

## ORIGINALES

### EL MECANISMO DE LAS CIRROSIS HEPATICAS EXPERIMENTALES DIETETICAS

(*Estudio anatomopatológico.*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, M. MORALES PLEGUEZUELO,  
R. PICATOSTE Y F. VIVANCO

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid, Director:  
Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Los intentos de provocar experimentalmente cirrosis hepáticas han sido numerosísimos; entre éstos han predominado las infecciones experimentales, auxiliadas por el estasis en el árbol biliar y, sobre todo, la administración de tóxicos muy diferentes. Ambos grupos de investigaciones han tratado de sostener el origen infeccioso o tóxico de las cirrosis, y dilucidar si en esencia se trata de un proceso primario degenerativo de la célula hepática, o si es una acción angiomesenquimal lo primitivo, o bien si se trata de acciones simultáneas sobre el mesenquima y el parenquima del órgano. Pero la clínica humana dió numerosas veces motivos para pensar en la posible importancia del factor dietético, acción tóxica de determinados alimentos o sus productos de transformación bacteriana en el intestino, la alimentación mal equilibrada o cualitativamente mala, etc. Por esto han despertado gran interés los estudios de producción de cirrosis en los animales con determinadas dietas, y no solamente porque podrían aclarar el origen de aquellas que espontáneamente se presentan en el hombre, sino también porque podrían abrir nuevos horizontes en el tratamiento y en la prevención de la enfermedad.

En 1939, GYÖRGY y GOLDBLATT<sup>1</sup> observaron alteraciones hepáticas en algunas de las ratas sometidas a una dieta de 18 por 100 de caseína, 68 por 100 de sacarosa y 8 por 100 de grasa, complementada con sales minerales y vitaminas A, D, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>6</sub>; éstas consistían en infiltración grasa a la que se añadían necrosis focales o difusas y en 4 animales entre 300 una verdadera cirrosis, que los autores atribuyeron a la carencia en algún elemento indispensable del complejo B<sub>2</sub>.

Poco después, CHAIKOFF y CONNOR<sup>2</sup> observaron en perros con dietas muy grasas el desarrollo, tras un tiempo de cinco-doce meses, de lesiones hepáticas de infiltración grasa con una reacción fibrosa difusa que englobaba conjuntos de células hepáticas, así como neoformación en los conductillos, es decir, los caracteres de una cirrosis.

En 1941 se publicaron varios trabajos confirmatorios en condiciones diversas. EARLE y VÍCTOR<sup>3</sup> utilizaron ratas sometidas a dietas abundantes en cistina, al 5 y al 10 por 100; en la dieta del 10 por 100, si los animales sobreviven más allá de dos semanas, ven desarrollarse lesiones necróticas con reacción fibrosa y fenómenos de regeneración. Es cierto que estas dietas son a la vez pobres en proteínas y ricas en grasa, pero en un trabajo ulterior los autores<sup>4</sup> advierten que no se evitan las lesiones con colina ni con levadura, por lo cual las consideran distintas de otras cirrosis dietéticas, no teniendo nada que ver en éstas la adiposis, sino originándose por un proceso de necrosis periportal con ulterior reacción fibrosa.

Al mismo tiempo WEBSTER<sup>5</sup>, en una breve referencia, comunicó haber visto en las ratas con una dieta de 8 por 100 de caseína, 47 por 100 de almidón de arroz, 38 por 100 de grasa y adición de 2 por 100 de aceite de hígado de bacalao, 5 por 100 de sales y 0,5 por 100 de levadura, la aparición de una cirrosis porta ocasionalmente con necrosis, la cual se acentúa por el suministro de colestestina o de cistina, y se puede evitar si se da hasta 1 gr. diario de levadura, o se aumenta la caseína hasta un 18 por 100, o bien con betaína; es interesante anotar que el autor señala la aparición en algunos animales de tumores, no solamente hepáticos, sino también extrahepáticos, hecho que posteriormente ha sido estudiado con detalle por COPELAND y SALMON<sup>6</sup>.

Del mismo año es la publicación de LILLIE DAFT y SEBRELL<sup>7</sup>, de gran importancia a este respecto, los cuales obtienen cirrosis en ratas con dietas de un contenido en proteínas (caseína) del 4 por 100, en siete-doce semanas, las cuales se evitan si la caseína está en un 30 por 100 en la dieta, o suministrando 20 mgr. diarios de colina ó 0,7 por 100 de metionina. Poco después GYÖRGY y GOLDBLATT<sup>8</sup> han estudiado a fondo el problema de las cirrosis dietéticas empleando una dieta con la cual producen hasta un 75 por 100 de cirrosis, cuya frecuencia descende a 5 por 100 cuando se añade levadura, y solamente al 40 por 100 cuando se suministra colina; la metionina, en cambio, no la impediría. Las lesiones obtenidas son en gran parte de infiltración adiposa, y de necrosis con o sin hemorragia, así como en los casos con cirrosis de una proliferación conjuntiva que arranca de los espacios porta y se extiende invadiendo el parénquima, en el cual dibuja nódulos de diferente tamaño; asimismo hallan unos gránulos que se tiñen por el Sudán y no son solubles en los

solventes de la grasa, sin duda correspondientes a los que LILLIE, ASHBURN, SEBRELL, DAFT y LOWRY<sup>9</sup> descubrieron en estos casos y han llamado ceroides.

También en los perros jóvenes FOUTS<sup>10</sup>, con una dieta conteniendo 15 por 100 de caseína, 28 por 100 de aceite de algodón y 51 por 100 de sacarosa, así como minerales y las principales vitaminas producen una cirrosis grasa del hígado, que no se evita con colina, p-aminobenzoico ni inositol.

Un problema de trascendental importancia en estas cirrosis es el mecanismo de su producción; el aumento del depósito graso se explica en virtud de los conceptos establecidos a partir de los trabajos de BEST y colaboradores (véase<sup>11</sup>) sobre los factores lipotrópicos y alipotrópicos de las dietas; estas dietas tienen de común uno o varios de estos factores: pobres en proteínas, ricas en grasas, carentes en colina y metionina y en algunos casos exceso de colesterolina. El depósito de grasa obtenido tanto en nuestros estudios como en los de otros autores (véase<sup>11</sup>), se caracteriza por aumento de esteres de colesterolina y grasas neutras principalmente, y la disminución de los fosfolípidos, esencialmente de los fosfolípidos que contienen colina (estudios de ARTOM y FISHMAN<sup>12</sup>, STETTEN y GRAIL<sup>13</sup>, etcétera), y todo hace pensar que se debe a la interrupción del ciclo o "turnover" de los fosfolípidos (CHAIKOFF y colaboradores<sup>14</sup>), en cuya virtud el depósito graso no es movilizable. Ahora bien, si las dietas cirróticas son simultáneamente alipotrópicas, ¿es justamente la adiposis la que produce la cirrosis? Acerca de este aspecto nodal del problema no existe unanimidad ni claridad absoluta, y ha sido justamente el objeto de los estudios realizados en estos años en nuestro Instituto, una parte de los cuales ha sido ya comunicado<sup>15-17</sup>; en el presente trabajo queremos exponer el resultado de los exámenes histológicos realizados sobre estos animales, tratando al final de sugerir una síntesis patogénica.

\* \* \*

Las condiciones de estas experiencias han sido ya relatadas en las comunicaciones anteriores, por lo cual no repetimos sus detalles; las piezas (hígado, riñones y bazo) fueron tomadas inmediatamente y pasadas a los líquidos de fijación (la mayor parte al formol al 20 por 100), cortadas en general por congelación y teñidas por la hematoxilina-eosina, el v. Giesson, el Sudán negro y el Sudán III, la doble impregnación, métodos de ceroides (verde de metilo, Ziehl).

A continuación analizamos los resultados del examen en hígados de ratas con diferentes dietas.

#### 1.—Animales de la dieta 53 y sus variantes.

Recordamos que esta dieta 53 se componía de 5 por 100 de caseína, 69 por 100 de sacarosa, 20 por 100 de tocino de cerdo, 2 por 100 de acei-

te de hígado de bacalao y 4 por 100 de mezcla salina.

Los primeros estudios con esta dieta fueron ya publicados<sup>15</sup>, siendo en resumen una adiposis de variable grado de intensidad, según el tiempo que el animal llevaba en la dieta, llegándose a depósitos muy intensos en forma de glóbulos grasos muy voluminosos intracelulares, que infiltran difusamente toda la estructura; en rara ocasión aparecen algunas hemorragias; solamente en dos animales de esta serie se obtuvo una reacción conjuntiva marcada, de arranque por lo general portal, perteneciendo ambos a la variante *b* de la dieta, en la cual se daba un complemento de una mezcla vitamínica de 200 gammas de tiamina, 250 gammas de riboflavina, 200 gammas de piridoxina, 5 mgr. de nicotinamida, 1 mgr. de pantotenato cálcico y 10 mgr. de cloruro de colina. La adiposis era mucho menos intensa, y no se vió ninguna cirrosis en el grupo *c*, que recibía 1 gr. diario de levadura no autoclavada. La conclusión era que la adiposis era menor en los animales que recibían levadura, y también en los que tenían colina, y la cirrosis no se presentaba en los con levadura, ni en los que no recibían vitaminas del grupo B<sub>2</sub>, teniendo su mayor frecuencia en los que recibían las vitaminas sintéticas, a pesar de tener colina, probablemente esto por ser una dosis demasiado baja.

Posteriormente, con la misma dieta 53 se han hecho estudios en dos series, una con la dieta 53 sin adiciones, y otra a la que se añadía un extracto hepático. Las lesiones histológicas en conjunto fueron las que se indican en el cuadro I.

El estudio histológico detenido del hígado de cada uno de estos animales, salvo en los casos en que se señala una absoluta normalidad, nada permitía distinguirlos de un hígado de rata con dieta corriente normal. Solamente en los casos marcados aparece alguna alteración, pero siempre muy leve. Como ejemplo para el análisis de este pequeño grado de alteración, ponemos a continuación los datos de dos ratas:

Rata 1.915.—Muerta espontáneamente a los cincuenta y un días de la dieta 53. La estructura del hígado está muy bien conservada, las células hepáticas son totalmente normales en las porciones periféricas de los lobulillos; solamente hay un discreto aumento de células claras y de elementos binucleados, revelando una mayor actividad de regeneración (más abundancia de elementos jóvenes). En las porciones centrales hay una evidente adiposis no muy intensa, pero segura, en forma de finas gotas intraprotoplásmicas (fig. 1). Algún islote de células de endotelio vascular.

Rata 1.948.—Muerte espontánea a los cincuenta días de la dieta 53 con adición del extracto hepático. El hígado está algo más afecto que en el caso anterior; se añade una reacción conectiva iniciada en los espacios porta con un aumento de células redondas que infiltran los espacios intercordales en los lobulillos (fig. 2).

La conclusión principal que se obtiene de este grupo de experiencias es que el primer resultado de estas dietas es una discreta adiposis que solamente se empieza a observar en algún caso



CUADRO I.—Dieta 53, con y sin adición de hígado.

Rata número	Días dieta	Muerte	Grasa	Infiltr. cel. portal	Conectivo	Necrosis	Observaciones
<i>Dieta 53</i>							
1.919	50	Sacrificada	no	no	no	no	Asp. atrófico.
1.917	50	—	no	no	no	no	
1.918	50	—	no	no	no	no	
1.923	50	—	+	+	no	no	
1.920	50	Espontán.	no	no	no	no	Asp. pálido.
1.915	51	—	+ +	no	no	no	Cels. claras perifér.
1.916	52	Sacrificada	+	+	no	no	
1.914	53	—	+	no	no	no	Asp. congestivo.
<i>Dieta 53, adicionada de extracto hepático.</i>							
1.944	49	Espontán.	no	no	no	no	
1.945	49	—	no	no	no	no	
1.946	49	—	no	no	no	no	
1.948	50	—	no	+	+	no	
1.951	50	Sacrificada	no	no	no	no	
1.950	63	Espontán.	no	no	no	no	

a los cincuenta días, y tiene entonces una disposición central, iniciándose solamente en una discreta infiltración. Los fenómenos necróticos y de cirrosis solamente se ven pasados los ciento cuarenta días.

## 2.—Animales de las dietas 58 y sus variantes.

La dieta 58 difiere muy poco de la anterior, por lo cual se pueden estos resultados unificar

con la serie anterior; la modificación está en dar algo más de caseína (8 por 100) para aumentar el tiempo de supervivencia; las diferencias entre las series *a*, *b* y *c* están en el anterior trabajo<sup>11</sup>; lo principal es que la *a* recibe levadura sin calentar, la *b*, ídem autoclavada, adicionada de B<sub>1</sub> y la *c*, en lugar de levadura, una mezcla de vitaminas del grupo B.

En el cuadro II exponemos sinópticamente los resultados obtenidos en el examen histológico de estas series.

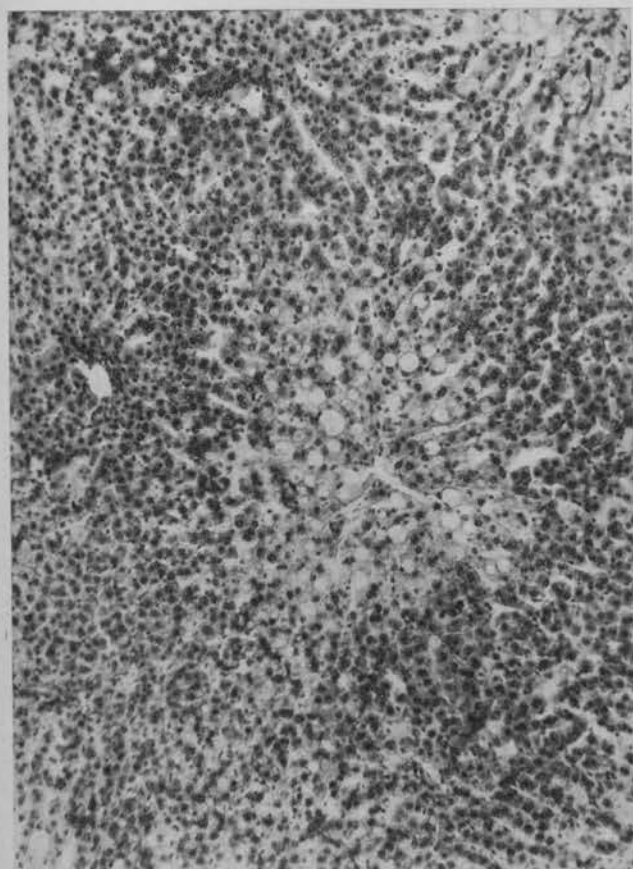


Fig. 1.

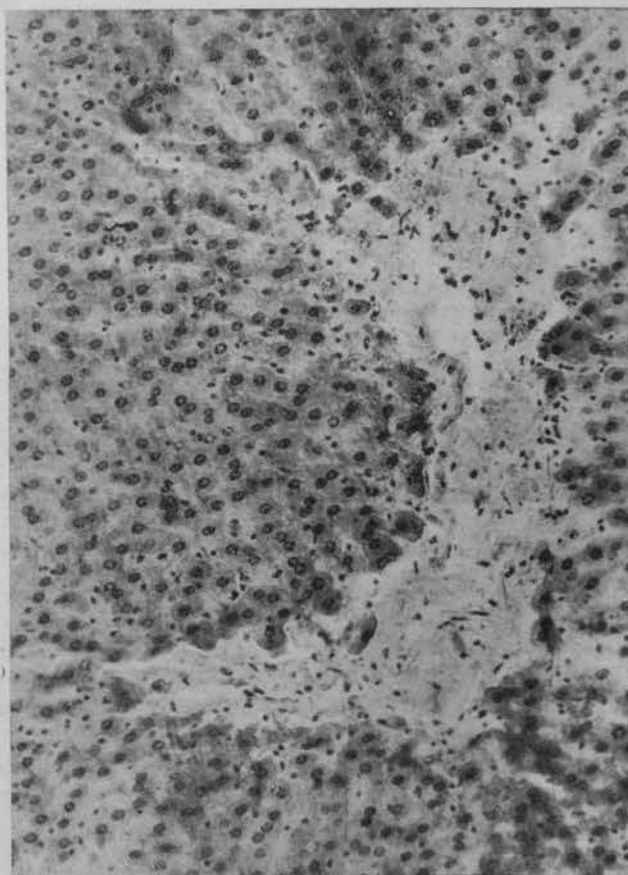


Fig. 2.

CUADRO II.—Dieta 58 y sus variantes.

Rata número	Días dieta	Muerte	Grasa	Infiltr. cel. portal	Conectivo	Necrosis	Observaciones
<i>Dieta 58 a.</i>							
1.766	53	Sacrificada	—	no	—	no	
1.767	119	Espontán.	Intensa	no	—	no	Portas atróficos.
1.768	119	Sacrificada	no	no	—	no	
1.769	119	Espontán.	Media	no	—	no	
1.774	187	Espontán.	no	no	—	Alg. foco	Regeneración inicial.
1.759	280	—	Intensa	no	—	no	
1.770	276	Sacrificada	Inicial	no	—	no	Adip. pseudoxantom.
1.780	308	—	Intensa	no	—	Alg. foco	
1.761	305	—	Intensa	no	—	no	
1.762	305	—	Intensa	no	—	no	Regeneración inicial.
1.764	315	—	Intensa	no	—	no	
1.765	311	Espontán.	Media	no	—	no	
1.772	307	Sacrificada	Intensa	no	—	no	
1.779	306	—	Intensa	no	—	no	
<i>Dieta 58 b.</i>							
1.787	57	Sacrificada	no	no	—	no	
1.788	58	—	no	no	—	no	
1.795	63	—	no	no	—	no	
1.786	99	Espontán.	Media	no	—	no	
1.798	101	Sacrificada	no	no	—	no	
1.797	117	Espontán.	Media	no	—	no	
1.799	117	Sacrificada	Intensa	no	—	no	
1.790	119	Espontán.	Intensa	no	—	no	
1.804	122	—	Intensa	no	—	no	
1.785	311	Sacrificada	Inicial	no	—	Intensa	
1.791	278	Espontán.	no	no	—	Intensa	
1.800	318	Sacrificada	Intensa	no	—	no	
<i>Dieta 58 c.</i>							
1.814	207	Espontán.	Intensa	no	—	no	
1.807	127	Sacrificada	Intensa	no	—	no	
1.829	127	—	no	no	Escaso	no	
1.811	129	—	Intensa	Ligero	—	no	
1.824	129	—	Inicial	no	—	no	
1.822	131	Espontán.	Inicial	no	—	no	
1.819	175	—	no	Ligero	Escaso	no	
1.816	173	—	no	no	—	no	
1.815	177	Sacrificada	Inicial	no	—	no	
1.820	192	—	no	no	—	no	
1.813	199	—	Inicial	Ligero	Escaso	no	
1.812	203	—	Media	no	—	no	
1.825	235	Espontán.	no	no	—	Alg. foco	

Un estudio de los datos que aparecen en este cuadro demuestra que la infiltración grasa empieza a hacerse alrededor de los cien días de dieta, y a partir de entonces aumenta de intensidad, encontrándose depósitos de una extraordinaria cuantía, de acuerdo con lo que la determinación química directa de la grasa arroja también; no hay una diferencia marcada en la intensidad del depósito en cada una de las variantes de la dieta; a partir de un cierto tiempo la intensidad de la adiposis disminuye, pero, sobre todo, aparece un fenómeno nuevo, la necrosis. Para el estudio en detalle de los aspectos que ofrecen estos procesos examinamos a continuación individualmente alguno de los animales estudiados, a vía de ejemplo.

Rata 1.766 (a los cincuenta y tres días de la dieta 58 a).—Escaso depósito adiposo de tipo central, con normalidad de la estructura.

Rata 1.788 (a los cincuenta y ocho días de la dieta 58 b).—Hígado absolutamente normal, con leve adiposis iniciada en distribución central.

Rata 1.807 (a los ciento veintisiete días de la dieta 58 c).—El aspecto que ofrece el hígado de este animal se reproduce en la figura 3; existe una adiposis muy acentuada, constituida por grandes glóbulos intracelulares que hinchaban las células, principalmente en las porciones central e intermedia de los lobulillos, siendo difíciles de ver los núcleos de las células hepáticas empujados y muchas veces ocultos por la grasa. Cerca de los espacios porta, los capilares se ven muy dilatados, y como los cordones de células de la periferia del lobulillo están conservados, pero la dilatación capilar los disocia, se producen esos aspectos típicos radiados en pincel periportal que se advierten en las figuras 4 y 5.

Rata 1.814 (a los doscientos siete días de la dieta 58 c).—La adiposis es generalizada e intensa, en forma de gruesas gotas, las células aparecen clarificadas y los espacios porta en algunos puntos son apenas percepti-



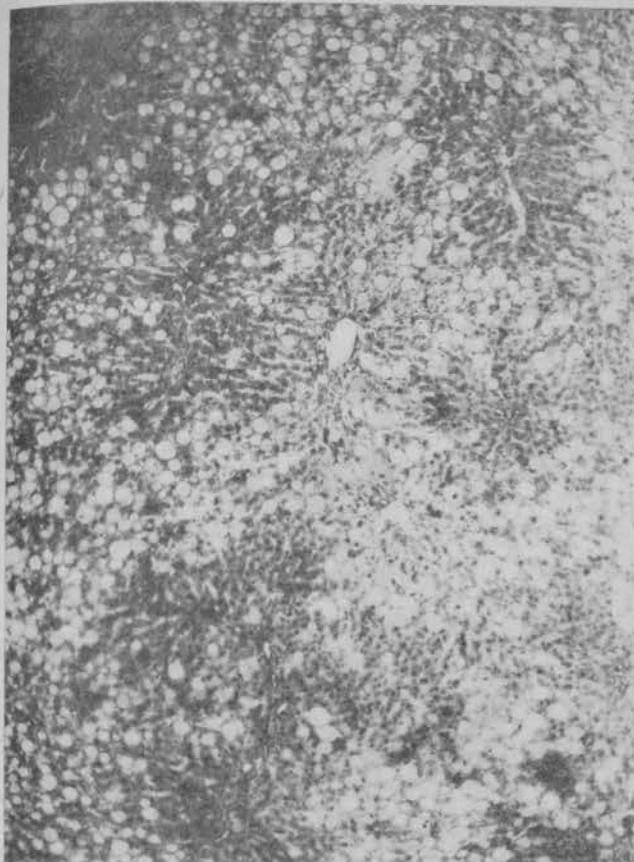


Fig. 3.

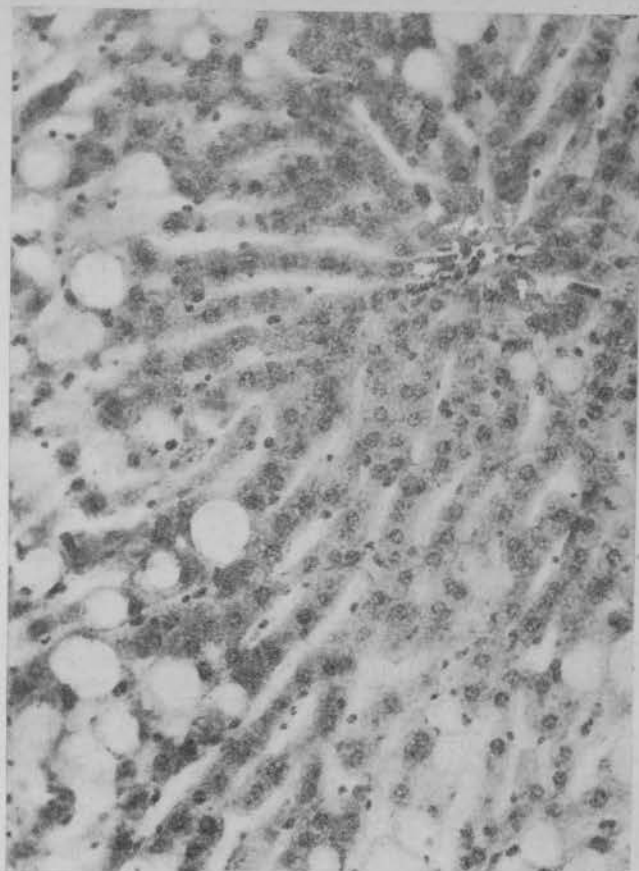


Fig. 5.

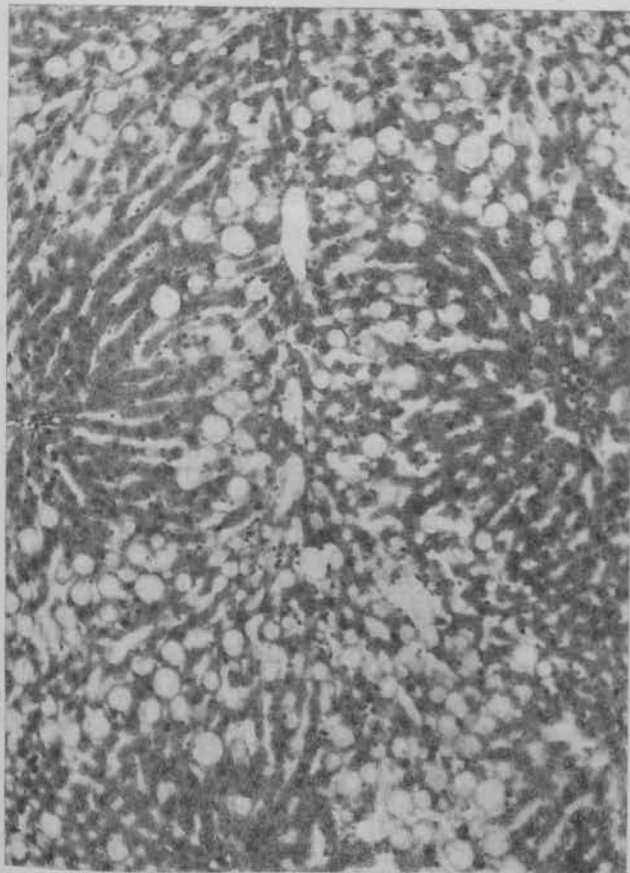


Fig. 4.

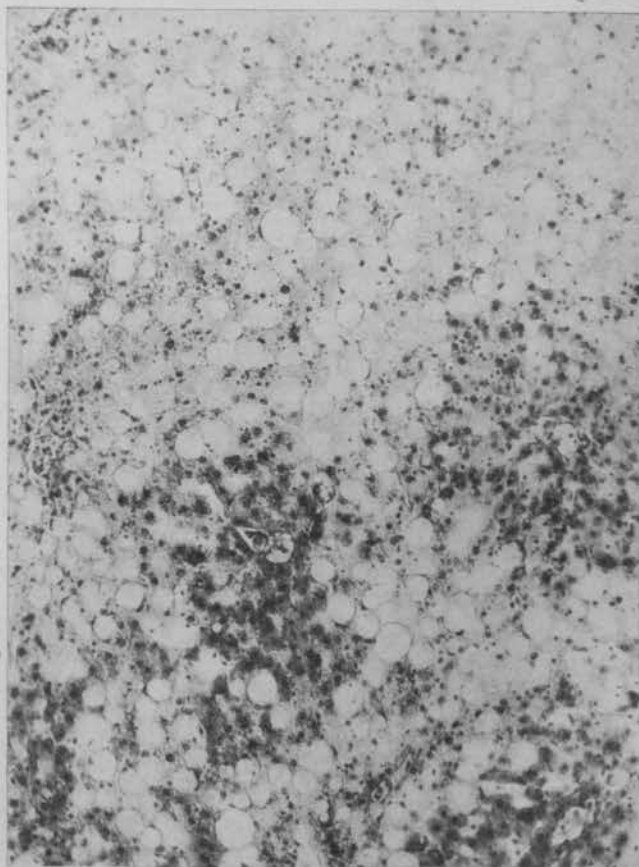


Fig. 6.

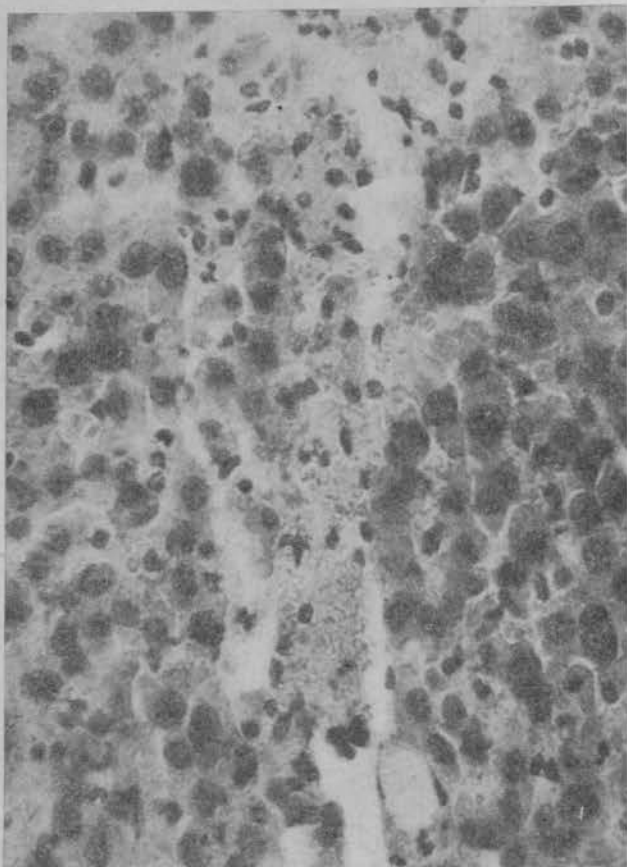


Fig. 7.

bles, porque el empuje hacia ellos del parénquima, aumentado por la grasa, a tensión, tiende a borrarlos (figura 6).

Rata 1.825 (a los doscientos treinta y cinco días de la dieta 58 c).—El aspecto del campo es muy peculiar; adiposis apenas si hay, tanto en el estudio químico (peso del hígado, 5,57 gr.; lípidos totales, 7,0; fosfolípidos, 1,239; grasa neutra y ácidos grasos, 5,259; colesteroína total, 0,502; ídem éster, 0,160; libre, 0,342) como en el estudio histológico. En cambio, se ven unas zonas de coloración distinta del resto, que parecen arrancar de los espacios porta y perseguirse por los interlobulillos dibujando así imágenes estelares que se anastomosan en red poligonal, en cuyas mallas están los lobulillos; el estudio próximo de estas franjas demuestra que las células que las integraron están degeneradas (figura 7) y los capilares distendidos con alguna hemorragia.

Rata 1.791 (a los doscientos setenta y ocho días de la dieta 58 b).—Como se puede advertir en la figura 8, aquí se trata de un paso adelante en el mismo proceso de la anterior; no existe adiposis, y, en cambio, la necrosis está acentuada, adopta un aspecto estelar similar al que se veía en menor grado en el caso anterior; en esas zonas necróticas no se ven células, sino una sustancia amorfa, en la cual destacan algunos gránulos de ceroides (véase fig. 9), esta sustancia de que antes hemos hablado, descubierta por LILLIE y colaboradores, y GYÖRGY y GOLDBLATT, no soluble en los solventes de la grasa y tingible con el Sudán, la fuchsina ácida o el verde de metilo, que probablemente deriva de la destrucción celular. Se advierte alguna reacción regenerativa, aunque en este caso no hay apenas formaciones de pseudotubuli, pero demostrable por la presencia de células claras jóvenes bastantes binucleadas, algunas más pequeñas que los hepatocitos normales. Asimismo se advierte una activación de las células de KUPFER; se sorprenden muy bien estas imágenes en los

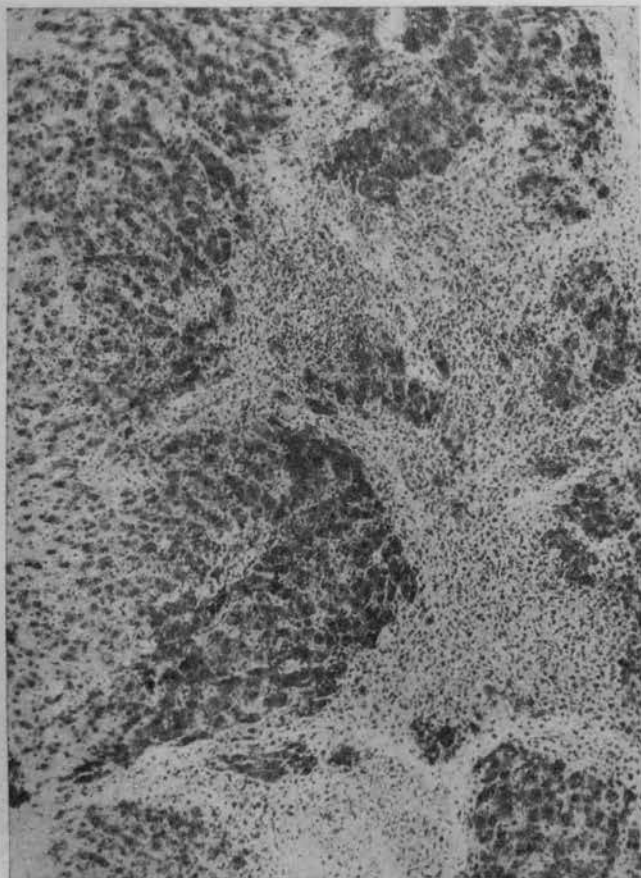


Fig. 8.



Fig. 9.



espacios porta cuando se sigue una ramita interacinar cortada horizontalmente y, sobre todo, en los sinusoides (fig. 10), entre los cordones celulares. También en los espacios porta se ven infiltraciones de células redondas de aspecto linfoide. Las tinciones con doble impregnación muestran ya un aumento claro de la reticulina. Se suman, por tanto, la necrosis hepatocelular y la activación mesenquimal (proliferación de células de KUPFER y aumento de reticulina).

### 3.—Animales con la dieta 60 y variantes.

Esta dieta no difiere mucho de la anterior, como se detalló en el anterior trabajo <sup>11</sup>; la caseína está al 6 por 100 en la dieta y el suministro de hidrocarbonados es en parte sacarosa y parte almidón. La variante *a* recibe la mezcla de vitaminas sintéticas, la *b* además colestestina y la *c* colestestina y colina.

En esta serie experimental, como demostró el análisis de los hígados, se obtuvieron hígados grasos de mucha mayor intensidad que en las anteriores, muy principalmente en las variantes *b* y *c*, que recibieron colestestina. La adiposis no solamente es más intensa, sino también más precoz; así ya a los diecinueve días, por ejemplo, en la rata 1.998, hay una adiposis muy marcada, pero más que en forma de bolas en forma de células xantomatosas, como lo muestra la figura 11, si bien más adelante la adiposis xantomatosa se asocia al depósito de grasa, como se puede advertir, como ejemplo, en la figura 12, que corresponde a la rata 2.008, a los cuarenta y

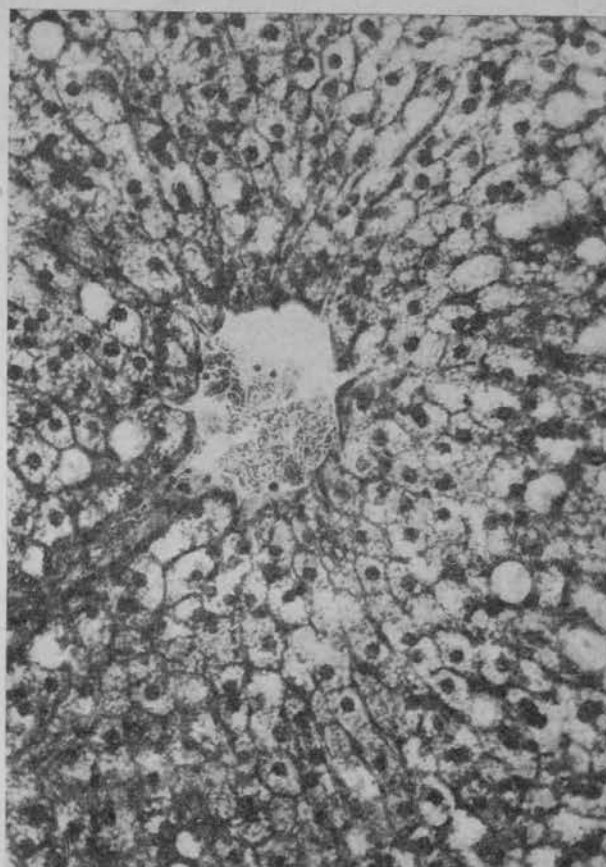


Fig. 11.

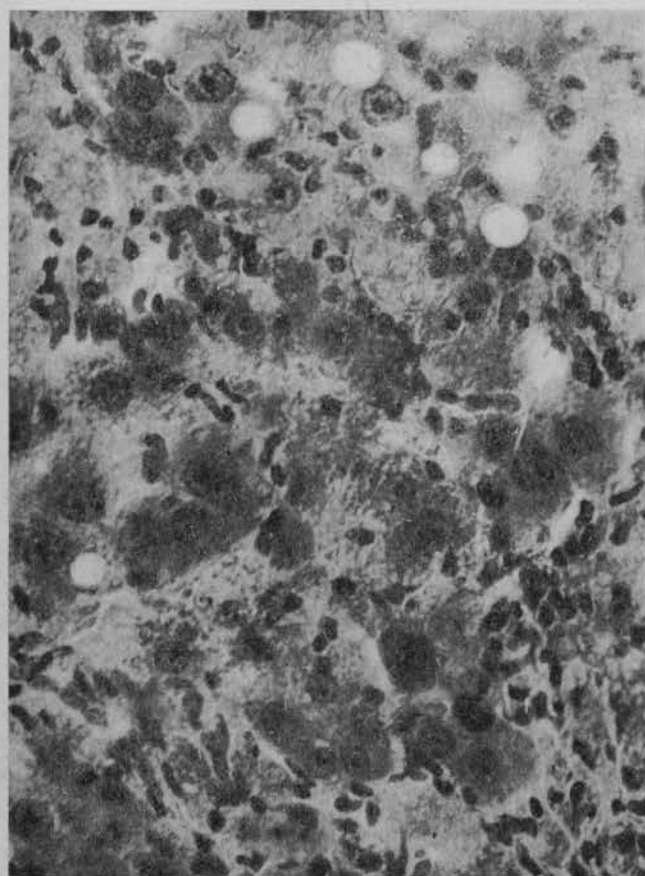


Fig. 10.

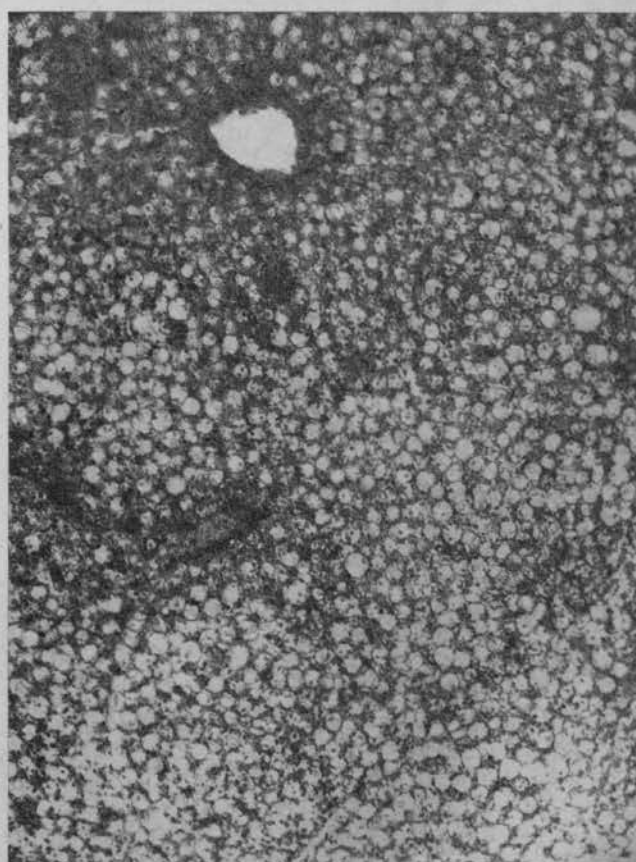


Fig. 12.

tres días, donde la adiposis es tan intensa, que no se ven células hepáticas, sino en las porciones más periféricas, donde aparecen atroficas seguramente por compresión, ya que en general los mismos espacios porta aparecen estrechados; no se ve reacción conjuntiva.

Al pasar más tiempo se ven, como en las series anteriores, las dilataciones marcadas de los capilares, en forma radiada, la gran infiltración predominantemente xantomatosa, y no quedan células hepáticas, sino ribeteando los vasos; en el interior y centro del lobulillo, la grasa no deja ver nada o se ve una necrosis intensa difusa, quedando una masa amorfa eosinófila; se empiezan a advertir en algunos puntos dilataciones de los senos muy intensas, constituyendo verdaderos lagos sanguíneos similares a los que arroja el estudio de los hígados de estasis, y constituyendo en ocasiones formaciones amplias similares a las que COPELAND y SALMON<sup>6</sup> llaman formaciones quísticas, en cuyo seno se descubren hemorragias (fig. 13).

Un estudio detenido del proceso un poco más avanzado se puede hacer, por ejemplo, en el hígado de la rata 2.055, a los setenta días de la dieta 60 c, en la cual a pequeño aumento (fig. 14), se ve un fondo uniforme eosinófilo, de necrosis total, por consiguiente, con zonas violadas ribeteando los vasos y distribuyéndose en los espacios porta e interlobulares, por lo cual el conjunto ofrece el fondo surcado de guirnaldas. El estudio de estas zonas violadas a mayor aumento,

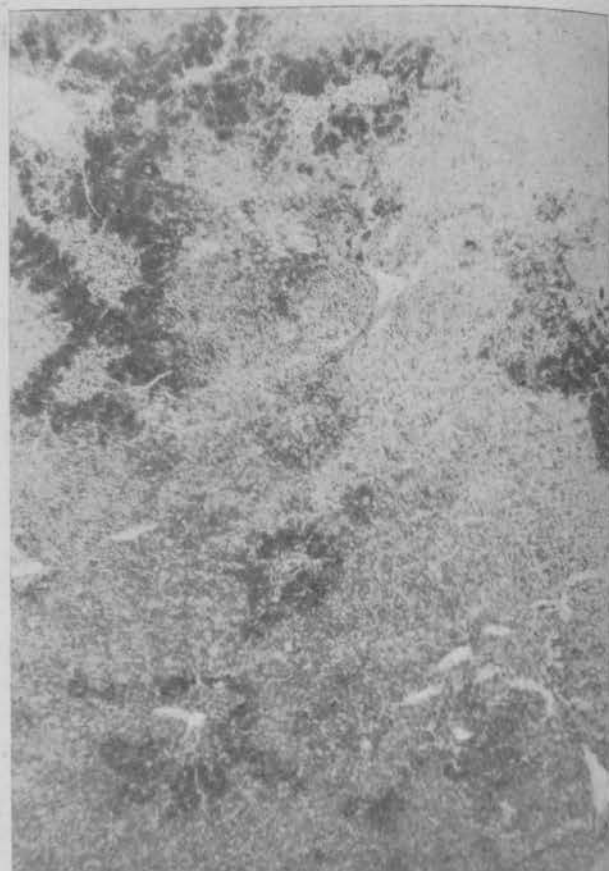


Fig. 14.

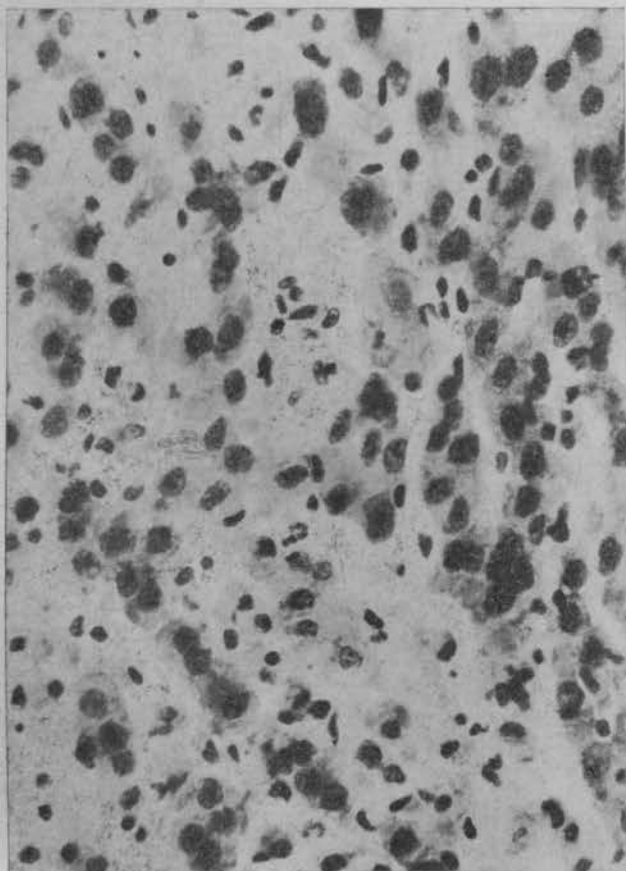


Fig. 13.

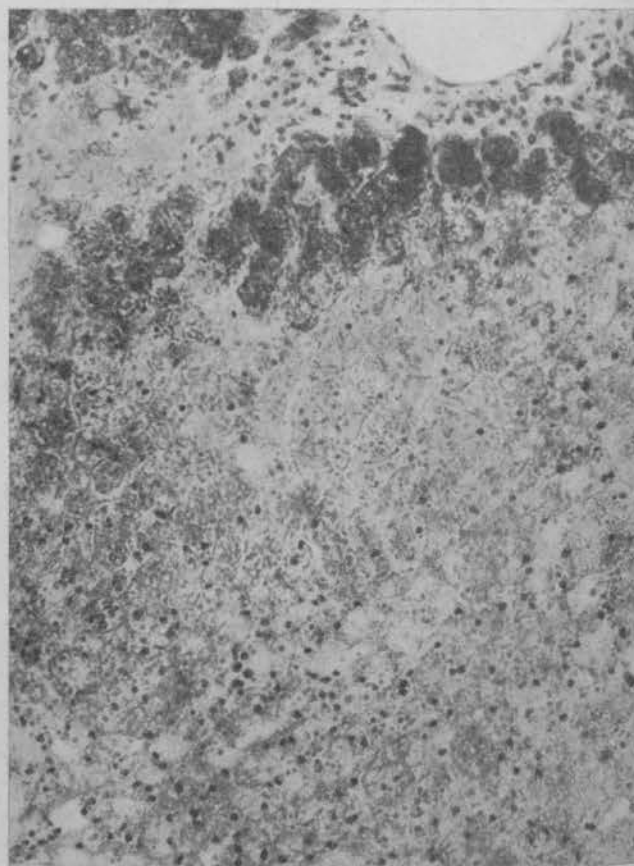


Fig. 15





Fig. 16.

como se ve en la figura 15, a nivel de un espacio porta, demuestra que inmediatamente por fuera del vaso hay una primera zona de infiltración donde se ven elementos linfoides y plasmocitoides y una reacción conjuntiva neoformada, por fuera de la cual hay una segunda en la que se disciernen elementos muy alterados, restos de células hepáticas (Schollen, o escamas, en el sentido de SIEGMUND<sup>16</sup>); a continuación, por fuera de ésta, hay una tercera capa, en la que solamente se divisan capilares dilatados con acen- tuada hemorragia; por fuera de estas tres capas se transita ya a las células xantomatosas o adiposas y al magma residual de lo que fué estructura hepática, en el cual se ven además infiltraciones de células linfoides, y un aumento de nú- cleos, que por su trayectoria y caracteres pare- cen de células mesenquimales proliferadas.

Más adelante tenemos los animales de la se- rie 63, que no difiere esencialmente de la 60, pero que se instituyó para estudiar separada- mente machos y hembras partidos en dos gru- pos, uno con y otro sin ácido nicotínico, para juzgar de la influencia del ácido nicotínico y del sexo. En estos animales, en los que la supervi- vencia fué mayor, nos cupo estudiar el proceso en su ulterior desarrollo.

Así, verbigracia, en la rata 2.144, a los ciento cinco días, se ve ya muy escasa adiposis, y casi todo el parénquima está necrótico, resaltando is- lotes de células hepáticas que por sus caracteres de menor tamaño, más claro protoplasma, dis-

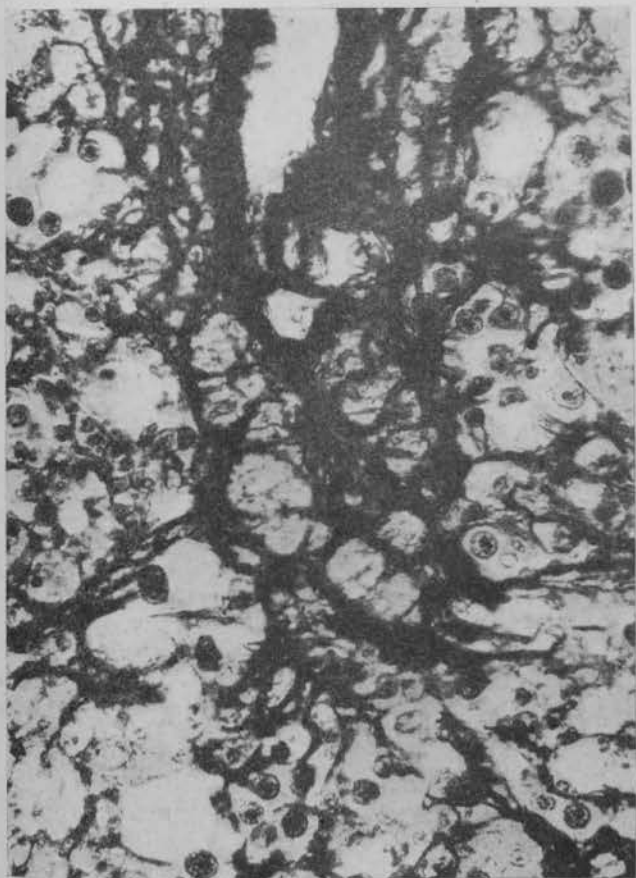


Fig. 17.

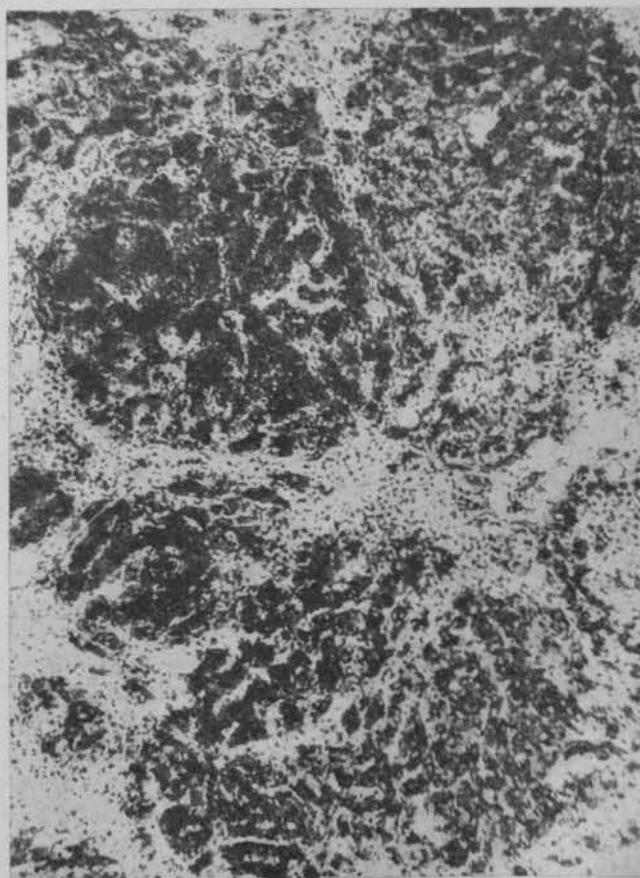


Fig. 18.

posición en conjuntos, etc., se ve que son regeneradas, situándose estos núcleos de regeneración en las proximidades de los espacios porta; se advierte asimismo en esas zonas ya una hiperplasia conjuntiva (fig. 16) y reticular (figura 17). Los núcleos de regeneración tienen diferentes formas, muchas veces en torbellinos (figura 18), en los cuales—verdaderos adenomas o hepatomas—se ven muchas células en mitosis (figura 19); también se distinguen en los espacios porta células de KLEBS (polinucleadas, Korbzellen), cuyo desarrollo ulterior indica que deben partirse, constituyéndose un círculo de células en cuyo centro queda un espacio como

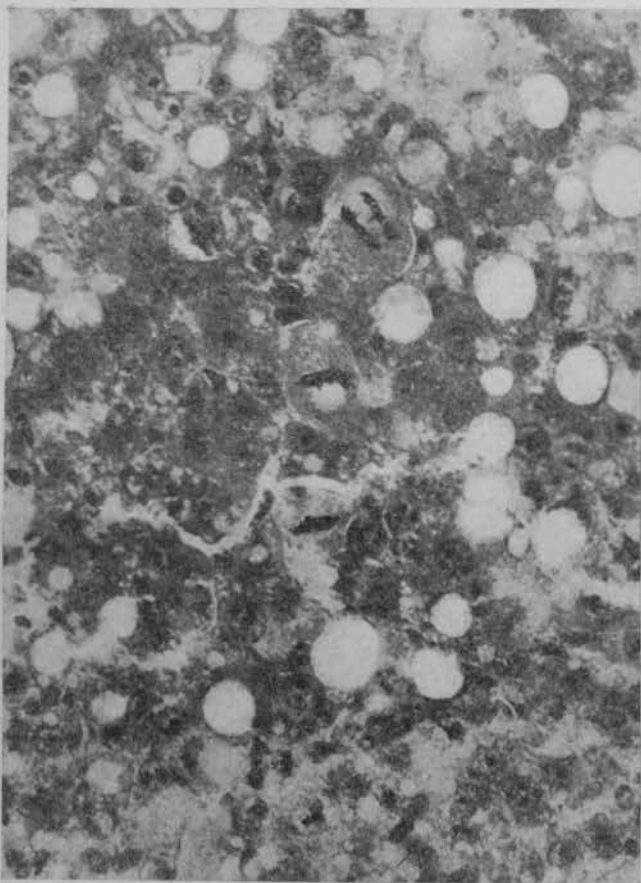


Fig. 19.

una luz glandular, que, a nuestro juicio, es, sin duda, el origen del conductillo biliar correspondiente. En algunos animales con lesiones similares se ven pseudotubuli típicos, como en cualquier tipo de hepatonecrosis en regeneración; son los antes considerados como proliferaciones de conductillos biliares que originarían las células hepáticas, supuesto, que ya hoy no puede suscribirse (véase la fig. 20 de la rata 2.154, donde con toda claridad se señalan).

En la rata 2.149, a los ciento doce días, por ejemplo, se ve ya un paso ulterior en las lesiones; aparecen zonas menos intensas de necrosis, pero el proceso de regeneración se ha ido extendiendo por los campos antes desprenquimatizados, tendiéndose sobre el esqueleto me-

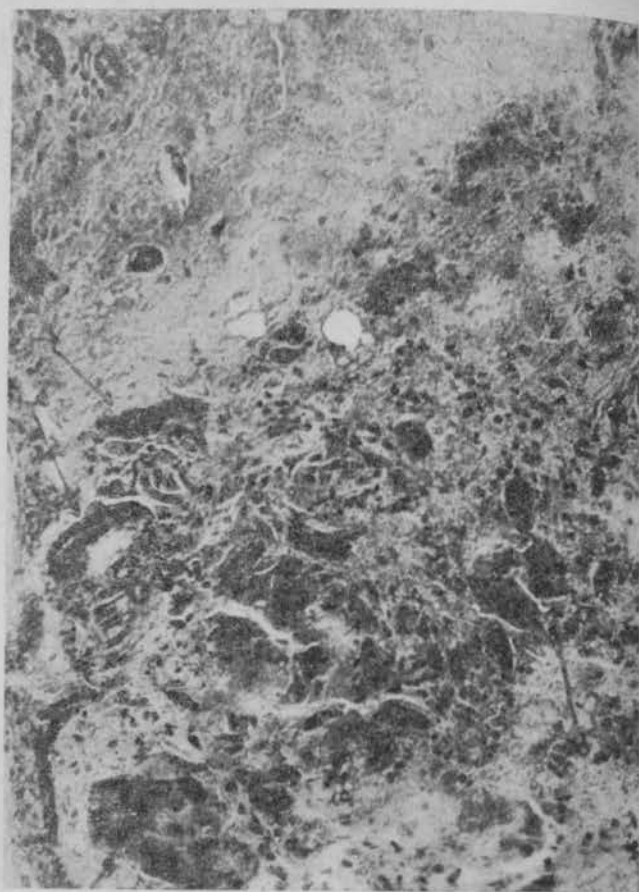


Fig. 20.

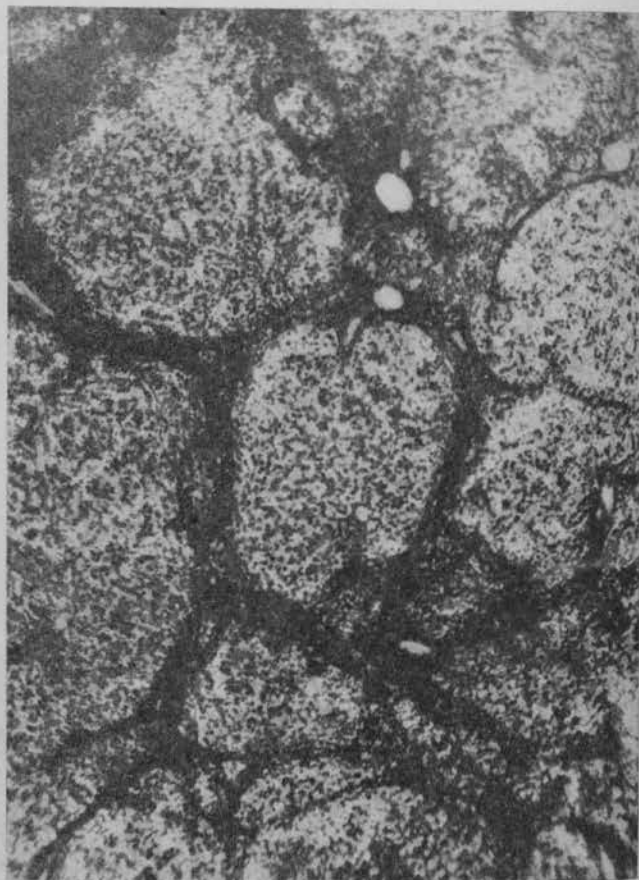


Fig. 21.



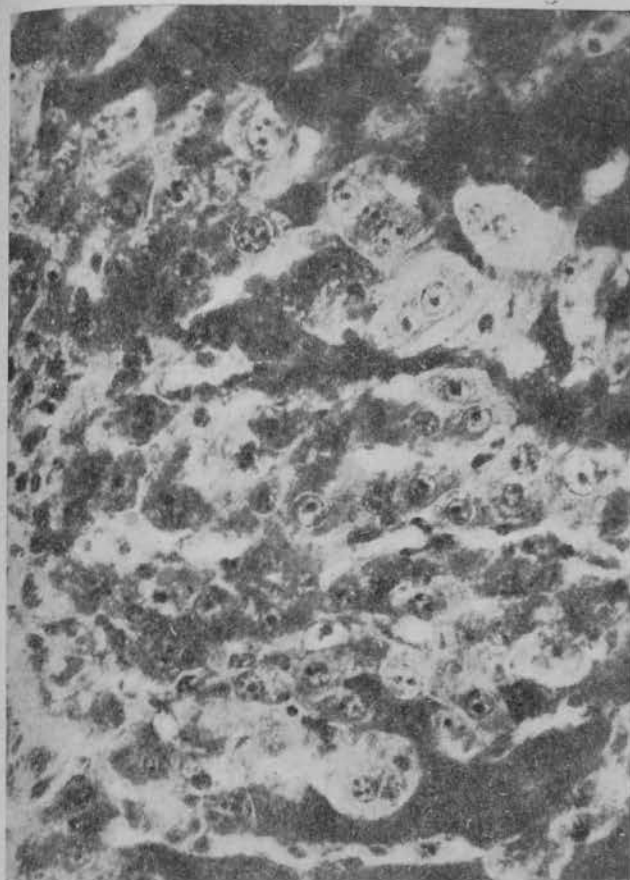


Fig. 22.

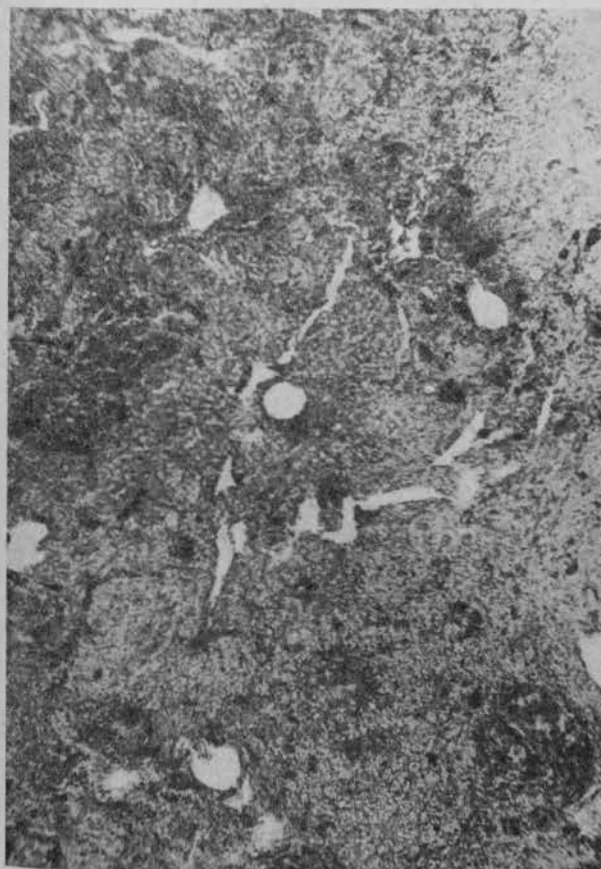


Fig. 23.

senquimal que había persistido, pero lo más importante es que al tiempo que hay mayor regeneración que va substituyendo a la necrosis, hay una hiperplasia conjuntivo-mesenchimal muy clara, que, como es natural, abarca en sus mallas irregulares porciones de tejido hepático de irregular tamaño. Ulteriormente, y mostramos como paradigma de ello los aspectos del hígado de la rata 2.156, se presentan los cuadros de cirrosis constituida; en la figura 21, a poco aumento, se ve cómo el conjunto en intensa neoformación describe mallas irregulares que desorganizan la estructura hepática, a lo cual contribuyen además los desplazamientos del lobulillo que

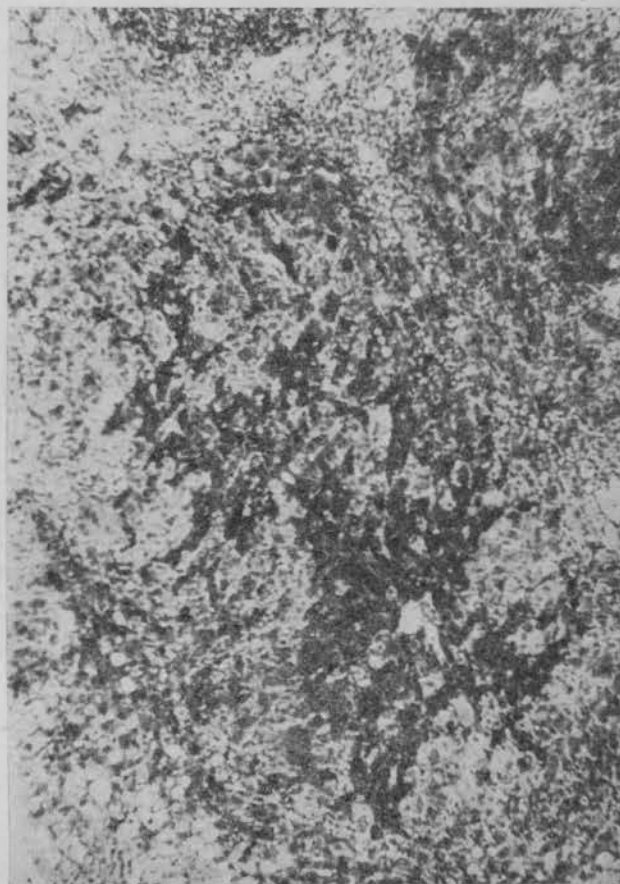


Fig. 24.

se derivan de la atrofia necrótica y la regeneración que partió de los espacios porta, por lo cual a veces se ven varios vasos centrolobulillares, suprahepáticos, juntos. La hiperplasia de reticulina no es muy intensa; en cambio, la colágena está muy aumentada, en forma de gruesos haces, que arrancan de espacios porta; en éstos se ven además formaciones regeneratorias de seudotubuli (fig. 23). El tejido mesenchimal está hiperplásico, en algunos puntos se ven islotes celulares, evidentemente de células KUPFER, y en los espacios sinusoidales, que están por lo general dilatados, se ven como ristras de células reticuloendoteliales, evidentemente aumentadas en número y tamaño. Las células hepáticas muestran una acentuada anisocitosis, al-

gunos elementos son muy pequeños y tienen el núcleo picnótico; otros grandes y binucleados; algunas son pequeñas y claras, con signos de juventud, y otros aparecen hidrópicos y con va-

cuolas (véase fig. 22). En fin, es un cuadro de cirrosis evidente y claro. En los cuadros III y IV, a continuación, resumimos los hallazgos histológicos en toda la serie de las dietas 60 y 63.

CUADRO III.—Dieta 60 y sus variantes.

Rata número	Días dieta	Muerte	Grasa	Infiltr. cel. portal	Conectivo	Necrosis	Observaciones
<i>Dieta 60 a.</i>							
1.998	19	Sacrificada	Intensa	no	—	no	Ad. seudoxantomatos.
2.003	26	Espontán.	Media	Algo	—	Islotes	Aspecto congestivo.
2.011	31	—	Inicial	no	—	no	
1.991	38	—	Intensa	no	—	no	
1.989	39	—	Intensa	no	—	no	
2.008	43	—	Intensa	Ligero	—	no	
2.007	57	—	Intensa	no	Escaso	no	
1.996	68	Espontán.	Intensa	no	—	no	
1.997	57	—	Intensa	no	—	no	
1.995	66	—	Intensa	no	—	no	
1.988	78	—	Intensa	no	—	no	
1.992	99	—	Intensa	no	—	no	
1.999	79	—	no	no	—	no	
2.000	99	—	Intensa	no	—	no	
2.005	88	—	no	no	—	no	
2.006	89	—	Intensa	no	—	no	
<i>Dieta 60 b.</i>							
2.022	18	Espontán.	no	Ligero	—	Alg foco	
2.018	28	Sacrificada	Intensa	no	—	no	
2.019	36	—	Intensa	no	—	no	
2.020	44	Espontán.	Intensa	no	—	no	
2.028	56	—	Intensa	no	—	no	
2.026	58	—	Intensa	no	—	no	
2.021	58	—	Intensa	no	—	no	
2.034	70	—	Intensa	no	—	no	
2.016	71	Sacrificada	Intensa	no	—	no	
2.024	71	—	Intensa	no	—	no	
2.027	75	—	—	—	—	—	
2.023	91	—	Intensa	no	—	no	
2.014	89	—	Intensa	no	—	no	
<i>Dieta 60 c.</i>							
2.043	19	Sacrificada	Inicial	no	—	no	
2.050	60	Espontán.	Media	no	—	no	
2.047	74	—	Intensa	no	—	no	Congestión.
2.048	54	Espontán.	Inicial	no	—	no	
2.036	54	—	Intensa	no	—	Intensas	Dilatac. vasculares.
2.057	56	—	Intensa	no	—	no	
2.037	60	—	Media	no	—	Islotes	
2.038	82	—	Intensa	no	—	no	
2.042	65	Espontán.	Media	no	—	no	
2.045	85	—	Intensa	no	—	no	
2.049	66	Espontán.	Media	no	—	no	
2.039	81	—	Intensa	no	—	no	
2.040	68	Espontán.	Media	no	—	no	
2.055	70	—	Media	no	Ligero	Intensa	Congestivo.
2.052	70	—	Inicial	no	—	no	
2.041	70	—	Media	no	—	no	
2.051	70	—	Media	no	—	no	

## DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN.

De todo lo expuesto resulta que en los hígados de estos animales aparecen una serie de procesos elementales que se imbrican o suceden, y cuyas interrelaciones son a discutir, que, enumerados, son: atrofía, adiposis o xantomatosis,

necrosis, regeneración y cirrosis; analicemos a continuación su condicionalismo.

1) *La atrofía.*

Como se demostraba en el anterior trabajo y en otros anteriores nuestros <sup>11-15-17</sup>, la dieta oli-



CUADRO IV.—Dieta 63 y sus variantes.

Rata número	Sexo	Días dieta	Muerte	Grasa	Infiltr. cel. portal	Conectivo	Necrosis	Observaciones
<i>Sin nicotínico.</i>								
2.143	♀	112	Espontán.	Media	Ligera	Ligero	Media	Regen. de c. oscuras.
2.144	♀	105	"	"	"	"	"	Reg. por c. de Klebs.
2.145	♀	98	"	Intensa	no	no	no	
2.146	♀	112	"	Media	no	Ligero	no	
2.147	♀	121	Sacrificada	no	no	Ligero	no	Se inicia regenerac.
<i>Sin nicotínico.</i>								
2.149	♂	112	Sacrificada	Intensa	Media	Medio	Ligera	Reg. media hig. retra.
2.150	♂	118	"	Inicial	no	no	no	
2.151	♂	152	"	Intensa	Ligera	Ligero	no	Regeneración inicial.
2.152	♂	152	"	Intensa	no	Medio	Media	Reg. media de c. osc.
2.154	♂	190	Espontán.	Inicial	no	Medio	Intensa	Reg. de c. de Klebs.
2.155	♂	187	"	Media	Ligera	Medio	Intensa	Regeneración media.
2.156	♂	198	Sacrificada	Media	no	Intenso	no	Regeneración media.
<i>Con nicotínico.</i>								
2.157	♀	112	Espontán.	Media	Ligera	Medio	no	Regeneración media.
2.159	♀	112	"	Intensa	Ligera	Medio	no	Regeneración media.
2.160	♀	105	Sacrificada	Intensa	no	Ligero	no	
2.161	♀	105	"	Media	no	Ligero	Media	Regeneración inicial.
2.162	♀	112	Espontán.	Intensa	no	Ligero	no	Regeneración inicial.
2.163	♀	105	"	Intensa	no	Ligero	Ligera	Regeneración inicial.
2.164	♀	119	"	Intensa	Ligera	Medio	Ligera	Regeneración media.
<i>Con nicotínico.</i>								
2.165	♂	147	Sacrificada	Intensa	no	Ligero	no	Regeneración inicial.
2.166	♂	147	"	Intensa	no	Ligero	no	
2.167	♂	188	Espontán.	Media	no	Ligero	no	Regeneración inicial.
2.168	♂	168	"	Media	no	Ligero	no	Regeneración inicial.
2.169	♂	112	"	Media	no	no	no	Regeneración inicial.
2.170	♂	133	"	Media	Media	Ligero	no	Regeneración inicial.
2.171	♂	162	"	Inicial	Media	Ligero	Intensa	Regeneración media.
2.172	♂	124	"	Intensa	Media	no	no	

goproteica el primer efecto que tiene es la reducción del tamaño del hígado, que va en cierto modo paralelo con el del riñón y músculos y con el peso total del cuerpo. Esta disminución corresponde, sin duda, al empleo de una parte de las proteínas de estos órganos para sustituir los defectos de aminoácidos, principalmente de los llamados "indispensables" en la dieta. Sería discutible si existe un verdadero depósito lábil de proteínas en el hígado, pero en contra de ello ya nos hemos pronunciado anteriormente, esgrimiendo razones seguras. El depósito de proteínas en el hígado es exclusivamente celular, y su movilización se hace del interior de las células, pero al tiempo que se pierden también, otros elementos esenciales en la constitución del protoplasma. Así nosotros hemos probado que el procentaje de abúminas persiste el mismo que en el animal con dieta abundante en proteínas, y que el descenso de proteínas se acompaña de una disminución pareja de los fosfolípidos<sup>11</sup>, hecho que también ha observado KOSTERLITZ<sup>18</sup>; el efec-

to demostrado por nosotros de ahorro del catabolismo proteico que tiene la colina<sup>19</sup> está, sin duda, relacionado con esto mismo. La destrucción es, pues, de protoplasma, y la disyuntiva sería únicamente si disminuye la cantidad de protoplasma por célula, o sea, su tamaño, o bien el número de células hepáticas. El hecho de que histológicamente no se conozca el proceso de atrofia por alteración o empequeñecimiento celular, indicaría más bien que lo que disminuye es el número de células hepáticas. Como es de suponer que las células hepáticas están en un proceso de recreación continuo, es posible que esta neoformación se pare o quede por debajo de la intensidad de la lisis; sin embargo, la decisión en este problema exigirá ulterior estudio intencionado. En todo caso, esta atrofia que llega hasta un cierto grado límite, no disminuye la actividad hepática mientras los sistemas enzimáticos del hígado y, por tanto, su intervención en las funciones de los demás sistemas no esté afectada.

## 2) *La adiposis.*

Se debe a la ausencia de factores lipotrópicos en la dieta, principalmente de colina y de aminoácidos de función especial, como la metionina y quizá otros. Actuaron en estas experiencias como favorecientes de la adiposis, además la tiamina y la colesteroína. Renunciamos en este momento a repetir lo que está ya averiguado en el momento actual sobre estos factores de acentuación del hígado graso, que, en general, actúan paralizando el ciclo de los fosfolípidos e impidiendo, por tanto, la movilización de los ácidos grasos, que se depositan principalmente, como estos trabajos nuestros, de acuerdo con otros ajenos, demuestran, en forma esterificadas (ésteres de la colesteroína y grasas neutras), a la par que descende el contenido en fosfolípidos.

La adiposis comienza a hacerse por lo general después de los cincuenta días, aunque puede realizarse antes, y en su comienzo es principalmente centrolobulillar, aunque puede ser más difusa, pero, por lo general, al principio respeta las porciones más periféricas periportales y de las proximidades de los espacios interlobulillares; a nuestro juicio, esto se debe a la mayor proximidad de estos cordones celulares respetados a los grandes vasos del sistema porta y de la arteria hepática, o sea, a su mayor aporte nutritivo y de oxígeno. En su progreso, la grasa se va acumulando más intensamente en las células, como se ha visto en las expuestas microfotografías, y va llenando el protoplasma de modo que llega a contener éste un gran glóbulo de grasa, como las células adiposas, que rechaza el resto del protoplasma y el núcleo a la periferia. Aunque el esqueleto mesenquimatoso se conserva bien y el aspecto es reversible, cuando se produce por adiciones la movilización de la grasa recuperando entonces las células su aspecto normal, la visión de uno de estos hígados es impresionante, por aparecer las células sustituidas por rosarios de glóbulos de grasa.

Cuando el aumento de depósito es principalmente por ésteres, y esto se ve mucho más, por tanto, en los animales que recibieron colesteroína, el aspecto de las células es algo diferente y predominan los elementos grandes claros, espumosos, o sea, las células xantomatosas; por lo general, se suman, aun en estos casos, ambos aspectos de xantomatosis y de adiposis simple.

## 3) *La necrosis.*

Un hecho indudable es que, cuando hay necrosis deja de haber adiposis, o al menos se atenúa notoriamente, y otro hecho igualmente seguro es que la necrosis se establece principalmente sobre las mismas zonas que están más afectadas por la adiposis. Recuérdense los campos que hemos mostrado, en los que se advertía con toda claridad esto, permaneciendo respta-

dos en los casos de necrosis intensas, solamente los elementos próximos a los vasos, o sea, los que menos se sobrecargan de grasa.

Podríamos preguntarnos ahora: ¿Es que las células adiposas, por el hecho de la sobrecarga grasa, evolucionan a la necrosis? Parece poco probable, porque cuando se suministran proteínas en abundancia y, en cambio, se produce hígado graso por suministro de colesteroína (nuestros) o de ácido nicotínico (HANDLER y DUBIN<sup>20</sup>) este acúmulo de grasa no acarrea la necrosis. La suposición de estos autores de que la grasa acumulada llegue a originar por la dislocación del núcleo la muerte celular, no nos parece probable; por esta razón, y principalmente porque el hígado adiposo así obtenido, sin necrosis, no es insuficiente, como debería serlo, si su función se hallara comprometida.

Nosotros creemos que el tránsito de la adiposis a la necrosis se hace a través del trastorno irrogado a la circulación intralobulillar; conforme hemos mostrado, se ve que cuando la adiposis es intensa, origina una dilatación de los capilares en las proximidades del lóbulo porta que origina estos aspectos en pincel, por quedar la porción más periférica de los cordones parenquimatosos de aspecto normal, pero disociados en sentido radiado por el estasis en los espacios capilares. Esta dilatación capilar es, sin duda, mecánica, debida a la gran replección de las células en las porciones adiposas, la cual aprieta los sinusoides angostándolos o quizá aún suprimiendo la circulación por ellos, con lo cual la sangre, empujada desde los espacios porta e interlobulares, que no puede abrirse franco paso hacia el sistema suprahepático, va distendiendo los capilares. Las zonas más periféricas conservan su abastecimiento de material nutritivo y oxígeno, y por eso persisten, pero las porciones restantes experimentan una necrosis anóxica.

Hay un hecho que hemos señalado más atrás, y es la desaparición de la adiposis cuando se establece la necrosis, cuya explicación parece obvia; la grasa está retenida en el hígado por las células, y una vez que éstas mueren y se deshacen, la grasa queda libre y es reabsorbida. Ahora bien, al hacerse esta reabsorción, que debe ser rápida, desaparece el conflicto que comprimía los vasos, con lo cual éstos de pronto se replecionan y se producen lesiones de los mismos, que explican por exvacuo el edema y las hemorragias, que son bien visibles en los hígados con necrosis; las hemorragias se hacen predominantemente en la periferia, donde también se ven senos dilatados con aspectos pseudoquísticos, y cuya intensidad puede también originar la necrosis de las únicas zonas de tejido hepático persistente, originándose la muerte en muchos casos sin pasar por los estadios ulteriores en virtud de la profundidad y difusión de la necrosis, que es incompatible con la vida. Entre estos cuadros vistos por nosotros en las ratas y los que hemos visto en algunos casos de hepatonecrosis muy agudas y violentas humanas, o



los señalados por LUCKÉ y MALLORY<sup>21</sup> en la necrosis fulminante epidémica, no hay diferencia ninguna.

#### 4) La regeneración.

Los cuadros regenerativos que se hallaron en estas experiencias están llenos de interés, y en general han sido mostrados sus tipos en las figuras 18 a 20, que se intercalan. Aparte de los aspectos de células que indican juventud y, por consiguiente, reacción regenerativa (células claras, a veces más pequeñas y células binucleadas), hay las formaciones insulares y las células polinucleadas de KLEBS, cuyos dos tipos es posible que sean una sola cosa. Las formaciones de islotes se pueden considerar como el grado máximo y las células de KLEBS como el comienzo. Las células de KLEBS se ven generalmente en los espacios porta con su típico aspecto (fig. 20 a); cuando se observan muchos campos se disciernen unas formaciones que recuerdan el dispositivo de células alrededor de un conducto excretor en una glándula; son verosímilmente, tal es nuestro convencimiento, las mismas células que se han dividido y ordenado en esa forma. Las formaciones de seudotubuli (figura 20 b), que se observan en todo proceso de necrosis hepática con regeneración, situadas también en los espacios porta, adoptan aspectos muy típicos en variable grado de desarrollo; muchas veces se puede reconocer la disposición primitiva del lobulillo hepático solamente por los campos de seudotubuli, que son el testimonio de los espacios porta (fig. 23); si en tiempos se pensó que se trataba de proliferaciones de los conductillos biliares originales cuyas células se irían transformando en células hepáticas, actualmente esto no es aceptable, sino que se deben considerar como proliferaciones de células hepáticas propiamente dichas que adoptan esa disposición. No nos parece congruente ahora enumerar las pruebas de este punto de vista, que tratamos con amplitud en otro lugar<sup>22</sup>.

De estas primeras formaciones activamente proliferantes surgen los islotes de neoformación, como los de la figura 20 c, en los cuales impresiona la activa producción de células cuyos caracteres morfológicos y tintoriales pueden ser diversos, variaciones de tamaño e intensidad de color, advirtiéndose numerosas mitosis (fig. 19). Se trata de verdaderas neoformaciones o hepatomas que, según los casos, pueden tener un aspecto simplemente adenomatoso (figs. 18 y 24) o bien maligno; la posibilidad de producir cánceres del hígado con estas dietas, e incluso neoformaciones de otros sitios (pulmón, peritoneo, WEBSTER<sup>5</sup>, COPELAND y SALMON<sup>6</sup>), está reconocida, así como desde el punto de vista clínico la relación entre la cirrosis y el cáncer o el sarcoma hepático (véase nuestro trabajo<sup>23</sup>).

Un hecho seguro, que no se ha resaltado por otros autores, es la activación de las células de KUPFER, que se marca a veces en su hipertrofia y en general en su aumento, como hemos seña-

lado antes. Es posible que la necesidad de retirar la grasa depositada exija un esfuerzo macrofágico del reticuloendotelio hepático que se traduzca en ello; lo positivo es que esta reacción a veces es muy notable, y hemos visto formaciones en pelotón (fig. 25) que seguramente son islotes de células mesenquimales. El hecho de que estas dietas alipotrópicas sin colina, que paralizan en los órganos el ciclo fosfolípido, puedan producir sarcomas, indicaría que algo parecido a la hiperregeneración epitelial afecta al elemento mesenquimatoso. De todas formas, esta reactivación mesenquimatosa debe jugar un papel en la génesis del período ulterior, la cirrosis.

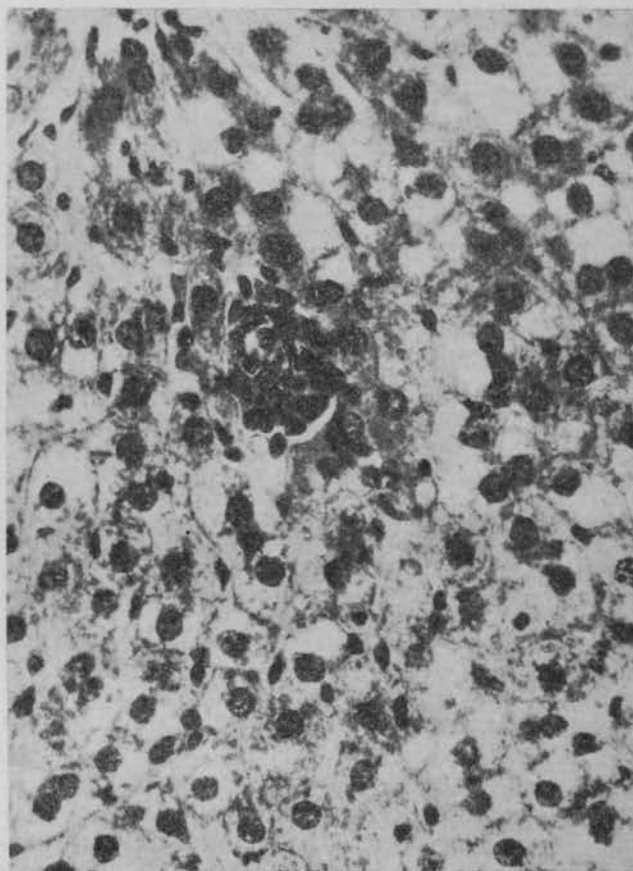


Fig. 25.

#### 5) La cirrosis.

Los cuadros de cirrosis ya constituida se integran por la combinación con la fibrosis en diferentes proporciones de los procesos elementales ya examinados (necrosis, escasa adiposis, distorsión de la estructura e imágenes de regeneración); pero lo que le es más peculiar es la sobreformación de colágena y reticulina, sobre todo, la primera, constituyéndose las bandas conjuntivas que cursan por todo el hígado.

La sobreformación conjuntiva arranca, sin duda, de los espacios porta, y se corre por los espacios interlobulillares; se podría pensar, en vista de la desigualdad de las mallas que forma en su vasta red, que los haces conjuntivos avanzan al azar por el parénquima, pero, a nuestro

juicio, esto no es cierto. Un examen atento y, sobre todo, la consideración de muchos casos en diverso período de desarrollo de la cirrosis, nos permite reconocer, como pasa en la atrofia amarilla lenta con cirrosis nodular, la estructura anterior del hígado; la necrosis ha empequeñecido los lobulillos y originado su retracción en muchos sitios de tal forma, que vemos muchos vasos suprahepáticos juntos; en cambio, la regeneración que ha progresado en una dirección desde el espacio porta, hiperplasia caprichosamente zonas periféricas, formándose en algunos sitios verdaderos hepatomas, y de aquí que las mallas que forma el conjuntivo que pasa por los antiguos espacios porta e interlobulillares, inscriba porciones de parénquima de desigual tamaño. Las cirrosis que se obtienen son por eso, sin duda ninguna, a nuestro juicio, cirrosis del tipo de MARCHAND-MALLORY, o cirrosis nodular o tóxica. El parecido que pueden tener con la cirrosis de LAENNEC es evidente, y tanto más cuanto más avanzado sea el proceso cirrótico, pero lo mismo ocurre con las cirrosis después de la atrofia amarilla aguda, en las cuales a veces, según BERGSTRAND<sup>24</sup>, a simple vista cabe la confusión, que se deshace en el estudio histológico. Puede ocurrir que, a la larga, cuando el animal sobrevive y es mantenido más tiempo con la misma dieta, se sucedan fases de necrosis y de regeneración, en cuyo caso el carácter histológico llegue a ser superponible al de la cirrosis de LAENNEC. Es interesante resaltar que en estas cirrosis la neoformación de reticulina es escasa en proporción a la de colágena y que la esclerosis intralobulillar es muy poco intensa en parangón con la gran esclerosis peri e interlobulillar.

En suma, la cirrosis obtenida con estas dietas es para nosotros una cirrosis postnecrosis, equivalente a la cirrosis nodular humana, si bien la reactivación mesenquimal, que aparece clara en estas experiencias, juega un innegable papel, a nuestro juicio; pero verosíblemente es secundaria a la necrosis, e indica la hiperactividad macrofágica natural sobre un tejido necrotizado en vías de reparación; también se ve en la ictericia catarral, según los estudios de SIEGMUND<sup>16</sup>.

En muy interesantes trabajos, HIMSWORTH y GLYMM<sup>25</sup> han hecho una distinción entre los resultados de las dietas oligoproteicas y las alipotrópicas sobre el hígado. La dieta pobre en proteínas originaría una necrosis hepática que evoluciona como la atrofia amarilla aguda al tipo de cirrosis nodular, la cual no se frena por la levadura, pero se acentúa por la colina. La dieta alipotrópica originaría con la adiposis la fibrosis y una cirrosis del tipo porta. El primer tipo de lesiones sería, según los autores, debido a la carencia de metionina, puesto que se obvia suministrando la caseína al 18 por 100 ó dando la metionina correspondiente. Pero nosotros hemos visto necrosis agudas, como hemos expuesto, muy intensas, como las de ellos, en las dietas oligoproteicas y alipotrópicas, que, en cambio,

no aparecieron en las dietas simplemente oligoproteicas, pero con levadura o colina. Nos inclinamos a creer que la cirrosis hepática es en estas cirrosis experimentales siempre la consecuencia de la necrosis, y que los aspectos que pueden ofrecer más parecidos a la cirrosis de LAENNEC en algunos casos, depende del tiempo y de la sucesión de períodos de necrosis y regeneración; en el fondo, a nuestro juicio, todas las cirrosis que hemos podido producir eran postnecróticas y comparables, por tanto, a las que en la clínica suceden a las hepatonecrosis de diferentes intensidades y rapidez. Por consiguiente, dependen en esquema de los factores que facilitan la necrosis, o sea, indirecta, pero principalmente de la adiposis a través del conflicto circulatorio que ésta crea cuando llega a un cierto grado, y también de la pobreza en ciertos aminoácidos de la dieta, con lo cual el proceso de nutrición de la célula hepática se halla aún más comprometido. Según el caso, la necrosis podrá ser tan violenta, que origine la muerte del animal, o se podrá vencer el momento difícil y progresar por regeneración la lesión hepática en el sentido cirrótico; la reacción conjuntiva es la consecuencia de la reactivación mesenquimal que con la necrosis se realiza.

La cirrosis se determina, pues, por el conjunto de factores que convergen en el sentido indicado, y no se ve que uno de ellos sea decisivo, como deducimos del análisis comparativo de nuestras dietas y las de otros autores; nos parece interesante hacer de ello a continuación un somero análisis:

1.º *La caseína*.—Es evidente que cuando se hace un aporte suficiente, la cirrosis no se produce; dietas con un contenido desde un 10 por 100 para abajo son ya cirróticas (como las de GYÖRGY y GOLDBLATT<sup>8</sup>, y las de BLUMBERG y MAC COLLUM<sup>26</sup>, por ejemplo). La mayor parte de los autores hemos empleado dietas desde 4-8 gr. por 100 de caseína (nosotros<sup>11-15</sup>, HANDLER y DUBIN<sup>20</sup>, EARLE y VICTOR<sup>3</sup>, LILLIE y colaboradores<sup>7-9</sup>, etc., etc.). La ausencia de caseína actúa por la falta de aminoácidos, principalmente de metionina, pues si se añaden a la dieta cirrótica 40 mgr. de metionina, la proporción de cirrosis descende del 65 al 11 por 100 (GYÖRGY y GOLDBLATT<sup>8</sup>), o si se añade metionina a la dieta en proporción de 0,7 por 100, como en las exposiciones de LILLIE y colaboradores<sup>7</sup>, desde 100 por 100 se baja a 0 por 100. Este efecto es, en parte, relacionable con la acción lipotrópica de la metionina; pero, según HIMSWORTH y GLYMM<sup>25</sup>, no se debe a ella, sino que se realiza a despecho de ella, por una acción electiva de favorecer la nutrición de la célula hepática; la falta de cistina produce, como se sabe, unas lesiones necróticas, pero su adición en defecto de colina, para sintetizar metionina, acentúa hasta un 100 por 100 la frecuencia de cirrosis<sup>(8)</sup>; véase también<sup>3-4-5</sup>).

2.º *La clase de hidrocarbonado*.—Podría ser interesante, como para el caso de la nefropatía



hemorrágica halló GRIFFITH (cit. <sup>20</sup>), que no se produce cuando el hidrocarbonado es el almidón, ver si era o no indiferente que se dé éste o sacarosa; esta prueba la han hecho HANDLER y DUBIN <sup>20</sup>, advirtiendo mayor supervivencia en los animales con almidón que en los que reciben sacarosa, y en éstos las necrosis son menos intensas, pero quizá es por la menor supervivencia; en nuestras dietas, la supervivencia fué mayor con sacarosa que con almidón; otros autores han conseguido cirrosis con uno y otro hidrocarbonado indistintamente; así es almidón en las dietas de LILLIE y colaboradores y en una de las variantes de GYÖRGY y GOLDBLATT, y sacarosa en las de EARLE y VÍCTOR, GYÖRGY y GOLDBLATT, y en la mayor parte de las nuestras.

3.º *La colina*.—En las experiencias de casi todos los autores (excepciones en <sup>4-10</sup>), se ha confirmado el hecho de que el suministro de colina en cantidad suficiente inhibe el desarrollo de las cirrosis, señalado por GYÖRGY y GOLDBLATT <sup>8</sup> y por MAC-COLLUM y BLUMBERG <sup>26</sup>. Esta acción, sin duda, es a través del influjo sobre el depósito graso, pues cuando se añade a la dieta colesteroína, como nosotros hemos hecho en alguna de nuestras dietas, la adición de colina, que es muy poco eficaz sobre la adiposis colesteroínica, no impide la necrosis ni, por tanto, la cirrosis; las necrosis del tipo oligoproteico, según HIMSWORTH y GLYMM <sup>25</sup>, tampoco se impiden por la colina.

4.º *Las vitaminas del complejo B*.—Es evidente que la tiamina, favoreciendo el depósito graso, favorece la cirrosis; de los del complejo B<sub>2</sub>, su influencia, cuando falta la colina, es limitada, pues en casi todas las dietas cirróticas hay un aporte suficiente de las vitaminas conocidas; sin embargo, hemos creído observar que la adición de ácido nicotínico disminuye la frecuencia de cirrosis, pues en las dietas muy cirróticas de GYÖRGY y GOLDBLATT, como en las de EARLE y VÍCTOR, y en las de HANDLER y DUBIN, no había ác. nicotínico; la menor frecuencia de cirrosis observada por nosotros la hemos creído imputable a que nuestras dietas eran completadas con adición de 500 mgr. de ác. nicotínico; en las series comparativas de la dieta 63 hemos visto menor proporción de cirrosis y menor intensidad de hiperplasia conjuntiva (véase cuadro IV) en los animales que recibían ác. nicotínico con respecto a los sometidos a dietas sin otra diferencia que la no adición de éste. Sin embargo, no se trata de un factor decisivo, toda vez que hay cirrosis en dietas con ác. nicotínico, como en las de LILLIE y colaboradores, abastecidos con 1.000 gammas, y, sin embargo, cirrosis en el 100 por 100.

#### RESUMEN.

Las cirrosis se obtienen en las ratas sometidas a dietas oligoproteicas, grasas y carentes de colina, con suministro de las restantes vitaminas; la adición de más proteína o de metionina o de colina en cantidad suficiente las evita.

La cirrosis es la consecuencia de la necrosis hepatocelular y corresponde a la cirrosis nodular que se ve en las hepatonecrosis de la clínica humana. Esta necrosis es, a su vez, la consecuencia principalmente de la adiposis que, siendo muy intensa, origina la compresión de los sinusoides hepáticos y la falta de nutrición en las células, salvo aquellas situadas en las inmediaciones de las ramas de origen, o sea, en los espacios porta e interlobulillo. Con motivo de la necrosis, la grasa queda libre y es reabsorbida, produciéndose un ex-vacu con hemorragias, que acentúa la necrosis en las partes más respetadas de la periferia. La necrosis es reparada por la regeneración activa que parte de la periferia, originándose así una mezcla de zonas regenerativas y de degeneración, que alteran profundamente la disposición normal de los lobulillos. La necrosis, a la vez, motiva una activación mesenquimal (macrofagia) retotelhistiocitaria, y una proliferación conjuntiva. De la rapidez de la necrosis, de la intensidad de la reacción mesenquimal y regenerativa epitelial y de la posible acentuación alternativa de los procesos formativos y degenerativos depende en última instancia la diversidad aparente del cuadro anatomopatológico.

(Todo el personal de las Secciones de Bioquímica, Vitaminas y Anatomía patológica del Instituto cooperó con entusiasmo en estos trabajos, especialmente la señora C. Rábago de J.-D., y las señoritas Rodríguez, García Serrano Briones, Castro, Herrera y Suárez.)

#### BIBLIOGRAFIA

1. GYÖRGY y GOLDBLATT.—J. Exp. Med., 70, 185, 1939.
2. CHAIKOFF y CONNOR.—Proc. Soc. Biol. a. Med., 43, 638, 1940.
3. EARLE y VÍCTOR.—J. Exp. Med., 73, 161, 1941.
4. EARLE y VÍCTOR.—J. Exp. Med., 75, 179, 1942.
5. WEBSTER.—J. Chin. Inv., 20, 440, 1941.
6. COPELAND y SALMON.—Am. J. Pathol., 22, 1059, 1946.
7. LILLIE DAFT y SEBRELL.—J. Biol. Chem., 140, Proc., 146, 1941; y Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 48, 228, 1941.
8. GYÖRGY y GOLDBLATT.—J. Exp. Med., 72, 1, 1940; 75, 355, 1942.
9. LILLIE, ASHBURN, SEBRELL, DAFT y LOWRY.—Ref. Nutr. Abstr. a. Rev., 12, 27, 1942.
10. FOUTS.—J. of Nutr., 23, 217, 1943.
11. JIMÉNEZ DÍAZ, CASTRO-MENDOZA y VIVANCO.—Rev. Clín. Esp., 24, 243, 1947.
12. FISHMAN y ARTOM.—J. Biol. Chem., 154, 109 y 117, 1944.
13. STEIN y GRAIL.—J. Biol. Chem., 144, 175, 1942.
14. PERLMAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 127, 212, 1938; 128, 735, 1939; 133, 6.1, 1940, y 135, 3.9, 1940.
15. JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO y MORALES.—Rev. Clín. Esp., 15, 197, 1944.
16. SIEGMUND.—Virchow's Arch., 311, 180, 1943.
17. VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. Esp., 15, 101, 1944.
18. KOSTERLITZ.—Nature, 1.4, 207, 1944.
19. JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO y PICATOSTE.—Rev. Clín. Esp., 24, 177, 1947.
20. HANDLER y DUBIN.—J. of Nutr., 31, 141, 1946.
21. LUCKÉ y MALLORY.—Am. J. Pathol., 22, 867, 1946.
22. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones sobre las enfermedades del hígado y del páncreas, t. VI, de las Leccs. de Clin. Med. (en prensa).
23. JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES, PAZ y RODA.—Rev. Clín. Esp., 2, 1941.
24. BERGLAND.—Ueber die akute und chronische gelbe Leberatrophy. Ed. Thieme, Leipzig, 1930.
25. HIMSWORTH a. GLYMM.—Clin. Sci., 5, 93 y 133, 1944.
26. BLUMBERG a. MAC COLLUM.—Science, 93, 598, 1941.

#### SUMMARY

Cirrhosis is produced in rats submitted to low—protein and high—fat diets and lacking choline, but with the other vitamins. The addition of more proteins or of methionine or of sufficient choline prevents its production. The ci-

rrhosis is a consequence of hepatocellular necrosis and corresponds to the nodular cirrhosis which is seen in hepatonecrosis in human patients. This necrosis is, in its turn, principally the consequence of adiposis, which, when intense, produces compression of the hepatic sinusoids and lack of cellular nutrition, except in those situated immediately around the originating branches, i. e. in the portal and interlobular spaces. By reason of the necrosis the fat is liberated and reabsorbed, an exvacuo being produced with haemorrhage which increases the necrosis in the least damaged parts of the periphery. The necrosis is substituted by an active regeneration arising in the periphery thus causing a mixing of regenerative and degenerative zones which profoundly change the normal arrangement of the lobules. At the same time the necrosis produces a retotelhistiocitarian mesenchymal activation (Macrophagy) and a conjunctive proliferation. Upon the rapidity of the necrosis, the intensity of the mesenchymal and regenerative epithelial reaction, the possible alternative accentuation of the formative and degenerative processes depends finally in the apparent diversity of the anatomo-pathological symptoms.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Cyrrhosen werden bei den Ratten durch Fettreich und Eiweiss und Cholinarme Diät mit Zufuhr von Vitaminen erzeugt. Die Zugabe von mehr Eiweiss oder Methionin oder Cholin in genügender Menge verhindert die Entstehung. Die Cyrrhose ist die Folge der hepatocellulären Nekrose und entspricht der knotigen Cyrrhose, die man in der menschlichen Klinik bei den Lebernekrosen sieht. Diese Nekrose ist andererseits hauptsächlich die Folge der Adiposis, die, wenn sie sehr intensiv ist, zu einer Kompression der Lebersinus und mangelnder Zellernährung führt; nicht davon betroffen werden jene Zellen, die in der Nähe der Anfangstränge liegen, d. h., in den interlobulären oder Portaregionen. Das Fett wird infolge der Nekrose frei und wird wieder absorbiert, wodurch es zu einem exvacuo mit Hämorrhagien kommt, die wiederum die Nekrose in den respektierten Teilen der Peripherie verstärkt. Die Nekrose wird durch die aktive Regenerierung von der Peripherie ausgehend repariert. Dadurch entstehen Zonen mit Regeneration und Degeneration untereinander vermischt, welche die normale Disposition der Läppchen weitgehend ändert. Die Nekrose ist auch der Grund für eine mesenchymale Aktivierung (Macrophagie) retotelhistiocytärer Art und für eine Bindegewebsproliferation. Die scheinbare Variation des pathologisch-anatomischen Bildes hängt letzten Endes von der Schnelligkeit ab, mit der sich die Nekrose bildet, von der Stärke der mesenchymalen Reaktion und der epithelialen Regenerierung und von der etwaigen Abwechslung in der Intensität der bildenden und degenerierenden Prozesse.

#### RÉSUMÉ

On obtient des cirrhoses chez des rats soumis à des diètes oligoprotéiques, grasses avec carence de coline et avec administration des autres vitamines; l'addition de protéine ou de méthionine ou de coline en suffisante quantité, évite ces cirrhoses. La cirrhose est la conséquence de la nécrose hépatocellulaire et correspond à la cirrhose nodulaire que l'on observe dans les hépatonécroses de la clinique humaine. Cette nécrose est à son tour la conséquence principale de l'adipose qui étant très intense provoque la compression des sinusoides hépatiques et le manque de nutrition dans les cellules, sauf celles qui sont situées au voisinage des branches d'origine, c'est à dire dans les espaces porta et interlobulaires. A cause de la nécrose la graisse se libère et est reabsorbée; alors il se produit un ex-vacuo avec des hémorragies qui accentue la nécrose dans les parties les plus respectées de la périphérie. La nécrose est réparée par la régénération active qui part de la périphérie; ainsi il se produit un mélange de zones régénératives et dégénératives qui altèrent profondément la disposition normale des petits lobes. A la fois, la nécrose provoque une activation mésenchymale (macrophagie) retotelhistiocyttaire et une prolifération conjonctive. De la vitesse de la nécrose, de l'intensité de la réaction mésenchymale et régénérative épithéliale et de la possible accentuation alternative des processus de formation et de dégénération, dépend en dernier cas la diversité apparente du cadre anatomopathologique.

#### LA NOVOCAINA EN LA "CRISIS ASMÁTICA" Y OTRAS AFECCIONES

(Trabajo clínico y experimental.)

R. DONOSO F., E. CUMSILLE y J. DONOSO D.

Santiago de Chile.

#### PRIMERA PARTE

Se ha aceptado hasta este último tiempo que el mecanismo de producción de la "reacción asmática" sería una broncoconstricción por espasmo de la musculatura bronquial, seguida de fenómenos secretorios de origen vasomotor. Esta clásica hipótesis ha sido puesta en duda por autores modernos, debido a que es incapaz de explicar una serie de hechos de orden clínicos y experimentales.

1) El aceptar esta hipótesis no nos explicaría los fenómenos de hipersecreción que en oportunidades llegan por su intensidad a dominar todo el cuadro.