

HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA EN NIÑOS FALCEMICOS

Análisis de 11 casos.

* Dra. Marianela Castillo de Ariza

** Dr. Ebis Espailat

** Dr. Rafael Encarnación.

INTRODUCCION

Cuando un niño falcémico consulta por ictericia existen varias posibilidades diagnósticas a considerar:

- Se debe la ictericia a una crisis hemolítica.
- Es el resultado del atrapamiento de eritrocitos falciformes dentro de la microcirculación hepática.
- Es consecuencia de una litiasis biliar.
- Se trata de un proceso infeccioso intercurrente como hepatitis viral.

Si la ictericia es ligera y la hiperbilirrubinemia es a expensas de la fracción indirecta, su relación a una crisis hemolítica es obvia. Sin embargo cuando la ictericia es severa, la hiperbilirrubinemia es del tipo bifásica y además existen alteraciones de la función hepática, dicha relación no puede establecerse; en este caso tendríamos que considerar todas las demás posibilidades diagnósticas anteriormente enumeradas.

Nuestro trabajo abrigó el propósito de estudiar al paciente falcémico que hace hiperbilirrubinemia importante, estudiar el curso clínico de la misma e investigar los posibles factores etiológicos asociados.

MATERIAL Y METODO:

Durante el lapso comprendido entre los meses de Julio de 1978 y Junio de 1979 se estudiaron en el Hospital Infantil "Robert Reid Cabral" de esta ciudad, 11 pacientes falcémicos que presentaron hiperbilirrubinemia severa.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio era necesario que los valores de bilirrubina fueran superiores a 5 mg. o/o y que los niños fueran falcémicos. A todos se les hizo un historial, un examen físico completo, un hemograma y un exámen de orina. El estudio de la hemoglobina se realizó por el método de la electroforesis y la dosificación de la enzima G-6-P dehidrogenasa por el método de Sigma, pudiendo ser determinada en 10 de los 11 pacientes.

Una determinación de antígeno australiano de superficie fué efectuada en ocho de los 11 pacientes estudiados.

Una biopsia hepática fué practicada en nueve pacientes incluyendo un análisis histopatológico realizado en un niño al que se le había practicado la autopsia.

Una radiografía simple de abdomen se efectuó en ocho de los pacientes y una colangiografía en uno de ellos.

RESULTADOS

De los 11 pacientes estudiados ocho correspondieron al sexo masculino y tres al femenino; las edades oscilaron entre los dos y 14 años con una media de 7 años. El sexo y la edad no parecieron guardar relación con el grado de la ictericia, ésta fué severa en tres niños menores de tres años así como en uno que contaba 12 años de edad.

La sintomatología mostrada aparece en el cuadro No. 1 observándose en orden de frecuencia lo siguiente: la ictericia y la fiebre estuvieron presente en todos los casos, le sigue el dolor abdominal, éste fué referido a la región epigástrica en la mayoría de los casos, dolor que fué descrito como persistente y de inicio brusco, acompañado de vómitos en un 70 o/o de los casos. Un menor número de pacientes aquejó el dolor en la región hipogástrica, acompañada a retención urinaria en uno de ellos.

Como puede observarse en el referido cuadro el dolor articular estuvo presente en el 70 o/o de los pacientes, localizándose, en la mayoría de los casos, en las articulaciones grandes. Uno de los pacientes mostró dolor y tumefacción de las articulaciones de los dedos (síndrome mano-pie), su edad cronológica era de cinco años.

El signo clínico de mayor importancia lo constituyó la

CUADRO No. 1

SINTOMAS DE PRESENTACION

SINTOMA	Nº PACIENTES	%
FIEBRE	11	100
ICTERICIA	10	90.9
DOLOR ABDOMINAL	10	90.9
DOLOR ARTICULAR	7	63.6
VOMITOS	7	63.6
EDEMA DE MIEMBROS	3	27.3
PERDIDA DE PESO	2	18.2
TOS	2	18.2

* Jefe de Clínica del Hospital de Niños Robert Reid Cabral, de Santo Domingo.
Profesora de Pediatría UASD y UCE.

** Médicos Internos UASD y Hospital de Niños Robert Reid Cabral.

ictericia siendo severa en el 60 o/o de los casos. Se comprobó la existencia de hepatomegalía en el 80 o/o de los pacientes y esplenomegalía en uno de ellos. Los hallazgos auscultatorios referidos al tórax fueron sugestivos de neumonía en cuatro casos; en cuatro pacientes más se auscultó un soplo en el área cardíaca.

Los valores de bilirrubina oscilaron entre 5.5 mg. o/o y 48.5 o/o, con una media de 23 mg. o/o. En todos los casos hubo elevación tanto de la fracción indirecta como de la directa. Ya hacía la segunda semana de hospitalización fue registrado un descenso en los valores iniciales de la bilirrubina que en cuatro pacientes, fué del orden del 40 o/o, sin embargo en dos pacientes las cifras habían aumentado en un 20 o/o. En los restantes el descenso de los valores iniciales de la bilirrubina, verificados en la segunda semana de hospitalización, fue variable pero no importante, como puede apreciarse en el cuadro No. 2.

Hacia la tercera semana la disminución en los valores iniciales había progresado siendo del orden del 60 o/o, sin embargo a los 30 días de haberse instalado el cuadro inicial, todos los pacientes mostraron hiperbilirrubinemia superior a 4.5 mg. o/o registrándose una cifra de 18 mg. en uno de los casos. Cuatro pacientes permanecieron icterico tres meses luego de haber sido dado de alta.

Los valores de transaminasa aparecen en el cuadro No.3 como puede verse todos los pacientes mostraron alguna alteración en las enzimas.

En cuatro pacientes los valores de la transaminasa pirúvica oscilaron entre 106 y 408 ud. con una media de 293 unidades. En los seis pacientes restantes los mismos valores fluctuaron entre 13 y 98 unidades con una media de 55. En la oxaloacética las alteraciones fueron aun más marcada encontrándose que siete de los pacientes mostraron cifras entre 107 y 860 unidades, con una media de 483.

Los restantes cuatro pacientes presentaron elevaciones discretas de 36 a 87 unidades, siendo la media de 51 unidades.

Las determinaciones de las transaminasas efectuadas en la 2da. semana de hospitalización de estos pacientes, no mostraron alteraciones significativas en los valores enzimáticos, como puede verse en el cuadro referido. El caso No. 3 mostró las alteraciones más elevadas en las enzimas, correspondió a un niño de dos años que además había hecho una hiperbilirrubinemia bifásica importante de 35 mg. o/o.

En dos pacientes más se pudo establecer una correlación entre la elevación de las transaminasas y las cifras de bilirrubina, sin embargo esta misma relación no pudo ser establecida en dos casos más que presentaron hiperbilirrubinemia excesiva pero no una elevación significativa de las enzimas.

Es decir que en los casos estudiados no siempre existió correlación entre la elevación de las trasaminasas y el grado de hiperbilirrubinemia existente.

Los valores de fosfatasa alcalina como puede verse experimentaron tan solo un ligero incremento.

El antígeno australiano de superficie se determinó en ocho de los 11 pacientes siendo positivo sólo en dos de éstos.

La electroforesis de la hemoglobina obtenida en 10 de los 11 casos estudiados mostró la presencia de hemoglobina

S predominantemente, correspondiendo dos pacientes a la variedad S talasémica, dos a SF y los restante SS. Cuadro No. 4.

Con fines de visualizar la presencia de calcificaciones a nivel de la vesícula biliar, fué efectuado un estudio radiológico simple en siete de los pacientes y con medio de contraste en uno; todos los resultados fueron negativos. Sin embargo, en uno de los pacientes el estudio radiológico mostró la presencia de calcificaciones a nivel del bazo.

Como puede desprenderse de la ordenación de los valores hemáticos del cuadro No. 5, solo un paciente presentó un descenso importante de la hemoglobina, en los demás pacientes las cifras de hemoglobina oscilaron entre 6 y 8.8 g.

El exámen de orina practicado en todos los niños demostró la presencia de pigmentos biliares en 7 de los 11 pacientes, bilirrubina y urobilinógeno en tres, y solamente urobilinógeno en cuatro.

Dos de nuestros casos que presentaron ictericia exagerada (48 y 36 mg. o/o) y alteraciones enzimáticas evolucionaron hacia la insuficiencia hepática y mejoraron tras la administración de corticoesteroides.

Un tercer paciente con una sintomatología similar y que no recibió este tipo de terapia, evolucionó hacia la insuficiencia hepática muriendo a los seis días de haber sido hospitalizado.

De los nueve estudios histopatológicos efectuados, dos

CUADRO No. 2

BILIRRUBINA-EVOLUCION

mg. o/o

Nº	1ª SEMANA		2ª SEMANA		3ª SEMANA	
	D	I	D	I	D	I
1	11.75	20.0	2.4	3.8	8	18.25
2	10.0	1.0	4.50	0.45	0.62	8.25
3	4.4	24.75	35	18.75	8.25	3.75
4	14.75	32.50	10.6	25.3	8.9	12.5
5	5.87	16.00	2.87	8.25	1.62	4.50
6	9.37	6.50	3.25	5.0	Huellas	
7	0.50	5.75	2.5	4.8	1.6	0.4
8	0.20	0.69	4.75	6.50		
9	1.50	5.50	1.75	5.50	0.45	0.90
10	5.87	8.50	4.37	6.00	5.25	3.0
11	0.62	4.85	3.6	5.4		

CUADRO No. 3

PRUEBAS HEPATICAS

Nº	UDS/ML TRANSAMINASAS				FOSFATASA ALCALINA UDS. BLO	T. PROTROMBINA SEG.
	1ª SEMANA		2ª SEMANA			
	P	O	P	O		
1	36	126	280	380	6.55	C: 11.5 M: 16 *
2	38	86	38	86	3.3	
3	310	860	280	860	3.85	C: 13 M: 15 *
4	360	215	378	204		C: 10 M: 14
5	76	107	50	102	2.70	C: 11.3 M: 14.5
6	98	126	79	87	4.1	C: 15 M: 17 *
7	13	30	40	85	2.83	C: 14 M: 19 *
8	25	70	74	86		C: 12 M: 11
9	480	272	37	70	4.0	C: 13 M: 13
10	28	86	66	177	2.28	C: 12.5 M: 16.5 *
11	20	42			3.0	C: 12.5 M: 15

reflejaron evidencias de una hepatitis aguda. En la historia clínica del primero de los pacientes se encontraron manifestaciones de vómitos, fiebre y dolor abdominal; en el segundo, dolor articular. En ambos pacientes la ictericia fué marcada, mientras los valores de las transaminasas permanecieron moderadamente alterados. (ver figura No. 1 y 2).

En cinco pacientes los estudios histopatológicos fueron consistentes con el diagnóstico de hepatitis crónica persistente. Estos niños habían consultado por sintomatología sugestiva de hepatitis aguda habiendo aquejado fiebre, dolor abdominal y dolor poliarticular. En tres de los cinco pacientes el tiempo de protrombina estuvo prolongado. Ver cuadro No. 3. La ictericia fué moderada en todos los casos pero permanecieron ictericos hasta tres meses luego de ser dados de alta. En los dos casos restantes los hallazgos histopatológicos correspondieron a los de la hepatopatía falcémica, con áreas de isquemia y necrosis focales, secundaria al taponamiento de los capilares hepáticos por eritrocitos falciformes. Cuadro No. 6.

DISCUSION

James B. Herrick ¹ en 1910, es quien describe el icterus en niños falcémicos. Green ² y Bogoch ³ en 1955, señalaron que la gran mayoría de los niños falcémicos presentaban además de ictericia, disfunción hepática. Song ⁴ en 1957, analiza los hallazgos histológicos del hígado en 30 necrosis practicadas, describiendo las alteraciones típicas de la falcemia a nivel hepático. Más recientemente Rosemplate ⁵ en 1970, estudia el hígado de niños falcémicos que habían presentado o no ictericia, señalando la frecuencia con que este órgano participa del fenómeno falcémico.

Por otra parte Oski ⁶ y otros autores llaman la atención de la asociación de déficit de la G-6-P-D. en la población falcémica y atribuyen las crisis hiperhemolíticas del falcémico al déficit enzimático existente.

Como se ve la ictericia de un niño falcémico puede responder a causas múltiples. En los casos que ilustramos la

**CUADRO
No.4
ELECTROFOROSIS DE LA HEMOGLOBINA**

Pac. No.	o/o S	A 1	A 2	A 3	F
1	75.8	—	14.6	—	0.54
2	84	—	5.8	—	9.7
3	6.3	28.1	4.2	2.5	—
4	94.7	—	5.3	—	—
5	100	—	—	—	—
6	80	—	—	—	20
7	72.8	7	3.5	—	16.7
8	83.7	—	6.6	—	9.7
9	94.2	—	5.8	—	—
10	96	—	4.0	—	—
11	COMPROBADO POR AUTOPSIA				

**CUADRO
No.5
VALORES HEMATICOS**

Pac. No.	HB G.o/o	o/o HT. o/o
1	6.7	23
2	6.0	21
3	8.8	25
4	6.5	24
5	5.5	17
6	6.7	25
7	6.5	19
8	6.0	22
9	5.6	21
10	8.6	30
11	8.0	29

hiperbilirrubinemia que exhibieron los pacientes fue del tipo bifásico en todos los casos y se acompañó de disfunción hepática.

Los síntomas por los que el paciente se vió en la necesidad de requerir los servicios médicos fueron: ictericia y fiebre en todos los casos, dolor abdominal en el 90 o/o, éste es un síntoma frecuente que en ocasiones obedece a episodios trombóticos de los vasos abdominales. En nuestros casos hubo respuesta dolorosa a la palpación del área hepática, por lo que inferimos que el dolor era la consecuencia de la inflamación de este órgano.

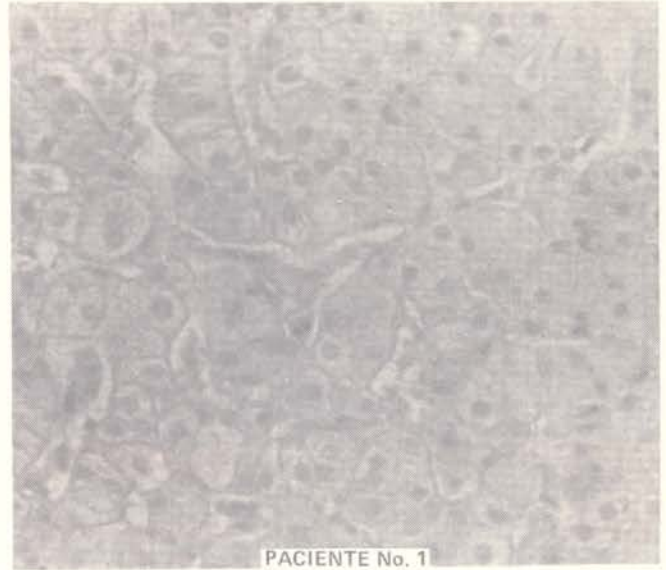
La presencia de vómitos unidos al dolor abdominal muchas veces es indicativo de colelitiasis en el paciente falcémico pero el estudio radiológico efectuado en nuestros pacientes no reveló la presencia de calcificaciones.

La litiasis generalmente se presenta en niños mayores de 10 años de edad y su frecuencia varía de 6 a 36 o/o según las series revisadas⁷, lo que nos inclina a estipular que la ictericia observada en nuestros pacientes no tuvo su origen en calcificaciones biliares.

La determinación de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa verificada en nueve de los 11 pacientes, no reveló déficit enzimático en ninguno de los casos. La asociación entre déficit enzimático y falcemia ha sido postulada por Oski y otros autores, quienes coinciden en considerar la hiperbilirrubinemia del falcémico como consecuencia del déficit enzimático. En nuestro país Coen⁸ ha encontrado la frecuencia del déficit enzimático en los niños falcémicos de un 24 o/o. En los casos que aquí ilustramos no pudo establecerse una asociación entre hiperbilirrubinemia y déficit enzimático, es decir, la hiperbilirrubinemia no se originó como consecuencia de la existencia de déficit de la glucosa 6 fosfato—deshidrogenasa.

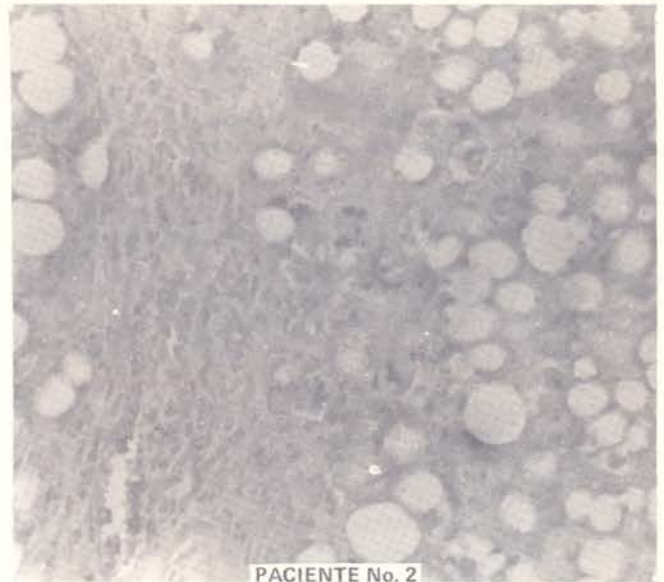
En los 11 casos estudiados la hiperbilirrubinemia observada fue del tipo bifásico, estuvo acompañada de alteración de la función hepática, siendo sugestiva de la existencia de una hepatopatía falcémica, o quizás, una hepatitis viral sobreañadida.

Rosemplate⁵ ha señalado que en la hepatopatía falcémica, tanto la hiperbilirrubinemia como las alteraciones de las pruebas, hepáticas son transitorias, al cuarto día de ha-



PACIENTE No. 1

Paciente C.S., masculino, 14 años, caso No. 46944. En este corte histopatológico, la estructura lobulillar luce preservada, se nota fibrosis periportal moderada, degeneración globulosa del citoplasma del hepatocito y cambios inflamatorios mínimos y focales, no se observan cuerpos eosinófilicos, los hallazgos aparentan ser como remanentes de una hepatitis viral aguda, aunque la estructura lobulillar luce preservada, se nota cierta desorganización en las trabéculas de Renak.



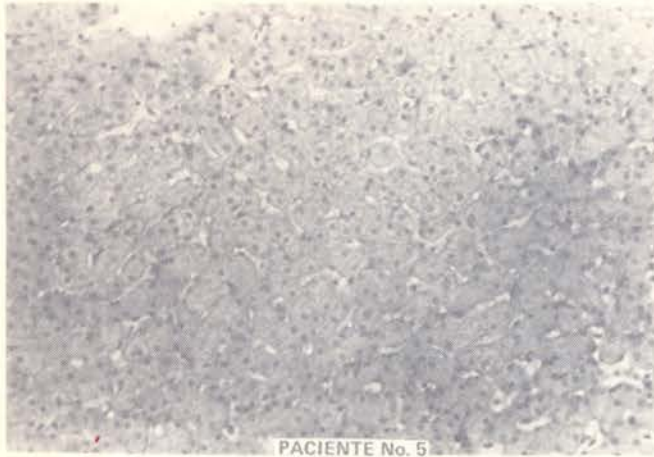
PACIENTE No. 2

Paciente G. H., maculino, 5 años, caso No. 32376. Esta sección de hígado muestra hígado con estructura lobulillar preservada que muestra dilatación moderada de los canales biliares externos, los cambios principales consisten en áreas necróticas extensas al lado de otras zonas relativamente normales, ocasionalmente se notan deformaciones falcémicas dentro de algunos elementos vasculares, con infiltración de células mononucleares. La impresión diagnóstica es: 1— colapso submasivo de hígado y 2 — hallazgos compatibles con falcemia.

CUADRO No. 6

RELACION DE LAS BIOPSIAS HEPATICAS Y
ANTIGENO AUSTRALIANOS DE SUPERFICIE

Nº	ANTIGENOS AUSTRALIANOS	BIOPSIA HEPATICA
1		HEPATITIS VIRAL AGUDA
2	NEGATIVO	COLAPSO SUB-MASIVO DE HIGADO DEBIDO AL FENOMENO FALCEMICO
3	POSITIVO	
4	POSITIVO	
5	NEGATIVO	HEPATITIS VIRAL AGUDA
6		HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE
7	NEGATIVO	NECROSIS FOCAL EN HIGADO DEBIDO AL FENOMENO FALCEMICO
8		NECROSIS FOCAL EN HIGADO DEBIDO AL FENOMENO FALCEMICO
9	NEGATIVO	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE
10	NEGATIVO	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE
11	NEGATIVO	NECROSIS FOCALES FENOMENO FALCEMICO



PACIENTE No. 5

Paciente C. T., femenino, 11 años. Caso No. 64122. El corte histopatológico muestra estructura lobulillar preservada, no se observan cambios sugestivos de falcemia, se nota severa degeneración globulosa del citoplasma de los hepatocitos con pequeños focos de infiltración inflamatoria por células mononucleares. La impresión diagnóstica es: 1— Degeneración globulosa y 2— Hepatitis aguda.

berse instalado la crisis falcémica se registraría una disminución de las pruebas hepáticas del orden del 50 o/o. Esta no fué nuestra experiencia, los valores de las transaminasa obtenidos en nuestros pacientes permanecieron inalterables y a los 30 días de haberse iniciado el cuadro clínico los valores de la bilirrubina eran superiores a los 4.5 mg. o/o en todos los casos, y los pacientes permanecieron ictericos tres meses después de haberse dado de alta.

La prolongación de la bilirrubinemia en el niño falcémico, como consecuencia de una hepatitis viral, ha sido señalada por Barret y Connor⁹, dichos autores han relacionado la existencia de hiperbilirrubinemia extrema (de hasta 100 mg. o/o) en casos de hepatitis viral en el niño falcémico, con valores de transaminasas de hasta mil unidades. En estos casos el retorno a la normalidad sería lento y gradual. La persistencia de una ictericia y las alteraciones prolongadas de las pruebas hepáticas en niños falcémicos, deben orientar las investigaciones hacia la posibilidad de la existencia de una hepatitis viral intercurrente.

Aun cuando una elevación de las transaminasas de hasta 1,000 mg. ha sido enfocada por algunos autores como asociada a la hepatopatía falcémica, dichas cifras retornan rápidamente a la normalidad una vez controlada la crisis falcémica. Este fenómeno es una consecuencia del carácter reversible y transitorio de la lesión hepática originada por eritrocitos falciformes como ha sido descrita por Song⁴.

A partir de este hecho podemos concluir que la alteración de las pruebas hepáticas determinada en el estudio analítico de nuestros pacientes, no aparece como consecuencia del taponamiento de eritrocitos en la microcirculación hepática, sino más bien, como consecuencia de una hepatitis vital intercurrente, como fué posible comprobar mediante las biopsias efectuadas.

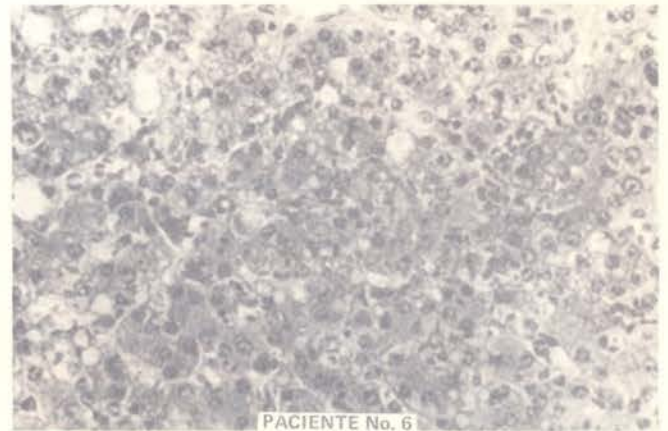
Es importante señalar además el curso favorable que presentaron dos pacientes que habían caído en insuficien-

cia hepática y que mejoraron luego de la administración de corticoesteroides así como la muerte ocurrida en un tercero, con una sintomatología similar pero que no recibió este tipo de terapia.

CONCLUSION

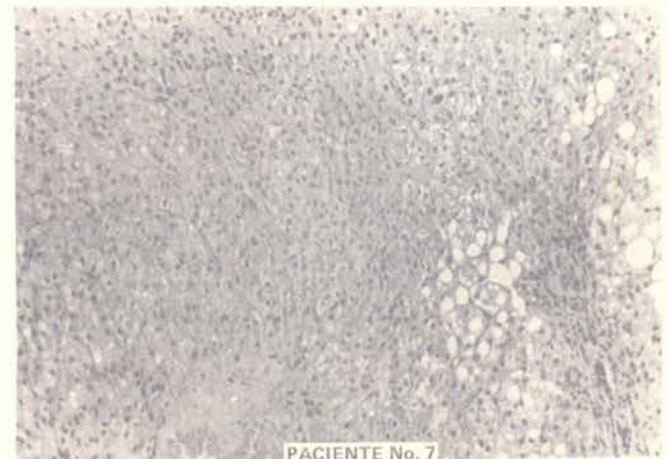
Del análisis de nuestros casos podemos llegar a establecer las siguientes conclusiones.

La hepatitis viral es una complicación frecuente del ni-



PACIENTE No. 6

Paciente O. M., masculino, 12 años, caso No. 19237. Este fragmento hepático luce con distorsión de la estructura lobulillar, con marcada fibrosis periportal asociada a necrosis de tipo P—Nill, la zona esclerótica está infiltrada por células mononucleares redondas, se nota conglutinación moderada de hematíes dentro de los capilares sinusoides, no pudiendo observarse en la placa deformaciones de los eritrocitos. La impresión diagnóstica es: 1— Hepatitis crónica agresiva en vía de transformación cirrótica y 2— Hallazgos histopatológicos compactibles con anemia falciforme.



PACIENTE No. 7

Paciente G. H., Masculino, 8 años. Caso No. 7961. En esta sección de hígado la estructura lobulillar está preservada notándose metamorfosis grasa severa, se observan áreas de fibrosis con infiltración inflamatoria de células redondas y conglutinación de los hematíes en los capilares sinusoides aparentemente reciente. No se observa formación de hemo-siderina.

ño falcémico en nuestro medio. Esto explica la presencia de ictericia prolongada en estos niños. En efecto de los 11 pacientes estudiados se pudo establecer el diagnóstico de una hepatitis en nueve, que fué aguda en cuatro pacientes, dos comprobado mediante la cortes histopatológico, y dos por la comprobación del antígeno australiano de superficie en sangre.

En cinco pacientes más el diagnóstico histopatológico fué el de hepatitis crónica persistente que también corresponde en estos casos a hepatitis virales.

En 81 o/o de nuestros pacientes se pudo sustentar el diagnóstico de hepatitis viral. Solamente en dos de los casos las lesiones correspondieron a las descritas en los pacientes falcémicos observándose atrapamiento de células falciforme en la microcirculación hepática e isquemia del tejido y áreas de necrosis secundaria. En todos nuestros casos la ictericia fué bifásica y fué prolongada, hubo además alteración de las funciones hepáticas, que se mantuvieron elevadas por un tiempo importante luego de la crisis. La ausencia de reticulocitosis marcada sin anemia en un niño falcémico que presenta ictericia prolongada debe orientar hacia el diagnóstico de hepatitis viral.

La presencia de dolor abdominal, vómitos y anorexia son por lo demás sugestivo de esta infección, fué además interesante el curso favorable y el descenso en los valores de bilirrubina en dos pacientes que mostraron hiperbilirrubinemia excesiva, en los cuales se usó corticoesteroides, debiendo considerarse este tipo de terapia cuando la ictericia tienda a hacerse progresiva.

AGRADECIMIENTO:

Damos las gracias al Dr. Mario E. Ravelo Marchena por su colaboración en los estudios histopatológicos realizados en nuestros pacientes y que presentamos a continuación.

RESUMEN

Se estudiaron once niños falcémicos que habían desarrollado hiperbilirrubinemia superior a los 5 mg. En nueve

de ellos se realizó una biopsia hepática percutánea, ésta mostró cambios consistentes con el diagnóstico de hepatitis viral, la cual fue aguda en dos de ellos y en cinco fue crónica persistente. Solamente en los dos casos restantes los cambios en el hígado fueron debidos al fenómeno falcémico.

Estos niños mostraron alteraciones de la función hepática e ictericia que se prolongó por tres meses luego de haberse instalado la crisis falcémica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Herrick JB: Peculiar elongated and sickleshaped red blood corpuscles in a case of severe anemia, Arch. Intern. Med. 6:517-521, 1910.
- 2.— Green TW, Conley CL, Berthrong M: The Liver in sickle cell anemia, Bull Hopkins Hosp. 92:99, 1953
- 3.— Bogoch A, Caselman WHB, Margolies MP, et al: Liver disease in sickle cell anemia: A correlaton of clinical, biochemical, histologic and histochemical observations. Amer. J. Med. 19:583-609, 1955.
- 4.— Song, Y. S., Hepatic Lesions in Sickle Cell anemia, Am J. Pathol 33-331, 1957.
- 5.— Rosenblate H. J., Eisenstein R., The Liver in Sickle Cell anemia Arch, Pathol, 90-235, 1970.
- 6.— Smits, H. L., Oski, F. A. and Brody, J. I., The hemolytic crisis of sickle cell diseases: The role of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, The Journal of Pediatrics, 1969.
- 7.— Barret-Connor, E., Cholelithiasis in Sickle Cell anemia, Am j. Med., 45-889, 1968.
- 8.— Coen, J. Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa en niños Falcémicos, presentado en la XII Convención Dominicana de Pediatría 1972.
- 9.— Barret-Connor E.: Sickle Cell disease and viral hepatitis, Ann Intern Med 69:517, 1968.