

Sesión científica del día 7 de abril de 1930.

PRESIDENCIA DR. PI SUÑER

Nuevas nociones y concepciones recientes sobre las cirrosis hepáticas.

POR EL PROF. M. ASKANAZY

Algunas cuestiones preliminares

¿Qué definición hay que dar al término de cirrosis hepática? Como debemos darnos cuenta de que las modificaciones funcionales varían desde el silencio clínico casi absoluto hasta los trastornos graves y que la enfermedad latente nos proporciona ya revelaciones científicas importantes, la sintomatología clínica, a pesar de su valor indudable, no puede guiarnos sola. Por otro lado, la etiología es en parte oscura, en parte compleja y no podría servirnos como orientación principal. Nos queda, pues, el camino que seguían nuestros antecesores, es decir, la base anatomopatológica con sus indicaciones patogénicas. Lo que jamás debe faltar a un hígado cirrótico es el aumento del tejido conjuntivo, que debe ser de origen inflamatorio e interesar el órgano entero o su mayor parte. Muchos autores dudan de reconocer esta proliferación del tejido fibroso como carácter esencial, porque a menudo es una manifestación reparadora. Pero no olvidemos que esta neoformación del tejido colágeno es a veces el efecto directo del agente patógeno y es ella la que inicia los síntomas típicos de la ascitis o algunas veces de la ictericia.

Al lado de la proliferación del tejido fibroso y del estroma entero, comprendiendo la pared de los capilares, hay que insistir en la definición de la cirrosis por un lado sobre la modificación de las células hepáticas, desde sus trastornos metabólicos hasta la necrosis, sobre sus nuevos agrupamientos por otro lado.

Entre estos agrupamientos patológicos hay que colocar la formación de los pseudolóbulos y de los pseudocanalículos, que se distinguen claramente de las proliferaciones verdaderas de los canalículos biliares en ciertas cirrosis de origen biliar. Si tales son los caracteres que permiten diagnosticar los hígados cirróticos, sería necesario saber desde qué momento es permitido este diagnóstico en los casos ligeros y en los de comienzo. Creemos que estos periodos se reconocen por el aumento de las dimensiones de los espacios de Kiernan en los sentidos de largo y ancho cruzando uno o muchos campos de débil aumento y disociando la zona periférica de los lóbulos. Esta orientación es necesaria para darse cuenta de la frecuencia de la enfermedad, que varía de un país, de una provincia a otra y que es considerada en Ginebra, donde hemos encontrado hasta 10 por 100 de cirrosis hepáticas en todas las autopsias practicadas durante un año. Las cirrosis observadas pertenecen a formas diferentes, pero las cirrosis biliares son más bien poco frecuentes. Otra cuestión preliminar que debe ser estudiada es la que concierne a la concepción sobre la patología general de esta enfermedad.

¿Existe una sola patogenia en toda cirrosis hepática? Es poco probable, sin embargo, hay gran interés en saber cuál es, según la regla, la lesión primordial. Se pueden distinguir tres fases en el desarrollo del pensamiento concerniente a la patología de las cirrosis.

La concepción más antigua miraba la proliferación inflamatoria del tejido conjuntivo como el fenómeno patológico primordial que conduciría a la atrofia del parénquima por estrangulamiento.

En la segunda fase, que reinó hasta nuestros días, se miraba la lesión de las células hepáticas como efecto de primer momento y el aumento del tejido fibroso como reacción cicatrizante. Los neolóbulos serían zonas hipertrofiadas o regeneradas. Esta fórmula seductora corresponde a ciertos hechos comprobados en numerosos casos, sin ser sin embargo del todo satisfactorios. Lo que llama particularmente nuestra atención es que la fuerza regeneradora de las células hepáticas

cas es grande cuando el estroma de los lóbulos está bien conservado y que conocemos gran número de enfermedades infecciosas (tifus, viruelas, endocarditis) y tóxicos (sublimado) que alteran las células hepáticas sin conducir a la cirrosis. Es así que ha nacido la tercera y última fase, que ha encontrado su representante en Roessle, que no opone ya la lesión primordial de las células hepáticas a la acción progresiva del tejido fibroso, sino que vé su suerte común en la alteración y proliferación de ambos. Esta manera de ver ha sido preparada por el cambio de nuestras ideas sobre el papel del estroma y su relación con el parénquima.

El estroma del hígado, así como el del bazo y el de la médula de los huesos, funciona como aparato fijador para los elementos extraños y como órgano filtrador para los elementos excesivos.

Si estos elementos son dañinos, pueden alterar directamente las células endoteliales y reticulares, las células de Kupffer, pueden determinar una cirrosis intralobular y pericelular de una manera primitiva. Por otro lado, sus relaciones hepáticas permiten creer que un factor hepatotóxico puede atacar al parénquima hepático indirectamente, por la vía de las células de Kupffer, o directamente a las células hepáticas.

Así orientados sobre las cuestiones preliminares, podemos ocuparnos directamente de la

Clasificación de las cirrosis

Vista la diversidad, quizás simultánea, de los factores etiológicos y la incertidumbre que reina sobre el papel posible de numerosos factores etiológicos, no podemos utilizarlos como base general de nuestra agrupación, pero los consideramos en razón de su importancia y de su papel decisivo; en ciertos casos no podríamos tampoco omitirlos completamente. Para ser lógico, en estas condiciones habría que separar las cirrosis cuya etiología es conocida de las otras que no lo es, lo cual no nos serviría de mucho a la hora presente. Es por este motivo que, a pesar de todas las exigencias lógicas, nos vemos obligados a clasificar las cirrosis según dos principios combinados, el uno etiológico y el otro patogenético, reflejando los dos sobre el cuadro anatómico-clínico. Aun en nuestros días persiste la tendencia a emplear el volumen o el peso del hígado para distinguir dos formas de cirrosis, la cirrosis atrofica y la hipertrófica. Ultimamente aun Roessle la usó en su minuciosa clasificación, llegando a una serie de más de 12 tipos. Pero dudamos de seguirle en este punto, ya que vemos que él mismo subraya el hecho que la forma hipertrófica de la cirrosis de Laennec y la cirrosis grasosa, no son más que variaciones de las formas atroficas. Si se encuentran las formas hipertróficas, existen dos posibilidades: o el hígado era grueso antes de entrar en cirrosis, como sucede en el hígado graso simple y en el hígado diabético; o la hiperplasia parenquimatosa es adquirida durante la cirrosis, aun combinada a la hiperplasia fibrosa, que todavía no ha dado lugar a un encogimiento marcado del tejido neoformado. Es siempre posible sorprender el período hipertrófico, que no es un tipo anatómico-clínico separado, salvo para ciertas cirrosis biliares, caracterizadas por otro factor concerniente al sistema biliar. Nos place colocar, en primer lugar entre las cirrosis, en el cuadro creado por la medicina empírica:

1.º **El hígado graso cirrótico**, porque parece a menudo como un período inicial que conduce del hígado graso a este tipo frecuente, para terminar, en caso de sobrevivir, en una cirrosis clásica. No ignoramos que algunos autores no quieren contar los hígados grasos cirróticos entre las formas clásicas, porque algunas veces se trata de grados insignificantes, a veces microscópicos. Pero ¿quién podrá decirnos cuántos casos de cirrosis de Laennec, en los que los enfermos vivieron bastante tiempo para llegar a este tipo de cirrosis, fueron hígados grasos cirróticos en su principio? Es evidente que la grasa, tan corriente en las células hepáticas de los cirróticos, puede ser el fenómeno de la alteración reciente del parénquima, pero puede ser también que sea un depósito permanente o renovado desde la época del hígado graso inicial. Y creemos que hay que dejar al hígado graso cirrótico su rango en el registro de las cirrosis, en razón del problema etiológico, que seguirá estando a la orden del día.

2.º Inmediatamente, todo el mundo está de acuerdo en colocar en primer lugar la **cirrosis de Laennec**, que seguirá siendo la piedra angular en la estructura científica de todo el problema. Ella principalmente impide la orientación etiológica de las formas de cirrosis, pues es casi seguro que macro o

microlesiones múltiples y por causas múltiples conducen a esta destrucción y reconstrucción progresiva del órgano. Resultante de ello es este hígado, que a simple vista se compone de pseudolóbulos con pequeños granos de tamaño, sin embargo, variado. Se estudian bien en él los cuadros fibrosos anulares o los intersticios bivenosos con sus anastomosis internas entre las venas porta y cava y que encierran los pseudocanalículos biliares, que no son más que las células hepáticas atrofiadas y degradadas en tubos exocrinos, mientras que las células no cercadas se hipertrofian y se hiperplasian. Pero la producción del tejido reticular y fibroso es también en parte la obra de una hiperplasia irritativa, como se ve bien en ciertas fases de la enfermedad, y la proliferación de las fibras elásticas, por su parte, no carece de valor funcional, como la hiperplasia de las arteriolas hepáticas en ciertos casos. Es también en la cirrosis de Laennec donde el pseudolóbulo hepático, desprovisto de la vena central, se muestra más netamente, mientras que en otros casos esta vena está desorientada hacia la región fibrosa, y la arteria se encarga directamente de la vascularización del pseudolóbulo. Son, estos hígados de la cirrosis de Laennec, en los cuales el peso del órgano puede descender a la mitad de la cifra normal.

A medida que se acentúa la atrofia, los desórdenes circulatorios se agravan (ascitis; varicosidades, fleboesclerosis), mientras que en los períodos y formas hipertróficas pueden faltar completamente.

3.º A pesar de las protestas del principio, se acepta cada día más la forma especial de **cirrosis pigmentaria** que se ha introducido en la ciencia por muchas puertas. El nombre y el tipo anatomoclínico fué creado por Hanot (1882) y Recklinghausen (1889) publicó el síndrome anatómico de la hemocromatosis, publicación de gran interés porque trazaba un cuadro destinado a completar la cirrosis pigmentaria descrita por Hanot. Durante mucho tiempo no se quiso reconocer la cirrosis pigmentaria, haciendo observar con razón que el contenido de hemosiderina varía mucho en la cirrosis de Laennec. En efecto, se ven casos en los cuales las reacciones típicas no revelan ningún vestigio de hemosiderina, y otros en los cuales este pigmento es más o menos abundante. Si la cirrosis pigmentaria ha podido mantener su posición es gracias a la noción, que se impone indiscutiblemente, de que esta afección hepática no es más, en el fondo, que una manifestación local de una enfermedad que modifica la economía en muchos puntos simultáneamente. Emitimos la opinión de que la cirrosis pigmentaria no es una **monocirrosis pigmentaria**, sino una **policirrosis polipigmentaria**. He propuesto el nombre de policirrosis porque se encuentra casi siempre en esta enfermedad, al lado de la cirrosis hepática, una cirrosis pigmentaria pancreática, a menudo una cirrosis pigmentaria de la zona glomerular de las suprarrenales, sin insistir sobre la interposición de Roessle, que define la esplenomegalia como una esplenitis crónica. La entrada en escena de las demás cirrosis se hace a menudo simultáneamente y se acusa con el tiempo. Así es como se comprende el hecho de que sobre el mismo fondo nosológico y quizás etiológico, el cuadro clínico se presenta unas veces como cirrosis hepática, otras como diabetes bronceada, otras, como lo hemos visto, con el síndrome adisoniano marcado. En cuanto a la polipigmentación, recordemos que una particularidad principal de la afección es la polihemosiderosis, que interesa también lesiones lejanas, como el tórax, la hipófisis, el miocardio y los plexos coroides. Además de la hemosiderina, se encuentra en abundancia este pigmento sin hierro y que Recklinghausen nombró hemofuscina y cuya naturaleza hemoglobínica ya no es admitida en nuestros días. Quizás esconda un secreto de la etiología de la enfermedad. En fin, puede existir también la melanina en la piel, la cual puede poseer los tres pigmentos. El problema por resolver es encontrar el factor patógeno que provoca al mismo tiempo la policirrosis y la polipigmentación. La frecuencia de esta enfermedad varía con los países, pero hay formas frustradas que no siempre son descubiertas.

4.º Las tres formas siguientes de las cuales vamos a hablar, tienen de común que representan cirrosis a granos gruesos o a grandes núcleos. Citaremos primeramente como tipo de la sería la **cirrosis sifilítica a granos gruesos**. No hay que creer que es la única manifestación de la sífilis cirrótica del hígado, pues se encuentra el tipo de Laennec, a veces con infiltraciones linfocitarias bien marcadas en las personas luéticas, pero admitimos, con Kaufmann, que la cirrosis a granos gruesos es a menudo de este origen, ya que se la encuentra al lado del hígado seg-

mentado o en el mismo órgano, al lado de gomas típicos se la encuentra también en individuos atacados de otros estigmas sífilíticos.

5.º El quinto tipo de la cirrosis también a grandes núcleos es representado por el hígado en la **enfermedad de Wilson** (1921). En esta curiosa afección que altera, por una correspondencia todavía mística, el hígado y el cerebro, particularmente los núcleos lentiformes y en la cual clínicamente el síndrome del parkinsonismo se impone, se encuentran aun otras particularidades, tales como la juventud de los enfermos y el carácter casi siempre familiar del estado patológico. En esta enfermedad de Wilson, de la cual hemos podido ver un caso en Ginebra y examinar los cortes de un caso extranjero, el hígado se distingue por su pequeño tamaño, por la separación de gruesos granos multilobulares e hipertrofiados que van encuadrados por tabiques delgados fibrosos y que son cruzados por redes capilares dilatadas, que nos permiten hablar de una cirrosis telangiectásia. Aun sabiendo que la dilatación vascular no tiene nada de específica, es sin embargo frecuente en la enfermedad de Wilson.

6.º Como sexto tipo de cirrosis, al mismo tiempo que el tercero que suele presentarse como cirrosis a gruesos granos hepáticos, hay que colocar la **cirrosis consecutiva a la atrofia amarilla**, sobre todo en forma prolongada y crónica. Porque las pérdidas de substancia hepática son a menudo considerables y aunque zonas bastante grandes puedan conservarse indemnes, el volumen del hígado es **pequeño**, algunas veces extremadamente pequeño, mientras que las partes bien conservadas e hipertrofiadas, pueden sobrepasar las dimensiones de los granos que se observan en los tejidos antes citados. Estas vastas regiones donde el esqueleto vascular aisladamente conservado en la atmósfera fibrosa aumentada y ofreciendo restos mínimos de pseudocanalículos, domina sólo a través de los campos microscópicos, son otra especialidad del aspecto anatómico. Sin embargo, hay que guardarse bien de confundir esta cirrosis por reparación e hipertrofia nudosa de la atrofia amarilla con los casos en los cuales una antigua cirrosis de Laennec se termina bruscamente por una atrofia amarilla. Este tipo de cirrosis ataca también a las personas jóvenes, incluso a los niños. El paso de la atrofia amarilla a la cirrosis se explica por la preservación relativa de grandes partes del hígado y por una participación del estroma en la lesión primordial y en la proliferación reparadora. No hablaremos de los cuadros cirróticos en focos que se dibujan a veces extensamente en las infecciones histológicamente **específicas** del hígado: el linfogranuloma, la tuberculosis, la sífilis, porque la especificación marcada aun, les da un lugar y una nota aparte. No trataremos la cuestión de saber si la tuberculosis es capaz de crear una cirrosis no específica, pues estos casos son raros en patología humana. Terminaremos con los tres tipos de cirrosis que son de **origen esplénico**, de **origen biliar** y adjuntaremos las cirrosis **zooparasitarias**.

7.º Eppinger ha dado un nuevo impulso a las cirrosis esplenógenas, que forman el séptimo tipo representado por la forma del morbo Banti o, para expresarme mejor, el síndrome de Banti. Ya se sabe que la existencia de esta enfermedad fué aceptada por algunos y discutida por muchos más. Igual síndrome se presenta en efecto, pero todas las características especiales no tienen nada de significativo. Se trata de saber si una cirrosis se presenta o se asocia a una afección que concierne primeramente y esencialmente a los otros dos órganos filtros de la sangre, el bazo y la médula ósea. En los casos de Banti que el médico o el cirujano nos han hecho examinar, en vano hemos esperado el período cirrótico. Sin embargo, debo mencionar un caso en el cual la anemia pseudoleucémica de Jaksch, bajo la apariencia de una leucemia congénita, se mostró asociada a una cirrosis icterica en una recién nacida. Sostenemos, puesto que la sífilis podía ser excluida en este caso en la niña y en los padres, que al lado de la hepatitis sífilítica, existen otras cirrosis congénitas. De ellas Berblinger publicó otro caso.

8.º De un mayor alcance práctico es el octavo tipo, la **cirrosis biliar**. Dos notas concordantes se armonizan ordinariamente en este grupo: el origen cológeno y la ictericia, como síntoma consecutivo. Recordaremos que toda afección de los canales biliares no conduce a la ictericia y no repercute forzosamente en el hígado. Para provocar una cirrosis cológena es indispensable que el estado patológico de los conductos biliares alcance el territorio hepático, sea la célula hepática, sea el espacio pericelular e intralobular, que comprende los productos de la secreción interna y externa del parénquima. He aquí el tipo de las cirrosis en las cuales los microbios, que pueden

llegar a la corriente biliar por vía enterógena o hematógena, tienen algo que ver. Se sigue discutiendo sobre la cuestión de saber si, por ejemplo, la *éstasis biliar* por *obstáculo*, sin *infección*, puede engendrar una cirrosis. Las experiencias hechas sobre los animales dan resultados distintos, según la especie de animal empleado en la ligadura del colédoco. En patología humana se duda, pero se cree poder admitir (Roessle) cierto grado de cirrosis por *éstasis biliar*, porque se la ve declararse después de un estancamiento biliar, aparentemente estéril, el cual no puede durar largo tiempo sin matar al individuo por colemia. La bilis blanca nos ha dado, como a Naunyn, cultivos microbianos positivos. En todo caso la alteración de los terrenos hepáticos es más amenazadora cuando la afección de las vías biliares añade al factor tóxico de la bilis el efecto de las toxinas o endotoxinas microbianas. En estos hígados verdes y duros, de superficie lisa y cruzada por regueros fibrosos, ricos al microscopio en linfo o leucocitos, se encuentra la colangitis; a simple vista por el contenido patológico de los canales dilatados o la pericolangitis se impone en la imagen histológica como centro de los rayos fibrosos que se irradian hasta el origen de los capilares biliares, llenos, ellos mismos, por el barro biliar sólido. Notemos que en este lugar habría que colocar la hipertrofia cirrótica de Hanot, si estamos convencidos de la existencia de esta enfermedad. El epitelio de los canales biliares puede proliferar en las cirrosis biliares, sin manifestar tendencia alguna a la malignidad, que es más acusada en el siguiente tipo.

9.º En efecto, tenemos interés en reservar un lugar especial a las **cirrosis zooparasitarias**, a aquellas cirrosis debidas a los parásitos animales, especialmente a los gusanos **trematodes**. Nuestros campos de actividad en Koenigsberg y en Ginebra nos han enseñado sucesivamente a separar los dos distintos representantes de este tipo: la cirrosis consecutiva a trematodes hermafroditas alojados en los canales biliares (*fasciola hepática* y *opisthorchis felinus*) y los demás provocados por schistosomas japoneses o de Manson, o más particularmente por sus huevos. Según el número y difusión de los elementos parasitarios, se realizará el proceso cirrótico, o la infección zooparasitaria quedará circunscrita para los trematodes hermafroditas a las paredes de los canales biliares, para los schistosomas a islotes del tejidointralobular. En los casos de distomiasis, la colangitis se acompaña casi siempre de una proliferación abundante de los canaliculos y de sus glándulas, lo cual terminará a veces por un carcinoma. En la infección por los schistosomas, hemos llamado últimamente la atención sobre la importancia de las cirrosis hepáticas a grandes fajas fibrosas y bien vascularizadas que incluso contienen la cápsula fibrosa de los huevos que, depositados por las hembras y llegando por vía sanguínea, pueden ser envueltos por una especie de pseudotubérculo. Esta cirrosis ha arrojado nuevas luces sobre ciertas formas de esplenomegalia, cuya naturaleza seguía siendo misteriosa por el hecho de que los huevos no se encontraban en el bazo.

He aquí la larga lista de las cirrosis hepáticas, tal como se presenta actualmente a nuestros ojos. Pero los estudios que hemos emprendido me obligan a rogarles que me sigan aún en el terreno de otras cuestiones de la patología de la cirrosis.

Las modificaciones de las vías biliares en las cirrosis

Hemos apreciado la cirrosis biliar, pero he querido subrayar la necesidad de separarla de las cirrosis por afección biliar secundaria. Naunyn, que no creía en la realidad de la cirrosis biliar, explicó teóricamente la ictericia en la cirrosis por una colangitis sobrevenida a consecuencia de la cirrosis. Durante mucho tiempo faltaron documentos. Pero ya en 1915 di cuenta de los descubrimientos que he hecho en los conductos biliares y sobre todo en la vesícula de los cirróticos. He continuado desde entonces estos estudios, en parte con el Dr. G. Lemmel y he aquí lo que he comprobado. Se ha supuesto alguna vez que existe relación entre una afección hepática y la calculosis biliar, pero no se ha dado ninguna precisión. Vamos a ver que hay una calculosis que es, por decirlo así, propia de la cirrosis hepática y su interés particular es que se puede seguir su origen hasta la génesis microscópica de esta litiasis. He mencionado los **microlitos** que se encuentran en la bilis, sea como corpúsculos solos, sea al lado del cálculo resultante, cálculo negruzco, a menudo muriforme y múltiple de **bilirrubinato de cal**. Examinaremos primeramente los microlitos. Se encuentran con el microscopio en ejemplares aislados hasta en el caso en que a simple vista

se ve una especie de polvo negruzco dentro la bilis viscosa. Muestran un bonito dibujo pintoresco, regular, de estructura concéntrica, algunas veces con estriaciones radiadas y son refringentes a causa de su calcificación, que progresa hacia la periferia, pero, cosa interesante, birrefringente al Nicol. Según la regla, son coloreados por la biliverdina, desde el verde claro hasta el verde oscuro e incluso negruzco. En algunos casos todos los microlitos son incoloros, por ejemplo en la hidropesía de la vesícula, y entonces sus formas difieren algo de las formas ordinarias, son comparables a las de los limones, husos, etc. Hay que deducir, pues, que el principio de estos microlitos no es un depósito de pigmento, sino una materia orgánica. En efecto, en ciertas bilis turbias hemos encontrado corpúsculos homogéneos redondos y morenuzcos, en los cuales la estriación empieza a mostrarse y cuya masa albuminoidea se colorea en rojo por medio del violeta de metilo como las sustancias amiloides. He aquí el principio de los esferulitos. De la misma manera que los embriones del cálculo de bilirrubinato de cal no encierran colesiterina, sus macrolitos, es decir, las concreciones de bilirrubinato de cal no la contienen tampoco. Es interesante comprobar que varía la proporción de cal de las concreciones de bilirrubinato, lo cual se ve fácilmente por la radiografía de los cálculos. Es todavía más interesante el ver con el microscopio como los microlitos contribuyen a la construcción de los cálculos. Una prudente decalcificación y cortes muy finos de las concreciones negras muestran, sobre todo en las zonas periféricas, que los microlitos amarillomorenuzcos están en cantidad pegados entre ellos por una masa cimentadora marrón o verde, homogénea o granujienta, y que toda esta masa se ha impregnado luego de sales calcáreas. Algunas imágenes nos inducen a admitir que los microlitos pueden ser cavados más tarde por poros y que se desorganizan progresivamente en el corazón de los cálculos. Pero existe la posibilidad de que las concreciones de bilirrubinato de cal se compongan de una masa que nunca haya encerrado microlitos. Hace 15 años llegamos a la consecuencia que existen relaciones genéticas entre nuestros microlitos y esta forma especial de cálculos biliares representada por los de bilirrubinato de cal. El examen microscópico lo ha probado de nuevo y, al mismo tiempo, ha hecho sobresalir la relación existente entre los dos productos microlitos y macrolitos y las enfermedades hepáticas, particularmente las cirrosis hepáticas. En una primera serie de observaciones, encontramos entre 21 casos de cirrosis 15 veces microlitos y 9 veces cálculos de bilirrubinato; en una segunda serie examinada con el Dr. G. Lemmel sobre 62 casos de cirrosis, 9 veces microlitos y 21 veces cálculos de bilirrubinato. Estos cálculos no se hallan en los hígados grasos cirróticos, pero sí en la mitad, poco más o menos, de los casos de cirrosis de Laennec y de cirrosis pigmentaria. Se los encuentra alguna vez en los hígados no cirróticos: sin embargo, un cuadro sinóptico nos haría observar que los cálculos no se ven en los hígados de peso normal, en los cuales los cálculos mixtos ordinarios son tres veces más frecuentes.

Hemos procedido a un examen químico de la bilis y a un examen histológico de las vías biliares para comprender mejor la patogenia de los microlitos y cálculos de bilirrubinato. He aquí el resultado: desde el punto de vista microscópico, se puede descubrir el principio de las formaciones primordiales microlíticas desde los canaliculos biliares interlobulares, pero se los puede encontrar numerosos en la vesícula, donde podrían nacer y amontonarse. La forma alargada de los cálculos se podría explicar por su formación en los canaliculos. Bajo el punto de vista químico el contenido de la bilis en colesiterina no ofrece nada de particular; pero su contenido en cal puede ser elevado. Para comprender la floculación y el peso de la materia albuminoidea que representa el esqueleto orgánico de los microlitos, nos es permitido pensar en un desorden del equilibrio de los coloides en la bilis. La materia que viene a desordenar este equilibrio puede provenir de las células hepáticas alteradas o de las paredes de las vías biliares. En cuanto a las células hepáticas, no necesitamos subrayar la enfermedad hepática. Referente a las paredes de los canales y vesícula biliares, hemos comprobado que en 24 casos de cálculos de bilirrubinato de cal, 15 han mostrado modificaciones inflamatorias en los canales intrahepáticos, extrahepáticos o en la vesícula biliar y en sus paredes, comprendiendo las glándulas mucosas y el tejido circundante. El examen bacteriológico de la bilis, en cuatro casos, con nuestros cálculos o microlitos, sólo una vez ha dado un resultado positivo (*b. coli* y estreptococos). No siendo la inflamación muy activa, el papel de los microbios no lo es tampoco. Pero la infección no es indispensable, pues Ross McMaster y Drury han reproducido en perros, con una intervención quirúrgica, en la bilis ordinariamente

estéril, cálculos con microlitos comparables a los nuestros, y ello sin conocer nuestra publicación anterior. Existe otro punto muy interesante en las relaciones que señaló entre micromacrolitos y cirrosis, un punto que nos lleva a la palpitante cuestión etiológica.

Las cirrosis hepáticas y el cobre

Desde 1865 se sabe, y desde entonces se ha confirmado numerosas veces, que los cálculos de bilirrubinato de cal contiene cobre. Entre las cuestiones etiológicas que más nos apasionan en el problema de la cirrosis, los venenos sobre todo están al orden del día: el alcohol desde siempre y el cobre desde los estudios de Mallory, míos y de mis colaboradores. En cuanto al fondo del problema de las intoxicaciones y de sus consecuencias, no hay que olvidar jamás que un veneno no es un valor patógeno absoluto, pero que ciertos venenos son eficaces para una especie de animales y menos o nada para otra; que, además, existen predisposiciones individuales e incluso orgánicas, según el individuo. El papel etiológico de la bebidas alcohólicas en las cirrosis no puede ser discutido de una manera general, pero se objeta siempre, y no sin razón, que se tropieza a cerca de ello con dificultades. Primeramente, los grandes bebedores de alcohol (como el aguar-diente) no muestran a menudo, en la autopsia, más que un hígado graso o ligeramente cirrótico (Orth y otros). Creemos que estas personas mueren porque su sistema nervioso no puede resistir, que el delirium, la neuritis, su predisposición a la pulmonía o a otras infecciones, los mata antes que la cirrosis haya tenido el tiempo de desarrollarse. Pero la cirrosis no se manifiesta forzosamente en los bebedores, pues a veces mueren con el hígado intacto. Esto puede depender de la composición de los líquidos alcohólicos que absorben, evitando el alcohol metílico, esencias tóxicas y otras sustancias accesorias dañinas. Además la energía del trabajo corporal juega su papel, ya que un trabajo físico considerable contribuye a quemar las sustancias de referencia. En fin, siempre hemos insistido sobre el hecho de que el alcoholismo es un buen ejemplo de la significación de la importancia de la constitución del terreno; el órgano débil es víctima de la intoxicación alcohólica y es muy probable que el hígado obre como los demás órganos que tienen una función más o menos activa según las familias y los individuos. En este orden de ideas se han citado las cirrosis de la infancia y las cirrosis de Wilson, lo cual no es un documento seguro. Roessle observa la poca frecuencia de cirrosis en los asténicos, o sea los leptosomas, añadiendo que es más bien el temperamento que les falta para ser cirróticos. Notemos que las experiencias sobre los animales hacen resaltar igualmente una predisposición individual del hígado después de la introducción de diversos venenos en su cuerpo. Sea como sea, hay que admitir que aun para las cirrosis de Laënnec el alcoholismo no basta siempre como factor etiológico. Cuando al llegar a Ginebra, comprobé el número considerable de cirrosis, estuve tentado de buscar otros factores etiológicos aparte del alcohol, y viendo el sulfataje de las viñas, me decidí a examinar la cuestión de saber si el cobre podía tener una influencia tóxica sobre el hígado, ya que este órgano está encargado ante todo de la eliminación de los metales. Hablé de ello con mi colega L. Michaud, de Lausanne, quien hizo de esta cuestión un asunto de discusión en la Société Médicale Vaudoise (1916), donde se oyeron opiniones contradictorias. El excelente cirujano Roux se expresó de una manera favorable al papel patógeno del cobre. Yo procedí de dos maneras: 1.º, haciendo y mandando hacer experiencias sobre los animales a quienes había hecho absorber sales de cobre; 2.º, haciendo proceder a análisis químicos de hígados cirróticos de hombres a fin de conocer su contenido en cobre. En 1925 Mallory me dirigió un artículo donde sostenía que la cirrosis pigmentaria es causada por una intoxicación debida al cobre ingerido con alimentos ácidos cocidos en cacerolas de cobre, a bebidas destiladas en tubos de cobre y en los obreros de fábricas, de polvos de cobre. Mallory declaró había provocado una cirrosis en los conejos que habían comido durante meses acetato de cobre. Este resultado no ha sido confirmado por otros autores. En cuanto a contenido superior de cobre en los hígados cirróticos, Mallory no obtuvo ningún resultado positivo. En 1924 rogué al Prof. Cherbuliez, antes de la publicación de los trabajos de Mallory, examinase un caso de cirrosis pigmentaria (490-24) y este químico me dió un resultado neto: el hígado contenía 80 mgr. de cobre por kilo de substancia hepática, por consiguiente más del término medio indicado

por Weitzen el cual sería de 10-13 miligramos de cobre por kilogramo. Animado por este resultado persuadí al Sr. Adrianoff que analizase el contenido de cobre en 21 casos de formas distintas de cirrosis y comprobamos que en muchos casos de cirrosis la cantidad de cobre pasaba de la habitual. En mi comunicación de Viena de 1929 publiqué sumariamente nuestros resultados. De palabra participé nuestro resultado al Sr. Aschoff, quien hizo hacer en su Instituto análisis análogos por Schoenheimer y Oshima; estos últimos encontraron un exceso de cobre únicamente en la cirrosis pigmentaria. Pero últimamente nos informaron de que análogos resultados habían sido confirmados en otras cirrosis. Notemos que Adrianoff trabajó según el método electrolítico, mientras que Schoenheimer y Oshima emplearon un método colorimétrico. A fin de tener otro control invité a nuestro asistente químico, Sr. Ansbacher a proceder a nuevos análisis por tercer método, su nuevo volumétrico al ácido nitroso cromotrópico. Comprobó que sobre 12 casos de hígados no cirróticos de adultos el contenido en cobre variaba en Ginebra entre 9,6 y 9,9 mgr. por kilo y en 22 casos de cirrosis del hígado entre 2,9 y 85,6 mgr. por kilo. Entre estos 22 casos, 14 excedían el límite superior del contenido de cobre de los hígados no cirróticos. Estos exámenes recientes confirman, pues, el hecho de que los hígados cirróticos son a menudo más ricos en cobre que los no cirróticos. En una reciente publicación, A. Vogt ("Schweiz. med. Wschr.", núm. 4, 1930) cita un caso de cirrosis de Wilson en el cual el químico Prof. Karrer encontró 290 mgr. de cobre por kilo, cifra enorme que sobrepasa todos los anteriores descubrimientos. Concluimos que en la cirrosis hepática el cobre se acumula, no siendo ya capaz el órgano enfermo de desembarazarse de este metal traído quizás en dosis aumentadas. Cierta eliminación continúa, pues hemos insistido antes en la presencia de cobre en los cálculos de bilirrubinato. Pero una cuestión más importante se impone, a saber: si esta retención de cobre entretiene o provoca a cirrosis. Desde 1923 he hecho, lo mismo que mis asistentes, experiencias sobre los animales con tartrato citrato de cobre o cobre coloidal cuyos resultados han sido pequeños o nulos. Sin embargo, la situación cambió el año pasado (1929) cuando el Sr. Adrianoff, en mi Instituto, alimentó ratas con papillas (arroz y maíz cocidos) a las cuales añadía sulfato de cobre (1 a 3 mgr. por día). En un grupo de cuatro ratas una murió dos meses y medio más tarde, no presentando más que lesiones de las células hepáticas y de las células de Kupffer. Los otros tres murieron al cabo de nueve meses y medio, nueve meses y medio y 14 meses y medio, mostrando grados diversos, pero netos, de cirrosis comprobadas al microscopio.

En otra serie de siete ratas alimentadas con cobre y alcohol mezclados en las papillas, dos animales murieron al cabo de un mes. Dos muertos, 11 y 12, después del principio de la experiencia no presentaba cirrosis; los otros tres, al contrario, muertos después de cuatro meses, cuatro meses y medio, 10 meses y medio, mostraban cirrosis, el último con formación de pseudolobullos. Nunca se ha comprobado en estos animales cirrosis pigmentaria o hemosiderina. Notemos que las ratas alimentadas únicamente con papillas sin cobre conservaban su hígado intacto. Hay que admitir, pues, que el exceso de ciertas sales de cobre en la alimentación puede favorecer o, en condiciones apropiadas, causar procesos cirróticos. Se ha hecho observar también que dosis incluso débiles de cobre destruyen las vitaminas, de las cuales el hígado es el depósito (Hess). Nuestra tarea futura consistirá, pues, en continuar los estudios sobre el papel del cobre en la etiología de las cirrosis humanas. Según nuestra exposición anterior, parece casi inútil subrayar que ni el alcohol ni los metales bastan para explicar todas las formas de cirrosis. Los progresos realizados en estos últimos tiempos han adelantado ciertos problemas de las cirrosis del hígado. Creemos que estos progresos serán más sólidamente establecidos y aun amplificados cuando el examen se hará simultáneamente con la colaboración de sabios de numerosas naciones. Por esta razón he propuesto poner las cirrosis hepáticas a la cabeza del programa científico que se ha impuesto la Sociedad internacional de Patología geográfica. Tengo la satisfacción de saber que nuestros excelentes colegas de Barcelona nos prestarán su valioso concurso. Quiero particularmente dar las gracias al Prof. Ferrer Cagigal, que tiene a bien favorecernos con su inestimable colaboración en los problemas que serán elegidos para su análisis metódico en nuestra Sociedad internacional.