

## PATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LAS CIRROSIS HEPÁTICAS

Prof. JUAN J. BERETERVIDE

**L**a cirrosis hepática ya no puede ser considerada como una afección incurable, de curso progresivo, de evolución fatal. Las adquisiciones recientes relacionadas con su patogenia, sobre las cuales hemos insistido ampliamente en un trabajo publicado con el doctor BRAIER, han modificado fundamentalmente las directivas terapéuticas de este grave padecimiento, pudiendo afirmarse sin exageración que, mediante la aplicación de las mismas, un horizonte mucho más claro se abre en el porvenir de estos desgraciados pacientes.

El tratamiento de las cirrosis importa una serie de medidas terapéuticas entre las cuales algunas pueden o deben ser aplicadas en todos los casos (tratamiento general, estimulación y protección de la célula hepática), mientras que otras estarían indicadas solamente en presencia de determinadas manifestaciones clínicas de la enfermedad (tratamiento sintomático). Por último, recordaremos que algunos tipos de cirrosis requieren indicaciones particulares.

Hemos creído conveniente agrupar los diversos procedimientos conocidos y aplicables al tratamiento de la cirrosis según el esquema que damos a continuación:

### TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS

#### A) *Tratamiento general. Higiene de los cirróticos.*

- a) Supresión de los tóxicos exógenos.
- b) Corrección de las intoxicaciones endógenas.

#### B) *Estimulación y protección de la célula hepática.*

- 1) Tratamiento dietético.
- 2) Glucosa; glucosa-insulina.
- 3) Agentes lipotrópicos:
  - a) Aminoácidos (metionina).
  - b) Vitaminas (colina, inositol, etc.).
  - c) Hormonas (lipocaico).
- 4) Extractos hepáticos:
  - a) Hepatoterapia en general.
  - b) Yakriton.
  - c) Necroton, etc.
- 5) Coleréticos y colagogos.

#### C) *Tratamiento sintomático.*

- a) Tratamiento de la ascitis.
- b) Tratamiento de las hemorragias.
- c) Tratamiento del prurito.
- d) Tratamiento de la ictericia.

#### D) *Tratamiento de ciertas formas de cirrosis.*

En esta conferencia solo nos ocuparemos, por considerarlo del mayor interés, del tratamiento general, de la estimulación y protección de la célula hepática.

#### A) TRATAMIENTO GENERAL. — HIGIENE DE LOS CIRRÓTICOS.

El diagnóstico precoz de las cirrosis, es decir, en el estado de compensación, constituye uno de los problemas más difíciles de la clínica médica y adquiere una

importancia extraordinaria por las posibilidades terapéuticas que plantea, como tendremos oportunidad de verlo en el curso de esta exposición.

Si bien es cierto que nada es más difícil que afirmar la existencia de una cirrosis hepática en su iniciación, debe recordarse que un interrogatorio detallado, el examen clínico completo y algunas pruebas funcionales hepáticas facilitan considerablemente el diagnóstico precoz de la cirrosis hepática.

Hay que sospechar una afección hepática crónica cuando se trata de sujetos en la edad media de la vida que se quejan de trastornos dispépticos, pérdida de fuerzas, enflaquecimiento, edema de miembros inferiores, hemorragias, depresión psíquica y eventualmente de ictericias periódicas, sobre todo cuando la anamnesis revela alcoholismo y antecedentes específicos. Objetivamente se encuentra en estas circunstancias el hígado duro y a veces sensible. La reacción de van den Bergh directa o bifásica en el suero, la hipoalbuminemia con inversión de la relación serina

—, la reacción de Hanger, del oro y la Takata Ara positivas, la urobilinoglobulina nuria intensa y la disminución del nitrógeno total en sangre pueden facilitar mucho el diagnóstico.

En la fase preascítica, es decir, en la fase de los trastornos gastrointestinales, de colemia inicial con urobilinuria, con hígado ligeramente indurado, podemos mediante indicaciones higiénico-dietéticas detener el proceso anatómico. Es bien evidente que la eficacia del tratamiento es función de la precocidad del diagnóstico, la hepatitis siendo seguramente más curable que la esclerosis. Cuando se instala la ascitis, el pronóstico se ensombrece considerablemente y hasta ha llegado a fijarse en dos años la sobrevida en estos casos.

Si embargo, bajo la influencia del reposo, de las nuevas medicaciones de protección hepática, de las dietas adecuadas, de los diuréticos mercuriales, aun a veces después de algunas punciones, se consiguen supervivencias más prolongadas con una curación aparente de la cirrosis, y decimos aparente porque si bien la esclerosis no regresa, se obtiene una curación clínica que hasta puede permitir a estos enfermos una vida normal compatible con su reintegración al trabajo.

Con sobrada razón, dice EPPINGER que para establecer el diagnóstico precoz de una afección hepática estamos en condiciones de inferioridad mucho mayores que con respecto al riñón. En efecto, en las hepatitis la ictericia no es constante y la afección puede evolucionar sin que ningún síntoma permita orientar el diagnóstico. En cambio, en las nefritis, la albúmina y demás elementos del sedimento urinario ponen en guardia al médico, haciendo posible establecer un tratamiento adecuado para impedir el paso a la cronicidad. Si aceptamos que la cirrosis comienza como una hepatitis serosa, que muchas veces pasa desapercibida clínicamente, debemos temer que ésta se presente en toda afección o intoxicación alimenticia o alcohólica. *En este sentido la urobilinuria abundante debe ponernos en guardia, en particular si es persistente.*

Debemos, pues, hacer la *profilaxis de la cirrosis*, tratando precozmente esta clase de enfermos mediante la dieta de protección hepática y la medicación estimulante del hígado, de la manera que veremos más adelante. Esta conducta será más estricta, como es lógico suponer, para los enfermos ya afectados de cirrosis descompensada. Deben suprimirse todas las causas tóxicas, ya que son capaces de descompensar una cirrosis hasta ese momento compensada. *Se abstendrán así del alcohol*, aun aquellos pacientes que no presenten antecedente etílico, de los *hipnóticos*, del *atofán* y del *tabaco*.

La supresión del alcohol en los grandes intoxicados debe ser progresiva, para evitar accidentes a veces realmente graves. Debe recordarse que los baños de sol intensivos son perjudiciales, dado que engendran productos de naturaleza histamínica, tóxicos para la célula hepática.

*Deben evitarse los condimentos fuertes*, cuya intervención en el determinismo tiopatogénico de las cirrosis ha sido invocado por algunos autores.

*Hay que prevenir en lo posible las infecciones e intoxicaciones* porque pueden desencadenar una lesión evolutiva del parénquima, hasta ese momento latente, determinando la aparición de una ascitis aguda, del síndrome ícteroascítico o del síndrome hemorrágico ascítico (cirrosis descompensadas).

Por eso nunca se dejará de indagar la posible existencia de focos infecciosos

(senos paranasales, amígdalas, focos sépticos dentarios, vías urinarias y anexos femeninos) y se tratará de eliminarlos.

Las medidas terapéuticas destinadas a cumplir la *corrección de las intoxicaciones endógenas* se refieren particularmente a aquellas capaces de regular el funcionamiento de los órganos digestivos y modificar ciertos trastornos gastrointestinales frecuentes en los pacientes con cirrosis, tales como la aquilia, la constipación, la diarrea, etc.

La posibilidad de la *etiología sífilítica* debe plantearse en presencia de toda cirrosis y se instituirá un tratamiento específico a base de mercurio y de bismuto cuando los antecedentes, los estigmas y los datos de laboratorio denuncien esa presunción.

## B) ESTIMULACIÓN Y PROTECCIÓN DE LA CÉLULA HEPÁTICA

### 1) Tratamiento dietético

Muchos errores se cometen en las prescripciones dietéticas de los hepáticos, algunos por rutina y otros porque basados en consideraciones teóricas se aplican al hombre ciertas premisas químicas y bioquímicas que son casi exclusivamente datos de laboratorio o concesiones no demostradas.

En los últimos años han sido acumulados una cantidad considerable de hechos experimentales y clínicos que han alterado la concepción etiopatogénica de las cirrosis hepáticas y, modificado, al menos en parte, el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad, abriendo una perspectiva menos sombría en lo que concierne al por venir de estos pacientes.

Son numerosos los investigadores que han coincidido en afirmar la posibilidad de provocar cirrosis experimentales similares a las cirrosis humanas, sometiendo los animales a dietas especiales y mantenidas durante largo tiempo. *Parece evidente que, al menos en lo que concierne a algunos mamíferos, ciertas deficiencias de la dieta son capaces de provocar el desarrollo de lesiones hepáticas y aun verdaderas cirrosis.* CONNOR ha dedicado especial atención al estudio de las relaciones existentes entre el alcohol y el desarrollo de la cirrosis hepática, particularmente cuando va asociado a una dieta deficiente.

*Se tiende actualmente a considerar la cirrosis de Laennec como una enfermedad de naturaleza carencial dependiente de perturbaciones nutritivas aun imperfectamente conocidas.* Es posible también que la cirrosis se deba a una carencia vitamínica específica, como han demostrado serlo la anemia perniciosa, la anemia macrocítica y el sprue al responder específicamente al ácido fólico. Por otra parte, investigaciones recientes permiten afirmar que la cirrosis alcohólica en el hombre, parece ser debida principalmente a una alimentación insuficiente en factores lipotrópicos, aun cuando en ciertos casos puede participar un factor tóxico. Los casos clínicos de cirrosis hepática inducida por deficiencias dietéticas pueden ser beneficiados por el empleo de dietas balanceadas y por la administración de ciertos agentes protectores de la célula hepática, conocidas bajo la denominación de «factores lipotrópicos» (DUTRA DE OLIVEIRA, 1945). En contraste con los elementos nutritivos que protegen a la célula hepática contra agentes nocivos de distinta naturaleza, existen factores dietéticos que, por su presencia o ausencia repercuten desfavorablemente sobre el funcionalismo hepático. *Ciertas dietas pueden, pues, considerarse como «tóxicas» y otras como «protectoras» para la célula hepática* (LICHTMAN, 1942).

Es importante recordar ante todo que la glándula hepática está íntimamente vinculada al metabolismo de los glúcidos, de las proteínas, de las grasas, de las vitaminas y de las sales; luego deben regir ciertas prescripciones fundamentales que todo médico debe conocer.

### HIDRATOS DE CARBONO

*Está probado por trabajos experimentales y clínicos, más allá de toda duda, que la acumulación de glucógeno en la célula hepática, aumenta la resistencia de la glándula frente a agentes nocivos de diversa naturaleza, hecho que reviste una importancia clínica y terapéutica considerable.* Esta influencia beneficiosa del glucógeno estaría vinculada a su antagonismo frente a las grasas.

La administración de una elevada proporción de hidratos de carbono en la dieta,

constituye luego uno de los elementos fundamentales del tratamiento dietético de la cirrosis.

*Estas dietas hidrocarbonadas aumentan la resistencia de la glándula hepática frente a agentes tóxicos diversos facilitando además su reparación anatómica y su recuperación funcional.* La mayoría de los autores recomiendan suministrar entre 350 y 500 gramos de hidratos de carbono por día, especialmente bajo la forma de pan, cereales, papas, dátiles, jaleas, miel, frutas, jugos de frutas, etc. RAVDIN aconseja la inclusión de la banana a estos pacientes, por constituir una fuente excelente de hidrocarbonados, así como por su buena tolerancia.

#### PROTEÍNAS

El asunto de las proteínas requiere una amplia revisión. El tratamiento clásico de las cirrosis hepática proscribía el empleo de proteínas más allá de 40-60 gramos diarios. Todos los autores, escribe STREBE en el tratado de VON BERGMANN, coinciden en restringir la ración de proteínas en los cirróticos.

BOLLMAN y MANN, mostraron en 1931 que las proteínas vegetales podían ser administradas sin temor a animales con lesiones hepáticas.

IVY, experimentalmente demostró en perros con fístula biliar, que la bilis aumenta con el suministro proteico, lo que no sucede con los hidratos de carbono.

BAKER, por su parte, demostró posteriormente que *el aporte insuficiente de proteínas con la dieta, favorece la infiltración adiposa del hígado mientras que una ingesta adecuada de aquéllas, ejerce una acción protectora sobre la célula hepática reduciendo su riqueza en grasa.* La producción experimental de cirrosis hepáticas por el empleo de dietas pobres en proteínas, ha sido referida por diversos autores en los últimos años (GYORGY y GOLDBLATT, 1941; DAFT y SEBRELL, 1941, etc.)

En el año 1937, inicia PATEK, de la Mayo Clinic, un profundizado estudio del papel desempeñado por las proteínas del suero en las hepatopatías, llegando a demostrar que su concentración está disminuída en las afecciones hepáticas y que *la disminución de la presión coloidosmótica del plasma va asociada frecuentemente a lesiones hepáticas y sobre todo a las cirrosis.* En 1941, POST y PATEK, observaron que las proteínas de la dieta pueden ser absorbidas y retenidas en el organismo de pacientes con cirrosis, *a pesar de lo cual la síntesis normal de proteínas del suero no se realiza* como consecuencia de la incapacidad del hígado para utilizar en forma normal las proteínas de la dieta, y de allí que en la mayoría de los casos exista una deficiencia protídica. Es que en realidad las albúminas ingeridas forman las tisulares, pero el hígado es el fabricante de las plasmáticas. *Los resultados favorables obtenidos por estos autores en el tratamiento de la cirrosis humana por medio de una dieta altamente nutritiva y rica en proteína, ha estimulado la aparición de una serie de trabajos en el mismo sentido.*

MARDONES ACOSTA y DOONER (de Santiago de Chile, 1942), estiman que el contenido en proteínas del régimen del cirrótico, debe ser relativamente elevado, 80 gramos en las 24 horas. MARDONES ACOSTA ya había preconizado la dieta rica en proteínas en 1925.

RAVDIN ha llamado recientemente la atención sobre la importancia considerable que tienen las proteínas de la dieta en el mecanismo de protección de la célula hepática, llegando a declarar que *ellas representan un agente hepatotrópico superior al de los hidratos de carbono.* El mismo autor señala posteriormente que *un elevado tenor de proteínas e hidratos de carbono en la dieta ofrece la máxima protección al parénquima hepático.* Se admite actualmente que una adecuada administración de proteínas en la dieta, especialmente de aquellas que son más ricas en aminoácidos lipotrópicos, es tan importante como el cebamiento con hidrocarbonados para promover la reparación anatómica y funcional de las células hepáticas lesionadas. Pa-recería, dice GREENE (1943), que una dieta rica en proteínas y en hidratos de carbono puede modificar favorablemente el curso de la cirrosis portal, probablemente estimulando la regeneración del parénquima hepático.

Todo lo antes expuesto, justifica la aplicación del régimen glucoproteico como el más eficaz en el tratamiento de las cirrosis.

SNELL (1941), del Mount Sinai Hospital, recomienda dar proteínas hasta completar el 25 por 100 del total de la dieta. LICHTMAN (1942), por su parte, estima desaconsejable la reducción de la ingesta proteica por debajo de 1 g por kg de peso por día.

RAVDIN, ha recomendado muy recientemente (1943), una dieta de protección hepática caracterizada por su alto valor calórico (3.000 calorías), así como por su riqueza en proteínas (25 por 100 del total de calorías) y en hidratos de carbono (70 a 75 por 100).

*Estas consideraciones sugieren la necesidad de administrar una elevada cantidad de proteínas, la que oscila entre 1 1/2 y 2 gramos por kilogramo de peso, que será administrado preferentemente bajo la forma de leche, carne, queso, ovoalbúminas, legumbres, arroz, pastas, pan y bizcochos.*

La leche es un alimento útil para completar en los hepáticos la cantidad de proteínas necesarias (1/2 litro de leche tiene más o menos 10 gramos de albúmina total de alto valor nutritivo). Las carnes contribuyen a reponer las fuerzas y a mejorar el apetito casi siempre perturbado. Entre ellas deben preferirse las magras, de vaca, de ternera, de pollo, de pescados. Serán evitadas las carnes conservadas y las grasas (de cerdo, paño, oveja, salchichas, salame, tocino). Las carnes se servirán hervidas, asadas, cocidas, al horno o a la parrilla.

*La preferencia de la caseína en la dieta de los cirróticos queda ampliamente justificada por la actividad lipotrópica que ella ejerce gracias a su elevado contenido en metionina.* Como fuentes de caseína deben mencionarse en primer término ciertos quesos (petit suisse o requesón), la leche descremada (skimmed milk), el buttermilk (pobre en grasas) y ciertas preparaciones dietéticas como el Casec.

LICHTMAN, emplea gelatina por su contenido en glicina, aminoácido utilizado por el hígado para realizar la conjugación de substancias tóxicas introducidas en la circulación. La gelatina carece casi por completo de propiedades lipotrópicas.

PATEK y POST (1941), han señalado un aumento de la supervivencia en cirrosis descompensadas mediante el empleo de una dieta altamente nutritiva (3.600 calorías) muy rica en proteínas (140 g), moderada en grasas (175) y rica en hidratos de carbono (365), con suplemento abundante de vitaminas del grupo B en forma de levadura de cerveza, extracto hepático, tiamina, etc.

Los citados autores dicen haber obtenido resultados alentadores con aumento del tiempo de sobrevida, comparado con el grupo de control.

Los efectos son sin embargo lentos, necesitándose un plazo de dos meses, término medio, para que una mejoría definida pueda ser reconocida. Los autores analizan los resultados obtenidos en una serie de 54 pacientes. Al fin del primer año de tratamiento se comprobó un 57 por 100 de sobrevidas con el tratamiento moderno y 38 por 100 con el antiguo o clásico (paracentesis, diuréticos mercuriales, restricción de proteínas, etc.). Al término del segundo año, los porcentajes de sobrevida fueron de 45 y 21 por 100 respectivamente. La mejoría se tradujo principalmente por desaparición de la ascitis, recuperación de las fuerzas, mejoría del apetito y modificación favorable de los datos suministrados por el laboratorio (aumento de la albúmina del suero), Takata-Ara negativa, etc.

FLEMING y SNELL (1944), tratan de una serie de 50 casos de cirrosis con una dieta rica en hidratos de carbono (350-500 g), en proteínas (110-145 g) y solamente 50-60 g de grasas; esta dieta fué suplementada con un aporte vitamínico considerable bajo la forma de clorhidrato de tiamina (4-10 mg diarios), levadura de cerveza (2 a 4 tabletas en cada comida) y extracto hepático Lilly, Campolon, etc. (2 inyecciones semanales). Suministran además vitamina C a razón de 100 mg diarios y glucosa en forma de suero glicosado hipertónico. Los autores analizan los resultados obtenidos con este tratamiento y concluyen que el 55 por 100 de los pacientes (de un total de 50) que sobrevivieron, experimentaron una mejoría evidente como consecuencia del mismo.

MORRISON (1946), aconseja una dieta que llama básica consistente en un máximo de proteínas, elevada en hidratos de carbono y vitaminas y baja en grasas, 2.500 a 4.000 calorías. Esta dieta suministrada en pacientes que podían ingerir dieta sólida en las siguientes proporciones: 200 a 300 gramos de proteínas, 300 a 500 gramos de hidrato de carbono y 50 a 100 gramos de grasa.

En muchos casos la carne flaca era ingerida 3 veces diarias y a lo menos un vaso de leche descremada era dado en cada comida y otro en el intervalo de las comidas, tanto que un mínimo de 6 vasos de leche era suministrado diariamente. Además ordena una amplia ingestión de vegetales y jugo de frutas.

En general resulta fácil suministrar en forma repartida la cantidad de proteínas requeridas. En todo caso si es necesario se aportará la cantidad que falte con su-

plementos protídicos adecuados (Secalbum, Larosan, etc.), que contienen los amino-ácidos esenciales.

En resumen, la dieta proteica protegería a la glándula hepática en la siguiente forma :

- a) Manteniendo el nivel proteico del paciente.
- b) Evitando la depleción proteica del hígado.
- c) Oponiéndose a la infiltración grasa, la degeneración celular y la cirrosis de la glándula hepática.

#### GRASAS

Existe acuerdo general en el sentido de *restringir la proporción de sustancias grasas* en la dieta de los pacientes con cirrosis del hígado. *No es posible sin embargo eliminarlas por completo de la alimentación*, debiendo darse en cantidades suficientes para completar el valor calórico total de la dieta, para la adecuada preparación de los alimentos y para la absorción de las vitaminas liposolubles.

Conviene saber que *las grasas se absorben en cantidad reducida* en los cirróticos por las razones siguientes : a) por la menor proporción de ácidos biliares que pasan al intestino ; b) por la deficiente secreción externa del páncreas debida a la esclerosis concomitante del mismo (policirrosis) ; c) por la inflamación del intestino delgado.

La ración diaria de grasa en los cirróticos debe *oscilar alrededor de los 12 gramos*. Sólo deben permitirse las grasas naturales y bien emulsionadas, principalmente bajo la forma de leche, manteca, aceite y yema de huevo en cantidades discretas. El empleo de yema de huevo queda justificada por su riqueza en lecitina, siendo bien tolerada por la mayoría de los enfermos.

La sal debe reducirse, dada la participación que ella tiene en la formación y reproducción de la ascitis.

*La ingestión de líquidos será restringida* a un litro y medio como máximo en las 24 horas.

*Deben evitarse todos los condimentos fuertes e irritantes*. EPPINGER, ha producido cirrosis experimentalmente mediante el empleo del formiato de alilo ; se ha visto, por otra parte, que en la India, la cirrosis hepática es muy común y que los hindúes consumen mucha pimienta y mostaza, esta última rica en combinación alifáticas.

#### LAS VITAMINAS

*Conocemos el papel fundamental que desempeña el hígado en el metabolismo y en el almacenamiento de las vitaminas* y que estas funciones siempre se hallan perturbadas en las afecciones hepáticas. Por otra parte, se ha demostrado experimentalmente que la falta de vitaminas acelera el proceso que afecta al hígado requiriéndose por lo tanto mayores cantidades de vitaminas que en la dieta normal. Luego lo prudente será no esperar que se presenten los síntomas carenciales suministrando un régimen que contenga frutas cítricas crudas (vitamina C), pan Graham (vitamina B<sub>1</sub>), levadura de cerveza en polvo o en comprimidos (vitamina B1 y B2), tomate, remolacha y zanahoria cruda (vitamina A).

*Las carencias vitamínicas se observan a menudo en los cirróticos y ellas se deben a los regímenes restrictivos, a la deficiencia de los jugos digestivos, a las perturbaciones de la absorción intestinal* (sobre todo cuando hay diarreas) y a la *insuficiencia hepática*. De ahí que la cantidad de vitaminas suministradas por los alimentos resulta a veces insuficiente, debiendo complementarse con los concentrados vitamínicos.

#### VITAMINA A

Se sabe que el hígado interviene en el metabolismo de la vitamina A principalmente como órgano de depósito, al extremo que prácticamente la totalidad de la vitamina (95 por 100) se acumula en dicha glándula (MOORE).

Se han descrito numerosos casos de trastornos hemalópicos ligados a la avitaminosis A en los cirróticos. Su indicación es formal no solamente en presencia de

síntomas oculares, sino también cuando hay signos de disminución de defensa de los epitelios.

El Comité de Higiene de la Liga de las Naciones, considera que el organismo requiere 4.000 unidades en las 24 horas. Esta proporción se encuentra contenida en 1.350 gramos de leche, de ahí la importancia que le asigna MARDONES a este elemento en el régimen de los cirróticos. Por lo demás siempre se requieren amplias dosis de vitamina A debido a que las reservas de dichas vitaminas se agotan más rápidamente en los hígados enfermos, de ahí que haya que recurrir a los preparados farmacológicos.

#### COMPLEJO VITAMÍNICO B

PATEK y HAIG, 1939, han demostrado el efecto beneficioso que sobre la célula hepática ejercen ciertos elementos del complejo B, mientras que otros factores pertenecientes al mismo grupo serían capaces de engendrar lesiones tales como infiltración grasosa, degeneración celular y cirrosis hepática. El complejo vitamínico B contiene, pues, elementos dotados de actividad lipotrópica (colina, inositol), junto a otros con acción lipogénica o antilipotrópica (tiamina, ácido nicotínico, riboflavina, ácido pantoténico, biotina). La piridoxina desempeña un papel complejo y aun poco conocido en el metabolismo de las grasas, comportándose como agente lipotrópico o lipogénico, según las circunstancias.

#### TIAMINA

En individuos que reciben inyecciones de glucosa o grandes cantidades de hidratos de carbono con la dieta, pueden aparecer manifestaciones de hipovitaminosis B<sub>1</sub>, de manera que la corrección de la carencia existente de una substancia (glucógeno en este caso), tiene por resultado la creación paradójica de una carencia de otra (tiamina). Surge de esto que la administración de una dieta conteniendo una elevada proporción de hidratos de carbono suplementada o no por la inyección de glucosa por vía parenteral, aumenta los requerimientos de tiamina, la que será suministrada al paciente en cantidades suficientes para impedir la aparición de síntomas dependientes de una carencia vitamínica.

A la luz de los acontecimientos actuales, el empleo de tiamina en la insuficiencia hepática aparece formalmente contraindicada a menos que existan manifestaciones claras de insuficiencia de tiamina (polineuritis), *debiendo darse de todos modos a la dosis de 25 a 100 miligramos diarios asociada con extractos de levadura y agentes lipotrópicos, tales como colina, metionina*, como hemos insistido recientemente con BRAIER, etc. Se ha señalado que en ciertos procesos, principalmente en las neuritis alcohólicas la administración de grandes cantidades de vitamina B<sub>1</sub> provoca una verdadera catástrofe, bajo la forma de una atrofia subaguda, del hígado, *si no se tiene la precaución de neutralizar su tendencia a enriquecer el parénquima hepático en grasas por la administración del complejo B total o reforzado con los factores lipotrópicos conocidos (colina, metionina, levaduras, etc.)*.

El tratamiento con tiamina y ácido nicotínico en altas dosis, administradas por vía endovenosa, ha sido preconizada últimamente por diversos autores americanos (NESBIT y SNELL, 1941; BUTT y SNELL, 1941, etc.), en el tratamiento del coma hepático, basándose principalmente en la comprobación de estados encefalopáticos similares a los del alcoholismo agudo y la pelagra aguda (SNELL).

#### LEVADURAS

VON GLAHN y FLINN (1939), indican que la administración de levadura aporta cierto grado de protección a la célula hepática contra agentes tóxicos diversos. PALMER (1942), refiere haber obtenido buenos resultados en el tratamiento de un caso de cirrosis de Laennec, por la administración de grandes cantidades de levadura de cerveza.

*La levadura contiene factores vitamínicos aun no individualizados o poco conocidos integrantes del complejo B*, los que no están contenidos en los extractos hepáticos a pesar de ser necesarios para el cumplimiento del funcionalismo hepático normal. La acción favorable desarrollada por la levadura en algunos casos de cirro-

sis, ha sido explicada por su riqueza de colina, ELVEHJEM (1942), observa sin embargo, que el contenido en colina varía considerablemente de una levadura a la otra, de manera que algunas carecen completamente de ella mientras que otras contienen colina en cantidades considerables.

PATEK y POST, dan 50 gramos de levadura de cerveza en polvo repartidos en el día. BUTT y SNELL, prefieren el empleo de tabletas de levadura de cerveza, de las que se dan 2-4 en cada comida.

#### VITAMINA C

El organismo normal requiere sólo de 50 a 100 miligramos de ácido ascórbico en las 24 horas, los que se pueden dar repartidos en dos o tres limones, que se pueden dar repartidos en forma fraccionada durante el día (MARDONES y DOONER). Pero en el hígado de los cirróticos hay notoria pobreza en ácido ascórbico. Por otra parte (no es raro observar cirrosis icterígenas con trastornos escorbúticos (equimosis, hemorragias periarticulares, dolor en las tibias, gingivitis). Y por último, debe considerarse que las grandes dosis de vitamina C, estimulan la diuresis favoreciendo en esa forma la reabsorción de los edemas y de la ascitis.

Ella está indicada en el tratamiento de las manifestaciones hemorrágicas que acompañan a los cirróticos. Se suministrará por vía endovenosa a la dosis de 200 a 500 miligramos por día.

#### VITAMINA K

Está indicada en las hemorragias con hipoprotrombinemia aunque a menudo sus resultados no son alentadores, no sólo porque intervienen factores en la génesis de las mismas, sino también porque para que la vitamina K actúe, es necesario un hígado suficiente. Ello está también indicada en las hipotrotobinemias aun cuando no haya hemorragias.

Los síndromes pluricarenciales puede decirse que son constantes en las cirrosis, exteriorizándose por edemas, piel obscura con varicosidades y telangiectasias, funciones genitales abolidas, anemia hipo o hipercrómica con tendencia a la hemorragia y polineuritis.

En Estados Unidos se usa con éxito, contra las manifestaciones comatosas de la insuficiencia hepática cirrótica una asociación polivitamínica consistente en inyecciones intravenosas de 100 miligramos de ácido nicotínico, 100 miligramos de cloruro de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), 100 miligramos de ácido ascórbico y 1 a 2 miligramos de vitamina K. Las dosis consignadas son las mínimas a emplear en las 24 horas.

*En resumen, el régimen dietético de los cirróticos, debe ser :*

- 1) Rico en hidratos de carbono (de 350 a 500 mg).
- 2) Elevado en proteínas (1 1/2 a 2 gramos por kilo de peso) ; del 15 al 25 por 100 de las 3.000 calorías de la dieta, a base de albúminas de huevo, leche desnatada, queso, pescado, carne y gelatina.
- 3) Restringido en grasas, en cantidades suficientes para completar el valor calórico total de la dieta y para la adecuada preparación de los alimentos. La ración diaria oscila alrededor del 5 por 100 del total de calorías de la dieta.
- 4) Suficiente en vitaminas, para lo cual será necesario suministrarlas en forma de preparados farmacológicos, dado que los requerimientos son mucho mayores en los cirróticos que en los sujetos normales.

Teniendo en cuenta estos hechos, es posible confeccionar los regímenes en las cirrosis hepáticas, un ejemplo sería el siguiente, confeccionado por la señorita Rosa Vignolo, dietista del Hospital Fernández.

*Tipo del régimen.* — Hipercalórico, hiperhidrocarbonado, hiperproteico, fraccionado declorurado, hipograso.

Valor calórico total: 2.750 calorías, correspondiendo a 445 gramos de hidrato de carbono, 140 gramos de proteínas y 46 gramos de grasas.

*Alimentos que componen el régimen.* — Cantidad total para cada 24 horas. Peso neto y crudo.

Leche flaca, 500 g ; queso : requesón, 100 g ; carnes flacas, 200 g. ; huevos, dos

yemas; vegetales: grupo A, 200 g; grupo B, 200 g; grupo C, 300 g; frutas: grupo A, jugo, 150 g; grupo B, 400 g; pan francés, tostado, 150 g; granos, 100 g; azúcar, 40 g; dulce y miel, 50 g; aceite, 10 g; caldo, 250 g; bebidas e infusiones, 200 g; caseinato, 20 g.

*Distribución.* — Cantidades de alimentos.

*Desayuno:* 8 horas.

Leche, 250 g; infusión de café, 100 g; azúcar, 20 g; caseinato, 20 g; pan tostado, 30 g; dulce, 25 g; queso requesón, 50 g.

*Almuerzo:* 11 horas.

Lomo, 100 g; vegetales «A», 100 g; vegetales «C», 200 g; yema dura tamizada, una unidad; pasta cocina, 225 g; manteca, 10 g; pan tostado, 30 gramos.

*Merienda:* 15 horas.

Igual que el desayuno pero *sin caseinato*.

*Comida:* 18 horas.

Sopa de sémola o fideos, caldo, 250 g; harinas o pastas, 25 g; lomo o pollo, 100 g; vegetales «A», 100 g; vegetales «B», 200 g; vegetales «C», 100 g; yema de huevo, una unidad; pan tostado, 30 g.

*Otras comidas:* 21 horas.

Jugo de naranja, 150 g; pan tostado, 30 g.

*Aclaraciones.* — De la cocina se mandará tres naranjas para los 150 g de jugo y los 30 gramos de pan tostado a las 18 horas para que en la sala se le entregue al enfermo a las 21 horas.

## 2) Glucosa

Para reforzar la llamada dieta de protección hepática hay que suplementar los hidratos de carbono de la dieta con la *administración parenteral de glucosa*. Es necesario, pues, suministrar lo que llama **PORRIS** la *cantidad necesaria de glucosa*, es decir, aquella capaz de elevar la glucemia a un nivel que sobrepase la formación de glucosa por el hígado. Mientras que el hígado sano responde habitualmente con una hiperglucemia postprandial, el hígado enfermo necesita una glucemia mucho más alta para inhibir la formación de glucosa por el hígado, es decir, la *glucogénesis*. *Luego hay que lograr una hiperglucemia suficiente para que se deposite glucógeno en el hígado*, sin importar que se produzcan glucosurias transitorias. Para conseguir esta glucemia es necesario emplear la vía endovenosa.

En efecto, **ALTHAUSEN** y **STOCKHOLM** han demostrado que suministrando cantidades iguales de glucosa por vía bucal e intravenosa, la cantidad de glucógeno hepático neoformado es igual, pero si se inyecta glucosa en cantidades superiores al poder de absorción intestinal, entonces la cantidad de glucógeno formado es mayor. Además **CORI** y **CORI** demostraron que *la cantidad de glucógeno hepático formado depende, no de la cantidad de glucosa suministrada sino de la glucemia*.

De acuerdo con esto, aconsejamos la inyección de 20 a 30 cm<sup>3</sup> de solución glucosada hipertónica al 50 por 100 una o dos veces diarias, además de administrar grandes cantidades de glucosa por boca.

*Insulina.* — Existe una división de opiniones en lo que se refiere a las ventajas de la insulina en el tratamiento de las afecciones hepáticas. Para algunos es una medicación que debe abandonarse ya que no solamente no es necesaria sino que puede ser perjudicial.

Efectivamente la insulina, según ellos, aumenta el glucógeno muscular y disminuye la glucemia, lo que produce a su vez un empobrecimiento del glucógeno hepático. En los casos en que se inyecta glucosa más insulina, la glucemia es más baja que cuando se inyecta la misma cantidad de glucosa sola, *de manera que como la cantidad de glucógeno hepático formado depende exclusivamente de la glucemia (CORI y CORI), la glucogénesis será menor*. Es por estas razones que no aconsejamos la insulina en la cura de protección hepática.

## 3) Los factores lipotrópicos

Los factores lipotrópicos han sido definidos muy recientemente por **MACHENRY** y **PATTERSON** (1944), como sustancias que previene o impiden la acumulación de un exceso de sustancias grasas (grasas neutras y ésteres de colesterol), a nivel del

parénquima hepático y aceleran su desaparición del mismo en los hígados adiposos.

Se ha revelado recientemente que algunos casos de cirrosis hepáticas inducidas por deficiencias nutritivas pueden ser beneficiadas por el empleo de dietas balanceadas y por la administración de ciertos agentes protectores de la célula hepática conocidos como «factores lipotrópicos» (DUTRA DE OLIVEIRA, 1945). A una conclusión parecida parecen llegar MCHENRY y PATTERSON cuando dicen que una dieta pobre en elementos nutritivos y en factores lipotrópicos (colina, metionina, inositol, etc.), favorece el desarrollo de la cirrosis en el hombre.

Como factores esenciales de la nutrición, los agentes lipotrópicos guardan relación bastante directa con la tasa lipoproteica de las dietas, con el estado de la célula hepática cuya integridad preservan, así como con la fijación y distribución de las substancias grasas en el organismo.

Los agentes «antilipotrópicos», llamados también lipogénicos, desarrollan una acción opuesta a la de los factores lipotrópicos, facilitando la deposición de grasas a nivel de la célula hepática. Diversas vitaminas, aminoácidos y hormonas intervienen en el mecanismo de acción de los agentes lipotrópicos y lipogénicos.

El complejo vitamínico B comprende elementos dotados de actividad lipotrópica (colina, inositol) y otros de acción antilipotrópica (tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina).

Las proteínas contienen aminoácidos con acción lipotrópica (metionina) y antilipotrópica (cistina).

Entre las hormonas, el lipocaico, obtenido por DRAGSTEDT de ciertos extractos pancreáticos, actúa como agente lipotrópico mientras que el extracto de lóbulo anterior de hipófisis contiene probablemente una hormona dotada de actividad antilipotrópica o lipogénica.

Clasificación. — Con Braier los hemos agrupado en la siguiente forma:

#### GRUPO DE LA COLINA Y COMPUESTOS DERIVADOS

La colina se halla ampliamente distribuida en los tejidos animales aunque en estado variable: una pequeña cantidad se encuentra libre, otra combinada en forma de acetilcolina y finalmente la mayor parte, participa en la constitución de la molécula de fosfatidos (lecitina y esfingomielina).

La colina es considerada por algunos autores como uno de los elementos integrantes del complejo vitamínico B, otros la conceptúan como un constituyente esencial de la dieta («vitágeno») pero no como una vitamina propiamente dicha.

Muchas substancias utilizadas corrientemente en la dieta normal del hombre constituyen excelentes fuentes de colina, destacándose en este sentido las carnes, los cereales y la yema de huevo. Algunas fuentes de vitamina B tales como la levadura de cerveza, la soja, etc., contienen colina en cantidades apreciables.

La colina ha sido introducida recientemente en terapéutica bajo la forma de cloruro de colina, substancia blanca, amarga, menos higroscópica que la colina y fácilmente soluble en agua.

#### ACCIÓN LIPOTRÓPICA DE LA COLINA

La acción lipotrópica de la colina ha sido estudiada en diversos tipos de hígado adiposo en animales de experimentación. Hemos de considerar separadamente la influencia de la colina sobre los siguientes tipos de hígados grasos o adiposos:

- a) Por factores dietéticos diversos (en el perro despancreatizado); por dietas ricas en grasa o en colesterol; por ausencia de colina en la dieta; por el ayuno; por déficit de proteínas (caseína) en la dieta;
- b) Por influencias hormonales (lóbulo anterior de hipófisis);
- c) Por la acción de otras vitaminas (tiamina, biotina, etc.);
- d) Por causas tóxicas exógenas (tetracloruro de carbono, cloroformo, etc.);
- e) Por hepatoctomía parcial (COLLIP, 1935).

#### a) HÍGADO ADIPOSO POR FACTORES DIETÉTICOS

El descubrimiento de la acción lipotrópica de la colina ha surgido como resul-

tado de los estudios realizados a partir del descubrimiento de la insulina por BANTING y BEST (1922), para prevenir la aparición de hígado adiposo y al muerte consiguiente en perros despancreatizados y mantenidos largo tiempo con insulina.

Cuando FISCHER de Chicago y algunos meses más tarde, ALLAN, BEEF, MACLEOD y ROBINSON de Toronto (Canadá), encontraron que podía prevenirse el hígado grasoso en perros pancreoprivos mediante la inclusión de páncreas crudo en la dieta, se hizo aparente que alguna substancia que entra normalmente en la composición de este órgano debía ser responsable de aquella mejoría.

Hershey, en 1930, trabajando en el laboratorio de MacLeod pudo impedir la aparición de hígado adiposo en perros diabéticos por el agregado de yema de huevo crudo a la dieta. *Se demostró así que la lecitina puede reemplazar al páncreas crudo en la prevención del hígado adiposo* y que la administración de 10 gramos de lecitina por animal y por día bastan para impedir la muerte de éste como consecuencia de la extirpación del páncreas.

Best, Hershey y Huntsman (1932), encontraron que la administración de lecitina cruda en la dieta, y sobre todo, de una lecitina muy purificada, previene la producción de *hígados grasos* en las ratas alimentadas con una *dieta rica en grasas*. Best y Huntsman estudian los efectos de los diversos componentes de la lecitina y comprueban que de todos ellos sólo la colina *mostró una actividad protectora marcada y definida sobre el hígado adiposo de aquellos animales*.

Best creó la denominación «lipotrópica» para designar la acción desarrollada por la colina en la prevención y curación del hígado adiposo, denominación feliz que se difundió con extraordinaria rapidez y hoy universalmente adoptada.

*Quedó así demostrado que la colina es el constituyente activo de la lecitina y también de la yema de huevo*. La acción protectora del páncreas crudo se debe, al menos en parte, a su contenido en colina que es de 200 mg por ciento (Best 1934).

Más adelante se emplearon dietas conteniendo *colesterol* para estudiar la acción de la colina sobre los hígados adiposos así producidos (hígado adiposo de «tipo colesterol»). Se comprobó que éste ofrece gran resistencia a la acción lipotrópica de la lecitina y por ende, de la colina, mientras que el hígado «graso» se modifica rápidamente por la administración de aquellas substancias. De estas investigaciones puede estimarse que el *colesterol se comporta como una substancia «antilipotrópica» de la dieta*.

Best y Huntsman (1935) demostraron que las dietas *ricas en hidratos de carbono pero desprovistas de colina pueden provocar la aparición de hígado adiposo*. Esta acumulación de grasas neutras a nivel del hígado es fácilmente prevenido por la administración de pequeñas cantidades de colina.

Se ha comprobado que mientras una dieta rica en grasas produce un aumento permanente de las grasas intrahepáticas el ayuno sólo *determina una infiltración transitoria de grasas neutras a nivel del hígado* que la colina es incapaz de prevenir.

#### b) HÍGADO ADIPOSO POR INFLUENCIAS HORMONALES

Anselmino y Hoffman demostraron en 1931 *que la hormona cetógena del lóbulo anterior de la hipófisis provoca la acumulación de grasas a nivel del parénquima hepático*. En estos casos el aumento de la grasa hepática corresponde a un empobrecimiento de lípidos a nivel de los depósitos corporales. La colina es incapaz de oponerse a esta «migración» de las grasas de depósito en dirección al hígado (Best y Campbell, 1938), mientras que otros agentes lipotrópicos como el lipocaico se han mostrado activos en iguales circunstancias (Julián, Dragstedt, etc. 1943).

#### c) HÍGADO ADIPOSO POR LA ACCIÓN DE CIERTAS VITAMINAS; RELACIONES ENTRE ÉSTAS Y LA COLINA

1) En ratas sometidas a dietas pobre en colina el agregado de pequeñas cantidades de tiamina aumenta el depósito de grasas a nivel del parénquima hepático o agrava la infiltración si ésta existía antes del agregado de dicha substancia. Este fenómeno se debe en gran parte a la síntesis de grasas a partir de los hidratos de carbono de la dieta; la *tiamina desempeñaría un papel fundamental en esta conversión de los glúcidos en grasas* (McHenry y Gavin). La grasa depositada es rica en grasas neutras y pobre en colesterol siendo prevenida por *la administración de pequeñas cantidades de colina*.

2) La necesidad de colina aumenta cuando ciertas vitaminas del grupo B, tales como la riboflavina, el ácido nicotínico, el ácido pantoténico y la piridoxina acompañan a la tiamina en la dieta, de manera que estas substancias actuarían reforzando la acción antilipotrópica de la tiamina cuando se administran juntamente con ésta.

3) Los hígados grasos de ratas deficientes en colina son pobres en vitamina A. Se sabe que el hígado interviene en el metabolismo de la vitamina A principalmente como órgano de depósito, al extremo que prácticamente la totalidad de la vitamina (95 %) se acumula en dicha glándula (Moore).

#### HÍGADO ADIPOSO DE ORIGEN TÓXICO

La avitaminosis K en pollos sería corregida por la ingestión de colina (Honoro e Ivanovic, de Chile, 1944).

La colina ejerce una acción protectora evidente sobre las funciones hepáticas a tal punto que es difícil producir la intoxicación con tetracloruro de carbono en el perro al que se ha suministrado una cantidad adecuada de colina. *Grandes dosis de colina previenen la acumulación de grasa en el hígado de ratas envenenadas con tetracloruro de carbono mientras que las dosis pequeñas carecen de efecto.*

#### *Mecanismo de la acción lipotrópica de la colina*

Las investigaciones de los últimos años han puesto de manifiesto la importancia considerable que tiene la colina en la *regulación del metabolismo de los lípidos*. Es sabido que la movilización de las grasas absorbidas exige como condición previa su fosforilización, esto es su transformación en fosfolípidos.

Cuando se da un régimen sin colina, la concentración de fosfátidos y la proporción de colina en el hígado se reduce considerablemente mientras que las grasas neutras se acumulan conduciendo a la formación del hígado adiposo.

La producción de hígado grasos y de cirrosis hepáticas experimentales por la administración de dietas pobres en colina y los factores a ella vinculados, ha sido explicada por Best y Ridout (1939) de la siguiente manera:

a) En ausencia de suficiente cantidad de colina para formar lecitina en las proporciones necesarias para mantener el hígado libre de un exceso de grasas neutras, éstas se acumulan en el parénquima hepático;

b) La presencia de cantidades excesivas de grasas neutras durante largos períodos de tiempo es responsable de la disminución del funcionalismo de la glándula hepática la que conduce finalmente a la cirrosis.

Estos resultados, considerados conjuntamente, dejan poca duda sobre el hecho *de que la acción lipotrópica de la colina se realiza por la estimulación de la síntesis de los fosfolípidos en el organismo y por la aceleración de su transferencia a los tejidos, evitando de esta manera la acumulación de grasas en el hígado que repercute desfavorablemente sobre las funciones hepáticas.*

La terapia con colina a través de su acción lipotrópica ha sido propuesta con resultados beneficiosos en casos de hígados adiposos, diabetes mellitus y en la cirrosis hepática.

Broun y Muether (1942) tratan a cuatro pacientes con dieta pobre en grasas y colesteroína (70 gramos) y rica en proteínas (100 g) y en hidratos de carbono, administrando además cloruro de colina por vía oral, a razón de un gramo por día. Este tratamiento fué mantenido por espacio de dos años. Los autores señalan la desaparición de la ascitis en los cuatro casos, reducción de la hepatomegalia en dos, mejoría del estado general, etc. Un paciente tratado con diuréticos mercuriales, transfusiones de plasma y dieta similar a la mencionada más arriba, mejoró poco mientras que la continuación de la *dieta más colina* hizo desaparecer la ascitis.

La colina se suministra a la dosis de 1 a 2 gramos diarios en cápsulas entéricas o en solución asociado de preferencia al Inositol. Esta es la forma que la prescribimos a nuestros enfermos (Normolipol con Inositol del Instituto Sanitas). Nosotros aconsejamos 2 gramos diarios durante varios meses.

#### *Acción lipotrópica de la betaína*

La betaína difiere de la colina por poseer un grupo carboxilo en lugar del

grupo alcohol terminal. Es un compuesto habitual de la dieta normal del hombre, siendo particularmente abundante en *los vegetales*.

Witt de Stetten, ha mostrado que la betaina introducida en el organismo es demetilada para formar glicina, aminoácido que a su vez se convierte en etanolamina la que por metilación *da origen a la formación de colina*.

#### *Influencia del complejo vitamínico B*

El conocimiento del papel que desempeña el hígado en el metabolismo de la vitamina B es incompleto comparado con el de la vitamina A (Lichtmann, 1942). A su vez el *complejo B tiene una importancia fundamental para la conservación del funcionalismo hepático*.

Se acepta generalmente que las vitaminas del grupo B actúan como catalizadores, especialmente en los procesos bioquímicos que ocurren en el organismo (Willians) formando parte de sistemas enzimáticos diversos. Gyorgy y Goldblatt observaron en 1939 que una dieta insuficiente puede ser la causa fundamental de la degeneración celular seguida de cirrosis hepática.

Datos experimentales recientes han mostrado que ciertos elementos de dicho complejo son necesarios para la síntesis de las grasas en el organismo a partir de los hidratos de carbono y proteínas de la dieta.

Las ratas jóvenes mantenidas con una dieta pobre en complejo B desarrollan necrosis con infiltración grasa del hígado y a veces fibrosis periportal difusa del hígado muy similar a las lesiones que caracterizan la cirrosis humana.

Rich y Hamilton (1940) encuentran que la administración de complejo B, inhibe el desarrollo de cirrosis en conejos alimentados con dietas purificadas suplementadas por las vitaminas ordinarias. Los citados autores consideran posible que la alimentación deficiente de los cirróticos impide la asimilación de una vitamina contenida en la levadura pero distinta de las ya conocidas.

En efecto, el hidrolizado de levaduras contiene uno o varios elementos no individualizado aún, integrantes del complejo B, de acción indispensable para el funcionalismo hepático y que, sin embargo, no han podido ser obtenidos de los extractos glandulares. Patek y Haig han mostrado, en 1939, el efecto beneficioso que sobre la célula hepática ejercen ciertos elementos del complejo B, mientras que otros factores pertenecientes al mismo grupo serían capaces de engendrar lesiones tales como infiltración adiposa, degeneración celular y cirrosis hepática.

El complejo vitamínico B contiene, como lo hemos dicho anteriormente, elementos dotados de actividad lipotrópica (colina, inositol, piridoxina) junto a otros con acción lipogénica, o antilipotrópica (tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina).

#### *Tiamina*

La proporción de hidratos de carbono de la dieta ejerce una influencia decisiva en el depósito de tiamina, *vitamina que es requerida por el organismo para el metabolismo completo de los glúcidos*. En caso de déficit de tiamina la oxidación del ácido láctico queda inhibida al estado de ácido pirúvico (Peters), de manera que la acumulación de este ácido en la sangre constituye un índice de insuficiencia tiamínica.

Whipple y Church fueron los primeros en revelar (1936) que la tiamina posee una tendencia manifiesta a enriquecer con grasas el parénquima hepático, comportándose como sustancia «lipogénica» o «antilipotrópica».

*El hígado adiposo por tiamina es rico en grasas neutras y pobre en colesterol pudiendo ser prevenido por la administración de pequeñas cantidades de colina*.

La necesidad de colina aumenta cuando ciertas vitaminas del grupo B, tales como la riboflavina, el ácido nicotínico, el ácido pantoténico o la piridoxina acompañan a la tiamina en la dieta. Las citadas vitaminas refuerzan, pues, la acción lipogénica de la tiamina cuando se administran juntamente con ésta (Gavin y McHenry, 1940).

#### *Inositol*

Se ha mostrado que el inositol es efectivo para la prevención del hígado adi-

poso en condiciones desfavorables para la acción lipotrópica de la colina, especialmente cuando existen grandes cantidades de colesterol en el hígado (Patterson, 1942).

*Parece que el inositol, al igual que la colina, debe su actividad lipotrópica a su participación en la síntesis biológica de ciertos fosfolípidos del organismo, particularmente en el hígado.*

McHenry ha sugerido que la acción lipotrópica desarrollada por el lipocaico podría ser debida, al menos en parte, a su contenido en inositol.

Cuando se provoca la aparición de hígados adiposos por la administración de dietas ricas en colesterol pero libres de grasas neutras, la colina, el inositol y el lipocaico tienen los tres efectos lipotrópicos.

Prat Echaurrun y Jorquera (1943) de Chile, refieren haber obtenido resultados favorables en siete de diez casos de cirrosis graves, administrando inositol a la dosis de 600 miligramos diarios en tres veces. Nosotros empleamos el inositol en comprimidos de 500 miligramos a razón de uno a tres por día.

#### ACCIÓN LIPOTRÓPICA DE LAS PROTEÍNAS Y AMINOACIDOS

Best y Huntsmann fueron los primeros en comprobar (1935) que las ratas alimentadas con dietas pobres en colina y ricas en grasas no desarrollan hígado adiposo si se agrega una cantidad suficiente de caseína a la dieta. En 1936, Beesten y Channon realizaron diversos con aminoácidos en ratas y comprueban que la cistina ejerce una acción lipogénica contraria a la desarrollada por la caseína y la colina, favoreciendo el acúmulo de grasas en el hígado y la producción de hígado adiposo de los animales de experimentación.

Tucker y Eckstein (1937) demuestran que otro aminoácido, azufrado al igual que la cistina, la metionina, ejerce una fuerte acción lipotrópica de manera que la acción "colinoide" de la caseína y de las proteínas en general, podría ser atribuida a su contenido en metionina.

*Treadwell ha sostenido muy recientemente (1944) que la metionina promueve el depósito de grasas a nivel de los tejidos, oponiéndose a su acumulación en el parénquima hepático.*

Con respecto al mecanismo de la acción lipotrópica de la metionina señalaremos que Channon y Wilkinson (1935), fueron los primeros en sugerir la posibilidad de que ciertos aminoácidos contenidos en las proteínas podían ser convertidos en colina en los tejidos. La acción de la metionina como agente lipotrópico fué aclarada por Du Vigneaud y su escuela demostrando que los aminoácidos (metionina) suministran grupos metilos lábiles para la síntesis de la colina en el organismo.

Las fuentes de metionina más importantes contenidas en la dieta son: la leche, los quesos (ambos por su riqueza en caseína) y la albúmina del huevo. Watson (1944) recomienda el suero de buey como fuente de metionina.

El caseinato de calcio es un suplemento protídico completo que aporta todos los aminoácidos indispensables y en particular por su riqueza en metionina que es un aminoácido lipotrópico de singular importancia en la protección del parénquima hepático.

En estos últimos años se han empleado con éxito los hidrolizados de caseína en solución glucosada al 5 % por vía endovenosa, suministrándose 300 mg y aun dosis mayores en las 24 horas.

Fagin y Zinn (1942) analizan los resultados obtenidos en cinco casos de cirrosis, cuatro descompensados y uno compensado mediante el empleo de una mezcla de aminoácidos bajo la forma de caseína hidrolizada por vía parenteral.

Este tratamiento fué mantenido por espacio de un mes comprobándose la mejoría notable de un caso, moderada en tres y ningún cambio digno de mención en el caso restante. Los autores atribuyen estos resultados a la metionina contenida en el hidrolizado de caseína. Los enfermos mejorados mostraron reducción del hígado (probablemente por reabsorción de las grasas intrahepáticas, según los autores), disminución del tamaño del bazo (por mejoramiento de la circulación por tal y reducción de la congestión esplénica), desaparición de los edemas periféricos, aumento del apetito, etc.

El hidrolizado de proteínas (Caseína endovenosa Mead, etc.), con mezcla de aminoácidos provee los medios de aumentar las proteínas en pacientes con hipo-

proteínea, como ocurre precisamente en los cirróticos, sobre todo si el riñón es suficiente. En los casos de función renal deficiente la inyección de aminoácidos crea el riesgo de provocar el aumento de nitrógeno no proteico de la sangre (Jane-way, 1943).

Nosotros utilizamos en nuestras experiencias las tabletas de Meonine Wyeth, de 0,50 g (2 g diarios), con excelente resultado. Dicho producto todavía no se expende en plaza.

### *Lipocaico*

Fischer y colaboradores (1924), observaron que en perros diabéticos por extirpación del páncreas no era posible mantener indefinidamente la vida del animal a pesar del tratamiento adecuado con insulina y que la aparición de hígado adiposo era una manifestación casi constante en estos casos.

MacLeod pudo prevenir la muerte de estos animales por la administración de páncreas crudo. Esta acción protectora del páncreas crudo ha sido explicada por Best y Hershey por su contenido en colina.

Dragstedt inicia en 1936 una serie de importantes experiencias sobre el control del hígado adiposo en animales pancreoprivos llegando a la conclusión de que el páncreas contiene un factor lipotrópico distinto a la colina. El mismo autor obtiene luego, por la purificación del extracto pancreático, un polvo seco conteniendo un principio especial cuya naturaleza química y mecanismo de acción en el organismo son aun incompletamente conocidos. Dragstedt propone para esta substancia el nombre de «lipocaico» (del griego: lipo = grasa; y «caico» = yo quemó) y hace de ella una nueva hormona del páncreas, distinta de la insulina y vinculada al transporte y utilización de las grasas en el organismo («hormona del metabolismo de grasas», Dragstedt).

Grassu ha aplicado recientemente (1944) el lipocaico de Dragstedt, tratamiento del xantoma tuberoso comprobando una reducción marcada del colesterol total y muy especialmente de los ésteres de colesterol (de 342 a 172 mg) y paralelamente aumento considerable de la proporción de colesterol libre en el suero (de 75 a 173 mg). La relación ésteres de colesterol-colesterol libre que antes del tratamiento era 4,56 bajó a 0,64 después del mismo.

Best y Campbell mostraron que el hígado adiposo provocado por el extracto de lóbulo anterior de hipófisis no es afectado por la colina, mientras que el lipocaico se muestra activo en las mismas circunstancias (Julián, Dragstedt, 1943). Al parecer existe un antagonismo entre el lóbulo anterior de hipófisis y el páncreas (lipocaico) en lo que concierne al transporte de grasas entre los reservorios del cuerpo y el hígado, siendo probable que el lipocaico se oponga a la migración de grasas hacia el hígado.

Nosotros utilizamos el *Pircaico*, que se expende en ampollas de 2 cm<sup>3</sup> conteniendo 200 miligramos de substancia activa en solución fisiológica para uso intramuscular. Se suministra a la dosis de 1 a 2 ampollas diarias.

### 4.º) *Extractos hepáticos*

El empleo de extractos hepáticos como opoterapia de sustitución ha sido empleada por Wallich, en 1930, al parecer con buenos resultados. La opoterapia hepática fué preconizada hace mucho tiempo en el tratamiento de la cirrosis hepática por Mouras (1901) y Gyr (1908). Es probable que los extractos hepáticos actúen en las cirrosis, en parte al menos, por su contenido en vitaminas del grupo B (Richet y Marañón). La acción del extracto hepático estribaría no sólo en su riqueza en vitaminas, sino también en que produce un balance positivo del N, por su acción diurética y porque ejerce una notable acción desintoxicante. Chameliu y Funk encontraron, en experimentos en ratas, que el extracto hepático integral reducía la acción tóxica de las sulfamidas inyectadas en la cavidad peritoneal en cantidad tóxica.

Quando existe al mismo tiempo una anemia macrocítica habrá que recurrir a los preparados concentrados conteniendo principio antianémico (fracción G de Cohn).

## YAKRITON

En el año 1926, un investigador japonés, Sato, consiguió aislar del hígado de buey, un extracto activo contra diversas intoxicaciones experimentales y clínicas. Sato dió a esta substancia el nombre de «yakriton» («Yakrit», en japonés: hígado), considerándola como una «hormona desintoxicante del hígado». La constitución química del «yakriton» es desconocida.

Los detalles sobre su preparación no fueron publicados, haciéndose difícil su estudio.

## NECROTON

Diez años después del descubrimiento realizado por Sato (1936), los investigadores americanos Forbes y Neale, aislaron una fracción antitóxica del hígado de cerdo, que se mostró capaz de impedir la necrosis hepática en ratas intoxicadas con tetracloruro de carbono. En estudios posteriores se consiguió aislar la fracción activa en estado cristalino que fué finalmente identificada como «xantina sódica», por Neale y Winter.

El Necroton contiene el principio antinecrótico de Forbes y Neale, administrándose por vía parenteral a razón de una o dos ampollas diarias.

5.º) *El drenaje biliar, los coleréticos y los colagogos, procuran una real estimulación hepática.*

Los sondeos duodenales en serie, repetidos dos veces por semana, son útiles en el tratamiento de la cirrosis.

Las sales biliares así como los hidrocoleréticos (Decholin) y los colagogos, pueden completar eficazmente el tratamiento dietético estimulando la secreción biliar.

P. M. A.

# PROTAMINAL

(Alimentación desintoxicante y plástica)

700'28 CALORÍAS GRANDES POR 100 C. C.

INFECCIONES, INSUFICIENCIAS HEPÁTICAS Y RENALES, DESNUTRIDOS, EMBARAZO, CONVALESCIENTES Y POST-OPERADOS

LABORATORIO ELES, S. A.

BARCELONA (España)