

INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA

Enfermedad de Gilbert. Reporte de 6 casos tratados con fenobarbital

Por 1 OS Dres.:

ARCADIO SOTTO,* GRACIELA JIMÉNEZ,* JUAN A. FERNÁNDEZ,®*
CARLOS CASTAÑEDA,** MYRNA QUINTERO,®
y el profesor RAIMUNDO DE LLANIO***

Sotto, A. et al. *Enfermedad de Gilbert. Reporte de 6 casos tratados con fenobarbital*. Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

Se revisan los conceptos actuales sobre algunos aspectos del metabolismo de la bilirrubina y la fisiopatología de la enfermedad de Gilbert. Se presentan 6 casos de esta patología, uno de ellos detectable después de una hepatitis, así como el resultado de su tratamiento con fenobarbital. El empleo del fenobarbital en todos los casos produjo un descenso de la bilirrubina a cifras normales, ascendiendo ésta al suspender la droga. Se obtuvo también una desaparición de los síntomas acompañantes de la ictericia en estos casos, con reintegración de los pacientes a sus actividades laborales.

INTRODUCCION

La llamada colemia familiar, o ictericia familiar o hemoítica de bilirrubina no conjugada fue descrita inicialmente por *Gilbert* en 1907¹, basándose únicamente en datos clínicos.

En el transcurso de los últimos años se han hecho grandes progresos en los conocimientos acerca del metabolismo de la bilirrubina, llevando a nuevas concepciones de los llamados "éteros enzimáticos".

Los mecanismos de captación-transporte, conjugación y excreción de la bilirrubina por la célula hepática son hoy en día mejor conocidos.

El descubrimiento de las proteínas hepatocitarias Y y Z², encargadas de la captación de la bilirrubina libre y otros aniones orgánicos, permite aclarar muchos conceptos en la fisiopatología de las ictericias. Estas fracciones proteicas están presentes en la parte soluble del citoplasma de los hepatocitos, y los tejidos que no las contienen son incapaces de extraer la bilirrubina libre de la sangre que los baña.

La citoalbúmina Y tiene un peso molecular de 3 000, y 20 días de vida media, no alcanzando su máximo nivel hasta después del nacimiento; mientras que la Z de peso molecular, de 9 000, y vida media de 48 días, alcanza su máximo nivel en etapas precoces de la vida intrauterina.

Asimismo, los modernos conceptos sobre inducción enzimática han llevado a nuevas terapéuticas en muchos tipos de ictericia.

ENFERMEDAD DE GILBERT

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de una hiperbilirrubinemia no conjugada, de carácter familiar que parece transmitirse en forma dominante. El íctero generalmente se constata en la adolescencia, es descubierto en un chequeo de rutina, o bien se hace evidente después de una hepatitis. Algunos de estos pacientes son catalogados como portadores de una hepatitis crónica, limitándosele sus actividades laborales.

Clínicamente la ictericia es intermitente y sin mía aparente repercusión sobre el estado general. Los episodios ictericos a veces desencadenados por esfuerzos físicos, afecciones intercurrentes, etc., suelen acompañarse de fatigabilidad, dispepsia inespecífica y a veces discreta hepatomegalia y sensación de malestar en hipocondrio derecho. Algunos autores piensan que estos *trastornos* funcionales aparecen después que el paciente conoce su enfermedad y comienza a preocuparse por la coloración amarilla de sus ojos³.

Las cifras de bilirrubina raramente sobrepasan los 5 mg %, el estudio funcional hepático es normal, así como la histología convencional del hígado.

En microscopía electrónica se ha reportado una reducción en el número de las microvellosidades en la superficie sinusoidal del hepatocito, disminución del reticuloendoplásmico granuloso con aumento del liso e incremento del glucógeno hepático⁴.

Desde el punto de vista laparoscópico el hígado es de aspecto normal, o bien presenta discreto engrosamiento de la cápsula, lo cual hay que distinguir de una hepatitis crónica persistente.

FISIOPATOLOGIA

Respecto a la fisiopatología de este síndrome, durante muchos años se pensó que se trataba de

un defecto congénito en glucoroniltransferasa, catalogándose como íctero enzimático.

El descubrimiento en microscopía electrónica de que existía en estos casos una reducción en el número de las microvellosidades, hizo que se incluyera dentro de las ictericias debidas a trastornos de la captación hepatocitaria de la bilirrubina libre.

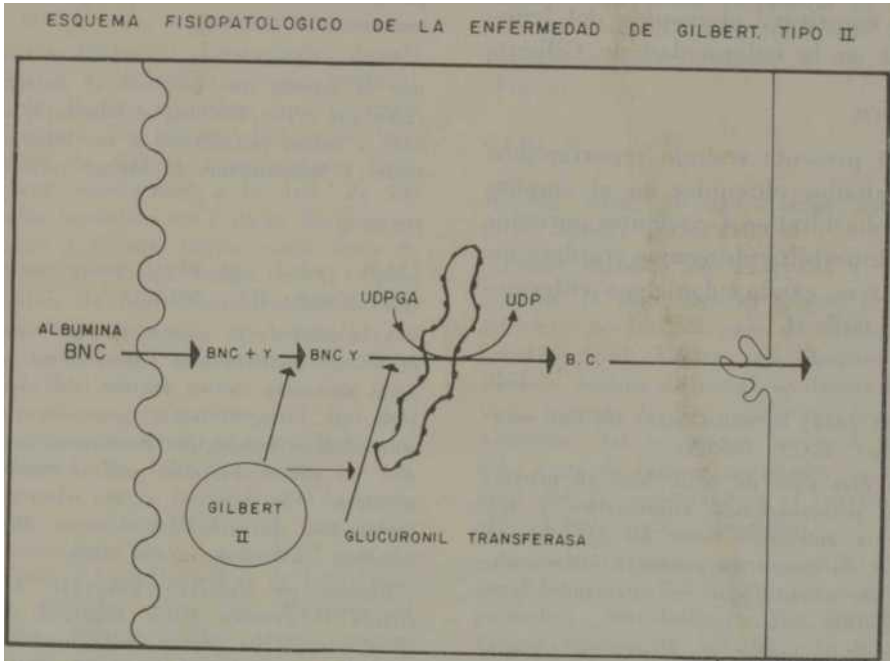
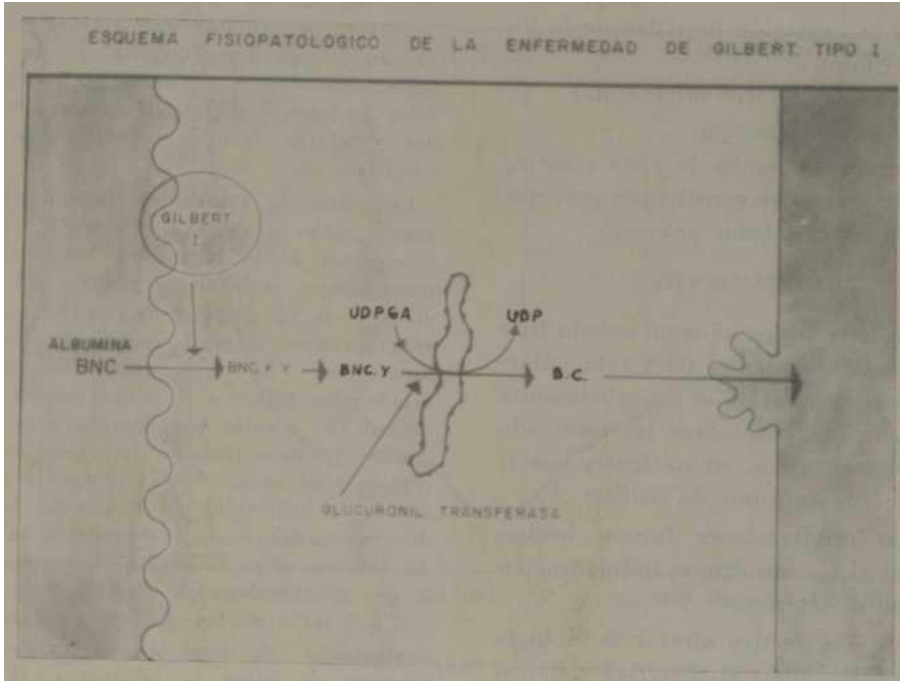
Algunos autores las subdividen en dos tipos, llamándoles Gilbert mayor y menor⁵; y otros le llaman el tipo I y II, correspondiendo a dos mecanismos diferentes.

En el tipo I, con hiperbilirrubinemia más severa, existiría una ausencia de glucoroniltransferasa o un defecto en el paso de la bilirrubina libre de la sangre al hepatocito (Fig. 1).

En el tipo II, con ictericia moderada, existiría un déficit moderado de glucoroniltransferasa o un déficit de las proteínas Y o Z. (Fig. 1-A).

El descubrimiento de que la enzima glucoroniltransferasa podía ser inducida por drogas como el fenobarbital, hizo que *Arias*⁶ clasificara las ictericias crónicas no conjugadas no hemolíticas en dos grupos, de acuerdo a la respuesta de estas ictericias al tratamiento con fenobarbital. Este hecho estableció otra diferencia entre el Gilbert I o mayor, y el Gilbert II o menor, respondiendo este último espectacularmente a la terapéutica con fenobarbital⁷.

También el hecho de haberse reportado en algunos casos de Gilbert un acortamiento discreto en el promedio de vida de los eritrocitos, hizo suponer que una hemolisis discreta juega papel en este tipo de ictericia^{8,9}.



Sin embargo, un estudio reciente cinético, hecho con radiobilirrubina no conjugada¹⁰, parece demostrar que en la enfermedad de Gilbert, cualquiera que sea el mecanismo fisiopatológico simultáneamente existen alteraciones:

- de la captación hepática de la bilirrubina
- de su transporte intracelular
- de su conjugación

v que desde el punto de vista cinético estas tres etapas no constituyen más que una sola en el mismo proceso.

TRATAMIENTO

Hasta hace pocos años no existía tipo de tratamiento alguno para esta enfermedad; sin embargo, el descubrimiento de las drogas inductoras ha motivado el empleo de éstas, en pacientes portadores de un síndrome de Gilbert.

Varias publicaciones fueron hechas respecto al uso de drogas inductoras en este tipo de ictericias^{11-12,13}.

Las drogas pueden afectar la biología celular influyendo al material genético (teoría de *Jacob y Monod*¹). Esto explicaría el porqué, enfermedades genéticas pueden ser influidas por medios farmacológicos¹³. Un ejemplo de ello lo constituye el empleo del fenobarbital en la enfermedad de Gilbert.

Casuística

En el presente trabajo reportaremos los resultados obtenidos en el empleo del fenobarbital en 6 pacientes portadores de biperbilirrubinemias crónicas no hemolíticas, catalogadas como enfermedad de Gilbert.

CASO 1

C.C.H.; edad: 30 años; raza: blanca; sexo: masculino; H.C.: 195-351.

A los diez años de edad, hace su primera ictericia, permaneciendo asintomático y aparentemente anictérico hasta los 25 años en que hace de nuevo un cuadro ictérico acompañado de astenia, que es catalogado como una hepatitis viral.

Cinco años después se repite la ictericia por lo que en consulta externa se valora

como una posible hepatitis crónica indicándose su hospitalización en el hospital "Calixto García," en el cual ingresa en dos ocasiones constatándose una ictericia moderada con discreta liepatomegalia. En los antecedentes patológicos familiares no se recogen datos de interés, el paciente no tiene hermanos y ningún familiar refiere padecer de ictericia.

Las cifras de bilirrubina durante sus ingresos oscilaron entre 2 y 5 mg% siempre a expensas de la bilirrubina indirecta. Las transaminasas oxalacética y pirúvica, así como el resto de las pruebas de función hepática eran normales, al igual que los estudios hematológicos. La laparoscopia mostró un hígado algo pálido y la hiopsia hepática fue normal. Es seguido por consulta externa en nuestro Instituto llegando las cifras de bilirrubina total hasta 7 mg%, siempre a expensas de la bilirrubina no conjugada, iniciándose tratamiento con fenobarbital a la dosis de 100 mg diarios, durante dos meses, por lo que la bilirrubina cae a 0,85 mg% de total con 0,75 mg% de indirecta. Se suspende tratamiento, y 10 días después comienza a ascender de nuevo la bilirrubina, llegando aproximadamente a la cifra de 4,28 mg% con 4,08 de bilirrubina indirecta, a los dos meses y medio. Se vuelve a administrar el medicamento a la misma dosis y dos semanas después, las cifras de bilirrubina vuelven a normalizarse (Fig. 2).

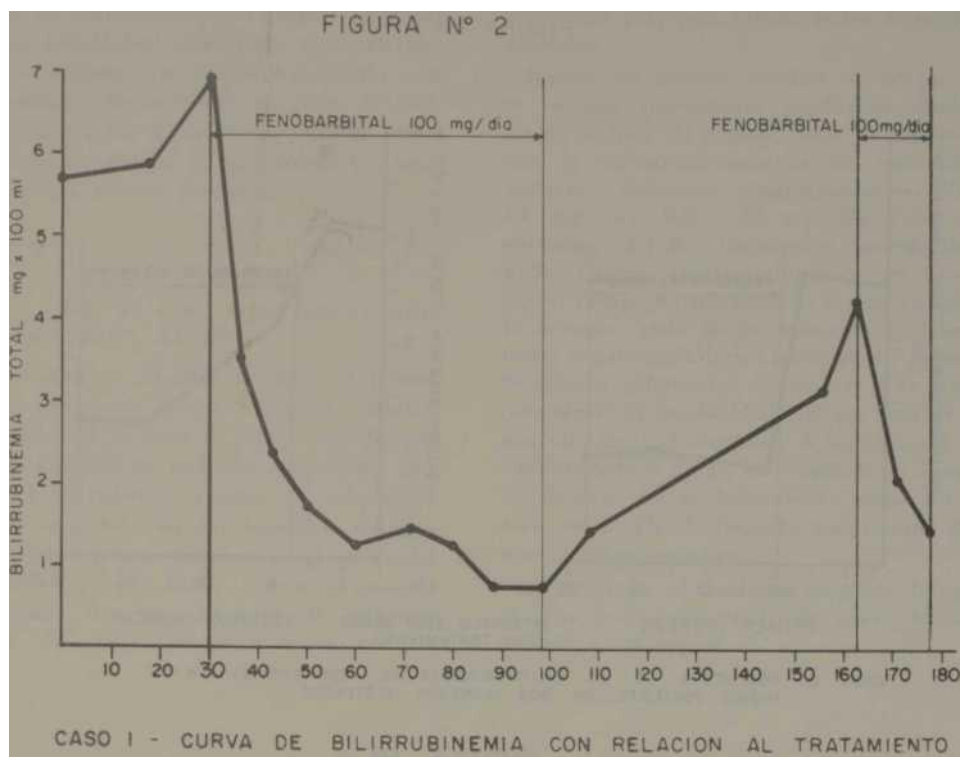
A estas observaciones se añade el hecho de que la astenia que presentó el paciente durante sus crisis ictéricas desapareció, estando hace 3 meses reintegrado a sus labores habituales y manteniendo el mismo tratamiento.

CASO 2

J.M.M.; edad: 30 años; sexo: masculino; raza: blanca; H.C.: 203-384.

A la edad de 20 años comienza a presentar brotes de ictericia que llegan a un total de 7, al momento de su ingreso sin acelia, coluria, ni otros síntomas generales. En los antecedentes patológicos familiares, se recoge que un primo hermano padece también del ictericia (ver caso 3). Sus crisis ictéricas tenían una duración de 30 a 40 días, repitiéndose cada uno o dos años.

Ingresa en nuestro servicio el 8-8-70 siendo el examen físico negativo, salvo el tinte ictérico de piel y escleróticas. Exámenes complementarios: B.T.: 3,8 mg%; B.D.:



0,3 mg%; T.G.P.: 12 unidades. Pruebas hepáticas de floculación: negativas; prueba de Coombs: negativa; conteo de reticulocitos: 0,09%; hierro sérico y resto de exámenes de laboratorio: normales; laparoscopia: hígado con discrepa perihpatitis; biopsia hepática: dentro de límites normales; oolecistografía bucal: normal. Se plantea clínicamente una enfermedad de Gilbert y se instaura tratamiento con fenobarbital a la dosis de 100 mg diarios repartidos en 3 dosis, disminuyéndose luego a 60 mg diarios como dosis de mantenimiento. Como vemos en la figura 3, las cifras de bilirrubina descendieron rápidamente hasta 1 mg %. Se reintegra a su trabajo manteniendo tratamiento durante 4 meses, al final de los cuales abandona este último, por estar asintomático; 15 días después, reaparece el íctero acompañado de astenia, llegando la bilirrubina total a 3,04 mg %> por lo que es hospitalizado de nuevo en nuestro servicio el 124-71. Se impone de nuevo tratamiento con fenobarbital con el cual vuelven a bajar las cifras de bilirrubina a cifras normales. (Fig. 3). Mantiene el tratamiento durante varios meses, suspendiéndolo de nuevo y reapareciendo el ícte

ro con astenia que difícil a su trabajo, por lo que es nuevamente ingresado. En esta ocasión, después de administrar el fenobarbital, se dosifica la bilirrubina cada 12 horas llegando a cifras normales a las 24 horas (Fig. 4).

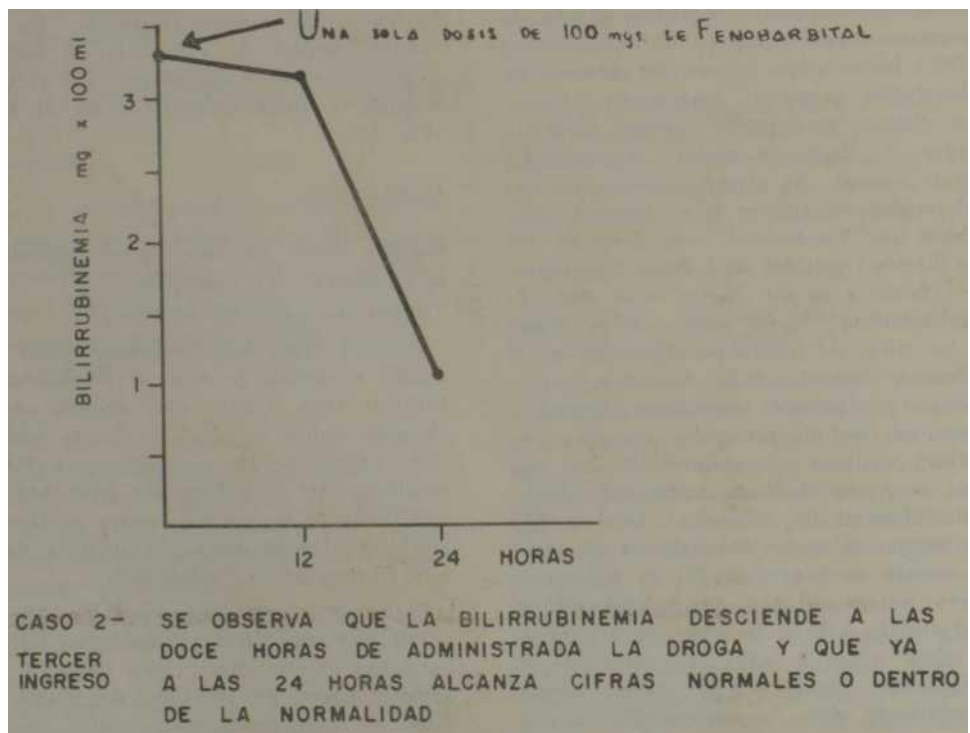
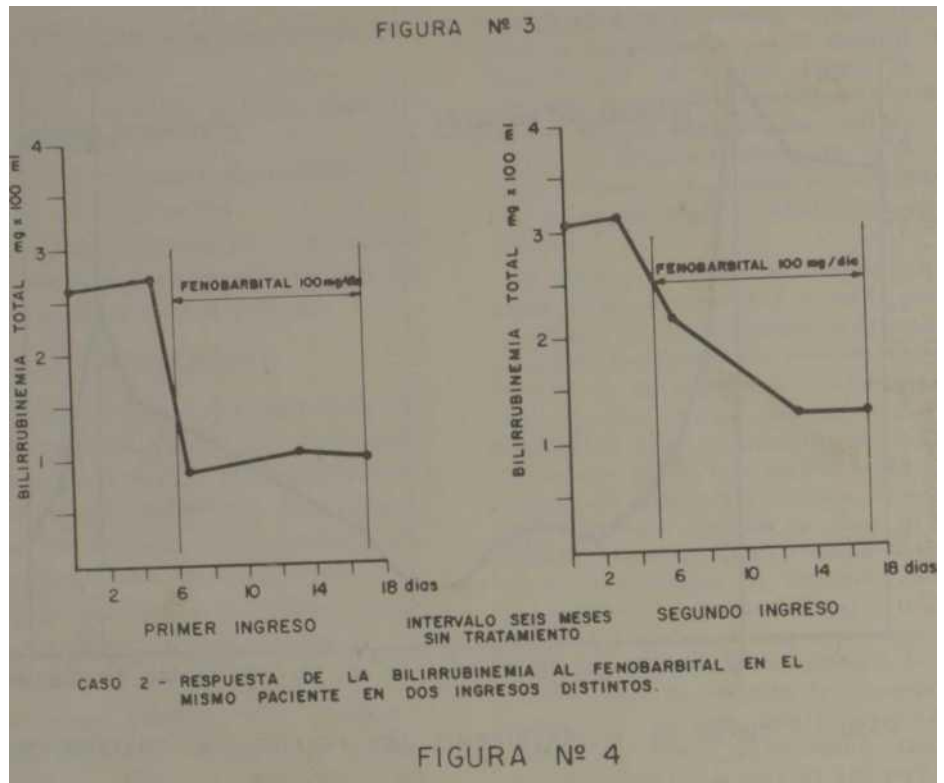
CASO 3

H.E.M.; edad: 20 años; sexo: masculino; raza: blanca; H.C.: 217-908.

Primo hermano del caso dos.

A los 14 años hace su primer íctero con astenia y pérdida de peso, se cataloga como hepatitis viral. Cuatro años después en un chequeo médico de rutina se detecta discreto tinte icterico de las escleróticas con P.F.H. negativas. Así se repiten dos crisis ictericas más, hasta su ingreso en nuestro servicio en abril del 71, constatándose al examen físico, sólo el tinte icterico señalado.

Exámenes complementarios: B.T.: 3,4 mg %; B.D.: 0, 20; T.G.P.: 20 unidades; P.F.H.: normales; reticulocitos: 1%; Coombs: negativo; tiempo de aparición de bromo en bilis: 10 minutos; laparoscopia: hígado



dentro de límites normales; biopsia hepática: aspecto histológico compatible con enfermedad de Gilbert. Se indica tratamiento con fenobarbital, descendiendo la cifra de bilirrubina a 1,5 mg % de total y 0,25 de directa, dándosele el alta y encontrándose reintegrado a sus labores habituales.

CASO 4

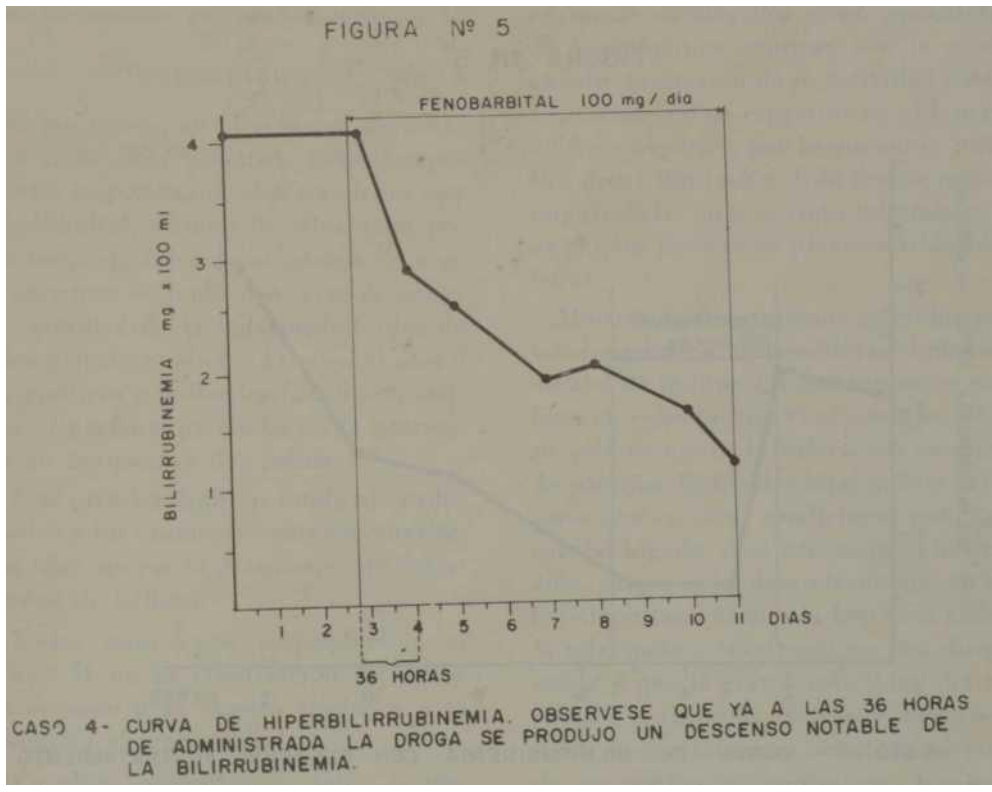
O.R.G.; edad: 25 años; raza: blanca; sexo: masculino; H.C.: 223-393.

A la edad de 18 años presentó su primer íctero, ingresando en el hospital antinefrotico del cual es dado de alta 7 días después con tratamiento, no pudiendo el paciente precisar el diagnóstico, aunque le informaron que no se trataba de una hepatitis. Reingresa en dos ocasiones en el hospital provincial de Las Villas, por íctero, astenia y anorexia relacionada con la realización de esfuerzos físicos. En estos dos ingresos le realizan

paroscopia y biopsia, siendo ambas reportadas normales.

Ingresa en nuestro servicio el 8-9-71; no se recogen antecedentes patológicos familiares de interés. Al examen físico sólo se constata la coloración amarilla de escleróticas oculares. Exámenes complementarios: B.T. 1,2 mg %; B.D.: 0,3 mg %; T.G.P.: 3 unidades; P.F.H.: negativas; reticulocitos: 2,5%; Coomb: negativo; bromo: a los 45 minutos; tiempo de aparición de bromo en bilis: 15 minutos; resto de los exámenes de laboratorio: negativos; coleistografía bucal: normal. Se plantea enfermedad de Gilbert y se inicia tratamiento de fenobarbital (100 mg diarios) en una sola dosis al acostarse. A las 36 horas de administrarle la droga, ya se aprecia un descenso notable de la bilirrubina, como puede verse en la Fig. 5, llegando una semana después a cifras normales.

Se suspende el medicamento, por lo que 15 días después, asciende de nuevo la bilirrubina a 2,2 mg %.



CASO 5

edad: 26 años; sexo: masculino;
raza: blanca; H.C. 224434.

Debuta su primer íctero a la edad de 20 años, ingresando en un hospital regional del interior del país, donde es diagnosticado de hepatitis viral.

Dos años después reaparece el íctero con discreta astenia, el cual se repite en 3 ocasiones más, en el transcurso de los últimos años.

Un mes antes de su ingreso en nuestro Instituto (4-10-71), viene presentando de nuevo íctero y astenia; en las A.P.F. se recogen informes de que un hermano y dos primos, en ocasiones también han presentado ictericia.

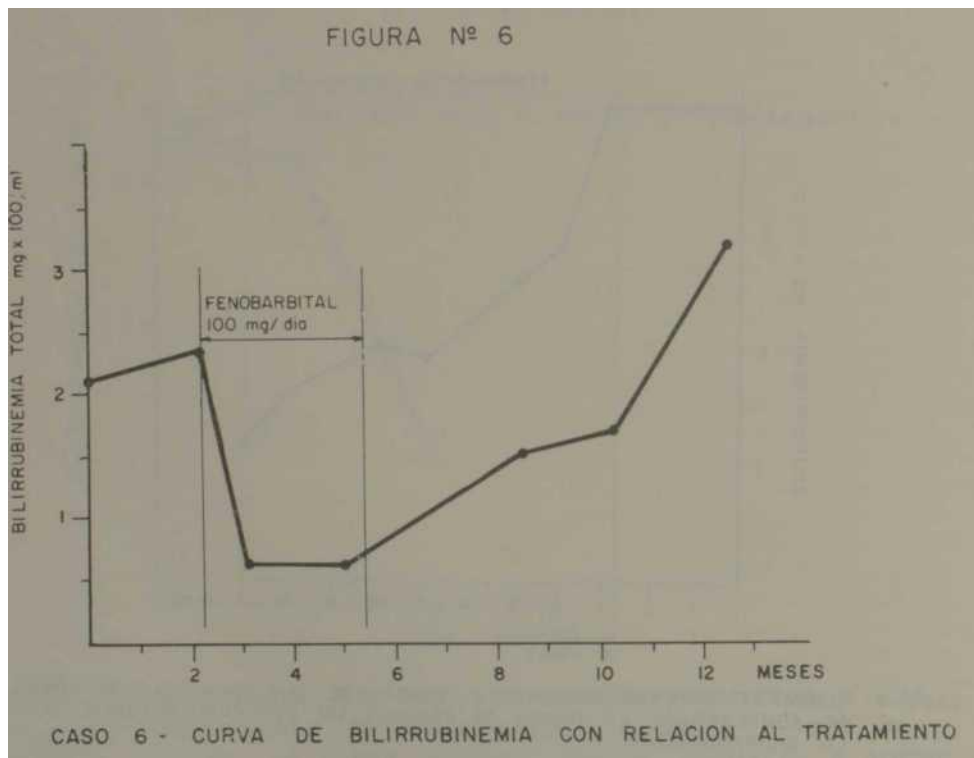
Examen físico: sólo tinte icterico, subidero de escleróticas; resto: negativo. Exámenes complementarios: B.T.: 3,02 mg B.D.: 0,30 mg %; T. G. P.: 14 unidades; reticulocitos: 0,5%; P.FH.: negativas; resto de exá

menes: normales. Bromo en bilis: 7 minutos; laparoscopia: hígado dentro de los límites normales; biopsia: ligera hiperplasia de células de Kupffer. Se trata también con fenobarbital (100 mg al acostarse), obteniéndose también un rápido descenso de la bilirrubina a cifras normales en pocos días, por lo que se le da el alta, asintomático.

CASO 6

O.M.B.; edad: 18 años; raza: blanca; sexo: masculino; H.C.: 139-134.

Ingresó en septiembre de 1967 con antecedente de íctero de 3 semanas de evolución que había disminuido sin ceder completamente. Se hizo el diagnóstico de hepatitis por las pruebas humorales, laparoscopia y biopsia hepática. Durante los 4 meses y medio que permaneció ingresado, la cifra de bilirrubina llegó a 4,40 mg %, siempre a predominio de la B. indirecta, siendo dado de alta con cifras normales. Posteriormente



el pariente aquejaba solamente a veces subidero acompañado de astenia. Durante el primer año por consulta externa fue chequeado mensualmente, oscilando la B.T. entre 0,5 mg % y 3,24 mg %, realizándosele durante una de estas crisis de elevación de la bilirrubina total, una biopsia hepática que fue normal.

En septiembre de 1970 se le indica por primera vez fenobarbital a la dosis de 100 mg al día, la bilirrubina total que sobrepasaba los 2 mg % fue descendiendo hasta normalizarse, suspendiéndose el tratamiento, 3 meses después. Después la bilirrubina ascendió nuevamente, y en el mes de julio del año 1971, tenía 3,64 mg % (fig. 6), por lo que se le* indicó nuevamente el fenobarbital. Las P.F H de floculación y la transaminasa pirúvica se han mantenido normales.

En este paciente el hecho de haber presentado un predominio de la bilirrubina indirecta durante una hepatitis y el aumento ulterior de ésta con indemnidad de su parénquima hepático, nos hace pensar que se trata de un verdadero Gilbert, que se manifestó clínicamente después de u hepatitis, tal como es aceptado por muchos autores¹⁵.

COMENTARIOS

Como vemos, en el resumen de nuestros casos (Ver Cuadro), todos los pacientes respondieron al tratamiento con fenobarbital, algunos de ellos a las pocas horas de iniciado el mismo. Sólo en 3 pacientes se pudo constatar el carácter familiar de la enfermedad (dos de ellos primos, casos 2 y 3), y en el caso 5 no pudimos estudiar los familiares, aunque el paciente precisaba crisis ictericas en un hermano y dos primos.

Este carácter familiar unido al cuadro clínico y los exámenes complementarios, nos hizo apoyar el diagnóstico de enfermedad de Gilbert.

Todos estos casos correspondían al grupo II de la clasificación de Arias, de acuerdo a su cuadro clínico y a la respuesta al fenobarbital.

En ellos comprobamos, tanto la disminución de la bilirrubinemia con el

fenobarbital, como su ascenso al suspender la droga. Ya vimos que, aunque es una enfermedad determinada genéticamente, dicha droga puede modificar la actividad genética, y a través del R.N.A. actuar, bien sobre la proteína Y, sobre otros organelos sobre el R.E.L., produciendo la inducción enzimática y la consiguiente disminución de la bilirrubinemia.

Un dato de interés en nuestros caso³, es que en todos ellos, además de normalizarse las cifras de bilirrubina, desaparecieron los síntomas acompañantes, tales como astenia, anorexia, etc., permitiéndole a los pacientes llevar una actividad física normal. No observamos en caso alguno, reacciones secundarias; ni se empleó otro medicamento, que el fenobarbital. Consideramos importante el diagnóstico correcto de estas patologías, pues muchos de estos pacientes son erróneamente catalogados como portadores de hepatopatías crónicas, con la consiguiente limitación de su actividad física. Este trastorno no repercute en el funcionalismo hepático, por lo que no se justifica dicha limitación. Ello reviste mayor importancia, pues se trata generalmente de sujetos jóvenes en plena actividad laboral.

Muchos de los síntomas referidos por estos pacientes se consideran independientes de la hiperbilirrubinemia, y más bien en relación con el efecto que sobre su psiquis ejerce la coloración amarilla de sus ojos. El fenobarbital podría utilizarse aun en otras condiciones patológicas del hígado, si es necesaria su indicación, ya que se ha demostrado que, en las hepatopatías, excepto la hepatitis grave, la tolerancia a las drogas no está disminuida y que la gran sensibilidad del cerebro a las mismas, proceso característico de la encefalopatía cirrótica, no puede ser explicado simplemente por una inactivación hepática deficiente¹⁷.

CUADRO
ENFERMEDAD DE GILBERT

DATOS DE INTERES EN LOS 6 CASOS Y RESPUESTA AL FENOBARBITAL

Casos	Edad actual en años	Edad comienzo icterico (años)	Antecedente familiar	Número brotes ictericos	Cifras de bilirrubina	Respuesta fenobarbital
1	30	10	No	5	5-6 mg	Sí
2	30	20	Sí	7	3-4 ni»	SÍ
3	20	14	Sí	6	3 mg	Sí
4	25	18	No	4	4 ni»	Sí
5	26	20	Sí	6	6 mg	Sí
6	22	18*	No	5	3-4 ni»	Sí

* Hepatitis viral.

SUMMARY

Sotto, A. et al. *Gilbert's disease. Report of 6 cases treated with phenobarbital.* Rev. Cul. Med. 13: 2, 1974.

Present concepts on some aspects of the bilirubin metabolism and the physiopathology of Gilbert's disease are reviewed. Six cases of this pathology, one of which was detectable after hepatitis, as well as the result of their phenobarbital treatment are presented. The phenobarbital use produced in all the cases a decrease of bilirubin to normal figures and it increased when the drug was withdrawn. Disappearance of symptoms accompanying jaundice in these cases and the return of patients to their working activities was obtained.

RESUME

Sotto, A. et al. *Maladie de Gilbert. Rapport de 6 cas traités avec phénobarbital.* Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

On fait une révision des concepts actuels sur quelques aspects du métabolisme de la bilirubine et la physiopathologie de Gilbert. Sur 6 cas, un d'eux a été détecté après une hépatite et le résultat du traitement avec phenobarbital y est montré. L'emploi de ce médicament a produit dans tous les cas une diminution de la bilirubine à des chiffres normaux; lorsqu'on a interrompu le traitement elle s'est élevée. Egalement, les symptômes qui accompagnent l'ictère dans ces cas, ont disparu. Ces malades se sont reincorporés à leurs activités.

PESIOLE.

COTTO A., H. Jp. *Eojie3HB TiuiBóepTa. CoodmeHi-ie o 6 cjiyHaHX, JieNeHHHX feHOÓapÓHTaJlOM.* Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

ITpoBOjuiTCH nepemOTp cOBpeMeHHHX noraTiti o HeKOTopax cTopoax <5iuiH- pyCnHHoro otiMeHa H crimonaTOjiomi tíojie3HH PiMBdepTa. ùpejicTabJiHioTCH b cjiy^aeB 3TOÉ dojieámi, OJTIH ira KOTOPHX odaapyseH nocjie BOcnajieHiiH neReHú H ome^aioTCH pe3yjiBTaTH ero jieNemiH feHodapdiitajioM. Bo Bcex cjiyqafix npi.eHeHiie \$eHodapdiitajia BH3Eajio ytaéHBnieHue tíunipydHHa RO HopnaJiBHHX BejiiriHH, nppaerc nojiH. rriajick nocjie npeicpameHiiH no,naRii jien- ancTba. pocTiirHyTO Tarace npeicpameniiie ciiuTOMOB, conpOBOSjtaianiix neji- Tyxy B 3TIHX cjiyaaHX ii npiiBjieKá iTCH dojiBHtie K TpviroBOH jieflTeiiBHOCTh.

BIBLIOGRAFIA

1. — *Gilbert, A. and Col.* Le's trois choleemies conge'nitales. Bnll. (cit) Soc. Med Hosp. París, 1907.
2. — *Levi, A. J. and Col.* Two hepatic cytoplasmic protein fractions Y and Z and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein and other amonns. J. Cio. Invest 48: 2156, 1969.
3. — *Hecht, Y.* Le metabolisme de la bilirubine et ses troubles: R.M.F. 46: 53, 60 1971.
4. — *Orellana, J.* Hígado y Vías biliares. Edil. Arencibia. Chile, 1970.
5. — *Darnis, F.* Las ictericias por déficit enzimático del hígado Rev. C. Española 118: 495-507, 1970.
6. — *Arias, I. M. and Col.* Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemiae with glucuronyl transferase deficiency. Amer. J. Med. 47: 395-409, 1969.
7. *Hadchouel, V. et al.* A propos d'une nouvelle forme d'ictère chronique idiopathique R.M.F. 46: 61-67, 1971.
8. *Povell, Jr. IV. and Col.* An assessment of red cell survival idiopathic unconjugated hyperbilirubinemiae (Gilbert's syndrome) by the use of radioactive diisopropylfluorophosphate and chromium. Aust Ann Med. 16: 221, 1967.
9. *Gentile, P. and Col.* Pathogenetic mechanisms of post-hepatitis hyperbilirubinemia. 40. World Congress of gastroenterology. Copenhagen, 1970.
10. *Berck, P. and Col.* Constitutional Hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). A new definition based on Kinetic studies with unconjugated radiobilirubin. Amer. J. Med. 49: 296-305, 1970.
11. — *Kreek, M. J. and Sleisenger, M. II.* Reduction of Serum-unconjugated bilirubin with Phenobarbitone in Adult Congenial Non-hemolytic Unconjugated Hyperbilirubinemia. Lancet, 11: 73-77, 1968.
12. *Whellon, M. B. and Col.* Reduction in Serum Bilirubin by Phenobarbital in adult Unconjugated Hyperbilirubinemia, Amer. J. of Med. 45: 160-164, 1968.
13. *Hlinter, J. and Col.* Controlled trial of phenobarbital a non-hypnotic habituate in unconjugated hyperbilirubinemia But Med. J. 2: 497-499, 1971.
14. — *Jacob, F. y Monod, J.* On the Regulation of Gene Activity: Symp Quart. Biol. 26: 193-209, 1961.
15. *Solio Escobar, A. y Col.* Tratamiento de las hiperbilirrubinemias no hemolíticas mediante inducción enzimática. Rev. Cub. Med. (en prensa).
16. *Sherlok, S.* Diseases of the liver and biliary system. Edit. Blackwell Oxford. 1971.
17. — *Popper, H. y Orr, W.* Current concepts in cirrhosis. Scand. J. Gastroent Supp. 6: 203-222, 1970.