaba en intensidad de acuerdo con nuestra clasificación en 4 grados. El grado I puede ser considerado como límite entre lo normal y lo patológico siendo el más frecuente en nuestra serie; los otros 3 grados deben considerarse siempre patológicos.

No se puede establecer ninguna correlación precisa entre el grado de P.F.R., el tipo de desnutrición y la edad de los niños por lo que no podemos concluir como ha sido reportado frecuentemente, que la desnutrición per-sé sea causa de Cirrosis en los niños.

5) En ninguno de los casos se encontró Cirrosis Hepática y solamente un caso correspondiente al grado IV puede ser considerado como precirrótico. Si la desnutrición per-sé puede producir Cirrosis deberíamos haber encontrado mayor número de niños con grado IV de P.F.R.

6) En casos de S.P.I. a repetición no se pudo observar ninguna diferencia en el grado de P.F.R. en comparación con el resto de los niños estudiados.

7) No se encontró ninguna relación entre el grado de P.F.R. y los niños desnutridos provenientes de áreas otrora palúdicas. Tampoco se encontró relación con la presencia o ausencia de parásitos intestinales, aunque nuestro estudio parasitológico no fue cuantitativo.

8) No pudimos demostrar ninguna relación entre el engrosamiento de la pared de la vena centrolobulillar y el grado de anemia.

En ninguna de nuestras biopsias pudimos encontrar casos de enfermedad-veno-oclusiva del hígado.

**RAMIRO FONSECA CORZO.**

Vº Bº,

*Dr. Carlos Tejada V.*

Imprimase,

*Dr. José Fajardo,  
Decano.*

#### **AGRADECIMIENTO:**

*Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los Jefes de Servicio, Jefes de Clínica y demás personal de los servicios de Medicina de Niños y Niñas del Hospital General por su valiosa colaboración para el desarrollo de este trabajo.*

*Asimismo al director del INCAP, Dr. Nevin Scrimshaw, a los Jefes y demás personal de los diferentes servicios donde este trabajo fue desarrollado.*



Figura N° 1.

Hígado Normal. Colo-  
ración de Gomori. X  
100. Espacio Porta  
Normal.



Figura N° 2.

Hígado. Coloración de  
Gomori. X 100. Es-  
pacio Porta mostran-  
do grado I de P.F.R.



Figura N° 3.

Hígado. Coloración de Gomori. X 30. Espacio Porta mostrando grado II de P.F.R.

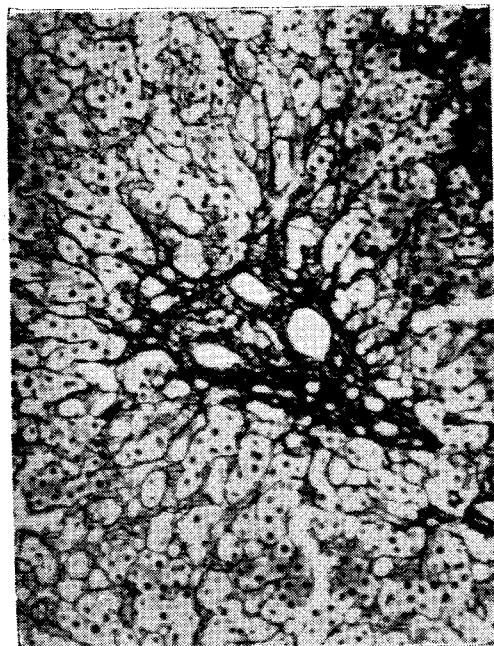


Figura N° 4.

Hígado. Coloración de Gomori. X 100. Espacio Porta mostrando grado II de P.F.R.



Figura N° 5.

Hígado. Coloración de Gomori. X 30. Espacio Porta mostrando grado III de P.F.R. Notar cómo se unen los espacios porta para limitar cada lobulillo.

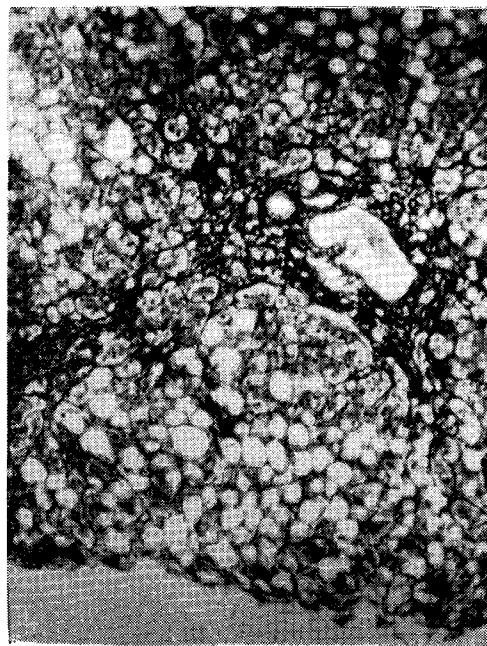


Figura N° 6.

Hígado. Coloración de Gomori. X 100. Espacio Porta con grado III de P.F.R.

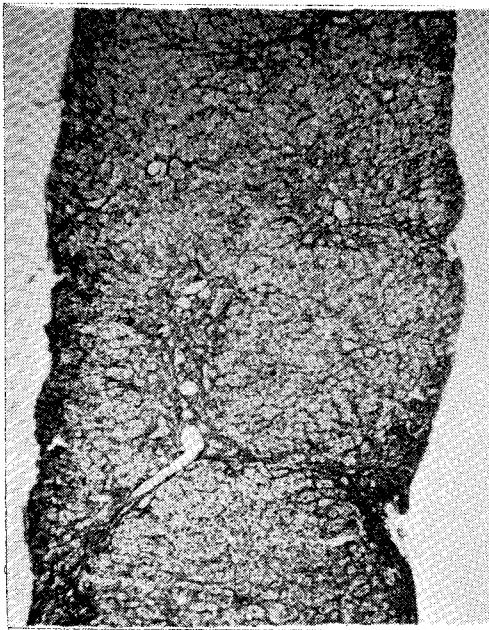


Figura N° 7.

Hígado. Coloración de Gomori. X 30. Espacio Porta con grado IV de P.F.R. La arquitectura hepática está alterada y los lobulillos marcadamente invadidos por fibras de reticulina.

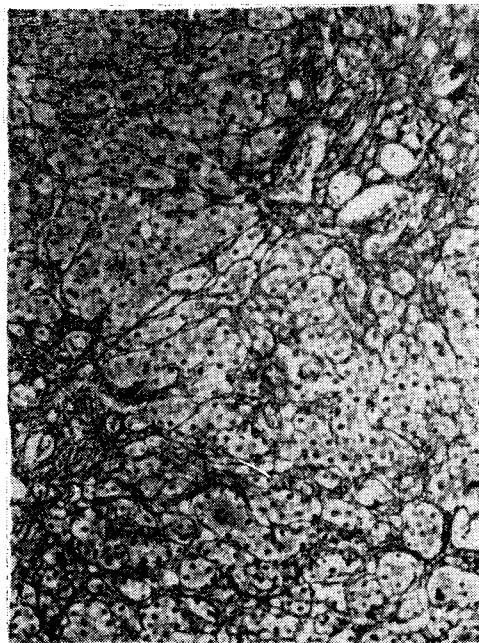


Figura N° 8.

Hígado. Coloración de Gomori. X 100. Grado IV de P.F.R. Las fibras reticulares han invadido y distorsionado el lobulillo hepático.



Figura N° 9.

Hígado. Coloración de Gomori. X 100. Grado II de P.F.R. en un niño admitido previamente al Hospital con S.P.I. (S.P.I. a repetición).



Figura N° 10.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina. X 100. Espacio Porta normal.



Figura N° 11.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina.  
X 100. Espacio Porta mostrando proliferación celular (histiocitos) en un caso de P.F.R. grado I.

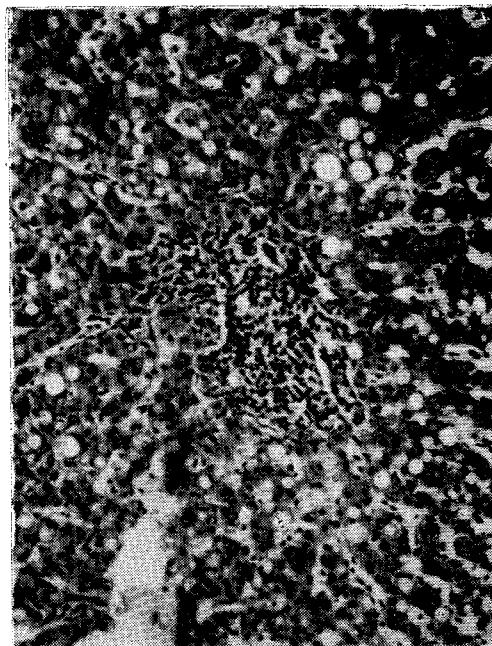


Figura N° 12.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina.  
X 100. Espacio Porta mostrando proliferación celular en un caso de P.F.R. grado II.



Figura N° 13.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina. X 100. Espacio Porta mostrando proliferación celular en un caso de P.F.R. grado IV. Notar la presencia de fibras ya colagenizadas, por lo que puede considerarse un estado inicial de Cirrosis.

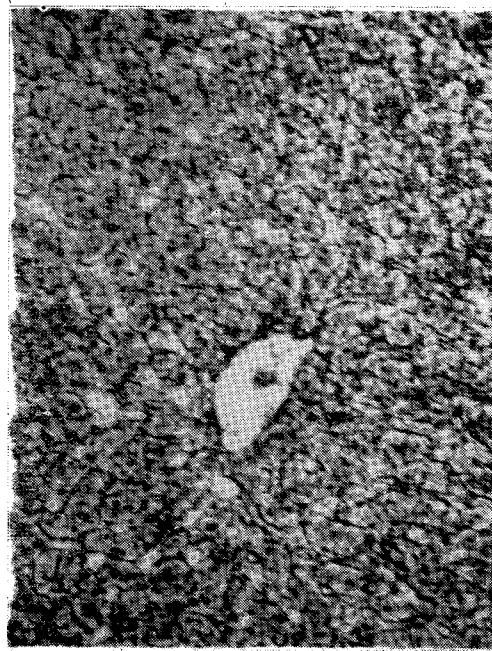


Figura N° 14.

Hígado normal. Colación Gomori. X 100. Vena centrolobulillar normal.

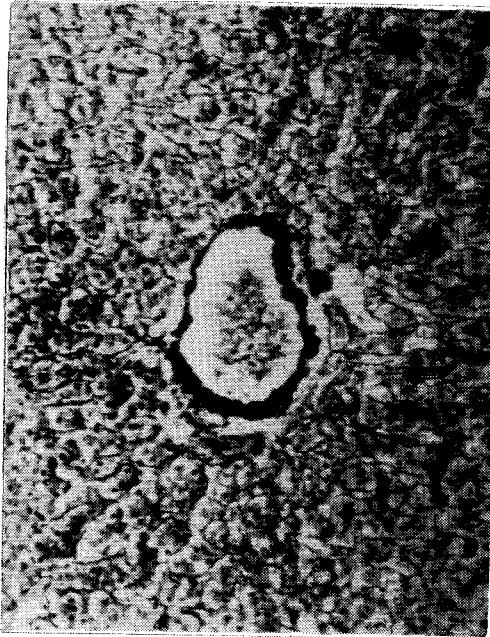


Figura N° 15.

Hígado. Coloración Gomori. X 100. Vena centrolobulillar con engrosamiento de su pared.



Figura N° 16.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina. X 60. Cambio graso difuso de gota gruesa.

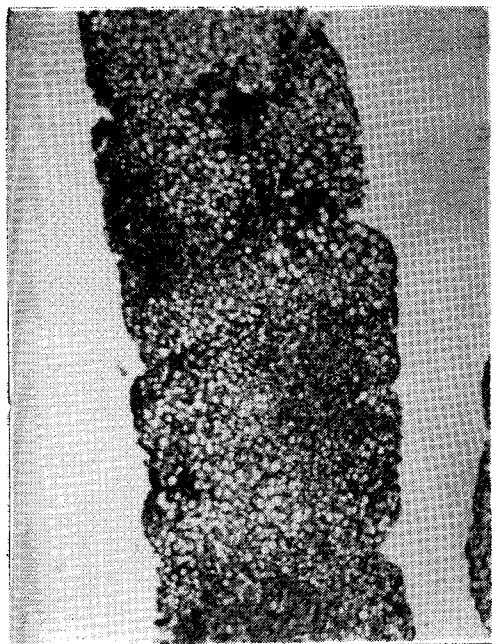


Figura N° 17.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina.  
X 30. Cambio grásiento localizado a la periferie del lobulillo (peri-portal).

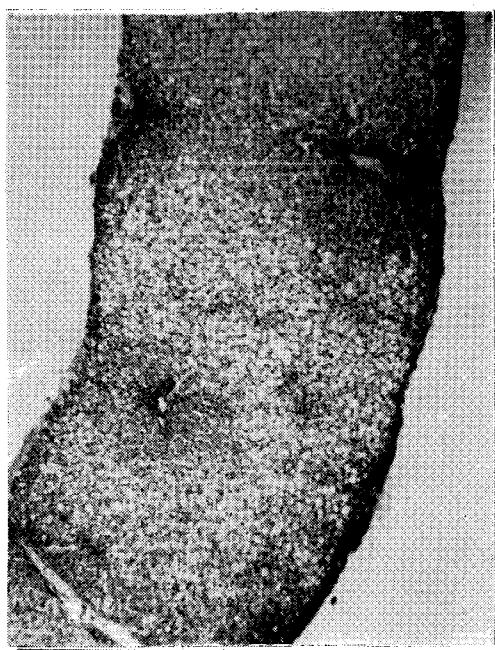


Figura N° 18.

Hígado. Coloración Hematoxilina - eosina.  
X 30. Cambio grásiento localizado a la zona central del lobulillo.

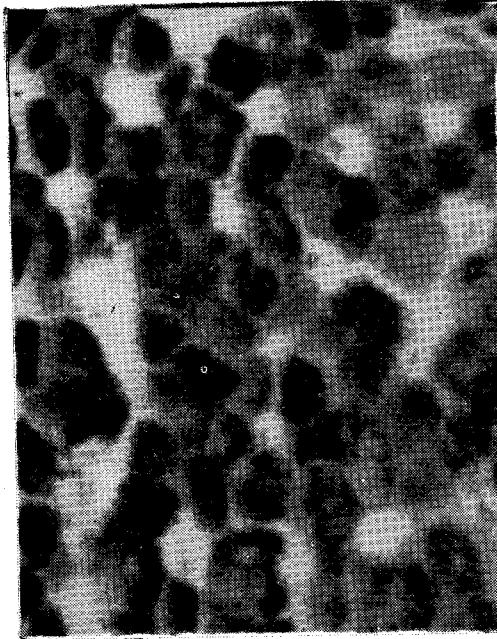


Figura N° 19.

Hígado. Coloración de Acido Per-yódico-Schiff. (P.A.S.). X 400. Glucógeno intracitoplásmico normal en las células hepáticas.

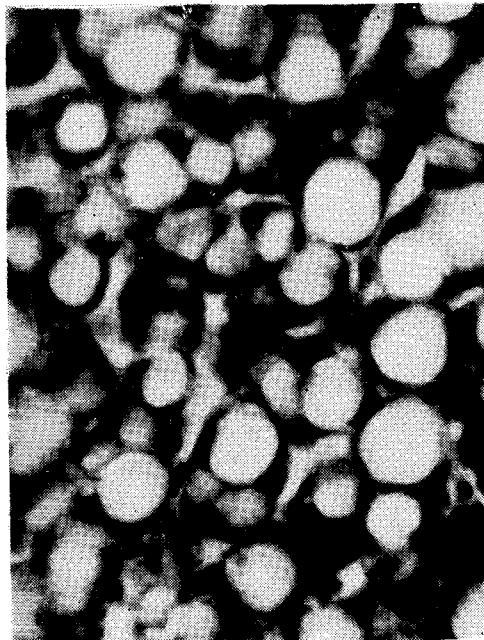


Figura N° 20.

Hígado. Coloración de Acido Per-yódico-Schiff. (P.A.S.). X 400. Glucógeno intracitoplásmico en un caso de cambio graso de gota gruesa. Notar la condensación del glucógeno en la periferie de la célula.

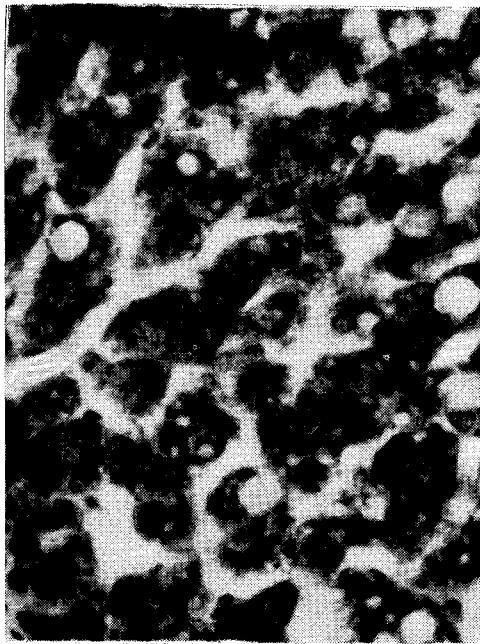


Figura N° 21.

Hígado. Coloración de Acido Per-yódico-Schiff (P.A.S.). X 400. Glucógeno intracitoplásmico en un hígado mostrando cambio grasiento de gota fina. En el citoplasma de las células se ven numerosas vacuolas que corresponden a gotas de grasa.

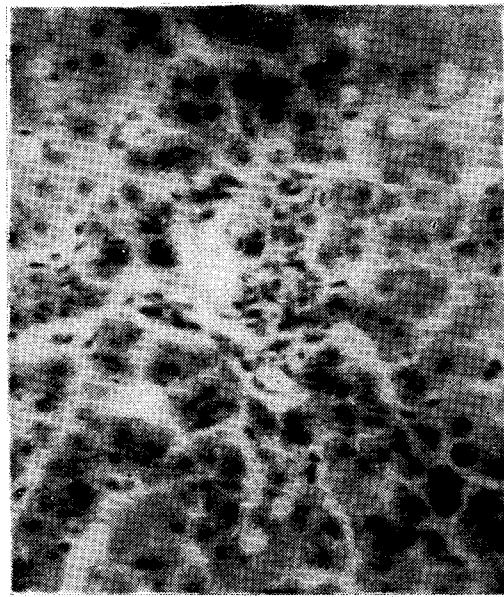


Figura N° 22.

Hígado. Coloración de Perls. X 240. Presencia de hierro en forma de gránulos intracitoplásmicos a nivel de células hepáticas y en el espacio porta.



Figura N° 23.

Hígado. Coloración  
Hematoxilina - eosina.  
X 400. Figura mitósi-  
ca en una célula hepá-  
tica.

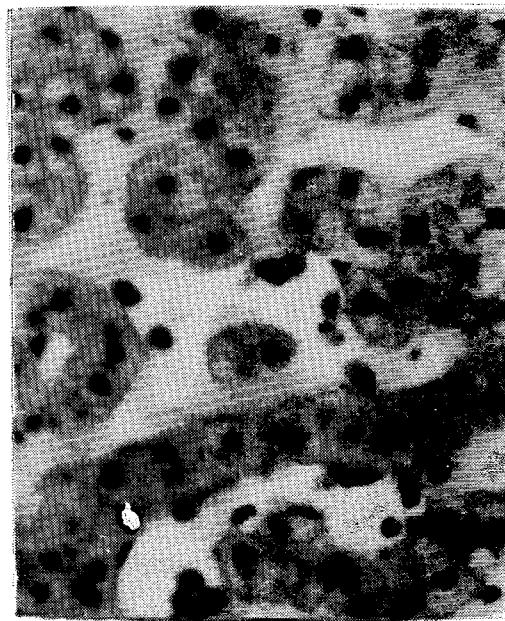


Figura N° 24.

Hígado. Coloración  
Hematoxilina - eosina.  
X 400. En los sinusoi-  
des se ven varios eo-  
sinófilos.

## APENDICE

### *Resumen de Casos con S.P.I.*

1) P. H. N° 78 F. 7 años. Historia de edemas, diarrea, apatía, anorexia y lesiones de la piel de iniciación reciente. Lactancia materna hasta los 18 meses, luego alimentación a base de café, arroz, frijol y tortillas. Leche ocasionalmente. Admisión: 22-III-56. Peso 31 libras 8 onzas. Piel con queratinización y pigmentación, edema grado II. Pelo fino, escaso, se desprende con facilidad, despigmentación. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 2.54 millones por mm<sup>3</sup>; Hb. 9.2 grs.%. VCM. 107 micras 3. HCM 36 micromicrogramos. CHCM 34%. Plasma: proteínas totales, 4.79 grs. por 100 ml. Rel. A/G. 0.657. Amilasa 182 U%. Pseudocolinesterasa 6.653 U. Mitchel. Heces: ascárides. Biopsia hepática efectuada 15 días después de su admisión.

2) PH N° 7. F. 6 años. Historia de diarrea, edemas, apatía, anorexia y lesiones de la piel desde hace 4 meses, ulceración de la córnea del ojo derecho (leucoma adherente). Lactancia materna hasta los 8 meses, dando luego alimentación a base de leche en un principio, omitida después dejándola reducida a frijol, arroz y tortillas. Admisión 6-I-56. Peso: 22 libras. Piel con lesiones de queratinización y despigmentación. Edemas muy escasos. Pelo fino, escaso, quebradizo que se desprende fácilmente. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 1.16 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 5 grs.%. VCM. 124 micras<sup>3</sup>. HCM. 41.5 micromicrogramos, CHCM 33.5%. Plasma: proteínas totales 6.13 gramos por 100 ml. Rel. A/G 0.96. Amilasa 10 U%. Pseudocolinesterasa 0.344 U. Mitchel. Biopsia hepática efectuada 18 días después de su admisión.

3) PH, Nº 14. M. 5 años 6 meses. Historia de edemas, diarrea, apatía y lesiones de la piel de iniciación reciente. Lactancia materna hasta los 18 meses luego alimentación a base de leche de vaca (?), tortillas y frijoles. Admisión: 17-I-56. Peso 30 libras, 10 onzas. Piel con queratinización y pigmentación. Edema grado II. Pelo fino, escaso, fácilmente desprendible. Hígado 2 cms. por debajo del reborde costal. Bazo normal. Exámenes: sangre, G. R. 1.59 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 4.4 grs.%. VCM. 95 micras<sup>3</sup>. HCM. 27.5 micromicrogramos, CHCM 29.5%. Plasma, proteínas totales 4.03 grs. por 100 ml. Rel. A/G 0.62, amilasa 71 U% y Pseudocolinesterasa 0.404 U. Mitchel. Heces: uncinaria. Biopsia hepática efectuada 7 días después de su admisión.

4) PH, Nº 18 M. 5 años. Historia de edema, diarrea, anorexia, apatía, desde hace algunos meses. Lactancia materna hasta los 18 meses, luego alimentación a base de tortillas, frijol, arroz. Leche de vaca ocasionalmente. Admisión: 17-I-56. Peso 21 libras, piel con queratinización, edemas ligeros. Pelo rapado, escaso. Hígado 2 cms por debajo del reborde costal. Exámenes: sangre, G. R. 2.81 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 7.6 grs.%. VCM 89 micras<sup>3</sup>. HCM 26.6 micromicrogramos. CHCM 30.5%, plasma, proteínas totales 5.66 grs. por 100 ml. Rel. A/G 0.66, Amilasa 21 U%, Pseudocolinesterasa 0.575 U. Mitchel. Heces: uncinaria. Biopsia hepática efectuada 9 días después de su admisión.

5) PH Nº 28. M. 10 años. Historia de edema, diarrea, anorexia, apatía. Lactancia materna hasta los 2 años luego alimentación a base de café, frijol, tortillas y arroz. Leche y carne muy ocasionalmente. Admisión: 2-II-56. Peso 30 libras 4 onzas. Piel con queratinización sin edemas. Pelo fino, escaso, quebradizo, fácilmente desprendible. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre G. R. 3.14 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 10.6 grs.%. VCM 105 micras<sup>3</sup>. HCM 34 micromicrogramos. CHCM 32.2%. Plasma: proteínas totales 4.90 grs. por 100 ml. Rel. A/G 0.672.

Amilasa 66 U%. Pseudocolinesterasa 0.296 U. Mitchel. Heces: uncinaria. Biopsia hepática efectuada 7 días después de su admisión.

#### *Resumen de casos con S. P. Incipiente*

1) PH, Nº 40. F. 12 años. Historia de anorexia, ligera descamación de la piel y diarrea desde hace 10 días. Lactancia materna hasta los 12 meses, luego alimentación a base de frijol, arroz, tortillas y café. Admisión: el 10-I-56. Peso 45 libras 8 onzas. Piel con ligera queratinización, no hay edemas pelo normal, hígado y bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 4.08 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 13 grs.%. VCM 94 micras<sup>3</sup>. HCM 32 micromicrogramos. CHCM 34.5%. Plasma: proteínas totales 9.44 grs. por 100 ml. Rel. A/G 0.677. Amilasa 103 U%. Pseudocolinesterasa 0.993 U. Mitchel. Heces: ascárides, tricocéfalos y uncinaria. Biopsia hepática efectuada 11 días después de su admisión.

2) PH, Nº 53. M. 8 años. Historia de apatía y anorexia desde hace algunas semanas. Lactancia materna por 1 año, luego alimentación a base de frijol, pan, café, leche 1 vaso diario, carne y huevos ocasionalmente. Admisión: 3-II-56. Peso 42 libras. Piel seca con hiperqueratinización. Pelo fino, quebradizo y fácil de desprender. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 2.68 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 8.2 grs.%. VCM 81 micras<sup>3</sup>. HCM 30.7 micromicrogramos. CHCM 34.2%. Plasma: proteínas totales 6.21 grs. por 100 ml. Rel. A/G 1. Pseudocolinesterasa 0.856 U. Mitchel. Heces: ascárides y tricomonas. Biopsia hepática efectuada 30 días después de su admisión.

3) PH Nº 75. M. 4 años. Historia de diarrea, anorexia e irritabilidad. Lactancia materna durante 1 año, luego alimentación a base de tortillas, frijol, café, leche y carne ocasionalmente. Admisión: 15-III-56. Peso 21 libras. Piel con ligera queratinización sin edemas. Pelo fino, quebra-

dizo, fácil de desprender. Hígado 8 cms. por debajo del reborde costal. Bazo normal. Exámenes: sangre, G. R. 2.54 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 11 grs.%. VCM 126 micras<sup>3</sup>. HCM 45 micromicrogramos. CHCM 34.5%. Plasma: proteínas totales 6.36 grs. por 100 ml. Rel. A/G 0.691. Amilasa 67 U%. Pseudocolinesterasa 0.563 U. Mitchel. Heces: ascárides. Biopsia hepática practicada 43 días después de su admisión.

4) PH Nº 85. M. 5 años. Historia de diarrea desde hace 4 meses, apatía y anorexia de aparición más reciente. Lactancia materna hasta los 2 años. Luego alimentación a base de agua de maíz, frijol, tortillas y arroz. Admisión: 9-IV-56. Peso 23 libras 12 onzas. Piel con queratinización sin edemas. Pelo fino, escaso, con placas de alopecia fácil de desprenderse. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre 2.56 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 8.4 grs.%. VCM 98 micras<sup>3</sup>. HCM 31.3 micromicrogramos. CHCM 32.3%. Plasma: proteínas totales 4.68 grs. por 100 ml. Rel. A/G 0.828. Amilasa 67 U%. Pseudocolinesterasa 0.338 U. Mitchel. Heces: uncinaria. Biopsia hepática efectuada 18 días después de su admisión.

#### *Resumen de casos con desnutrición no clasificada*

1) PH Nº 10. M. 3 años 6 meses. Historia de diarrea reciente. Lactancia materna durante 1 año, luego alimentación a base de leche, frijol, arroz, pan, fruta. Huevos ocasionalmente. Admisión: 30-XII-55. Peso 28 libras. Piel sin lesiones, no hay edemas. Pelo rapado. Hígado 3 cms. por debajo del reborde costal. Bazo normal. Exámenes: sangre G. R. 3.08 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 9.7 grs.%. VCM 95 micras<sup>3</sup>. HCM 31.5 micromicrogramos. CHCM 34%. Plasma: proteínas totales 6.68 grs. por 100 ml. Rel. A/G 1.1. Amilasa 47 U%. Pseudocolinesterasa 0.584 U. Mitchel. Heces: ascárides y tricocéfalos. Biopsia efectuada 24 días después de su ingreso.

2) PH Nº 44. M. 6 años. Historia de diarrea reciente. Lactancia materna hasta los 16 meses, luego alimentación a base de tortillas, frijol, arroz. Leche y huevos ocasionalmente. Admisión: 17-I-56. Peso 36 libras. Piel normal, sin edemas. Pelo normal. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 4.26 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 14.5 grs.%. VCM 101 micras<sup>3</sup>. HCM 34 micromicrogramos. CHCM 34%. Plasma: proteínas totales 7.45 grs. por 100 ml. Rel. A/G 1.052. Amilasa 203 U%. Pseudocolinesterasa 1.034 U. Mitchel. Heces: ascárides. Biopsia hepática efectuada 12 días después de su ingreso.

3) PH Nº 84. M. 10 años. Historia de diarrea y anorexia desde hace algunos días. Lactancia materna hasta los 2 años. Alimentación actual a base de frijol, queso, tortillas, arroz; leche y carne ocasionalmente. Admisión: 9-IV-56. Peso 43 libras. Piel normal, sin edemas. Pelo normal. Hígado y bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 3.35 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 9.2 grs.%. VCM 96 micras<sup>3</sup>. HCM 27 micromicrogramos. CHCM 28.9%. Plasma: proteínas totales 7.09 grs. por 100 ml. Rel. A/G 1.116. Amilasa 99 U%. Pseudocolinesterasa 0.908 U. Mitchel. Heces: ascárides y uncinaria. Biopsia hepática efectuada 18 días después de su ingreso.

4) PH Nº 89. M. 12 años. Historia de anorexia y apatía desde hace algunas semanas. Lactancia materna hasta los 20 meses, luego alimentación a base de frijol, tortillas, arroz, 1 huevo diario y carne 1 vez por semana. Admisión: 18-IV-56. Peso 64 libras 8 onzas. Piel sin lesiones, sin edemas. Pelo normal. Hígado 3 cms. por debajo del reborde costal. Bazo normal. Exámenes: sangre, G. R. 2.66 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 4.9 grs.%. VCM 92 micras<sup>3</sup>. HCM 18.5 micromicrogramos. CHCM 21.2%. Plasma: proteínas totales, 6.18 grs. por 100 ml. Rel. A/G 1.25. Amilasa 88 U%. Pseudocolinesterasa 0.560 U. Mitchel. Heces: tricocéfalos, ascárides y uncinaria. Biopsia hepática efectuada 9 días después de su ingreso.

5) PH Nº 107, M. 3 años 10 meses. Historia de diarrea y anorexia desde hace algunas semanas. Lactancia materna durante 18 meses. Luego alimentación a base de frijol, tortillas, carne y leche. Admisión: 15-V-56. Piel normal, no hay edemas. Pelo rapado aparentemente normal. Hígado y Bazo normales. Exámenes: sangre, G. R. 4.06 millones por mm<sup>3</sup>. Hb. 13 grs.%. VCM 100 micras<sup>3</sup>. HCM 32 micromicrogramos. CHCM 32.2%. Plasma: proteínas totales 5.86 grs. pr 100 ml. Rel. A/G 0.826. Amilasa 51 U%. Pseudocolinesterasa 0.569 U. Mitchel. Heces: ascárides y uncinarias. Biopsia hepática efectuada 8 días después de su admisión.

Clave: .....

Nº de Récord.....

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y  
PANAMA (INCAP)

PROYECTO PATOLOGIA HEPATICA

Nombre: ..... Sexo..... Raza..... Servicio.....

Fecha de Nac. ..... Edad..... Lugar de Nac.....

Residencia ..... U. R. Otras residencias.....

Fecha de ingreso..... Fecha de Biopsia.....

Médico .....

HISTORIA

Ant. Familiares .....

Ant. Patológicos .....

HISTORIA DIETETICA: Lactancia .....

Edad de destete..... Al. antes destete.....

Alimentación desp. destete .....

Alimentación actual .....

HISTORIA CLINICA

Motivo de ingreso .....

Cambios Psíquicos ..... Anorexia.....

Diarrea .....

Edema .....

Lesiones de la piel .....

Otros .....

## EXAMEN FISICO

Estado Gral. .... Psíquico.....  
 Peso ..... Talla..... Tejido Cel. Sub. Sut.....  
 .....  
 Pelo .....  
 Lesiones Mucosas .....  
 Hepatomegalia .....  
 Hipertrofia gl. salivares .....  
 Otros .....  
 IMPRESION CLINICA .....  
 Tratamiento Instituido .....

## EXAMENES DE LABORATORIO

Tiempo de protrombina .....  
 Prot. tot. .... Alb. .... Glob. .... Rel. Alb. Glob. ....  
 Amilasa Sérica ..... Pseudo-colinesterasa .....  
 N° de G. R. .... Hb. .... Hematócrito .....  
 V.C.M. .... H.C.M. .... C.H.C.M. ....

## REFERENCIAS

- 1.—Cofiño, E.; Arguedas, G.—Contribución al Estudio de Ciertos Edemas de la Infancia (Síndrome debido a Carencia Alimenticia Múltiple). Trabajo Presentando al V Congreso de Medicina de Centroamérica y Panamá. El Salvador, noviembre de 1938.
- 2.—Autret, M. y Béhar, M.—Síndrome Policarenicial Infantil (Kwashiorkor) y su prevención en la América Central. Of. San. Pan. Publicaciones Científicas Nº 17, marzo de 1956.
- 3.—Flores, N.—Carencias Nutritivas (Síndrome de Policarenicia en la Infancia). Tesis de Graduación. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional, Guatemala, junio de 1944.
- 4.—Davies, J. N. P.—The essential Pathology of Kwashiorkor. Lancet CCLIV: 317-320, 1948.
- 5.—Himswordth, H. P.—Lectures on the Liver an its Diseases. Harvard University Press. Cambridge, Mass., 1948.
- 6.—Spelberg, M. A.—Diseases of the Liver. Grune & Stratton, New York, 1954.
- 7.—Davies, J. N. P.—Nutrition and Nutritional Diseases, Ann. Rev. Med. 3: 99, 1952.
- 8.—Brock, J. E.—Survey of the World, Situation on Kwashiorkor. Ann. Of. the New York. Academy of Sciences 57: 696-713, 1954.
- 9.—Warvi, W. N.—Primary Neo-plasms of the Liver. Arch. Path. 37: 367, 1944.
- 10.—Van Der Sar, A.—Incidence and treatment of Kwashiorkor in Curaçao. Doc. Neerland. Indones Morb. Trop. III: 25-44, 1951.

- 11.—Tejada, C.—Comunicación personal, 1956.
- 12.—Scrimshaw, N. S.; Béhar, M.; Pérez, C.; Viteri, F.—Nutritional Problems of Childrens in Central America and Panama. *Pediatrics* 16: 378-392, 1955.
- 13.—Trowell, H. C.; Davies, J. N. P. & Dean, R. F.—Kwashiorkor. Edward Arnold (Publishers). Ltd. London, 1954.
- 14.—Elías, H.—“A Re-examination of the Estructure of the Mammalian Liver: The Hepatic Lobule and its Relation to the Vascular and Biliary Systems”. *Am. J. Anat.* 85: 379, 1949.
- 15.—Walters, J. H.; Waterlow, J. C.—Fibrosis of the Liver in West African Children. Medical Research Council. Report Nº 285. London: Her Majesty's Stationery Office, 1954.
- 16.—Oppel, A.—Über Gitterfasern der Menschlichen Leber und Milz. *Anat. Anz.* 6: 165, 1891.
- 17.—Oppel A.—Lehrbuch der Vergleichenden Microskopischen Anatomie der Wirbeltiere. III. Fischer Jena 1900.
- 18.—Davies, J. N. P.—Kwashiorkor. Liver Injury. Transactions of the Ninth Conference. April 27-28, 1950. p. 151. Edited by F. W. Hoffbauer. Josiah Macy Jr. Foundation, New York, 1951.
- 19.—Bras, G. & Walter, D. C.—Futher Observations on the Morphology of Veno Occlusive Disease of the Liver in Jamaica. *West. Indian. Med. J.* 4: 201-211, 1955.
- 20.—Lowry, J.; Oliver, H. and Hunter, T. H.—The Determination of Serum Proteins Concentration with a Gradient Tube. *J. of Biological Chemistry.* 159: 465-474, 1945.
- 21.—Castellanos, E.; Méndez, J.—Uso del Método de Biuret en la determinación de Proteínas Séricas y sus Fracciones. *Boletín Sanitario de Nicaragua* Nº 4:85-89, 1954.

- 22.—Smith, B. W. and Joe, J. H. A.—Photometric Method for the Determination of Amilasa in Blood and Urine, with use of the Starch-iodine color. *J. Biol. Chem.* 179: 53-59, 1949.
- 23.—Reinhold, J. C.; Tourigny, L. G. and Yonan, V. L.—Measurement of Serum cholinesterasa activity by a Photometrik indicator Method. Together with a Study of the influence of Sex and race. *Amer. J. Clin. Pathol.* 23: 645-653, 1953.
- 24.—Mitchel, H. O.—An Electrometric Method for the determination of Red blood cell and Plasma Cholinesterase activity. *J. Lab. & Clin. Med.* 34: 1564-1568, 1949.
- 25.—Publicación V-8 del INCAP “Standards de Peso y estatura usados por el INCAP”.
- 26.—Protein Malnutrition Proceeding of a Conference in Jamaica (1953) Sponsored by F. A. O. W. H. O. y J. Macy Jr. Foundation J. C. Waterlow editor. University Press, Cambridge, 1955.
- 27.—Trowell, H. C.—Pernicious anaemia and macrocyte anaemia in Africans in Uganda. *Lancet CCLXI*: 761-763, 1951.
- 28.—Gómez, F.; Vásquez, S. J.; Ramos Galvan, R.; Cravito, J. y Frenk, S.—Studies on the undernourished Child XII anaemia in Malnourished Children. *Am. J. of Dis. of Children* 87: 673-683, 1954.
- 29.—Altman, A. y Murray, J. F.—The Anaemia Malignat Malnutrition (Infantile Pelagra, Kwashiorkor) Protein deficiency as a possible etiological factor S. Affriican J. Med. Sei. 13: 91-113, 1948.
- 30.—Scrimshaw, N. S.; Béhar, M.; Guzmán, M.; Viteri, F. y Arroyave, G.—Hallazgos Bioquímicos y Hematológicos en el Síndrome Pluricarencial de la Infancia, (Kwashiorkor). *Boletín de la Of. San. Pan. Sup.* Nº 2: 21, 1955.

- 31.—*Foy, H.; Kondi, A.; Hargreaves, A. y Lowry, J.*—Anaemias of Africans in Kenya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 43: 635-648, 1950.
- 32.—*Trowell, H. C.*—Genesis of Tropical Anaemias. *Lancet*. CCLXX: 964, 1956.
- 33.—*Béhar, M.; Viteri, F.*—Análisis evolutivo de 22 Casos de Síndrome de Pluricarenza Infantil, tratados a base de proteínas de leche. *Revista del Colegio Médico de Guatemala* 6:48-57, 1955.
- 34.—*Altmann, A.*—The Syndrome of Malignant Malnutrition (Kwashiorkor: Infantile Pelagra) its conception as proteins deficiency and its Treatment with Skimmed Lactic acidmilk. *Clin. Proc.* 7: 32-53, 1948.
- 35.—*Dean, R. F. A. and Schwartz, R.*—The Serum chemistry in uncomplicated Kwashiorkor. *Brit. J. Nutrition* 7: 131-147, 1953.
- 36.—*Anderson, C. G.; Altmann, A.*—The Electrophoretic Serunprotein pattern in Malignant Malnutrition. *Lancet* CCLX: 203:204, 1951.
- 37.—*Brock, J. F.; Hansen, J. D. L.; Howe, E. E.; Pretorius, P. J.; Davel, J. G. A.; Hendrickse, R. G.*—Kwashiorkor and Protein Mal Nutrition a dietary therapeutic trial. *Lancet* CCLXIX: 355-360, 1955.
- 38.—*Demaeyer, E. M. and Vander Borgth, H.*—Evolution de la Courbe Ponderale et de Certains Constituants Biochimiques et Hematologiques du sang dans le Kwashiorkor. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 34: 417-432, 1954.
- 39.—*Close, J.*—Etude Electrophoretique des protéines sériques de cas de Kwashiorkor. *Ann. Soc. Belg. Trop.* 33: 185-202, 1953.
- 40.—*Gómez, F.; Ramos, Galván, R.; Clavioto Muñoz, J.*—Nutritional Recovery Syndrome. Preliminary Report. *Pediatrics* 10:513-526, 1952.

- 41.—*Dhopeshwarkar, G. A.; Trivedi, J. C.; Kulkarni, B. S.; Satoskar, R. S.; y Lewis, R. A.*—The effect of Vegetarianism and antibiotics upon proteins and Vitamin B12 in the blood. *Brit. J. Nut.* 10: 105-110, 1956.
- 42.—*Thompson, M. D.; Trowell, H. C.*—Pancreatic Enzyme activity in duodenal contents of children with a type of Kwashiorkor. *Lancet* CCLXII: 1031-1035, 1952.
- 43.—*Gómez, F.; Ramos Galván, R.; Clavioto, J. y Frenk, S.*—Estudio sobre el niño desnutrido, XI Actividad enzimática del contenido duodenal en niños con desnutrición de 3er. grado. *Pediatrics*, 13: 544-552, 1954.
- 44.—*Veghelyi, P. V.*—Pancreatic function in different clinical conditions. *Acta Paediat.* 36: 4-83, 4-90, 1948.
- 45.—*Meneghelli, J.; Niemeyer, H. y Espinoza, J.*—Liver Steatosis in undernourished Chilean children. *Am. J. of Dis. Child.* 80: 889-897, 1950.
- 46.—*Gillman, T. and Gillman, J.*—Hepatic Damage in Infantile Pellagra and its response to Vitamin, Lever and Dried Stomach Therapy as determined by Repeated liver Biopsies. *J. A. M. A.* 129-12, 1945.
- 47.—*Jellife, D. B.; Bras, G. and Stuart, K. L.*—Kwashiorkor and Marasmus in Jamaican Infants. *The West Indian Med. J.* 3:43, 1954.
- 48.—*Hartroft, W. S.*—Fatty Liver and Cirrhosis. *Ann. New York Acad. S. C.* 57: 633-637, 1954.
- 49.—*Sriramachari, S. and Ramalingaswami, V.*—Liver changes in Kwashiorkor. *Indian J. of Pediatrics* 20: 1-6, 1953.
- 50.—*Chipp, H. D. and Duff, G. G.*—Amer. J. Path, 18-645, 1942. (Citado por Jellife, Bras y Stuart) (47).
- 51.—*Lubarch, O.*—Beitr. Anat. 69: 242, 1921. (Citado por Waterlow) (58).

- 52.—*Ramage, H.; Sheldon, J. H. and Sheldon, W. A.*—Spectrographic investigation of the metallic content of the Liver in Childhood. Proc. Roy. Soc. B. 113: 308-327, 1933.
- 53.—*Berning, H.*—Hunger als ursache der Leberzirrhose Bemerkungen sur Arbeit von H. Kalk indieser Wochenschrift. 225, 1950, Deutsch. Med. Wochenschr. 76: 346-347, 1951.
- 54.—*Kalk, A.*—Hungers als Ursache der leverzirrhose Diezirrhose der Heimkehrer. Deutsch. Med. Wochenschr. 75: 225-229, 1950.
- 55.—*Gillman, J. and Gillman, T.*—Liver Disease in Johannesburg. Relation to Pellagra Lancet 1: 169-173, 1948.
- 56.—*Edington, G. M.*—Proc. CCTA-WHO nutrition conference Gambia 1952, citado por Trowell, H. C.; Davies, J. N. P. and Dean, R. F. A. (13).
- 57.—*Walker, A. R. P.*—Absortion of Irom. Brit. Med. J. Nº 44710 pp. 819, April 14, 1951.
- 58.—*Waterlow, J. C.*—Fatty Liver Disease in Infants in the British West Indies Medical Research Council Special Report Series Nº 263. London His. Majesty's Stationery Office, 1948.
- 59.—*Bergeret, C. & Roulet, F.*—Au Sujet des intérés graves, de la Cirrhose et du Cancer Primitif du foie chez le Noir d'Afrique. Acta Trop. 4: 210-237, 1947.
- 60.—*Tejada, C.*—Comunicación personal, 1956.