

## HIPERBILIRRUBINEMIAS DEL ADULTO NO CONJUGADAS. SINDROME DE GILBERT \*

Eduardo de Lima, M. D.,<sup>1</sup> Fernando Tuffi García, M. D.<sup>2</sup> y Edgard Duque, M. D.<sup>3</sup>

## EXTRACTO

Se presentan 8 casos de síndrome de Gilbert, 2 de ellos atípicos como les llaman algunos autores por presentar un aumento del pigmento de lipofuscina, aunque recientemente dicho aumento ha sido encontrado con mayor frecuencia en esta entidad. A los 3 primeros se les hizo biopsia hepática mientras que los restantes no fueron sometidos a este procedimiento. El estudio clínico es suficiente en muchos pacientes con este síndrome para establecer el diagnóstico. Se insiste en la benignidad del síndrome de Gilbert puesto que no afecta la sobrevida normal del paciente.

## INTRODUCCION

Es frecuente la consulta de pacientes con síntomas inespecíficos de astenia, fatiga, dolor abdominal y presencia de ictericia conjuntival como único hallazgo al examen físico. En ocasiones se hacen diagnóstico y tratamiento erróneos de hepatitis viral, con todas sus consecuencias en cuanto a incapacidad, tratamiento y lucro cesante. Las pruebas de función hepática revelan solamente una ligera hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta y con características fluctuantes. Esta ictericia tampoco es de origen hemolítico como se demuestra por métodos de laboratorio pertinentes. Cuando se descartan otras etiologías estos casos se deben considerar dentro de las llamadas hiperbilirrubinemias familiares de las cuales la más frecuente es el síndrome de Gilbert.

El objeto de este trabajo es llamar la atención sobre las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el manejo del síndrome de Gilbert. La entidad se presenta casi siempre en adultos jóvenes y se transmite en forma dominante. Se ha encontrado una incidencia familiar en 15% de los casos aproximadamente<sup>1,2</sup>. Israel y Arjas<sup>3</sup> definieron los criterios para el diagnóstico del síndrome de Gilbert así: A) Hiperbilirrubinemia indirecta por lo menos en 2 ocasiones en un período de 6 meses. B) Bilirrubina directa no mayor del 10% de la total. C) Ictericia conjuntival como único hallazgo al examen físico. D) Pruebas hepáticas y biopsia hepática normales. E) Extendido de sangre periférica, recuento de reticulocitos y cantidad de globulinas normales.

Hay pacientes en quienes la biopsia hepática muestra un

\* Presentado parcialmente en el XXV Congreso de Gastroenterología en Paipa, 1970.

1. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, División de Salud Universidad del Valle.
2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, División de Salud Universidad del Valle.
3. Profesor Asociado, Departamento de Patología, División de Salud, Universidad del Valle.

aumento del pigmento de tipo lipofuscina como el que se encuentra en el síndrome de Dubin Johnson<sup>4-7</sup>. Estos casos han sido clasificados como formas atípicas del síndrome de Gilbert. Recientemente McGee y colaboradores<sup>8</sup>, en 9 enfermos con síndrome de Gilbert describieron en la ultra estructura hepática la hipertrofia del retículo endoplasmático agranular. Este cambio se ha visto también en otras entidades y su significado no es claro aún.

## PRESENTACION DE CASOS

1) J. N.: Hombre de 24 años, raza blanca, visto en 1968 para evaluar una ictericia periódica descubierta por primera vez durante un examen de rutina en 1965 y que desde entonces se había comprobado en varias oportunidades. Inicialmente el enfermo se sometió a un período prolongado de reposo pues el caso se consideró como una complicación de hepatitis. La bilirrubina total en noviembre de 1965 había sido de 1.5 mg% con indirecta de 1.4 mg% y en enero de 1966 de 2.1 mg% con indirecta de 2 mg%. No había historia de ingestión de drogas. En la consulta de 1968 el paciente estaba asintomático y al examen físico sólo había ligera ictericia conjuntival, con bilirrubina total de 1.8 mg% e indirecta de 1.7 mg%. El resto de las pruebas hepáticas así como el recuento de reticulocitos, la prueba de Coombs y una colecistografía oral fueron normales. Se hizo biopsia hepática con aguja de Menghini. El material se fijó en formol buffer y se incluyó en parafina. Se hicieron cortes de 5 micras que fueron coloreados con hematoxilina eosina, coloración para hierro y pigmentos biliares por los métodos por Perl y Schmorl<sup>9</sup>. La arquitectura hepática se encontró bien conservada (Figura 1). No había alteraciones de los hepatocitos, de los espacios porta ni de las células reticuloendoteliales. En algunos hepatocitos especialmente de la porción centro lobulillar se observó un aumento de pigmento ocre que no tomó las coloraciones especiales, y se identificó como lipofuscina. Se confirmó entonces el diagnóstico de síndrome de Gilbert. El paciente fue seguido por varios meses al término de los cuales se encontraba asintomático.

2) T. D.: Hombre, 27 años, mestizo, atleta, visto en 1967 por gripa y astenia. Al examen físico, aparte de los hallazgos propios del cuadro infeccioso, se encontró únicamente ictericia conjuntival. No había historia de ingestión de drogas. Las pruebas de laboratorio mostraron bilirrubina total de 2.46 mg% con directa de 0 mg%. Posteriormente fue de 2.6 mg% con indirecta de 2.4 mg%. Una tercera determinación mostró 1.80 mg% de total con indirecta de 1.68 mg%. Las transaminasas, la bromosulfataleína (BSP), el recuento de reticulocitos, la prueba de Coombs y las preparaciones para drepanociti-

- tos, así como una electroforesis de proteínas y una gamagrafía hepática fueron normales. La colecistografía oral mostró una vesícula normal. Con aguja de Menghini se efectuó entonces una biopsia hepática que se dividió en 2 partes: una para microscopía de luz, con la cual se siguió el procedimiento empleado para el paciente anterior y la otra se procesó para microscopía electrónica utilizando el método de doble fijación con glutaraldehído y ácido ósmico. Los cortes ultrafinos obtenidos con un ultramicrotomo Poster Blum MT2 se colorearon con acetato de uranilo y citrato de plomo y se observaron en un microscopio electrónico JEM 7A. El estudio de microscopía de luz reveló hallazgos similares a los encontrados en el caso anterior. La microscopía electrónica mostró una arquitectura hepática normal; algunos hepatocitos tenían aumento de gránulos de lipofuscina (Figura 2) y en otros se evidenciaban megalomitocondrias con inclusiones cristaloides en varias de ellas (Figura 3). Se hizo diagnóstico de síndrome de Gilbert atípico. El enfermo se controló por varios años y hasta la última consulta se encontraba ligeramente icterico pero en buen estado.
- 3) E. J.: Religiosa de 26 años, raza blanca. Consultó en Enero de 1970 por fatiga epigástrica y astenia. Había presentado una hepatitis en 1964. En 1967 una colecistectomía mostró un cálculo único. Estuvo asintomática hasta pocos días antes de la consulta. No había historia de ingestión de drogas, ni de haber recibido transfusiones. Al examen físico como único dato positivo se encontró ligera ictericia conjuntival. La bilirrubina total fue de 2.5 mg<sub>100</sub> con indirecta de 2.3 mg<sub>100</sub>, las transaminasas, las fosfatasas alcalinas, el colesterol, el recuento de reticulocitos eran normales. La prueba de Coombs y la preparación para drepanocitos fueron negativas; la BSP de 5% a los 45 minutos. Se practicó biopsia hepática con aguja de Menghini. El material se procesó para microscopías de luz y electrónica con los mismos métodos ya descritos. La microscopía de luz produjo resultados semejantes a los de los casos previos y a nivel ultraestructural mostró un aumento de gránulos de lipofuscina en el citoplasma de los hepatocitos. Se confirmó el diagnóstico de síndrome de Gilbert atípico. La evolución ha sido satisfactoria.
- 4) R. S.: Mujer de 25 años, raza blanca. Consultó en Febrero de 1971 por astenia. Al examen físico sólo se encontró ictericia conjuntival. No había historia de ingestión de drogas. La bilirrubina total fue 1.4 mg<sub>100</sub> con indirecta de 1.33 mg<sub>100</sub>. Las transaminasas, proteinemia, colesterol, hemograma, recuento de reticulocitos y una colecistografía oral fueron normales. Varios meses después en otro control, la bilirrubina total era de 1.43 mg<sub>100</sub> y 1.15 mg<sub>100</sub> de indirecta. En Julio de 1972 la bilirrubina total fue de 2.0 mg<sub>100</sub> con indirecta de 1.8 mg<sub>100</sub>. La paciente evolucionó en forma satisfactoria y actualmente se encuentra en buenas condiciones.
- 5) J. M.: Hombre de 28 años, raza blanca. Consultó en Marzo de 1970 por dolor abdominal leve. No había historia de ingestión de drogas. Al examen físico como hallazgo positivo había ictericia conjuntival. La bilirrubina total era de 1.24 mg<sub>100</sub> con indirecta de 1.2 mg<sub>100</sub>. El resto de las pruebas hepáticas eran normales, incluyendo la BSP y un recuento de reticulocitos. Tres meses más tarde la bilirrubina total era de 1.75 mg<sub>100</sub> con indirecta de 1.73 mg<sub>100</sub> y el recuento de reticulocitos de 0.3%. El paciente no volvió a control posterior.
- 6) J. M.: Hombre de 34 años, raza negra, visto en Julio de 1969 por cuadro gripal. No había historia de haber recibido drogas. Aparte de los hallazgos debidos a la infección respiratoria el único dato positivo fue ictericia conjuntival. Los exámenes de laboratorio revelaron bilirrubina total de 2.5 mg<sub>100</sub> con indirecta de 2.2 mg<sub>100</sub>, transaminasas, hemograma y recuento de reticulocitos de 0.9%. La colecistografía oral mostró una vesícula normal. Con diagnóstico de síndrome de Gilbert el paciente fue seguido durante un año con una evolución satisfactoria.
- 7) B. B.: Médico de 24 años, raza blanca, a quien en los últimos años, en varias ocasiones se le ha encontrado ictericia conjuntival que guarda relación con infecciones respiratorias o períodos prolongados de trabajo. En Septiembre de 1976 el examen físico mostró ictericia conjuntival con bilirrubina total de 1.9 mg<sub>100</sub> e indirecta de 1.7 mg<sub>100</sub>. El hemograma, las transaminasas y el recuento de reticulocitos fueron normales. Con el diagnóstico de síndrome de Gilbert el paciente se sometió a una prueba modificada de ayuno según experiencias recientes<sup>10-13</sup>; después de un ayuno de 16 horas la bilirrubina mostró un aumento sobre la cifra mencionada de 1.9 mg<sub>100</sub> de total a una de 3.6 mg<sub>100</sub> con indirecta de 2.4 mg<sub>100</sub>.
- 8) I. E.: Mujer de 24 años, mestiza, vista en Agosto de 1976 por dolor lumbar. No había historia de ingestión de drogas. Al examen físico se encontró ictericia conjuntival con bilirrubina total de 2.2 mg<sub>100</sub> e indirecta de 1.8 mg<sub>100</sub>. Las transaminasas, las fosfatasas alcalinas, el hemograma, el recuento de reticulocitos, la prueba de Coombs, la preparación para drepanocitos, una colecistografía oral y una colangiografía endovenosa fueron normales. La BSP mostró retención de 12.5% a los 45 minutos cuando la bilirrubina total era de 1.4 mg<sub>100</sub> e indirecta de 1.2 mg<sub>100</sub>. La paciente fue sometida a una prueba de ayuno de 400 calorías diarias durante 3 días, al cabo de los cuales la bilirrubina se elevó a 2.6 mg<sub>100</sub> con indirecta de 2.4 mg<sub>100</sub>. Se hizo diagnóstico de síndrome de Gilbert a pesar de la ligera elevación de BSP.

## DISCUSION

Dentro del grupo de las hiperbilirrubinemias del adulto el más frecuente es el síndrome de Gilbert. Existen otras dos formas que son los síndromes de Dubin Johnson y de Rotor. Estas entidades se caracterizan por una evolución muy benigna que no interfiere con el curso normal de la vida del paciente. Los síntomas ocurren con frecuencia variable. Algunos sujetos presentan por épocas astenia, fatiga y can-

sancio fácil, cuya aparición se relaciona a menudo con infecciones intercurrentes, períodos prolongados de trabajo, trauma quirúrgico, uso de estrógenos, embarazo o ingestión de alcohol.<sup>1-3</sup> La ictericia casi siempre es más leve en el Gilbert que en el Dubin Johnson y en el Rotor; sin embargo, a veces el síndrome de Gilbert presenta cifras de bilirrubina más altas que lo visto comúnmente<sup>1,2,14</sup>. En estos casos con ictericia marcada se ha demostrado una deficiencia en la glucoronil transferasa<sup>2,4,14</sup>.

En los síndromes de Dubin Johnson y de Rotor el defecto se encuentra a nivel de la excreción de bilirrubina<sup>18</sup> del hepatocito a los captales biliares. La ictericia por lo tanto es mixta o sea a expensas de ambas formas de bilirrubina, con cifras hasta de 25 mg/dl<sup>1,15-18</sup>. En el Dubin Johnson disminuye la capacidad para excretar ciertos iones orgánicos de los medios de contraste, lo cual explica la exclusión de la vesícula en colecistografía oral<sup>3,17</sup>. La prueba de BSP es normal a los 45 minutos pero la forma conjugada de este medio de contraste pasa al suero y por lo tanto el porcentaje de retención a los 60 y 90 minutos es mayor que a los 45 minutos<sup>3,7</sup>. En esta entidad también hay disminución en la coproporfirina tipo III y el 90% de esta sustancia que se excreta en la orina es de tipo I. Esta prueba es diagnóstica en este síndrome.<sup>1,7</sup> La biopsia hepática muestra un pigmento ocre de tipo lipofusina visible aún microscópicamente<sup>1,3,7,15-17,19</sup>.

El síndrome de Rotor es muy semejante clínicamente al de Dubin Johnson con presencia de ictericia a expensas de ambas formas de bilirrubina. La colecistografía oral y la histología hepática son normales. Se encuentra aumento en la retención de BSP. Ambas entidades se heredan al parecer en forma autosómica recesiva.<sup>7,15,19</sup>

El síndrome de Gilbert se atribuye a diferentes etiologías que incluyen un síndrome hemolítico compensado, un

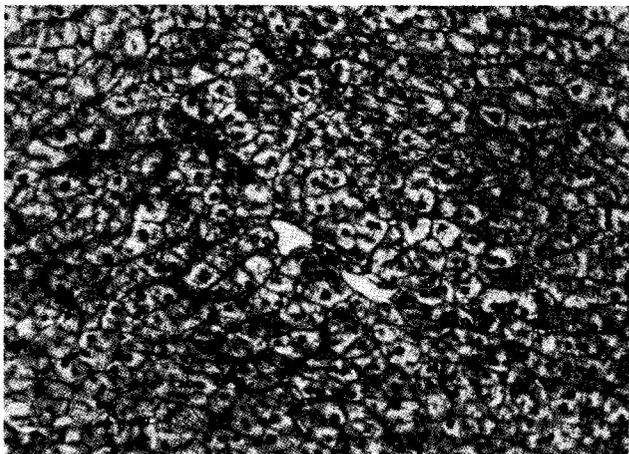


Figura 1. Microfotografía del hígado del paciente No. 1. Obsérvese la arquitectura normal.

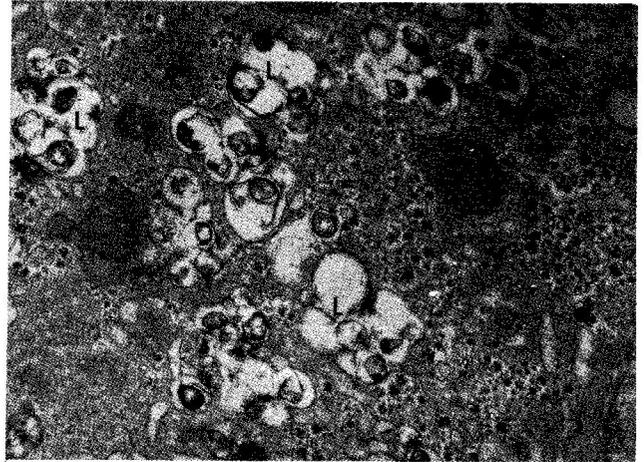


Figura 2. Ultramicrografía de la biopsia hepática del paciente No. 2. Se observa el citoplasma de un hepatocito con numerosos gránulos de lipofusina (L) 18700 X.

trastorno en la captación de bilirrubina y alteración en la conjugación dentro de la célula hepática.<sup>2,3,7,20</sup> Se ha pensado en un defecto transmitido en forma autosómica dominante.<sup>2,20</sup> La razón para postular un estado hemolítico se basa en que en algunos casos se ha visto una ligera disminución en la sobrevivencia de los glóbulos rojos.<sup>1,2,20,22</sup> Sin embargo, los reticulocitos no aumentan ni se eleva la excreción de urobilinógeno. La médula ósea también es normal. El componente hemolítico demostrado entonces no es responsable de la presencia de ictericia. Además, algunos pacientes tienen disminución en la actividad de la glucoronil transferasa en el hígado.<sup>1,3</sup> Se cree, por tanto, que ese trastorno en la conjugación también juega un papel

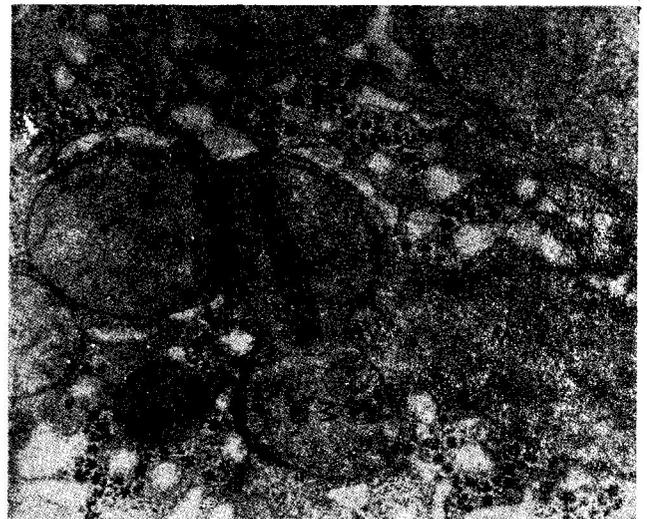


Figura 3. Ultramicrografía del paciente No. 2. Citoplasma de un hepatocito que muestra mitocondrias (M) gigantes con inclusiones cristaloides (I) 30.600 X.

Cuadro 1. Síndromes de hiperbilirrubinemia\*

CARACTERISTICAS	GILBERT	DUBIN-JOHNSON	ROTOR
Comienzo de la ictericia	Adultos jóvenes	Adultos jóvenes	Adultos jóvenes
Incidencia familiar	Si	Si	Si
Síntomas	Generalmente asintomáticos. A veces dolor.	Molestia abdominal, lasitud, anorexia	Asintomático o fatiga epigástrica.
Grado de ictericia	Leve	Leve	Leve
Hepatomegalia	No	Si	Si
Evidencia de hemólisis	No	No	No
Función hepática			
Bilirrubina-fracción-predominante	Indirecta	Directa e indirecta	Directa e indirecta
BSP	Normal	Alterada	Alterada
Fosfatasa alcalina	Normal	Normal o aumentada	Normal
Timol	Normal	Normal o aumentado	Normal o aumentado
Hanger	Normal	Normal o aumentado	Aumentado
Glucoronil transferasa	Al parecer normal	Al parecer normal	Al parecer normal
-Rayos X- vesícula	Normal	Excluída	Normal
Biopsia hepática	Normal	Pigmento lipocrómico	Normal
Pronóstico	Excelente	Excelente	Excelente

\* Cuadro que aparece en el artículo original de Reaves, L. *Post Med* 39: 270, 1966. Traducido y reproducido con la autorización de Postgraduate Medicina y del Editor Mc Graw - Hill, Inc.

etiológico en quienes presentan mayor elevación de bilirrubina que el promedio de los pacientes con esta entidad.<sup>1,23</sup>

Recientemente se ha descrito una relación inversa entre la ingestión calórica y las cifras de bilirrubina en el síndrome de Gilbert, así como en algunas otras formas de hiperbilirrubinemias no conjugadas.<sup>3,10-13</sup> La prueba consiste en someter al paciente a una restricción calórica de 400 calorías diarias durante 3 días. En el síndrome de Gilbert las cifras de bilirrubina se duplican siempre y cuando las basales hayan estado elevadas. Se cree que el aumento en las cifras de bilirrubina durante esta prueba de restricción calórica se debe a disminución de la glucoronil transferasa a nivel hepático.<sup>11,13</sup>

En los últimos años se han demostrado 3 patrones de comportamiento para la prueba de BSP en el síndrome de Gilbert.<sup>24,25</sup> El primer grupo está compuesto por pacientes cuyo metabolismo de BSP es completamente normal según las curvas de desaparición después de una dosis única. El segundo grupo se caracteriza por retención ligera a los 45 minutos, pero localizada hacia el final de la curva, es decir reflujo de BSP hacia el plasma a partir del hígado. En el tercer grupo hay retardo marcado en la desaparición inicial de BSP a partir del plasma lo cual sugiere un defecto en la captación por parte del hígado. De acuerdo con la prueba de BSP, el síndrome de Gilbert se divide en tipos I, II y III.<sup>24-26</sup> El paciente 8 presenta en la prueba de BSP una ligera elevación que se puede explicar por las razones anteriores. Los tipos I y II del síndrome de Gilbert hacen una

curva normal en el transporte de verde de indocianina pero hay reducción significativa en la captación de este colorante en los pacientes del tipo III.<sup>26</sup> Es claro entonces que el síndrome de Gilbert representa una población con defectos diferentes en el transporte de aniones orgánicos. Aunque el defecto puede limitarse en la mayoría de los casos al transporte de bilirrubina, hay 2 grupos que presentan anomalías en el transporte de aniones diferentes a la bilirrubina, uno de ellos con el defecto a nivel de la captación y el otro en una etapa posterior. La presencia de casos de Gilbert con BSP o verde de indocianina anormal tiene algunas implicaciones clínicas respecto a la confirmación de diagnóstico.<sup>26</sup> En los casos que presentan pruebas de BSP y verde de indocianina normales la observación prolongada parece suficiente para establecer el diagnóstico. Sin embargo, cuando estas pruebas están alteradas algunos autores sugieren una biopsia hepática para descartar compromiso de este órgano.<sup>7,26</sup> La utilidad del fenobarbital para reducir las cifras de bilirrubina en diferentes entidades es ampliamente conocida; sin embargo el curso benigno del síndrome de Gilbert no justifica el empleo de esta u otra droga para disminuir la ictericia.<sup>3,16,27-29</sup> Ninguno de los pacientes de este trabajo recibió droga alguna.

Se debe recordar que hay relación estrecha entre el ayuno y la elevación de cifras de bilirrubina indirecta en este síndrome. Además, Walker<sup>30</sup> describió 2 casos donde hubo aumento de bilirrubina después de la anestesia. Esta observación tiene importancia pues la aparición de ictericia debida al ayuno se puede interpretar erróneamente en un post-

operatorio inmediato, como secundaria al uso de agentes anestésicos. Es necesario entonces hacer otras pruebas de función hepática y recuento de reticulocitos para aclarar el diagnóstico.

## SUMMARY

Eight cases of Gilbert's syndrome are presented, two of them atypical as have been defined by some authors because of an increase in the lipofuscin pigment, although such increase has been found recently more often in this entity. A liver biopsy was performed on the first three patients. The clinical study is sufficient to establish the diagnosis in many patients with this syndrome. We emphasize the fact that Gilbert's syndrome has a benign course since it does not affect the normal lifespan of the patient.

## REFERENCIAS

1. Reaves, L. E.: Syndromes of constitutional hiperbilirubinemia. *Postgrad Med* 39: 270-280, 1966.
2. Sherlock, S.: *Diseases of the liver*, pp. 268-269, T. A. Davis Company Philadelphia Blackwell Scientific Publications 1968.
3. Israel, J. B. y Arias, I. M.: Inheritable disorders of bilirubin metabolism. *Ad In Med* 21: 77-97, 1976.
4. Herman, J. D.: Constitutional hiperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and pigment deposition in the liver. *Amer J Dig Dis* 9: 160-169, 1964.
5. Sagild, U.: Constitutional hiperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and lipochrome-like pigment granules in the liver. *Ann Int Med* 58: 308-314, 1962.
6. Barth, R. F., Grimley, P. M., Berck, P. D., Bloomer, J. R. y Howe, R. B.: Excess lipofuscin accumulation in constitutional hepatic dysfunction. (Gilbert's syndrome); light and electron microscopic observations. *Arch Path* 91: 41-47, 1971.
7. Berck, P. D., Wolkoff, A. W. y Berlin, N.: Inborn errors of bilirubin metabolism. *Med Clin N Amer* 59: 803-816, 1975.
8. Mc Gee, J. O'D., Allan, J. G., Russell, R. I. y Patrick, R. S.: Liver ultrastructure in Gilbert's Syndrome. *Gut* 16: 220-224, 1975.
9. *Manual of Histology Staining Methods*. Armed Forces Institute of Pathology. (Tercera Edición) pp. 184-185, 1968.
10. Vaisrub, S. Editorial: New test for Gilbert's syndrome. *JAMA* 227: 553, 1974.
11. Owens, D. y Sherlock, S.: Diagnosis of Gilbert's syndrome: Role of reduced caloric intake. *Brit Med J* 3: 559-563, 1973.
12. Davidson, A. R., Rojas-Bueno, A. y Williams, R.: The fasting and nicotinic acid provocation test in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Gut* 14: 820, 1973.
13. Felsher, B. F.: Caloric intake and unconjugated hiperbilirubinemia. *Gastroenterology* 69: 42-47, 1975.
14. Smith, P. M.: Studies on the familial incidence and clinical history of patients with chronic unconjugated hiperbilirubinemia. *Gut* 8: 449-553, 1967.
15. Pereira Lima, J. E.: Hereditary nonhemolytic conjugated hiperbilirubinemia without abnormal liver cell pigmentation. A family study. *Amer J Med* 40: 628-633, 1966.
16. Arias, M.: Bilirubin metabolism research aspects. *Hospital Practice* 15: 27-33, 1970.
17. Javitt, N. B.: Differentiation and management of the patient with jaundice. *Hospital Practice* 5: 34-39, 1970.
18. Dollinger, M. R.: Chronic familial hiperbilirubinemia. Hepatic defect (s) associated with occult hemolysis. *Gastroenterology* 52: 875-881, 1967.
19. Wolkoff, A. W.: Rotor's syndrome. A distinct inheritable pathophysiologic entity. *Amer J Med* 60: 173-179, 1976.
20. Powell, L. W., Hemingway, E., Billing, B. H. y Sherlock, S.: Idiopathic unconjugated hiperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *New Eng J Med* 277: 1108-1112, 1967.
21. Billing, B. H.: Defects in hepatic transport of bilirubin in conjugated hiperbilirubinemia (An analysis of plasma bilirubin disappearance curves). *Clin Sci* 27: 245-257, 1964.
22. Powell, L. W., Billing, B. H. y Williams, H. S.: An assessment of red cell survival in idiopathic unconjugated hiperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) by the use of radioactive diisopropylfluorophosphate and chromium. *Aust Ann Med* 61: 221-225, 1967 (citado por Berck P. D.).
23. Arias, I. M.: *Progress in liver diseases*. Crune. New York, 1961. (citado por Herman J. D.).
24. Berck, P. D., Blaschke, T. F. y Waggoner, J.: Detective BSP clearance in patients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome) *Gastroenterology* 63: 472-481, 1972.
25. Solís Herruzo, J. A.: Cinética de la bromosulfotaleína en las hiperbilirrubinemias no conjugadas. *Rev Clin Esp* 136: 115-122, 1975.
26. Martín, J. F., Vierling, J. M., Wolkoff, A. W., Scharschmidt, B. F., Vargalla, J., Waggoner, J. G. y Berck, P. D.: Abnormal hepatic transport of indocyanine green in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology* 70: 385-391, 1976.
27. Whelton, M. J., Krustev, L. P. y Billing, B. H.: Reduction in serum bilirubin by phenobarbital in adult unconjugated hiperbilirubinemia. Is enzyme induction responsible? *Amer J Med* 45: 160-164, 1968.
28. Golan, J. L., Huang, S. N., Billing, B. y Sherlock, S.: Prolonged survival in three brothers with severe type 2 Crigler-Najjar Syndrome. Ultrastructural and metabolic studies. *Gastroenterology* 68: 1543-1553, 1975.
29. Arrowsmith, W. A.: Comparison of treatments for congenital nonobstructive nonhaemolytic hiperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 50: 197-201, 1975.
30. Walker, J. E. (carta): Gilbert's disease and postanesthetic jaundice. *Brit Med J* 4: 105-106, 1974.