

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

Editorial Científico-Médica

TOMO XXX

31 DE JULIO DE 1948

NUM. 2

## REVISIONES DE CONJUNTO

### LA CIRROSIS HEPATICA EXPERIMENTAL

J. DE LA HIGUERA ROJAS.

Profesor adjunto de la Facultad de Medicina.  
Granada.

Cátedra de Patología General. Profesor: E. ORTIZ  
DE LANDÁZURI.

Siendo la cirrosis hepática una enfermedad muy extendida y cuya génesis nos es desconocida, ha sido desde hace muchos años preocupación de los investigadores tratar de reproducirla experimentalmente y poder seguir paso a paso, de modo lento, la enfermedad que nosotros sólo vemos, desde el punto de vista anatomopatológico, en los últimos estadios. Ciertamente que las últimas técnicas de punción hepática han hecho, hasta cierto modo, posible seguir en el hombre las diversas fases de la cirrosis; pero, sin embargo, quedaremos siempre en la duda de cuáles son las lesiones iniciales que han de terminar con la esclerosis final.

Primeramente, y por pensarse en la génesis alcohólica de la enfermedad cirrótica, se intentó reproducirla por la administración de esta sustancia. Estos ensayos, realizados entre otros por RÖSSLE y FISCHLER, dieron un resultado negativo, por lo que ellos supusieron que de tener el alcohol alguna influencia sobre la cirrosis hepática lo sería en el sentido de exaltar la actividad de otros tóxicos.

WHIPPLE y OPIE reprodujeron cuadros similares a los cirróticos por la intoxicación clorofórmica y observaron un hecho de gran interés y al que en la actualidad se le reconoce una extraordinaria importancia: se trata de la influencia de las diversas dietas en la regeneración de dichas lesiones hepáticas. Estos autores pudieron comprobar cómo una alimentación rica en leche e hidrocarbonados preservaba al animal frente al cloroformo tóxico.

Con el tetracloruro de carbono, FIESSINGER, LAMSON y WING, etc., en perros (\*) obtuvieron lesiones

necróticas de comienzo centrolobulillar seguidas de una intensa proliferación conjuntiva.

Lesiones de comienzo perilobulillar se han obtenido por medio del manganeso (FINDLEY) (\*\*) y por el fósforo, este último largamente utilizado hasta fecha muy reciente para reproducir las lesiones hepáticas. MALLORY llegó a creer que fuese este tóxico el que de modo constante originase la cirrosis humana en los alcohólicos, ya que el etilismo facilitaría el cuadro tóxico que produciría el fósforo que entraría a formar parte (como impurezas) del hierro o estaño de las vasijas que hubiesen contenido el alcohol: el examen detenido de este líquido no demostró en ningún momento la presencia de fósforo. Las lesiones perilobulillares a que da lugar el fósforo van seguidas de una necrosis de las células hepáticas. La lesión necrótica es primitiva en el caso del arsénico, ya ensayado por FISCHLER en los perros, y que en ciertas ocasiones puede apreciarse en el hombre (viñadores), dando lugar a cuadros cirróticos.

EPPINGER, decidido defensor de la hepatitis serosa (inflamación serosa de Rössle) como lesión inicial hepática que puede finalizar con la cirrosis, la reproduce con la intoxicación en perros con el formiato de alilo y la alilamina: se origina primero una ampliación de los espacios de Disse, que determina una extravasación plástica seguida de rotura de capilares, y finalmente una disgregación de las trabéculas lobulillares que encierran focos de necrosis. Si la intoxicación se hace de forma crónica, llegan a obtenerse hígados duros de superficie irregular. Con el pirrol obtiene el mismo EPPINGER lesiones de comienzo centrolobulillar.

Conocemos hoy bien la anatomía patológica de la cirrosis, y por tanto, ante una lesión experimental, podemos decidir lo que hay de real y de artificioso

de marcha crónica—originada por coccidios—, que finaliza con frecuencia en cirrosis, y que fué señalada por OPHUELS y estudiada después por SMETANA.

(\*\*) Recientemente han observado ANDUR y col. que el manganeso tiene una acción lipotrópica semejante a la de la colina, lo que hace dudar de los resultados comunicados por FINDLEY.

(\*) Las experiencias realizadas en conejos para reproducir el cuadro cirrótico tienen muy escaso valor, pues en este animal se produce de modo espontáneo una hepatitis

en ella. ACKERMANN y KRETZ estimaban como necesario para aceptar la cirrosis el que existiese una necrosis de la célula hepática y secundariamente una proliferación conjuntiva. RÖSSLE opina que la cirrosis es una lesión mixta y que han de coexistir lesiones epiteliales y mesenquimatosas. MOON estima necesario la desorganización y disgregación del lobulillo para aceptar la cirrosis. Lo que fundamentalmente caracteriza la cirrosis es el doble mecanismo de regeneración de la célula hepática en la periferia del lobulillo y la proliferación del conjuntivo periportal (VIVANCO). La mayoría de las lesiones producidas por los tóxicos que antes hemos enumerado son lesiones groseras, en su mayoría necróticas, que traen como resultado una proliferación del conjuntivo, pero sin reproducir ese aspecto anárquico de la auténtica cirrosis. De otra parte, estos tóxicos sólo de un modo excepcional se ponen en contacto con el hombre, y de aquí la gran importancia que tuvieron para el estudio de la génesis de las cirrosis hepáticas las primeras observaciones de que ciertas dietas originaban un aumento del depósito graso del hígado que podía ir seguido de reacciones fibrosas. Enumeraremos la composición de las diversas dietas utilizadas a este fin.

#### CIRROSIS EXPERIMENTAL NUTRITIVA.

En estos últimos años han sido muchos los investigadores que trabajando de modo aislado han llegado a reproducir cuadros muy similares a los de la cirrosis por modificaciones en la composición de la dieta. Ya comprenderemos el gran interés que estas investigaciones han despertado, pues con ello se vislumbra la solución del problema de la génesis de las cirrosis. Los tóxicos que antes hemos citado, sólo de un modo excepcional se ponen en contacto con el hombre, mientras que las alteraciones en la composición de la dieta pueden ser hechos verosímiles que podemos aceptar.

En la anatomía patológica de las cirrosis en sus primeros estadios, sobre todo, se presenta de modo constante una infiltración grasa, y es este primer estadio el que podemos reproducir de una manera más exacta en las diversas experiencias.

#### POR ADICIÓN DE CISTINA A LA DIETA.

CURTIS y NEWBURGH hacen la observación en 1927 de que la administración de una dieta que contenga gran cantidad de cistina da lugar a lesiones necróticas en los túbulos renales y a necrosis hemorrágicas del hígado. La adición de alcohol a la dieta rica en cistina (SULLIVAN, HESS y SEBRELL) hace más constante la aparición de las lesiones cirróticas. En ratas sometidas a dietas oligoproteicas (5 por 100 de caseína), ricas en grasa (20 por 100), y a las que añaden un 10 por 100 de cistina, observan EARLE y VICTOR una serie de trastornos nerviosos (estados letárgicos) y en ocasiones la muerte entre el cuarto y quinto día. Los hígados de estos animales estaban congestionados, aumentados de tamaño y con focos de necrosis en la zona periportal. Un estudio hecho de la composición en lípidos de estos hígados arrojaba cifras normales. Si la cantidad de cistina no pasaba del 5 por 100, se producía una infiltración grasa de la célula hepática con necrosis hemorrágica portal. La vuelta a la normalidad alimenticia hacía regresar de modo franco estas lesiones. En la dieta de 10 por 100 de cistina, la imagen histológica recordaba notablemente la cirrosis típica: fibrosis

periportal, proliferación de los conductos biliares y desorganización bastante marcada de los lobulillos hepáticos. Se ha dudado de si estas lesiones fuesen producidas más que por el exceso de cistina por la falta de proteínas en la dieta; sin embargo, la adición de caseína, levadura o de colina, prevenían la deposición grasa que originaba la administración de pequeñas cantidades de cistina, pero en modo alguno evitaba la aparición de las lesiones cirróticas.

Otros aminoácidos, como la metionina o el ácido cisteico, son incapaces de producir dichas lesiones (EARLE y KENDALL).

#### POR CARENCIA EN LA DIETA DE ALGUNO DE LOS ELEMENTOS DEL COMPLEJO B<sub>2</sub>

RICH y HAMILTON en conejos, SPELLBERG y KEETON en cobayas y conejos y MACHELA y MAGUIRE en ratas, observan que las dietas pobres en proteínas y carentes de algunos elementos del complejo B<sub>2</sub>, producen lesiones hepáticas del tipo de la cirrosis, y que estas lesiones no pueden evitarse por la adición de suplementos de los distintos componentes del grupo vitamínico B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>, pero sí por la adición de levadura.

Haciendo en el año 1939 análogas experiencias en las ratas, observan GYORGY y GOLDBLATT lesiones de gran semejanza a las cirróticas y tratan de evitarlas añadiendo los distintos elementos del citado complejo, encontrando que la colina suprime, o al menos disminuye, la aposición de grasa que precede a la cirrosis, aunque no evita la aparición de ésta. La levadura de cerveza sí era capaz de evitar la lesión cirrótica: por ello piensan que en la levadura, a más de la colina, debe de existir un factor anticirrótico.

En experiencias realizadas posteriormente por CALDER en ratas intoxicadas por el cloroformo con producción de una infiltración grasa, se estudian los efectos de la vitamina B y de un factor termolábil, presente en la levadura, que da lugar a una mejoría de las lesiones hepáticas: es llamado factor N, y confirma las suposiciones de HAMILTON, GYORGY y GOLDBLATT. FORBES obtiene similares resultados y hace constar el gran acúmulo de colesteroína que se presenta en estos hígados grasos.

#### POR ADICIÓN A LA DIETA DE ALGUNOS DE LOS ELEMENTOS DEL GRUPO B.

McHENRY, en 1937, observa cómo los suplementos de *tiamina* en una dieta pobre en colina aumentan el depósito graso del hígado, por lo que llega a la conclusión de que ambas sustancias tienen una acción antagónica sobre el metabolismo lípido. Esta acción persistiría aún con dietas exentas de grasa y ricas en hidrocarbonados, y ello es debido a que la *tiamina* facilita la producción lípida a partir de los hidrocarbonados (WHIPPLE y CHURCH y McHENRY).

HANDLER cree que la acción de la vitamina B<sub>1</sub> se debe al aumento del apetito a que da lugar y su ausencia originaría una anorexia que impediría la formación del hígado graso.

McHENRY, en unión de GAVIN, observan que la administración de 5 gammas diarias de *biotina* además de *tiamina*, *riboflavina*, *ácido pantoténico* y *piridoxina*, da lugar a un aumento de la grasa hepática y en especial de la colesteroína. La presentación de estas lesiones puede evitarse por la alimentación con clara de huevo o por la adición a la dieta de *lipocaic* o *inositol* (GAVIN y McHENRY).



En el año 1946 observa HANDLER que la producción de estos hígados grasos biotínicos—resistentes a la colina—es favorecida por la adición de ácido fólico.

Con administración de ácido nicotínico en grandes dosis a ratas que reciben una alimentación libre en proteínas y pobre en grasas, observan ASCHKENASY y MIGNOT la presentación de atrofia hepática con necrosis hemorrágica y degeneración grasa, y en el bazo atrofia de los corpúsculos de Malpighio, esclerosis y siderosis.

POR AUMENTO DE LA PROPORCIÓN DE GRASA EN LA DIETA. POR AUMENTO DE LA GRASA Y DESCENSO DE LA CÍFRA DE PROTEÍNAS.

Por aumento exclusivo de la proporción de la grasa en la dieta crevó obtener BLUMBERG cuadros cirróticos, pero bien pronto se vió que con este método se obtenía tan sólo una infiltración grasa sin acompañarse de más lesiones. En trabajos posteriores, colaborando con MCCOLLUM y con GRADY con dietas oligoproteicas y ricas en grasa (aceite de germen de trigo), obtienen una lesión hepática similar a la de la cirrosis nodular típica. Estas lesiones eran evitables por la colina.

Continuando GYORGY y GOLDBLATT sus trabajos, ya citados, referentes a la influencia que en las ratas ejercen las dietas carentes de algunos elementos del grupo vitamínico B<sub>2</sub>, observan que la cantidad de alimento que ingieren las ratas en estas condiciones es muy pequeña y que bien pudiera influir en la formación del hígado graso la escasa cantidad de proteínas ingeridas. En apoyo de esta opinión estaba la conocida acción lipotrópica de la caseína (BEST y HUNSTMAN) (CHANNON y WILKINSON, etcétera). Ello les indujo a experimentar con dietas oligoproteicas y ricas en grasa, obteniendo de esta forma, en las ratas, típicas lesiones cirróticas al mismo tiempo que hemorragias renales. WEBSTER, al mismo tiempo, observa idéntico fenómeno y hace resaltar que tanto unas como otras lesiones podían ser evitadas por la adición de proteínas (en forma de caseína), de melazas (ricas en betaina) o disminuyendo la cantidad de grasa de la dieta y agravadas por la adición de colesteroína o cistina. Estos resultados son confirmados por LILLIE, DAFT y SEBRELL.

El trabajo más importante sobre la cirrosis experimental nutritiva es publicado por GYORGY y GOLDBLATT en 1942; siguen experimentando con las mismas dietas y llegan a obtener cirrosis con o sin pericarditis en un período que oscila entre los ciento diez y ciento cincuenta días de iniciada la dieta. Las lesiones se presentaban en el 75 por 100 de los animales de experimentación, pero la adición de colina hacía descender esta proporción al 40 por 100. La adición de cistina, unos 50 mgrs. diarios, agrava el proceso y hace constante la presentación de las lesiones cirróticas. La administración de colina más cistina o de metionina evitan la aparición de la cirrosis. El aspecto exterior de los hígados obtenidos es muy similar al de los hígados cirróticos humanos: duros, de aspecto nodular y de coloración verdoso-amarillenta. Histológicamente demuestran constantemente marcada infiltración grasa y una intensa proliferación conjuntiva en los espacios portas, invadiendo en ocasiones la trama de los lobulillos y encerrando entre sus mallas islotes celulares en plena regeneración. Iguales resultados comunican LILLIE, ASHBURG, SEBRELL,

DAFT y LOWRY, encontrando además de la infiltración grasa el acúmulo de una sustancia hialina que denominan *ceroides*, que invade asimismo pulmones y bazo y sobre la que han insistido después POPPER, GYORGY y GOLDBLATT (\*).

Los resultados anteriores obtenidos en ratas se confirman después por CHAIKOFF y CONNOR en el perro; continuando estos autores los estudios emprendidos sobre el resultado de la ligadura del conducto pancreático o por la extirpación del páncreas, observan la producción de unos hígados cirróticos típicos con un peso que en ocasiones llegaba a los 695 grs., de consistencia dura, aspecto lobulado y color verdoso. La dieta empleada contenía 10 gr. de tocino y 7 gr. de carne magra por kilo de animal. Como lesiones histológicas encontraban: un acúmulo de grasa intercelular, que puede llegar a afectar a la propia célula; una degeneración de las células adyacentes a las venas portas y una proliferación intensa del tejido conectivo (CHAIKOFF, EICHORN, CONNOR y ENTENMAN).

#### HÍGADO COLESTERÍNICO.

BLATHERWIRCH es el primero que comunica que la alimentación con hígado total desecado produce en las ratas un hígado graso colesteroínico. Similar resultado obtiene con el hígado crudo o con yema de huevo.

OKEY, analizando la composición en colesteroína y fracciones de estos hígados, observa que el aumento se hace a partir de los glicéridos y de los ésteres colesteroínicos, mientras que la colesteroína libre sufre escasas modificaciones. Si la alimentación con estas dietas se prolonga durante mucho tiempo, llega a elevarse asimismo la cifra de colesteroína libre (CHANUTIN y LUDEWIG).

El hígado graso colesteroínico sólo puede prevenirse parcialmente por la adición de colina, a no ser que la cantidad administrada se haga a grandes dosis (BEST y RIDOUT).

BEST y RIDOUT observan de igual modo que la acción de la colina puede hacerse efectiva si se prolonga durante cierto tiempo, oscilando entre los veintidós a los cuarenta y un días el plazo en que este efecto lipotrópico de la colina sobre el hígado colesteroínico se pone de manifiesto. El factor hepático productor de este depósito lipídico era por entonces desconocido. BLATHERWIRCH creía que fuese la colesteroína hepática, y de igual modo pensaron BEST, CHANNON y RIDOUT.

En época reciente, MCHENRY y colaboradores hacen un extracto alcohólico de hígado de buey exento de colesteroína. Lo administran junto a una dieta libre de grasa y suplementada con B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>6</sub> y obtienen con ello hígados grasos de un alto contenido en colesteroína. La adición de colina previene tan sólo parcialmente este depósito. Son, sin embargo, efectivas pequeñas cantidades de lipocaic. La sustancia productora de este hígado graso parece ser la biotina.

En España, la escuela de JIMÉNEZ DÍAZ viene investigando desde hace varios años sobre la producción de estos hígados grasos y la causa que los produce. En las primeras experiencias tuve el honor de colaborar, y el resultado de ellas fué expuesto en

(\*) Según GYORGY, POPPER y GOLDBLATT y ENDICOTT y LILLIE, el ceroides sería un complejo lipóido-proteínico. Su presencia en el hombre en algunos casos de cirrosis de Laennec parece haber sido probada por FAPPENHEIMER y VICTOR.

mi tesis doctoral y en una Memoria a la Real Academia de Medicina.

Los resultados obtenidos podemos sintetizarlos así: con dietas oligoproteicas y ricas en grasa, suplementadas con los diversos componentes del grupo B<sub>1</sub> y demás vitaminas, incluso colina, aunque en mínimas cantidades, se obtienen hígados grasos de gran tamaño, en algunos de los cuales el aspecto exterior era lobulado y de color verdoso e hipertrófico. El análisis de los lípidos hepáticos arrojaba un gran aumento del contenido en grasas totales, en especial de grasas neutras y de ésteres de la coles-terina; simultáneamente hay un descenso de fosfolípidos.

Aunque desde el punto de vista macroscópico no se obtuvieron hígados cirróticos, el estudio microscópico de ellos arrojó la presencia de una evidente reacción conjuntiva.

Con dietas oligoproteicas y ricas en coles-terina, pero deficitarias en colina, se produce una adiposis no muy acusada ni constante, pero que no es posible evitar por la adición de colina ni por ninguno de los diversos factores del complejo vitamínico B. El acúmulo se realiza especialmente a base de ésteres coles-terínicos y de grasas neutras. La fracción de fosfolípidos totales está descendida.

Iguales resultados han obtenido LI y FREEMAN con dietas pobres en proteínas, a las que añaden coles-terina, y observan que el acúmulo de la grasa hepática se hace fundamentalmente a base de la fracción exógena.

#### POR CARENCIA DE VITAMINA C.

Las dietas escorbutógenas producen un acúmulo de grasa hepática al mismo tiempo que debilitan la resistencia del parénquima hepático hacia los tóxicos. Al parecer, no se produce una verdadera cirrosis, aunque a la larga se origina una degeneración grasa de las células hepáticas (RUSSELL y CALAWAY).

#### OTRAS FORMAS DE PRODUCCIÓN DE CIRROSIS.

En perros despancreatizados mantenidos con insulina se observa una intensa deposición grasa en el hígado (MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAIKOFF, RALLI y RUBIN) que puede evitarse por la alimentación con páncreas crudo o por la administración de lipocaic.

La inyección de extractos del lóbulo anterior de la hipófisis determina asimismo un aumento del depósito de grasa hepática (FOGLIA y MAZZOCO, JULIAN y CLARK). Parece ser que el efecto de la hormona del lóbulo anterior se hace por un aumento de la movilización de grasa que marcharía de los depósitos grasos a acumularse en el hígado (STETTEN y SALCEDO). El lipocaic tiene un efecto antagónico al lóbulo anterior hipofisario sobre el metabolismo lípido (JULIAN, CLARK, VAMPROHASKA, VERMEULEN y DRAGSTEDT).

GILLMAN, GILLMAN y MANDELSTAM y GILBERT, alimentando ratas con una dieta compuesta por papilla de maíz y leche agria, dicen haber obtenido lesiones cirróticas atroficas muy intensas.

#### FACTORES LIPOTRÓPICOS.

Como vemos de la revisión que hemos hecho de las diversas experiencias realizadas para obtener las lesiones cirróticas, hay en todas ellas una infiltración grasa que puede ser o no la base de partida

de la reacción cirrótica. Sea de una forma u otra, estimamos necesario hacer un bosquejo sobre los distintos factores que rigen el transporte de las grasas y ver en qué fase asienta el trastorno que da lugar a la adiposis. Es evidente que en las dietas administradas han de estar ausente algunas de las sustancias que de un modo normal rigen el transporte de los lípidos e impiden su depósito en



Fig. 1.—Esquema de la acción de los diversos factores lipotrópicos y alipotrópicos.

el hígado, es decir, de *factores lipotrópicos* (BEST y LUCAS). En otros casos, en realidad, el origen de la esteatosis más que a la carencia de estos factores lipotrópicos se debe a distintas sustancias que favorecen el depósito grasa hepático: estas sustancias las designaremos con el nombre de *factores alipotrópicos* (BEST y LUCAS).

#### LECITINA Y COLINA.

En las experiencias diversas realizadas por MCLEOD y sus colaboradores (ALLAN y BOWIE) y por ROBINSON sobre el mantenimiento con insulina de perros despancreatizados, encuentran que el hígado de estos animales aumenta de tamaño, se torna amarillento y acumula una notable cantidad de grasa. Estos fenómenos podían ser evitados por la inclusión en la dieta de una cierta cantidad de páncreas crudo.

HERSHEY, trabajando primeramente solo y después con SOSKIN en el laboratorio de MCLEOD, encuentra que la lecitina—extraída de la yema de huevo crudo—ejercía efectos similares a los del páncreas crudo en lo referente a la evitación de las lesiones hepáticas, por lo que llega a la conclusión de que el efecto de éste se debe a su contenido en fosfolípidos (lecitina). HERSHEY prosigue sus estudios en unión de HUNSTMAN y BEST, para tratar de aclarar a qué parte de la lecitina se debe su acción lipo-



tropical y encuentran que es a la colina a quien por entero debe de achacarse dicha acción.

Según ENGEL, el primero que observó la acción lipotrópica de la colina fué JUNKERSDORF en el año 1926 en un trabajo que publicó en los *Flüger's Arch.* en colaboración con KOHL.

DRAGSTEDT demuestra después que en el páncreas crudo se encuentra una sustancia distinta de la colina con más actividad lipotrópica que ella.

La necesidad de colina en la dieta y su cualidad de agente lipotrópico ha sido después demostrada por numerosos investigadores (GRIFFITH y WADE, BLUMBERG y MCCOLLUM, STETTEN y GRAIL, MCHENRY y PATTERSON, HORNING y ECKSTEIN, etc.).

La colina actúa de modo especial previniendo el depósito de grasa neutra y en menor proporción sobre el acúmulo de ésteres colestérinicos en animales a los que se les sometió a dietas ricas en colestérina (BEST y RIDOUT, CHANNON y WILKINSON). Ya veremos después que estas experiencias no las han visto confirmadas otros autores (JIMÉNEZ DÍAZ, CASTRO-MENDOZA y VIVANCO, etc.), aunque las experiencias no son totalmente superponibles por utilizar estos autores cantidades menores de colina.

#### CASEÍNA Y METIONINA.

En el año 1935, BEST y HUNSTMAN observan cómo la caseína ejerce una acción lipotrópica muy similar a la de la colina.

Los efectos de la caseína eran marcados tanto en la evitación del gran acúmulo de grasa neutra como en el de la colestérina. Esta acción lipotrópica de la caseína sobre la colestérina éster fué también señalada por BEESTON, CHANNON y WILKINSON.

Una vez demostrada esta acción de la caseína, se dirigieron los trabajos de los distintos investigadores en averiguar a cuál de los aminoácidos constituyentes de la caseína debía de achacarse su efecto lipotrópico. BEESTON y CHANNON eliminan en principio la lisina, el ácido glutámico y la fenilalanina y sólo observan—el mismo BEESTON con PLATT—una débil actividad de la tirosina (\*).

En 1937, TUCKER y ECKSTEIN observan que la metionina tiene una definida acción lipotrópica y sospechan que a este aminoácido sea debido el efecto de la caseína. Estos resultados son confirmados por CHANNON y colaboradores trabajando con hidrolizados de proteínas.

Se deduce de ello que la acción lipotrópica de las diversas proteínas está en relación con su contenido en metionina. En contra de ello parecían hablar las observaciones de HORNING y ECKSTEIN acerca de la acción de la caseína y metionina: ésta dada aisladamente, tiene una actividad más marcada desde el punto de vista lipotrópico, que si se da la cifra equivalente de caseína. Esta contradicción ha sido aclarada por TREADWELL y colaboradores de la forma siguiente: la metionina dada como caseína se emplea no solamente como agente lipotrópico, sino como estimulante del crecimiento y en otras múltiples funciones, mientras que si se da aisladamente actúa en sentido unilateral, como lipotrópico. Todo ello para el caso de las ratas jóvenes; si se trata de ratas adultas en las que su crecimiento ha fina-

lizado, observa HAMILTON que la cantidad de proteínas necesarias para mantener el equilibrio nitrogenado es cinco veces menor que en las ratas jóvenes, y por tanto la metionina—presente en la caseína—puede destinarse a otros usos.

#### MANGANESO.

ANDUR, NORRIS y HEUSER, en el año 46, comunican sus resultados obtenidos en ratas acerca de la acción lipotrópica del manganeso, que parece ser muy intensa y que está relacionada con la acción de la colina. Se desconoce el mecanismo de esta acción.

#### LIPOCAIC.

KAPLAN y CHAIKOFF demuestran que en los perros despancreatizados se produce un descenso manifiesto de los lípidos hemáticos y un acúmulo de grasa en el hígado. Ni la colina dada de forma aislada ni unida a un extracto pancreático autoclavado son efectivos. Sin embargo, el lipocaic extraído del páncreas por el alcohol (DRAGSTEDT) hace descender la grasa hepática y elevar la sanguínea. KAPLAN y CHAIKOFF llegan a las siguientes conclusiones: existen dos factores pancreáticos: uno—termolábil—, que previene el descenso del nivel lípido en la sangre, y un segundo factor—termoestable—, que previene el depósito graso en el hígado. El hígado graso y el del animal despancreatizado lo consideran entidades distintas. En experiencias posteriores de CLARK, EILERT y DRAGSTEDT se demuestra que el hígado graso obtenido por una dieta pobre en proteínas y rica en grasa puede prevenirse por la adición de extracto pancreático carente en colina y en el que las cifras de proteínas y de metionina de la dieta eran insuficientes para explicar la actividad lipotrópica. De ello deducen que en el lipocaic ha de existir un agente lipotrópico distinto de la metionina y colina (\*).

La acción del lipocaic podía ser antagonizada por el extracto de lóbulo anterior de la hipófisis (JULIAN, CLARK, PROSHACA, VERMEULEN y DRAGSTEDT).

#### INOSITOL.

En 1941 GAVIN y MCHENRY observan el efecto lipotrópico del inositol, y después ENGEL demuestra cómo una dieta basal suplementada con tiamina, riboflavina, piridoxina, aceite de germen de trigo, ácido pantoténico y colina (aun con dosis de 10 miligramos de colina), no hacía volver a la normalidad las cifras de la grasa hepática. Ello se conseguía por la administración, junto a la colina, de inositol.

Aunque en un principio se pensó que la acción del inositol sería debida a que favorecía la formación de fosfolípidos y facilitaría la labor de la colina en circunstancias difíciles para ella, como es el caso del hígado graso colestérinico (PATTERSON y MCHENRY), últimamente se ha podido observar (BEVERIDGE, BEST, LUCAS, PATTERSON, RIDOUT), que el inositol es menos activo que la colina en la prevención del hígado graso colestérinico (ya sea por alimentación rica en colestérina o por la adición de biotina). Sin

(\*) Añadiendo a la dieta la cantidad de metionina y cistina que contendría una cantidad conocida de caseína de la dieta, se observa que la acción lipotrópica de la metionina libre es inferior a la de la caseína, por lo que BEVERIDGE, LUCAS y GRADY piensan que existe en la caseína alguno otro aminoácido de acción lipotrópica, posiblemente la tirosina.

(\*) Al parecer, la actividad lipotrópica de los extractos de páncreas dados por vía oral se debe a la liberación enzimática de metionina a partir de las proteínas de la dieta (CHAIKOFF, ENTENMAN y MONTGOMERY).

embargo, ya estos autores hacen constar que como los extractos hepáticos que utilizan para la producción del hígado graso tienen cierta cantidad de colina los resultados no son concluyentes. De otra parte, colina e inositol actúan sinérgicamente, lo que hace complicar más aún el problema. JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores no han observado ninguna acción eficaz de la colina en el hígado graso producido por el acúmulo de ésteres colestereínicos.

#### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIVERSOS AGENTES LIPOTRÓPICOS.

Analizaremos muy ligeramente las diversas etapas por las que pasa el metabolismo de los lípidos para ver en cuál de ellas radica la actuación de los distintos agentes lipotrópicos.

**Absorción de las grasas.**—Parece claramente establecido desde los estudios de SINCLAIR que la grasa, después de escindida en glicerina y ácidos grasos, es después absorbida por la pared intestinal merced a su combinación con los fosfolípidos. Se trataría, como ya aclararon los estudios de VERZAR, de un mecanismo fermentativo muy similar al que ocurre con la glucosa, es decir, un proceso de fosforilización.

**Absorción de la colestereína.**—Los ésteres colestereínicos se excindirían por una esterase existente en el jugo pancreático (THANNHAUSER). La colestereína se esterificaría después en la pared intestinal, uniéndose a los ácidos grasos movilizados de los depósitos. De nuevo estos ésteres serían excindidos en la mucosa intestinal, resintetizados por la combinación con ácidos grasos distintos de los primeros (CASTRO-MENDOZA y OYA). La grasa que presente de modo constante en la mucosa intestinal haría posible todos estos cambios es la fracción fosfolípida. Es, en efecto, en el intestino delgado, junto con el hígado, en donde esta renovación constante—este turnover fosfolípido—se realiza de una manera más intensa, como han demostrado HAVESY y ARTOM y colaboradores por medio del fósforo radiactivo, lo que confirman los trabajos anteriores de SINCLAIR con indicadores no isotópicos (ácido etaidínico).

**Transporte y depósito de los lípidos.**—La grasa, después de absorbida, es trasladada al hígado, en donde después de transformada marchará a acumularse a los órganos de depósito. Los ácidos grasos serían desaturados parcialmente en el hígado (LEATHES y RAPER) y posteriormente transportados por los fosfolípidos a los órganos de depósito. Serían hechos que confirmarían esta función desaturante del hígado el que la proporción de ácidos grasos no saturados en el hígado es mayor que la de los órganos de depósito (LEATHES y KENNAWAY). SCHOENHEIMER y RITTEMBERG, con la ayuda de compuestos etiquetados, confirman esta suposición.

La presencia de un enzima desaturante en el hígado fué demostrada por QUAGLIERELLO al observar en el aparato de Warburg cómo cortes hepáticos de animales que habían sido sometidos a una dieta rica en grasas consumían  $O_2$  sin formar  $CO_2$ . El  $O_2$  se mezclaría entonces con el H desprendido de los ácidos grasos al formarse los enlaces dobles.

WINTER cree que la acción tóxica del tetracloruro de carbono sobre el hígado sería debido a su interferencia sobre la acción desaturante de los ácidos grasos.

La gran importancia que las alteraciones en la función de desaturación pueden tener en la génesis de la aposición grasa lo confirman las experiencias

de CHANNON, HANSON y LOIZIDES sobre la influencia que ejercen las diversas dietas ricas en grasa sobre la composición de los ácidos grasos hepáticos: dietas ricas en grasa y pobres en colina dan lugar a una infiltración grasa cuya intensidad estaba en relación con la cantidad de ácidos grasos (de cadena 14 a 18) que entraban en la dieta. Los ácidos grasos no saturados tenían un efecto nulo en lo referente al depósito de grasa. BEST, HERSHEY y HUNTSMANN observan cómo tras una dieta standard—a la que sometían un lote de ratas—se acumulaban ácidos grasos en el hígado en una proporción del 15 al 18 por 100 y con un índice de iodo de 100: si añadían lecitina a la dieta la proporción descendía a un 5 por 100, mientras el índice de iodo se elevaba a 132. La lecitina favorecía, pues, la desaturación y aceleraría el transporte de los ácidos grasos.

**Grasa neutra y colestereína.**—El aumento de la grasa hepática está justificado por el estancamiento de los ácidos grasos ya citados.

La colestereína que llega al hígado es principalmente colestereína éster, y la eliminada por la bilis es colestereína libre. Hay que pensar, pues, en la existencia de un fermento desesterificante en el hígado (SPERRY y STOJANOFF). Es posible que la acción desesterificante esté unida a los fosfolípidos, puesto que el acúmulo de los ésteres va ligado a un descenso de los fosfolípidos hepáticos (SPERRY, BEST, CHANNON y col., JIMÉNEZ DÍAZ y col., etc.).

**Fosfolípidos.**—Especialmente la escuela francesa había defendido la constancia de la cifra de fosfolípidos. Los trabajos realizados en estos últimos años demuestran la labilidad de la cifra de estos lípidos, al mismo tiempo que se comprueban los cambios constantes existentes entre las diversas fracciones, realizándose entre sí una continua serie de desintegraciones y resintetizaciones; ello es lo que se designa con el nombre de "turnover fosfolípido". Este turnover alcanza su máximo valor en el hígado, sigue en actividad el intestino y le continúan en forma decreciente riñón, bazo, pulmón, sistema nervioso y músculos (HAHN y HAVESY, ARTOM, etc.).

#### EFFECTOS Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA COLINA Y METIONINA.

En primer lugar, actúa la colina facilitando la absorción intestinal de la grasa, como ha demostrado muy recientemente FRAZER.

En segundo lugar, y de un modo fundamental, actúa la colina acelerando el turnover de los fosfolípidos. Ya BLOOR habló de la relación lecitina-colestereína libre como índice del metabolismo activo; la lecitina como fosfolípido colínico aceleraría la renovación de los fosfolípidos, mientras que la colestereína los retardaría (OKEY).

La administración de colina con la dieta hace aumentar la cifra de fosfolípidos colínicos; en efecto, WELCH, en el año 1936, observa cómo la arsenocolina administrada a las ratas originaba un aumento de la tasa de lecitina y que en ésta podía reconocerse el grupo arseniado de aquélla. Después observan WELCH y WELCH que el éster, ácido fosfórico-cloruro de colina, no es atacado por la fosfatasa hepática, es decir, que se encuentra preservado de la oxidación en el hígado. PERLMAN y CHAIKOFF confirman las experiencias de WELCH y demuestran, por otra parte, que la colina hace aumentar el turnover fosfolípido en relación directa con la cantidad administrada. Poco después comunican que la betaina tiene efectos semejantes. Asimismo se de-

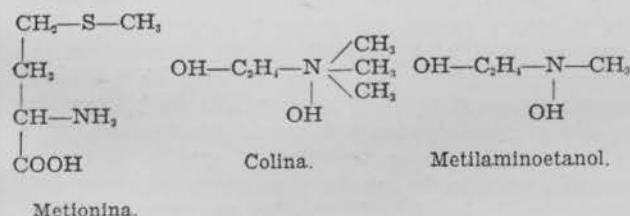


muestra cómo la colina facilita la incorporación del fósforo inorgánico (administrado como  $P_{32}$  para seguir mejor su marcha) a los lípidos hepáticos (HORNING y ECKSTEIN). Este efecto es más intenso en el hígado que en la sangre, lo que parece indicar que la acción de la colina se hace fundamentalmente en aquel órgano (FRIEDLANDER, CHAIKOFF y ENTENMAN) y que los fosfolípidos del plasma deben derivarse de las fracciones de los fosfolípidos hepáticos.

En ratas sometidas a dietas oligoproteicas y ricas en grasa se produce una hiperlipemia que no es influenciada por la colina, por lo que es interpretada como originada por un aumento de la movilización lipídica secundaria a la escasez de proteínas de la dieta (CASTRO-MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO). Según observan estos autores, la colesteroína eleva aún más las cifras de la lipidemia, siendo inefectiva en este caso la colina.

Similares efectos que la colina tienen las betainas, el dimetilaminocetanol y monometilaminoetanol y la metionina.

Si observamos las fórmulas de estas sustancias



vemos que lo que hay de común en todas ellas es la existencia de uno o varios grupos metílicos. Desde los estudios de SIMMONDS y DU VIGNEAUD, sabemos que la *transmetilación* es un fenómeno normal en el hombre y que el grupo metílico azufrado de la metionina (en experiencias realizadas con deuterio) podía ser encontrado después en la colina y utilizado para su síntesis. Con esto se confirma el alto valor biológico de este proceso de la transmetilación y se explica la acción de la betaina y metionina como suplentes de la colina (DU VIGNEAUD, SIMMONDS, CHANDLER y COHN, ALMQUIST, KAHANE y LEVY, JUKES y OLESON, etc.). La cantidad de colina se mantendría constante en el organismo por la metilación de la etanolamina (STETTEN). La etanolamina se formaría a su vez por la reducción de la glicina (STETTEN) o por descarboxilación de la serina (FOLCH).

El músculo y el hígado en ciertos animales (en la rata) parece contener un sistema enzimático capaz de catalizar el paso de los grupos metílicos de la metionina a la etanolamina; la etanolamina sería convertida en colina, mientras que la metionina quedaría transformada en homocisteína (STEENSHOLT). Sin embargo, aunque la metionina acelera la transmetilación en el organismo, no hay una relación directa entre la intensidad de este proceso y la cantidad de metionina administrada (DU VIGNEAUD y colaboradores). Es posible que en el organismo pueda hacerse una síntesis de los grupos metílicos; ello al menos ocurre en las ratas, como han demostrado DU VIGNEAUD y colaboradores administrando en la dieta agua con deuterio, el cual era encontrado después en los grupos metílicos de la colina. Ellos sugieren que la síntesis de estos grupos metílicos se haría en la mucosa intestinal.

La misma formación de los fosfolípidos es posible que vaya unida a una función enzimática: PERL-

MAN, TAUROG y CHAIKOFF observan que en condiciones anaerobias o en presencia de ciertos tóxicos (cianamida, monóxido de carbono, etc.) que son inhibidores de la respiración, se anulaba la formación de fosfolípidos en los cortes de riñón e hígado. No sería extraño—piensan estos autores—que la fosforilización lipídica esté encadenada a un mecanismo celular productor de energía tal como el sistema citocromo—citocromooxidasa, puesto que la acción de una luz potente hace abolir el efecto inhibitor de los tóxicos citados. Es posible que el efecto de los metilos lábiles guarde alguna relación con esta función fermentativa.

HANDLER y BERNHEIN demuestran que la acción de la colina-oxidasa se inhibe cuando en el hígado se produce un gran acúmulo de grasa. Se originaría, pues, un círculo vicioso: la falta de colina produce un hígado graso y esta adiposis impide la acción de la colina que podamos administrar.

En resumen, podemos decir que la colina o las sustancias que puedan originarla actúan aumentando la absorción intestinal de la grasa, facilitando la incorporación del fósforo inorgánico a los ácidos grasos, pero sobre todo acelerando el turnover de los fosfolípidos.

#### EFFECTOS Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CISTINA.

La cistina tiene una triple acción sobre la célula hepática. A grandes dosis tiene una acción tóxica, dando origen a lesiones necróticas y hemorrágicas. A dosis medianas, previene la necrosis hepática. A pequeñas dosis no tiene efecto alguno (HIMSWORTH y GLYNN). En un principio se pensó que la cistina en una dieta oligoproteica originaba una esteatosis hepática, pero se vio que ello era debido al déficit proteico, y que por otra parte la cistina, al aumentar el nivel de la nutrición del animal, eleva los requerimientos de colina (GRIFFITH).

La acción de los aminoácidos azufrados, como es la cistina, se dirige fundamentalmente a prevenir la necrosis, pero su carencia de metilos lábiles le hace ser inefectiva en lo que a la deposición de grasa se refiere. Por tanto, un déficit en cistina puede originar dos clases de lesiones hepáticas: primera, infiltración grasa, que puede ser prevenida por la administración de colina, y segunda, la originada por necrosis repetidas, y que como ya demostraron EARLE y VICTOR en el año 1942, no son afectadas por la colina.

La metionina, por su doble papel de aminoácido azufrado y por contener un grupo metílico, tiene una acción completa, previniendo la adiposis y la necrosis del hígado.

#### MECANISMO DE ACCIÓN DEL LIPOCAIC E INOSITOL.

Desconocemos hoy el mecanismo de acción de estos elementos lipotrópicos. Sabemos que el lipocaic contiene colina e inositol, pero que al mismo tiempo contiene otras sustancias que actúan sobre el metabolismo lipídico en facetas distintas de las que conocemos para el caso de la colina. En efecto, en los hígados grasos colesterínicos obtenidos por la administración de colesteroína o de biotina, la colina es inefectiva, mientras que la aposición grasa es prevenida por el inositol. En los hígados grasos obtenidos en las experiencias de JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores, existía en ellos un gran acúmulo de ésteres colesterínicos y su producción tampoco era evitada por la colina. Sabemos que la colina faci-

lita el transporte de los ácidos grasos, pero si por alguna causa estos ácidos grasos permanecen unidos a la colesteroína, la misión de la colina no puede realizarse. En estos casos faltaría, pues, un fermento desesterificante para cuya formación no es necesaria la colina y en el que posiblemente el inositol y el lipocaic entrarían a formar parte o al menos a facilitar su producción.

#### ESTEATOSIS Y CIRROSIS.

Ahora bien: ¿son, la esteatosis y las lesiones que a la larga le acompañan, totalmente superponibles a las lesiones que nosotros encontramos en la clínica? Analizaremos seguidamente este aspecto del problema.

Según CONNOR y HANDLER y DUBIN la infiltración grasa progresiva de la célula hepática acaba por desplazar al núcleo hasta llegar a producir la muerte celular. Tras esta necrosis se produciría una proliferación conjuntiva que a la larga determinaría la cirrosis. Ahora bien, la adiposis y la necrosis son cosas distintas y en general contrapuestas: "cuando hay necrosis deja de haber adiposis" (JIMÉNEZ DÍAZ): en términos generales puede decirse que la adiposis precede a la necrosis. Pero la adiposis, como objeto certeramente JIMÉNEZ DÍAZ, no es causa suficiente para originar la destrucción celular, puesto que vemos hígados intensamente adiposos que no son totalmente insuficientes como debían de serlo en el caso en que la función hepática estuviese seriamente comprometida. Por ello, cree JIMÉNEZ DÍAZ que la infiltración grasa ocasiona una serie de trastornos de la irrigación vascular—por compresión—, que son los que en última instancia van a aislar ciertas zonas del parénquima hepático y causar la necrosis. Este autor encuentra en los hígados grasos obtenidos por dietas oligoproteicas y ricas en grasa una dilatación de los capilares en las proximidades de los espacios portales y una disociación de los cordones del parénquima causada por el estasis vascular, ofreciendo un aspecto típico que ellos designan como "de pincel". "Esta dilatación capilar es, sin duda, mecánica debida a la gran replección de las células en las porciones adiposas, la cual aprieta a los sinusoides angostándolos o quizá aun suprimiendo la circulación por ellos, con lo cual la sangre, empujada desde los espacios porta e interlobulares, que no puede abrirse paso franco hacia el sistema suprahepático, va distendiendo los capilares. Las zonas más periféricas conservan su abastecimiento de material nutritivo y de oxígeno y por eso persisten, pero las porciones restantes experimentan una necrosis anóxica" (JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES PLEGUEZUELO, PICATOSTE y VIVANCO).

Esta manera de ver el problema explica por otra parte el comienzo de las lesiones en la zona centrolobulillar, la más alejada de la circulación y por tanto la que más sufre la anoxia secundaria a los fenómenos vasculares compresivos. Asimismo se comprende con esta teoría la desaparición de los focos de adiposis después de la necrosis: la destrucción celular deja en libertad la grasa acumulada, que al marcharse deja amplio camino a la circulación sanguínea y en ocasiones origina esas hemorragias tan frecuentemente observadas en estos hígados necrotizados. Este modo de enfocar las cosas es de un gran interés, pues la génesis vascular de las cirrosis en el hombre y para el caso especial de las lesiones cirróticas acaecidas en el Basedow, acaba de ser lanzada por MOSCHCOWICZ: el aumento de

la velocidad de circulación sanguínea en la arteria hepática y su encuentro en los sinusoides portales—al parecer regulados por la existencia de diminutas formaciones valvulares—hace frenar la marcha de la sangre en la porta dando origen a ectasias y dilataciones, posible punto de origen de reacciones fibrosas.

No sabemos si la adiposis y los fenómenos vasculares secundarios que hemos citado son suficientes para originar la reacción y proliferación fibrótica, pero no debemos de olvidar que se trata de dietas carentes en colina y que ello puede originar reacciones hiperplásticas y en ocasiones tumores de la arquitectura más diversa. COPELAND y SALMON, que obtienen neoplasias hepáticas, pulmonares y de otros tejidos de la rata con dietas carentes en colina, explican su producción por la serie de trastornos degenerativos y regenerativos que acompañan el déficit, y si ahondamos aún más, en el déficit de metilos lábiles.

Son, por tanto, varios los factores que se reúnen en el hígado adiposo para explicar la génesis de la cirrosis.

En general, la regeneración empieza en los espacios portas e invade las zonas perilobulillares para penetrar en el lobulillo y disociarlo. Si nosotros recordamos la histología de la cirrosis de Laennec, veremos que existe un primer estadio de infiltración de células redondeadas y de neoformación conectiva en las ramificaciones portales, al que le sigue un segundo período de atrofia y de retracción con disgregación de los lobulillos, que aparecen atróficos por degeneración grasa y al fin aparece un estadio final con procesos neoformativos de células hepáticas y tubos biliares.

Hay, pues, una gran semejanza entre uno y otro proceso. No podemos decir que sean totalmente superponibles, pues a más de la gran distancia que en la escala zoológica existe entre el hombre y los animales de experimentación, no es menos cierto que la experiencia se realiza en muy poco espacio de tiempo y las lesiones han de ser por tanto demasiado esquemáticas en comparación con las que en un largo período de tiempo han de desarrollarse en el hombre.

#### NECROSIS HEPÁTICA.

Los diversos trabajos publicados por HIMSWORTH y GLYNN prueban que es posible la producción de necrosis hepática con una dieta deficitaria en aminoácidos azufrados y para cuyas lesiones no es necesaria la presentación previa de una infiltración grasa. Que la necrosis hepática es distinta a la infiltración grasa lo prueba que la adición a estas dietas de suplementos de levadura—que como sabemos tiene una marcada acción lipotrópica—es incapaz de evitar la presentación de las lesiones cirróticas. Por el contrario, la adición de caseína evita dichas lesiones, y como demuestran los mismos HIMSWORTH y GLYNN, esta acción de la caseína debe atribuirse a la metionina, ya que los suplementos de este aminoácido son capaces de evitar la necrosis.

No sabemos a ciencia cierta cuál es el mecanismo por el cual tienen esta marcada acción protectora los aminoácidos azufrados sobre la célula hepática: según STEKOL se trataría de un proceso de desintoxicación similar al que tiene el azufre con respecto a ciertos compuestos aromáticos que son excretados después en forma de ácidos mercaptúricos. Esta acción protectora del azufre es confirmada por



BRUNSCHWIG, JOHNSON y NICHOLS, que demuestran cómo los ácidos tiomálico y tioláctico son protectores de la célula hepática, mientras son carentes de acción los ácidos láctico y málico. Estiman estos autores que es al grupo sulfhídrico al que debemos de atribuir la acción beneficiosa de los compuestos azufrados, al menos en lo que a la intoxicación clorofórmica se refiere. Al parecer otras sustancias, por ejemplo, el trinitrotolueno, serían desprovistas de su toxicidad por su unión con los grupos sulfhídricos: de ahí que su acción nociva se intensifique al carecer la dieta de aminoácidos azufrados.

Las necrosis hepáticas debíamos de dividir las, según HIMSWORTH y GLYNN, en *trofopáticas*, que serían las consecutivas a una dieta pobre o carente en aminoácidos azufrados, y por otra parte las *taipáticas*, cuya producción no parece estar relacionada con dichas sustancias. Las lesiones producidas por el trinitrotolueno serían trofopáticas, puesto que podríamos evitarlas por la adición de aminoácidos azufrados, mientras que las secundarias a la administración de ciertos venenos—como el cloroformo y similares—serían típicas de lesiones toxipáticas.

Ahora bien: ¿qué relación existe entre la infiltración grasa y la necrosis? Aunque ya dijimos anteriormente que la adiposis no coincide con la necrosis, hay sin embargo una serie de hechos que permiten hablar de una cierta interrelación. Las lesiones hepáticas de tipo necrótico que experimentalmente produjo en las ratas SCHIFRIN por medio del salvarsán, adquirirían su máximo de intensidad si a los animales se les sometía a una dieta rica en grasas. A conclusiones semejantes llegaron MESSINGER y HAWKINS empleando la arsofenamida, HIMSWORTH y GLYNN con el trinitrotolueno, etc.

Hay, sin embargo, ocasiones en que paradójicamente la grasa parece tener un efecto protector sobre el hígado evitando las lesiones necróticas originadas por la dieta carente o excesiva en aminoácidos azufrados; en efecto, EARLE y VICTOR observan cómo la dieta rica en grasa hace decrecer las lesiones originadas por la administración excesiva de cistina. Por otra parte, las lesiones producidas por dietas pobres en proteínas pueden acrecentarse por la administración de suplementos de colina (GYORGY y GOLDBLATT e HIMSWORTH y GLYNN).

Hay que llegar de todas formas a la conclusión de que la necrosis y la adiposis son cosas distintas, que su origen y la evitación de ellas ha de hacerse por caminos distintos, y así como en última instancia la presentación de la esteatosis está en relación con el contenido en metilos lábiles, en las lesiones necróticas juega un papel fundamental el grupo sulfhídrico.

En el siguiente esquema (fig. 2) intentamos reproducir el lugar de iniciación en el lobulillo hepático de las diversas lesiones ocasionadas por los tóxicos y por las dietas ricas en grasa y carentes en factores lipotrópicos.

\* \* \*

Por lo expuesto vemos la similitud entre la iniciación de las lesiones en las dietas carentes en colina y ricas en grasa además de oligoproteicas, y las formas de comienzo de la cirrosis humana. Ello ha abierto un nuevo campo en el problema de la génesis de las cirrosis hepáticas. Desde las primeras experiencias de GYORGY y GOLDBLATT han sido innumerables los investigadores que comprueban la producción de lesiones hepáticas tras diversas dietas en las que fundamentalmente exista un aumento de

la cifra de grasa y un descenso de la proporción de proteínas. Pero aun con dietas distintas a las citadas, como son las empleadas por GILLMAN y colaboradores a base de maíz y de leche agria, obtienen hígados de color amarillento, disformes, duros con una atrofia generalizada. Microscópicamente observan un acúmulo de grasa en las células hepáticas que acaba por taponar el sistema sinusoidal. Al mismo tiempo comprueban una infiltración de células redondas en los espacios portales.

Es decir, que los diversos autores, por muy distintos caminos, van convergiendo en un punto a nues-

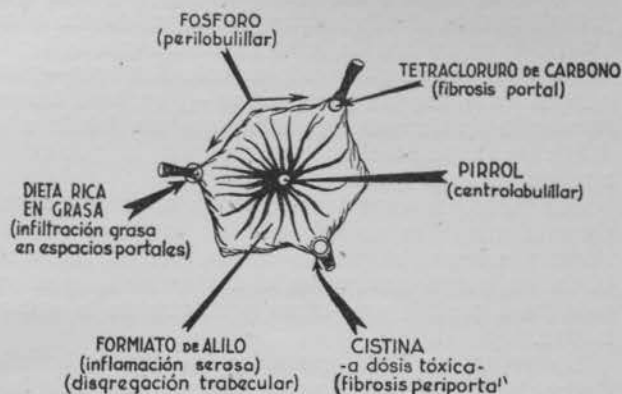


Fig. 2.—Esquema de la lesión inicial con los diversos agentes empleados en la producción de cirrosis.

tro entender fundamental. CONNOR, y sobre todo en España los extensos y minuciosos trabajos de la escuela del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ, van encontrando cómo la infiltración grasa origina de modo secundario alteraciones de índole vascular—compresión, dilatación de los sinusoides, etc.—que a la larga van a irritar y a estimular la proliferación del conjuntivo.

MOSCHCOWITZ, por detenidos estudios microscópicos de los hígados cirróticos del Basedow, encuentra similares lesiones de índole vascular y ello lo explica como la resultante de la dificultad de la circulación portal por el aumento de la velocidad de la sangre a nivel de la arteria hepática, que frena la llegada de la sangre que afluye de la porta. Ello da lugar asimismo a una dilatación de los sinusoides y proliferación secundaria del conjuntivo.

Hay que darle, pues, toda la importancia que merece a este factor vascular en la génesis de las cirrosis hepáticas. Ahora bien, al hablar del factor vascular y de dificultad a la circulación, nos referimos a la interferencia, al aflujo sanguíneo, no al proceso secundario, a la elevación de la presión suprahepática por estasis—en el caso de la cirrosis cardíaca—, cuya lesión anatomopatológica es de comienzo centrolobulillar distinta a la periportal con que se inicia la verdadera lesión cirrótica. Es evidente que para profundizar más en la génesis de las cirrosis hepáticas hay que situar en un plano preferente al factor vascular. Las mismas lesiones hepáticas neoplásicas que COPELAND y SALMON obtienen con dietas carentes en colina, son originadas, en opinión de estos autores, por la serie de fenómenos sucesivos de degeneración y regeneración y a los cambios vasculares que los acompañan.

Si son ciertamente muchas y muy variadas las causas primarias que pueden originar la "lesión bioquímica" inicial, son muy similares los procesos que le siguen, trastornos vasculares y reacción fibrosa.

Las diversas experiencias que a la larga de nuestra revisión hemos citado, han hecho pensar si en el hombre podría suceder algo semejante. RATNOFF y PATEK encuentran en la población infantil de ciertos países asiáticos—China e India—que normalmente siguen un régimen muy monótono y compuesto casi exclusivamente de hidrocarbonados (maíz y arroz) y muy pobre en proteínas, una gran tendencia a la presentación de lesiones cirróticas. Parecidas observaciones hacen GILLMAN y GILLMAN comprobándolas por sucesivas punciones hepáticas siguiendo su evolución y pudiendo comprobar cómo la administración de mucosa gástrica puede hacer regresar la infiltración grasa inicial y opinan que probablemente el efecto terapéutico es debido a su contenido en colina. La gran extensión que la hepatitis epidémica ha alcanzado en estos tiempos—y en general en todas las postguerras—y su fácil transformación en cirrosis, es posible que sea debido a la deficiente alimentación seguida por la población mundial en esta época.

Por tanto, las experiencias sobre la cirrosis experimental nutritiva no sólo amplían nuestros conocimientos sobre el origen de dicha afección, sino que inicia un nuevo camino en el tratamiento, y sobre todo hace posible una eficaz profilaxis de la enfermedad.

HORSTERS, en 1937, comunica los efectos beneficiosos de los ésteres de colina sobre la adiposis hepática.

WHIPPLE y OPIE observan cómo ciertas dietas preservan al organismo de las lesiones tóxicas hepáticas por el cloroformo; después le siguen PATEK y POST, aconsejando las dietas pobres en grasa y muy ricas en proteínas; JIMÉNEZ DÍAZ y su escuela inician las transfusiones del plasma, etc., y después han sido innumerables los que aconsejan las dietas ricas en proteínas, carentes en grasa y suplementadas con aminoácidos, hidrolizados de proteínas (en especial de caseína) y sobre todo por adición de metionina y colina a la dieta (HIMSWORTH y GLYNN, SIMON y BROWN).

#### BIBLIOGRAFIA

- ALMQUIST.—Science, 103, 722, 1946.  
 ANDUR, NORRIS y HEUSER.—J. Biol. Chem., 164, 783, 1946.  
 ARTOM.—J. Biol. Chem., 117, 593, 1945.  
 ARTOM y FISHMAN.—J. Biol. Chem., 148, 405, 1943.  
 Idem id., 148, 415, 1943.  
 Idem id., 148, 423, 1943.  
 Idem id., 154, 109, 1944.  
 Idem id., 154, 117, 1944.  
 ARTOM, SARZANA, PERRIER, SANTANGELO y SEGRÉ.—Arch. Int. Physiol., 47, 245, 1938.  
 ARTOM, SARZANA, PERRIER, SANTANGELO y SEGRÉ.—Arch. Int. Physiol., 47, 245, 1948.  
 ASCHKENASY y MIGNOT.—C. R. Soc. Biol., 140, 261, 1946.  
 Idem id., 140, 208, 1946.  
 BEESTON y CHANNON.—Biochem. J., 30, 280, 1936.  
 BEST.—J. Physic. Chem., 78, 415, 1933.  
 Idem id., 79, 94, 1934. (Cit. EPPINGER.)  
 BEST, CHANNON y RIDOUT.—J. Physiol., 81, 409, 1934.  
 BEST y HUNSMAN.—J. Physiol., 75, 403, 1932.  
 Idem id., 83, 255, 1935.  
 BEST y LUCAS.—Capítulo sobre "La colina" en el libro "Vitamins and Hormones" Nueva York, 1943.  
 BEST, LUCAS, PATTERSON y RIDOUT.—Science, 103, 12, 1946.  
 BEST, LUCAS, PATTERSON y RIDOUT.—Biochem. J., 40, 368, 1946.  
 BEST y RIDOUT.—J. Physiol., 78, 415, 1933.  
 Idem id., 84, 7, 1935.  
 Idem id., 86, 343, 1936.  
 Idem id., 87, 55, 1936.  
 BEVERIDGE, LUCAS y GRADY.—J. Biol. Chem., 160, 505, 1945.  
 BEVERIDGE y LUCAS.—J. Biol. Chem., 117, 311, 1945.  
 BIELSCHOWSKY y CASTRO-MENDOZA.—Anales de la Clínica del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ, 1934-1935.  
 BLATHERWICH, MEDLAR, BRASHAW, POST y SAWYER.—J. Biol. Chem., 103, 93, 1933.  
 BLOOR.—J. Biol. Chem., 82, 273, 1929.  
 BLOOR, OKEY y CORNEN.—J. Biol. Chem., 86, 291, 1930.  
 BLUMBERG.—Pub. Health Rep., 55, 531, 1940.  
 BLUMBERG y MCCOLLUM.—Science, 93, 598, 1941.  
 BLUMBERG y GRADY.—Arch. Pathol., 34, 1035, 1942.  
 BOXER y STETTEN.—J. Biol. Chem., 113, 617, 1944.  
 CALDER.—J. Pathol. Bact., 54, 315, 1942.  
 CASTRO-MENDOZA y OYA.—Rev. Clin. Esp., 4, 37, 1942.  
 CASTRO-MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES, VIVANCO y CALVO.—Rev. Clin. Esp., 20, 396, 1946.  
 CASTRO-MENDOZA y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 28, 13, 1948.  
 CASTRO-MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO.—27, 176, 1947.  
 CLARK, EILERT y DRAGSTEDT.—Amer. J. Physiol., 144, 620, 1943.  
 COHN, SIMMOND, CHANDLER y DUVIGNEAUD.—J. Biol. Chem., 162, 343, 1946.  
 CONNOR.—Amer. J. Pathol., 14, 347, 1938.  
 COPELAND y SALMON.—Amer. J. Pathol., 22, 1079, 1946.  
 CURTIS y NEWBURG.—Arch. Int. Med., 39, 828, 1927.  
 CHAIKOFF y CONNOR.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 638, 1940.  
 Idem id., 39, 36, 1938.  
 CHAIKOFF, EICHORN, CONNOR y ENTENMAN.—Amer. J. Pathol., 19, 9, 1943.  
 CHAIKOFF, ENTENMAN y MONTGOMERY.—J. Biol. Chem., 160, 387, 1945.  
 CHANNON, HANSON y LOIZIDES.—Biochem. J., 36, 214, 1942.  
 CHANNON y WILKINSON.—Biochem. J., 29, 370, 1935.  
 CHANNON, MANFOLD y PLATT.—Biochem. J., 34, 866, 1940.  
 CHANNON, MILES y PLATT.—Biochem. J., 37, 483, 1943.  
 CHANUTIN y LUDWIG.—J. Biol. Chem., 102, 57, 1933.  
 DAFT, SEBRELL y LILLIE.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 48, 228, 1941.  
 DRAGSTEDT, VAN PROHASK y HARMS.—Aber. J. Physiol., 117, 175, 1936.  
 DUVIGNEAUD, CHANDLER, MAYER y KEPPEL.—J. Biol. Chem., 131, 57, 1939.  
 Idem id., 134, 787, 1940.  
 DUVIGNEAUD, SIMMOND, CHANDLER y COHN.—J. Biol. Chem., 139, 755, 1945.  
 Idem id., 163, 639, 1946.  
 DUVIGNEAUD y COHN.—J. Biol. Chem., 164, 603, 1946.  
 EARLE y KENDALL.—J. Exp. Med., 75, 191, 1942.  
 EARLE y VICTOR.—J. Exp. Med., 73, 161, 1941.  
 ENGEL, J.—Nutrition, 24, 175, 1942.  
 ENDICOTT y LILLIE.—Amer. J. Pathol., 20, 149, 1944.  
 ENTENMAN, CHAIKOFF y cols.—J. Biol. Chem., 155, 573, 1944.  
 ENTENMAN, CHAIKOFF y FRIEDLANDER.—J. Biol. Chem., 162, 111, 1946.  
 ENTENMAN, CHAIKOFF y ZILMERSMIT.—J. Biol. Chem., 166, 15, 1946.  
 EPPINGER.—Enfermedades del Hígado, 1941.  
 ERICKSON, AVRIN, TEAGUE y WILLIAMS.—J. Biol. Chem., 135, 671, 1940.  
 FISLER, TAUBOG, PERLMAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 141, 809, 1941.  
 FISHMAN y ARTOM.—J. Biol. Chem., 164, 307, 1946.  
 FOGLIA y MAZZOCO.—C. R. Soc. Biol., 127, 110, 1938.  
 FORBES.—J. Nutr., 22, 359, 1941.  
 FRAZER.—Nature, 157, 414, 1946.  
 FRIEDLANDER, CHAIKOFF y ENTENMAN.—J. Biol. Chem., 158, 231, 1945.  
 FOLCH.—J. Biol. Chem., 139, 973, 1941.  
 GAVIN y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 139, 483, 1941.  
 Idem id., 141, 619, 1941.  
 GAVIN, PATTERSON y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 148, 275, 1943.  
 GYORGY y GOLDBLATT.—J. Exp. Med., 70, 185, 1936.  
 Idem id., 72, 1, 1940.  
 Idem id., 75, 355, 1942.  
 GYORGY y GOLDBLATT.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46, 492, 1941.  
 GILLMAN, GILLMAN, MANDELSTAM y GILBERT.—Brit. J. Exp. Pathol., 26, 67, 1945.  
 GLYNN, HIMSWORTH y NEUBERGER.—Brit. J. Exp. Pathol., 26, 326, 1945.  
 GRIFFITH y WADE.—J. Biol. Chem., 131, 567, 1939.  
 GRIFFITH.—J. Biol. Chem., 132, 627, 1940.  
 GRIFFITH.—J. Nutr., 19, 437, 1940.  
 Idem id., 21, 291, 1941.  
 Idem id., 22, 239, 1941.  
 HAHN y HAVESY.—Skand. Arch. Physiol., 77, 148, 1937. (Cit. HAVESY: Ann. Rev. Biochemistry, 1940.)  
 HAHN y HAVESY.—Biochem. J., 32, 342, 1938.  
 HAMILTON.—J. Nutr., 17, 565, 1939.  
 HANDLER.—J. Biol. Chem., 149, 291, 1944 y 162, 77, 1946.  
 HANDLER.—J. Nutr., 21, 621, 1946.  
 HANDLER y BERNHEIN.—J. Biol. Chem., 144, 401, 1942.  
 HANDLER y DUBIN.—J. Nutr., 31, 141, 1946.  
 HAVESY y LUNDGAARD.—Nature, 140, 275, 1937.  
 HIGUERA.—Tesis doctoral, 1945. ("La composición lipídica del hígado en la cirrosis experimental nutritiva").  
 HIMSWORTH y GLYNN.—Clin. Science, 5, 133, 1944.  
 Idem id., 5, 93, 1944.  
 HIMSWORTH y GLYNN.—Bioch. J., 36, 267, 1945.  
 HIMSWORTH.—Nutrition Abst., 16, 721, 1947.  
 HORNING y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 155, 49, 1944 y 166, 711, 1946.  
 HORSTERS.—Therap. d. Gegenwart, 7, 300, 1937.  
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Enfermedades de la Nutrición, 1939.  
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Algunos problemas de la Patología interna. Madrid, 1944.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO y MORALES.—Rev. Clin. Esp., 15, 107, 1944.  
 JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO.—Rev. Clin. Esp., 23, 276, 1946.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO y PICATOSTE.—Rev. Clin. Esp., 24, 177, 1947.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, CASTRO-MENDOZA y VIVANCO.—Rev. Clin. Esp., 24, 243, 1947.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES, PICATOSTE y VIVANCO.—Rev. Clin. Esp., 24, 323, 1947.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, RODA, LÓPEZ RUIZ y BREÑAS.—Rev. Clin. Esp., 4, 191, 1942.



- JUKES.—J. Nutrition, 21, 13, 1941.  
JUKES y OLESON.—J. Biol. Chem., 157, 419, 1945.  
JULIAN, CLARK, PROHASKA, VERMEULEN y DRAGSTEDT.—Amer. J. Physiol., 138, 264, 1943.  
JUNKERSDORF y KOHL.—Flügger's Arch., 211-612, 1926. (Cit. ENGEL.)  
KAHANE y LEVY.—Helv. Chim. Acta, 29, 1322, 1946.  
KAPLAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 119, 433, 1937 y 120, 647, 1937.  
LILLIE, ASHBURN, SEBRELL, DAFT y LOWRY. — Pub. Health Rept., 57, 502, 1942.  
LONGENECKER, GAVIN y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 139, 611, 1941.  
MACHELLAS y MAGUIRE.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46, 502, 1941.  
MAN.—J. Biol. Chem., 117, 183, 1937.  
MCHENRY.—J. Physiol., 89, 287, 1937.  
MCHENRY y GAVIN.—J. Biol. Chem., 134, 683, 1940 y 140, LXXXVII, 1941.  
MCFARLAN y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 159, 605, 1945.  
MCMAHAN y HODGE.—J. Biol. Chem., 127, 721, 1938.  
MESSINGER y HAWKINS.—Amer. J. Med. Sci., 199, 216, 1940.  
MOON.—Arch. Pathol., 18, 381, 1934.  
MOSCHCOWITZ.—Arch. Int. Med., 78, 497, 1946.  
MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 128, 387, 1939.  
OKEY.—J. Biol. Chem., 100, LXXV, 1933.  
OKEY y YOKELA.—J. Nutrit., 11, 463, 1936.  
PAPPENHEIMER y VICTOR.—J. Pathol., 22, 402, 1946.  
PATTERSON, KEVIL y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 153, 489, 1944.  
PATTERSON y MCHENRY.—Physiol. Rev., 24, 128, 1944.  
PATTERSON y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 145, 207, 1942.  
PATEK y POST.—J. Clin. Invest., 20, 481, 1941.  
PERLMAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 127, 211, 1938; 128, 735, 1939 y 130, 593, 1939.  
POPPER, GYORGY y GOLDBLATT.—Arch. Pathol., 37, 161, 1944.  
RATNOFF y PATEK.—Medicine, 21, 207, 1942.  
RALLI, RUBIN y RINZLER.—J. Clin. Invest., 20, 93, 1941.  
RALLI y RUBIN.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 601, 1940.  
RALLI y RUBIN.—Amer. J. Physiol., 138, 42, 1942.  
RICH y HAMILTON.—Bull. J. Hopk. Hosp., 66, 185, 1940.  
RUSSEL y CALAWAY.—Arch. Pathol., 35, 546, 1943.  
SCHOENHEIMER y RITTEMBERG. (Cit. JIMÉNEZ DÍAZ: Enfermedades de la Nutrición, pág. 510.)  
SEIFRIED.—Curso de Histopatología. Editorial Labor, 1936.  
SIMMONDS y DUVIGNEAUD.—J. Biol. Chem., 142, 639, 1942.  
SIMON y BROWN.—Lancet, 1, 492, 1946.  
SINCLAIR.—J. Biol. Chem., 115, 211, 1936 y 121, 361, 1937.  
SINCLAIR y DOLAN.—J. Biol. Chem., 142, 639, 1942.  
SPERRY y STOJANOFF.—J. Biol. Chem., 126, 77, 1937.  
SPELBERG y KEETON.—Amer. J. Med. Sci., 200, 688, 1940.  
STERNHOLT.—Acta physiol. Scand., 10, 333, 1945 y 11, 294, 1946.  
STETTEN.—J. Biol. Chem., 140, 143, 1941 y 142, 629, 1942.  
STETTEN y SALCEDO.—J. Biol. Chem., 146, 16, 1944.  
STEKOL.—J. Biol. Chem., 124, 129, 1938.  
SULLIVAN, HESS y SEBRELL.—Pub. Health Rept., 45, 75, 1932.  
TAURDG, CHAIKOFF y PERLMAN.—J. Biol. Chem., 145, 281, 1942.  
THANNHAUSER, BENOTTI y REINSTEIN.—J. Biol. Chem., 129, 709, 1939.  
TREADWELL.—J. Biol. Chem., 160, 601, 1945.  
TREADWELL, GROOTHUIS y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 142, 653, 1942.  
TUCKER y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 121, 479, 1937.  
VIVANCO.—Rev. Clin. Esp., 11, 1, 1943.  
VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 15, 101, 1944.  
WEBSTER.—J. Clin. Invest., 20, 440, 1941 y 21, 383, 1942.  
WELCH.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 35, 107, 1936 y 39, 7, 1938.  
WHIPPLE y CHURCH.—J. Biol. Chem., 114, Cvil, 1936.  
WILLIAMS, ERICKSON, AVRIN, BERNSTEIN y MACY.—J. Biol. Chem., 123, 111, 1938.  
WINTER.—J. Biol. Chem., 128, 283, 1939.

## ORIGINALES

## LA HISTAMINASA DE LA SANGRE EN EL CHOQUE ANAFILACTICO

E. ARJONA, C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. PERIANES,  
L. LORENTE y M. AGUIRRE.

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid.

Realizando en el curso de investigaciones que tenemos en marcha el estudio del contenido en histamina de la sangre en animales normales y en diferentes condiciones experimentales, hemos tenido ocasión de observar un curioso fenómeno. En cobayas muertas en choque anafiláctico experimental, los sueros se encontraban frecuentemente desprovistos de histamina, lo cual sorprendía comparando este resultado negativo con el constante hallazgo de histamina de los mismos antes del choque: parecía, contra lo que era de esperar, que en el choque la histamina de la sangre hubiera desaparecido. Pronto hemos advertido que cuanto más tiempo pasaba desde el comienzo del choque hasta el momento de tomar la sangre el contenido en histamina era menor: en la figura 1 se ven comparativamente las acciones del suero antes y después del choque anafiláctico.

Analizado más de cerca el fenómeno, hemos podido observar cómo la adición a un suero normal conteniendo histamina, de suero del cho-

que, produce una evidente inhibición del efecto histamínico del primero (fig. 2). Este hecho, repitiéndose constantemente, nos demostró que en el suero del animal en choque existía una sus-

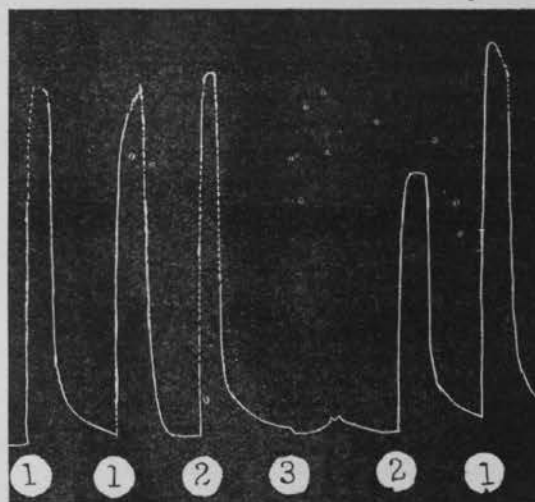


Fig. 1.—1, 0,3 c. c. suero de cobaya antes del choque; 2, 0,5 gammas de histamina; 3, 0,3 c. c. suero de cobaya en choque.

tancia que se opone a la histamina, la cual podía ser, o algo de acción antihistamínica, o bien, más probablemente, el fermento histaminolítico, la histaminasa, que existiera en el choque en