

Biopsia hepática en niños con trocar de Menghini improvisado ()*

Por los Dres.:

MANUEL PÉREZ-STABLE(**) ANTONIO GUERNICA(***)

AGUSTÍN MARGOLLES(****) Y NÉSTOR ACOSTA(*****)

Desde que Menghini publicó sus experiencias^{1,2} con la aguja diseñada por él, este instrumento ha sustituido casi por completo al de Vim-Silverman^{3,4} en la obtención de biopsias hepáticas y renales, ya que la rapidez y simplicidad del procedimiento hacen que sea menos traumático, y por tanto, menos expuesto a complicaciones. El tiempo que la aguja permanece dentro del parénquima hepático o renal suele ser de 1 segundo aproximadamente, mientras que con otros instrumentos la fase intravisceral de la biopsia demora de 5 a 15 segundos.¹ Aunque el trocar es manufacturado comercialmente (1), no nos fue posible adquirirlo, por lo que se nos ocurrió a dos de nosotros (MPS y NA) hacer uno parecido modificando agujas B-D corrientes No. 15-G y No. 17-G.

(*) Trabajo presentado en el XI Congreso Médico, VII Estomatológico Nacional, celebrado en la Habana, del 23 al 26 de febrero de 1966.

(**) Jefe de Servicio del Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí". Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(***) Profesor de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana, en el Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí". Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(****) Auxiliar de Servicio del Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí". Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(*****). Ayudante de Patología en el Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí". Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(1) Società Italiana "ICO", S. p.a., Piazza Galileo 6, Bologna, Italia.

El objeto del presente trabajo es comunicar nuestra experiencia en biopsias hepáticas en niños hechas con una aguja de Menghini así improvisada.

Instrumental y método. La aguja ideada por Menghini¹ consiste en un trocar de paredes muy finas, de 90 micras de grosor, fabricado en tres calibres diferentes, de 1, 1.5 y 2 mm. de diámetro exterior, siendo su largo de 7 cm. Posteriormente² las hicieron de 1, 1.2 y 1.4 mm. de diámetro y en dos largos distintos, uno de 7 cm. para adultos y otro de 3.5 cm. para niños. La punta es ligeramente convexa hacia afuera y de un bisel de 45 grados. Este diseño especial facilita una incisión excelente del tejido con sólo un movimiento rectilíneo, ya que el extremo afilado siempre encuentra al parénquima oblicuamente, que es la mejor posición para un buen corte, continuo y uniforme.¹

De esta manera se elimina la necesidad de movimientos de rotación, imprescindibles con otros instrumentos.^{3,4} La otra innovación introducida por Menghini^{1,2} es un mandril o clavo o "artefacto bloqueador", como él lo denominó. Se trata de un cilindro de metal de diámetro inferior en 0.2 mm. al interior de la aguja, y que por tanto, no ocluye completamente su luz. Es de 3 cm. de largo, siendo uno de sus ex-

tremos romo. En el otro extremo tiene una cabeza plana transversalmente y mayor que el diámetro de la aguja y que el diámetro de la punta de la jeringuilla. Al colocarlo dentro del trocar y conectar éste con la jeringuilla, la cabeza plana impide que se desplace dentro de la jeringuilla o se deslice por la luz de la aguja. No constituye, sin embargo, un obstáculo para el pase de líquidos de la jeringuilla al trocar. El fin de este artefacto es "bloquear" parcialmente la luz de la aguja, impidiendo que el cilindro de tejido obtenido sea aspirado dentro de la jeringuilla (Fig. 1), fragmentándose o dilacerándose.

Aguja de Menghini improvisada (Fig. 2). Se emplearon agujas B-D corrientes, No. 15-G y 17-G de 9 cm. de largo, las que se cortaron, reduciendo su longitud a 7.5 cm. y 5 cm. También se les modificó la punta a mano, con lima fina, tratando de hacerla ligeramente convexa y con un bisel aproximado de 45 grados.

Se afilaron cuidadosamente en piedra de aceite, observando luego la punta con lente de aumento para descubrir y eliminar cualquier rebaba que pudiera haber quedado. Como mandril se utilizó un alambre de diámetro ligeramente menor que el de las agujas, al que se le hizo una muesca que impedía

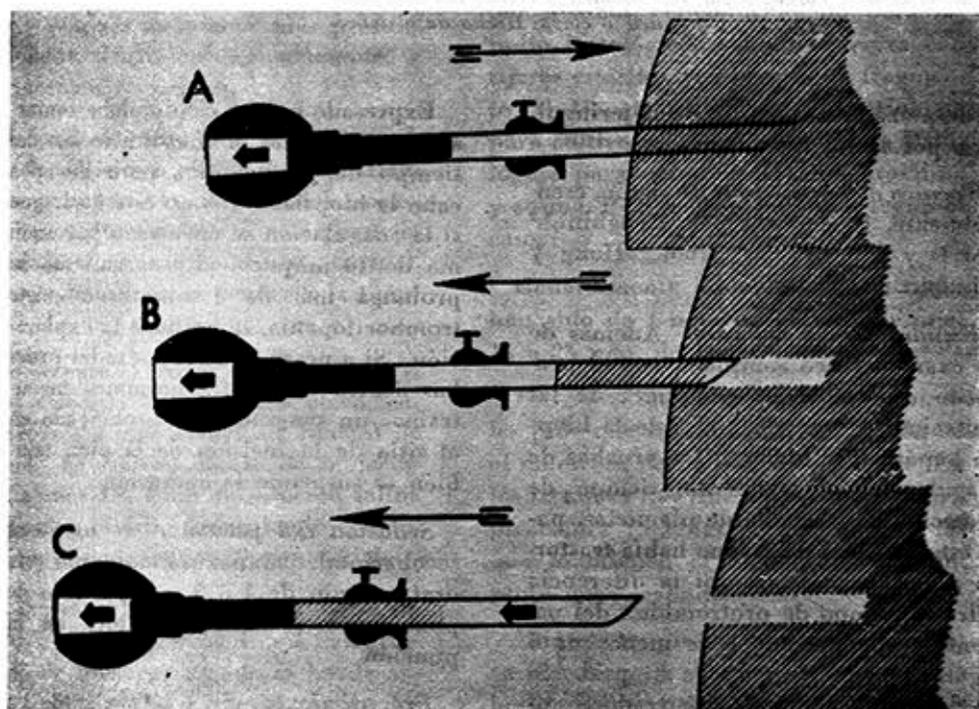


Fig. 1. Trocar de Menghini. Funcionamiento. Tomado de Gastroenterology 35: 190, 1958. A. Introducción de la aguja en el parénquima hepático, aspirando con la jeringuilla. B. Extracción del trocar, manteniendo la aspiración. C. El mandril o clavo impide que el cilindro de tejido penetre en la jeringuilla, fragmentándose.

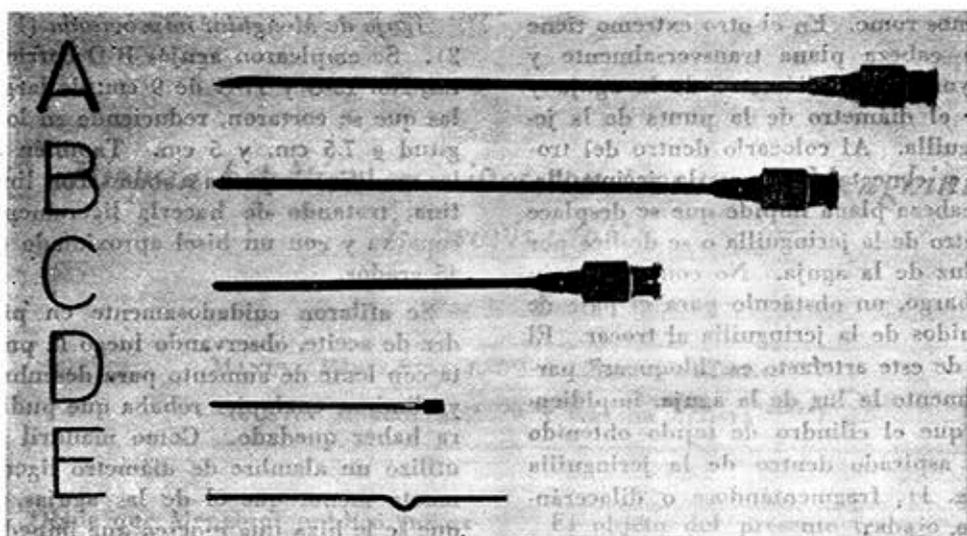


Fig. 2. A. Aguja B-D No. 15-G (9 cm. de largo). B. Aguja B-D No. 15-G modificada. Punta con bisel de 45 grados. Largo: 7.5 cm. C. Aguja B-D No. 15-G modificada. Punta con bisel de 45 grados. Largo: 5 cm. D. Mandril o clavo: hecho de una aguja B-D No. 20-G. E. Mandril o clavo. Hecho de alambre.

su desplazamiento dentro de la jeringuilla o por la luz del trocar.

Técnica de la punción. Se siguió, esencialmente, la descrita por Menghini,^{1,2} Norris y col.,⁵ Parets y col.,⁶ Hong y Schubert⁷ y Porter y col.⁸

Estudio previo del caso. Además de un examen físico completo, con el propósito de descubrir cualquiera de las contraindicaciones formales de la biopsia hepática, se hicieron las pruebas de coagulación, sangramiento, tiempo de protrombina y conteo de plaquetas, para estar seguros de que no había trastorno de la coagulación. Si la diferencia entre el tiempo de protrombina del paciente y el patrón es de menos de 4 segundos, procedemos a la biopsia. Si es de más de 5 segundos tratamos al niño con vitamina K (5 mg. diarios durante 3 ó 4 días) repitiendo entonces la prueba para ver si es normal o casi normal, permitiendo la punción.⁹

Expresado en por ciento, debe tomarse el 70% como el límite inferior del tiempo de protrombina para llevar a cabo la biopsia.¹⁰ Demás está decir que si la coagulación se encuentra por encima de 10 minutos, el sangramiento se prolonga más de 3 minutos o existe trombocitopenia, se pospone la exploración. Si a pesar de estar todas las pruebas dentro de límites normales encontramos un sangramiento prolongado en el sitio de la incisión de la piel, también se suspende la operación.

Sedación del paciente. Se hizo con secobarbital, administrándolo por vía oral a razón de 4 ó 5 mg. por kilo de peso corporal, una hora antes de la punción.

Procedimiento. Se coloca al niño en decúbito supino, ligeramente inclinado hacia la izquierda, con los brazos sostenidos hacia arriba por un ayudante, a ambos lados de la cabeza. En un

caso de un niño de seis años con gran ascitis, la punción se hizo con el paciente sentado, deslizando la piel del hemitórax sobre las costillas, de manera que el trayecto de la aguja al atravesar la pared no fuera recto, sino en forma de línea quebrada, dificultando así la salida del líquido ascítico por la herida de la punción. Todas las biopsias se hicieron a través de los últimos espacios intercostales, entre las líneas axilares anterior y posterior, escogiendo siempre una zona donde fuera bien evidente la matidez hepática.

Una vez seleccionado el sitio exacto se procede a la antisepsia de la piel con tiorosal (merthiolate) o con yodo y alcohol de 70°, inyectando entonces con el anestésico local (procaína al 1%) primero la piel y tejido celular subcutáneo, y después los planos más profundos, hasta llegar, aproximadamente, a la superficie del órgano.

Se hace entonces una pequeña incisión de la piel con bisturí de hoja triangular para facilitar el paso del trocar. Es importante observar si esta pequeña herida produce sangramiento anormal, en cuyo caso debe suspenderse la biopsia.

Se prepara el trocar, comprobando si tiene colocado el mandril o clavo, conectándolo a una jeringuilla Record de 10 ml. Se aspiran dentro de la jeringuilla unos 3 ó 4 ml. de solución salina fisiológica estéril, procediendo entonces con la punción propiamente dicha.

A través de la incisión cutánea se introduce el trocar unos 1 ó 2 cm., tratando de que sea rasando el borde superior de la costilla, para evitar así los vasos intercostales. Una vez cerca de la superficie hepática se expulsan 1 ó 2 ml. de la solución de la jeringuilla, con presión más bien fuerte y brusca. Esto

se hace con la intención de desalojar de la luz de la aguja cualquier fragmento de piel, tejido celular subcutáneo o músculo que pudiera haberse introducido al atravesar los distintos planos anatómicos. Se hace entonces aspiración con la jeringuilla, introduciendo y sacando rápidamente la aguja en el hígado (Fig. 1), siguiendo una dirección casi transversal, ligeramente inclinada en sentido dorsal y cefálico. Se mantiene una aspiración suave hasta sumergir la punta de la aguja en solución salina fisiológica o solución glucosada al 5% contenidas en una placa de Petri. Se hace entonces presión sobre el émbolo de la jeringuilla, expulsando dentro de la solución salina o glucosada el cilindro de tejido obtenido, el que se traslada a un frasco con líquido fijador alcohol-acético-formolado para estudio histológico, o bien se corta con tijeras estériles, remitiendo un fragmento al Departamento de Bacteriología para cultivo y el otro a Anatomía Patológica para colorear por hematoxilina y eosina, PAS u otros métodos, según el caso.

Generalmente las muestras obtenidas han sido de 1 mm. de grosor por unos 15 a 25 mm. de largo.

En niños mayores, que colaboran, se les pide que detengan la respiración en el momento de realizar la punción. En los lactantes hay que aprovechar las inspiraciones forzadas cuando lloran, las que mantienen el hígado inmóvil durante unos segundos.

Una vez terminada la punción se coloca una torunda de gasa estéril sobre la herida de la piel, inmovilizando el hemitórax con tiras de esparadrapo. Se coloca el niño en decúbito lateral derecho, manteniendo esa posición durante 2 ó 3 horas, con la intención de que el

peso de la víscera, al hacer presión sobre la parrilla costal, ayude a la hemostasia.

Es necesario una observación clínica meticulosa inmediatamente después de las punciones para descubrir precozmente cualquier accidente que pudiera ocurrir, sobre todo de tipo hemorrágico.

En casi ningún caso se emplearon antibióticos antes ni después de las punciones, limitándonos a la observancia estricta de las reglas de asepsia. Tampoco inyectamos vitamina K si el tiempo de protrombina estaba normal, confiando en el estudio previo de la coagulación.

Casos estudiados. En total se hicieron 66 biopsias en 54 niños, resultando útiles para su estudio 65 (98%). Las edades de los pacientes variaron entre 1 mes y 13 años, y sus pesos entre 6 y 103 libras. No hubo que lamentar accidente

alguno en esta corta serie, tolerando todos la exploración sin consecuencias. En algunos enfermos la punción fue repetida varias veces para seguir la evolución de la hepatopatía. En un caso de tuberculosis miliar hepática, por ejemplo (caso No. 17, Fig. 3) se le hicieron 5 punciones en un período de 6 meses. Los diagnósticos clínicos que motivaron la biopsia aparecen indicados en el cuadro No. 1 y los diagnósticos histológicos en el cuadro No. 2. En tres ocasiones se enviaron muestras de tejido hepático al Departamento de Bacteriología para cultivo. Se trataba de un caso de sepsis a *Mimca* y de dos casos de salmonelosis con coprocultivo y médulocultivo positivos en ambos. En el primero el hepatocultivo fue negativo, resultando positivo en los dos últimos a una *Salmonella* del grupo B.

Las Figs. 3 a 9 son muestras de algunas de las biopsias estudiadas.

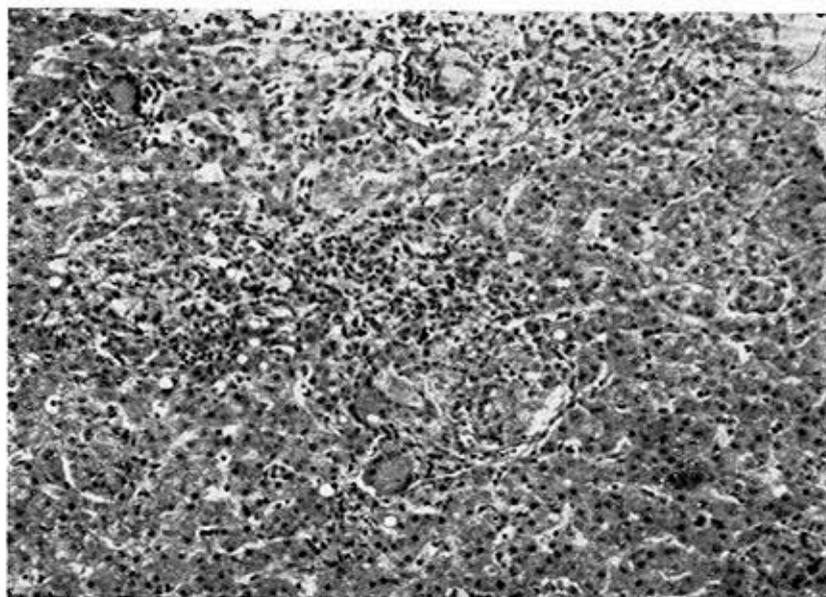


Fig. 3. Tuberculosis hepática. X 120.

CUADRO No. 1

<i>Casos estudiados. Diagnósticos clínicos</i>	
	Casos
Hepatitis infecciosa	6
Ictericia del recién nacido	2
Cirrosis	1
Pruebas hepáticas positivas	4
Hepatomegalia aislada	6
Tuberculosis hepática	1
Síndrome febril con hepatomegalia	5
Síndrome de Budd-Chiari	1
Lupus eritematoso diseminado	1
Osteopetrosis	1
Enfermedad de Gaucher	2
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian..	1
Sicklemia	3
Sarcoidosis	1
Eosinofilia (investigar larva migrans visceral)	5
Galactosemia	1
Sepsis (Mímea, Salmonella)	3
Distrofia	10

CUADRO No. 2

<i>Casos estudiados. Diagnósticos histológicos</i>	
	Casos
Hepatitis infecciosa	9
Hepatitis neo-natal (a células gigantes)..	2
Hepatitis bacteriana	1
Fibrosis, causa no determinada	1
Infiltrado difuso, no específico, con eosinofilia	1
Hepatitis no específica	2
Tuberculosis hepática	1
Granulomatosis hepática, no específica ..	7
Hígado nutricional (depleción proteica) ..	2
Esteatosis hepática	6
Enfermedad de Gaucher	2
Enfermedad veno-oclusiva	1
Sin diagnóstico definitivo	3
Hígado dentro de límites normales	16

CUADRO No. 3

Indicaciones, Contraindicaciones y Complicaciones de la Biopsia Hepática.

INDICACIONES

<i>Diagnóstico.</i>	Icteros. Cirrosis. Hepatomegalia de causa no evidente. Tumores hepáticos. Secuelas hepatitis. Granulomas hepáticos: tuberculosis, brucellosis, sarcoidosis, sífilis, lepra, beriliosis, micosis. Piraxias de causa no determinada: tuberculosis, brucellosis, colangitis, pilo- flebitis, absceso. Enfermedades metabólicas: glucogénica, hemocromatosis, amiloidosis, esteatosis hepática, ... etc...
<i>Evolución.</i>	Diagnóstico diferencial entre hipertensión portal intra y extrahepática.
<i>Investigación.</i>	Cirrosis, hepatitis, tuberculosis hepática... etc...
<i>Tratamiento.</i>	Procesos metabólicos normales, enzimas, cultivo tejido hepático... etc... Evaluación regímenes terapéuticos.

CONTRAINDICACIONES

<i>Absolutas.</i>	Coagulación anormal. Infección local: piel, pleura, pulmón, peritoneo. Ictero obstructivo intenso, extrahepático: dilatación vesícula y canalículos biliares.
<i>Relativas.</i>	Ascitis, uremia, amiloidosis, hígado congestivo, sicklemia.

COMPLICACIONES

Mortalidad: 0.085 a 0.12% Complicaciones serias: 0.32%

Dolor.
Hemorragias: hematoma subcutáneo.
Hemorragias internas: pleura, peritoneo.
Neumotórax.
Pleurésia.
Peritonitis.
Peritonitis biliar.
Punción otras vísceras: colon, riñón, vesícula.
Shock.
Reacción anestesia (procaína).
Siembra células tumorales en trayecto trocar.

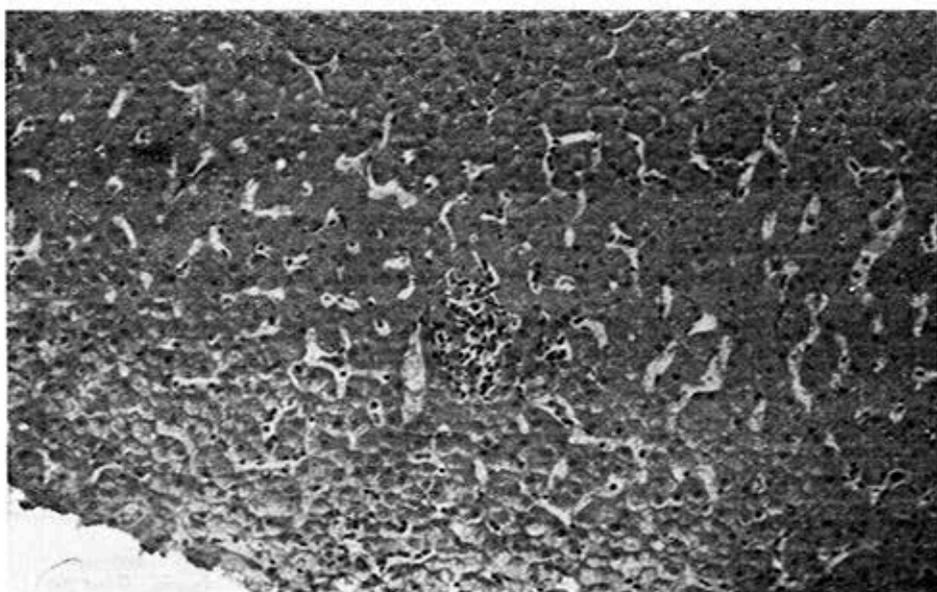


Fig. 4. Regresión de las lesiones de tuberculosis hepática a los seis meses de tratamiento. X 120.

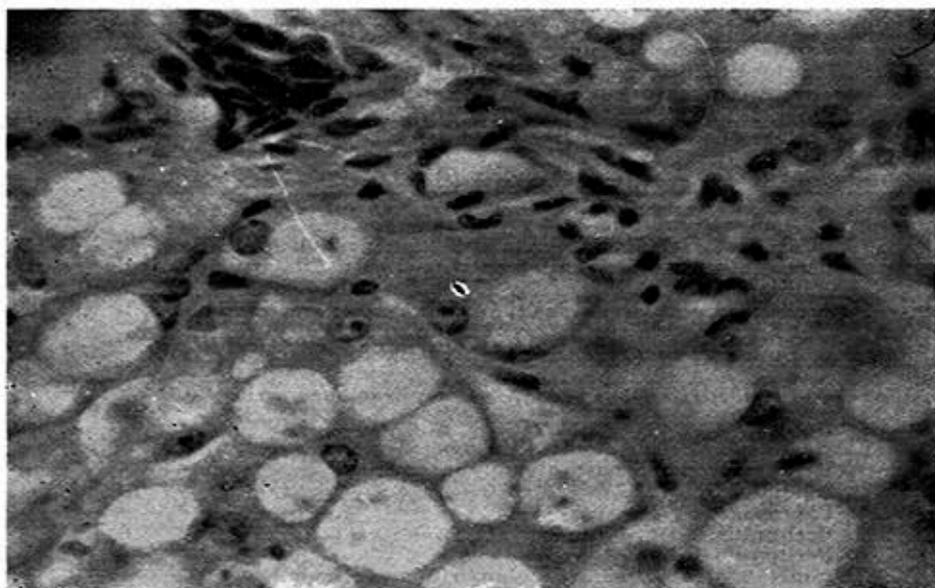


Fig. 5. Esteatosis hepática grado III. X 400.

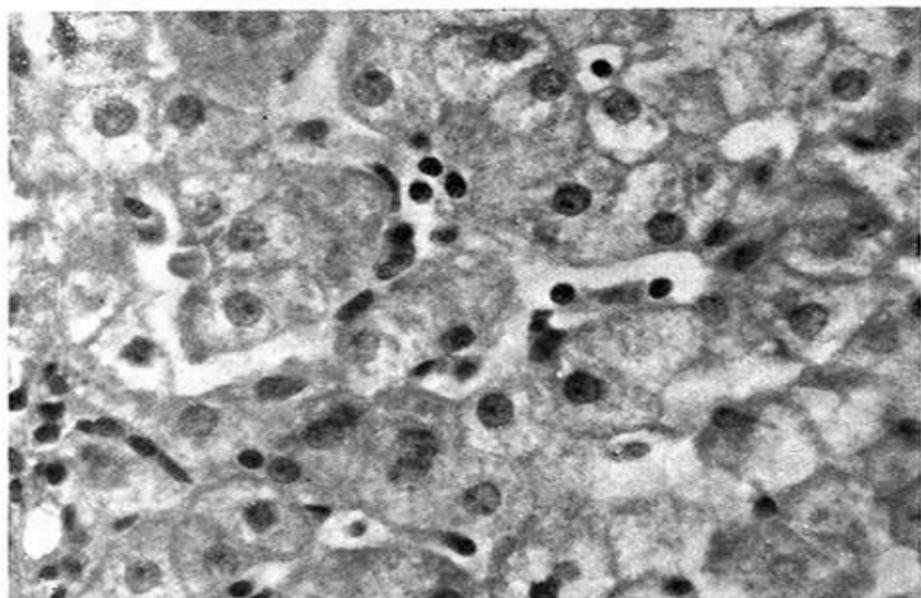


Fig. 6. Regresión casi total de la esteatosis hepática a los tres meses de evolución. X 400.

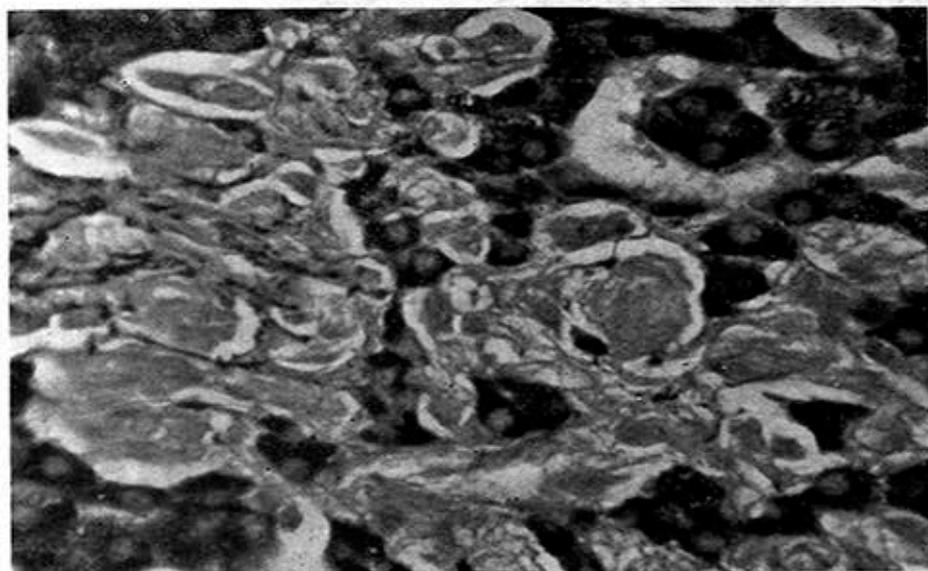


Fig. 7. Enfermedad de Gaucher. X 400.

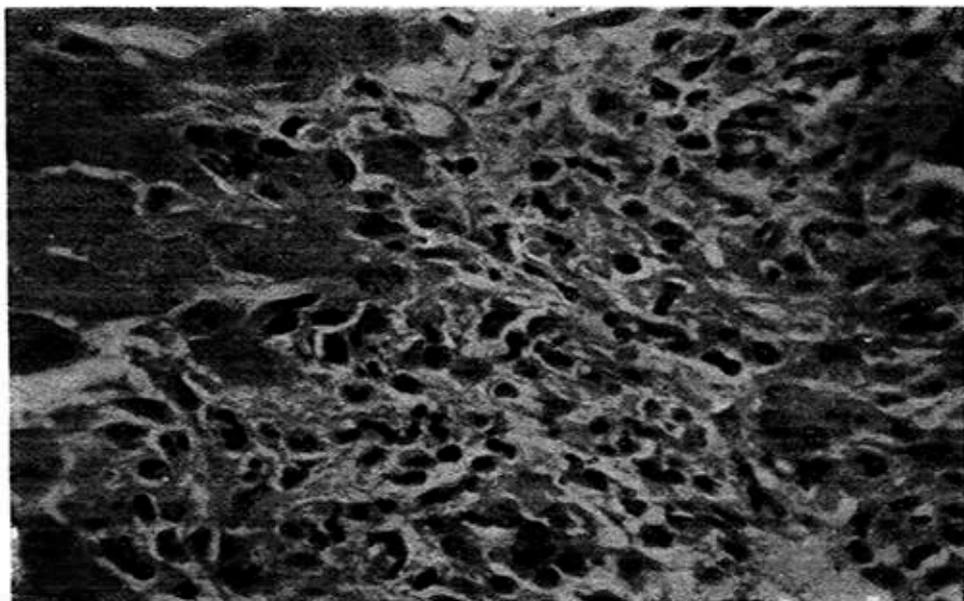


Fig. 8. Granuloma hepático por Salmonella. Se aisló la bacteria en el hepatocultivo. X 400.

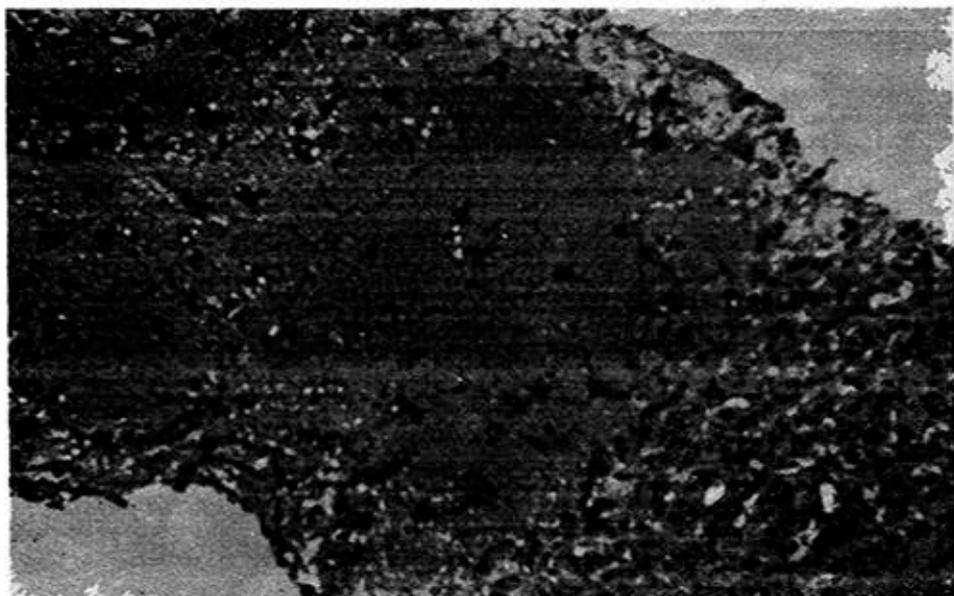


Fig. 9. Enfermedad veno-oclusiva del hígado. X 120.

COMENTARIOS

Hace ya más de 80 años, según refiere Sheila Sherlock¹¹ en su libro, que se llevó a cabo la primera biopsia hepática por punción. Y fue nada menos que Paul Eherlich, el famoso biólogo alemán, en el año 1883. Un italiano, Luca-tello, también empleó el método en 1895 (citado por Schiff).¹² Sin embargo, no fue hasta el año 1939, en que aparecen los trabajos de los daneses Iversen y Roholm¹³ y del norteamericano Baron,¹⁴ que se popularizó esta investigación.

Numerosas han sido las agujas propuestas para la biopsia hepática, desde las originales de Iversen y Roholm,¹³ Sherlock, Gillman y Gillman y Terry^{11,12} hasta la aplicación del trocar de Vim-Silverman^{3,4} para ese fin. Los investigadores cubanos Herrera y Pardo¹⁵ también diseñaron una aguja, la que dio muy buenos resultados en sus manos, aunque su empleo no se ha generalizado. Uno de los últimos instrumentos recomendados ha sido el de Menghini,^{1,2} el que prácticamente ha desplazado a todos los mencionados antes en la obtención de las biopsias hepáticas y renales, por las razones apuntadas al principio de este trabajo.

Con el transcurso de los años se ha ido acumulando una experiencia enorme sobre este tema, precisándose con exactitud las indicaciones, contraindicaciones, los riesgos que implica para el paciente y su utilidad para el diagnóstico, y por tanto en la terapéutica y pronóstico.^{16,21} La que hemos tratado de resumir, esquematizándola, en el cuadro No. 3. Debemos señalar aquí que entre las contraindicaciones Smetana²⁵ incluye la sickle-mia, por la posibilidad de falciformación *in situ* por el pequeño shock traumático local. Es el único, entre los trabajos examinados, que menciona esta enfermedad entre las contraindicaciones. Tres de nuestros casos

eran sicklémicos, y no tuvimos que lamentar, por suerte, accidente alguno.

En Cuba hay numerosas publicaciones sobre el empleo y utilidad de la biopsia hepática, como las de Causa y Piedra²⁶ y León, Causa y Milanés^{27,28} en adultos, y los de Sala Panisello, Castellanos y Blair^{29,30} y Borbolla³¹ en niños. Las publicaciones referidas incluyen 310 biopsias en adultos y 454 en niños. Merecen mencionarse los aportes a la literatura médica nacional en los que esta exploración se ha empleado en el estudio de las hepatopatías virales³² y los trastornos nutritivos de la infancia.^{33,35}

Nos parece importante insistir en los peligros que corren los pacientes en los que se practica una biopsia hepática, para que esa indicación no se haga a la ligera, sin necesidad. Debe recordarse, transcribiendo las palabras de Zamcheck y Sidman¹⁸ que la "biopsia por punción no es necesaria para el diagnóstico correcto de la mayoría de las hepatopatías. Es indispensable, sin embargo, para el estudio de un grupo pequeño, pero importante, de las mismas".

Hay que valorar muy bien su posible utilidad por un lado y el riesgo para el enfermo por otro. Terry¹⁹ en una revisión de 10,600 biopsias reportadas en la literatura encuentra una mortalidad de 0.12% (13 casos) y complicaciones importantes en el 0.32%. Zamcheck y Klausenstock²⁰ en 20,016 biopsias reportadas hallaron 39 fallecidos (el 0.19%). De los 39 fallecidos había 22 en los que la biopsia no debió haberse practicado por encontrarse moribundos o porque existían contraindicaciones formales. Quedan, pues, 17 muertes atribuibles al procedimiento, lo que rebaja la mortalidad al 0.085%. En Cuba, en las distintas series referidas,^{15, 26, 35} se incluyen más de 800 casos sin accidente fatal. Sin embargo. Sala Pani-

sello, Castellanos y Blair,^{29, 30} señalan en su trabajo que tuvieron la oportunidad de examinar el hígado de una niña sicklémica de 11 años de edad, la que falleció por hemorragia peritoneal a las pocas horas de una biopsia hepática. La hemorragia fue producida por rasgadura de la viscera durante la punción. Por comunicaciones personales hemos conocido de tres casos en adultos y uno en un niño que también murieron en cuadro de shock hemorrágico como consecuencia de la biopsia. En uno de ellos el trocar empleado fue el de Menghini. El procedimiento, como se ve, entraña un riesgo bien definido, siendo posiblemente el porcentaje de muertes superior al señalado por Terry¹⁹ y Zancheck y Klasenstock,²⁰ ya que muchos de los casos fallecidos no son publicados.

Fischer y Falcon³⁶ comentan que la mortalidad puede variar con la enfermedad que motivó la biopsia. Ellos reportan 5 fallecidos en 431 punciones, lo que hace un 1.5% de mortalidad. Sin embargo, 4 de los fallecidos tenían carcinoma metastásico, siendo el total de casos de carcinoma metastásico de 33, lo que eleva la mortalidad al 12% en este grupo de pacientes.

Terry¹⁹ y Menghini² señalan que la posibilidad de accidentes aumenta en proporción directa con el grueso de la aguja. Por eso Menghini,^{1, 2} emplea agujas de paredes muy finas (0.09 mm. o sea, 90 micras), utilizando prácticamente sólo la de 1.4 mm. de diámetro. La aguja más usada por nosotros (B-D, 15-G) tiene un diámetro exterior de 1.8 mm., siendo sus paredes de 0.250 mm. de grosor, es decir, 250 micras. La super-

ficie de sección de una aguja 15-G es de 2.54 mm.², mientras que la del trocar de Menghini de 1.4 mm. es de 1.54 mm.², o sea, el 39% menos. Esto significa que el empleo del trocar improvisado por nosotros debe ser más riesgoso que el uso del trocar original. Sin embargo, a pesar de que el número de casos resulta muy pequeño para extraer conclusiones valederas, el hecho de no haber tenido accidente alguno habla de la bondad del método de Menghini.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se describe como se modificaron agujas B-D corrientes, No. 15-G y 17-G, tratando de imitar el trocar descrito por Menghini. Se relata la experiencia adquirida con las mismas en 54 niños cuyas edades variaron entre 1 mes y 13 años, en los que se practicaron 66 biopsias hepáticas por punción, sin accidente alguno. Se hace hincapié en los riesgos a que se expone todo paciente sometido a esta exploración, la que debe ser indicada con precaución, justipreciando por un lado su utilidad y por otro sus peligros. Se exponen los inconvenientes del instrumento así improvisado y sus defectos en relación con el original de Menghini. Sin embargo, por la facilidad de su manejo y las muestras logradas creemos es superior al de Vim-Silverman en la obtención de tejido hepático, viabilizando así el estudio histológico de este órgano en cualquier centro hospitalario donde no se disponga del instrumento original.

Agradecemos al Sr. Alberto Rigau, fotógrafo del Hospital Aballí, y al Sr. Ricardo León, técnico de anatomía patológica, la colaboración prestada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Minghini, G.: One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 35: 190-199, Aug., 1958.
- 2.—Minghini, G.: Two-operator needle biopsy of the liver. A new, easier and safer version of the one-second technic. *Am. J. Dig. Dis.* 4: 682-692, Sept., 1959.
- 3.—Silverman, I.: A new biopsy needle. *Am. J. Surg.* 49: 671-672, June, 1938.
- 4.—Silverman, I.: Improved Vim-Silverman biopsy needle. *J.A.M.A.* 155: 1060-1061, July 17, 1954.
- 5.—Norris, T. St., M., Singh, M. M. y Montuschi, E.: Liver biopsy. Experience with a new needle. *Lancet* 2: 560-561, September 13, 1958.
- 6.—Parets, A. D., Schaffner, F. y Black, H.: Percutaneous liver biopsy with Menghini needle. *Am. J. Dig. Dis.* 4: 693-699, Sept., 1959.
- 7.—Hong, R. y Schubert, W. K.: Menghini needle biopsy of the liver. *Am. J. Dis. Child.* 100: 42-46, July, 1960.
- 8.—Porter, M., Riley, Jr., H. D. y Graham, H.: Needle biopsy of the liver in infants and children. *J. Pediat.* 65: 176-188, July, 1964.
- 9.—Schaffner, F.: The clinical utilization of liver biopsy. *Med. Clin. North America* 44: 709-725, May, 1960.
- 10.—Stouvens, D.: Needle biopsy of the liver in infancy and early childhood. *Am. J. Gastroenterol.* 33: 294-304, March, 1960.
- 11.—Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. Charles C. Thomas, Springfield, 1955.
- 12.—Schiff, L.: Diseases of the liver. 2nd. Ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1963.
- 13.—Iversen, P. y Roholm, K.: On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance. *Acta med. Scandnav.* 102: 1-16, Sept., 1939.
- 14.—Baron, E.: Aspiration for removal of biopsy material from the liver. Report of thirty-five cases. *Arch. Int. Med.* 63: 276-289, Feb., 1939.
- 15.—Herrera, G. y Pardo, V.: A new method for biopsy of the liver. *Arch. Path.* 44: 393-395, Oct., 1947.
- 16.—Hoffbauer, F. W.: Needle biopsy of the liver. *J.A.M.A.* 134: 666-670, June 21, 1947.
- 17.—Schiff, L.: The clinical value of needle biopsy of the liver. *Ann. Int. Med.* 34: 948-967, April, 1951.
- 18.—Zamcheck, N. y Sidman, R. L.: Needle biopsy of the liver. I. Its use in clinical and investigative medicine. *New England J. Med.* 249: 1020-1029, Dec. 17, 1953.
- 19.—Terry R.: Risks of needle biopsy of the liver. *Brit. M. J.* 1: 1102-1105, May 24, 1952.
- 20.—Zamcheck, N. y Klausenstock, O.: Liver biopsy. II. The risk of needle biopsy. *New England J. Med.* 249: 1062-1069, Dec. 24, 1953.
- 21.—Madden, R. E.: Complications of needle biopsy of the liver. Perforation of the gallbladder and other complications. *Arch. Surg.* 83: 778-781, Nov., 1961.
- 22.—Sherlock, S.: Needle biopsy of the liver: a review. *J. Clin. Path.* 15: 291-304, July, 1962.
- 23.—Munzer, D.: Evaluation of the importance of liver biopsy, analysis of 240 cases. *Am. J. Gastroenterol.* 39: 470-479, May, 1963.
- 24.—Rubin, E.: Interpretation of the liver biopsy. Diagnostic criteria. *Gastroenterology* 45: 400-412, Sept., 1963.
- 25.—Smetana, H. F.: The needle biopsy in diagnosis. *Am. J. Clin. Path.* 24: 395-405, April, 1954.
- 26.—Causa Ramírez, A. y Piedra Corvison, J.: La biopsia hepática por punción. Su valor diagnóstico. *Rev. Cubana Lab. Clin.* 4: 13-24, 1950.
- 27.—León Blanco, P., Causa Ramírez, A. y Milanés Alvarez, F.: Valoración de la biopsia hepática en el diagnóstico de las hepatopatías. *Rev. Cubana Gastroenterol.* 1: 48-64, 1951.
- 28.—León, P.: Causa, A. y Milanés, F.: Valoración de la biopsia hepática en el diagnóstico de las hepatopatías. *Arch. Med. Cuba* 3: 55-62, Enero, 1952.
- 29.—Sala Panisello, F., Castellanos, Jr., A. y Blair, J. D.: Estudios de biopsia hepática. I. Técnica, indicaciones y accidentes de la biopsia hepática por punción. *Arch. Med. Inf.* 23: 317-324, 1954.
- 30.—Sala Panisello, F., Castellanos, Jr., A. y Blair, J. D.: Estudios de biopsia hepática. I. Técnica, indicaciones y accidentes de la biopsia hepática por punción en niños. *Arch. Med. Inf.* 14: 62-67, 1954.
- 31.—Borbolla Vacher, L.: La biopsia hepática por punción en el niño. *Rev. Cub. Pediat.* 27: 451-484, 1955.
- 32.—Milanés Alvarez, F.: Las hepatitis virales. Concepto, diagnóstico y estado actual de su tratamiento. *Bol. Col. Med. Habana* 3: 449-459, Nov., 1953.
- 33.—Martí Prieto, A.: El complejo B y extracto de mucosa gástrica en pelagra y otros trastornos nutritivos de los países tropicales. *Rev. Cub. Pediat.* 22: 653-705, Nov., 1950.
- 34.—Pérez Montes, F., Martí Prieto, A. y Padrón, E.: Estudio evolutivo de los cambios de la estructura hepática en la pelagra. *Arch. Hosp. Univer.* 1: 7-24, 1949.
- 35.—Aballi, A. J., Fusté, F., Martí, A., Borbolla, L. y Satanowsky, C.: Alteraciones hepáticas en los trastornos nutritivos. I. El hígado en la distrofia. *Rev. Cub. Pediat.* 26: 431-466, 1954.
- 36.—Fisher, C. J. y Faloon, W. W.: Needle biopsy of the liver. Comparison of initial clinical and histological diagnosis, with a note on postbiopsy mortality in patients with metastatic neoplasm. *Am. J. Med.* 25: 368-373, Sept., 1958.