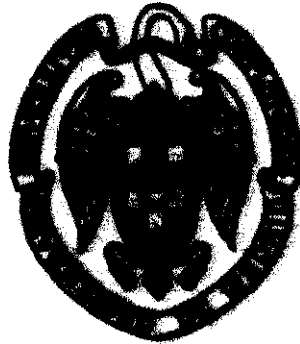


**CATEDRA DE CIRUGIA EXPERIMENTAL**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**



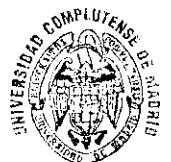
X-53-373039-1

**TESIS DOCTORAL**

**“INFLUENCIA DE LA VASCULARIZACION PORTAL Y  
ARTERIAL EN EL HIGADO DE LA RATA”**

**FERNANDO LADERO MORALES**

*MADRID, 1998*



BIBLIOTECA

*A mi padre y a mi madre, por su cariño, entrega y devoción. Su ilimitada fe en mi y su apoyo incondicional me ayudan día a día en mi firme empeño de no defraudarles.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Prof. Dr. Fernando Ladero Alvarez codirector de esta Tesis Doctoral, pero sobre todo padre, maestro y compañero de este viaje. Su ejemplo modélico ha guiado constantemente mi vida profesional y personal y su consejo atento, siempre ha estado presente en los momentos más difíciles. A él le debo mi vocación médica, mi afición universitaria y mi entrega a una profesión que desde mi infancia aprendí a asimilar como una forma de vida.

Al Prof. Dr. Jaime Arias, codirector de esta tesis e inspirador del proyecto original, que puso a mi disposición de manera incondicional además de su gran experiencia investigadora, todos los recursos humanos y técnicos necesarios para la realización de esta Tesis Doctoral. Su interés y su ánimo constante han permitido que el arduo camino que supone el desarrollo de un trabajo experimental haya llegado a buen fin

Al Dr. Laureano Lorente, que desde el primer momento puso todo su interés y capacidad de trabajo para que el proyecto experimental contara con los mayores medios y el máximo apoyo. Sus amplios conocimientos de la cirugía y de lo que debe ser una Tesis Doctoral en su fondo y en su forma, han sido una ayuda inestimable sin la cual este proyecto nunca hubiera concluido con éxito.

A la Dra. Beatriz Doblado Cardellach, amiga y compañera. Su cariño entusiasta, su apoyo y su disponibilidad permanente a lo largo de estos años me han ayudado en la difícil tarea de madurar como profesional y como persona. Su tesón, su

capacidad de trabajo y su responsabilidad son para mí un ejemplo constante en el que no puedo dejar de fijarme.

A la Dra. M<sup>a</sup> Soledad Alonso por el interés que siempre mostró por mi trabajo y por poner a mi alcance su gran experiencia en el campo de la cirugía hepática experimental. Sin su labor previa este trabajo hubiera sido un proyecto irrealizable.

A todos los compañeros del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, y muy especialmente al Dr. Francisco Salvanés, que desde el primer momento se puso a mi disposición ante cualquier duda que me surgió en la siempre difícil toma de contacto con el mundo de la estadística. Su exhaustivo trabajo de análisis dio forma al proyecto y lo convirtió en un verdadero experimento científico.

A todos los compañeros del Hospital Universitario de La Princesa debo agradecerles su permanente interés durante todo el tiempo que duró este trabajo de investigación. El cariño y la amistad que siempre me han demostrado han sido un acicate en el que me he apoyado en los momentos de desánimo.

A todos aquellos que de una forma u otra colaboraron conmigo en la realización de esta Tesis Doctoral con su trabajo personal o con su apoyo moral, y especialmente a mi familia por el cariño que siempre me han demostrado y la paciencia con la que sobrellevaron todos los meses en los que no les dedique la atención que se merecían.

## ABREVIATURAS

$\Delta$ PC: Incremento de peso corporal

a.: aorta

AC: Anticuerpo

AHA: Arteria hepática accesoria

AHP: Arteria hepática propia

AMP: Adenosín monofosfato

APCTL: Anastomosis portocava término-lateral

ATP: Adenosín trifosfato

cb: conductillo biliar

cm: centímetros

D: Duodeno

DNA: Ac. Desoxirribonucleico

EP: Espacio porta

ES: Estadísticamente significativo

g.: gramos

GOT: Transaminasa glutámico oxalacético

GPT: Transaminasa glutámico pirúvico

h.: horas

H: hígado

HA: Hígado arterial

Hdc: Hidratos de carbono

HH: Hilio hepático

HI: Hígado inferior

HP: Hígado portal

HS: Hígado superior

I/G: insulina/glucagón

IH: Insuficiencia hepática

IHC: Insuficiencia hepática crónica

Kg: Kilogramo  
LA: Ligadura arterial  
LC: Lóbulo caudado  
LCAT: Enzima leucina colesterol acetil-transferasa  
LCI: Lóbulo caudado inferior  
LCS: Lóbulo caudado superior  
LI/PC: Relación lóbulos inferiores/peso corporal  
LI/PH: Relación lóbulos inferiores/peso hepático  
LM: Lóbulo medio  
LMD: Lóbulo medio derecho  
LMI: Lóbulo medio izquierdo  
LS/PC: Lóbulos superiores/peso corporal  
LS/PH: Relación lóbulos superiores/peso hepático  
LS: Lóbulos superiores  
LLD: Lóbulo lateral derecho  
LLDI: Lóbulo lateral derecho inferior  
LLDS: Lóbulo lateral derecho superior  
LLI: Lóbulo lateral izquierdo  
mg.: miligramos  
ml.: mililitros  
mm.: milímetros  
n.: número  
p.o.: postoperatorio  
P: Páncreas  
PC: Proceso caudado  
PCF: Peso corporal final  
PCI: Peso corporal inicial  
PH/PC: Relación peso hepático/peso corporal  
PH: Peso hepático  
R: Riñón

RC: Ratas control

RNA: Ac. Ribonucleico

SOD: Superóxido dismutasa

VC: Vena central

VCI: Vena cava inferior

VCI-H: Vena cava inferior hepática

VCI-SH: Vena cava inferior suprahepática

# INDICE

<b>I.- INTRODUCCION</b>	<b>11</b>
<b>1. EL HÍGADO DE LA RATA</b>	<b>12</b>
1.1 ANATOMIA MACROSCOPICA	15
1.2 MORFOLOGÍA HEPÁTICA	25
1.3 ANATOMIA MICROSCOPICA	32
<b>2. FUNCIONES HEPÁTICAS</b>	<b>41</b>
2.1 HIGADO Y METABOLISMO	41
2.2 FUNCIONES VASCULARES	48
2.3 FUNCION BILIAR	49
<b>3. ISQUEMIA HEPATICA</b>	<b>56</b>
3.1 ISQUEMIA ARTERIAL EXPERIMENTAL	58
3.2 ISQUEMIA PORTAL EXPERIMENTAL	60
3.3 ISQUEMIA - REVASCULARIZACION	63
<b>4. INSUFICIENCIA HEPATICA</b>	<b>70</b>
4.1 INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA	71
4.2 INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA	73
<b>5. REGENERACION HEPATICA</b>	<b>78</b>
5.1 HIPOTESIS DEL FLUJO PORTAL	81
5.2 HIPOTESIS DE LA MASA CRITICA	81
5.3 HIPOTESIS DE LOS FACTORES CONTROLADORES DE CRECIMIENTO	81
5.4 HIPOTESIS DEL CONTROL MULTIHORMONAL	84
5.5 HIPOTESIS DEL CONTROL MULTIFACTORIAL	85
<b>II.- OBJETIVOS</b>	<b>87</b>
<b>III.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>89</b>
<b>1. MATERIALES</b>	<b>90</b>
1.1 SERIES-ANIMALES	90
1.2 INSTALACIONES	95
1.3 MATERIAL QUIRÚRGICO	95
1.4 MATERIAL COMPLEMENTARIO	97
1.5 FARMACOS	97

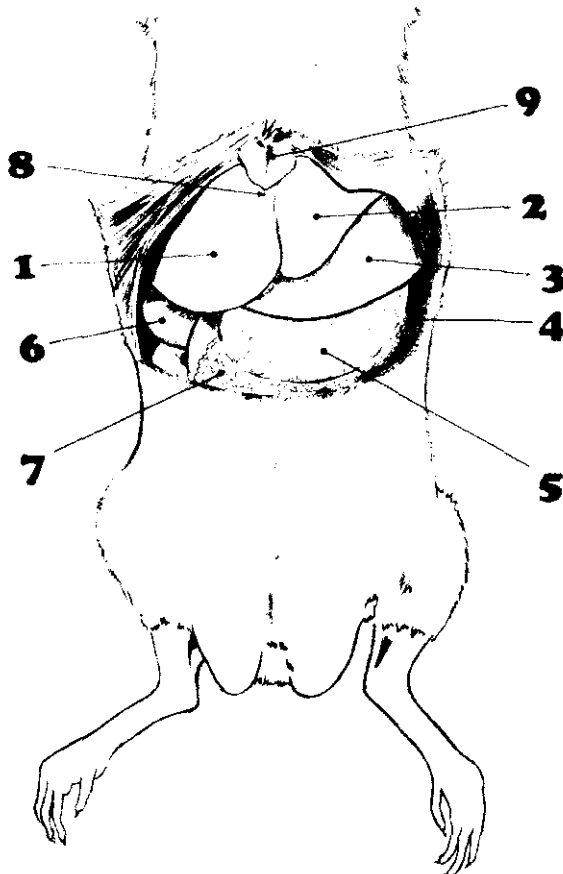
1.6 REACTIVOS _____	98
<b>2. METODOS _____</b>	<b>99</b>
2.1 TECNICAS ANESTESICAS _____	99
2.2 TECNICAS QUIRURGICAS _____	100
2.3 CUIDADOS POSTOPERATORIOS _____	111
2.4 CONTROLES PRE Y POSTOPERATORIOS _____	111
2.5 TECNICAS HISTOLOGICAS _____	111
2.6 VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS _____	114
<b>IV.- RESULTADOS _____</b>	<b>115</b>
<b>I. RESULTADOS POR SERIES _____</b>	<b>116</b>
1.1 RATAS CONTROL ( SERIE I ) _____	116
1.2 RATAS CON ANASTOMOSIS PORTO-CAVA TERMINO LATERAL (SERIE II) _____	119
1.3 RATAS CON LIGADURA DE LA ARTERIA HEPATICA (SERIE III) _____	123
1.4 RATAS CON LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS SUPERIORES Y RAMAS ARTERIALES DE LOBULOS INFERIORES (SERIE IV). _____	131
1.5 LIGADURA DE RAMAS ARTERIALES DE LOBULOS SUPERIORES Y DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS INFERIORES (SERIE V) _____	136
1.6 LIGADURA DE LAS RAMAS PORTALES DE LOS LÓBULOS SUPERIORES Y DE LAS RAMAS ARTERIALES Y DEL COLEDOCO DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE VI) _____	142
1.7 LIGADURA DE LAS RAMAS PORTALES Y DEL COLEDOCO DE LOS LOBULOS SUPERIORES Y DE LAS RAMAS ARTERIALES DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE VII) _____	146
1.8 HEPATECTOMIA / LESION DE LOBULOS SUPERIORES Y LIGADURA ARTERIAL DE LOBULOS INFERIORES (SERIE VIII) _____	148
1.9 HEPATECTOMIA VS LESION Y LIGADURA DE COLEDOCO DE LOBULOS SUPERIORES Y LIGADURA ARTERIAL DE LOBULOS INFERIORES (SERIE IX) _____	152
1.10 HEPATECTOMIA / LESION Y LIGADURA DE COLEDOCO DE LOS LOBULOS SUPERIORES CON LOBULOS INFERIORES NORMALES (SERIE X). _____	155
1.11 LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS SUPERIORES Y DE LOBULO CAUDADO Y LIGADURA DE RAMA ARTERIAL DE LOBULO LATERAL DERECHO (SERIE XI). _____	156

1.12 LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS SUPERIORES Y DEL LOBULO LATERAL DERECHO Y LIGADURA ARTERIAL DEL LOBULO CAUDADO (SERIE XII)	158
1.13 LIGADURA DE RAMA PORTAL DE LOBULO MEDIO Y ARTERIAL DE LOBULO LATERAL IZQUIERDO Y LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS INFERIORES (SERIE XIII)	162
1.14 LIGADURA DE LA RAMA ARTERIAL DEL LOBULO MEDIO Y DE LAS RAMAS PORTALES DEL LOBULO LATERAL IZQUIERDO Y DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE XIV)	164
1.15 LIGADURA CRUZADA DE LOBULOS: RAMAS ARTERIALES DE LOBULO MEDIO Y LOBULO CAUDADO Y RAMAS PORTALES DE LOBULO LATERAL IZQUIERDO Y LOBULO LATERAL DERECHO (SERIE XV)	166
<b>2. RESULTADOS POR GRUPOS</b>	<b>170</b>
2.1 GRUPO GENERAL (CONTROL, APCTL, LART, HAHP, HPHA)	170
2.2 GRUPO LESION LOBULOS (Control, APCTL, HAHPLC, HALCHP, HLHP, HLCHP y HLCHN)	179
2.3 GRUPO TRES LOBULOS (CONTROL, LART, APCTL, HAHAHPHA, HAHAAHP, HAHPHAHA, HPHAAAA)	187
2.4 GRUPO DOS LOBULOS (CNTROL, HAHP, HPHA, HPHAAHP)	195
<b>V.- DISCUSION</b>	<b>204</b>
1. <b>TECNICA ANESTESICA Y QUIRURGICA</b>	<b>205</b>
2. <b>DISCUSION POR GRUPOS</b>	<b>210</b>
GRUPO GENERAL (CONTROL, APCTL, LART, HAHP, HPHA)	210
GRUPO LESION DE LOBULOS – LIGADURA COLEDOCO (HAHPLC, HALCHP, HLHP, HLCHP, HLCHN)	225
GRUPO LIGADURA UN LOBULO (CONTROL, APCTL, LART, HAHAHPHA, HAHAAHP, HAHPHAHA, HPHAAAA)	230
GRUPO LIGADURA DOS LOBULOS (CONTROL, HAHP, HPHA, HPHAAHP)	236
3. <b>DISCUSION GLOBAL</b>	<b>241</b>
<b>VI.- CONCLUSIONES</b>	<b>257</b>
<b>VII.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>261</b>

## **I.- INTRODUCCION**

## 1. EL HÍGADO DE LA RATA

El hígado de la rata tiene dos características principales que lo diferencian del humano, por un lado la existencia de cuatro lóbulos bien diferenciados separados por tres fisuras profundas (según la descripción de Higgins y Anderson)<sup>1</sup>, y por otro, la ausencia de vesícula biliar (FIGURA 1).



**Figura 1:** Visualización del hígado en la rata tras realizar laparotomía subcostal bilateral con prolongación a la apófisis xifoides. 1: Lóbulo medio derecho; 2: Lóbulo medio izquierdo; 3: Lóbulo lateral izquierdo; 4: Bazo; 5: Estómago; 6: Intestino delgado; 7: Epiplon mayor; 8: Ligamento falciforme; 9: Apófisis xifoides.

El lóbulo medio (LM) es el más ventral, tiene forma trapezoidal, y en él se distingue una pequeña zona dorsal y una zona ventral mayor. La fisura umbilical, donde se inserta el ligamento falciforme del hígado, se encuentra en la parte ventral del lóbulo y separa a éste en dos partes desiguales, izquierda y derecha. La parte izquierda del lóbulo medio o lóbulo medio izquierdo (LMI) cubre la parte interna del lóbulo lateral izquierdo

mientras que la parte derecha o lóbulo medio derecho (LMD) tapa parcialmente al lóbulo lateral derecho excepto en el extremo.

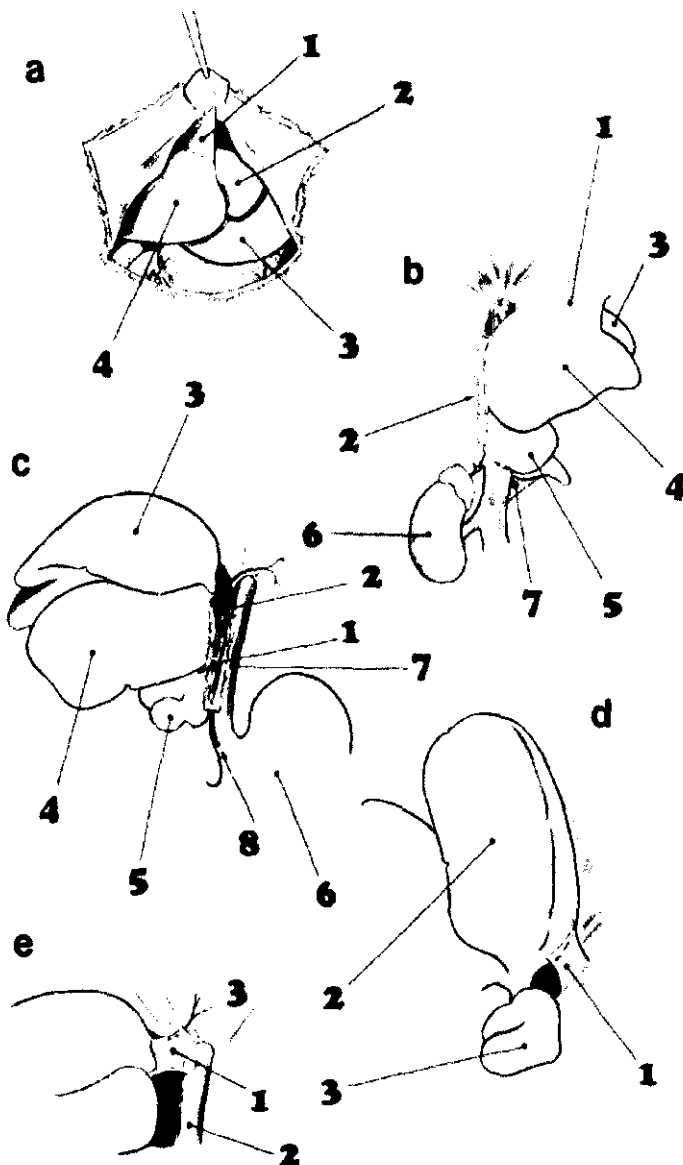
El lóbulo lateral izquierdo (LLI) es grueso y tiene forma trapezoidal. Está parcialmente cubierto por el lóbulo medio. Así mismo el lóbulo lateral izquierdo cubre por completo la parte ventral del lóbulo caudado.

El lóbulo lateral derecho (LLD) tiene una fisura transversal profunda que divide al mismo en dos pequeños lóbulos, uno superior (LLDS) y uno inferior (LLDI). En la zona posterior de la parte ventral del lóbulo, cercana a la línea media, existe una pequeña protuberancia parenquimatosa, que constituye la zona de inserción del ligamento hepatomesoduodenal<sup>2</sup>.

El lóbulo caudado (LC) es el menor. Está dividido por una fisura transversa u horizontal en dos pequeños lóbulos, superior (LCS) e inferior (LCI). El parénquima retrohiliar que une los lóbulos caudado y lateral derecho, se considera una prolongación del lóbulo caudado por lo que se denomina proceso caudado (PC). Los lóbulos medio y lateral izquierdo por sus caras convexas superiores, se relacionan con el diafragma y por sus caras inferiores con el resto de los lóbulos hepáticos, estómago, intestino delgado y páncreas.

El hígado se mantiene fijo en su posición abdominal debido fundamentalmente a la acción de la vena cava inferior (VCI). Los repliegues peritoneales colaboran en el mantenimiento de la posición del hígado. El más proximal es el ligamento falciforme o suspensorio que se extiende desde el diafragma hasta la cara convexa del LM. Más desplazado hacia la línea media se observa, en sentido lon-

gitudinal, el ligamento hepático derecho, que se considera equivalente al ligamento triangular derecho en el ser humano. Desplazando el LLI y el LC hacia el hemiabdomen derecho, se visualiza el ligamento hepático izquierdo que se correspondería en el humano con el ligamento triangular izquierdo. Por último, el epiplon menor que contiene el colédoco, la arteria hepática y la vena porta, constituiría el ligamento más distal del hígado<sup>3</sup> (FIGURA 2).



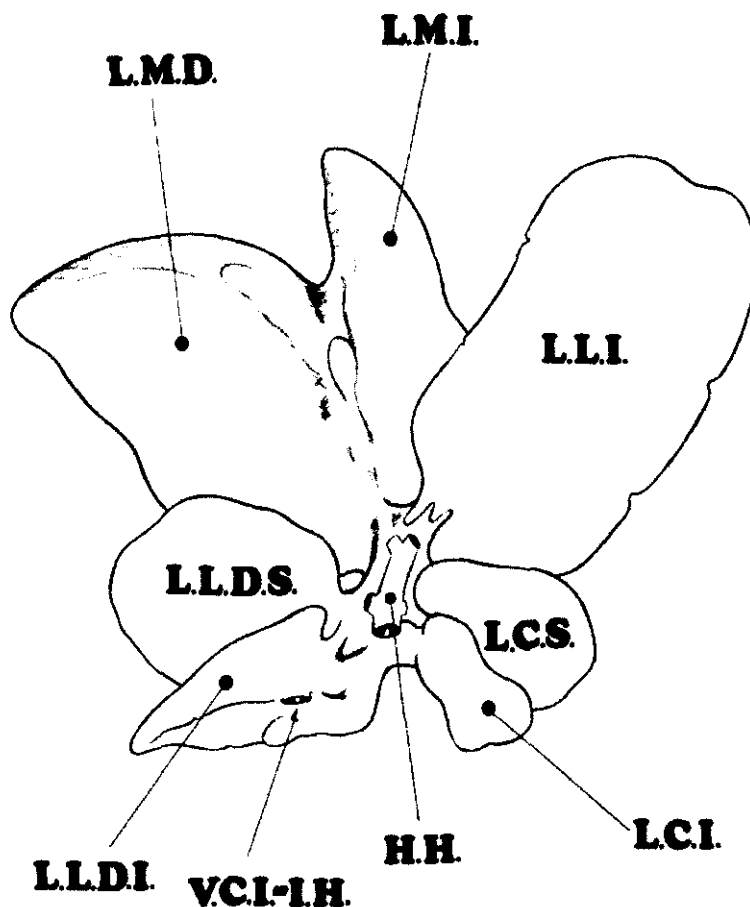
**Figura 2:** Ligamentos del hígado de la rata. **a.-** 1: Ligamento falciforme; 2: Lóbulo medio izquierdo; 3: Lóbulo lateral izquierdo; 4: Lóbulo medio derecho; **b.-** 1: Ligamento falciforme; 2: Ligamento hepático derecho; 3: Lóbulo medio izquierdo; 4: Lóbulo medio derecho; 5: Lóbulo lateral derecho superior; 6: Riñón derecho; 7: Ligamento triangular entre la vena cava inferior y el lóbulo lateral derecho inferior; **c.-** 1: Ligamento hepático izquierdo; 2: Lóbulo lateral derecho; 3: Lóbulo medio izquierdo; 4: Lóbulo lateral izquierdo; 5: Lóbulo caudado; 6: Estómago; 7: Esófago; 8: Arteria hepática accesoria; **d.-** 1: Ligamento entre el lóbulo lateral izquierdo y el diafragma; 2: Lóbulo lateral izquierdo; 3: Lóbulo caudado; **e.-** 1: Ligamento entre el lóbulo lateral izquierdo, el diafragma y el esófago; 2: Esófago; 3: Diafragma

## 1.1 ANATOMIA MACROSCOPICA

### 1.1.1 HILIO HEPÁTICO

El hilio hepático (HH) está situado en un plano anterior con respecto al parénquima que incluye a la VCI. Constituye una zona de confluencia de las fisuras que divide el hígado en una parte inferior, constituida por el LC y el LLD y una parte superior, constituida por LM y el LLI.

La situación de la vía biliar es anterior respecto de las ramas de la AHP y a su vez, estas son anteriores respecto de las ramas de la vena porta (FIGURA 3). Se mantiene pues la misma relación que estas estructuras tienen en el epiplon menor o gastrohepático.



**Figura 3:** Representación de la situación del hilio hepático en la ratona. LCI: Lóbulo caudado inferior; LCS: Lóbulo caudado superior; LLDI: Lóbulo lateral derecho inferior; LLDS: Lóbulo lateral derecho superior; LMD: Lóbulo medio derecho; LMI: Lóbulo medio izquierdo; LLI: Lóbulo lateral izquierdo; VCI-IH: Vena cava inferior infrahepática; HH: Hilio hepático.

La vascularización y drenaje biliar del PC se efectúa por pequeñas ramas, las cuales proceden de las ramas lobulares de primer y segundo orden destinadas a los lóbulos lateral derecho y caudado. Por lo tanto, el PC se constituye como un puente de unión entre el LLD y LC .

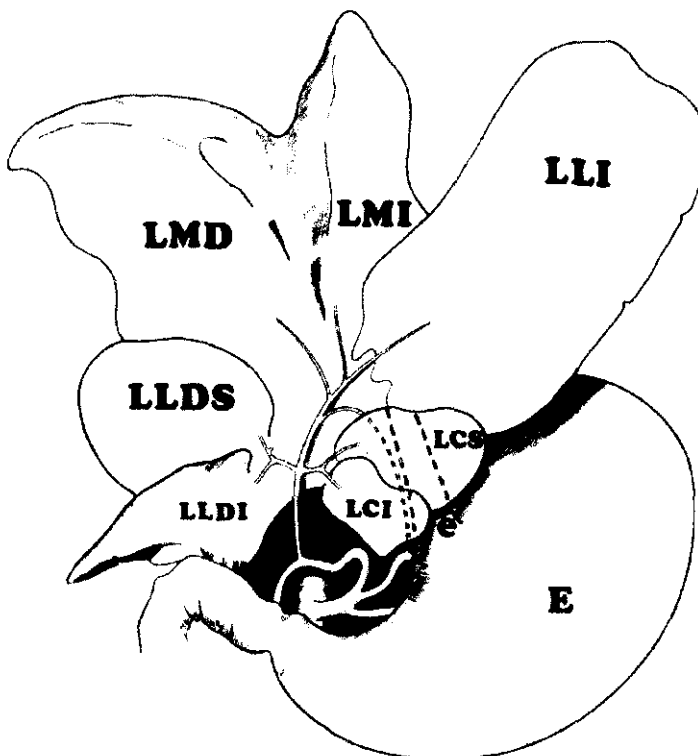
El tracto hiliar portal continúa en sentido craneal entre las fisuras transversales que separan en el lado derecho el LLD del LM, y en el lado izquierdo el LC del LLI. En este trayecto, no emiten ramas las estructuras portales, que se pueden considerar como troncos destinados al LM y LLI, esto es al hígado superior. Existiría pues en este trayecto y de delante atrás, un tronco biliar, un tronco arterial y un tronco portal. Al tronco arterial drena la AHA. Estando el hígado extirpado y extendido sobre un plano horizontal, estos troncos tienen una dirección hacia arriba y hacia la izquierda. En un plano posterior discurre la VCI-H que está rodeada de escaso parénquima hepático.

En el HH se demuestra que el trofismo de la vía biliar hiliar depende de las ramas de la AHP y, en algunos casos, también de la AHA. Esta relación arterio-biliar a nivel hiliar se mantiene en el parénquima hepático. Las ramas hiliares de la vena porta tienen ramificaciones extraparenquimatosas que indican con cierta precisión su destino en el parénquima hepático, lo que permitiría la subdivisión de los lóbulos en segmentos. Si la distribución hiliar de la vena porta no se correlaciona con la propia de la arteria hepática y del colédoco en determinadas partes del hígado de la rata, como por ejemplo en el LM y el PC, es lógico pensar que similares diferencias existirán también en el parénquima hepático.

## 1.1.2 ANATOMIA VASCULAR DE LA RATA

### 1.1.2.1 CIRCULACION ARTERIAL Y PORTAL EXTRAHEPATICA

En la rata hay normalmente dos arterias hepáticas, una arteria principal denominada arteria hepática propia (AHP) y la arteria hepática accesoria o izquierda (AHA). La circulación de la AHA confluye con la circulación de la AHP, siendo ambas ramas procedentes del tronco celiaco y, por tanto, extrahepáticas, estando ambas circulaciones complementarias destinadas a la vascularización del parénquima hepático. La arteria hepática propia y sus ramificaciones se encuentran dispuestas entre el árbol biliar que queda en una posición anterior y las ramas de la vena porta que están en un plano posterior (FIGURA 4).



**Figura 4:** Vascularización arterial del hígado de la rata. Distribución más frecuente de la arteria hepática propia. LCI: Lóbulo caudado inferior; LCS: Lóbulo caudado superior; LLDI: Lóbulo lateral derecho inferior; LLDS: Lóbulo lateral derecho superior; LMD: Lóbulo medio derecho; LMI: Lóbulo medio izquierdo; LLI: Lóbulo lateral izquierdo. El trayecto discontinuo representa la arteria hepática accesoria a la izquierda del propio del esófago (ES). Ambos tras el lóbulo caudado. E: Estómago.

La circulación portal comprende las venas que recogen la sangre del tracto digestivo por debajo del diafragma y de órganos asociados como bazo y páncreas, transformándose a su paso por el hígado en un sistema capilar que drenará con posterioridad a través de las ve-

nas suprahepáticas en la vena cava inferior. La vena porta está constituida por la confluencia de la vena mesentérica superior, esplénica y gastroduodenal o pilórica, situándose en la parte más posterior del epiplon gastrohepático<sup>4</sup>.

#### *1.1.2.2 CIRCULACION ARTERIAL Y PORTAL INTRAHEPÁTICA*

La arteria hepática propia (AHP) da dos ramas una izquierda para el LC y otra derecha para el LLD. Una tercera rama es la arteria destinada a los lóbulos hepáticos superiores o hígado superior. En esta rama desemboca en su tercio superior la AHA, emitiendo a continuación dos ramas derechas, una proximal para el LMD y otra distal para el LMI. Por último, siguiendo la dirección de la AHP y de las ramas de los lóbulos superiores, se emite la rama más distal de la arteria hepática destinada a la irrigación del LLI<sup>3</sup>. En la mitad de los casos esta rama se bifurca antes de penetrar en el parénquima. El LLD recibe, en la mayoría de los casos, una rama y protagoniza la vascularización craneal del PC. El LC posee una arteria que generalmente se bifurca, recibiendo el LCS la rama craneal y el LCI la rama caudal. Sobre este patrón básico existen múltiples variantes anatómicas consistentes en conexiones entre la AHA y la AHP, que justifican las distintas respuestas individuales tras la ligadura de la AHP. Aunque la AHA emite ramas que podrán vascularizar la vía biliar en el HH, son las ramas hepáticas procedentes de la AHP las que se ha demostrado que protagonizan la vascularización biliar.

En cuanto a la circulación portal, en el hilio hepático la primera rama de la porta es la destinada al LLD, la segunda corresponde al LC, a continuación dos ramas independientes por lo general se destinadas al LM y la última rama, que sigue

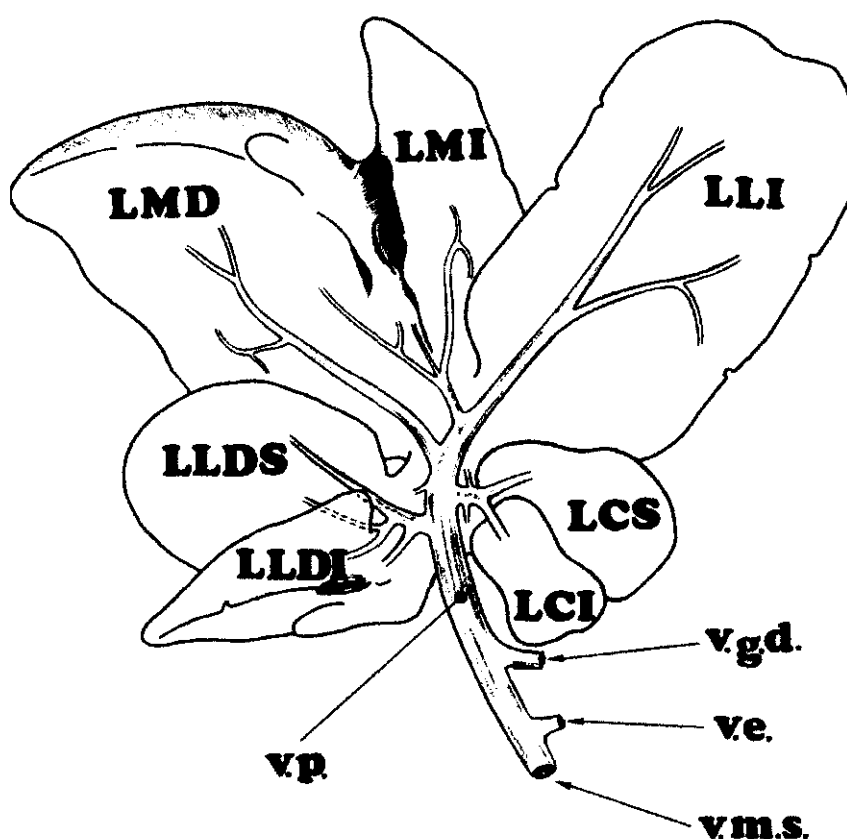
la dirección de la porta, se destina a la vascularización del LLI. Sobre esta base existen numerosas variaciones en la distribución de las ramas de la vena porta que se exponen a continuación.

El LLD se vasculariza siempre por una rama de la porta, la cual presenta una gran variabilidad en su distribución, con una, dos o tres ramas a LLDS y LLDI. En la mitad de los casos la rama del LLD emite una pequeña rama que vasculariza el PC. La vascularización portal del LC no presenta variaciones, con una rama constante que se bifurca a LCS y LCI. Al LM se destinan dos ramas, una al LMD y otra al LMI o bien una rama principal y una accesoria. La rama portal del LLI puede tener un trayecto vertical, horizontal o mixto. Aunque puede emitir de una a cinco ramas extraparenquimatosas, no altera su dirección, que es frecuentemente vertical, representando la continuación y término del trayecto de la vena porta. Todas estas ramas portales se dividirán posteriormente en otras más pequeñas que terminarán dando lugar a los sinusoides hepáticos. En estos confluyen la sangre portal junto con la sangre procedente de la arteria hepática, entrando en contacto con las células de Kupffer y los hepatocitos, los cuales a través de su polo sinusoidal establecen el intercambio metabólico<sup>5</sup>.

### *1.1.2.3 DRENAJE VENOSO*

Se realiza a través de las venas suprahepáticas (o hepáticas). En el hígado de la rata se considera de forma independiente el drenaje venoso del “hígado inferior “ (HI), constituido por el LC, PC y LLD y del “hígado superior” (HS) formado por el LM y el LLI (FIGURA 5).

El drenaje venoso del HI se efectúa en el trayecto intrahepático de la VCI. El LC se divide en LCS y LCI y ambos drenan en la VCI bien por una vena común o bien por dos venas independientes. El LLDI drena en la VCI por una, dos o tres ramas. De estas ramas una es principal, que suele ser craneal y otras accesorias, situadas caudalmente. El LLDS drena habitualmente por dos ramas, una craneal y otra caudal, siendo esta última de mayor diámetro y longitud.



**Figura 5:** Dibujo del origen, trayecto y distribución habitual de las ramas de la vena porta. vp: Vena porta; vgd: Vena gastroduodenal; ve: Vena esplénica; vms: Vena mesentérica superior; lldi: Lóbulo lateral derecho inferior; llds: Lóbulo lateral derecho superior; lci: Lóbulo caudado inferior; lcs: Lóbulo caudado superior; lmd: Lóbulo medio derecho; lmi: Lóbulo medio izquierdo; lli: Lóbulo lateral izquierdo.

Respecto del HS, el LLI y el LMI suelen drenar por una vena común en la VCI. En la mayoría de los casos la vena procedente del LMI desemboca en la rama procedente del LLI. La vena que drena el LMI suele formarse por la unión de dos ramas secundarias y su trayecto es vecino al parénquima que continúa la dirección de la fisura que divide el LM. La porción izquierda del LMD drena por una rama en la VCI-SH. El resto del LM (porciones derecha y central) drena por sendas ramas que abocan de forma independiente en la VCI-SH. El PC drena en el trayecto intrahepático de la vena cava inferior por múltiples y pequeñas ramas.

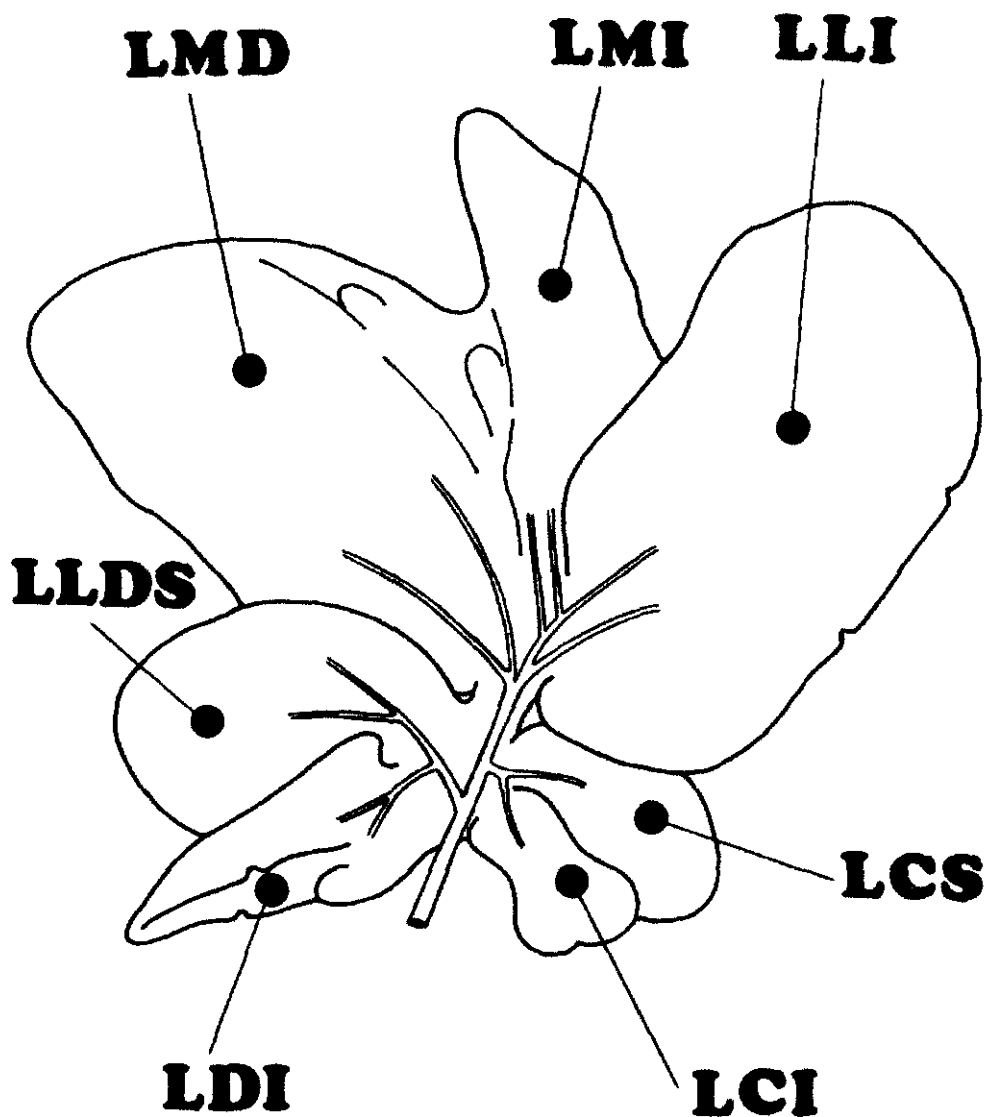
### **1.1.3 VIA BILIAR EXTRAHEPATICA**

La vía biliar extrahepática de la rata se caracteriza por la inexistencia de vesícula biliar. Se desconoce cual el origen de esta diferencia anatómica en la función biliar, y aunque este déficit implica una ausencia de la función de depósito que posee la vesícula biliar en otros mamíferos, no significa que exista un déficit en la vía biliar de la rata.

El colédoco de la rata tiene su origen proximal o hiliar en el lugar donde drena la rama lobular más distal. Unas veces esta rama corresponde al LLD, otras al LC y en el resto de los casos a ambos lóbulos que drenan al mismo nivel. En sentido distal el colédoco es retroduodenal y, por último intrapancreático, donde recibe el drenaje del páncreas exocrino antes de finalizar en el duodeno (FIGURA 6).

Cada uno de los cuatro lóbulos del hígado posee una rama de primer orden. Existen ramas de segundo orden para el LCS, LCI, LLDI, LLDS y LMD. Se consideran que los conductos biliares de primer orden drenan los lóbulos, los conductos

de segundo orden los segmentos y los conductos de tercer orden las áreas hepáticas.

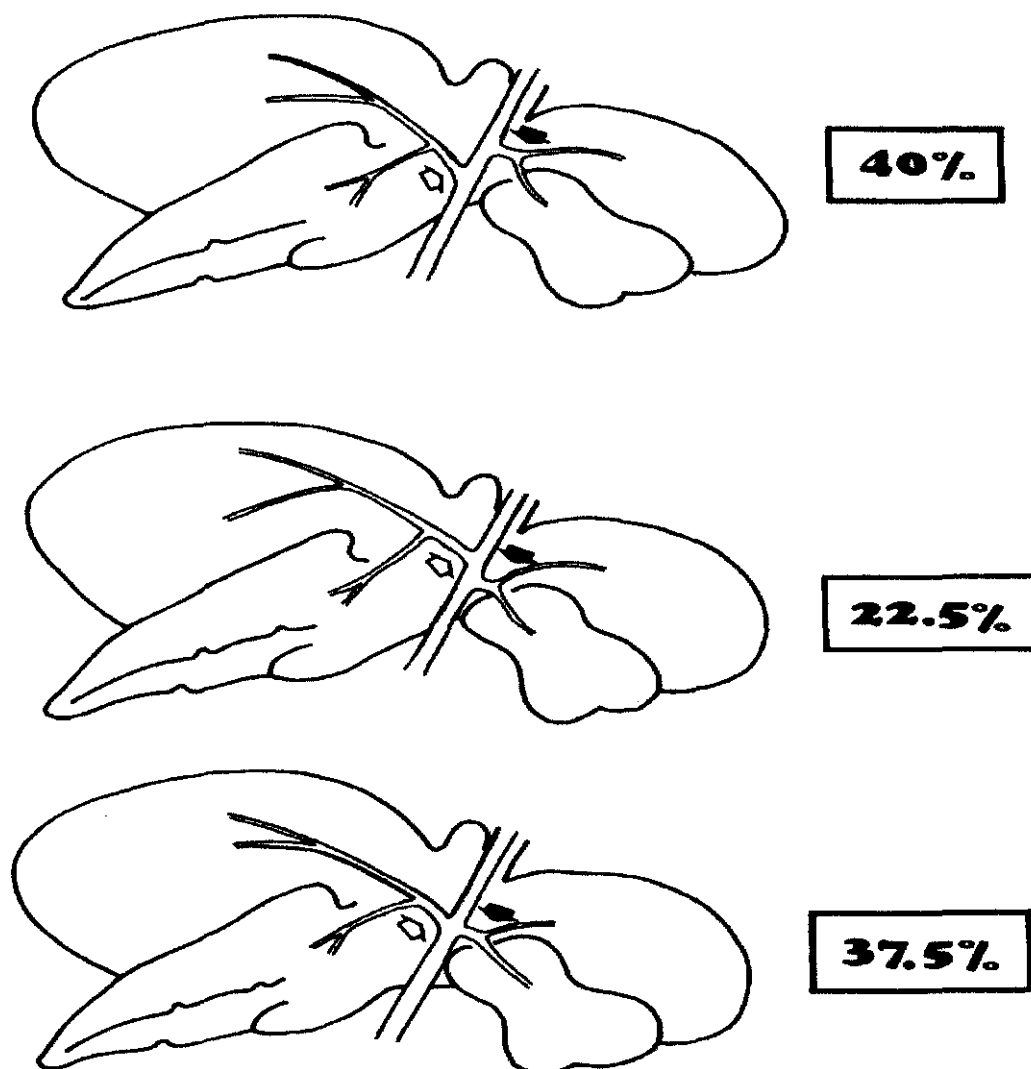


**Figura 6:** Representación esquemática de la anatomía más frecuente de la vía biliar extrahepática en la rata Wistar.

El LLI en el 62,5% de los casos drena por un solo conducto que se constituye por la confluencia de dos ramas de segundo orden. En el 30% de casos el LLI drena por dos ramas y en el 7,5% de casos por tres ramas.

El LM presenta cuatro ramas en el 35% de los casos. En el 30% de los casos presenta dos ramas, una para el LMD y otra para el LMI. En el 22,5% de casos

existen tres ramas que habitualmente confluyen. Es infrecuente que el LMD y el LMI tengan sólo una rama. En el 50% de los casos, el LMI drena por uno, dos o tres conductos en una rama biliar del LLI. Es también habitual que el drenaje biliar del LMI se efectúe de forma independiente por una o dos ramas (FIGURA 7).

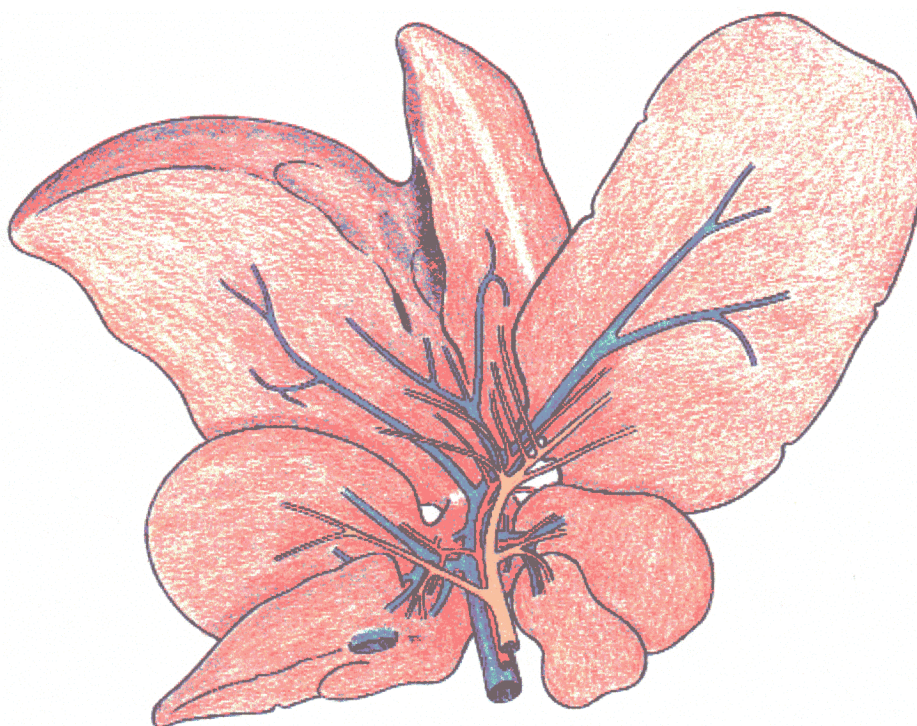


**Figura 7:** Origen del colédoco en la rata.

El LLDS presenta, de forma habitual, una rama a la cual drenan ramas procedentes del LLDI. El LLDI posee en el 77,5% de los casos una rama de segundo orden y en el resto de los casos dos ramas de segundo orden. A su vez, en el 95% de los casos el LC posee una rama de primer orden.

El PC tiene su drenaje biliar por varias ramas que a su vez desembocan en la rama de primer orden del LLD y/o en la correspondiente al LC. Incluso, en ocasiones, el drenaje se efectúa directamente en la vía biliar principal. Respecto de la prolongación craneal derecha del PC, a veces tiene un drenaje biliar individualizado que en la mayoría de los casos desemboca en las ramas de primer o segundo orden del LLD.

La vía biliar extrahepática está vascularizada por ramas hepáticas procedentes de la AHP, en un número aproximado de 276 descritas bajo microscopio operatorio en trabajos realizados por Arias y cols. en 1993<sup>3</sup>. La representación de la anatomía biliar, arterial y portal más frecuente en el hilio hepático de la rata, se expone en la FIGURA 8.



**Figura 8:** Anatomía del hilio hepático de la rata. La vía biliar es anterior respecto de las ramas de la arteria hepática y éstas son anteriores respecto de las ramas portales.

## **1.2 MORFOLOGÍA HEPÁTICA**

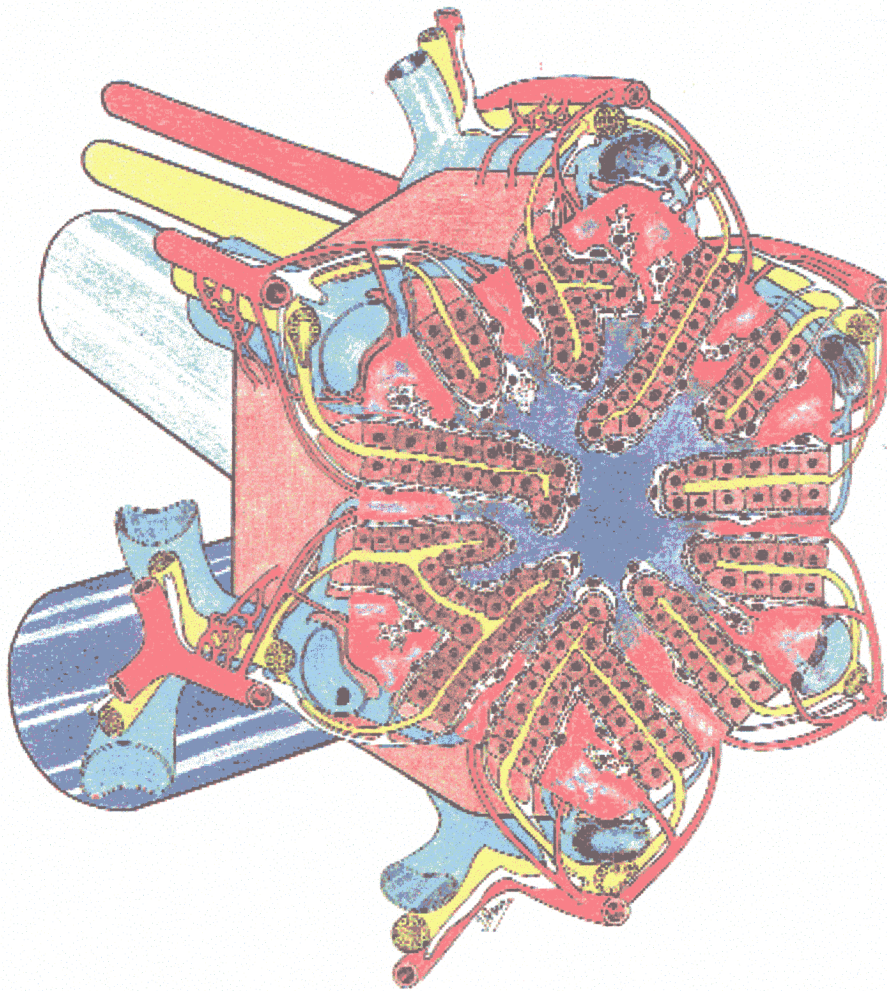
Parece que la morfología y la función hepática están íntimamente relacionadas. Según esta idea, en toda representación de la morfología hepática, macro y microscópica, debe de pensarse en la existencia en la misma de un sentido funcional.

En cuanto a la morfología macroscópica se refiere, son los lóbulos hepáticos las estructuras que representan la función hepática en la rata. La diferente morfología de cada uno de ellos, se supone que es consecuencia de varios factores inductores y que, por tanto, la forma correspondiente de cada lóbulo debe representar unas características funcionales en la rata que es preciso conocer y comprender para poder extrapolar los resultados a la totalidad del parénquima hepático. Se han desarrollado tres modelos para describir las unidades histológicas y funcionales del hígado que son: el lobulillo hepático, el lobulillo portal y el acino hepático. Estos modelos se han basado en estudios del hígado de la rata bajo diferentes condiciones fisiológicas, y manifiestan diversas interpretaciones de la estructura y función hepática<sup>6</sup>.

### **1.2.1 LOBULILLO HEPÁTICO CLÁSICO**

Ha sido tradicionalmente la unidad estructural básica del hígado. Es un prisma poliédrico de tejido hepático delimitado por tejido conjuntivo. En las aristas del poliedro se localizan, según este modelo, los espacios portales que contienen ramas terminales de los conductos biliares, de la arteria hepática y de la vena porta, distribuidas de forma regular en la periferia del lobulillo, y en su centro tiene una vénula hepática terminal denominada vena central. El lobulillo se compone de células parenquimatosas dispuestas en trabéculas que se conectan entre sí confor-

mando los sinusoides, que drenan en la vena centrolobulillar (FIGURA 9). La definición clásica del lobulillo hexagonal de Kiernan se completa con un elemento denominado espacio presinusoidal o de Disse. Los tabiques de tejido conectivo que constituyen el límite del lobulillo hepático en otras especies son inexistentes en la rata<sup>7</sup>. Merece destacar por su interés en este estudio la existencia de una heterogeneidad estructural para estos lobulillos hepáticos y que depende de su localización<sup>8</sup>.



**Figura 9:** Lobulillo hepático hexagonal “clásico” de Kiernan

### **1.2.2 LOBULILLO PORTAL**

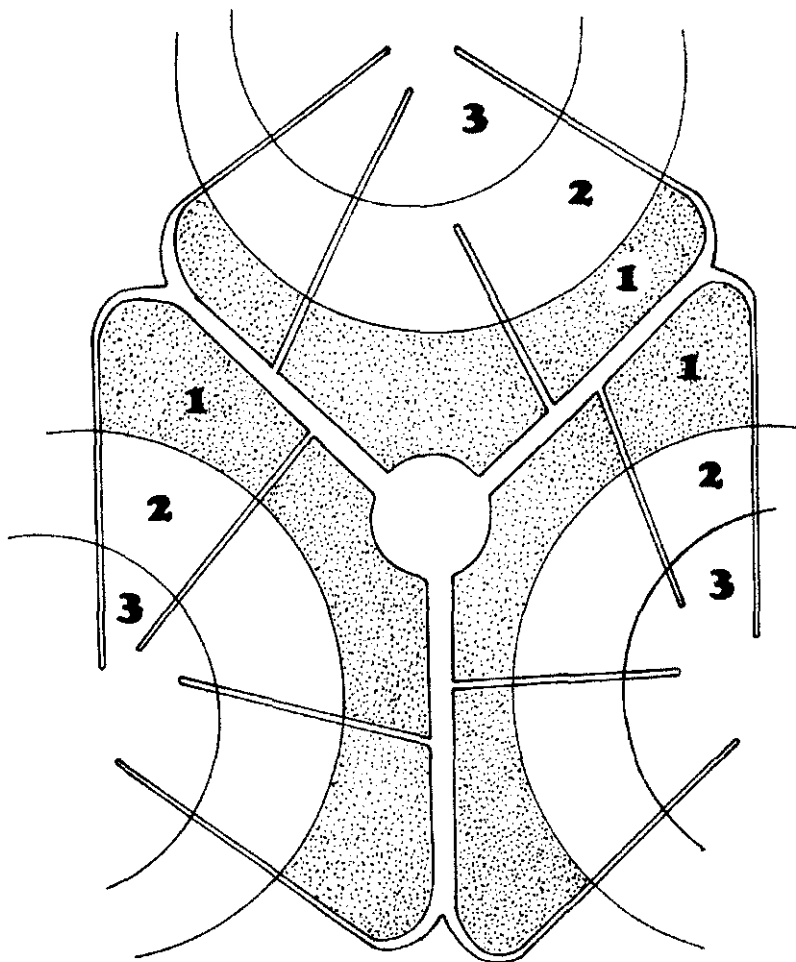
El fundamento de la descripción del lobulillo portal se basa en la dirección del flujo sanguíneo arterial y portal desde los espacios porta hasta la vena centrolobulillar. En este modelo se comprueban diferencias estructurales y funcionales dependientes de la dirección del flujo sanguíneo. Según este modelo, se considera al hígado compuesto de lobulillos en los que todo radia del espacio interlobulillar (vasos arteriales, vasos portales, conductos biliares, linfáticos, nervios y el tejido conectivo). El hígado se desarrolla desde este punto, que se considera su centro fisiológico, y, por tanto, el centro de la unidad estructural, denominándose al conjunto de tejido que rodea cada rama terminal de la vena porta unidad estructural portal, unidad portal o lobulillo portal<sup>9</sup>.

### **1.2.3 ACINO HEPATICO**

A partir de estos conceptos (tracto portal como centro del lobulillo), Rappaport desarrolló el concepto de acino hepático<sup>10</sup>. Consideró el acino hepático simple como una pequeña masa parenquimatosa, de tamaño y forma irregulares, dispuesta alrededor de un eje consistente en un canalículo biliar, una arteriola hepática terminal, una vénula portal, vasos linfáticos y nervios que se desarrollan conjuntamente a partir de un pequeño campo portal triangular. Esta unidad estructural se encuentra entre dos o más vénulas hepáticas terminales o venas centrales, con las cuales se entrelaza su eje vascular y biliar. Ocuparía, por tanto, sectores limitados a dos campos hexagonales adyacentes de la descripción del lobulillo clásico de Kiernan<sup>11</sup>.

En el acino hepático las células del parénquima hepático se distribuyen en tres zonas concéntricas, con heterogenicidad funcional. Los hepatocitos situados cerca

de las ramas portales y arteriales terminales (zona 1) son los primeros en ser vascularizados y forman el núcleo más activo y resistente del acino en los casos de déficit circulatorio, siendo los últimos en sufrir necrosis y los primeros en regenerar, dado que son los que reciben la sangre más oxigenada. Cuando más alejadas se encuentren las células del espacio porta a lo largo de los sinusoides, más pobre será la calidad de la sangre que les nutre y tanto menor será su resistencia a las agresiones externas. Esto les sucede a la zona 2 o intermedia y a la zona 3 o pericentral<sup>12</sup> (FIGURA 10).



**Figura 10:** Representación esquemática de la unidad hepática subdividida en las tres zonas que constituyen el acino hepático de Rappaport. Zona 1 o periportal (1), zona 2 o intermedia (2) y zona 3 o pericentral (3). En este caso la unidad hepática podría representar el acino complejo de Rappaport. Se aprecia la continuidad de la zona 1 o periportal en toda la unidad hepática.

Rappaport definió también el “acino complejo” como una masa de tejido compuesta, al menos, por tres acinos simples y el parénquima que rodea las ramas preterminales arteriales, biliares y portales, así como a los vasos linfáticos y nervios que los acompañan. El conjunto de los acinos simples y complejos constituyen el “aglomerado acinar”<sup>13</sup>. El desarrollo por Rappaport de la idea del acino como unidad estructural y funcional básica del parénquima hepático, permitió continuar el desarrollo de la antigua idea del metabolismo zonal del hígado. Especialmente interesantes fueron los estudios de Gumucio, describiendo numerosas diferencias morfológicas y bioquímicas entre los hepatocitos de las distintas zonas del acino (1, 2 y 3) e intentando encontrar factores que modularan las distintas funciones de cada uno de estos compartimentos<sup>14,15</sup>.

#### **1.2.4 LOBULILLO METABOLICO**

Existe un cuarto modelo de unidad hepática propuesto por Lamers<sup>16</sup>, denominado lobulillo metabólico. Este autor considera el sinusoides como la única estructura que se puede definir, considerando a este como la estructura que vincula las dos unidades funcionales básicas del parénquima hepático: la función exocrina o biliar y la función endocrina u homeostática, con polaridad opuesta respecto al flujo sanguíneo.

El lobulillo metabólico estaría constituido, según este autor, por un gran compartimento periportal (90% de los hepatocitos en la rata), y por un pequeño compartimento pericentral, ambos con un patrón de distribución genética distinta. Este factor, además de la influencia de los factores moduladores sanguíneos explicaría la distinta heterogenicidad funcional de los hepatocitos en los distintos modelos ex-

puestos<sup>17</sup>. La heterogenicidad genética de los hepatocitos vendría determinada, según las últimas teorías, por una maduración a partir de una célula madre pluripotencial, que partir de la zona periportal sufriría un proceso de desplazamiento y diferenciación hacia la zona pericentral del lobulillo<sup>18,19</sup>.

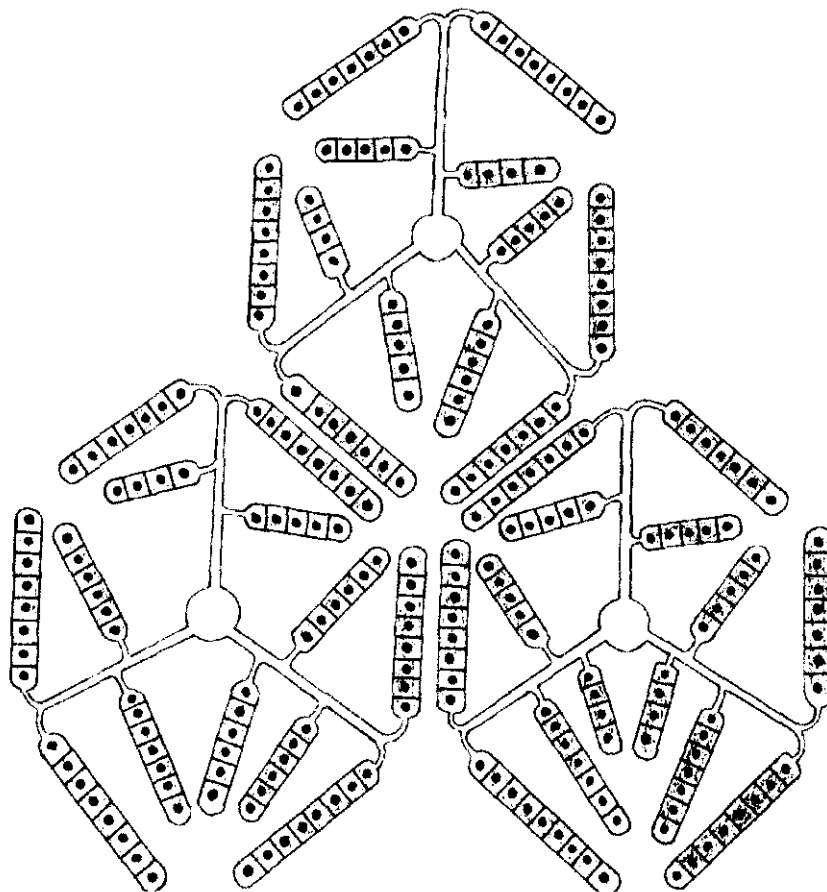
### **1.2.5 LOBULILLO TRIDIMENSIONAL HEPATICO**

La descripción tridimensional de Elias<sup>20</sup> ha demostrado una organización más complicada, basada en teorías filogenéticas que consideran al hígado de los mamíferos como resultado de un proceso de organización adaptativa al medio ambiente distinto para cada especie<sup>21</sup>.

La ontogenia y filogenia hepática constituyen el fundamento para estudiar la estructura y función hepática. Existiría un sistema arborescente de canalículos biliares, que van disminuyendo de calibre progresivamente. Cada conducto biliar se ramifica en tres pequeños conductos biliares, que a su vez se ramifican también originando los conductillos biliares o canales de Hering, en los que drenan los conductos biliares. La unidad hepática que propone este modelo está constituida por un conjunto de hepatocitos que se representa de forma esquemática en una lámina hepática longitudinal, que tiene por centro un conducto biliar. Estas ramas hepáticas simples se pueden ramificar ampliando la red canalicular biliar. Tres unidades hepáticas de las descritas formarían el lobulillo hepático hexagonal clásico, en cuyo centro se encuentra la vena central (FIGURA 11).

Una trabécula hepática simple define una estructura epitelial formada por un canalículo biliar rodeado de células endoteliales sinusoidales y separado de la su-

perficie epitelial por un espacio en el que existen células de Ito, células linfoides, nervios y una matriz molecular. Este espacio denominado de Disse, es el lugar donde se produce la linfa. Esta estructura tubular simple, nos sirve para crear por aumento sucesivo del número de hepatocitos una estructura laminar y por último una estructura reticular tridimensional. En este modelo de unidad hepática se considera primero la interrelación arterio-biliar, que ocupa su centro geométrico, en tanto que la circulación portal es periférica.



**Figura 11:** Tres unidades hepáticas adyacentes pueden constituir la base para describir tanto un lobulillo hepático clásico como tres lobulillos portaes.

En la rata, la relación arterio-biliar la representa el plexo capilar arterial peribiliar<sup>22</sup>. Se explica así la dependencia funcional de la vía biliar respecto al flujo arterial. Además estos capilares mantienen numerosas anastomosis con vénulas portales terminales o con vénulas de entrada a los sinusoides<sup>23</sup>. Estas anastomosis arterioportales del hígado de la rata dotan a este órgano de una característica diferencial con otras especies cuyo significado no es aún bien conocido, aunque se encuentra hipertrofiado en los hígados cirróticos probablemente para paliar la situación de deficiencia funcional que implica esta patología. Si ambas circulaciones, arterial y portal, confluyen en el espacio presinusoidal, se debe otorgar a la circulación arterial un protagonismo mayor del que tiene en otras especies, como en el ser humano.

### **1.3 ANATOMIA MICROSCOPICA**

El hígado de la rata es un tejido heterogéneo en el que el 65% de las células son hepatocitos y el 35% son células no parenquimatosas<sup>24</sup>. Constituye el centro del metabolismo de todo el organismo y su anatomía está, por tanto, adaptada a la función metabólica que desarrolla<sup>25</sup>. Como cualquier otro órgano, está compuesto de parénquima, representado por las células hepáticas y de estroma, formado por los espacios porta, los sinusoides, las células sinusoidales y las vénulas hepáticas terminales o centro-lobulillares (FIGURA 12).

#### **1.3.1 ESPACIO PORTA**

Es una estructura de naturaleza conjuntiva, en continuidad con la cápsula de Glisson. Tiene unos límites muy netos, delimitados por la denominada "membrana

limitante del espacio porta” que está constituida por una capa de células hepáticas o hepatocitos.



**Figura 12:** Representación esquemática de una trabécula hepática en la que se aprecia el canalículo biliar (B) existente entre dos hepatocitos (H), el espacio perisinusoidal de Disse (D), las células endoteliales sinusoidales (E), una célula de Ito (I) y una célula de Kupffer. En la parte superior derecha una sección transversal de dicha trabécula, en la que se observa que el canalículo biliar constituye el centro de la estructura trabecular más simple.

Contiene distintos elementos vasculares: la vena porta, la arteriola hepática, el conducto biliar, elementos linfáticos y nerviosos además de algunas células del sistema reticulohistocitario. El tamaño de estas estructuras depende del tamaño del espacio porta, esto es, de la distancia al hilio hepático, donde se comienzan a ramificar dichas estructuras.

tema reticulohistocitario. El tamaño de estas estructuras depende del tamaño del espacio porta, esto es, de la distancia al hilio hepático, donde se comienzan a ramificar dichas estructuras.

En el espacio portal terminal, la arteriola hepática mide entre 50 y 100  $\mu$  de diámetro y de ella surge la arteriola hepática terminal (15-50  $\mu$ ) que constituye el eje del acino simple. Tiene una luz irregular con una pared gruesa en la que pueden reconocerse tres capas: un endotelio cuyas células sobresalen en la luz del vaso, una capa circular constituida por células musculares lisas y una adventicia formada por tejido conjuntivo.

La vénula portal terminal (20  $\mu$ ) no tiene capa muscular sino sólo algunas fibras musculares lisas y elásticas, un endotelio, una membrana basal y una adventicia que se continúa con una escasa cantidad de tejido conectivo del espacio porta. Es el componente más voluminoso del espacio porta.

El conducto biliar está constituido por un epitelio cúbico cilíndrico monoseriado que descansa en una membrana basal. Estas células epiteliales presentan microvellosidades y algún cilio aislado<sup>26</sup>. La unión de estos conductos con los canalículos biliares se realiza mediante los conductos de Hering que están formados por células que comparten rasgos morfológicos de célula biliar y hepatocito.

### **1.3.2 HEPATOCITOS**

Los hepatocitos son células con un metabolismo muy elevado y adaptable, que procesan las moléculas que llegan al hígado provenientes del tracto intestinal y que

además sintetizan numerosas sustancias. Tiene una doble función exocrina (producción biliar) y endocrina (homeostática). Se reconocen dos poblaciones de hepatocitos, que se denominan periportales y pericentrales. Los primeros rodean las ramas parenquimales de las venas portales, mientras que los pericentrales lo hacen sobre las ramas parenquimales de las venas hepáticas.

Tienen forma poligonal, generalmente con seis o más lados y un tamaño de 20 a 25 micras. La mitad de estos están enfrentados entre sí, formando con los hepatocitos adyacentes un conducto de bordes plegados, denominado canalículo biliar en cuya luz es frecuente encontrar lisosomas. A ambos lados del canalículo en la membrana celular hay desmosomas, que sellan el canalículo biliar e impiden el paso de sustancias desde su luz a los recesos que se observan en relación con el espacio perisinusoidal y que a su vez, se comunican con la luz vascular sinusoidal. Los otros lados del hepatocito quedan enfrentados a la cara sinusoidal, mostrando numerosas microvellosidades que se dirigen al espacio de Disse. En el citoplasma, de aspecto granular por el acúmulo de glucógeno, se observan numerosas cisternas de retículo endoplásmico rugoso (RER), que contienen dos tipos de material, amorfo y granular y que corresponden a dos tipos de proteínas sintetizadas por los ribosomas. Es la estructura principal de la biotransformación microsomal y de la metabolización de fármacos<sup>27</sup>. En sus extremos las cisternas se dilatan, pierden los ribosomas y transfieren al aparato de Golgi su contenido, donde son separadas las proteínas y, en el interior de vesículas, expulsadas al exterior de la célula. Estas vesículas se transforman en peroxisomas, implicados en los procesos de digestión intracelular. Los otros

elementos intracelulares, muy numerosos por otra parte, son las mitocondrias y los gránulos de glucógeno. Los rasgos morfológicos varían según la posición que ocupa el hepatocito dentro del acini, de tal forma que todos los hepatocitos muestran una dotación de organelas similar, salvo aquéllos más cercanos a la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal), que muestran mucha mayor variabilidad en sus organelas citoplásmicas<sup>28</sup>. El núcleo es redondeado y está delimitado por la membrana nuclear, que se continúa con las cisternas del RER. El interior es rico en cromatina con gránulos finos de 150-200 A y masas de cromatina cercanas a la superficie, denominadas gránulos de pericromatina de unos 300 A.

Su membrana celular es flexible, con una permeabilidad selectiva. Los procesos de transporte de la membrana hepática tienen un papel crítico dentro de la amplia gama de funciones hepáticas, incluyendo la formación de la bilis, la regulación del pH intracelular, biotransformación, el mantenimiento del volumen celular, gluconeogénesis y mitogénesis<sup>29,30</sup>.

Los hepatocitos se disponen junto a los sinusoides hepáticos, en forma de trabéculas o cordones unicelulares situados de forma radiada entre los espacios porta y las venas centrolobulillares.

### **1.3.3 SINUSOIDES**

Los sinusoides son venas extremadamente finas, que transportan sangre arterial y portal a las venas centrales, las cuales son tributarias de las venas suprahepáticas. Este nivel funcional, en donde la sangre y el tejido hepático interaccionan, está formado por capilares especializados denominados sinusoides debido a su organiza-

ción y componentes estructurales. Se dirigen desde el eje microcirculatorio atravesando las zonas 1, 2 y 3 hasta la vénula hepática terminal, que es similar morfológicamente, a la vénula portal terminal<sup>31</sup>. Están ordenados radialmente en unidades estructurales mayores denominadas lóbulos hepáticos. En general, los sinusoides de la región periportal son estrechos y más tortuosos formando una red en base a sus múltiples conexiones intersinusoidales. Los del área centrolobular, sin embargo, son más anchos y transcurren más paralelos unos a otros<sup>12,32</sup>.

Funcionalmente el sinusoides y sus alrededores constituyen un microambiente específico, que también incluye el espacio de Disse. Este es un compartimento pre-sinusoidal en el que se encuentran las fibras de reticulina que forman el estroma de sostén de las trabéculas. Una característica que diferencia a los sinusoides hepáticos de los capilares de otros tejidos del organismo es la diversidad de líneas celulares que incluyen células endoteliales, células de Kupffer, lipocitos y células con gránulos endocrinos.

#### **1.3.4 CELULAS ENDOTELIALES**

El espacio de Disse y los espacios sinusoidales quedan limitados por las extensiones de las células endoteliales y las células de Kupffer<sup>33</sup>. Las células endoteliales están dispuestas en una capa unicelular y su citoplasma presenta fenestraciones o numerosos poros que facilitan el contacto entre la sangre y las células hepáticas<sup>32</sup>. Son alargadas y muestran un ribete citoplasmático fino perinuclear que contiene, fundamentalmente, retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y vesículas de picno-

citosis. Presentan numerosas fenestraciones<sup>34</sup> de distintos tamaños, que guardan un gradiente acinar, de forma que son más numerosas en la zona 3 que en la zona 1<sup>35</sup>.

La interacción de los leucocitos con las células endoteliales está en el origen de numerosos procesos patológicos del hígado o incluso en el propio fallo del órgano en condiciones tales como el shock séptico o hemorrágico o las lesiones por isquemia-reperfusión<sup>36</sup>

### **1.3.5 CELULAS DE KUPFFER**

Las células de Kupffer pertenecen al sistema retículoendotelial, son macrófagos tisulares y se originan a partir de células precursoras de médula ósea<sup>37</sup>. Son células dendríticas con forma de estrella con gran capacidad fagocítica. Permanecen ancladas en huecos del revestimiento endotelial haciendo protusión en la luz sinusoidal con prolongaciones cortas a lo largo de la pared endotelial. El citoplasma perinuclear es amplio y rico en organelas, con lisosomas con distintos tamaños y contenido.

Se conoce la importancia de este elemento celular en la fisiología hepática y su implicación en funciones inmunes, tales como la fagocitosis (filtración de partículas extrañas, bacterias y tóxicos de origen intestinal) y el control de antígenos y la secreción de sustancias, especialmente pirógeno, colagenasa, complemento y eritropoyetina<sup>38</sup>. La capacidad fagocítica de las células de Kupffer es mayor en la zona 1 acinar, como lo demuestra la actividad lisosómica más elevada, que pone de manifiesto el gradiente funcional de la unidad microcirculatoria hepática<sup>13</sup>. Su misión defensiva la realizan en la fase aguda del daño tisular aumentando su actividad en-

docítica a nivel sinusoidal pero también, y fundamentalmente fuera del sinusoides adheridas a los hepatocitos. Su número y actividad decrece cuando la infiltración celular mononuclear de respuesta retardada se hace ostensible dentro del sinusoides<sup>39,40</sup>. Además, parece jugar un papel crucial en funciones generales tan diversas como la regulación hemodinámica intrasinusoidal, la defensa del tejido hepático de células tumorales metastásicas, la captación y metabolización de numerosos substratos metabólicos circulantes o la regulación de las actividades metabólicas y proliferativas de los hepatocitos y otras células no parenquimatosas.

### **1.3.6 LIPOCITOS**

Los lipocitos o células de Ito son células almacenadoras de grasa intercaladas entre los hepatocitos y las células de revestimiento sinusoidal. Tienen forma triangular o estrellada por las finas prolongaciones que muestran, y que se extienden por el espacio de Disse por debajo de las células endoteliales. Sus inclusiones típicas son las vacuolas grasas que, generalmente están limitadas por una membrana.

Situadas, por tanto, en el espacio de Disse presinusoidal, desarrollan su función principal en el metabolismo de los lípidos como la vitamina A, además de que en determinadas circunstancias puedan sintetizar. Se cree, por tanto, que juegan un papel fundamental en la fibrogenesis hepática<sup>41</sup>.

### **1.3.7 CÉLULAS DE GRÁNULOS ENDOCRINOS**

En la rata se han descubierto unas células denominadas células de gránulos endocrinos o "pit cell", descritas en el hígado de este mamífero por primera vez, y que se encuentran en el sinusoides, espacio porta y sangre periférica. Presentan en su

citoplasma gránulos electrodensos, lo que inicialmente sugirió que se trataba de una célula neuroendocrina<sup>38</sup>. Aunque hoy en día no se conoce realmente su función, se piensa que se trata de una población de linfocitos grandes granulares, que ejercen actividad citotóxica espontánea frente a células tumorales<sup>42</sup>.

### **1.3.8 ESPACIO DE DISSE**

Este espacio presinusoidal contiene, por tanto, numerosas vellosidades hepatocitarias, prolongaciones de las células almacenadoras de grasa y fibras de reticulina o colágeno, fibras amielínicas y restos celulares. Estas fibras de colágeno constituyen la arquitectura trabecular del acini hepático<sup>43</sup>.

Los tipos de colágeno más importantes en el hígado normal de la rata son el I, III y VI, que están presentes, no sólo en el tejido conectivo portal, sino también en el parénquima y en torno a las vénulas hepáticas terminales. El colágeno tipo IV se encuentra en torno a vasos portales y también en el espacio de Disse, especialmente en los sinusoides periportales. El colágeno tipo V es predominante alrededor de los conductos biliares y no se observa en sinusoides. La laminina tiene una distribución similar al colágeno tipo V, mientras que la fibronectina se encuentra especialmente en el espacio de Disse y bajo la capa endotelial de la vénula hepática terminal<sup>44</sup>.

## **2. FUNCIONES HEPÁTICAS**

Las funciones del hígado son de tipo metabólico, vascular y biliar.

### **2.1 HIGADO Y METABOLISMO**

El hígado realiza una gran variedad de funciones interviniendo en los principales procesos metabólicos del organismo (Tabla I).

---

#### **TABLA I: HIGADO Y METABOLISMO**

---

### **I. FUNCIONES SIMPLES**

#### **A. METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO**

##### **1. METABOLISMO DE LA GLUCOSA**

- a) Glucogenogénesis
- b) Glucogenolisis
- c) Gluconeogénesis

#### **B. METABOLISMO DE LOS LIPIDOS**

- 1. ESTERIFICACION: Formación de Lipoproteínas
- 2.  $\beta$ -OXIDACION

#### **C. METABOLISMO DE LAS PROTEINAS**

- 1. CAPTACION DE AMINOACIDOS PLASMATICOS: SINTESIS PROTEICA

### **II. FUNCIONES COMPLEJAS**

#### **A. INTERRELACION DE VIAS METABOLICAS**

- 1. FASE 1: \* Degradación de polisacáridos a pentosas y hexosas
  - \* Conversión de lípidos en ácidos grasos y glicerina
  - \* Transformación de proteínas en sus 20 aminoácidos

2. FASE 2: \* Conversión de los substratos de la fase 1 en moléculas mas sencillas (pe. Acetil-CoA)

3. Fase 3: \* Vía común final de la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos: CICLO DE KREBS.

## **B. POSICION CENTRAL DEL HIGADO EN EL METABOLISMO ENERGETICO**

1. INGESTA
2. POSTABSORCION
3. AYUNO

## **C. POSICION CENTRAL DEL HIGADO EN EL METABOLISMO DE LA AGRESION**

---

Al hígado podemos considerarlo como una interfase entre el tracto digestivo y la sangre. Su función principal en relación con el metabolismo corporal es el almacenamiento de energía.

En el hígado los nutrientes, una vez que han sido absorbidos en el intestino y posteriormente transferidos a la sangre, son procesados por las células hepáticas para su utilización por parte de las restantes células del organismo. Las células hepáticas son una gran reserva química reactiva, con un metabolismo muy elevado; son las responsables de la síntesis, degradación y almacenamiento de gran número de sustancias.

La degradación enzimática de cada uno de los principales elementos nutritivos, hidratos de carbono, lípidos y proteínas, para llegar hasta una vía final común, tiene

lugar a través de cierto número de reacciones enzimáticas consecutivas.

### **2.1.1 METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO**

En el metabolismo de los hidratos de carbono el hígado interviene de una forma directa, siendo el responsable de la producción del 90% de la glucosa que consume el organismo. Sus principales funciones son:

- a) Almacenamiento de glucógeno (glucogenogénesis) y su posterior transformación en glucosa (glucógenolisis). El AMPc regula también el metabolismo del glucógeno, ya que activa unas enzimas denominadas kinasas (piruvato y fosfato kinasas), favoreciendo la glucógenolisis e inhibiendo la formación de glucógeno.
- b) Conversión de galactosa y fructosa (azúcares provenientes de la ingesta) a glucosa.
- c) Glicolisis: metabolización de la glucosa hasta sus productos finales (ácido pirúvico), que entra a formar parte del ciclo de Krebs para la producción de energía.
- d) Gluconeogénesis: Proceso metabólico gracias al cual se obtiene glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos (lactatos, glicerol y aminoácidos).
- e) Formación de muchos compuestos químicos importantes a partir de productos intermedios del metabolismo de hidratos de carbono<sup>45</sup>.

La regulación de estas vías metabólicas de la glucosa en el hígado va depender, por tanto, de la concentración de glucosa en la sangre sinusoidal y de los niveles de insulina, catecolaminas y glucagón<sup>46</sup>. La captación de glucosa por el hígado, que es máxima en el estado de absorción, se realiza mediante un proceso de difusión fa-

cilitada. Una vez que la glucosa se encuentra dentro de la célula hepática, se produce su incorporación a las diferentes rutas metabólicas<sup>47</sup>.

### **2.1.2 METABOLISMO LIPIDICO**

El hígado lleva a cabo una función central en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas. Aunque el metabolismo de las grasas puede ocurrir en casi todas las células del organismo, algunos aspectos del mismo se producen en las células hepáticas con mayor rapidez. Los lípidos ingeridos con la dieta, especialmente los triglicéridos y el colesterol, desarrollan un importante papel en la homeostasis de la glucosa, como se comentó en el apartado anterior. En situaciones de ayuno, estos ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía a través de su metabolización en el hígado.

Las funciones específicas del metabolismo lipídico que tienen lugar en el hígado son las siguientes:

- a) Beta-oxidación de los ácidos grasos y síntesis de ácido acetoacético: tiene lugar en la mitocondria, pasando sus productos finales (cuerpos cetónicos) al ciclo de Krebs. La producción de cuerpos cetónicos tiene lugar exclusivamente en el hígado, proporcionando energía que puede ser utilizada por todos los tejidos en situaciones de ayuno, permitiendo así que la glucosa permanezca como única fuente de energía del sistema nervioso central.
- b) Esterificación: dando lugar a la formación de la mayor parte de lipoproteínas, proceso que tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso. Estas lipoproteínas son la forma de transporte de los lípidos en los fluidos corporales. Tienen dos

funciones fundamentales, solubilizan los lípidos y contienen señales para la entrada y salida de determinados lípidos de las células y de los tejidos diana<sup>48</sup>.

- c) Formación de colesterol y fosfolípidos.
- d) Conversión en grasa de grandes cantidades de hidratos de carbono y proteínas para la obtención de energía.

Así pues se puede considerar al hígado como responsable de una gran parte del metabolismo lipídico del organismo<sup>49</sup>. Estudios recientes han demostrado la importancia de la proteína transportadora de ácidos grasos (FABP) en el metabolismo lipídico y su relación con algunas enfermedades hepáticas acompañando al descenso de sus niveles con la edad<sup>49</sup>.

### **2.1.3 METABOLISMO PROTEINICO**

El hígado desarrolla un papel fundamental en el metabolismo de estos principios inmediatos. De un lado produciendo en los ribosomas enzimas del metabolismo intermediario, que mantiene retenidas, y por otro sintetizando otra gran variedad de proteínas que pasan al torrente circulatorio (todas las proteínas plasmáticas, con la excepción de una parte de las globulinas, son producidas por las células hepáticas).

Las funciones más importantes que lleva a cabo el hígado en el metabolismo proteínico son las siguientes:

- a) Desaminación y transaminación de los aminoácidos.
- b) Formación de urea para suprimir el amoníaco (excreción de amonio), que es un compuesto tóxico. El amonio procede de los procesos catabólicos del hígado y de otros tejidos (cerebro, músculo e intestino). El intestino delgado libera amonio di-

rectamente a la circulación portal, aumentando las concentraciones de este compuesto en la circulación esplácica de retorno y proporcionando una gran parte del nitrógeno utilizado por el hígado para la síntesis de urea.

- c) Formación de proteínas plasmáticas: todas las proteínas del plasma y la mayoría de las globulinas, excepto la gamma, son sintetizadas en el hígado.
- d) En el hígado, la glutamina y la arginina sirven de precursores para la ureagénesis, gluconeogénesis y la síntesis de proteínas. Se ha demostrado que las dietas enriquecidas con estos aminoácidos benefician a los pacientes sometidos a cirugía al incrementar la actividad de transporte a través de la membrana. Esta respuesta adaptativa provee de precursores esenciales para los hepatocitos en sus funciones de síntesis durante los procesos catabólicos<sup>50</sup>.

El hígado forma entre 15 y 50 g. de proteínas al día. Su falta origina un incremento de mitosis de las células hepáticas produciéndose un crecimiento del órgano en conjunto; paralelamente se produce una rápida salida de proteínas plasmáticas a la sangre hasta que su concentración se normaliza<sup>51</sup>. Durante la regeneración hepática después de una hepatectomía parcial, se produce un descenso de la ureagénesis a partir de la alanina para permitir al hígado remanente la producción de aminoácidos no esenciales como el aspartato. Esta alteración metabólica está directamente implicada en la proliferación de las células hepáticas<sup>52</sup>.

#### **2.1.4 OTRAS FUNCIONES METABOLICAS:**

El hígado participa en la coagulación sanguínea sintetizando gran parte de las sustancias que intervienen en este proceso como el fibrinógeno, protrombina, factor

VII, etc. También se encarga del almacenamiento de diversas vitaminas, entre las que destaca la vitamina A, también almacena grandes cantidades de vitaminas D y B12. La mayor parte del hierro corporal, exceptuando el de la hemoglobina y la sangre, suele estar almacenado en forma de ferritina en el hígado<sup>55</sup>.

El hígado posee, además, una gran capacidad para detoxicar y excretar hacia la bilis muchos tipos de fármacos, como por ejemplo antibióticos como las sulfamidas, eritromicina, penicilina, etc<sup>53</sup>.

### **2.1.5 HIGADO Y METABOLISMO ENERGETICO**

El hígado desempeña un papel central en el almacenamiento y gasto energético que realiza el organismo, llevando a cabo diferentes procesos en función del estado en que se encuentre el metabolismo (ingestión, postabsorción o ayuno).

Cuando se produce la ingesta, el hígado almacena la glucosa en forma de glucógeno, de tal forma que cuando sus niveles en sangre disminuyen, el hígado es capaz de sintetizarla para su utilización por el resto de los tejidos. Cuando los depósitos están saturados, se produce la síntesis de ácidos grasos, almacenándose en los adipocitos<sup>54</sup> tras su esterificación en forma de lipoproteínas de muy baja densidad.

Tras la absorción de sustancias por el tubo digestivo, con la llegada de las mismas al hígado se produce una liberación de glucosa a la sangre, estimulándose al mismo tiempo la glucógenolisis y la gluconeogénesis. Los ácidos grasos en forma de triglicéridos almacenados en los adipocitos, son también transportados al hígado para formar parte del proceso de la neoglucogénesis.

El metabolismo cambia radicalmente cuando el organismo es sometido a ayuno. En las primeras 48 horas la glucosa que necesita el SNC se obtiene de la glucógenolisis hepática. A partir de ese momento el hígado debe buscar vías alternativas para producir glucosa, obteniéndola preferentemente a partir de los aminoácidos y de la oxidación de los ácidos grasos<sup>55,56</sup>.

En contraste con la restricción calórica crónica, los ciclos de ayuno breves seguidos de un periodo de realimentación se asocian a un incremento en el “turnover” celular en diversos órganos, incluido el hígado, comparado con una alimentación de forma regular. Esta circunstancia tiene su importancia en el manejo de diversos procesos patológicos del hígado, especialmente de los tumores hepáticos<sup>57</sup>.

## **2.2 FUNCIONES VASCULARES**

Consisten principalmente en el almacenamiento y filtrado de la sangre que llega al hígado y en la formación de la linfa. Las caras internas de los sinusoides hepáticos están cubiertas con un gran número de células de Kupffer, de gran poder fagocítico, capaces de extraer las bacterias circulantes procedentes del territorio portal en el proceso de filtrado de la sangre<sup>58</sup>.

Los poros de los sinusoides hepáticos permiten fácilmente el paso de proteínas hacia los espacios de Disse por lo que la linfa de origen hepático tiene una concentración en proteínas mayor que la del plasma. Además, dada la extrema permeabilidad de los sinusoides hepáticos se produce en el órgano una gran cantidad de linfa,

de tal forma que cerca de la mitad de la que se forma en el organismo humano es de origen hepático<sup>59</sup>.

## **2.3 FUNCION BILIAR**

### **2.3.1 LA BILIS**

La bilis posee una osmolalidad similar a la plasmática. Los principales solutos orgánicos que la componen son los lípidos biliares (ácidos biliares conjugados o sales biliares), los fosfolípidos, principalmente la lecitina, y el colesterol no esterificado. Además, contiene una gran variedad de proteínas que incluyen enzimas, proteínas transportadoras, hormonas y proteínas plasmáticas. Realmente se desconoce que proteínas tienen un papel en la bilis y cuales están presentes simplemente porque es su vía de eliminación. La concentración de cationes inorgánicos en la bilis es proporcional a la del líquido intersticial, siendo Na<sup>+</sup> el más abundante.

Las principales funciones fisiológicas de la bilis en vertebrados son la excreción de los productos de biotransformación endógenos y exógenos y la secreción de surfactantes digestivos. Otras funciones incluyen la excreción de los metales pesados y la secreción de IgA como mecanismo de defensa inmunitario. El único propósito del flujo biliar es proporcionar el solvente adecuado para transferir los solutos desde el hígado hasta el intestino, así como el mantenimiento de la permeabilidad de los conductos de la vía biliar intrahepática, cuyo diámetro es mínimo.

La bilis se produce en las células hepáticas, pasa a los canaliculos biliares y es modificada en las vías biliares. El motor del flujo biliar es un transporte activo de

solutos en contra de un gradiente electroquímico<sup>49</sup>, que a su vez crea un gradiente osmótico que favorece el transporte pasivo de agua y otros solutos<sup>60</sup>. La secreción de Na<sup>+</sup> y otros electrolitos es independiente de la secreción de ácidos biliares. El agua que constituye alrededor del 97% en peso de la bilis, fluye entonces de forma pasiva en la misma dirección debido al gradiente osmótico creado por la concentración de solutos en la luz del canalículo biliar.

### **2.3.2 FUNCION EXCRETORA BILIAR**

La mayor parte de los ácidos biliares secretados son producto de la reabsorción de los ácidos biliares por parte del intestino (ácidos biliares secundarios), mientras que sólo una pequeña parte proviene de la síntesis "de novo" por parte del hígado, para compensar la pérdida de los mismos que se produce por las heces.

El aparato secretor biliar está constituido por el canalículo biliar, el citoplasma pericanalicular, lisosomas y aparato de Golgi. Los canalículos biliares o los capilares biliares, que son un ensanchamiento especializado de la superficie de los hepatocitos, están constituidos por la porción canalicular de la membrana de hepatocitos adyacentes y forman una red. Los canalículos biliares drenan en los conductillos biliares o canales de Hering y éstos en los conductos biliares interlobulillares, presentes en los espacios porta. La vía biliar intrahepática se constituye así como un sistema arborescente cuyos conductos aumentan de calibre progresivamente hasta originar los conductos biliares que drenan los lóbulos. En la porción canalicular de la membrana del hepatocito se localizan enzimas como  $\alpha$ -leucin-aminopeptidasa, 5' nucleotidasa, fosfatasa alcalina y ectopeptidasa dipeptidilpeptidasa. Algunos com-

ponentes de la propia membrana, como los fosfolípidos, son liberados en la bilis<sup>61</sup>. El citoplasma pericanalicular contiene el citoesqueleto del hepatocito formado por microfilamentos que proporcionan tono al sistema canalicular. Por último, las vesículas pericanaliculares son posiblemente transportadoras de sustancias desde la zona sinusoidal a la canalicular.

El control de la secreción biliar se produce sobre todo en los procesos de síntesis y transporte celular de los lípidos biliares<sup>62</sup>. Las sales biliares secretadas constituyen la principal fuerza motriz del flujo biliar al conformar el componente más importante de la bilis<sup>63,64</sup>. Se ha observado un aumento de la secreción biliar y de la excreción de lípidos biliares tras una hepatectomía parcial en animales de experimentación, dependiente probablemente de la aceleración del transporte vesicular que acompaña a la proliferación celular en el hígado en regeneración<sup>65</sup>. Otros estudios han implicado en los procesos de secreción a un movimiento a través de la membrana inducido hormonalmente (exo y endocitosis), relacionado con el transporte de agua y electrolitos a través de las células epiteliales que rodean los conductillos hepáticos (colangiocitos). Se ha demostrado que la secretina estimula la secreción de los colangiocitos y que la somatostatina es capaz de inhibirla tanto in vivo como in vitro<sup>66</sup>.

En resumen, el control del flujo biliar comporta dos vertientes:

1. Flujo biliar dependiente de la secreción activa de sales biliares<sup>67</sup> desde el hepatocito hacia la luz canalicular. La energía necesaria para este proceso es proporcionada por la ATPasa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> dependiente, localizada en la membrana basolateral

del hepatocito (polo sinusoidal). Este enzima crea un gradiente electroquímico, a expensas de extraer tres iones de  $\text{Na}^+$  del interior celular e introducir dos iones de  $\text{K}^+$ , facilitando así la captación por el hepatocito de sales biliares. Así se crea un gradiente eléctrico entre el interior del hepatocito y la luz canalicular, que favorece el transporte de sales biliares a través de la membrana canalicular hacia la luz del canaliculo. La creación de gradientes osmóticos y eléctricos secundarios al transporte de ácidos biliares en la bilis, favorece la difusión pasiva de agua,  $\text{Na}^+$ , pigmentos biliares e iones orgánicos hacia la luz canalicular.

2. Flujo biliar independiente de la secreción de sales biliares que comporta secreción activa y difusión pasiva de agua y electrolitos, que es distinta según las especies, siendo los roedores los que mayor porcentaje presentan de éste tipo de flujo biliar.

Ya en los conductos biliares se modifica el flujo biliar canalicular a expensas de la secreción de solutos inorgánicos y de electrolitos, principalmente cloruro de sodio y bicarbonato sódico y de la reabsorción de agua y sodio, ambos procesos influidos por la acción de la secretina.

En conclusión, la secreción de agua y electrolitos en la bilis constituye un fenómeno análogo a los procesos de transporte que tienen lugar en cualquier epitelio secretor del organismo<sup>68</sup>. Por lo que respecta al hepatocito, en cuanto a su función secretora biliar, se comporta como una célula epitelial secretora especializada y polarizada con una membrana basolateral, que incluye la porción sinusoidal y lateral, y una zona apical o canalicular.

### 2.3.3 METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina es un tetrapirrol lineal liposoluble que procede del metabolismo del hem de varias proteínas sanguíneas. El 85% tiene su origen en la hemoglobina de los hematíes maduros, que son destruidos en el sistema retículoendotelial y el 15% restante, procede de la eritropoyesis ineficaz en el bazo y la médula ósea, así como del catabolismo de la mioglobina, y de enzimas respiratorios<sup>69,70</sup>.

Una vez sintetizada, la bilirrubina es transportada en el plasma uniéndose a la albúmina. La bilirrubina es captada, independientemente de las sales biliares, por un proceso mediado por un carrier localizado en el polo sinusoidal del hepatocito. La bilirrubina libre, liposoluble, ha de ser transformada en hidrosoluble para hacer posible su eliminación biliar. Con este objeto la bilirrubina es conjugada con el ácido glucurónico gracias a la acción de un sistema enzimático microsomal, uridin-difosfato-glucuronil-transferasa (UDP-glucuronil-transferasa), del cual, en la rata, se han descubierto al menos cinco isoenzimas diferentes<sup>71</sup>.

Existen factores hormonales que influyen en el metabolismo de la bilirrubina ya que se ha comprobado que en ratas en edad adulta, los niveles séricos de bilirrubina no conjugada son superiores en las ratas macho debido a que poseen una menor actividad del enzima UDP-glucuroniltransferasa hepático que las ratas hembra<sup>72,73</sup>. Una elevada proporción de bilirrubina conjugada se une con colesterol, fosfolípidos y sales biliares para formar micelas en la bilis. El diglucurónido de bilirrubina, por su naturaleza hidrosoluble, no es absorbido en el intestino delgado, pero en el colon es hidrolizado por las betas-glucuronidasas hepáticas y se reduce a urobilinógeno. El

urobilinógeno se elimina fundamentalmente por las heces pero un 18% es absorbido hacia la circulación portal, captado por el hígado y excretado de nuevo en la bilis, éste sufre una circulación enterohepática y aproximadamente un 2% se excreta por orina<sup>74</sup>.

#### **2.3.4 METABOLISMO DE LOS ACIDOS BILIARES**

Los ácidos biliares son sintetizados, conjugados y excretados por el hígado y constituyen el producto final del metabolismo del colesterol, siendo el colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilasa el enzima limitante de la síntesis de los ácidos biliares primarios<sup>75</sup>, que en el ser humano son el ácido cólico y el ácido quenodeoxicólico<sup>76</sup>. Su síntesis se produce en el sistema microsomal y en las mitocondrias hepatocitarias. En la rata, la actividad de síntesis de ácidos biliares está representada por tres ácidos biliares: cólico, quenodeoxicólico y  $\beta$ -muricólico.

La heterogeneidad metabólica de los hepatocitos dependiendo de su situación en el acino hepático, es un hecho comprobado también en el metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares. La actividad del enzima colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilasa, así como la concentración de ácidos biliares es muy superior en los hepatocitos del área perivenosa o zona 3 y, por el contrario, la actividad del hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMGCoA-reductasa), enzima limitante de la síntesis de colesterol, predomina en el área periportal o zona 1<sup>77</sup>. La mayor concentración de ácidos biliares en los hepatocitos del área perivenosa, procedentes de la circulación enterohepática, posiblemente origine un mecanismo de control por feed-back de su propia síntesis.

Aunque los hepatocitos protagonizan el metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares, las células epiteliales biliares en la rata poseen una ruta metabólica completa para el colesterol y si bien no se ha demostrado su capacidad de sintetizar ácidos biliares, si conjugan los ácidos deoxicólico, litocólico y ursodeoxicólico con glicina y taurina<sup>78,79,80</sup>.

La circulación enterohepática es el trayecto recorrido por los ácidos biliares desde su secreción en el canaliculo biliar hasta su captación en el polo sinusoidal del hepatocito. Aproximadamente el 90% de los ácidos biliares que llegan al intestino son reabsorbidos. Una vez absorbidos, los ácidos biliares secundarios llegan al hígado por la circulación portal venosa y en el sinusoides son captados hacia el interior del hepatocito por medio de un sistema de transporte activo dependiente de  $\text{Na}^{+81}$ , obteniéndose un aclaramiento de un 98% para los ácidos biliares conjugados y del 93% para los ácidos biliares libres. La concentración de ácidos biliares que alcanzan los hepatocitos de la zona 3 ejercen un mecanismo de control o feed-back sobre su propia síntesis manteniéndose así la homeostasis de la circulación enterohepática en condiciones fisiológicas. La secreción activa en el canaliculo biliar de los ácidos biliares recirculantes y una pequeña fracción constituida por la síntesis endógena vuelve a iniciar el ciclo.

### 3. ISQUEMIA HEPATICA

El hígado es un órgano con doble vascularización, arterial a través de la arteria hepática propia y venosa a través de la vena porta. Por tanto, la isquemia hepática puede ser de tres tipos: isquemia arterial, isquemia portal e isquemia completa. El hígado de los mamíferos puede tolerar la isquemia durante 30 a 60 minutos y volver a funcionar normalmente después de la recirculación de la sangre oxigenada (revascularización), sin embargo, si este periodo se prolonga por más tiempo originará la muerte del animal. Las distintas especies tienen diferentes tiempos límites para la reversibilidad de la función hepática.

El hígado humano es muy sensible a la anoxia, y muchos autores consideran que 20 minutos es el periodo máximo que el riego hepático puede estar interrumpido bajo condiciones normotérmicas sin daños irreversibles. De hecho, la isquemia arterial hepática se ha utilizado en el tratamiento coadyuvante de los tumores hepáticos, mediante la ligadura arterial, embolización u oclusión intermitente de la arteria, obteniendo buenos resultados<sup>82</sup>.

La interrupción del riego sanguíneo de forma total o parcial determina un insuficiente aporte de oxígeno y substratos, y la acumulación de metabolitos que contribuyen al daño celular durante el periodo de isquemia<sup>83</sup>, aunque la falta de oxígeno es el factor más importante<sup>84</sup>. La isquemia arterial tiene también gran interés por su implicación con la patología biliar. Esta íntima relación arterio-biliar y el conocimiento de sus consecuencias patológicas son de vital importancia en determinadas situaciones clínicas como el trasplante ortotópico de hígado.

Cuando el hígado es sometido a una supresión del aporte sanguíneo, la anoxia origina que el nivel energético celular se reduzca rápidamente, lo que perturba una gran variedad de funciones celulares y subcelulares como la función mitocondrial, de la membrana celular y la síntesis de proteínas. Esta deplección energética se debe al consumo de ATP, ADP y AMP. Los radicales libres de oxígeno<sup>85</sup>, la activación de la fosfolipasa A2 y la posterior generación de productos derivados del ácido araquidónico<sup>86</sup> y la migración y adhesión de los neutrófilos al endotelio en la vénula postcapilar<sup>87</sup>, se han implicado, entre otras, en la génesis de las lesiones celulares por isquemia. Los efectos de la isquemia hepática sobre las mitocondrias se han relacionado con el tiempo de isquemia<sup>88,89</sup>, por ello la función mitocondrial se ha utilizado como marcador para determinar la reversibilidad del daño celular<sup>90</sup>.

Durante el periodo isquémico se ha demostrado una acelerada degradación de los fosfolípidos de membrana en forma de un aumento de la peroxidación lipídica<sup>91</sup>. Como consecuencia de ello se produce una alteración de la permeabilidad de la membrana celular a los iones de calcio y una acumulación intracelular de estos iones.

El daño tisular provocado por los procesos de isquemia–reperfusión parece ser consecuencia de la formación de radicales libres de oxígeno. Aunque el origen de los radicales libres tras la isquemia puede ser variado, los principales sistemas generadores parecen ser la xantinaoxidasa, una enzima presente en las células parenquimatosas y en el endotelio, y la NADPH oxidasa de los neutrófilos<sup>92,93</sup>. Se ha observado que los inhibidores de la xantinaoxidasa (alopurinol, oxopurinol, n-

acetilcisteína) reducen el daño postisquémico<sup>94</sup>, lo que apoya el concepto de que sustancias oxidantes derivadas de esta enzima están implicados en la patogenia de las lesiones postisquémicas<sup>95,96,97</sup>.

### **3.1 ISQUEMIA ARTERIAL EXPERIMENTAL**

Se han descrito múltiples modelos experimentales de isquemia arterial, tanto definitiva como intermitente, en distintos animales de laboratorio<sup>98</sup>. Las repercusiones fisiopatológicas de esta situación de hipoperfusión son diferentes dependiendo del animal de experimentación que se estudie. En tanto que animales como la rata o el gato toleran bien la isquemia arterial hepática, los conejos y las cobayas fallecen normalmente a los pocos días del postoperatorio. En una situación intermedia entre estos dos grupos de evolución contrapuesta se encontrarían animales como el perro y el cerdo<sup>99</sup>. Esta diferencia puede basarse en la inusual anatomía vascular del hígado de la rata. A diferencia de otras especies, la rata presenta numerosas anastomosis arterioportales presinusoidales<sup>100</sup>, siendo mínima la proporción de las arteriolas hepáticas que desembocan directamente en el sinusoides. Además, la rata posee un extenso plexo biliar periportal localizado en el límite entre los tractos portales y el parénquima hepático, que contribuye a la instauración de la circulación colateral en las situaciones de isquemia arterial<sup>101</sup>.

Los animales de experimentación sometidos a una isquemia arterial van a presentar una disminución del incremento del peso tanto corporal como hepático, sobre todo en los primeros días postoperatorios. Además, presentarán también a nivel bio-

químico un aumento de la GOT, GPT y LDH. Los niveles de bilirrubina total no sufren modificaciones mientras que la fosfatasa alcalina tiende también a aumentar. Los niveles de albúmina descienden a partir de las 48 horas y no se normalizan hasta las 2 semanas del postoperatorio<sup>102</sup>, mientras que la síntesis de urea no sufre alteración alguna<sup>103</sup>.

Distintos estudios no han encontrado alteraciones en la presión portal, frecuencia cardíaca, índice cardíaco ni tensión arterial en las primeras semanas de isquemia arterial, aunque si se ha encontrado un aumento de la resistencia vascular arterial<sup>104</sup>.

Los estudios histológicos, sin embargo, arrojan resultados contradictorios. Algunos autores han encontrado un escaso número de linfocitos en los espacios porta, con un discreto engrosamiento de la pared arterial, mientras que otros no han encontrado alteraciones histológicas incluso en las fases más precoces del postoperatorio. Otros han demostrado la existencia de una disminución del calibre de los conductos biliares y zonas de necrosis tras la isquemia<sup>105,106</sup>.

### **3.1.1 CIRCULACION COLATERAL**

En la rata, se establece una circulación colateral arterial tras originarse una isquemia hepática, aunque puede pasar desapercibida en el momento inicial debido a la intensidad de las adherencias en el hilio hepático. Dicha circulación se puede apreciar a nivel del lóbulo lateral izquierdo y lóbulo medio, además de comprobarse la existencia de un *plexo arterial pericoledocal distal*. Esta circulación colateral va a depender fundamentalmente de vasos originados en la arteria gástrica izquierda, ar-

teria mesentérica superior y/o renal derecha. Esta “circulación colateral” permanece normalmente ocluida en condiciones fisiológicas, abriéndose en situaciones de gradiente favorable<sup>107</sup>.

Se ha demostrado que este proceso de revascularización arterial es especialmente precoz después de la ligadura y sección de la arteria hepática, lo que podía explicar la normalización precoz de las enzimas hepáticas y de los estudios histológicos<sup>23,108,109</sup>. La existencia de anastomosis arterioportales a nivel presinusoidal, permitirían mantener el trofismo biliar y mesenquimal hepático, hasta el desarrollo de la circulación colateral. Estos hechos determinan que la ligadura arterial en la rata tenga escasa repercusión funcional. Sin embargo cuando esta ligadura se asocia a una lesión de la vía biliar se producen importantes complicaciones en forma de abscesos, fistulas, etc<sup>17</sup>.

### **3.2 ISQUEMIA PORTAL EXPERIMENTAL**

La supresión total del aporte venoso portal se puede obtener mediante una anastomosis portosistémica. Cuando se efectúa una anastomosis porto-cava término-lateral, el hígado queda vascularizado tan sólo por la arteria hepática propia. De esta forma se origina un parénquima hepático con isquemia portal y riego arterial que se denomina hígado arterial. Mediante la ligadura de la vena porta y previa transposición subcutánea del bazo también se puede conseguir una isquemia portal.

Con este método se produce un aumento de la presión venosa portal, que se estabiliza a los pocos días en valores próximos a 140 mm de H<sub>2</sub>O (valores normales

alrededor de 110 mm de H<sub>2</sub>O). La formación precoz de vasos colaterales proporciona una rápida restauración de la función hepática, con normalización histológica a las cuatro semanas del postoperatorio<sup>110</sup>.

La ligadura de la vena porta con desvascularización renal izquierda, técnica diseñada por Tanobe en 1991, es otra forma de conseguir una supresión total del flujo portal, asegurando solo una circulación colateral periesofágica, al destruir la vía de drenaje esplenorenal<sup>111</sup>.

Los métodos que suprimen total o parcialmente el flujo sanguíneo portal originan secundariamente un aumento de la presión portal, por lo que constituyen unos modelos óptimos para el estudio de la hipertensión portal prehepática y de la circulación colateral. Sin embargo, debido al rápido desarrollo de circulación colateral portoportal que revasculariza el hígado, no son óptimos para estudios a largo plazo.

### **3.2.1 ALTERACIONES ESTRUCTURALES HEPATICAS**

Al provocar una deprivación en el sinusoides de sangre portal, un órgano de circulación doble se debe adaptar a una circulación simple, solo arterial. Esta vascularización simple le permite la llegada de los factores hepatotróficos que normalmente vehicula la sangre portal, ya que más diluidos, llegan al sinusoides hepático a través de la arteria hepática<sup>112,113</sup>.

Tras la supresión del flujo portal, en los primeros momentos aparece una atrofia hepática con pérdida de hasta el 50% de los hepatocitos y un marcado colapso sinusoidal<sup>114</sup>. Esta atrofia hepática no es debida a necrosis celular, sino a la disminución del tamaño de los hepatocitos a expensas de su citoplasma funcionante (re-

ducción del retículo endoplásmico, disminución del contenido de RNA, abundancia de lisosomas y de vacuolas autofágicas)<sup>115</sup>.

La arquitectura hepática está mantenida, hallándose arteriolas de pared engrosada con hipertrofia de la capa muscular y algunas hialinizadas<sup>116,117,118</sup>. Al cabo de varios meses puede aparecer una hiperplasia focal y nodular. Estos focos hiperplásicos atribuidos al déficit de factores hepatotróficos portales, tienen una localización periportal. Los hepatocitos de estos focos presentan núcleos pleomórficos, con gran número de nucleolos. Los sinusoides aparecen colapsados, excepto en la zona acinar perivenosa y no se aprecia disminución del número de las células de Kupffer<sup>119,120</sup>.

El máximo periodo de isquemia sin que aparezcan lesiones irreversibles en el hígado de la rata es de 15 minutos. Desde el punto de vista fisiopatológico la interrupción del flujo portal con la congestión vascular intestinal subsecuente provoca un aumento en la adhesividad de los leucocitos a la pared sinusoidal y alteraciones en la microcirculación hepática. Parece que el incremento en la concentración de endotoxinas en la vena porta induce la activación de los macrófagos hepáticos con la consiguiente liberación de mediadores quimiotácticos e instauración del proceso de inflamación<sup>121</sup>. Este daño tisular se puede minimizar sometiendo al hígado del animal a cortos periodos de isquemia-reperfusión previos a la isquemia<sup>122,123</sup> o utilizando determinadas sustancias que protegen al hígado del daño tisular durante los periodos de isquemia a los que puede ser sometidos<sup>124</sup>.

### **3.3 ISQUEMIA - REVASCULARIZACION**

La restitución precoz del flujo sanguíneo a un tejido isquémico es esencial para detener la progresión del daño celular derivado del menor aporte de oxígeno y nutrientes. Basándose en ello, clásicamente se ha sugerido que minimizar el tiempo de isquemia sería el único elemento capaz de disminuir la intensidad del daño tisular. Sin embargo, existen claras evidencias de que la reperfusión de un tejido isquémico pone en marcha una serie de reacciones que paradójicamente resultan en daño tisular. Se han sugerido diversos mecanismos para explicar la patogenia del daño por isquemia reperfusión, pero los fundamentales son la formación de radicales libres y la infiltración de células inflamatorias. En función de estas evidencias se ha propuesto que la inhibición de la formación de radicales libres o de la infiltración por neutrófilos pueden constituir formas de tratamiento útiles para disminuir la lesión isquémica. Estas ideas son aplicables tanto al hígado como al resto de órganos de la anatomía humana y animal.

#### **3.3.1 DAÑO POR ISQUEMIA O DAÑO POR REPERFUSION**

Diversas observaciones apoyan el concepto de que la reperfusión hepática puede ser paradójicamente causa del daño tisular cuando el órgano se encuentra isquémico:

1. Periodos breves de reperfusión ocasionan mínimos cambios histológicos indicativos de daño, mientras que periodos de reperfusión más prolongados se asocian a un progresivo aumento del mismo
2. Diversas manipulaciones terapéuticas que se aplican al inicio de la reper-

fusión son tan eficaces para limitar el daño como los tratamientos administrados durante el periodo isquémico.

3. Los tejidos isquémicos deben ser expuestos al oxígeno durante el periodo de la reperfusión para que manifiesten signos de daño<sup>125</sup>. Todas estas observaciones indican que la reperfusión induce una serie de fenómenos citotóxicos que se asocian al retorno de la sangre oxigenada, y que incluyen, entre otros, la formación de radicales libres.

### **3.3.2 RADICALES LIBRES**

El término radicales libres de oxígeno incluye todos aquellos compuestos derivados del oxígeno que poseen menos de cuatro electrones. Por ejemplo, el ion superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo se consideran radicales libres de oxígeno porque han perdido 1, 2 o 3 electrones, respectivamente. La observación de que la introducción de oxígeno en el momento de la reperfusión del hígado es un elemento esencial para que se produzca el daño tisular está de acuerdo con la idea de que el daño por isquemia-reperfusión puede ser consecuencia de la formación de radicales libres.

Diversas evidencias apoyan esta hipótesis. En primer lugar, la producción de radicales libres de oxígeno en tejidos reperfundidos ha sido demostrada mediante espectroscopia de resonancia de electrones. En segundo lugar, la demostración de que en tejidos reperfundidos, entre ellos el hígado, surgen productos derivados de la peroxidación lipídica ha sido interpretada también como evidencia de la formación de radicales libres en este periodo. En tercer lugar, el tratamiento con fármacos que

limitan la producción de radicales libres (por ejemplo, superóxido dismutasa, catalasa) atenúa el daño por isquemia-reperfusión<sup>84,126</sup>.

Durante la isquemia hepática se produce una reducción de la carga energética, convirtiéndose el ATP en hipoxantina. En el momento de la reperfusión se origina una entrada de oxígeno que al combinarse con la hipoxantina, y por acción de la xantinaoxidasa, da lugar a la formación de superóxido, radical libre responsable del daño tisular. Los neutrófilos generan también superóxido mediante la NADPH oxidasa presente en la membrana celular<sup>95,96</sup>. El peróxido de hidrógeno puede ser producido directamente por la xantinaoxidasa o indirectamente vía dismutación espontánea de ambas enzimas. Los inhibidores de la xantinaoxidasa reducen el daño hepático postisquémico, lo que corrobora la idea de su implicación en la génesis de las lesiones isquémicas.

Por otra parte, el hecho de que la deplección de neutrófilos resulte en una reducción de la peroxidación lipídica y de la disfunción celular y necrosis de los tejidos postisquémicos sugiere que la producción de sustancias oxidantes por parte de los neutrófilos contribuye también a la aparición de daño en los tejidos reperfundidos<sup>127</sup>.

La génesis de los radicales libres durante la reperfusión puede contribuir directamente al daño tisular al causar cambios de tipo oxidativo en una amplia variedad de biomoléculas, alterando así las funciones celulares. La patología molecular resultante de la acción de los radicales libres incluye alteraciones en el ADN, la peroxidación de membranas lipídicas y la degradación de proteínas. Estos cambios re-

sultan en disfunción celular al interferir con la actividad de las proteínas estructurales, contráctiles y de transporte, enzimas, receptores, glucolípidos de la membrana y ácidos nucleicos<sup>128</sup>.

Además de los efectos citotóxicos directos sobre el hígado, los radicales libres tienen un efecto de atracción y activación de los neutrófilos, lo que a su vez induce daño celular al dirigir estas células su arsenal citotóxico contra el órgano huésped. Los radicales libres, al interactuar con componentes del líquido extracelular, generan sustancias con una potente acción quimiotáctica para los neutrófilos<sup>129</sup>. Además, activan o inducen la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales (ICAM-1, P-selectina) y de los neutrófilos, lo que resulta en adhesión de los leucocitos al endotelio y su posterior migración al intersticio del tejido hepático isquémico, donde ejercen sus efectos citotóxicos<sup>130</sup>.

### **3.3.3 LEUCOCITOS**

Numerosas evidencias implican a los leucocitos en la patogenia de las lesiones por isquemia-reperfusión hepática. Esta visión está basada en varias observaciones:

1. En los tejidos expuestos a isquemia-reperfusión surge una acumulación de neutrófilos.
2. La deplección de neutrófilos circulantes resulta en una reducción de las alteraciones microvasculares y parenquimatosas hepáticas derivadas de la isquemia-reperfusión.
3. Los agentes que evitan la activación y/o adhesión de los leucocitos al endo-

telio previenen la presentación del daño isquémico hepático. Así los leucocitos han sido implicados en la patogenia de la isquemia-reperfusión en el hígado, corazón, intestino delgado, músculo esquelético, cerebro, pulmón y riñón<sup>131,132</sup>.

La aplicación de técnicas de microscopía intravital ha permitido la caracterización de los fenómenos inflamatorios inducidos por la isquemia-reperfusión, sus mediadores y los mecanismos moleculares implicados. Datos derivados de la aplicación de estas técnicas indican la intensidad de la acumulación de leucocitos inducida por la isquemia-reperfusión viene determinada por la magnitud y duración de la isquemia. La oclusión arterial completa seguida de perfusión ocasiona una respuesta inflamatoria mucho más intensa que la isquemia con oclusión arterial parcial (isquemia de bajo flujo)<sup>133</sup>.

Aunque la adhesión de leucocitos en las vénulas postcapilares es el principal mecanismo por el que estas células inflamatorias se acumulan en el tejido reperfundido, el atrapamiento de leucocitos en el ámbito capilar puede contribuir a la acumulación leucocitaria en respuesta a la perfusión<sup>134</sup>. Los leucocitos atrapados en los capilares ocluyen la luz impidiendo el restablecimiento de la circulación en el capilar una vez se produce la perfusión del órgano. Este atrapamiento de leucocitos es consecuencia de la pérdida de la capacidad viscoelástica del leucocito cuando este resulta activado, así como el edema de las células endoteliales.

Tras la isquemia, los tejidos generan importantes cantidades de leucotrieno B<sub>4</sub>, de factor activador plaquetario (PAF), complemento y otras sustancias quimiotácti-

cas que inducen infiltración de neutrófilos<sup>135,136</sup>. Ambos mediadores activan los leucocitos e inducen la expresión de sus moléculas de adhesión CD11/CD18. La molécula de adhesión ICAM-1, que actúa como ligando para CD11 y CD18, se expresa en la superficie de las células endoteliales, y la interacción entre las dos moléculas constituye la base de la adhesión firme y posterior migración de los leucocitos a nivel de las vénulas postcapilares<sup>137</sup>.

El papel crítico de los leucocitos en la patogenia del daño tisular hepático por isquemia-reperfusión queda también ejemplificado en los estudios en los que se bloquea la función de las distintas moléculas de adhesión. En los estudios experimentales se ha observado que el bloqueo de CD11/CD18 o de ICAM-1 mediante la administración de anticuerpos monoclonales resulta en una disminución o abolición de las alteraciones microvasculares y parenquimatosas, y del área de necrosis de los tejidos reperfundidos<sup>138</sup>. Así por ejemplo, el tratamiento con anticuerpos anti-CD18 resulta en una disminución del daño isquémico en hígado, pulmón, miocardio, músculo esquelético, mucosa intestinal, mesenterio y sistema nervioso central<sup>139,140</sup>.

Otro mecanismo implicado en la patogenia de la respuesta inflamatoria desencadenada por la isquemia-reperfusión son las alteraciones en la producción de óxido nítrico. En ausencia de otros estímulos, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico induce la adhesión de los leucocitos a las vénulas, lo que indica que en condiciones basales el óxido nítrico tiene un papel antiadhesivo para los leucocitos circulantes<sup>141</sup>.

La isquemia-reperfusión causa una disminución en la producción de óxido ní-

trico, y se ha demostrado que los dadores de óxido nítrico atenúan las lesiones por isquemia-reperfusión<sup>142</sup>. Aunque esta acción protectora del óxido nítrico resulta principalmente de la inhibición de la adhesión leucocitaria, esta sustancia actúa también como quelante del radical libre superóxido.

#### 4. INSUFICIENCIA HEPATICA

Se describe como el conjunto de manifestaciones relacionadas con la disminución o el cese de la actividad de los hepatocitos<sup>143</sup>. Los síntomas de la insuficiencia hepática son dependientes del grado de severidad y extensión de la lesión hepatocelular<sup>144,145</sup>. La insuficiencia hepática es una complicación frecuente de las hepatopatías, no existiendo una patología constante y no siendo siempre factible el diagnóstico de necrosis hepatocelular por lo que se consideran la insuficiencia hepática como un síndrome más de índole funcional que anatómico<sup>146</sup>.

Villarta<sup>147</sup>, en función de la etiología considera tres tipos de insuficiencia hepática:

- a) Insuficiencia hepática parenquimatosa, o propiamente llamada insuficiencia hepatocelular.
- b) Insuficiencia hepática por alteraciones de la excreción biliar o colangiogena.
- c) Insuficiencia hepática por alteraciones vasculares que a su vez pueden ser.
  - De causa general (shock)
  - De causa local por shunts espontáneos (cirrosis) o por shunts quirúrgicos (anastomosis portocava).

Dentro de este síndrome se engloban diversas alteraciones de tipo: gastrointestinal, hematológicas, circulatorias, endocrino-metabólicas, neurológicas, etc. La forma de presentación de la insuficiencia hepática varía según se trate de un proceso

agudo o crónico por lo que Caroli<sup>148</sup> estableció un concepto dinámico de insuficiencia hepática, estableciendo tres formas evolutivas diferentes:

- Insuficiencia hepatocelular aguda
- Insuficiencia hepatocelular subaguda
- Insuficiencia hepatocelular crónica

#### **4.1 INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA**

Trey y Davidson describen la insuficiencia hepatocelular aguda como un cuadro clínico secundario a un fallo hepático agudo en un paciente en el que se presume que ha tenido una normal funcionalidad hepática antes del comienzo del proceso<sup>149</sup>. Para poder definirse como IHA debe estar presente la encefalopatía hepática en las primeras 8 semanas desde la instauración del cuadro clínico secundario a la necrosis masiva hepatocelular. Un parámetro fundamental es la ausencia de alteración hepática previa a la enfermedad, pues implica la posible vuelta a la normalidad estructural y funcional hepática, siempre que el hígado mantenga su capacidad de regeneración.

Jones y Schafer<sup>150</sup> definen el fallo hepático fulminante como aquel síndrome en el que existe un impedimento de las funciones hepáticas de síntesis, tales como la gluconeogénesis y producción de los factores de coagulación; un impedimento de las funciones hepáticas de excreción, tales como la secreción biliar de bilirrubina y ácidos biliares; y un impedimento en las funciones metabólicas intermediarias, tales

como el metabolismo del amoníaco y de otras sustancias nitrogenadas de pequeño peso molecular.

#### **4.1.1 CAUSAS**

Las causas principales de insuficiencia hepática aguda fulminante son la necrosis masiva (infección vírica, fármacos, venenos, insuficiencia circulatoria aguda. etc...), degeneración grasa (Sd. de Reye, hígado graso agudo del embarazo, etc...), varios ( enf. de Wilson, absceso amebiano, procesos malignos). De todo este conjunto de procesos, la necrosis hepática masiva causada por la infección de virus de la hepatitis B, es sin duda la más importante.

#### **4.1.2 ALTERACIONES MORFOLOGICAS**

La mayoría de las etiologías que determinan un fallo hepático agudo pueden originar dos alteraciones morfológicas bien diferenciadas (Jones y Schaffer, 1990):

- Tipo 1: existe una desaparición casi total de los hepatocitos por necrosis con sustitución de los mismos por infiltrado inflamatorio, pérdida de viabilidad de las células endoteliales sinusoidales con activación de las células de Kupffer<sup>151</sup> que aparecen repletas de detritus celulares y macrófagos cargados de pigmentos. La estructura reticulínica se halla colapsada y en la periferia del lobulillo cabe observar proliferación pseudocanalicular.

- Tipo 2: la lesión consiste en una microvesiculación grasa que invade la práctica totalidad del citoplasma celular y afecta a la gran mayoría de los hepatocitos. Estos rasgos morfológicos determinan la IHA por degeneración grasa.

### **4.1.3 MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las manifestaciones clínicas y biológicas de la insuficiencia hepática aguda son las siguientes:

- Encefalopatía hepática y edema cerebral<sup>152</sup>
- Coagulopatía<sup>153</sup>
- Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base<sup>154,155</sup>
- Fallo renal<sup>156,157</sup>
- Infecciones<sup>158</sup>

### **4.2 INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA**

Sherlock<sup>159</sup> describió la insuficiencia hepatocelular crónica (IHC), como una complicación de casi todas las hepatopatías, reconociendo que no existía una patología hepática constante y que no siempre es posible observar la presencia de necrosis. Se trata, por tanto, de un síndrome más de índole funcional que anatómico.

Este síndrome presenta un gran número de alteraciones clínicas y biológicas entre las que destacan por su importancia las:

- Neurológicas.
- Endocrino-metabólicas.
- Circulatorias.

Independientemente de la hepatopatía desencadenante de la IHC, los síntomas comprenderán algunas de las siguientes manifestaciones:

- Alteraciones del estado general

- Ictericia
- Fiebre y septicemia
- Fétor hepático
- Edemas y ascitis<sup>160,161</sup>
- Alteraciones cutáneas

Las arañas arteriales se encuentran fundamentalmente en el territorio vascular de la vena cava superior. Las localizaciones más habituales son el cuello, la cara, los antebrazos y el dorso de las manos. Se forman a partir de una arteriola central, de la cual irradian pequeños y numerosos vasos asemejando las patas de una araña. Esta demostrado que su presencia no tiene relación con el aumento de la circulación cutánea<sup>162</sup>. La aparición de manchas blancas en brazos y nalgas y el eritema palmar son otras lesiones cutáneas de la insuficiencia hepatocelular crónica.

#### **4.2.1 ALTERACIONES ENDOCRINO-METABOLICAS**

La mayoría de los cambios hormonales son debidos a la alteración de las proteínas (globulinas) transportadoras de estas hormonas, ya que son sintetizadas por el hígado.

##### *4.2.1.1 HORMONAS SEXUALES*

Las alteraciones en las hormonas sexuales se manifiestan en el hombre en forma de hipogonadismo con impotencia, disminución de la libido, testículos pequeños, disminución del vello y ginecomastia. Su causa más evidente es el tratamiento de la ascitis con espironolactona pues disminuye los niveles de testosterona y reduce la actividad de los receptores androgénicos hepáticos<sup>163</sup>. El paso de algunas

hormonas sexuales (estrógenos) a la circulación sistémica determina un incremento de sus efectos sobre los órganos diana correspondientes<sup>164,165,166</sup>.

#### 4.2.1.2 *HIDRATOS DE CARBONO*

En el fallo hepático es frecuente la presencia de una hipoglucemia como consecuencia de una gluconeogénesis hepática disminuida o ausente. Esta alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, provoca unos resultados en el test de tolerancia a la glucosa anormales, valores de insulina normales o aumentados y aumento en los niveles de glucagón<sup>167,168</sup>.

#### 4.2.1.3 *PROTEÍNAS*

Una de las principales funciones hepáticas, la síntesis de proteínas, está alterada. Existe un descenso en los niveles plasmáticos de albúmina, alfa-1-globulinas y otras proteínas, como los factores de coagulación (protrombina, factor V, VII y X). La prolongación del tiempo de protrombina no se restablece a expensas de una terapia con vitamina K.

#### 4.2.1.4 *LÍPIDOS*

Dentro del metabolismo lipídico, se observa, un aumento de las LDL. Hay, así mismo, una disminución del colesterol esterificado por déficit en la síntesis hepática de la enzima leucina colesterol acetil transferasa (LCAT). Los ácidos grasos se encuentran aumentados cuatro o cinco veces respecto a su cifra normal<sup>169</sup>.

#### 4.2.1.5 *UREA*

La síntesis de urea se encuentra alterada en la insuficiencia hepatocelular crónica, pero la poderosa capacidad de síntesis de reserva, hace que su concentración

en sangre sea habitualmente normal aún en estos procesos, a no ser que se trate de una insuficiencia aguda, donde sí descendería<sup>170</sup>.

#### **4.2.2 ALTERACIONES NEUROLOGICAS.**

La principal neuropatía que se produce en la insuficiencia hepatocelular crónica es la encefalopatía. La encefalopatía hepática es un trastorno funcional y reversible del sistema nervioso central que se manifiesta en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas y que se atribuye fundamentalmente a la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias tóxicas cerebrales endógenas y exógenas, la mayoría de las cuales proceden del intestino. La circulación porto-sistémica se considera como factor predisponente porque permite el paso de sustancias (amonio) a la circulación sistémica que debían haber sido detoxificadas en el hígado<sup>171,172</sup>.

#### **4.2.3 ALTERACIONES CIRCULATORIAS.**

Se caracterizan por un estado circulatorio hiperdinámico, con vasodilatación sistémica, disminución de las resistencias vasculares periféricas, disminución en la presión arterial y aumento del gasto cardiaco<sup>173</sup>.

##### *4.2.3.1 GASTO CARDIACO*

Existe un aumento del gasto cardiaco, que produce un estado de circulación hipercinético<sup>174</sup>.

##### *4.2.3.2 VOLUMEN SANGUÍNEO*

El aumento del volumen sanguíneo probablemente esté relacionado con un intento de mantener la presión arterial, descendida al disminuir las resistencias vasculares periféricas<sup>175,176</sup>.

#### 4.2.3.3 *RESISTENCIAS VASCULARES*

La disminución de las resistencias vasculares periféricas produce una disminución de la presión arterial, que se ve compensado por un aumento del volumen plasmático, probablemente por un mecanismo renal<sup>177</sup>.

#### 4.2.4 **ALTERACIONES RENALES**

En la insuficiencia hepática el flujo sanguíneo renal está disminuido por la vasodilatación generalizada y la derivación de la sangre a otros territorios como la piel y músculo. e produce una disminución del ritmo de la filtración glomerular, una incapacidad para la concentración de la orina y un aumento de la urea<sup>178</sup>.

#### 4.2.5 **ALTERACIONES PULMONARES**

Las alteraciones pulmonares se caracterizan por una disminución de la saturación de oxígeno debida a un bloqueo alveolo-capilar, a una alteración de la relación ventilación-perfusión y a una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (síndrome hepatopulmonar)<sup>179</sup>.

## 5. REGENERACION HEPATICA

El hígado tiene la capacidad de restituir su masa original cuando se produce una pérdida de parte del tejido debida a hepatectomía parcial o a una muerte celular de los hepatocitos. El hígado residual inicia un proceso de regeneración mediante una rápida proliferación de los hepatocitos<sup>180,181</sup> que finaliza una vez que alcanza la masa y el volumen que poseía con anterioridad. El índice mitótico de las células hepáticas en regeneración es inversamente proporcional a la carga energética que posee el hígado en forma de ATP<sup>182</sup>. Esta capacidad regenerativa del hígado es la que permite una evolución relativamente lenta de las enfermedades que lesionan el parénquima hepático o de las agresiones continuadas por ingestión de diversas sustancias como el alcohol, tóxicos, etc<sup>183</sup>.

Higgins y Anderson<sup>1</sup> describieron una técnica experimental en ratas, la hepatectomía parcial, que permite la cuantificación del proceso de regeneración hepática basándose en el incremento de peso del hígado a lo largo del tiempo. La actividad mitótica que normalmente es mínima en los hepatocitos adultos, reaparece después de la hepatectomía parcial. La magnitud de la respuesta será proporcional a la cantidad de parénquima extirpado. El inicio de las mitosis se produce en forma de onda desde las zonas periportales hasta las zonas centrolobulillares.

Si el parénquima hepático sufre un daño importante y aparece necrosis masiva de los hepatocitos, la trama de tejido reticular y conectivo que sostiene los lobulillos y los sinusoides se colapsará. La regeneración de los hepatocitos comenzará en áreas aisladas en las que persistan células sanas. Sin embargo, los nódulos del nuevo pa-

rénquima hepático pueden estar separados de las conexiones adecuadas de la circulación portal y carecer, por tanto, de la organización habitual en los sinusoides. Los fibroblastos incluidos en la trama parcialmente colapsada pueden proliferar y formar cantidades excesivas de tejido conectivo nuevo, el cual interferirá a su vez las nuevas conexiones que se intenten establecer entre los nódulos del parénquima en regeneración y el sistema de canaliculos biliares. Además, dicho tejido conectivo también interferirá en la aparición de conexiones precisas entre los sinusoides del parénquima de regeneración y los vasos venosos y arteriales aferentes.

La recuperación del volumen y del peso del hígado, es el resultado de un proceso hipertrófico o aumento del volumen de las células, el cual se acompaña de una activa síntesis de RNA y proteínas<sup>184</sup>, y de un proceso hiperplásico, que conlleva un aumento del número de células previa síntesis de DNA<sup>185,186,187</sup>. Estudios recientes han demostrado la importancia del incremento de calcio intracelular y de la actividad en la membrana plasmática de la  $(Ca^{2+} - Mg^{2+}) - ATPasa$ , acompañado de un incremento en el contenido de DNA intranuclear entre las 12 y las 48 horas tras la hepatectomía parcial<sup>179,188</sup>. Este aumento es secundario a un incremento en la expresión del mRNA regulador de la proteína transportadora del calcio que se produce en el hígado en regeneración<sup>189</sup>. Una hepatectomía parcial induce también la expresión del protooncogén c-myc, que es máxima a la hora en las ratas hembras y a las dos horas en las ratas machos, y que provoca un aumento en la síntesis del DNA y una aceleración del ciclo celular, ambas circunstancias directamente implicadas en el proceso de regeneración hepática<sup>190</sup>. Este proceso fisiológico puede verse alterado e

incluso suprimido por algunas sustancias, entre ellas el alcohol<sup>191,192</sup>. Dentro de la extensa lista de genes de "respuesta inmediata" envueltos en el proceso proliferativo celular hay que incluir también el Egr-1 y el c-jun. Junto con el c-myc constituyen un grupo de genes inducidos al principio de la fase de respuesta aguda al daño celular<sup>193</sup>.

Durante el proceso regenerativo hepático también se producen importantes cambios en el metabolismo de la membrana y de las organelas celulares. Existe un incremento en el desarrollo de la membrana del retículo endoplásmico y un aumento del contenido de ácidos grasos no esterificados y de triglicéridos en el interior de los microsomas. Estos cambios se acompañan de un aumento en la microviscosidad de la membrana y de un decremento en la actividad de su enzima glucosa-6-fosfatasa. Esta alteración en el metabolismo de los lípidos de la membrana es fundamental en el proceso de la regeneración de las células hepáticas<sup>194</sup>.

El contenido y los procesos metabólicos de los gangliósidos en el hígado de la rata también sufren importantes modificaciones durante el proceso de regeneración celular. En una primera fase se reduce su degradación durante aproximadamente 4 días. Posteriormente las rutas catabólicas se normalizan hasta al nivel prelesional. La determinación de los valores del gangliósido-1 A constituye un marcador fiable del estado del proceso regenerativo<sup>195</sup>.

El origen y control de la regeneración hepática es todavía objeto de discusión, pero la naturaleza humoral de los posibles factores que controlan el inicio y desarrollo de la regeneración hepática es un hecho aceptado mayoritariamente<sup>196</sup>.

Se han desarrollado distintas hipótesis sobre el control de la regeneración hepática:

### **5.1 HIPOTESIS DEL FLUJO PORTAL**

Según esta hipótesis el aumento proporcional del flujo portal en la parte del hígado no lesionada es el que desencadena el proceso de regeneración<sup>197</sup>.

### **5.2 HIPOTESIS DE LA MASA CRITICA**

Esta teoría sostiene que el principio desencadenante de las divisiones celulares es la hipertrofia inicial de los hepatocitos, que se produce como consecuencia del aumento del flujo portal tras la hepatectomía<sup>198</sup>. El aumento de tamaño celular autocontrolaría el propio crecimiento hepático.

### **5.3 HIPOTESIS DE LOS FACTORES CONTROLADORES DE CRECIMIENTO**

Existirían diversos factores que controlarían el proceso.

- CHALONAS O INHIBIDORES TISULARES DEL CRECIMIENTO.
- FACTORES REGENERATIVOS.

#### **5.3.1 CHALONAS O FACTORES INHIBIDORES**

Desde hace decenios ha intrigado a los investigadores por qué en el sitio de una lesión hay proliferación local y a menudo rápida de células que con el tiempo restablece la continuidad original del tejido afectado. Los datos que apoyan la liberación local de sustancias que estimulan el crecimiento en los fenómenos de reparación probablemente no tengan más base que la noción de que las células locales ex-

perimentan liberación de un mecanismo que en estado normal conserva la proliferación bajo control

Verly y cols<sup>199</sup> sostienen que el principio regulador del crecimiento de los hepatocitos es la existencia de inhibidores tisulares del crecimiento o chalonas. Estas proteínas serían sintetizadas por el propio hígado e inhibirían la división de los hepatocitos. La chalona cuando se retiene en una célula, inhibe su división. Se consideraba que la chalona era capaz de salir de la célula y difundir a células adyacentes, e incluso de llegar a la circulación. Si se pierden abundantes células especializadas, como ocurre cuando se extirpa una parte del hígado, el total de las chalonas producidas por los hepatocitos será muy inferior al normal. Como no quedaría la suficiente cantidad de chalona en las células hepáticas restantes para inhibir su multiplicación, estas proliferarían hasta alcanzar un número suficiente para normalizar la concentración de chalona hepática en el plasma que las baña lo que frenaría el proceso de proliferación<sup>200</sup>.

Se considera que las chalonas son proteínas o glucoproteínas con peso molecular de aproximadamente 30000 a 50000, aunque algunas pueden ser polipéptidos con peso molecular mucho menor. Son específicas respecto a diferentes tipos celulares, tejidos u órganos, en consecuencia, una chalona que regulara la población de células del hígado carecería de efecto sobre las células renales y viceversa. Las sustancias que se consideran chalonas se obtienen para estudios experimentales al elaborar extractos de distintos tejidos y órganos. Sin embargo, aún no se han obtenido chalonas de forma purificada. Estudios recientes han demostrado que algunas

hormonas, tales como la hormona atrial natriurética, al interaccionar con sus receptores hepáticos inhiben también la proliferación celular de los hepatocitos, como confirma el hecho de que tras una hepatectomía parcial se aprecie un aumento significativo de sus receptores libres durante el proceso de proliferación celular.

Cuando los hepatocitos sufren un daño por algunas deficiencias nutricionales o por sustancias tóxicas existentes en la circulación, el proceso de regeneración se complica mucho más, ya que no todas las estructuras esenciales para este proceso pueden llevarlo a cabo de forma normal.

### **5.3.2 FACTORES ESTIMULADORES**

La existencia de un factor o factores que estimulan la regeneración hepática es aceptada de forma mayoritaria<sup>201,202</sup>. Se ha descrito la existencia de factores en el suero de animales regenerantes capaces de reproducir el inicio del fenómeno en animales sanos o en cultivos de células hepáticas<sup>203</sup>.

Como resultado de estos estudios se ha llegado a determinar el papel que tienen el factor de crecimiento epidérmico, factor de regeneración hepático-1, calmodulina<sup>204,205</sup>, la insulina, el glucagón y otros nutrientes en el control de la regeneración<sup>185</sup>. Recientemente se ha demostrado un incremento en el suero, después de una hepatectomía parcial, del receptor para el factor II insulina-like de crecimiento (insulin-like growth factor II), que parece jugar también un papel fundamental en la aceleración del proceso de regeneración hepática<sup>206,207</sup>.

También se ha demostrado la existencia de un factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) producido por el tejido hepático durante los procesos de re-

paración de las lesiones del hígado. Dicho factor estaría primariamente producido por las células de Ito y actuaría a nivel de la pared sinusoidal mediante mecanismos autocrinos y paracrinos, promoviendo la producción de matriz extracelular y la vascularización, procesos ambos fundamentales durante la regeneración hepática<sup>208</sup>.

#### **5.4 HIPOTESIS DEL CONTROL MULTIHORMONAL**

Hay varios hechos que sustentan esta hipótesis

- Tras la hepatectomía parcial los niveles séricos de determinadas hormonas varían de forma característica respecto a los animales control.
- Una evisceración previa a la hepatectomía retrasa la regeneración, volviendo ésta a su ritmo normal tras la administración de hormonas al animal.
- La administración, a animales en regeneración de AC antinsulina inhibe la síntesis de DNA.
- La diversificación del flujo portal hepático afecta al proceso regenerativo, siendo este más lento en el hígado privado de riego portal.

Basándose en estos hechos, los postulados de Leffert<sup>209</sup> corroborados por otros estudios más estudios recientes<sup>210</sup>, sostienen que al menos cinco hormonas (insulina, glucagón, factor de crecimiento epidérmico, triyodotironina/tiroxina y glucocorticoides) controlarían el desarrollo regenerativo de una manera directa. El mecanismo de control podría basarse en la variación de los niveles séricos de estas hormonas. El inicio de la regeneración hepática se acompañaría de importantes altera-

ciones de las tasas de estas hormonas en la sangre y estaría basada en la capacidad de respuesta del hígado a estas hormonas<sup>211</sup>.

Algunos de los mecanismos de acción de estas hormonas es bien conocido, como en el caso del factor de crecimiento epidérmico, que lleva a cabo su acción estimulando la bomba del intercambio extracelular de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , importante regulador del pH celular, y que se encuentra activada de forma precoz en los procesos de regeneración hepática<sup>212</sup>. No ha podido demostrarse que ninguna de estas hormona individualmente estimule el inicio de la proliferación celular e incluso puede existir regeneración en ausencia de alguna de ellas.

## **5.5 HIPOTESIS DEL CONTROL MULTIFACTORIAL**

Esta hipótesis integra a las anteriormente citadas ya que explica la existencia de múltiples niveles de control simultáneo sobre la regeneración<sup>213,214</sup>.

Acepta la existencia de factores hormonales y/o factores portales, tales como hormonas pancreáticas, insulina y glucagón, factores peptídicos y aminoácidos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento básico de los fibroblastos, glucocorticoides, tiroxina, triiodotironina, hormona del crecimiento, hormonas paratiroideas, prostaglandinas, proteínas transportadoras de dichas hormonas y enzimas de sus procesos metabólicos, AMPc y otros nucleótidos y cationes como el calcio todos ya comentados en apartados anteriores<sup>215</sup>.

En conclusión podemos afirmar que no están claros cuales pueden ser los mecanismos responsables del desencadenamiento del proceso regenerativo a través

de un proceso de feed-back. Muchos de los factores descritos tienen un papel importante en el control tanto de la mitosis como del metabolismo hepático<sup>216</sup>, aunque el proceso final se caracterizaría en todos ellos por un aumento de la síntesis del DNA, RNA y de proteínas que conducirían a la recuperación de la masa hepática.

## **II.- OBJETIVOS**

Por sus características morfológicas el hígado de la rata, al ser multilobulado y poseer una vascularización tanto portal como arterial individualizada para cada uno de sus lóbulos, permite estudiar la repercusión que sobre dichos lóbulos ejercen distintas técnicas de menoscabo funcional.

Este menoscabo puede ser global, para lo cual se realiza una anastomosis portocava término-lateral (Serie II), o una ligadura de la arteria hepática (Serie III); o bien parcial (Serie IV a XV). En estas series se efectuaron distintas combinaciones de ligaduras de las ramas portales y/o arteriales de los lóbulos superiores e inferiores, asociada en ocasiones a la ligadura del colédoco.

El estudio comparativo entre las distintas series realizadas podría sugerir la existencia de heterogenicidad funcional lobular hepática que se haría más ostensible cuando se somete al hígado a un menoscabo vascular, como el realizado en este trabajo.

En el presente trabajo experimental se estudia la repercusión del déficit del flujo portal o arterial sobre todo el parénquima hepático, así como sobre los distintos lóbulos que lo constituyen. Al mismo tiempo, se intenta valorar el papel específico que sobre el hígado representa cada tipo de flujo sanguíneo en un órgano que se caracteriza por recibir una vascularización sanguínea doble.

### **III.- MATERIAL Y METODOS**

## **1. MATERIALES**

Los animales utilizados fueron obtenidos en las instalaciones del Animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, donde se reproducen y crían de acuerdo a las normas nacionales y de la Unión Europea sobre control y cuidado de los animales de experimentación. El cuidado y manejo de los animales, así como la realización de las técnicas quirúrgicas se desarrolló de acuerdo a la Legislación Española sobre utilización y cuidado de animales de laboratorio recogidos en el Real Decreto 223/1988 del 14 de Marzo.

Los animales se mantuvieron en condiciones de luz-oscuridad, distribuidos en ciclos de 12 horas, a una temperatura de  $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Durante este tiempo tuvieron dieta estándar para roedores de laboratorio (IPC-R10, LATICA, Barcelona), suministrada "ad libitum" excepto las 24 horas anteriores a la intervención, en las que se mantuvieron únicamente con dieta líquida.

### **1.1 SERIES-ANIMALES**

Se han utilizado 237 ratas de la raza Wistar de ambos sexos y con pesos comprendidos entre 150 gr. y 334 gr, siendo su peso medio de  $233,97 \pm 39,48$  gr.

- Se constituyeron quince series para llevar a cabo el estudio (Tabla II).
- En todos los animales de cada una de las series se controló el peso corporal al inicio del estudio en el preoperatorio inmediato (PCI) y en el momento del sacrificio (PCF). Durante la necropsia se determinó el peso hepático total (PH), el peso del

lóbulo medio (LM), el peso del lóbulo lateral izquierdo (LLI), el peso del lóbulo lateral derecho (LLD) y el del lóbulo caudado (LC) de cada uno de los animales.

- La **SERIE I (Control)** estaba formada por 28 animales que se utilizaron como ratas control, y se sacrificaron a los 15 (n=8), 30 (n=10) y 60 (n=10) días del postoperatorio.
- La **SERIE II (APCTL)** estaba formada por 22 animales con anastomosis portocava término-lateral, que se sacrificaron a los 15 (n=9), 30 (n=7) y 60 (n=6) días del postoperatorio.
- La **SERIE III (Lig. Art)** estaba formada por 24 animales en los que se realizó ligadura arterial hepática y que fueron sacrificados a los 15 (n=8), 30 (n=8) y 60 (n=8) días del postoperatorio.
- La **SERIE IV (HAHP)** estaba formada por 27 animales con ligadura de las ramas portales de los lóbulos superiores hepáticos y ligadura de las ramas arteriales de los lóbulos inferiores. Los animales fueron sacrificados a los 15 (n=8), 30 (n=10) y 60 (n=9) días del postoperatorio.
- La **SERIE V (HPHA)** estaba formada por 28 animales con ligadura de las ramas arteriales de los lóbulos superiores hepáticos y la ligadura de las ramas portales de los lóbulos inferiores. Los animales se sacrificaron a los 15 (n=8), 30 (n=8), 60 (n=8) y 120 (n=4) días del postoperatorio.
- La **SERIE VI (HAHPLC)** estaba formada por 21 animales con ligadura de las ramas portales de los lóbulos superiores y ligadura de las ramas arteriales y del

colédoco de los lóbulos inferiores del hígado. Los animales se sacrificaron a los 30 (n=8) y 60 (n=13) días del postoperatorio.

- La **SERIE VII (HALCHP)** estaba formada por 9 animales con ligadura de las ramas portales y del colédoco de los lóbulos superiores y ligadura de las ramas arteriales de los lóbulos inferiores. Todos los animales se sacrificaron a los 90 días del postoperatorio.
- La **SERIE VIII (HLHP)** estaba formada por 22 animales con hepatectomía/lesión de los lóbulos superiores y ligadura arterial de los lóbulos inferiores del hígado. Se ligó también la arteria hepática accesoria. Los animales se sacrificaron a los 15 (n=14) y 30 (n=8) días del postoperatorio. A una parte (n=8) de los animales sacrificados a los 15 días se les administró un antibiótico en el postoperatorio (0,5 gr. de Primafén-Cefotaxima) sobre los lóbulos superiores antes del cierre de la laparotomía.
- La **SERIE IX (HLCHP)** estaba formada por 8 animales con ligadura de las ramas arteriales, portales y del colédoco de los lóbulos superiores y una ligadura de las ramas arteriales de los lóbulos inferiores. Todos los animales de esta serie se sacrificaron a los 90 días del postoperatorio.
- La **SERIE X (HLCHN)** estaba formada por 8 animales con ligadura de las ramas arteriales, portales y del colédoco de los lóbulos superiores del hígado, manteniendo intactos los lóbulos inferiores. Todos los animales se sacrificaron a los 90 días del postoperatorio.
- La **SERIE XI (HAHAHPHA)** estaba formada por 10 animales con ligadura de

las ramas portales de los lóbulos superiores y del lóbulo caudado y ligadura de la rama arterial del lóbulo lateral derecho. Todos los animales de la serie se sacrificaron a los 60 días del postoperatorio.

- La **SERIE XII (HAHAHAHP)** estaba formada por 6 animales con ligadura de las ramas portales de los lóbulos superiores y del lóbulo lateral derecho y ligadura de la rama arterial del lóbulo caudado. Todos los animales se sacrificaron a los 60 días del postoperatorio.
- La **SERIE XIII (HAHPHAHA)** estaba formada por 8 animales con ligadura de las ramas arteriales del lóbulo lateral izquierdo y de las ramas portales del lóbulo medio y de los lóbulos inferiores. Todos los animales se sacrificaron a los 60 días del postoperatorio.
- La **SERIE XIV (HPHAHAHA)** estaba formada por 8 animales con ligadura arterial del lóbulo medio y de las ramas portales del lóbulo lateral izquierdo y de los lóbulos inferiores. Todos los animales se sacrificaron a los 60 días del postoperatorio.
- La **SERIE XV (HPHAHAHP)** estaba formada por 8 animales con ligadura de las ramas arteriales del lóbulo medio y del lóbulo caudado, y ligadura de las ramas portales del lóbulo lateral izquierdo y del lóbulo lateral derecho. Todos los animales se sacrificaron a los 60 días del postoperatorio.

**TABLA II: ANIMALES UTILIZADOS**

	15 DIAS	30 DIAS	60 DIAS	90 DIAS	120 DIAS
<b><u>SERIE I</u></b> <b>CONTROL</b>	8	10	10		
<b><u>SERIE II</u></b> <b>ANASTOMOSIS</b> <b>PORTOCAVA</b>	9	7	6		
<b><u>SERIE III</u></b> <b>LIGADURA</b> <b>ARTERIA HEPATICA</b>	8	8	8		
<b><u>SERIE IV</u></b> <b>LIGADURA</b> <b>LOBULOS - HAHP</b>	8	10	9		
<b><u>SERIE V</u></b> <b>LIGADURA</b> <b>LOBULOS - HPHA</b>	8	8	8		4
<b><u>SERIE VI</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>COLEDOCO-HAHP LC</b>		8	13		
<b><u>SERIE VII</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>COLEDOCO-HALCHP</b>				9	
<b><u>SERIE VIII</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HLHP</b>		14	8		
<b><u>SERIE IX</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HLCHP</b>				8	
<b><u>SERIE X</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HLCHN</b>				8	
<b><u>SERIE XI</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HAAHPHA</b>			10		
<b><u>SERIE XII</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HAAHAHP</b>			6		
<b><u>SERIE XIII</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HAAHPAHA</b>			8		
<b><u>SERIE XIV</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HAAHAAA</b>			8		
<b><u>SERIE XV</u></b> <b>LIG. LOBULOS</b> <b>HAAHAHP</b>			8		

## **1.2 INSTALACIONES**

Se han utilizado las instalaciones del Departamento de Farmacología y del Animalario de la Universidad Complutense de Madrid:

- 1.- Sala de cuarentena de ratas.
- 2.- Sala de rehabilitación de ratas.
- 3.- Sala de necropsias.
- 4.- Laboratorio de Microcirugía con:
  - Mesa de trabajo de 80x100 cm.
  - Silla.
  - Lámpara Fase de brazo doble adaptable, con una bombilla de 100 vatios Osram Concentra.
  - Microscopio operatorio binocular Olympus Sz (10x4x0.5).
  - Campana para inducción anestésica .
  - Balanza Letica-2000 digital scale.
  - Balanza de precisión Sartorius-Werke GMBH Giralt S.A.

## **1.3 MATERIAL QUIRÚRGICO**

### **1.3.1 PINZAS**

- Disección con dientes de 16 cm
- Disección sin dientes de 12 cm.
- Disección sin dientes de 8 cm.

- Dumont & Files del nº 5 recta.
- Dumont & Files del nº 5 en ángulo recto.
- Kocher recta sin dientes de 14 cm.
- Baby-Mosquito curva sin dientes de 9 cm.
- Baby-Mosquito recta con dientes de 9 cm.

### **1.3.2 TIJERAS**

- Mayo rectas de 14 cm.
- Teufel curva del nº 142 de 8 cm.
- Heiss curva de punta roma de 8 cm.

### **1.3.3 INSTRUMENTAL DE SUTURA**

- Porta agujas tipo Barraquer Teufel del nº 16
- Aguja córnea del nº 3
- Aguja triangular recta de 7 cm.

### **1.3.4 CLAMPS**

- Bulldog recto de 4,5 cm.
- Clips de microcirugía Aesculap D-7200.

### **1.3.5 MATERIAL DE SUTURA**

- Seda de Barraquer del nº 8/0.
- Hilo de seda extra Glasé del nº 100.
- Seda trenzada del nº 3 (10 hebras de 50 cm)

- Catgut TR 15 n° 2/0 con aguja curva para pared abdominal.
- Seda aguja recta n° 1/0.

#### **1.4 MATERIAL COMPLEMENTARIO**

- Corcho de fijación del animal de 20x30 cm.
- Gasas de 20 x 20 cm.
- Torundas de algodón pequeñas montadas.
- Algodón.
- Bloque de plastilina de 10 x 2 x 3 cm.
- Microbisturí eléctrico.
- Vaso para el éter con algodón.
- Hojas de bisturí del n° 11.
- Jeringas de 10 ml, 5 ml y 2 ml.
- Alfileres y gomas para sujeción del animal.

#### **1.5 FARMACOS**

- Éter etílico (Químicamente puro). Laboratorio Probus.
- Povidona Iodada.
- Atropina al 1% (Sulfato de atropina).
- Suero fisiológico isotónico: CLNA, 0,9 gr./100 ml.
- Suero glucosado al 5%.

## **1.6 REACTIVOS**

- Formol al 10%.
- Agua destilada.
- Alcohol etílico.
- Parafina.
- Xilol.
- Hematoxilina.
- Glicerina.
- Iodato potásico.
- Sulfato alumínico potásico.
- Ácido periódico.
- Ácido fosfomilíbdico al 1%.
- Ácido acético.
- Fuchina ácida.
- Leucofuchina.
- Bisulfito sódico 12 mm (Sigma)

## **2. METODOS**

### **2.1 TECNICAS ANESTESICAS**

La inducción anestésica se realiza introduciendo al animal en una campana de cristal en la que previamente se ha introducido un algodón impregnado de éter etílico. El periodo de inducción es muy variable, por este motivo, es preciso controlar los movimientos respiratorios del animal con el fin de extraerle de la campana antes de la aparición de apnea<sup>217</sup>. El éter etílico es un anestésico inhalatorio empleado en cirugía experimental, por ser eficaz, barato y permitir un despertar rápido. Provoca en el animal en el momento de la anestesia ligera agitación, taquicardia, taquipnea y hipersecreción bronquial. Plantea el problema de su dosificación, pudiendo originar parada cardiorrespiratoria. Cuando el animal está dormido, se le administra atropina (0,25 mg) por vía intramuscular. Este fármaco es un parasimpaticolítico que antagoniza las acciones muscarínicas, principalmente de la acetilcolina y de sustancias análogas. Se utiliza disminuir o inhibir la salivación y secreción del moco nasofaríngeo, generalmente abundante en la anestesia inducida por éter por ser relajante del músculo liso bronquial. Se administra principalmente por vía subcutánea o intramuscular, 10 o 15 minutos antes de practicar la anestesia general.

El mantenimiento de la anestesia se realiza mediante una mascarilla en cuyo fondo se ha colocado un algodón impregnado con éter. La mascarilla se sitúa a una distancia determinada del hocico del animal. El grado de profundidad anestésica se regulará aproximando o alejando la mascarilla del hocico del animal evitando el contacto directo entre el algodón y el hocico para que no se produzca irritación de la mucosa nasal.

Una vez finalizada la intervención quirúrgica se retira la mascarilla de forma que el animal recupera la conciencia en pocos minutos. Durante el postoperatorio inmediato se coloca a los animales en un ambiente cálido suministrado por la proximidad de una lámpara eléctrica.

En las primeras horas del postoperatorio, a los animales de nuestro estudio experimental, se les permitió una dieta líquida, pasando con posterioridad a una dieta “ad libitum”. No se administró antibiótico alguno ni en la intervención ni durante el postoperatorio inmediato.

## **2.2 TECNICAS QUIRURGICAS**

Una vez anestesiado el animal, se coloca en decúbito supino sobre una tabla de corcho, inmovilizando las cuatro extremidades a la misma. Se rasura el abdomen de la rata y se aseptiza la zona de la incisión con povidona iodada. En la zona dorso-lumbar se coloca un bloque de plastelina con el fin de forzar la lordosis y permitir, por tanto, un mejor acceso a la región hepática. Para la intervención se utiliza material no estéril en condiciones de máxima limpieza.

### **2.2.1 ANASTOMOSIS PORTOCAVA TERMINOLATERAL (SERIE II)**

La intervención se comienza practicando una laparotomía media xifopubiana, siguiendo la línea alba. Se lleva a cabo la evisceración de la cavidad abdominal, desplazando para ello el duodeno, las asas intestinales y el ciego hacia el lado izquierdo del animal, protegiendo el paquete gastrointestinal de la desecación envolviéndolo en gasas humedecidas en suero fisiológico atemperado. Se facilita el acce-

so al epiplon gastrohepático al situar el duodeno a la izquierda de la línea media y desplazar en sentido craneal el lóbulo hepático medio con una torunda de algodón.

Se disecciona la vena cava inferior a nivel infrahepático, liberándola del peritoneo parietal posterior, del tejido celular retroperitoneal y del paquete adiposo perirrenal hasta la desembocadura de la vena renal derecha. Se colocan dos clamps vasculares proximal y distalmente en el trayecto individualizado de la vena cava, realizando en la pared anterior una venotomía oval de unos 2 a 3 mm de diámetro.

Se disecciona la vena porta desde su bifurcación a nivel del hilio hepático hasta la desembocadura de la vena gastroduodenal, seccionando dicha vena previa disección y doble ligadura. Con las pinzas se tracciona ligeramente de la vena porta y se separan el colédoco y la arteria hepática que transcurren inmediatamente por detrás, en un plano paralelo y posterior a la vena. Se libera toda la grasa que rodea la vena porta utilizando una torunda de algodón.

Se coloca una ligadura en la porta a nivel del hilio hepático y se clampa a la altura de la vena esplénica, seccionando la porta a ras de la ligadura, con lo que se obtiene una longitud de vena adecuada para la realización de la anastomosis. Durante el clampaje portal se realiza una anestesia más superficial, alejando la mascarilla del hocico del animal, ya que durante el periodo de hipertensión portal aumenta el riesgo de parada cardiorespiratoria.

Se aproxima la vena porta hacia la vena cava inferior y se procede a la anastomosis término-lateral entre las dos venas, que se realiza del siguiente modo:

- Se dan dos puntos de tracción-fijación, en el ángulo inferior y superior de la anastomosis, que servirán para evitar la rotación de la vena porta durante la realización de la anastomosis.
- A continuación se realiza la anastomosis con sutura continua con nylon de 8/0 de la hemicircunferencia interna y se anuda el punto de tracción superior con el hilo de la anastomosis. Una vez finalizada ésta, se procede entonces a suturar la hemicircunferencia externa de la misma manera. En general, es suficiente un mínimo de 6 a 8 puntos en cada una de las hemicircunferencias para completar la anastomosis.

Durante todo el proceso, se humedece intermitentemente con suero fisiológico la vena porta y la vena cava inferior, para evitar la desecación de las paredes venosas, lo que dificultaría la realización de la anastomosis al facilitar el desgarro vascular por la pérdida de elasticidad de sus paredes<sup>218</sup>.

Una vez finalizada la anastomosis, se retira el clamp inferior de la vena cava, para facilitar la salida de aire a través de la anastomosis y evitar una embolia gaseosa. En cuanto se ha rellenado de sangre la vena cava, se retiran sucesivamente los clamps superiores de la vena cava y de la vena porta, manteniendo una pequeña torunda de algodón sobre la anastomosis durante unos minutos, para reducir al máximo la hemorragia que se produce tras el desclampaje vascular (FIGURA 13).



**FIGURA 13:** Detalle final de la técnica quirúrgica de la APCTL con anterioridad al desclampaje vascular.

Antes del cierre de la laparotomía, se comprueba que la anastomosis no presenta estenosis ni trombosis, así como la buena coloración de las asas intestinales garantiza de la ausencia de hipertensión portal. Una vez reintegradas las asas intestinales a la cavidad abdominal se cierra la laparotomía en dos planos mediante sutura continua de catgut y seda. Se retira la máscara de éter permitiendo al animal recuperarse de la anestesia.

El tiempo de hipertensión portal debe ser siempre inferior a 15 minutos estimándose el tiempo máximo de la intervención en 25 minutos. La mortalidad si se domina la técnica quirúrgica es inferior al 5%.

### **2.2.2 LIGADURA DE LA ARTERIA HEPATICA (SERIE III)**

Se realiza una laparotomía media, se desplazan las asas intestinales hacia el lado izquierdo del animal, fuera de la cavidad abdominal y se envuelven en gasas empapadas en suero atemperado. Se localiza el eplon gastrohepático y se disecciona la arteria hepática común y sus ramas.

Se liga y se secciona la arteria hepática propia justo por encima de la salida de la arteria gastroduodenal. A continuación se ligan las ramas arteriales de cada lóbulo hepático. Así mismo se secciona entre dos ligaduras la arteria hepática accesoria, rama de la arteria gastroduodenal izquierda (FIGURA 14).

Se reintegran a la cavidad abdominal las asas intestinales y se procede al cierre de la laparotomía, siguiendo la misma técnica que en la intervención previa.



**FIGURA 14:** Detalle de la técnica de ligadura arterial. Nótese la disección y aislamiento del colédoco para evitar su lesión

### **2.2.3 LIGADURA DE LAS RAMAS ARTERIALES DE LOS LOBULOS INFERIORES /PORTALES DE LOS LOBULOS SUPERIORES (SERIE IV)**

Una vez realizada la laparotomía se expone el hilio hepático de forma similar a como se realizó en las series precedentes. Con un algodón humedecido se tracciona individualmente de cada lóbulo lo que permite acceder al hilio correspondiente de cada uno de ellos.

Comenzando por el lóbulo derecho, se procede a la disección de su hilio, aislando las ramas portal y arterial y los conductos biliares correspondientes a dicho lóbulo. Se liga y se secciona la rama arterial, comprobando que no exista ninguna otra de forma que dicho lóbulo solo reciba sangre venosa portal.

De la misma manera se procede en el hilio correspondiente al lóbulo caudado, de tal manera que no se permite la salida de ninguna rama arterial en la primera mitad del recorrido de la arteria hepática propia, excepto las que van directamente al colédoco.

En el hilio del lóbulo medio se ligan y seccionan las ramas venosas portales, previa disección de todas las estructuras del mismo. En este hilio la rama de la arteria hepática correspondiente tiene un trayecto ligeramente posterior a la rama portal, por lo que puede pasar desapercibida y ligarse accidentalmente.

En el lóbulo izquierdo se procede de manera similar a la descrita para el lóbulo medio. Para finalizar, se disecciona y se secciona entre dos ligaduras la arteria hepática accesoria. Se colocan los lóbulos en su posición habitual y una vez introducidas las asas intestinales se cierra la laparotomía mediante la técnica descrita.

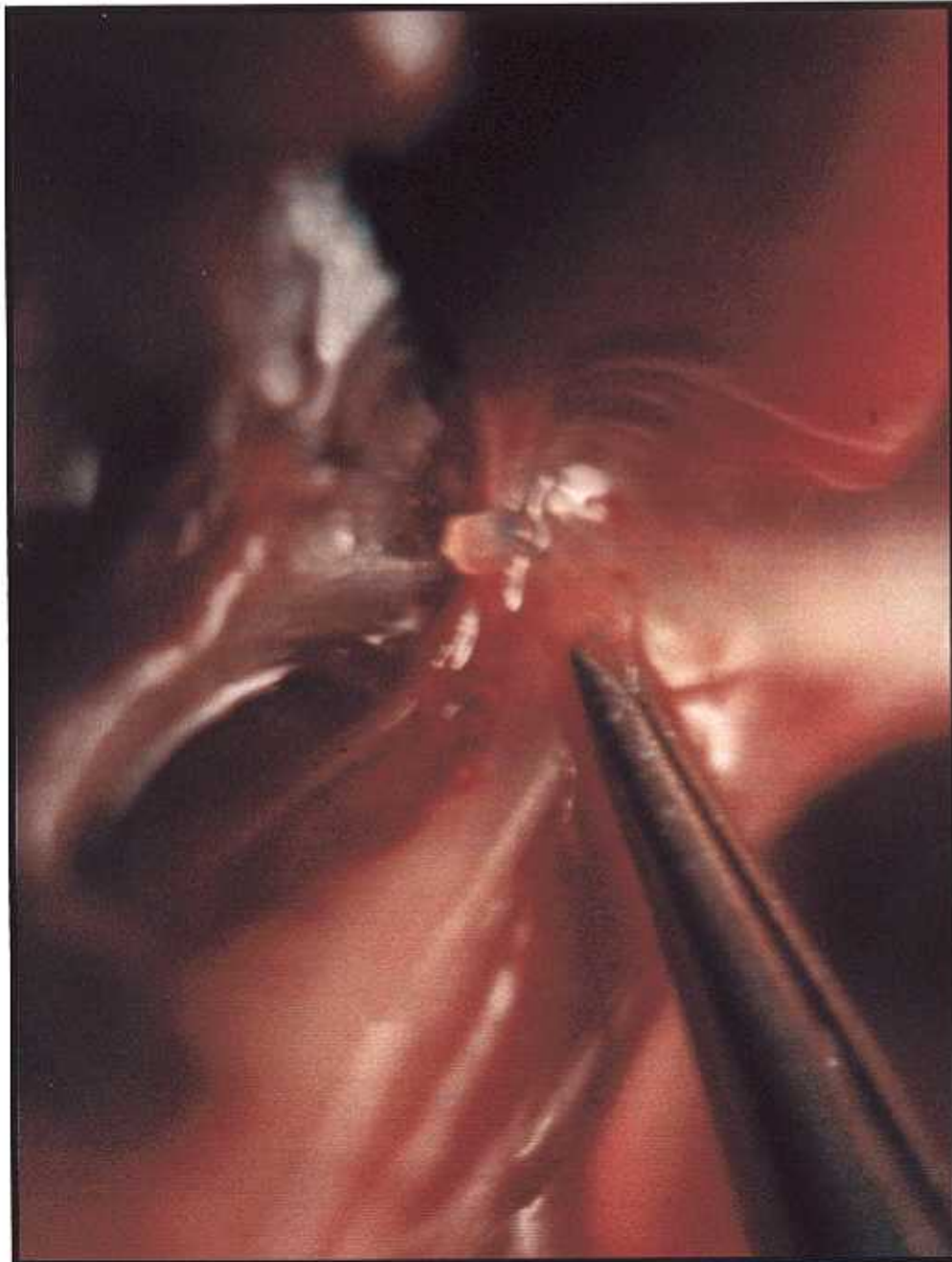
Para la realización de esta técnica se utiliza como medio de magnificación un microscopio operatorio Olympus Sz (10 x 4 x 0,5). De esta forma obtenemos un animal en el que los lóbulos superiores (medio e izquierdo) sólo tienen riego portal y los lóbulos inferiores (derecho y caudado) por el contrario, sólo tienen circulación arterial (FIGURA 15).

#### **2.2.4 LIGADURA DE LAS RAMAS ARTERIALES DE LOS LOBULOS SUPERIORES /PORTALES DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE V)**

Una vez realizada la laparotomía se expone el hilio hepático de forma similar a como se realizó en las series anteriores. Se tracciona de cada lóbulo con un algodón humedecido para permitir el acceso al hilio correspondiente a cada uno de ellos.

En el lóbulo derecho, se procede a la disección de su hilio, aislando las ramas portal, arterial y los conductos biliares correspondientes. Se liga y se secciona la rama portal comprobando que no exista ninguna otra, de forma que, dicho lóbulo solo reciba sangre arterial. De la misma manera se procede en el hilio correspondiente al lóbulo caudado.

En el hilio del lóbulo medio se ligan y seccionan las ramas arteriales, previa disección de todas las estructuras del mismo. En el lóbulo izquierdo se procede de manera similar a la descrita para el lóbulo medio. Se colocan los lóbulos en su posición habitual y una vez introducidas las asas intestinales se cierra la laparotomía mediante la técnica descrita.



**FIGURA 15:** Detalle quirúrgico de la ligadura y sección de la rama arterial del lóbulo lateral derecho

Para la realización de esta técnica se emplean los medios de magnificación descritos en el apartado anterior. De esta forma obtenemos un animal en el que los lóbulos superiores (medio e izquierdo) sólo tienen riego arterial y los lóbulos inferiores (derecho y caudado) por el contrario, sólo tienen circulación portal.

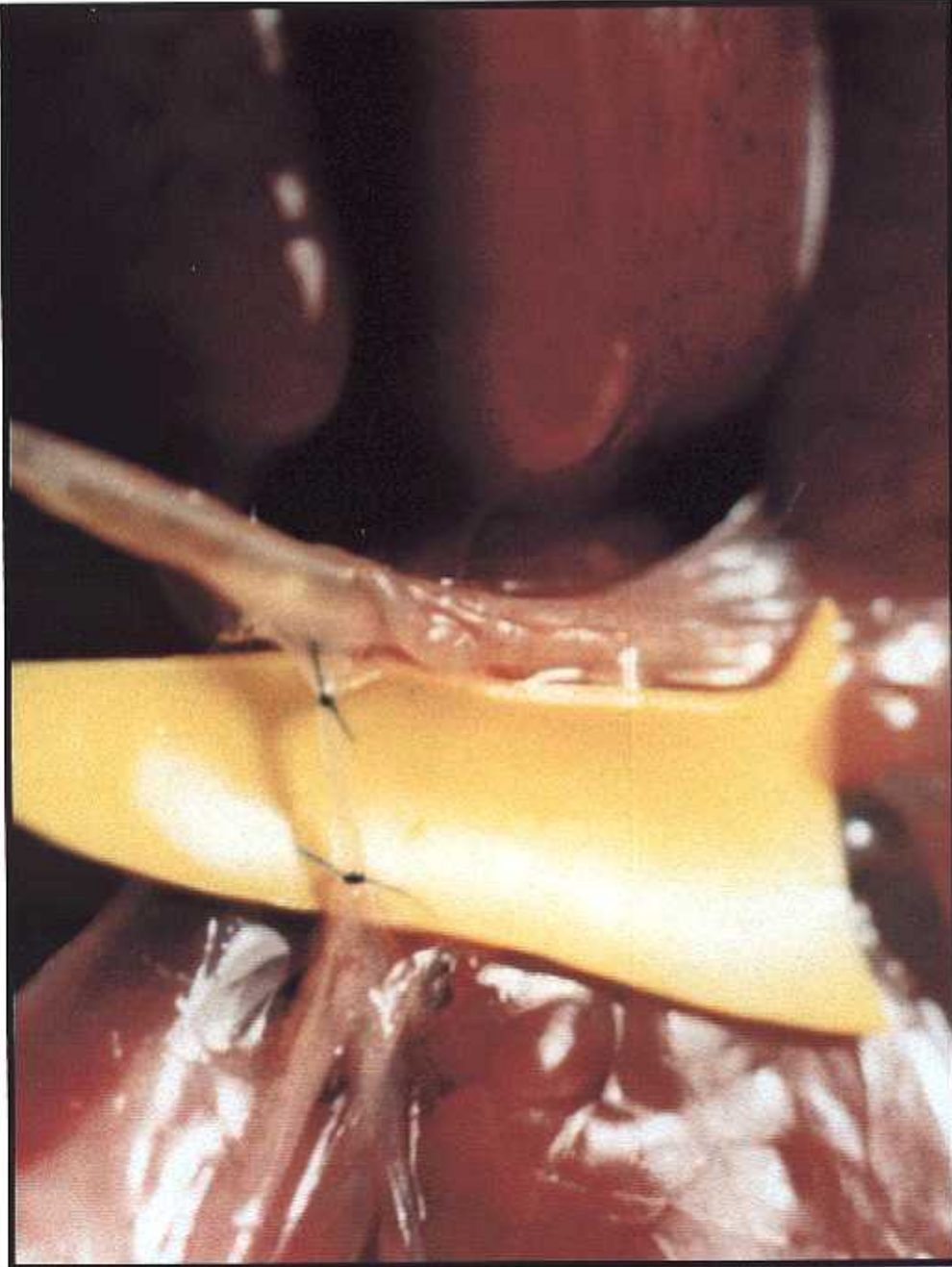
### **2.2.5 LIGADURA DEL COLEDOCO DE LOS LOBULOS SUPERIORES / INFERIORES (SERIES VI, VII, IX y X)**

En el hilio del lóbulo medio se ligan y seccionan las ramas del colédoco, previa disección de todas las estructuras del mismo. En el lóbulo izquierdo se procede de manera similar a la descrita para el lóbulo medio. En el lóbulo derecho, una vez diseccionado su hilio, se liga y se secciona la rama del colédoco. De la misma manera se procede en el hilio correspondiente al lóbulo caudado. Para finalizar se colocan los lóbulos en su posición habitual y una vez introducidas las asas intestinales se cierra la laparotomía mediante la técnica descrita (FIGURA 16). Para la realización de esta técnica, se utiliza también como medio de magnificación un microscopio operatorio Olympus Sz (10 x 4 x 0,5

### **2.2.6 HEPATECTOMIA / LIGADURA DE LAS RAMAS ARTERIALES Y PORTALES DE LOS LOBULOS SUPERIORES (SERIE VIII)**

En el hilio del lóbulo medio se ligan y seccionan las ramas venosas portales y arteriales, previa disección de todas las estructuras del mismo.

En el lóbulo izquierdo se procede de manera similar a la descrita para el lóbulo medio. Para finalizar se disecciona y se secciona entre dos ligaduras la arteria hepática accesoria. Se colocan los lóbulos en su posición habitual y una vez introducidas las asas intestinales se cierra la laparotomía mediante la técnica descrita.



**FIGURA 16:** Detalle técnico de la ligadura de la rama del colédoco correspondiente al lóbulo caudado.

### **2.3 CUIDADOS POSTOPERATORIOS**

Inmediatamente después de la intervención se coloca al animal en una jaula individual (MAKROLAN, policarbonato, TECNIPLAST tipo 2 C), empleando como cama o lecho viruta para animales de laboratorio ULTRASORB PAULAB, cerca de una fuente de calor, con dieta líquida durante las primeras 24 h.

### **2.4 CONTROLES PRE Y POSTOPERATORIOS**

Se pesaron los animales antes de la intervención así como en el momento de ser sacrificados. Se realizó un estudio necrópsico de las ratas, previo sacrificio mediante una sobredosis de éter a los 15, 30, 60, 90 o 120 días del postoperatorio en todas las series (Tabla I).

En cada animal se valoraron aspectos macroscópicos como: aspecto, complicaciones y adherencias en la laparotomía, así como aspecto, consistencia, color, tamaño, adherencias y circulación colateral de cada lóbulo hepático.

Una vez extraído el hígado se pesó, tanto en su conjunto, como los distintos lóbulos por separado y se introdujeron en formol al 10% para su posterior estudio histológico.

### **2.5 TECNICAS HISTOLOGICAS**

Para el análisis histológico de las piezas se procedió a su fijación, inclusión en formol al 10%, corte y tinción. Una vez fijadas las piezas en formol al 10%, mediante un proceso automatizado (Autotechnicon) las piezas se pasan por una solu-



ción de formol al 10% en la que permanecen durante 24 horas, pasando posteriormente a una cubeta con agua destilada en la que se mantienen durante 1 hora.

Seguidamente comienza el proceso de deshidratación, pasando las muestras por cubetas que contienen diferentes concentraciones de alcohol, en sentido creciente. La sustitución del alcohol etílico de las muestras por una sustancia solvente de la parafina se realiza mediante dos baños de una hora de duración cada uno en xilol. A continuación se procede a la inclusión de parafina mediante dos baños de dos horas cada una.

Tras la inclusión en parafina se procedió a obtener por microtomía, secciones de un grosor adecuado (5 micras) para su posterior estudio. Las secciones se colocaron en un portaobjetos procediendo a desparafinarlas. Para ello se colocaron los portaobjetos en xilol durante 10 minutos, posteriormente se fueron sumergiendo en cubetas que contenían distintos alcoholes con concentraciones decrecientes, terminando el proceso mediante inmersión en agua destilada.

Con las piezas así obtenidas, se realizaron las siguientes tinciones:

### **2.5.1 TINCION HEMATOSILINA-EOSINA**

Los portaobjetos se sumergieron en hematoxilina de Carazzi durante 10 minutos, después se lavaron con agua destilada durante otros 10 minutos. Se sumergieron en eosina unos segundos, se lavaron de nuevo con agua destilada y se procedió a la deshidratación y montaje.

#### *HEMATOXILINA DE CARAZZI*

- Agua destilada 400 ml

- Glicerina 100 ml
- Iodato potásico 0,100 ml
- Sulfato aluminico potásico 20 gr.
- Hematoxilina 0,500 gr.

*EOSINA*

- Eosina 1 gr.
- Agua destilada 100 ml.

**2.5.2 TINCION DE MASSON**

Los portaobjetos se lavan con agua destilada y se sumergen en hematoxilina de Harris durante 5 minutos, al cabo de los cuales se lavan de nuevo con agua destilada. Se introducen en rojo de Mallory durante 5 minutos, se lavan con agua destilada, se introducen en ácido fosfomolibdico al 1% en agua, y se visionan rápidamente con Verde luz sin lavado previo. A continuación se lavan con agua destilada y se procede a la deshidratación mediante lavado rápido en alcohol de 96°, durante un breve periodo de tiempo en alcohol absoluto, carboxilol y xileno, procediéndose entonces al montaje.

*VERDE LUZ*

- Verde luz 1 gr.
- Agua destilada 100 ml
- Ácido acético 1 ml

*ROJO MALLORY*

- Fuchina ácida 1 gr.
- Orange 0,4 gr.

- Agua destilada                    300 ml
- Ácido acético                      1 ml

### **2.5.3 TINCION DE PAS**

Los portaobjetos se oxidan durante cinco minutos en ácido periódico, lavándose a continuación con agua. Se someten a coloración con leucofuchina durante 15 minutos y sin lavar se pasan por una solución de bisulfito sódico durante tres minutos. Se tiñen con hematoxilina durante un minuto, procediéndose después al lavado y montaje habitual.

## **2.6 VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS**

Los resultados se han expresado como  $X \pm DE$ . La comparación entre el peso corporal obtenido el día del sacrificio de los animales y el día de la intervención, se realizó mediante un test de la *t* de Student para datos apareados. El estudio a lo largo del tiempo del resto de las variables de cada serie se efectuó mediante el análisis de la varianza de una vía con descomposición del componente lineal. Se buscó la asociación entre el paso del tiempo y los valores de las distintas variables considerando esta asociación significativa cuando la probabilidad era inferior a 0,05. El crecimiento de las variables a lo largo del tiempo se consideró lineal cuando la probabilidad era menor de 0,05. La comparación de las variables de las distintas series en cada grupo de estudio al mayor tiempo postoperatorio se realizó mediante el análisis de la varianza de una vía con comparación de medias “a posteriori” tipo Bonferroni. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la probabilidad era inferior a 0,05.

## **IV.- RESULTADOS**

## 1. RESULTADOS POR SERIES

### 1.1 RATAS CONTROL (SERIE I)

#### 1.1.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO

El estado general de estos animales en el momento del sacrificio fue satisfactorio. Al realizar el estudio necrópsico no se encontraron adherencias dentro de la cavidad abdominal. El hígado presentaba una coloración, tamaño y consistencias normales en todos los animales.

A lo largo de postoperatorio se produjo un incremento progresivo en el valor de la variable incremento del peso corporal a los 15, 30 y 60 días. Se demostró la existencia de asociación entre el paso del tiempo y el incremento del peso corporal ( $p < 0,0004$ ) y la existencia de linealidad en el crecimiento a lo largo del p.o. de la citada variable ( $p < 0,0002$ ) (TABLA III).

El peso hepático a los 60 días del p.o. había disminuido con respecto a los 30 días de p.o. aunque ambos eran mayores y mostraban diferencias E.S. con respecto al peso que tenían los animales a los 15 días de p.o. ( $p < 0,0015$ ).

La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) fue de  $3,37 \pm 0,40$  ;  $3,67 \pm 0,30$  y  $3,18 \pm 0,30$  a los 15, 30 y 60 días del postoperatorio respectivamente, existiendo diferencias estadísticamente significativa (E.S.) entre los distintos valores de la variable a lo largo del p.o. ( $p < 0,032$ ). (TABLA III).

La relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) mostró unos valores similares a los 15 y 30 días del p.o.,  $2,3 \pm 0,28$  y  $2,45 \pm 0,19$  respectivamente y

ambos estadísticamente significativos ( $p < 0,014$ ) respecto a los valores hallados a los 60 días del p.o. que eran notablemente inferiores ( $2,07 \pm 0,24$ ).

La relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) fue aumentando a lo largo del p.o. hasta los 30 días del p.o. ( $1,21 \pm 0,16$ ) para disminuir posteriormente a los 60 días ( $1,11 \pm 0,09$ ). No se encontraron diferencias E.S. entre los valores en los tres momentos del p.o. estudiados (TABLA III).

Los valores obtenidos en la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) en los tres momentos del p.o. mostraron un descenso progresivo lineal ( $p < 0,004$ ) según se prolongaba el estudio. Las diferencias entre los valores de la citada variable a lo largo del p.o. fueron E.S. ( $P < 0,016$ )

La evolución de la relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) fue inversa a la encontrada en los lóbulos superiores, es decir decreció linealmente ( $p < 0,005$ ). Así a los 15 días se encontró un valor de  $31,6 \pm 1,59$ , a los 30 días  $33,2 \pm 2,81$  y a los 60 días  $34,9 \pm 2,13$ , siendo las diferencias entre estos valores E.S. ( $p < 0,0186$ ) (TABLA III).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) a los 15, 30 y 60 días del p.o. fueron muy similares, sin que existieran entre ellos diferencias E.S.

La evolución de la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) a los 15, 30 y 60 días del p.o. fue muy similar, sin que presentaran los valores para dicha relación diferencias E.S. (TABLA III).

**TABLA III**

SERIE I: SERIE CONTROL												
PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
15	8	58±9 □□□ ○○○	9,35±1,62 □□ ○	3,37±0,40 □	2,30±0,28 □ ○	1,06±0,15	68,3±1,60 □ ○○	31,6±1,59 ○○	38,3±2,22	32,6±3,18	24,7±1,81	6,4±2,25 □ ○
30	10	90±30 □□□ ○○○	12,1±1,05 □□ ○	3,67±0,30 □	2,45±0,19 □ ○	1,21±0,16	67,3±2,84 □ ○○	33,2±2,81 □ ○○	34,4±2,66	33,7±3,04	25±3,03	8,01±1,01 □ ○
60	10	108±22 □□□ ○○○	11,8±1,8 □□ ○	3,18±0,30 □	2,07±0,24 □ ○	1,11±0,09	65,1±2,12 □ ○○	34,9±2,13 □ ○○	33,4±1,98	31,6±1,35	26,3±2,10	8,5±1,78 □ ○

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001 diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001 valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) a los 15, 30 y 60 días del p.o. fueron muy similares, sin que existieran entre ellos diferencias E.S.

La evolución de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) experimentó un ascenso lineal ( $p < 0,028$ ) a lo largo del p.o. existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,043$ ) entre sus valores (TABLA III).

### 1.1.2 ESTUDIO HISTOLOGICO

No se encontraron alteraciones en la arquitectura hepática, parénquima, venas centrales, sinusoides o espacios porta en los hígados estudiados correspondientes a los tres grupos de las ratas control.

## 1.2 RATAS CON ANASTOMOSIS PORTO-CAVA TERMINO LATERAL (SERIE II)

HA	HA
HA	HA

### 1.2.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO

En el momento de realizar la necropsia los animales presentaban un mal estado general, disminución de la ingesta con un adelgazamiento evidente, caída del pelo y lentitud de movimientos.

En la laparotomía se encontraron abundantes adherencias del duodeno y páncreas al lóbulo derecho hepático. Una vez liberadas las adherencias, se apreció el buen estado de las anastomosis venosa, sin circulación colateral en el territorio es-

plácnico, ni en el hígado. La arteria hepática presentaba un aumento de tamaño. El colédoco, sin embargo, no presentaba alteraciones. El hígado estaba disminuido de tamaño de una forma homogénea, su coloración era más oscura y su consistencia mucho más blanda. Se apreció un aumento de tamaño en glándulas suprarrenales y una pequeña cantidad de líquido ascítico (1-2 cc) en la mayoría de los animales. Tanto en los riñones como en el intestino no se apreciaron alteraciones significativas.

Durante el p.o. se observó una inversión en el valor de la variable incremento del peso corporal que arrojó valores negativos sin que entre ellos existieran diferencias E.S. Los animales nunca llegaron a recuperar el peso que tenían en el momento de la intervención. (TABLA IV).

El peso hepático encontrado fue muy similar para los distintos tiempos del p.o., teniendo a los 30 días de p.o. el valor mayor, sin que existieran diferencias E.S. entre ellos.

Se observó una disminución progresiva en la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 15, 30 y 60 días de p.o., con unos valores de,  $2,16 \pm 0,30$ ;  $1,88 \pm 0,48$  y  $1,57 \pm 0,31$  respectivamente, valores que no presentaron entre sí diferencias E.S. (TABLA IV).

La relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) mostraba a los 15 y 30 días del p.o. unos valores muy similares, ( $1,25 \pm 0,34$  y  $1,15 \pm 0,29$ , respectivamente); el valor a los 60 días de p.o. fue algo menor que los anteriores ( $0,97 \pm 0,21$ ), no encontrándose entre ellos diferencias E.S.

**TABLA IV**

SERIE II: SERIE APCTL												
PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
15	9	-45±25	5,04±0,76	2,16±0,30	1,25±0,34	0,68±0,20	57,0±8,16 □ ○	31,1±6,06	28,7±2,64 □ ○○	28,8±5,53	24,6±3,83	6,5±2,43
30	7	-47±31	4,81±1,90	1,88±0,48	1,15±0,29	0,66±0,12	61,4±4,19 □ ○	36,3±8,24	28,4±1,52 □ ○○	31,4±4,40	25,9±5,69	10,4±4,41
60	6	-66±43	4,23±0,95	1,57±0,31	0,97±0,21	0,60±0,13	61,6±4,38 □ ○	37,8±4,40	23,5±2,98 □ ○○	25,4±2,39	27,7±1,94	4,5±2,07

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001 diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001 valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

Los valores obtenidos para la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) fueron muy semejantes a los 15, 30 y 60 días del p.o., sin que se existieran entre ellos diferencias E.S. (TABLA IV).

Los valores de la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) a los 15, 30 y 60 días de p.o., mostraron un crecimiento lineal ( $p < 0,047$ ) ( $57,01 \pm 8,16$ ;  $61,4 \pm 4,19$  y  $61,6 \pm 4,38$  respectivamente), existiendo entre ellos diferencias E.S. ( $p < 0,039$ ).

Los valores que tomó la relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) fueron muy similares a los 15, 30 y 60 días de p.o. observándose un ligero aumento a los 60 días de p.o., que no fue E.S. (TABLA IV).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) descendieron linealmente a lo largo del p.o. ( $p < 0,0063$ ) especialmente a los 60 días, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,015$ ) con respecto a los 15 y 30 días de p.o.

La evolución de la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) experimentó un discreto aumento a los 30 días y un discreto descenso a los 60 días de p.o. sin que existieran diferencias E.S. (TABLA IV).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) experimentaron un discreto aumento a lo largo del p.o. sin que existieran entre ellos diferencias E.S.

La evolución de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) experimentó un discreto aumento a los 30 días y un descenso a los 60 días del p.o. sin que existieran diferencias E.S. entre sus valores (TABLA IV).

### **1.2.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

La arquitectura hepática presentaba un aspecto normal. El parénquima a los 15 y 30 días de p.o. aparecía constituido por hepatocitos de aspecto esponjoso y vacuolizado. Los conductos biliares frecuentemente se encontraban aumentados de tamaño. Dispersos por el parénquima hepático se encuentran linfocitos en escasa cantidad. Sin embargo, a los 60 días del p.o. el parénquima hepático presentaba un aspecto normal (FIGURA 17).

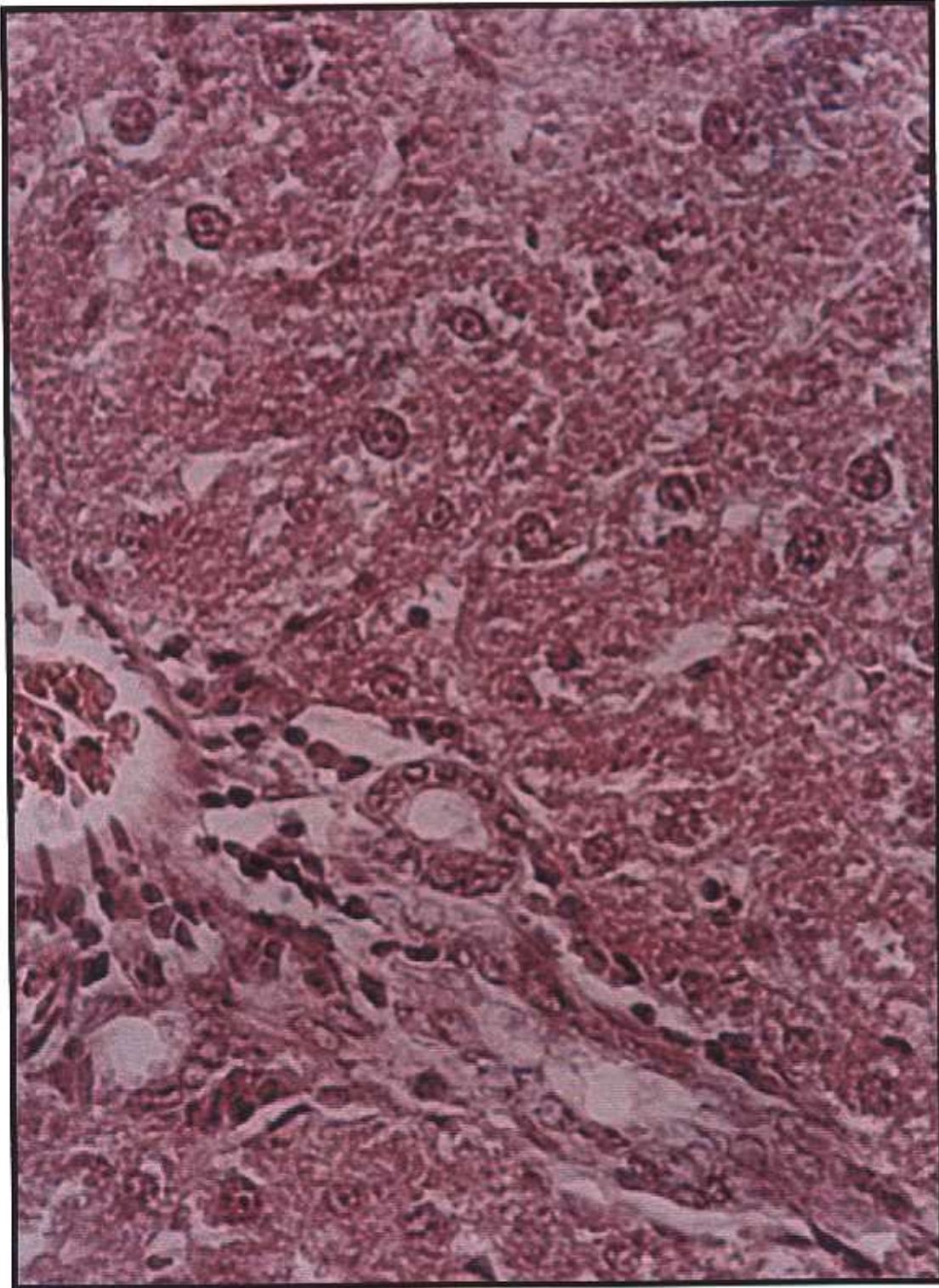
### **1.3 RATAS CON LIGADURA DE LA ARTERIA HEPATICA (SERIE III)**

HP	HP
HP	HP

#### **1.3.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales de esta serie presentaban un buen estado general, sin alteraciones en el comportamiento o en el hábito alimentario. Al realizar la necropsia se vio que el hígado, siempre de tamaño y coloración normales, era similar al observado en las ratas controles, con alguna diferencia mínima entre los lóbulos lateral izquierdo y medio del mismo.

En algún caso, la zona del hilio hepático y región gastroduodenal peripancreática proximal estaba laxamente adherida a la cara interna del lóbulo derecho. En el examen necrósico no se observó la presencia macroscópica de circulación colateral desde ramas del tronco celíaco u otras, ni en el hilio hepático ni en las ligaduras hepáticas, ni en el área precoledocal ni periportal.



**FIGURA 17:** Detalle microscópico del aspecto normal del espacio porta a los 60 días de la realización de una APCTL

La variable incremento del peso corporal fue aumentando a lo largo del p.o. existiendo entre sus valores diferencias E.S. ( $p < 0,0001$ ). El incremento del peso corporal a lo largo del p.o. fue, además, lineal ( $p < 0,0001$ ) (TABLA V).

Se observó un progresivo aumento en el peso hepático hasta los 30 días del p.o., que se mantuvo estable hasta los 60 días existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,007$ ) entre los valores del peso hepático en los diferentes periodos estudiados.

La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) arrojó unos valores muy similares a los 15, 30 y 60 días del p.o., alcanzando esta relación su valor mínimo a los 60 días del p.o. Ninguno de estos valores mostró diferencias E.S. (TABLA V).

En la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) se produjo un incremento a lo largo del p.o. Sin embargo, no existían diferencias E.S. entre ninguno de sus valores.

El valor de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) se fue incrementando a medida que era mayor el número de días p.o. de. No se encontraron diferencias E.S. entre los valores para esta relación a lo largo del p.o. (TABLA V).

La relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) aumentó linealmente ( $p < 0,03$ ) a lo largo del p.o. presentando sus valores diferencias E.S. entre sí ( $p < 0,0314$ ).

La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) mostraba una evolución muy similar a la observada para la relación LS/PH. El valor correspondiente a los 60 días de p.o. era también inferior al correspondiente a los 15 días de p.o., aunque esta diferencia tampoco fue E.S. (TABLA V).

**TABLA V**

**SERIE III: SERIE LIGADURA ARTERIAL**

P.O	n	$\Delta$ PC	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
15	8	30±24 □□□ ○○○	9,2±0,9 □□ ○○	3,27±0,60	2,10±0,26	1,16±0,33	64,3±4,43 □ ○	34,5±4,30	28,4±2,19	28,8±2,77	24,6±4,23	6,8±3,06
30	8	85±17 □□□ ○○○	10,1±1,12 □□ ○○	3,45±0,25	2,24±0,24	1,21±0,15	64,7±3,6 □ ○	34,7±3,94	35,5±9,8	29,3±1,97	25,9±2,61	6,9±3,21
60	8	33±9 □□□ ○○○	10,3±2,74 □□ ○○	2,98±0,81	1,99±0,46	1,61±1,65	67,1±6,0 □ ○	31,6±5,95	33,2±2,43	27,8±4,87	24,9±2,98	6,7±2,74

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001; diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001; valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) aumentaron a lo largo del p.o., sin que existieran diferencias E.S. entre ellos.

La relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) presentó un discreto aumento a lo largo del p.o., si embargo entre los valores de esta variable no existieron diferencias E.S. (TABLA V).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) fueron muy similares a lo largo del p.o., sin que existieran diferencias E.S. entre ellos.

La relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) presentó unos valores muy similares a lo largo del p.o. sin que existieran entre ellos diferencias E.S.

### **1.3.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

A los 15, 30 y 60 días de p.o. la arquitectura hepática presentaba una morfología muy semejante a la del hígado control. En los espacios porta, a los 15 días de p.o., aparecían escasos linfocitos que aumentaron en número a los 30 y 60 días de p.o. No se observaron variaciones en el tamaño de los espacios porta comparado con el tamaño de los mismos con la serie de control. En los tres momentos del p.o. estudiados (15, 30 y 60 días) se apreció un engrosamiento de la pared arterial. La pared venosa apareció solamente engrosada a los 30 y 60 días de p.o. No se observaron alteraciones en los conductillos biliares en ninguna de las fases del p.o.

#### **1.4 RATAS CON LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS SUPERIORES Y RAMAS ARTERIALES DE LOBULOS INFERIORES (SERIE IV).**

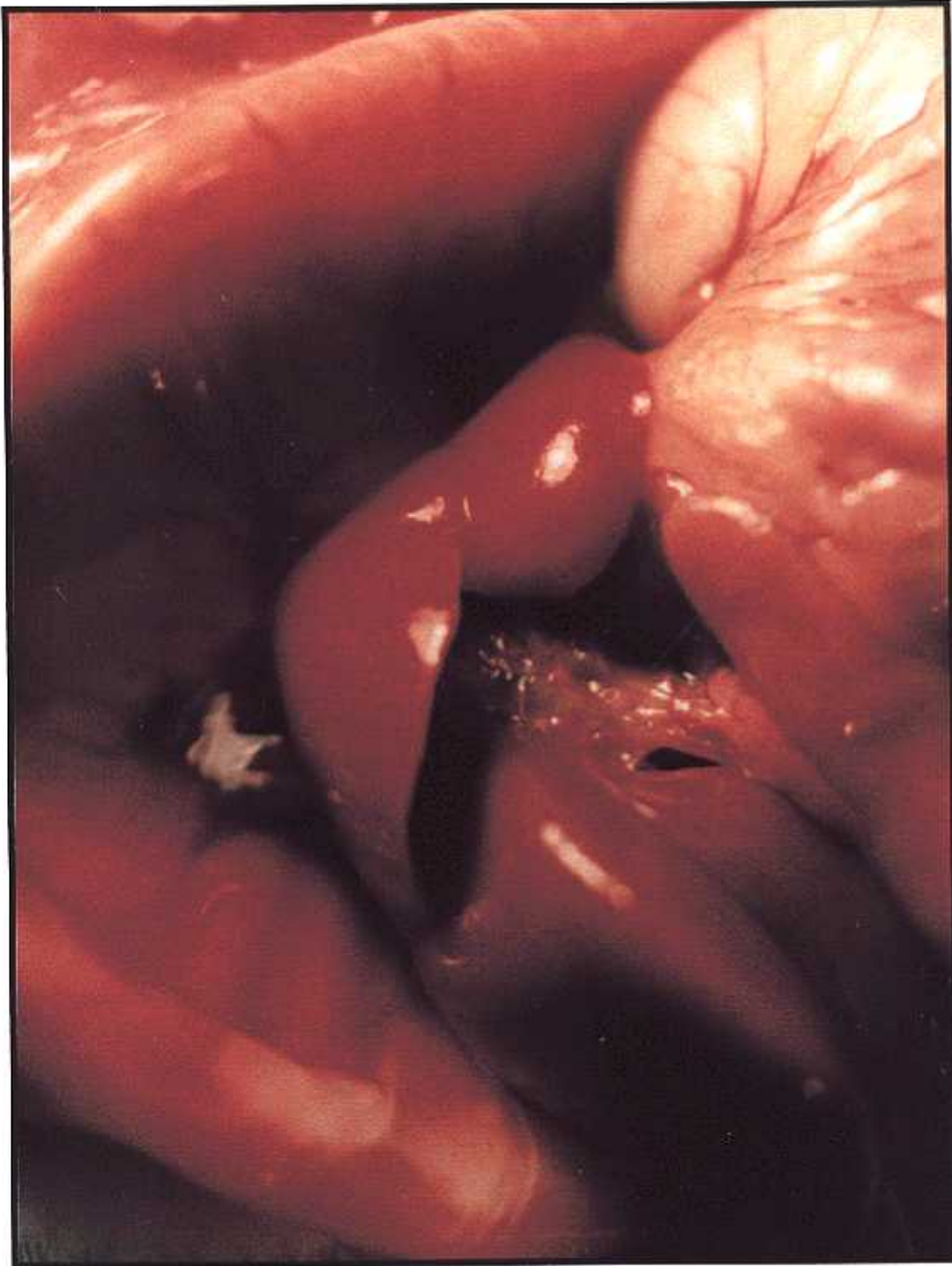
HA	HA
HP	HP

##### **1.4.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

El aspecto de los animales en el momento del estudio era satisfactorio, sin que presentaran alteraciones en su estado general. En la cavidad abdominal existían múltiples adherencias del epiplon, duodeno y resto del intestino al lóbulo derecho hepático. Una vez liberadas estas adherencias, no se observó macroscópicamente ni con microscopio operatorio circulación colateral que revascularizara portalmente los lóbulos superiores, ni arterialmente los lóbulos inferiores. Para ello se realizó una cuidadosa disección de la zona, aislando cada una de las respectivas ramas de la arteria hepática y de la vena porta.

Los lóbulos superiores del hígado, unidos íntimamente entre sí, aparecían muy disminuidos de tamaño, pero mantenían su forma y presentaban adherencias laxas hacia la porción craneal del lóbulo lateral derecho. Su coloración era muy llamativa por el intenso rojo brillante que tenían, sin embargo, al desvascularizar el órgano para su extracción llamaba la atención el hecho de que tomaba un color pardo-amarillento, similar al del hígado colestásico. Su consistencia, además, era algo más blanda de lo normal (FIGURA 18).

Por otro lado, los lóbulos inferiores aparecían muy aumentados de tamaño, con una coloración oscura y una consistencia mayor de lo habitual.



**FIGURA 18:** Aspecto macroscópico del hígado a los 60 días del p.o. en la serie HAHP. Nótese la hipertrofia de los lóbulos inferiores y la atrofia de los superiores.

A lo largo del p.o. se observó un incremento progresivo en el valor de la variable incremento del peso corporal, comprobándose la existencia de diferencias E.S. ( $p < 0,00001$ ) en sus valores en los tres momentos del p.o. estudiados. El crecimiento de la variable fue además lineal ( $p < 0,00001$ ) (TABLA VI).

El peso hepático fue muy similar en los tres momentos del p.o. estudiados, siendo algo mayor a los 30 y 60 días que a los 15 días de p.o., sin que existieran diferencias E.S. entre ellos.

Los valores de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) descendieron linealmente a lo largo del p.o. ( $p < 0,0035$ ), existiendo además entre ellos diferencias E.S. ( $p < 0,0028$ ) (TABLA VI).

Se observó una disminución lineal ( $p < 0,00001$ ) en el valor de la relación lóbulo superior/peso corporal (LS/PC) a medida que era mayor el número de días de p.o., existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,0001$ ) entre los valores a los 15, 30 y 60 días del p.o.

En la relación lóbulo inferior/peso corporal (LI/PC), como en la relación anterior, se observó una disminución lineal ( $p < 0,015$ ) de su valor a medida que se incrementaba el tiempo de p.o. También las diferencias entre los valores a los 15, 30 y 60 días de p.o. fueron E.S. ( $p < 0,0183$ ) entre sí (TABLA VI).

En los valores obtenidos para la relación lóbulo superior/peso hepático (LS/PH) se observó un descenso mayor a los 30 que a los 60 días de p.o., existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,0278$ ) respecto al valor a los 15 días.

**TABLA VI**

**SERIE IV: SERIE HAHP**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
15	8	17±17 □□□ ○○○	7,30±1,3	3,11±0,32 □□ ○○	0,36±0,24 □□□ ○○○	2,67±0,58 □ ○	12,1±9,1 □	84,5±11,7	6,5±6,2	5,8±4,01 □□□	70,4±6,91	17,3±6,7
30	10	37±39 □□□ ○○○	8,48±1,2	2,56±0,23 □□ ○○	0,13±0,08 □□□ ○○○	2,32±0,11 □ ○	5,01±3,09 □	91,5±9,1	4,9±3,09	0,1±0,01 □□□	70,7±6,91	20,6±3,43
60	9	135±21 □□□ ○○○	8,50±1,3	2,51±0,22 □□ ○○	0,19±0,07 □□□ ○○○	2,33±0,19 □ ○	7,55±2,5 □	92,6±2,64	5,01±1,69	2,5±1,70 □□□	74,3±5,32	18,2±4,19

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001 diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001 valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

En la relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) se observó un incremento paulatino de la misma a lo largo del p.o. No existieron diferencias E.S. entre los valores a los 15, 30 y 60 días de p.o. (TABLA VI).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) descendieron a lo largo del p.o., sin que presentaran sus valores diferencias E.S. entre sí.

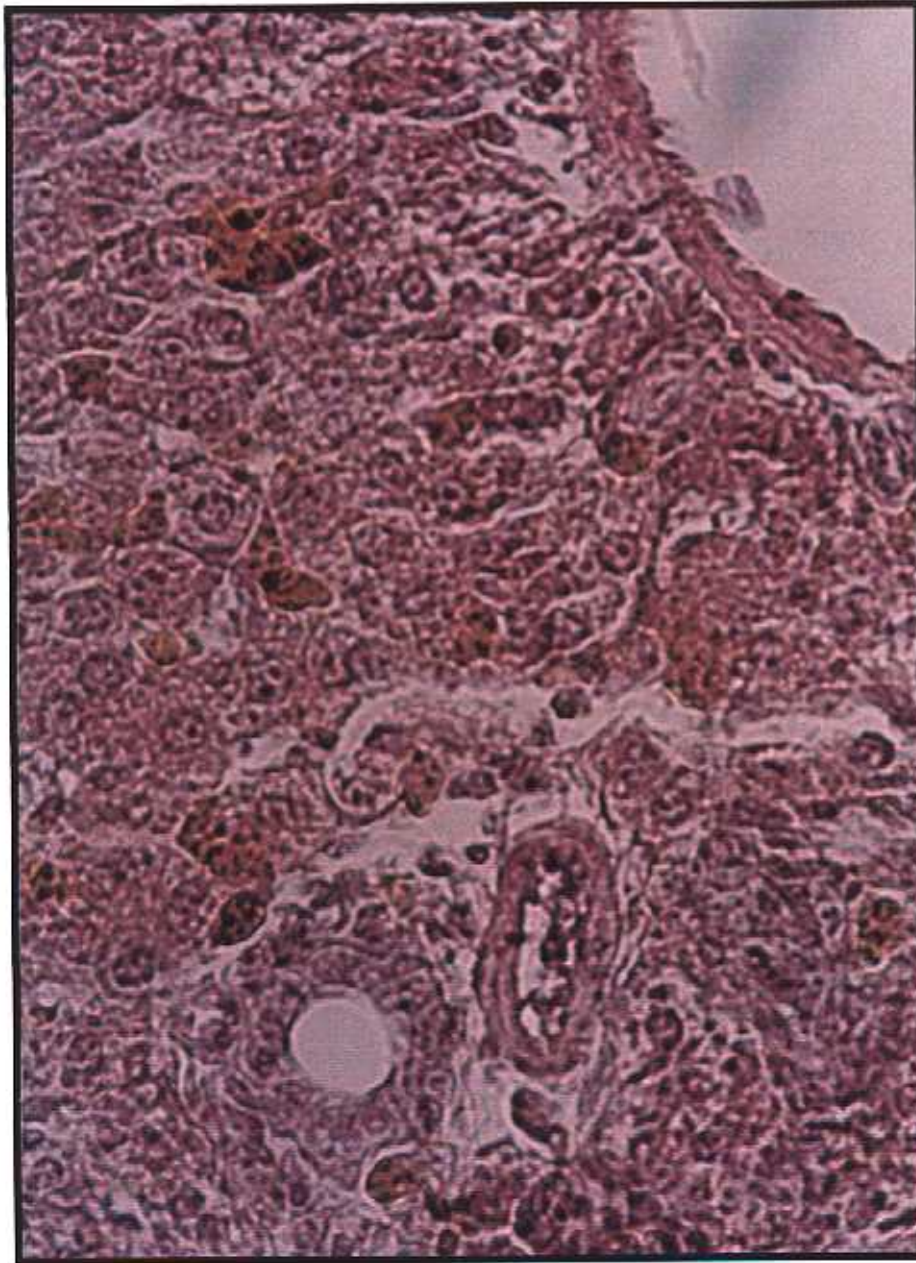
La evolución de la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) fue hacia el descenso a los 30 y 60 días del p.o., existiendo diferencias E.S.( $p < 0,0001$ ) entre sus valores (TABLA VI)

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) aumentaron a lo largo del p.o. sin que aparecieran entre sus valores diferencias E.S.

Los valores de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) aumentaron a lo largo del p.o. sin que aparecieran entre sus valores diferencias E.S. (TABLA VI)

#### **1.4.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

En los lóbulos superiores, los cuales únicamente poseían riego arterial, no se observaron alteraciones en el parénquima ni en la cápsula hepática a lo largo del p.o. A los 15 días de p.o. los hepatocitos presentan un aspecto vacuolizado y esponjoso. A los 30 y 60 días de p.o. existía un acercamiento entre la vena central y espacio porta, en relación con lo observado en los hígados controles.



**FIGURA 19:** Detalle microscópico del parénquima hepático con un acúmulo difuso de pigmentos biliares en el hígado arterial (HA) de una serie ligadura de lóbulos.

Eran abundantes los restos pigmentarios dispersos por todo el parénquima hepático manteniendo los hepatocitos un aspecto esponjoso (FIGURA 19).

En los espacios porta, a lo largo de todo el p.o., se encontró edema y un aumento del tamaño y linfocitos en cantidad moderada. A los 30 y 60 días de p.o. no se visualizaba la vena dentro del espacio porta. La arteria, sin embargo, no mostraba alteraciones. A los 15 y 30 días de p.o. se pudo observar una proliferación de los conductillos biliares, siendo esta proliferación de carácter moderado a los 60 días de p.o. Los lóbulos inferiores, los cuales presentaban únicamente riesgo portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

### **1.5 LIGADURA DE RAMAS ARTERIALES DE LOBULOS SUPERIORES Y DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS INFERIORES (SERIE V)**

HP	HP
HA	HA

#### **1.5.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Durante el p.o. los animales no presentaron alteraciones de su estado general. En el estudio necrópsico se encontraron algunas adherencias entre hígado y epiplon y entre duodeno y páncreas. Tampoco en esta serie de animales se encontraron vasos de circulación colateral. Los lóbulos superiores aparecían muy aumentados de tamaño, con una coloración oscura y adheridos entre sí. Los lóbulos inferiores se encon-

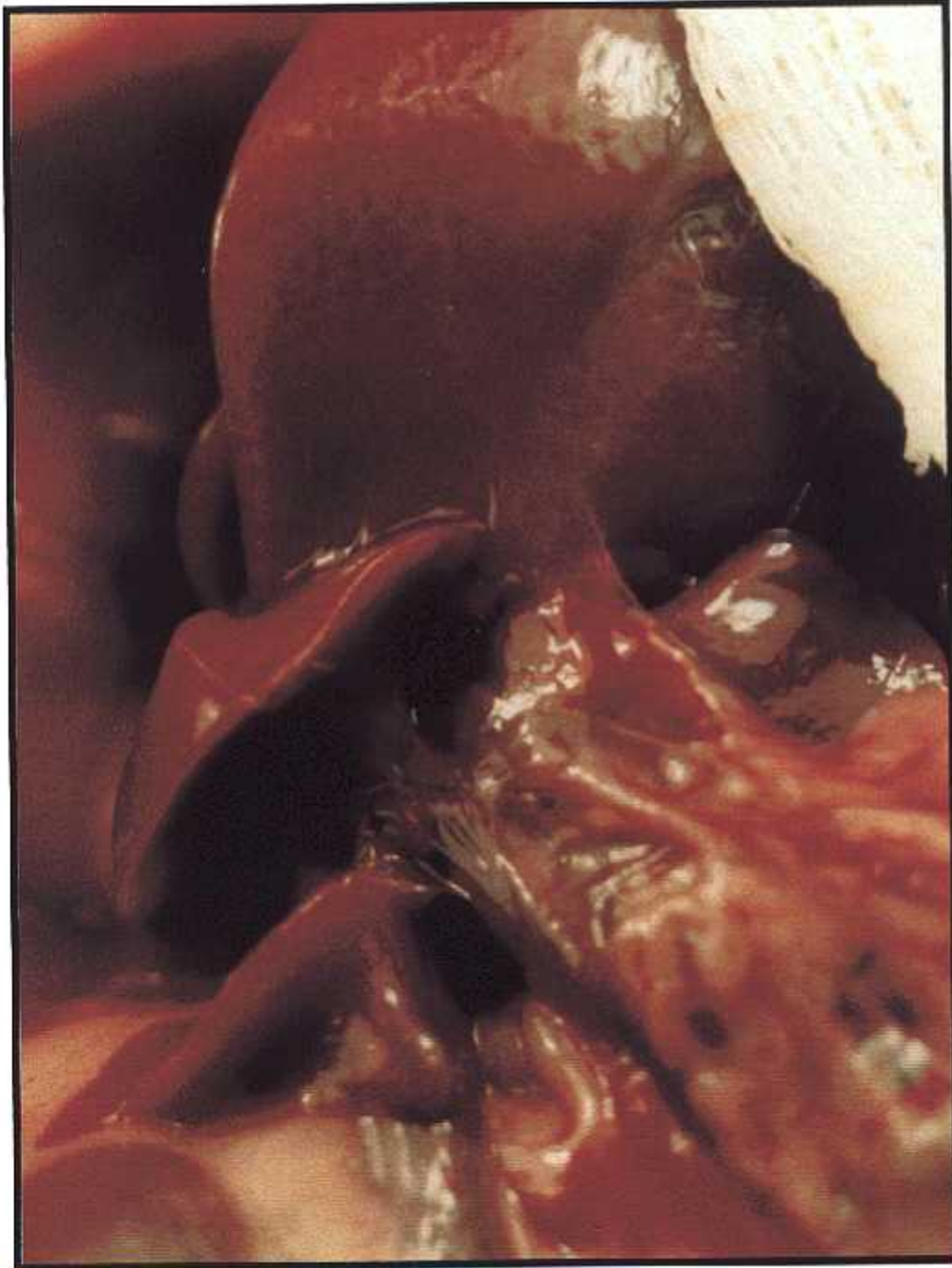
traban muy disminuidos de tamaño, con una coloración oscura que se tornó blanquecino – pajiza al suprimir su circulación (FIGURA 20).

Con la inyección arterial/venosa de colorante se comprobó la existencia de revascularización portal de los lóbulos inferiores y ausencia de revascularización arterial de los lóbulos superiores. En los cuatro animales sacrificados a los 120 días del p.o. aparecían adherencias muy intensas y difíciles de disecar entre los cuatro lóbulos que eran prácticamente indistinguibles. El hígado era de pequeño tamaño, con coloración y consistencia aparentemente normal. No se apreció circulación colateral macroscópica.

A lo largo del p.o. se apreció un crecimiento lineal ( $p < 0,0094$ ) de la variable incremento del peso corporal que fue E.S. ( $p < 0,0234$ ) al comparar sus valores a los 15, 30 y 60 días del p.o. (TABLA VII).

El peso hepático encontrado a los 15 y 30 días del p.o. fue similar ( $8,01 \pm 1,44$  ;  $8,5 \pm 1,26$  respectivamente), aumentando a los 60 días de p.o. ( $11,1 \pm 1,03$ ). Las diferencias en el peso hepático a lo largo del p.o. fueron E.S. ( $p < 0,0002$ ) entre sí, presentando además el peso hepático un crecimiento lineal ( $p < 0,00001$ ).

Los valores de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 15, 30 y 60 días de p.o. fueron muy similares ( $3,37 \pm 0,38$  ;  $3,20 \pm 0,51$  y  $3,07 \pm 0,25$  respectivamente), sin que existieran diferencias E.S. entre ellos (TABLA VII).



**FIGURA 20:** Aspecto macroscópico del hígado a los 60 días del p.o. en la serie IHPHA. Nótese la hipertrofia de los lóbulos superiores y la atrofia de los inferiores.

**FIGURA 20:** Aspecto macroscópico del hígado a los 60 días del p.o. en la serie HPHAP. Nótese la hipertrofia de los lóbulos superiores y la atrofia de los inferiores.

**TABLA VII**

**SERIE V: SERIE HPHA**

PO	n	$\Delta$ PC	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
15	8	34±18 □ ○○	8,01±1,44 □□□ ○○○	3,37±0,38	2,89±0,56	0,33±0,35	89,8±4,4	11,9±12,1	43,5±11,4	43,01±6,4	10,6±12,01	1,29±1,2
30	8	61±29 □ ○○	8,5±1,26 □□□ ○○○	3,20±0,51	2,99±0,51	0,21±0,16	93,1±5,2	6,592±4,91	46,1±7,2	45,9±5,48	3,65±3,06	2,88±3,25
60	8	79±40 □ ○○	11,1±1,83 □□□ ○○○	3,07±0,25	2,73±0,39	0,28±0,09	88,5±6,5	10,1±3,55	41,5±4,94	47,01±5,09	8,2±3,83	1,9±1,09
120	4	33±23	5,8±0,62	2,68±0,14	-	-	-	-	-	-	-	-

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001; diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001 valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

Se observó un incremento en la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a lo largo del p.o. con unos valores a los 15 y 30 días de p.o de  $2,89 \pm 0,56$  y  $2,99 \pm 0,51$  respectivamente y una disminución de la misma a los 60 días ( $2,73 \pm 0,39$ ) sin que existieran diferencias E.S. entre ninguno de los valores.

Los valores de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) disminuyeron a lo largo del p.o., de forma más acusada más acusada a los 30 que a los 60 días del p.o, sin que existieran diferencias E.S. entre dichos valores (TABLA VII).

En los valores obtenidos para la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) se observó un aumento a los 30 días del p.o. y una disminución posterior a los 60 días de p.o., aunque no existieron diferencias E.S. entre ninguno de estos valores.

La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) tuvo una evolución inversa a la encontrada en la relación anterior, de forma que se observó un descenso a los 30 días del p.o. ( $6,59 \pm 4,91$ ), aunque volvió a aumentar a los 60 días de p.o. ( $10,1 \pm 3,55$ ). No existieron diferencias E.S. entre ninguno de los valores (TABLA VII).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) aumentaron discretamente a los 30 días de p.o. para descender posteriormente a los 60 días, sin que existieran entre sus valores diferencias E.S.

Los valores para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) aumentaron discretamente a lo largo del p.o. sin que aparecieran entre sus valores diferencias E.S. (TABLA VII).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) descendieron marcadamente a los 30 días del p.o. para aumentar posteriormente a los 60 días del p.o. sin que existieran entre sus valores diferencias E.S.

Los valores de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) aumentaron ligeramente a los 30 días de p.o. para descender posteriormente a los 60 días, sin que aparecieran entre sus valores diferencias E.S. (TABLA VII)

### 1.5.2 ESTUDIO HISTOLOGICO

En los lóbulos inferiores, los cuales únicamente poseían riego arterial, no se observaron alteraciones en el parénquima hepático a lo largo del p.o. A los 15 días de p.o. los hepatocitos presentan un aspecto vacuolizado y esponjoso. A los 30 y 60 días de p.o. existía un acercamiento entre la vena central y espacio porta, en relación con lo observado en los hígados controles. Aparecían abundantes restos pigmentarios dispersos por todo el parénquima hepático.

En los espacios porta se encontró edema y un aumento del tamaño y linfocitos en cantidad moderada. A los 30, 60 y 120 días de p.o. no se visualizaba la vena dentro del espacio porta. La arteria, sin embargo, no mostraba alteraciones. A los 15 y 30 días de p.o. se pudo observar una proliferación de los conductillos biliares, siendo esta proliferación de carácter moderado a los 60 días de p.o.

Los lóbulos inferiores, los cuales presentaban únicamente riesgo portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

## **1.6 LIGADURA DE LAS RAMAS PORTALES DE LOS LÓBULOS SUPERIORES Y DE LAS RAMAS ARTERIALES Y DEL COLEDOCO DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE VI)**

HA	HA
HP	HP
LC	LC

### **1.6.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales en el momento del sacrificio no presentaban alteraciones en su estado general. Durante la necropsia hay que significar las importantes adherencias que aparecían entre el páncreas y el lóbulo lateral derecho. El epiplon aparecía también adherido a algunas zonas del hígado. El lóbulo lateral izquierdo muy disminuido de tamaño se encontraba plegado y situado bajo el lóbulo lateral derecho.

El colédoco tenía un aspecto normal y no se apreciaba circulación colateral. Los lóbulos superiores aparecían disminuidos de tamaño, adheridos entre sí y con un intenso color rojizo. Los lóbulos inferiores se encontraban muy aumentados de tamaño y presentaban una coloración oscura. Tras la inyección intravascular de colorante se apreció revascularización portal de los lóbulos superiores, sin que se pudiera constatar revascularización arterial de los lóbulos inferiores ni recanalización biliar.

Durante el p.o. se apreció un crecimiento lineal ( $p < 0,00001$ ) del valor de la variable incremento del peso corporal al comparar sus valores a los 30 y 60 días del p.o. cuyas diferencias resultaron E.S. ( $P < 0,00001$ ) (TABLA VIII).

El peso hepático a los 30 y a los 60 días del p.o. fue muy similar, siendo algo mayor a los 60 días, sin que existieran diferencias E.S. entre ambos valores.

Se observó una disminución lineal ( $p < 0,05$ ) en el valor de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a medida que es mayor el número de días de p.o. ( $3,14 \pm 0,5$  y  $2,65 \pm 0,2$  a los 30 y 60 días respectivamente) existiendo una diferencia E.S. ( $p < 0,0055$ ) entre dichos valores (TABLA VIII).

Los valores de la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 30 y 60 días de p.o. fueron muy similares ( $0,27 \pm 0,28$  y  $0,27 \pm 0,15$  respectivamente), sin que existiera una diferencia E.S. entre ellos.

Se observó una disminución lineal ( $p < 0,001$ ) en la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) a medida que se incrementaba el número de días de p.o. ( $2,89 \pm 0,45$  y  $2,38 \pm 0,17$  respectivamente). Estos valores mostraron entre sí diferencias E.S. ( $p < 0,0012$ ) (TABLA VIII).

Existió un aumento en la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) a medida que se incrementaba el número de días de p.o. ( $8,8 \pm 8,5$  y  $10,1 \pm 5,3$  a los 30 y 60 días de p.o. respectivamente) sin que mostraran estos valores diferencias E.S. entre sí.

Se observó una disminución en la relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) a medida que se incrementaba el tiempo de p.o. ( $92,5 \pm 5,23$  y  $89,9 \pm 5,29$  a los 30 y 60 días de p.o. respectivamente) sin que existieran diferencias E.S. entre ambos valores (TABLA VIII).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) fueron muy similares a lo largo del p.o., sin que existieran diferencias E.S. entre sus valores a los 30 y 60 días de p.o.

Los valores de la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) aumentaron ligeramente a los 60 días de p.o., sin que existieran diferencias E.S. con respecto a los 30 días de p.o. (TABLA VIII).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) descendieron linealmente ( $p < 0,01$ ) a los 60 días de p.o., presentando diferencias E.S. ( $P < 0,0116$ ) con respecto a los 30 días de p.o.

Los valores de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) aumentaron a los 60 días de p.o., sin que aparecieran diferencias E.S. con respecto a los valores a los 30 días de p.o. (TABLA VIII)

## **1.6.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

En los lóbulos superiores, los cuales únicamente poseían riego arterial los hepatocitos presentan un aspecto vacuolizado y esponjoso. Existía un acercamiento entre la vena central y el espacio porta, además de la presencia de abundantes restos pigmentarios dispersos por todo el parénquima hepático. En los espacios porta se encontraban aumentados de tamaño, con edema y linfocitos en cantidad moderada. No se visualizaba la vena dentro del espacio porta, sin embargo, la arteria no mostraba alteraciones. Se observaba también una proliferación moderada de los conductillos biliares.

**TABLA VIII**

**SERIE VI: SERIE HAHPLC**

P.O	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
30	8	61±27 □□□ ○○○	10,7±2,88	3,14±0,50 □□ ○○	0,27±0,28	2,89±0,45 □□ ○○	8,8±8,5	92,5±5,23	4,01±3,78	4,5±4,49	78,8±10,92 □ ○	13,8±9,70
60	13	165±22 □□□ ○○○	11,1±1,73	2,65±0,20 □□ ○○	0,27±0,15	2,38±0,17 □□ ○○	10,1±5,3	89,9±5,29	4,4±3,47	4,9±2,72	67,8±7,1 □ ○	22,1±8,4

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001; diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001 valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

**TABLA IX**

**SERIE VII: SERIE HALCHP**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	9	180±31	12,5±1,2	2,99±0,20	0,27±0,23	2,71±0,28	9,18±7,54	84±8,8	0,6±1,7	8,6±7,8	69,9±7,8	20,9±9,9

X ± DE

En los lóbulos inferiores, los cuales tenían únicamente riesgo portal y presentaban, además ausencia de flujo biliar, los espacios porta aparecían aumentados de tamaño con proliferación biliar moderada e infiltrado inflamatorio de células plasmáticas. En las áreas periportales existía una intensa regeneración de células epiteliales biliares con neoformación de conductos biliares.

### **1.7 LIGADURA DE LAS RAMAS PORTALES Y DEL COLEDOCO DE LOS LOBULOS SUPERIORES Y DE LAS RAMAS ARTERIALES DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE VII)**

HA	HA
LC	LC
HP	HP

#### **1.7.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Durante el p.o. los animales presentaron una evolución normal sin que se evidenciaran alteraciones de su estado general. En el estudio necrópsico los lóbulos inferiores aparecían aumentados de tamaño. Por el contrario, los lóbulos superiores estaban atróficos, como finas láminas de tejido, adheridas entre sí, aunque sin llegar a una atrofia completa. Se evidenció en la mayoría de los animales un quiste en la parte superior del colédoco. No se apreció en ninguno de los animales circulación colateral, ni recanalización biliar.

Se apreció un incremento del peso corporal a los 90 días del p.o. en relación con el peso corporal inicial ( $239 \pm 18$  y  $419 \pm 41$  pesos inicial y final respectivamente) existiendo diferencias E.S. ( $P < 0,001$ ) entre ambos valores (TABLA IX).

El peso hepático medio a los 90 días del p.o. fue de  $12,5 \pm 1,2$  correspondiendo el 8,8% del peso hepático total a los lóbulos superiores, el 70,4% al lóbulo lateral derecho y el 20,8% al lóbulo caudado. La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 90 días de p.o. tenía un valor medio de  $2,99 \pm 0,2$ .

El valor medio para la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 90 días de p.o. fue de  $0,27 \pm 0,23$ . El valor medio para la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) a los 90 días del p.o. fue de  $2,71 \pm 0,28$  (TABLA IX).

La relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) arrojó un valor medio a los 90 días de p.o. de  $9,18 \pm 7,54$ . El valor de la relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $84 \pm 8,8$ .

El valor obtenido para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $0,6 \pm 1,7$ . El valor obtenido para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $8,6 \pm 7,8$ . El valor obtenido para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $69,9 \pm 7,8$ . El valor obtenido para la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $20,9 \pm 9,9$  (TABLA IX).

### **1.7.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

En los lóbulos superiores, los cuales únicamente poseían riego arterial y, además, carecían de flujo biliar, los hepatocitos presentan un aspecto vacuolizado y esponjoso. Las áreas de parénquima hepático con aspecto colestásico mostraban trombosis venosa, necrosis hepatocitaria e impregnación biliar. Existía un acerca-

miento entre la vena central y espacio porta, además de la presencia de abundantes restos pigmentarios dispersos por todo el parénquima hepático.

Los lóbulos inferiores, los cuales presentaban únicamente riesgo portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

### **1.8 HEPATECTOMIA / LESION DE LOBULOS SUPERIORES Y LIGADURA ARTERIAL DE LOBULOS INFERIORES (SERIE VIII)**

<b>HL</b>	<b>HL</b>
<b>HP</b>	<b>HP</b>

#### **1.8.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales no presentaron alteraciones en su estado general durante el p.o. En el estudio necrópsico los animales sometidos a tratamiento antibiótico presentaban adherencias del epiplon y del peritoneo a los lóbulos superiores. Los lóbulos superiores aparecían disminuidos de tamaño, con consistencia dura y morfología prácticamente normal, y con una coloración pajizo-blanquecina. No se apreciaron abscesos en la zona perihepática, resto de abdomen, ni tórax. Los lóbulos inferiores aparecían aumentados de tamaño, con coloración oscura y con adherencias laxas al duodeno.

Los animales que no fueron sometidos a tratamiento antibiótico presentaban numerosas adherencias del epiplon a los lóbulos superiores. En algunos animales los lóbulos superiores aparecían necrosados, formando una pasta de consistencia du-

ra y en el epiplon se observaba una cavidad con un absceso purulento en su interior. No se apreciaron otros abscesos en abdomen, ni en tórax. Los lóbulos inferiores se presentaban muy aumentados de tamaño y con una consistencia algo más dura de lo normal. Aparecieron, además, algunas adherencias a duodeno y colon.

A lo largo del p.o. se observó un crecimiento progresivo de la variable incremento del peso corporal sin que existieran diferencias E.S. entre el peso a los 15 días de p.o. con respecto al peso a los 30 días en los animales sometidos a tratamiento antibiótico (TABLA X).

El peso hepático fue aumentando a lo largo del p.o. de forma muy discreta en los animales sometidos a tratamiento antibiótico, de forma que era muy similar a los 15 y 30 días del p.o. sin que existieran diferencias E.S.

La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) fue disminuyendo a lo largo del p.o. sin que existieran diferencias E.S. entre los valores a los 15 y 30 días del p.o. ( $4,63 \pm 0,91$  y  $4,01 \pm 0,6$  respectivamente) (TABLA X).

La relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) fue disminuyendo linealmente ( $p < 0,002$ ) a lo largo del p.o. existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,0027$ ) entre los valores de la relación a los 15 y 30 días del p.o.

Los valores de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) fueron disminuyendo linealmente ( $p < 0,0015$ ) a lo largo del p.o. existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,0015$ ) entre los 15 y 30 días de p.o. (TABLA X).

**TABLA X**

**SERIE VIII: SERIE HLHP**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
15	8	21±9	12±0,59	5,59±0,61	2,05±0,71	3,55±0,25	35,5±9,4	64,4±9,37	-	-	48,01±9,40	16,4±3,33
15 AB	6	24±15	9,3±1,65	4,63±0,91	2,78±1,3	1,85±0,68	57,9±18,5	42±18,5	21,1±23,6	36,8±9,2	26,5±17,8	15,6±3,5
					□□ ○○	□□ ○○	□□□ ○○○	□□□ ○○○			□□ ○○	
30 AB	8	42±31	9,5±1,75	4,01±0,60	0,99±0,37	3,01±0,39	24,3±6,6	75,6±6,56	-	-	55,3±6,62	15,7±9,23
					□□ ○○	□□ ○○	□□□ ○○○	□□□ ○○○			□□ ○○	

X ± DE

□ p < 0,05; □□ p < 0,01; □□□ p < 0,001; diferencias E.S. entre los valores de cada variable a lo largo del p.o. (15, 30 y 60 días)

○ p < 0,05; ○○ p < 0,01 ○○○ p < 0,001 valores E.S. respecto a la linealidad del crecimiento de la variable a lo largo del p.o.

Los valores de la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) fueron aumentando linealmente ( $p < 0,0001$ ) a lo largo del estudio, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,0004$ ) entre sus valores a los 15 y 30 días del p.o.

Al contrario que en el apartado anterior los valores de la relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) disminuyeron linealmente ( $p < 0,0004$ ) a lo largo del p.o., presentando sus valores a los 30 y 60 días del p.o. diferencias E.S. ( $P < 0,0004$ ) (TABLA X).

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) y lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) no fueron utilizables ya que fue imposible identificar y pesar los LS de forma individualizada.

Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) aumentaron linealmente ( $p < 0,001$ ) hasta los 30 días de p.o., presentando diferencias E.S. ( $p < 0,0011$ ) con respecto a los 15 días de p.o.

Los valores de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) aumentaron a los 30 días de p.o., sin que aparecieran diferencias E.S. con respecto a los valores a los 15 días de p.o. (TABLA X).

## **1.8.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

Los lóbulos superiores aparecían atróficos con presencia de focos de necrosis y una arquitectura hepática totalmente alterada. Los lóbulos inferiores, los cuales tenían únicamente riego portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Existía un engrosamiento mínimo de la pared arterial y un

escaso número de linfocitos en los espacios porta. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso

### **1.9 HEPATECTOMIA VS LESION Y LIGADURA DE COLEDOCO DE LOBULOS SUPERIORES Y LIGADURA ARTERIAL DE LOBULOS INFERIORES (SERIE IX)**

HL	HL
LC	LC
HP	HP

#### **1.9.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales no presentaron alteraciones en su estado general ni en su comportamiento a lo largo de los 90 días del postoperatorio. En el estudio necrópsico se apreciaban numerosas adherencias del epiploon al vestigio de los lóbulos superiores, con la presencia de un pequeño absceso residual en dicha zona. Los restos de los lóbulos superiores eran indistinguibles. Los lóbulos inferiores presentaban un aspecto normal, muy aumentados de tamaño y con una coloración más oscura.

Durante el postoperatorio se evidenció un aumento muy importante del peso corporal respecto al peso inicial ( $404 \pm 22$  y  $214 \pm 9$  respectivamente) existiendo entre ambos valores diferencias E.S. ( $p < 0,0001$ ) (TABLA XI).

El valor del peso hepático a los 90 días de p.o. fue de  $13,2 \pm 0,9$  correspondiendo el 8,3% del peso hepático total a los lóbulos superiores, el 67,4% a l lóbulo lateral derecho y el 24,2 % al lóbulo caudado. La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) arrojó un valor a los 90 días de p.o. de  $3,25 \pm 0,09$  (TABLA XI).

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 90 días de p.o. fue de  $0,26 \pm 0,13$ . La relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) arrojó un valor medio a los 90 días de p.o. de  $2,99 \pm 0,12$  (TABLA XI).

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $8,1 \pm 3,79$ . La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) a los 90 días de p.o. arrojó un valor medio de  $91,8 \pm 3,8$ .

Los valores obtenidos para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) a y lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) no fueron utilizables. Los valores obtenidos para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) a los 90 días de p.o. arrojó un valor medio de  $67,7 \pm 4,68$ . La evolución de la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) a los 90 días de p.o. arrojó un valor medio de  $24,1 \pm 3,21$  (TABLA XI).

## 1.9.2 ESTUDIO HISTOLOGICO

Los lóbulos superiores aparecían atróficos, con presencia de focos de necrosis y una arquitectura hepática completamente alterada. Los lóbulos inferiores, los cuales presentaban únicamente riego portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Existía un engrosamiento mínimo de la pared arterial y un escaso número de linfocitos en los espacios porta. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso.

**TABLA XI**

**SERIE IX: SERIE HLCHP**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	8	191±23	13,2±0,9	3,25±0,09	0,26±0,13	2,99±0,12	8,1±3,79	91,8±3,80	-	-	67,7±4,68	24,1±3,21

X ± DE

**TABLA XII**

**SERIE X: SERIE HLCHN**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	8	213±32	13,3±1,94	3,01±0,22	0,29±0,10	2,71±0,23	9,9±2,9	90,1±2,96	-	-	70,9±6,01	19,2±4,7

X ± DE

**TABLA XIII**

**SERIE XI: SERIE HAHHPHA**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	10	155±39	10,9±1,29	2,83±0,21	0,33±0,18	2,51±0,27	10,9±6,5	88,7±7,07	3,3±4,60	7,5±4,19	87,3±7,62	1,5±1,46

## **1.10 HEPATECTOMIA / LESION Y LIGADURA DE COLEDOCO DE LOS LOBULOS SUPERIORES CON LOBULOS INFERIORES NORMALES (SERIE X).**

HL	HL
LC	LC
HN	HN

### **1.10.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales no presentaron alteraciones en su estado general a lo largo del postoperatorio. En el estudio necrósico se apreciaron adherencias del epiplon a una masa dura y fibrótica que correspondía a los lóbulos superiores que eran indistinguibles, sobre la que existía una zona de absceso residual. Los lóbulos inferiores aparecían aumentados de tamaño con un aspecto y coloración normal.

Se evidenció un aumento muy importante del peso corporal a los 90 días del p.o. con respecto al peso inicial ( $442 \pm 46$  y  $229 \pm 23$  respectivamente) existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,002$ )

El peso hepático a los 90 días del p.o. fue de  $13,3 \pm 1,94$  correspondiendo el 9,7% del peso hepático total a los lóbulos superiores, el 70,6% al lóbulo lateral derecho y el 19,5% al lóbulo caudado. La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 90 días del p.o. arrojó un valor medio de  $3,01 \pm 0,22$  (TABLA XII).

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 90 días de p.o. fue de  $0,29 \pm 0,1$ . El valor medio de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $2,71 \pm 0,22$ .

La relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) tenía un valor medio a los 90 días de p.o. de  $9,9 \pm 2,9$ . El valor medio de la relación lóbulos inferiores

res/peso hepático (LI/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $90,1 \pm 2,96$  (TABLA XII).

El valor obtenido para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) y lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) no fueron utilizables. El valor medio para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $70,9 \pm 6,01$ . El valor obtenido para la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) a los 90 días de p.o. fue de  $19,2 \pm 4,7$  (TABLA XII).

### 1.10.2 ESTUDIO HISTOLOGICO

Los lóbulos superiores aparecían atróficos, con presencia de focos de necrosis y una arquitectura hepática completamente alterada. No se encontraron alteraciones en los lóbulos inferiores en la arquitectura hepática, parénquima, venas centrales, sinusoides o espacios porta, que eran semejantes a los del grupo control.

### 1.11 **LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS SUPERIORES Y DE LOBULO CAUDADO Y LIGADURA DE RAMA ARTERIAL DE LOBULO LATERAL DERECHO (SERIE XI).**

HA	HA
HP	HA

#### 1.11.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO

Los animales no mostraron alteraciones en su estado general ni en su comportamiento a lo largo del postoperatorio. En el estudio necrópsico de los animales se apreciaron adherencias laxas de duodeno y páncreas al lóbulo lateral derecho. El hígado aparecía rotado por el crecimiento excesivo del lóbulo lateral derecho que estaba muy aumentado de tamaño y presentaba una coloración oscura y una consisten-

cia mayor de lo normal. El resto de los lóbulos aparecían disminuidos de tamaño y presentaban una coloración rojo brillante. Tras la inyección intravascular de colorante no se apreció revascularización arterial del lóbulo derecho, pero sí revascularización portal de los lóbulos medio, lateral izquierdo y caudado.

Se observó un aumento importante del peso corporal a los 60 días del p.o. respecto al peso inicial que era E.S. ( $p < 0,0001$ ) (TABLA XIII).

El peso hepático total a los 60 días del p.o. fue de  $10,9 \pm 1,29$  correspondiendo al LM el 4,3% del peso hepático total, al LLI el 7,1%, al LLD el 87,1% y al LC el 1,6%. La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) arrojó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $2,83 \pm 0,21$  (TABLA XIII).

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $0,33 \pm 0,18$ . El valor medio de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $2,51 \pm 0,27$ .

La relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) arrojó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $10,9 \pm 6,5$ . La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) a los 60 días de p.o. presentó un valor medio de  $88,7 \pm 7,07$  (TABLA XIII).

El valor obtenido para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) presentó un valor de  $3,3 \pm 4,6$ . El valor obtenido para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) presentó un valor de  $7,5 \pm 4,19$ . El valor obtenido para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) presentó un valor

de  $87,3 \pm 7,62$ . El valor obtenido para la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) presento un valor de  $1,5 \pm 1,46$  (TABLA XIII).

### **1.11.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

Los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial no presentaron alteraciones en el parénquima ni en la cápsula hepática a lo largo del p.o. Los hepatocitos presentaban un aspecto vacuolizado y esponjoso y existía un acercamiento entre la vena central y espacio porta. En los espacios porta se encontró edema y un aumento del tamaño y linfocitos en cantidad moderada. No se visualizaba la vena dentro del espacio porta, la arteria, sin embargo, no mostraba alteraciones. Se observó también una proliferación moderada de los conductillos biliares.

Los lóbulos con vascularización únicamente portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

### **1.12 LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS SUPERIORES Y DEL LOBULO LATERAL DERECHO Y LIGADURA ARTERIAL DEL LOBULO CAUDADO (SERIE XII)**

HA	HA
HA	HP

#### **1.12.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

A lo largo del postoperatorio los animales no presentaron alteraciones en su estado general ni en su comportamiento. En el estudio necrópsico de los animales se apreciaron adherencias laxas en el epiplon o del duodeno al páncreas. También se

apreció una rotación del hígado sobre el eje vertical. El lóbulo caudado aparecía muy aumentado de tamaño, en situación anterior de forma que asemejaba al lóbulo medio. Su consistencia era firme y su coloración oscura. El resto de los lóbulos se encontraba muy disminuido de tamaño, con una coloración rojiza. No se apreciaba circulación colateral macroscópica, excepto en dos animales en las que se observaron colaterales de vena porta a la esplénica y suprarrenal. Mediante la inyección intravascular de colorante se comprobó ausencia de revascularización arterial al lóbulo caudado y presencia de revascularización portal al resto de lóbulos.

A los 60 días del p.o. se observó un aumento considerable del peso corporal final respecto al peso inicial ( $424 \pm 36$  y  $273 \pm 18$  respectivamente) existiendo diferencias E.S. ( $P < 0,0001$ ) (TABLA XIV).

El peso hepático total tenía un valor medio a los 60 días de p.o. de  $13 \pm 0,79$  correspondiendo el 10% del peso hepático total al LM, el 7,6% al LLI, el 23% al LLD y el 59,2% al lóbulo caudado. La relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $3,07 \pm 1,07$ .

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $0,54 \pm 0,29$  El valor medio de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $2,54 \pm 0,52$  (TABLA XIV).

La relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $18,1 \pm 10,5$ . La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $82,4 \pm 10,1$ .

X ± DE

**TABLA XIV**

**SERIE XII: SERIE HAHAAHP**

PO	n	ΔPC	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	6	152±22	13±0,79	3,07±0,17	0,54±0,29	2,54±0,42	18,1±10,5	82,4±10,1	10,5±6,7	7,63±4,9	22,6±22,6	59,9±26,9

X ± DE

**TABLA XV**

**SERIE XIII: SERIE HAHPHAHA**

PO	n	ΔPC	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	8	17±17	8,85±1,21	2,95±0,41	2,58±0,38	0,36±0,14	87,3±6,1	11,9±3,98	11,6±3,78	75,8±6,77	8,14±2,01	3,83±2,76

X ± DE

El valor obtenido para la relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $10,05 \pm 6,7$ . El valor obtenido para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $7,63 \pm 4,9$ . El valor obtenido para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $22,6 \pm 2,6$ . El valor obtenido para la relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $59,9 \pm 26,9$  (TABLA XIV).

#### **1.12.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

Los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial no presentaron alteraciones en el parénquima ni en la cápsula hepática. Los hepatocitos presentaban un aspecto vacuolizado y esponjoso y existía un acercamiento entre la vena central y espacio porta. En los espacios porta se encontró edema y un aumento del tamaño y linfocitos en cantidad moderada. No se visualizaba la vena dentro del espacio porta, la arteria, sin embargo, no mostraba alteraciones. Se observó también una proliferación moderada de los conductillos biliares.

Los lóbulos con vascularización únicamente portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso.

### **1.13 LIGADURA DE RAMA PORTAL DE LOBULO MEDIO Y ARTERIAL DE LOBULO LATERAL IZQUIERDO Y LIGADURA DE RAMAS PORTALES DE LOBULOS INFERIORES (SERIE XIII)**

HA	HP
HA	HA

#### **1.13.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales no presentaron alteraciones en su estado general ni en su comportamiento a lo largo del postoperatorio. En el estudio necrópsico de los animales se observaron adherencias del epiplon al hígado. Llamaba la atención la presencia de un lóbulo medio y de los lóbulos inferiores muy disminuidos de tamaño con una coloración rojiza brillante que se tornaba blanquecina al suprimir su vascularización. No se apreciaba circulación colateral arterial al lóbulo lateral izquierdo que se encontraba muy aumentado de tamaño, presentando, además, adherencias a los lóbulos caudado y medio. Mediante la inyección intravascular de colorante, sí se evidenció circulación colateral portal a los tres lóbulos arteriales.

Durante el postoperatorio se evidenció un aumento discreto del peso corporal a los a los 60 días del p.o. con respecto al peso inicial sin que existieran diferencias E.S. entre ambos valores (TABLA XV).

El peso hepático medio a los 60 días de p.o. fue de  $8,85 \pm 1,21$  correspondiendo al LM el 11,25 del peso hepático total, al LLI el 75,3%, al LLD el 7,9% y al LC el 5,6%. El valor medio de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $2,95 \pm 0,41$ .

La relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) presentó un valor medio

a los 60 días de p.o. de  $2,58 \pm 0,38$ . El valor de la relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) a los 60 días de p.o. arrojó un valor medio de  $0,36 \pm 0,14$  (TABLA XV).

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) a los 60 días fue de p.o. de  $87,3 \pm 6,1$ . La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $11,9 \pm 3,98$ .

La relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $11,6 \pm 3,78$ . La relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $75,8 \pm 6,77$ . La relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $8,14 \pm 2,01$ . La relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $3,83 \pm 2,76$  (TABLA XV).

### 1.13.2 ESTUDIO HISTOLOGICO

Los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial no presentaron alteraciones en el parénquima ni en la cápsula hepática a lo largo del p.o. Los hepatocitos presentaban un aspecto vacuolizado y esponjoso y existía un acercamiento entre la vena central y espacio porta. Los espacios porta estaban aumentados de tamaño, con edema y linfocitos en cantidad moderada. No se visualizaba la vena dentro del espacio porta, la arteria, sin embargo, no mostraba alteraciones. Se observó también una proliferación moderada de los conductillos biliares. Los lóbulos con vascularización únicamente portal, mostraban un parénquima y cápsula nor-

males, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

#### **1.14 LIGADURA DE LA RAMA ARTERIAL DEL LOBULO MEDIO Y DE LAS RAMAS PORTALES DEL LOBULO LATERAL IZQUIERDO Y DE LOS LOBULOS INFERIORES (SERIE XIV)**

HP	HA
HA	HA

##### **1.14.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

Los animales no presentaron alteraciones en su estado general ni en su comportamiento a lo largo del postoperatorio. En el estudio necrópsico se apreciaron adherencias del epiploon al lóbulo medio que se presentaba muy aumentado de tamaño y con los lóbulos derecho e izquierdo pegados a su superficie. Tenía una consistencia firme y una coloración más oscura de lo normal. El resto de los lóbulos tenía un tamaño muy inferior al normal y presentaban una coloración rojiza. Mediante la inyección intravascular de colorante no se apreció circulación colateral arterial hacia el lóbulo medio. Se comprobó, por el contrario, la existencia de circulación colateral portal sobre todo a lóbulo derecho y caudado, aunque también a lóbulo izquierdo.

Durante el p.o. se evidenció un aumento discreto del peso corporal a los a los 60 días del p.o. con respecto al peso inicial, sin que existieran diferencias E.S. (TABLA XVI).

El peso hepático total presentó un valor medio a los 60 días del p.o. de  $8,14 \pm$

1,45 correspondiendo el 76,15 del peso hepático total al LM, el 9,8% al LLI, el 12,2% al LLD y el 2,4% al LC. El valor medio de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $2,76 \pm 0,26$ .

La relación lóbulo superior/peso corporal (LS/PC) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $2,38 \pm 0,14$ . El valor medio de la relación lóbulo inferior/peso corporal (LI/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $0,38 \pm 0,17$  (TABLA XVI).

El valor medio de la relación lóbulo superior/peso hepático (LS/PH) a los 60 días de p.o. fue de  $86,5 \pm 5,3$ . La relación lóbulo inferior/peso hepático (LI/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $13,6 \pm 5,07$ .

La relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $76,6 \pm 7,62$ . La relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $10 \pm 3,04$ . La relación lóbulo lateral derecho/peso hepático (LLD/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $11,7 \pm 4,74$ . La relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $1,88 \pm 1,22$  (TABLA XVI).

#### **1.14.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

Los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial no presentaron alteraciones en el parénquima ni en la cápsula hepática a lo largo del p.o. Los hepatocitos presentaban un aspecto vacuolizado y esponjoso y existía un acercamiento entre la vena central y espacio porta. Los espacios porta estaban aumentados de tamaño, con edema y linfocitos en cantidad moderada. No se visualizaba la vena

dentro del espacio porta, la arteria, sin embargo, no mostraba alteraciones. Se observó también una proliferación moderada de los conductillos biliares.

Los lóbulos con vascularización únicamente portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejante a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

### **1.15 LIGADURA CRUZADA DE LOBULOS: RAMAS ARTERIALES DE LOBULO MEDIO Y LOBULO CAUDADO Y RAMAS PORTALES DE LOBULO LATERAL IZQUIERDO Y LOBULO LATERAL DERECHO (SERIE XV)**

HP	HA
HA	HP

#### **1.15.1 EVOLUCION POSTOPERATORIA Y ESTUDIO NECROPSICO**

A lo largo del postoperatorio los animales no presentaron alteraciones en su comportamiento ni en su estado general. En el estudio necrópsico se apreció un crecimiento importante del lóbulo medio y moderado del lóbulo caudado, que presentaban una coloración oscura. Se observaban adherencias de los lóbulos superiores a diafragma y a epiplon. El lóbulo caudado aparecía libre o bien adherido a la cara inferior del lóbulo lateral izquierdo. El lóbulo lateral derecho se encontraba adherido al páncreas y a la vena porta y el lóbulo lateral izquierdo aparecía pegado a la cara inferior del lóbulo medio dando al órgano un aspecto de hígado humano. Ambos se encontraban muy disminuidos de tamaño y tenían una coloración rojiza brillante.

**TABLA XVI**

**SERIE XIV: SERIE HPHAHAAHA**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	8	16±10	8,14±1,45	2,76±0,26	2,38±0,14	0,38±0,17	86,5±5,3	13,6±5,07	76,6±7,62	10±3,04	11,7±4,74	1,88±1,22

X ± DE

**TABLA XVII**

**SERIE XV: SERIE HPHAHAAHP**

PO	n	$\Delta PC$	PH	PH/PC	LS/PC	LI/PC	LS/PH	LI/PH	LM/PH	LLI/PH	LLD/PH	LC/PH
90	8	33±14	7,9±0,87	3,10±0,29	2,25±0,17	0,85±0,14	72,7±2,4	27,2±2,37	61,7±5,62	11±3,94	10,3±3,17	17,01±2,72

Mediante la inyección intravascular de colorante se comprobó la existencia de circulación colateral portal al lóbulo lateral izquierdo y lóbulo lateral derecho, por el contrario no se pudo confirmar la existencia de circulación colateral arterial al lóbulo medio y al lóbulo caudado.

Se evidenció un aumento moderado del peso corporal a los a los 60 días del p.o. con respecto al peso inicial ( $256 \pm 25$  y  $223 \pm 23$  respectivamente) existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,01$ ) (TABLA XVII).

El peso hepático total presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $7,9 \pm 0,87$  correspondiendo el 62% al peso hepático total al LM, el 11,3% al LLI, el 10,1% al LLD y el 16,4% al LC. El valor medio de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $3,10 \pm 0,29$ .

El valor medio de la relación lóbulos superiores/peso corporal (LS/PC) a los 60 días de p.o. fue de  $2,25 \pm 0,17$ . La relación lóbulos inferiores/peso corporal (LI/PC) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $0,85 \pm 0,14$  (TABLA XVII).

La relación lóbulos superiores/peso hepático (LS/PH) presentó un valor medio a los 60 días de p.o. de  $72,7 \pm 2,4$ . La relación lóbulos inferiores/peso hepático (LI/PH) presentó un valor medio a los 60 días del p.o. de  $27,2 \pm 2,37$ .

La relación lóbulo medio/peso hepático (LM/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $61,7 \pm 5,62$ . La relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático (LLI/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $11 \pm 3,94$ . La relación lóbulo la-

teral derecho/peso hepático (LLD/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $10,3 \pm 3,17$ . La relación lóbulo caudado/peso hepático (LC/PH) presentó un valor a los 60 días de p.o. de  $17,01 \pm 2,72$  (TABLA XVII).

### **1.15.2 ESTUDIO HISTOLOGICO**

Los lóbulos que únicamente poseían riego arterial, no mostraban alteraciones en el parénquima ni en la cápsula. A los 60 días de p.o. los hepatocitos presentaban un aspecto vacuolizado y esponjoso. Existía también un acercamiento entre la vena central y espacio porta, en relación con lo observado en los hígados controles y restos pigmentarios dispersos por todo el parénquima hepático. En los espacios porta, se encontró edema, un aumento del tamaño y linfocitos en cantidad moderada. A los 60 días de p.o. no se visualizaba la vena dentro del espacio porta pero la arteria no mostraba alteraciones. Aparecía también una proliferación de los conductillos biliares de carácter moderado.

Los lóbulos con riego únicamente portal, mostraban un parénquima y cápsula normales, siendo la morfología de los espacios porta y del parénquima hepático semejantes a los del hígado control. Los hepatocitos presentaban un aspecto ligeramente esponjoso a los 60 días de p.o.

## 2. RESULTADOS POR GRUPOS

### 2.1 GRUPO GENERAL (CONTROL, APCTL, LART, HAHP, HPHA)

Se produjo en las series control, ligadura arterial, HAHP y HPHA un crecimiento de la variable incremento del peso corporal, siendo este aumento mayor en la serie HAHP existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las series APCTL, HPHA y ligadura arterial. Las ratas de la serie II (APCTL) no recuperaron su peso inicial después de transcurridos 60 días de p.o., encontrándose diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) respecto a las demás series (FIGURA 21).

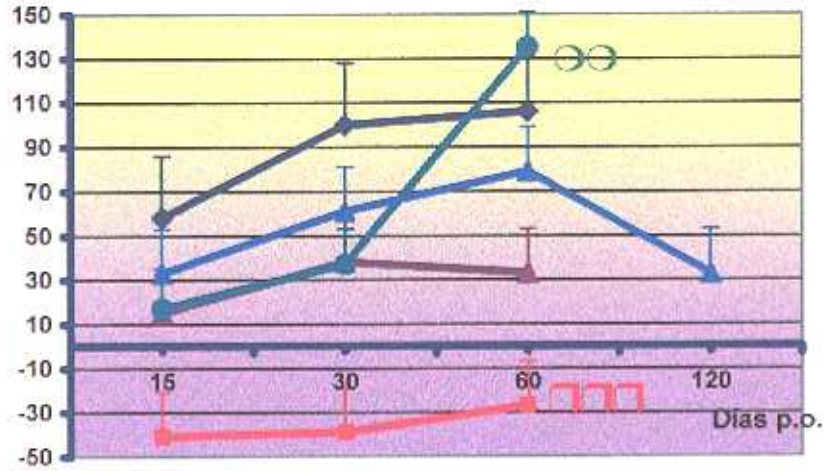
La serie control presentó mayor peso hepático que las series con ligadura arterial, HAHP que presentaron valores algo menores, aunque bastante similares a los de la serie control, sin que existieran diferencias E.S. La serie HAHP presentó valores inferiores, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie APCTL es la que presentó el valor más reducido en su peso hepático, encontrándose diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las demás series (FIGURA 21).

La relación peso hepático/peso corporal presentó los valores más reducidos en las series APCTL y HAHP presentando ambas diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. El mayor valor correspondió a la serie HPHA que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las series APCTL, HAHP y ligadura arterial. (FIGURA 21).

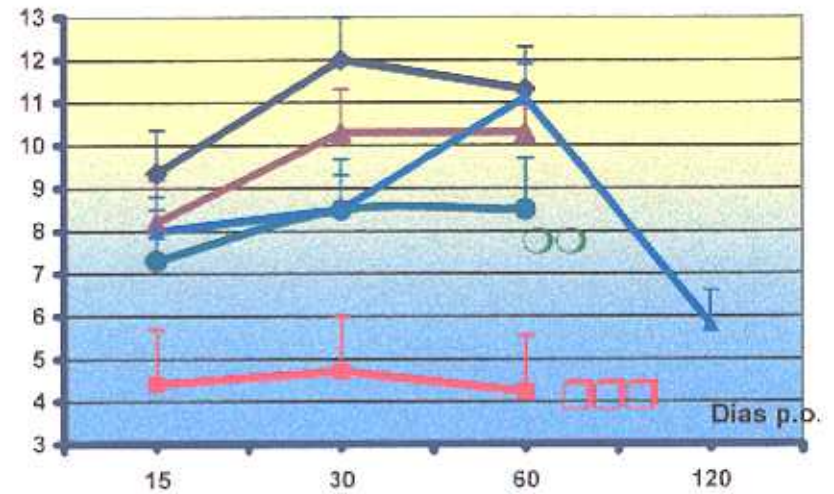
El porcentaje por lóbulos fue muy similar en las series control, APCTL, y ligadura arterial. En la serie HAHP el porcentaje correspondiente a los lóbulos inferiores estaba muy aumentado, al contrario que en la serie HPHA, en la que dicho aumento se presentó en los lóbulos superiores (FIGURA 21).

**FIGURA 21 - GRUPO GENERAL**

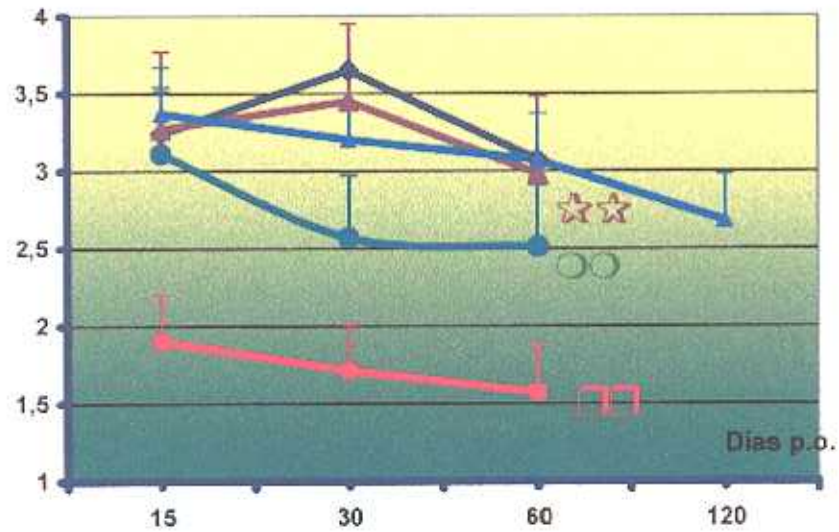
**INCREMENTO PC**



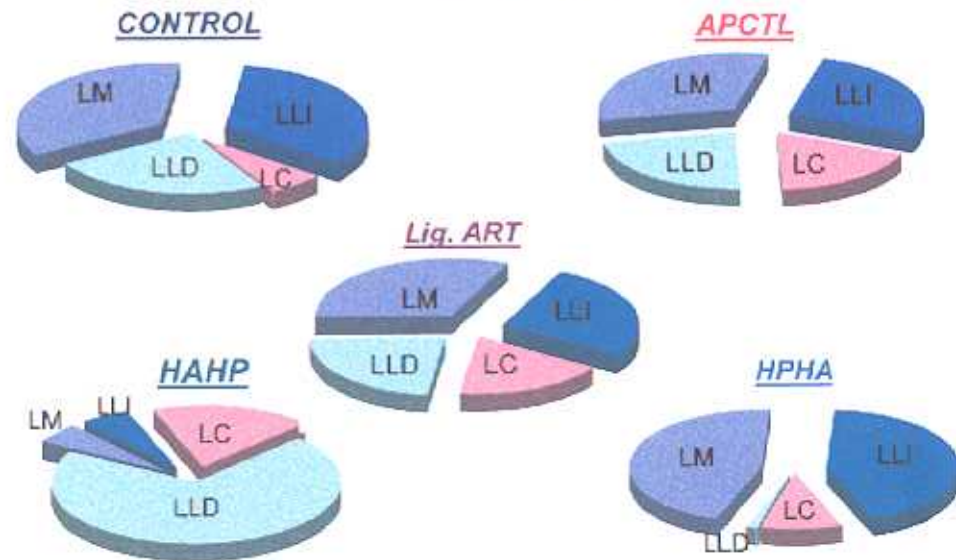
**PESO HEPATICO**



**PH / PC**

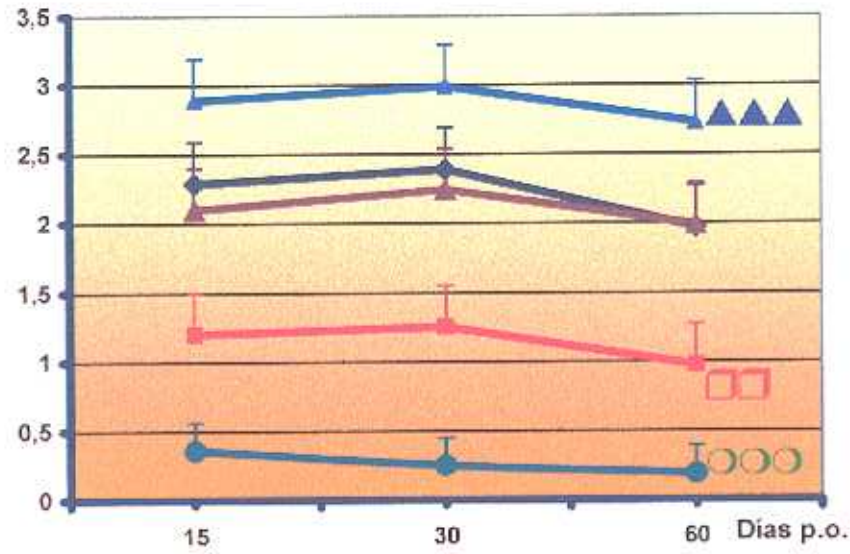


**% LOBULOS**

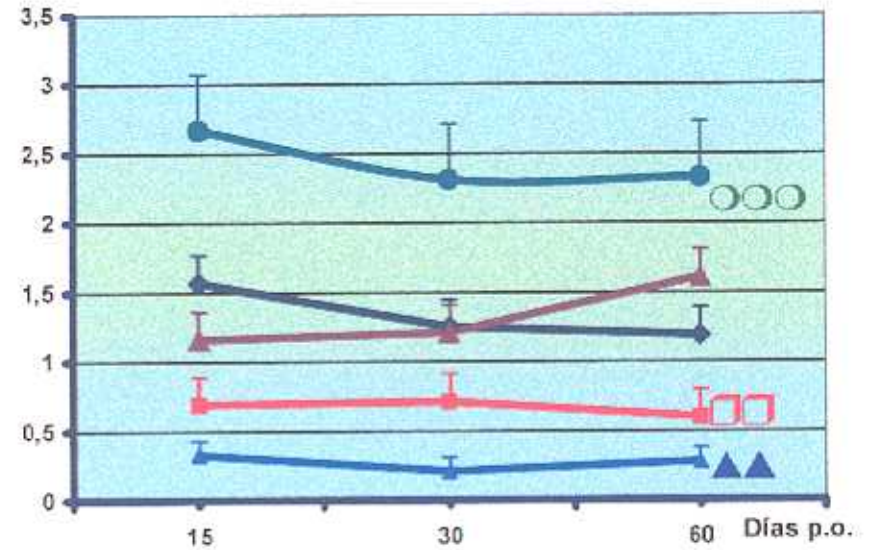


**FIGURA 22: GRUPO GENERAL**

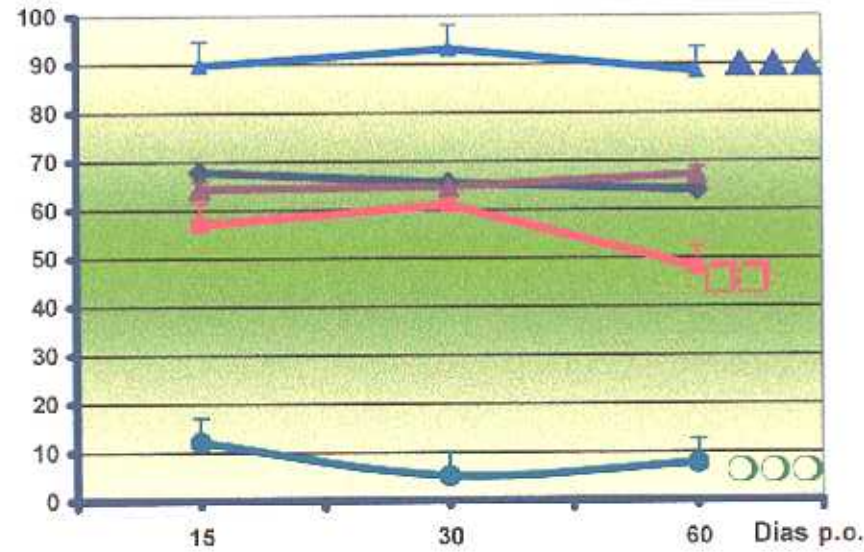
**LS / PC**



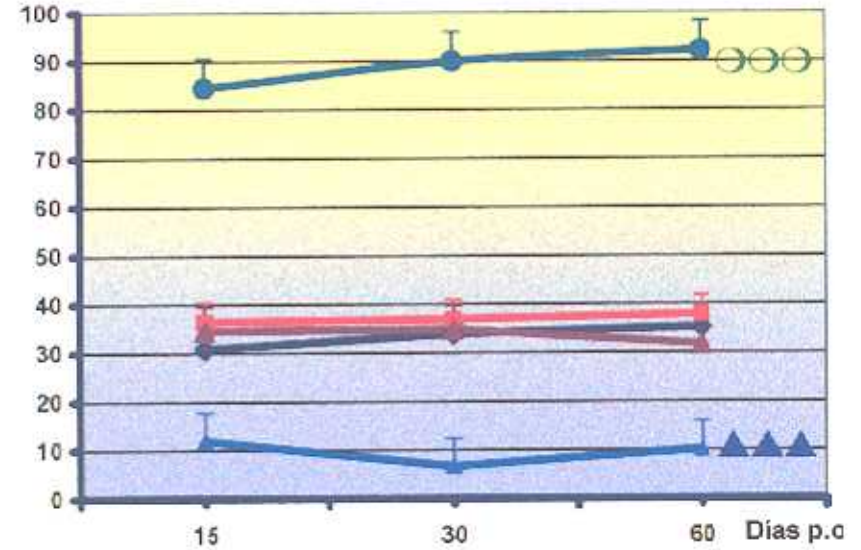
**LI / PC**



**LS / PH**

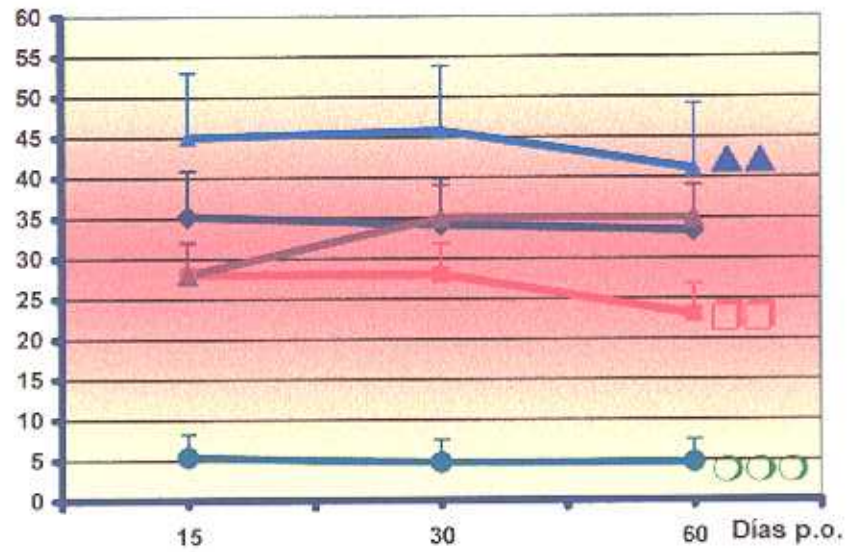


**LI / PH**

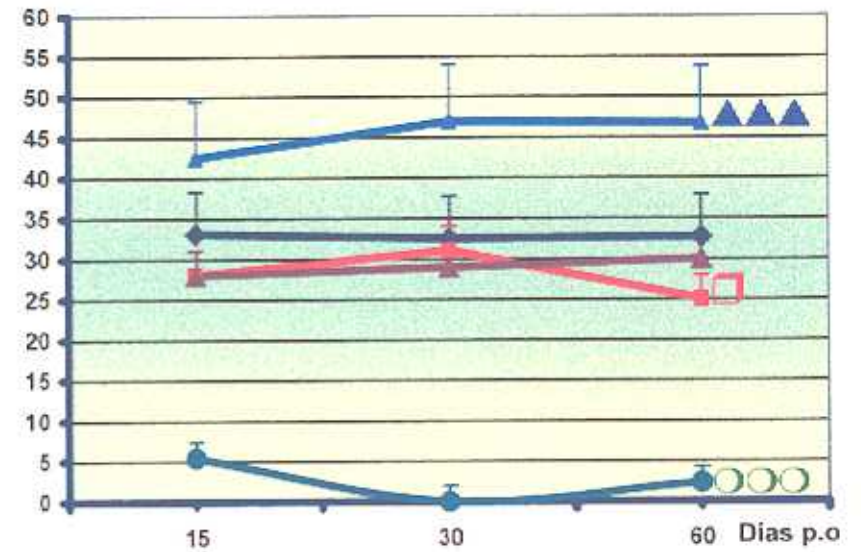


**FIGURA 23: GRUPO GENERAL**

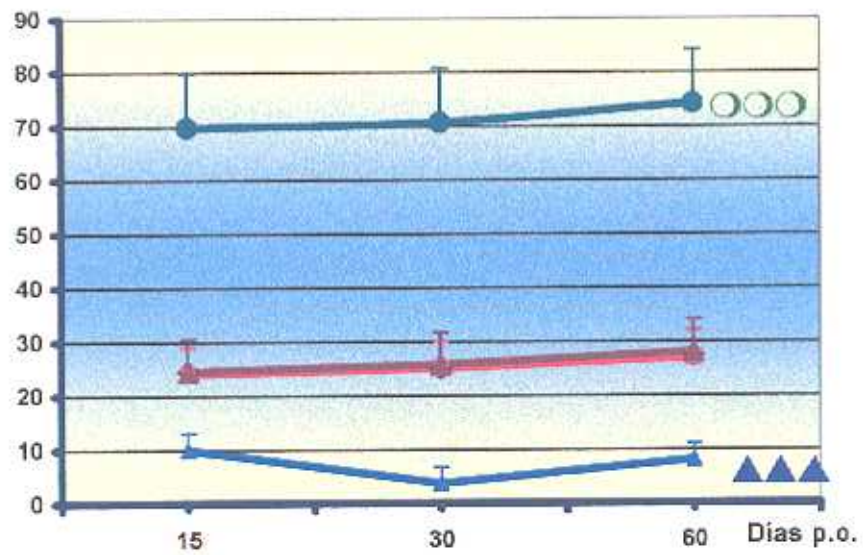
**LM / PH**



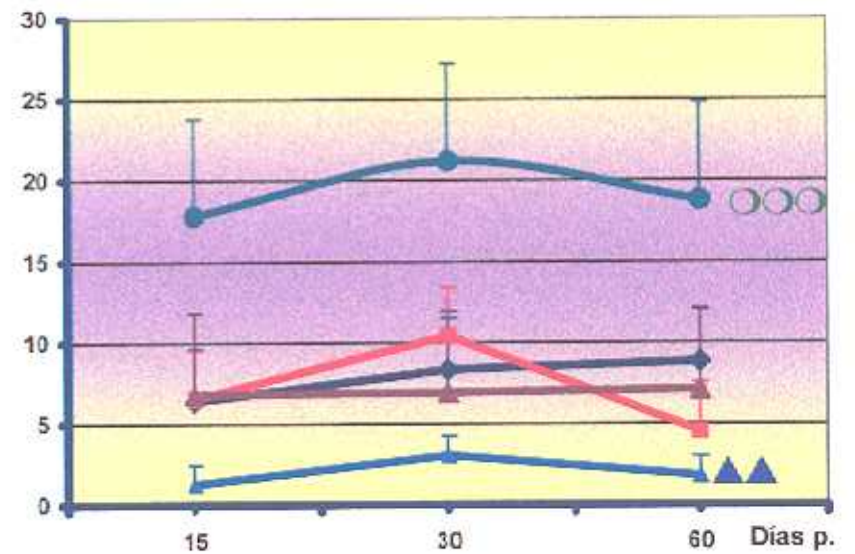
**LLI / PH**



**LLD / PH**



**LC / PH**



## FIGURAS 21, 22 y 23 - GRUPO GENERAL

◆ Serie CONTROL (I): Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

■ Serie APCTL (II): Anastomosis portocava término-lateral. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

▲ Serie LART (III): Ligadura de la arteria hepática. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

● Serie HAHP (IV): Ligadura portal de lóbulos superiores y arterial de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

▲ Serie HPHA (V): Ligadura arterial de lóbulos superiores y portal de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 15, 30, 60 y 120 días de p.o.

INCREMENTO PC ( $\Delta$ PC): Incremento del peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

PESO HEPATICO (PHT): Peso hepático total al final del p.o. para las distintas series del grupo general.

PH / PC: Relación entre peso hepático y peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

% LOBULOS: Porcentaje de cada lóbulo a los 60 días de p.o. para las distintas series del grupo general.

LS / PC: Relación entre el peso de los lóbulos superiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LI / PC: Relación entre el peso de los lóbulos inferiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LS / PH: Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LI / PH: Relación entre el peso de los lóbulos inferiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LM / PH: Relación entre el peso del lóbulo medio y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LLI / PH: Relación entre el peso del lóbulo lateral izquierdo y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LLD / PH: Relación entre el peso del lóbulo lateral derecho y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

LC / PH: Relación entre el peso del lóbulo caudado y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo general.

**APCTL:** □□□ p<0,05 respecto a todas las series

□□ p<0,05 respecto a tres de las series

PH/PC: respecto a HPHA, CONTROL y LART

LS/PC: respecto a HPHA, CONTROL y LART

LI/PC: respecto a HAHP, CONTROL y LART

LS/PH: respecto a HPHA, CONTROL y LART

LM/PH: respecto a HPHA, CONTROL y LART

□ p<0,05 respecto a dos de las series

LI/PH: respecto a HPHA y CONTROL

**HAHP:** ○○○ p<0,05 respecto a todas las series

○○ p<0,05 respecto a tres de las series

ΔPC: respecto a HPHA, APCTL y LART

PHT: respecto a HPHA, CONTROL, LART

PH/PC: respecto a HPHA, CONTROL, LART

**LART:** ☆☆ p<0,05 respecto a tres de las series

PH/PC: respecto a HPHA, APCTL y HAHP

**HPHA:** ▲▲▲ p<0,05 respecto a todas las series

▲▲ p<0,05 respecto a tres de las series

LM/PH: respecto a HAHP, CONTROL y APCTL

LC/PH: respecto a HAHP, CONTROL y LART

La relación lóbulo superior/peso corporal presentó el mayor valor para la serie HPHA presentando diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie HAHP es la que presentó un valor menor para esta relación existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) respecto al resto de las series. La serie APCTL presentó un valor algo mayor existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series control, ligadura arterial y HPHA (FIGURA 22).

En la relación lóbulo inferior/peso corporal la serie HAHP es la que presentó un mayor valor existiendo diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con el resto de las series. Las series HPHA y APCTL fueron las que presentaron el valor más reducido existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series control, ligadura arterial y HAHP (FIGURA 22).

Para la relación lóbulo superior/peso hepático las series control y ligadura arterial presentaron unos valores similares, sin que se observaran diferencias E.S. entre ellos. Los valores más elevados aparecieron en la serie HPHA que presentó diferencias E.S. con el resto de las series ( $p < 0,05$ ). En la serie HAHP se obtuvieron unos valores marcadamente inferiores, con diferencias E.S. ( $p < 0,005$ ) respecto a las demás series. La serie APCTL presentó valores algo superiores aunque existieron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series control, ligadura arterial y HPHA (FIGURA 22).

Para la relación lóbulo inferior/peso hepático obtuvimos unos resultados similares en las series control, APCTL y ligadura arterial, sin que existieran diferencias E.S. La serie HAHP es la que presentó el mayor valor encontrándose una di-

ferencia E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. El menor valor apareció en la serie HPHA que también presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series (FIGURA 22).

Para la relación lóbulo medio/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HPHA presentando diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series control, APCTL y HAHP. El menor valor correspondió a la serie HAHP existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie APCTL presentó un valor algo superior existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las series control, ligadura arterial y HPHA. (FIGURA 23).

Para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HPHA presentando diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series control, APCTL y HAHP. El menor valor correspondió a la serie HAHP existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie APCTL presentó un valor algo superior existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las series control y HPHA (FIGURA 23).

Para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HAHP existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series. El menor valor correspondió a la serie HPHA existiendo también diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series del grupo de estudio (FIGURA 23).

Para la relación lóbulo caudado/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HAHP existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series. El menor valor correspondió a la serie HPHA existiendo también diferencias

E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series control, ligadura arterial y HAHPLC (FIGURA 23).

## **2.2 GRUPO LESION LOBULOS (Control, APCTL, HAHPLC, HALCHP, HLHP, HLCHP y HLCHN)**

La variable incremento del peso corporal presentó su menor valor en la serie APCTL existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. Un valor algo mayor presentaron las series HLHP y control, existiendo diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) entre ellas y con el resto de las series. Los mayores valores en incremento del peso corporal correspondieron a las series HALCHP, HAHPLC, HLCHP y HLCHN. Tan solo entre las series HAHPLC y HLCHN aparecieron diferencias E.S. (FIGURA 24).

El menor peso hepático correspondió a la serie APCTL existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series para el mayor tiempo p.o. Un valor algo mayor presentó la serie HAHPLC aunque existieron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las series HLCHP y HLCHN. El resto de las series presentaron valores muy similares sin que existieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 24).

El menor valor para la relación peso hepático/peso corporal correspondió a la serie APCTL que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie HAHPLC presentó un valor algo superior aunque existieron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series HLHP, HLCHP y control. El mayor valor correspondió a la serie HLHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series (FIGURA 24).

El porcentaje de lóbulos fue muy similar en las series HAHPLC, HALCHP, HLHP, HLCHP y HLCHN. Se apreció una discreta disminución en el porcentaje correspondiente a los lóbulos superiores en los grupos HALCHP, HLCHP y HLCHN. En todas estas series se observó un marcado predominio del porcentaje correspondiente a los lóbulos inferiores, respecto a la serie control y APCTL (FIGURA 24).

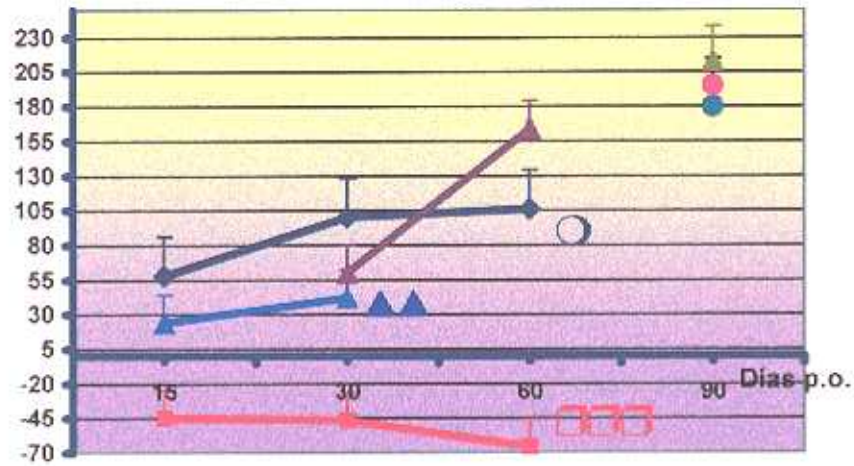
Los mayores valores para la relación lóbulos superiores/peso corporal correspondieron a las series control y HLHP presentando diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie APCTL presentó un valor algo mayor aunque existieron diferencias E.S. con respecto a las series HAHPLC, HALCHP y HLCHP. El resto de las series presentaron valores mayores y muy similares, sin que existieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 25).

Para la relación lóbulos inferiores/peso corporal los valores menores correspondieron a las series APCTL y control que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. El mayor valor correspondió a la serie HLHP que también presentó diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie HAHPLC presentó un valor intermedio aunque también existieron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. (FIGURA 25).

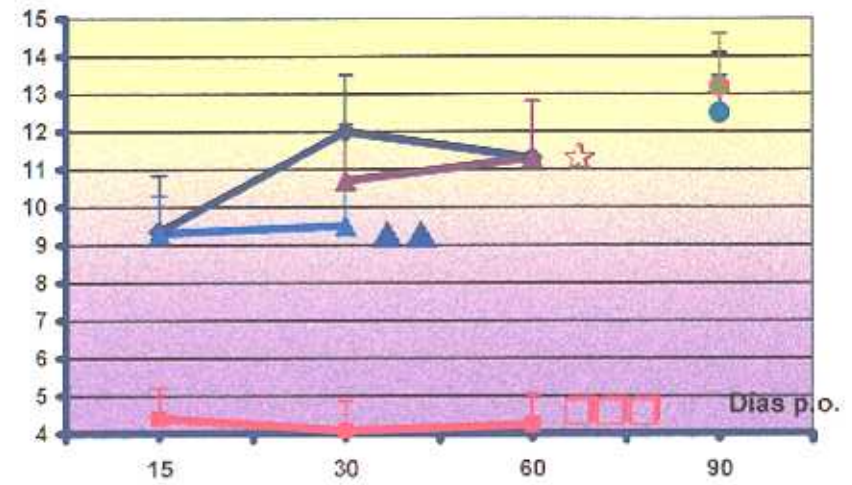
Para la relación lóbulos superiores/peso hepático los mayores valores correspondieron a las series APCTL, control y HLHP que presentaron diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con respecto a todas las demás series. El resto de las series presentaron valores muy inferiores, sin que existieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 25).

**FIGURA 24: GRUPO LESION DE LOBULOS**

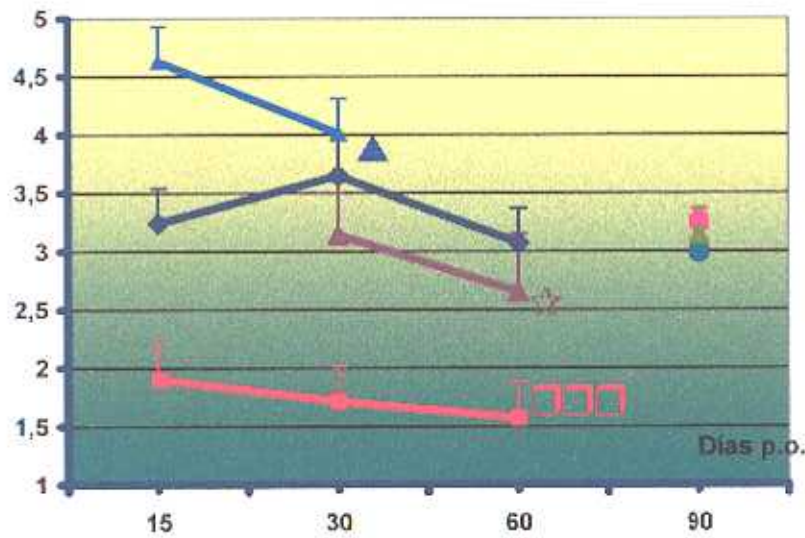
**INCREMENTO PC**



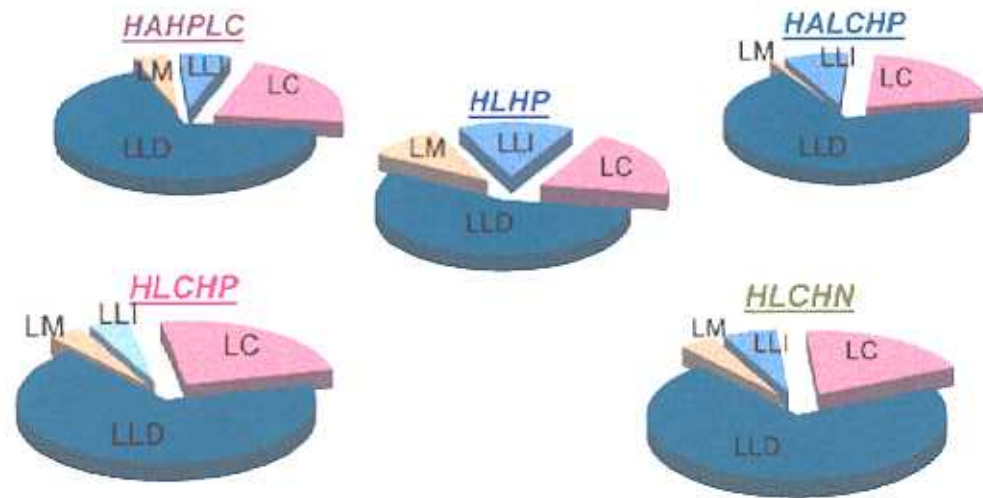
**PESO HEPATICO**



**PH / PC**

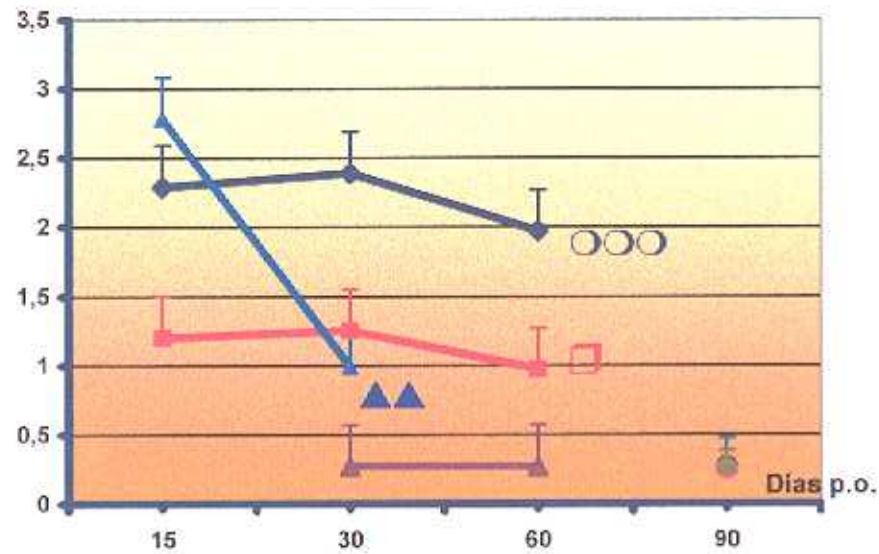


**% LOBULOS**

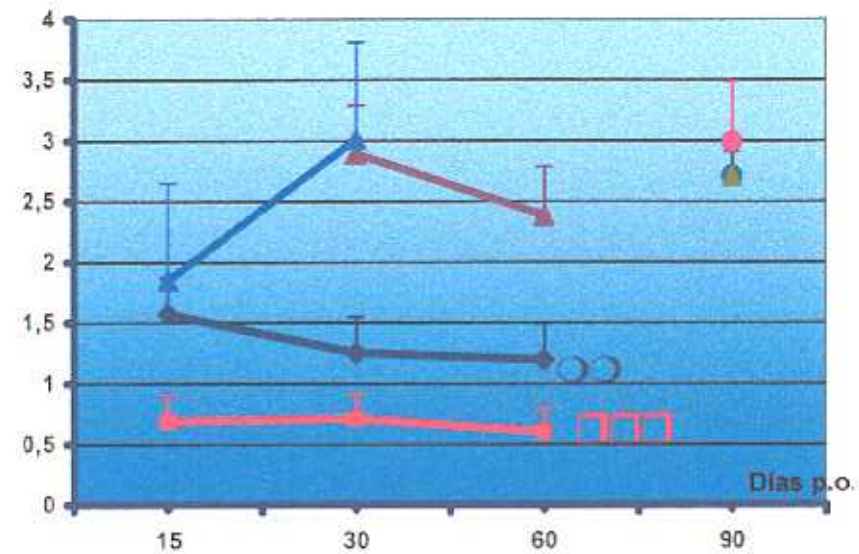


**FIGURA 25: GRUPO LESION DE LOBULOS**

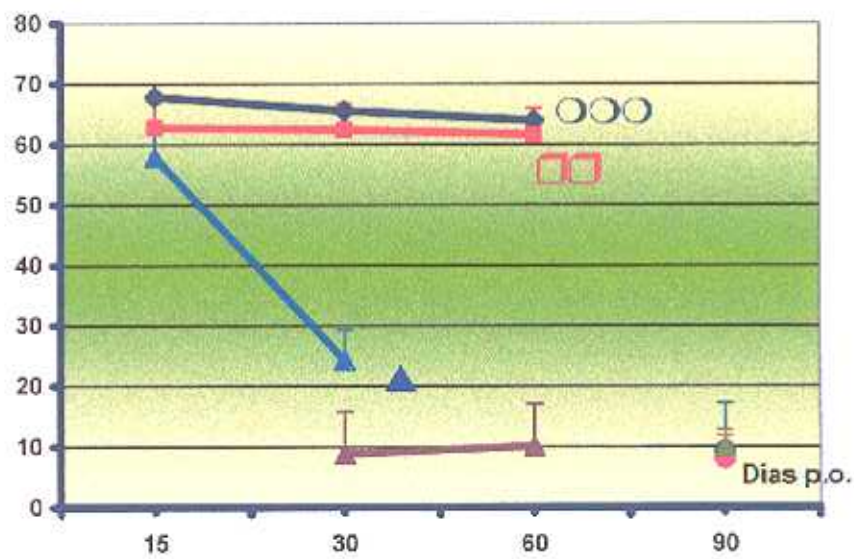
**LS / PC**



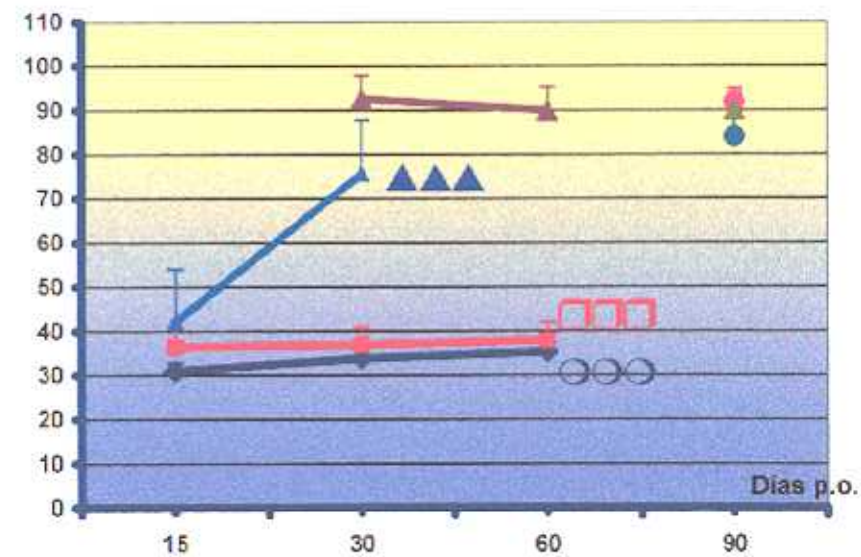
**LI / PC**



**LS / PH**

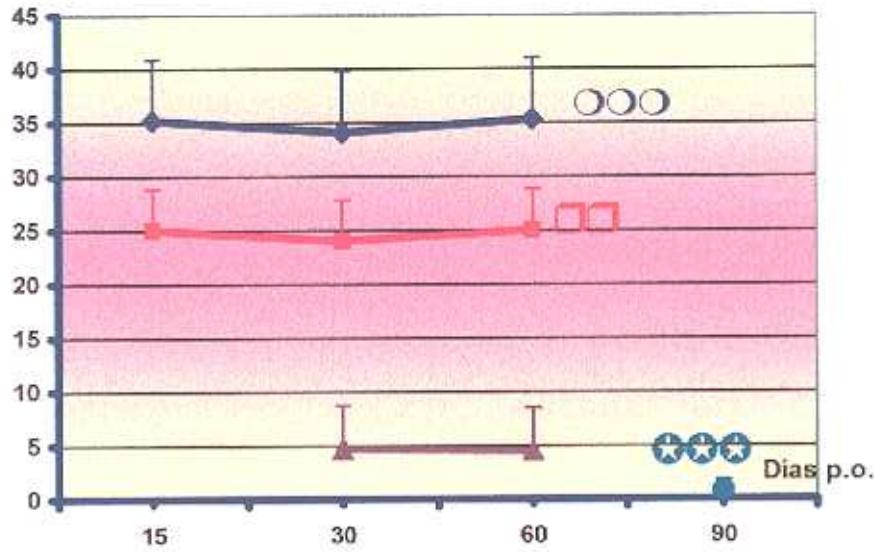


**LI / PH**

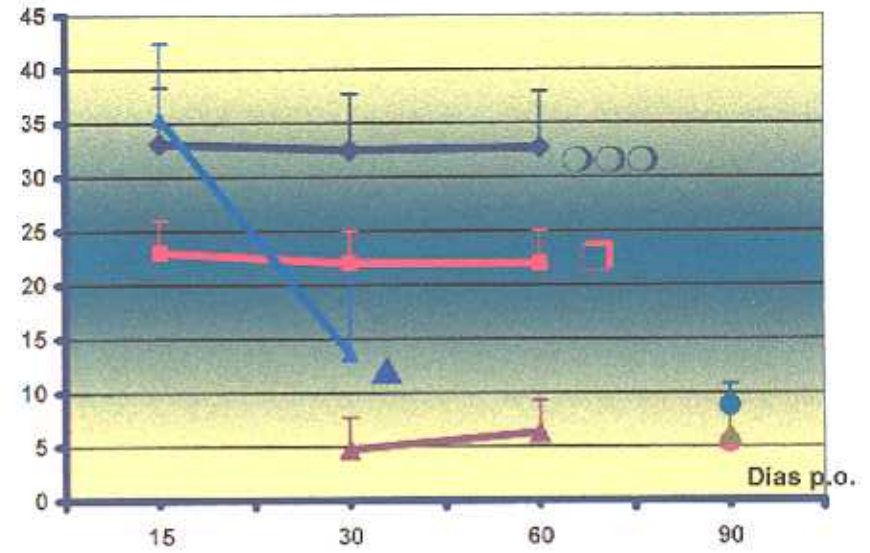


**FIGURA 26: GRUPO LESION DE LOBULOS**

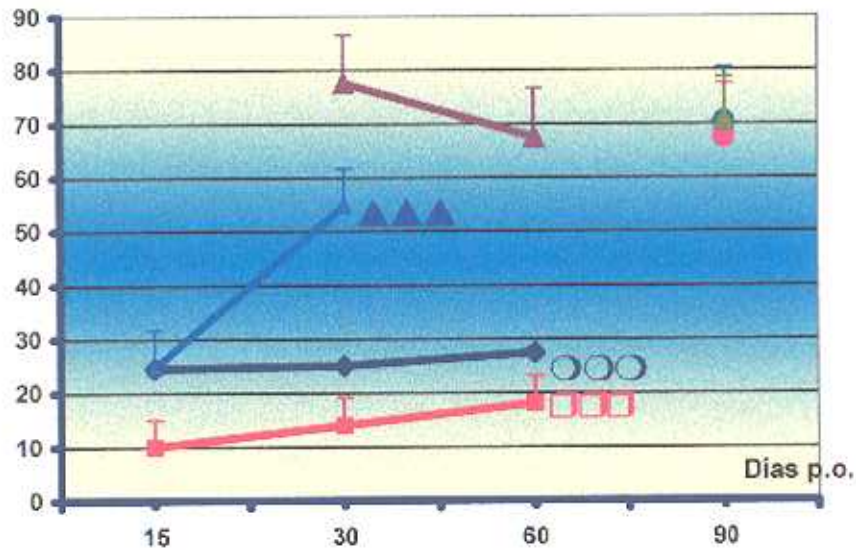
**LM / PH**



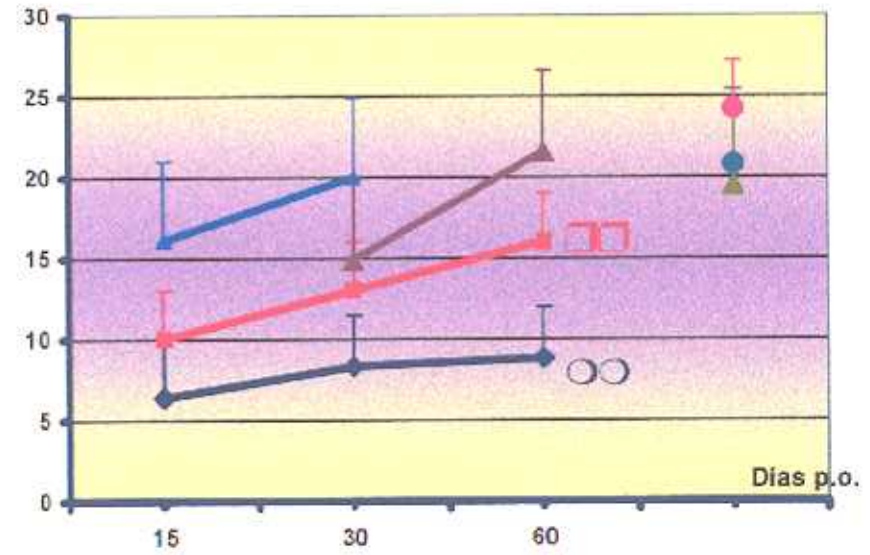
**LLI / PH**



**LLD / PH**



**LC / PH**



## FIGURAS 24, 25 y 26 - GRUPO LESION DE LOBULOS

◆ **Serie CONTROL (I):** Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

■ **Serie APCTL (II):** Anastomosis portocava término-lateral. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

▲ **Serie HAHPLC (VI):** Ligadura portal de lóbulos superiores y arterial y del colédoco de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 30 y 60 días de p.o.

● **Serie HALCHP (VII):** Ligadura portal y del colédoco de lóbulos superiores y arterial de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 90 días de p.o.

▲ **Serie HLHP (VIII):** Lesión de lóbulos superiores y ligadura arterial de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 30 y 60 días de p.o.

● **Serie HLCHP (IX):** Lesión y ligadura de colédoco de lóbulos superiores y ligadura arterial de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 90 días de p.o.

▲ **Serie HLCHN (X):** Lesión y ligadura de colédoco de lóbulos superiores y hígado normal en lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 90 días de p.o.

**INCREMENTO PC ( $\Delta$ PC):** Incremento del peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**PESO HEPATICO (PHT):** Peso hepático total al final del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**PH / PC:** Relación entre peso hepático y peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**% LOBULOS:** Porcentaje de cada lóbulo a los 60 días de p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LS / PC:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LI / PC:** Relación entre el peso de los lóbulos inferiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LS / PH:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LI / PH:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LM / PH:** Relación entre el peso del lóbulo medio y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LLI / PH:** Relación entre el peso del lóbulo lateral izquierdo y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LLD / PH:** Relación entre el peso del lóbulo lateral derecho y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

**LC / PH:** Relación entre el peso del lóbulo caudado y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo lesión de lóbulos.

- CONTROL:** ○○○○  $p < 0,05$  respecto a todas las series
- $p < 0,05$  respecto a cinco de las series  
 LI/PC: respecto a HAHPLC, HLCHN, HALCHP, HLCHP y HLHP  
 LC/PH: respecto a HAHPLC, HLCHN, HALCHP, HLCHP
- $p < 0,05$  respecto a dos, tres o cuatro series  
 Δ PC: respecto a HAHPLC, HLCHN, HALCHP, HLCHP

- APCTL :** □□□□  $p < 0,05$  respecto a todas las series
- $p < 0,05$  respecto a cinco de las series  
 LS/PH: respecto a HAHPLC, HLCHN, HALCHP, HLCHP y HLHP  
 LLI/PH: respecto a HAHPLC, HLCHN, HALCHP, HLCHP y HLHP  
 LC/PH: respecto a HAHPLC, HLCHN, HALCHP, HLCHP y HLHP  
 LS/PC: respecto a CONTROL, HAHPLC, HALCHP, HLCHP y HLHP
- $p < 0,05$  respecto a dos, tres o cuatro series  
 LM/PH: respecto a HAHPLC y HALCHP

- HLHP:** ▲▲▲▲  $p < 0,05$  respecto a todas las series
- ▲▲▲  $p < 0,05$  respecto a cinco de las series  
 ΔPC: respecto a CONTROL, HAHPLC, HLCHN, HALCHP y HLCHP  
 PHT: respecto a CONTROL, HAHPLC, HLCHN, HALCHP y HLCHP  
 LS/PC: respecto a APCTL, HAHPLC, HLCHN, HALCHP y HLCHP
- ▲▲  $p < 0,05$  respecto a dos, tres o cuatro series  
 PH/PC: respecto a HAHPLC y APCTL  
 LLI/PH: respecto a CONTROL, HAHPLC, HLCHN y HLCHP

- HALCHP:** ☆☆☆  $p < 0,05$  respecto a todas las series

- HAHPLC:** ☆  $p < 0,05$  respecto a dos, tres o cuatro series  
 PHT: respecto a HLHP y APCTL  
 PH/PC: respecto a HLHP y APCTL

El mayor valor para la relación peso hepático/peso corporal correspondió a la serie con ligadura arterial que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. El menor valor correspondió a la serie APCTL que también presentó diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con las demás series. El resto de las series presentó unos valores muy similares entre sí, sin que entre ellas aparecieran diferencias E.S. (FIGURA 27).

El porcentaje de lóbulos fue similar para las series control, APCTL y ligadura arterial. El resto de las series mostró una marcada hipertrofia de aquellos lóbulos con riego exclusivamente portal, respecto de aquellos con vascularización solamente arterial (FIGURA 27).

Los menores valores para la relación lóbulos superiores/peso corporal correspondieron a las series APCTL, HAHAAHHP y HAHAAHPHA, que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. El resto de las series presentaron valores mayores y similares entre sí, sin que existieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 28).

La relación lóbulos inferiores/peso corporal presentó sus valores mas elevados en las series HAHAAHHP Y HAHAAHPHA apareciendo diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con respecto a las demás series. Los menores valores correspondieron a las series APCTL, HAHPHAAH y HPHAAHAAH, que presentaron valores muy similares, existiendo diferencias E.S. con respecto a las demás series (FIGURA 28).

de las series presentaron valores muy superiores y similares entre sí sin que aparecieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 26).

Para la relación lóbulo caudado/peso hepático los menores valores correspondieron a las series APCTL y control que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series, excepto con HLHP. El resto de las series presentaron valores superiores y similares entre sí sin que aparecieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 26).

### **2.3 GRUPO TRES LOBULOS (CONTROL, LART, APCTL, HAHAHPHA, HAHHAHP, HAHPHAHA, HPHAHAHA)**

El menor valor para la variable incremento del peso corporal correspondió a la serie APCTL que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series. Las series HAHPHAHA y HPHAHAHA presentaron un valor algo superior existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a todas las demás series. El mayor incremento del peso corporal apareció en la serie HAHAHPHA que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series (FIGURA 27).

El menor peso hepático correspondió a la serie APCTL que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. Las series HAHPHAHA y HPHAHAHA presentaron un valor algo superior a la serie anterior, existiendo también diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. Las demás series presentaron un valor muy superior, sin que existieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 27).

En la relación lóbulos inferiores/peso hepático los valores menores correspondieron a las series APCTL y control que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie HLHP presentó un valor intermedio aunque también existieron diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con respecto a todas las demás series. El resto de las series presentaron valores muy superiores, sin que existieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 25).

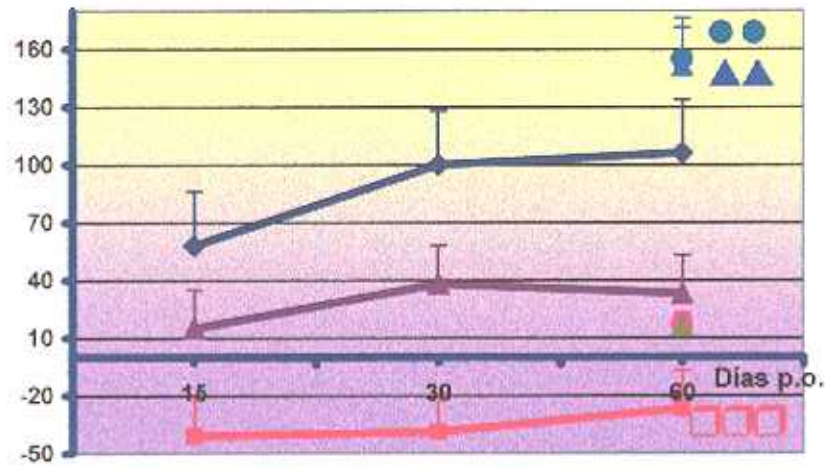
Para la relación lóbulo medio/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie control, que fue algo superior al de la serie APCTL, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,059$  entre ellas y con respecto a las demás series. El menor valor correspondió a la serie HALCHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series del estudio (FIGURA 26).

Para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático los mayores valores correspondieron a las series HLHP y control que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie APCTL presentó un valor algo inferior, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a todas las series excepto HLHP. El resto de las series presentaron valores muy inferiores y similares entre sí sin que aparecieran diferencias E.S. entre ellas (FIGURA 26).

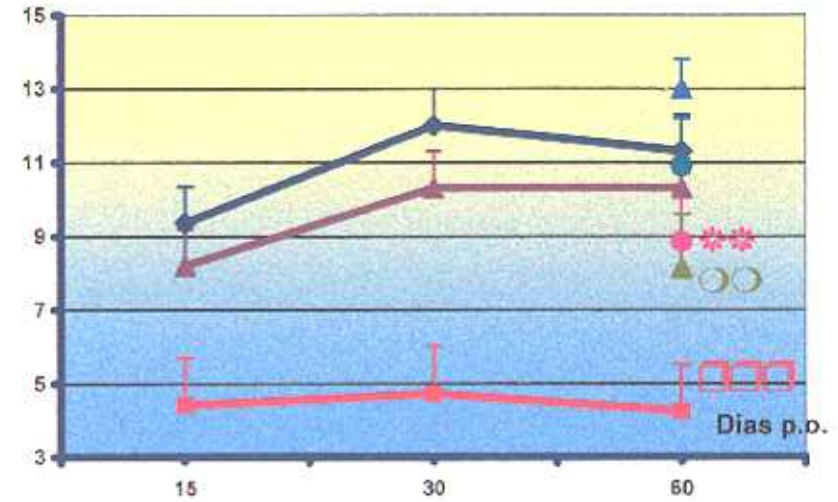
Para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático los menores valores correspondieron a las series APCTL y control que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las series. La serie HLHP presentó un valor algo superior, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a todas las demás series. El resto

**FIGURA 27: GRUPO TRES LOBULOS**

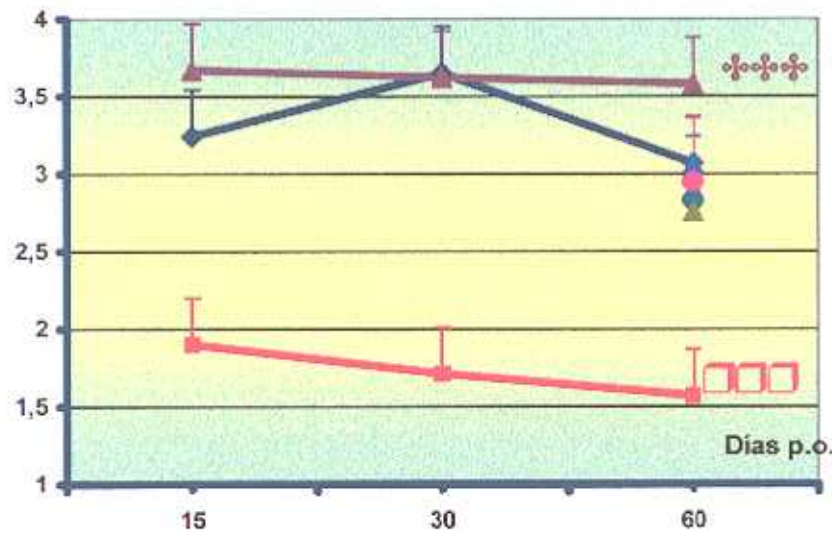
**INCREMENTO PC**



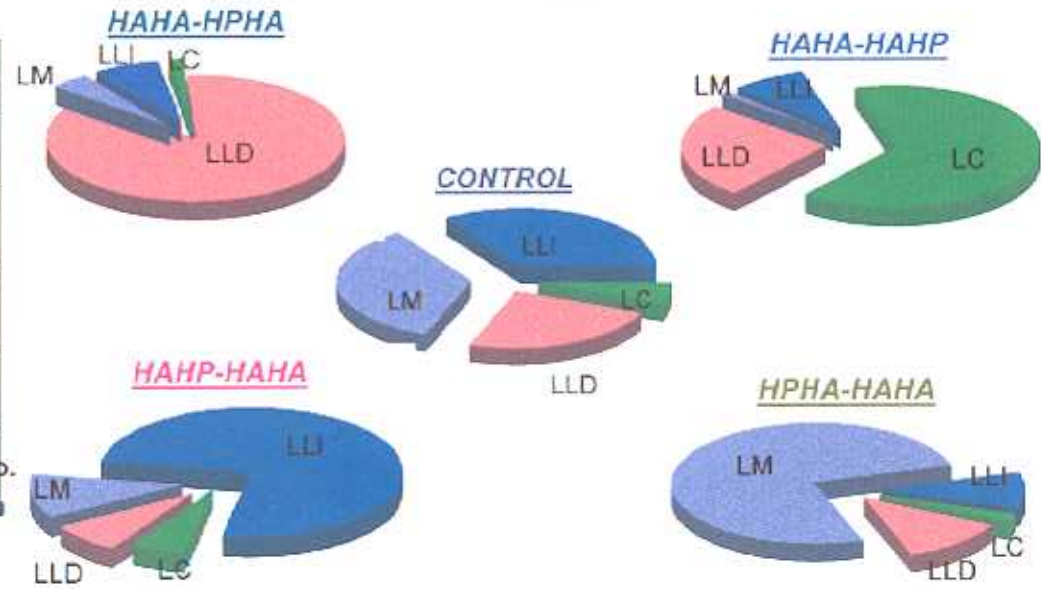
**PESO HEPATICO**



**PH / PC**

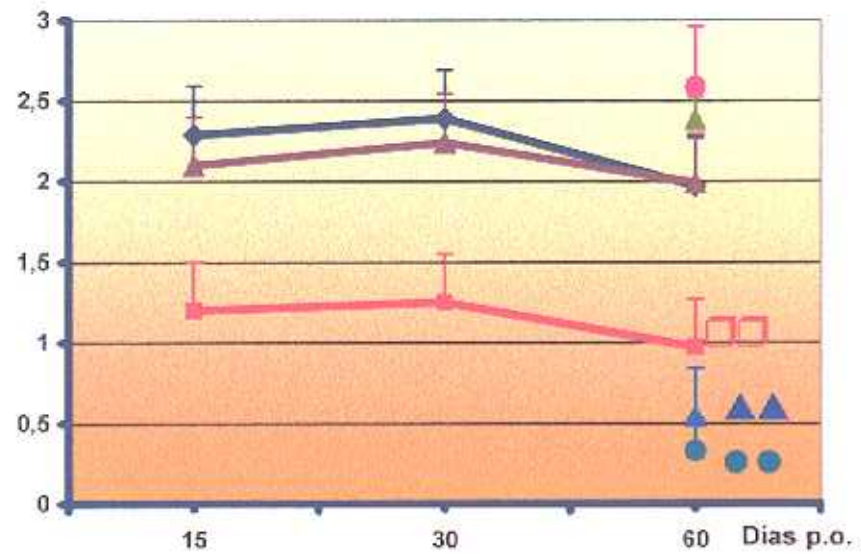


**% LOBULOS**

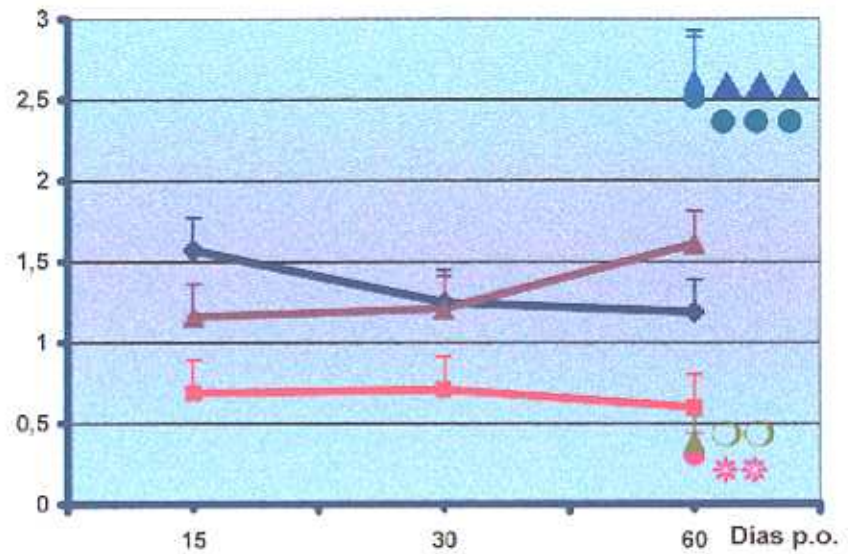


**FIGURA 28: GRUPO TRES LOBULOS**

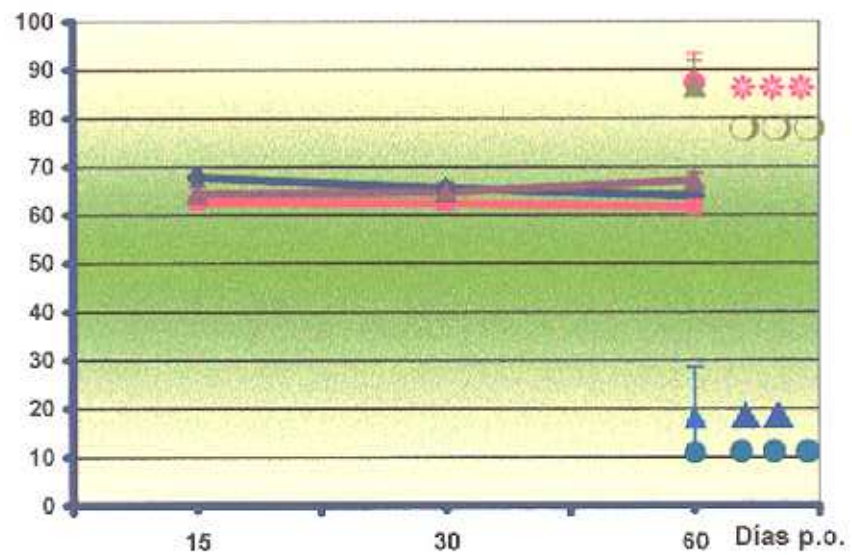
**LS / PC**



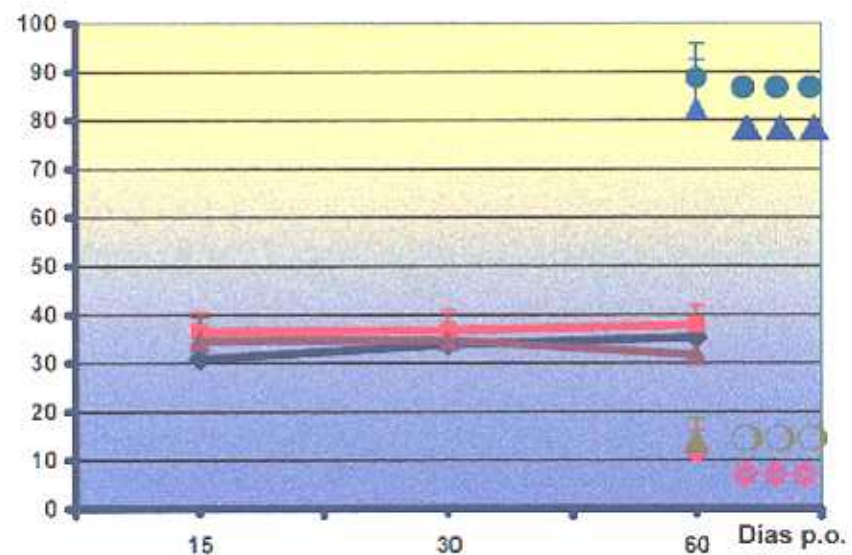
**LI / PC**



**LS / PH**

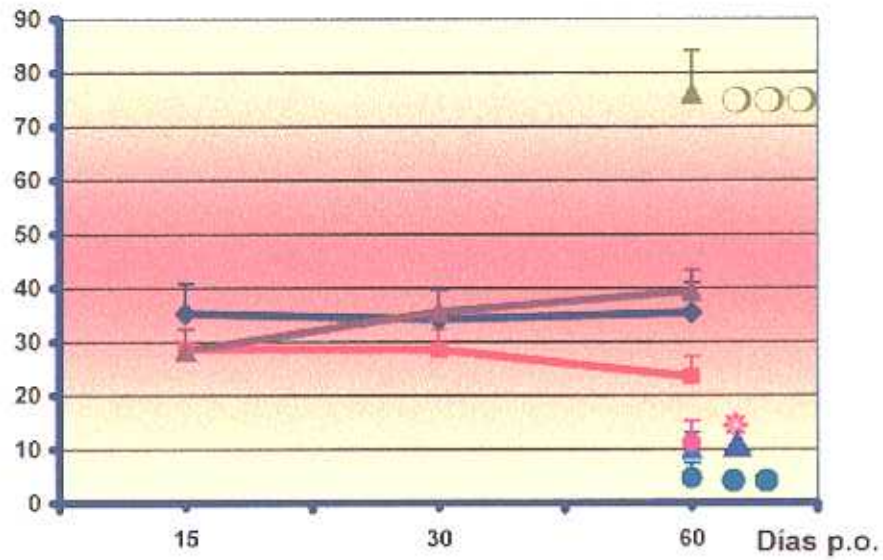


**LI / PH**

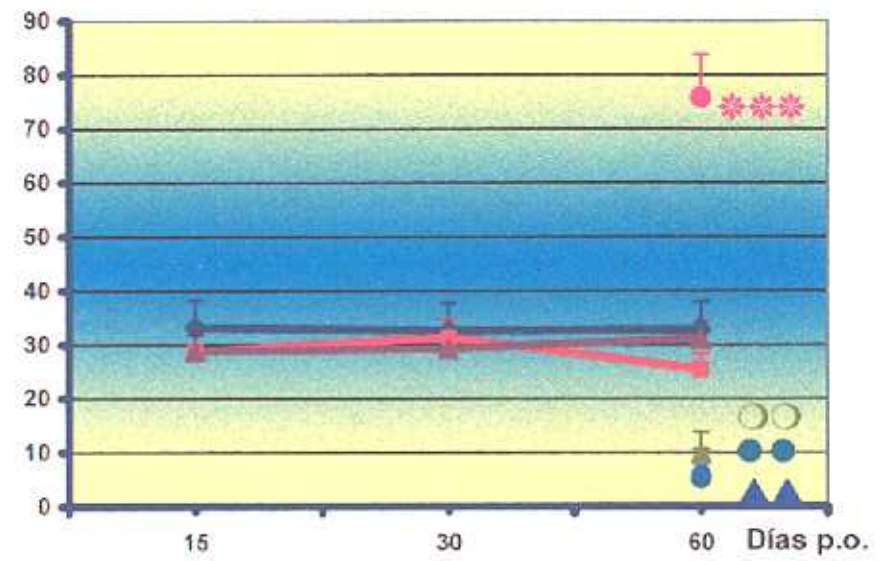


**FIGURA 29: GRUPO TRES LOBULOS**

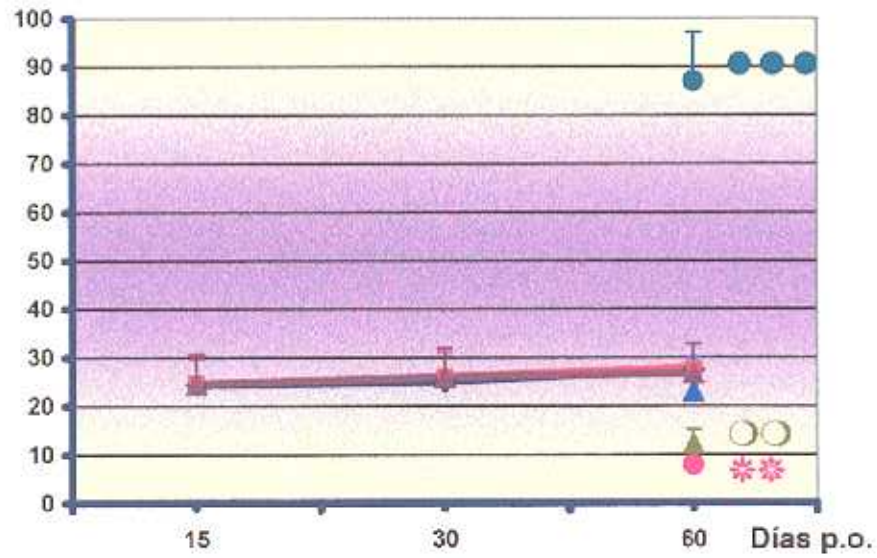
**LM / PH**



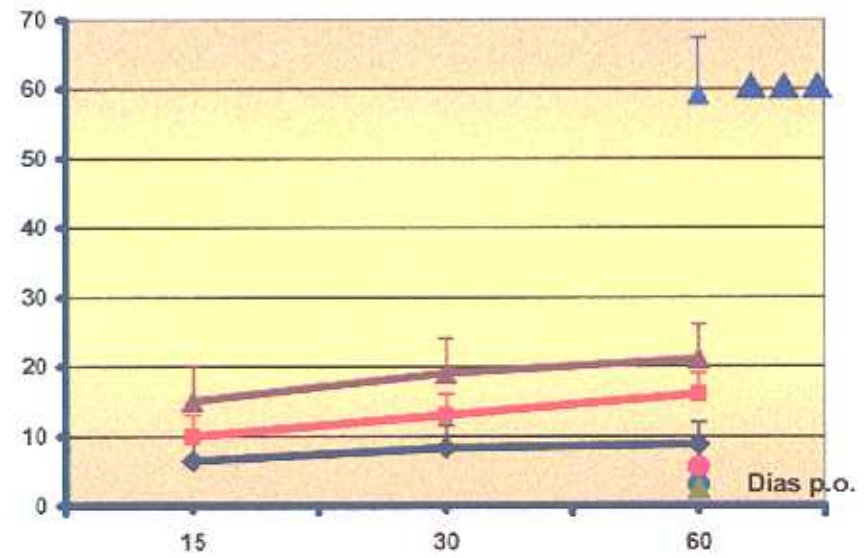
**LLI / PH**



**LLD / PH**



**LC / PH**



## FIGURA 27, 28 y 29 - GRUPO TRES LOBULOS

◆ **Serie CONTROL (I):** Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

■ **Serie APCTL (II):** Anastomosis portocava término-lateral. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

▲ **Serie LART (III):** Ligadura de la arteria hepática. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

● **Serie HAHAHPHA (XI):** Ligadura portal de lóbulos superiores y lóbulo caudado y arterial del lóbulo lateral derecho. Animales sacrificados a los 60 días de p.o.

▲ **Serie HAHAHAHP (XII):** Ligadura portal de lóbulos superiores y lóbulo lateral derecho y arterial del lóbulo caudado. Animales sacrificados a los 60 días de p.o.

● **Serie HAHPHAHA (XIII):** Ligadura portal de lóbulos inferiores y lóbulo medio y arterial del lóbulo lateral izquierdo. Animales sacrificados a los 60 días de p.o.

▲ **Serie HPHAHAHA (XIV):** Ligadura portal de lóbulos inferiores y lóbulo lateral izquierdo y arterial del lóbulo medio. Animales sacrificados a los 60 días de p.o.

**INCREMENTO PC ( $\Delta$ PC):** Incremento del peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**PESO HEPATICO (PHT):** Peso hepático total al final del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**PH / PC:** Relación entre peso hepático y peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**% LOBULOS:** Porcentaje de cada lóbulo a los 60 días de p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LS / PC:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LI / PC:** Relación entre el peso de los lóbulos inferiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LS / PH:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LI / PH:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LM / PH:** Relación entre el peso del lóbulo medio y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LLI / PH:** Relación entre el peso del lóbulo lateral izquierdo y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LLD / PH:** Relación entre el peso del lóbulo lateral derecho y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**LC / PH:** Relación entre el peso del lóbulo caudado y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo tres lóbulos.

**APCTL:** □□□ p<0,05 respecto a todas las series  
□□ p<0,05 respecto a 4 o 5 series  
LS/PC: respecto a CONTROL, LART, HAHPHAHA y HPHAHAHA

**LART:** ❀❀❀ p<0,05 respecto a todas las series

**HPHAHAHA:** ○○○ p<0,05 respecto al resto de series  
○○ p<0,05 respecto 4 o 5 de las series  
PHT: respecto a CONTROL, LART, HAHAHAHP y HAHAHPHA  
LI/PC: respecto a CONTROL, LART, HAHAHAHP y HAHAHPHA  
LLI/PH: respecto a CONTROL, LART, APCTL y HAHPHAHA  
LLD/PH: respecto a CONTROL, LART, APCTL y HAHAHPHA

**HAHAHPHA:** ●●● p<0,05 respecto a todas las series  
●● p<0,05 respecto 4 o 5 series  
ΔPC: respecto a CONTROL, APCTL, LART, HAHPHAHA y HPHAHAHA  
LS/PC: respecto a CONTROL, LART, HAHPHAHA y HPHAHAHA  
LM/PH: respecto a CONTROL, APCTL, LART y HPHAHAHA  
LLI/PH: respecto a CONTROL, LART, APCTL y HAHPHAHA

**HAHAHAHP:** ▲▲▲ p<0,05 respecto a todas las series  
▲▲ p<0,05 respecto a 4 o 5 series  
ΔPC: respecto a CONTROL, LART, APCTL, HAHPHAHA y HPHAHAHA  
LS/PC: respecto a CONTROL, LART, HAHPHAHA y HPHAHAHA  
LS/PH: respecto a CONTROL, LART, APCTL, HAHPHAHA y HPHAHAHA  
LLI/PH: respecto a CONTROL, LART, APCTL y HAHPHAHA  
▲ p<0,05 respecto a 2 o 3 series  
LM/PH: respecto a CONTROL, LART y HPHAHAHA

**HAHPHAHA:** ❀❀❀ p<0,05 respecto a todas las series  
❀❀ p<0,05 respecto a 4 o 5 series  
PHT: respecto a CONTROL, APCTL, HAHAHAHP y HAHAHPHA  
LI/PC: respecto a CONTROL, LART, HAHAHAHP y HAHAHPHA  
LLD/PH: respecto a CONTROL, LART, APCTL y HAHAHPHA  
❀ p<0,05 respecto a 2 o 3 series  
LM/PH: respecto a CONTROL, LART, HPHAHAHA

La relación lóbulos superiores/peso hepático presentó sus valores mas elevados en las series HAHPHAHA Y HPHAHAHA apareciendo diferencias E.S. ( $P<0,05$ ) con respecto a las demás series. Los menores valores correspondieron a las series HAHAAHHP y HAAHHPHA, que presentaron valores muy similares, existiendo diferencias E.S. con respecto a las demás series (FIGURA 28).

La relación lóbulos inferiores/peso hepático presentó sus valores mas elevados en las series HAHAAHHP Y HAAHHPHA apareciendo diferencias E.S. ( $P<0,05$ ) con respecto a las demás series. El menor valor correspondió a la serie HAHPHAHA que presentó diferencias E.S. ( $p<0,05$ ) con todas las demás series excepto HPHAHAHA. Esta última serie presentó un valor algo superior, aunque también aparecieron diferencias E.S. ( $p<0,05$ ) con respecto a las series control, HAAHHP y HAAHHPHA. El resto de las series no presentaron diferencias E.S. entre sí (FIGURA 28)

Para la relación lóbulo medio/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HPHAHAHA que presentó diferencias E.S. ( $p<0,05$ ) con respecto a las demás series. Los menores valores correspondieron a las series HAHAAHHP y HAAHHPHA, que presentaron diferencias E.S. ( $p<0,05$ ) con respecto a las series control, HAHPHAHA y HPHAHAHA. El resto de las series presentaron valores muy similares entre sí, sin que entre ellas existieran diferencias E.S. (FIGURA 29).

Para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HAHPHAHA que presentó diferencias E.S. ( $p<0,05$ ) con respecto a las demás series. Los menores valores correspondieron a las series HAHAAHHP,

HAHAHPHA y HPHAHAHA, que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. El resto de las series presentaron valores intermedios y similares entre sí, sin que entre ellas existieran diferencias E.S. (FIGURA 29).

Para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HAHAHPHA que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. Los menores valores correspondieron a las series HAHPHAHA y HPHAHAHA, que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series. El resto de las series presentaron valores intermedios y similares entre sí, sin que aparecieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 29).

Para la relación lóbulo caudado/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HAHAHAHP, que presentó diferencias E.S. con respecto a las demás series. El resto de las series presentaron valores muy inferiores pero similares entre sí, sin que entre ellas aparecieran diferencias E.S. (FIGURA 29).

#### **2.4 GRUPO DOS LOBULOS (CNTROL, HAHP, HPHA, HPHAHAHP)**

El mayor incremento de peso corporal correspondió a la serie HAHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las series HPHA y HPHAHAHP. El menor valor para esta variable correspondió a la serie HPHAHAHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series (FIGURA 30).

El mayor peso hepático correspondió a las series control y HPHA que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las otras dos series, HAHP y HPHAHAHP, que presentaron los valores menores (FIGURA 30).

La relación peso hepático/peso corporal presentó unos valores semejantes para las series control, HPHAHAHP, HPHA sin que existieran entre ellas diferencias E.S. La serie HAHP presentó unos valores muy disminuidos existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series (FIGURA 30).

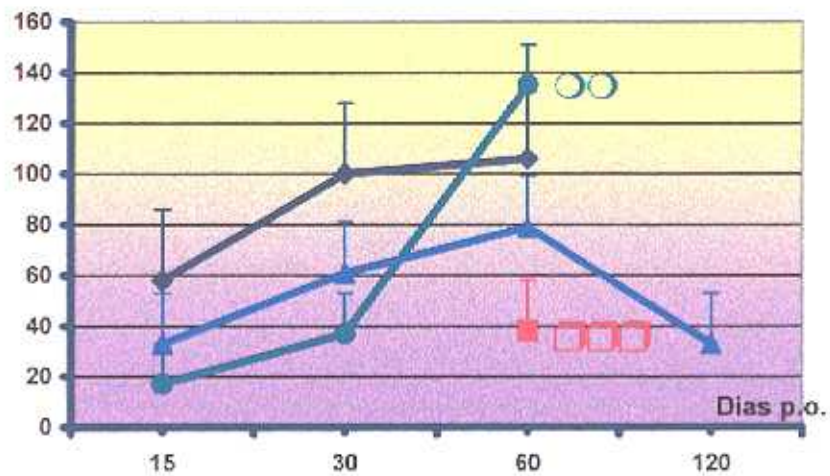
El porcentaje de lóbulos varió significativamente respecto a la serie control en todas las series, correspondiendo el mayor porcentaje a aquellos lóbulos con vascularización exclusivamente portal. En todas las series los dos lóbulos con flujo portal comprendieron al menos el 85% del peso hepático total al final del p.o. (FIGURA 30).

La relación lóbulos superiores/peso corporal presentó unos valores muy similares para las series de ratas control y HPHAHAHP sin que existieran diferencias E.S. entre ellas. La serie HAHP es la que presentó un valor menor para esta relación existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) respecto al resto de las series. El mayor valor correspondió a la serie HPHA que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las demás series (FIGURA 31).

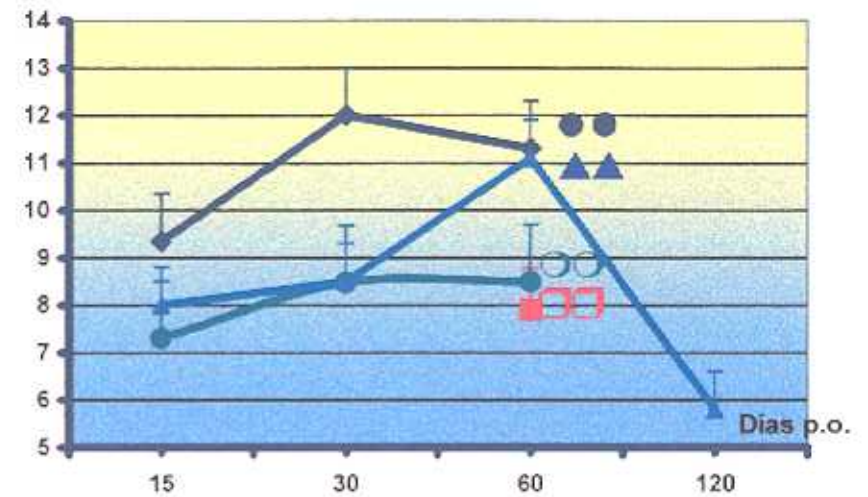
En la relación lóbulos inferiores/peso corporal la serie HAHP es la que presentó un mayor valor, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) respecto a las demás series. El menor valor correspondió a la serie HPHA que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las otras series. Las series control y HPHAHAHP presentaron valores similares entre sí, sin que aparecieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 31).

**FIGURA 30: GRUPO DOS LOBULOS**

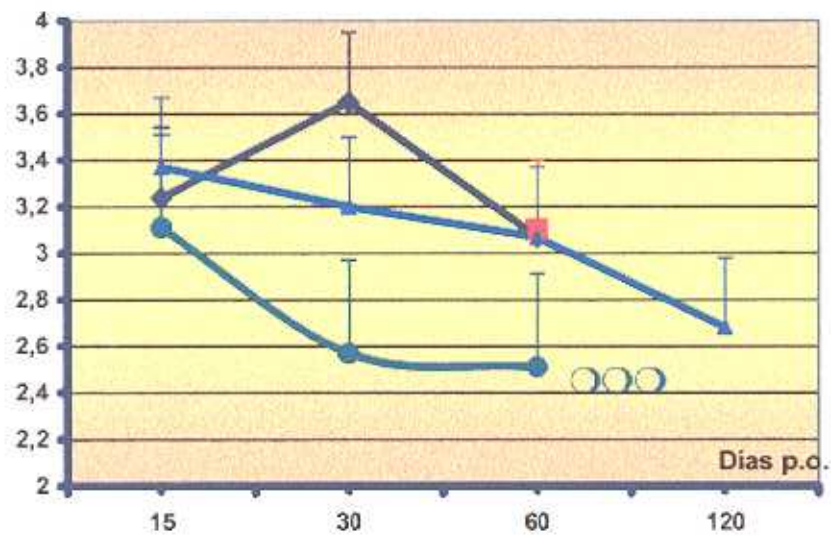
**INCREMENTO PC**



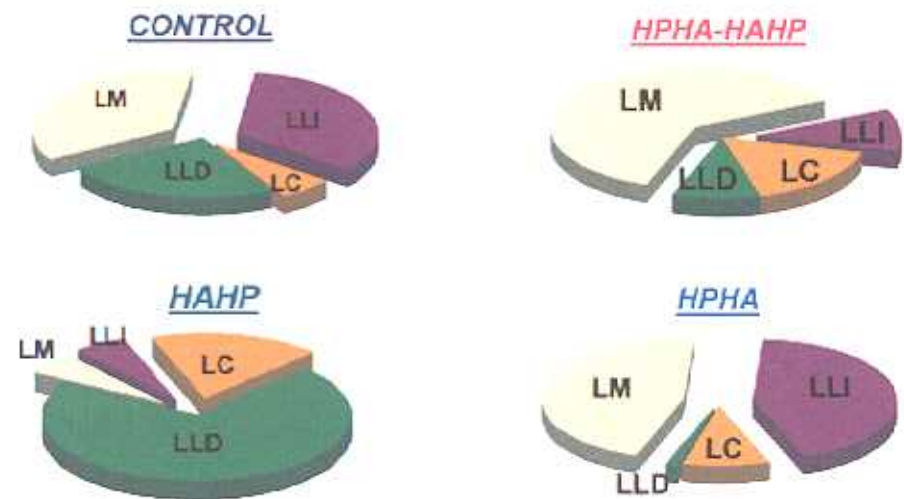
**PESO HEPATICO**



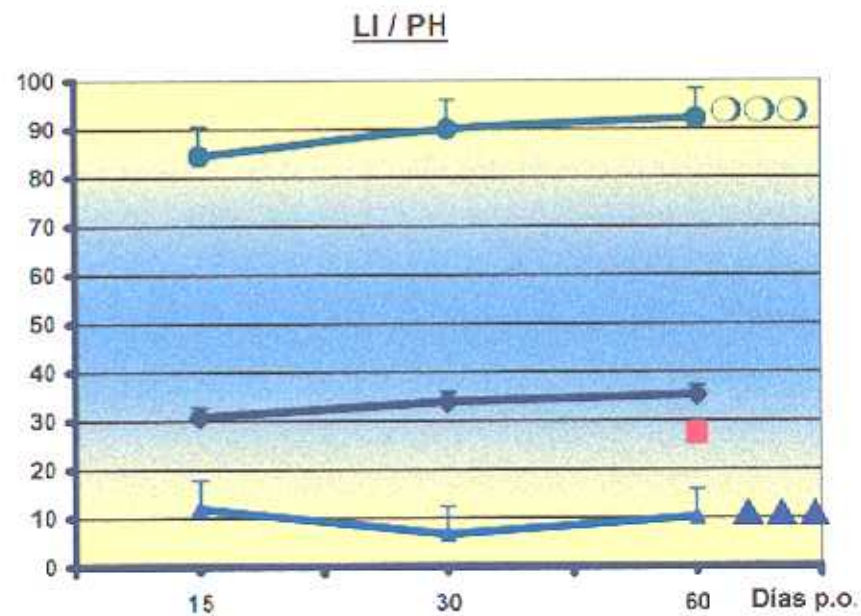
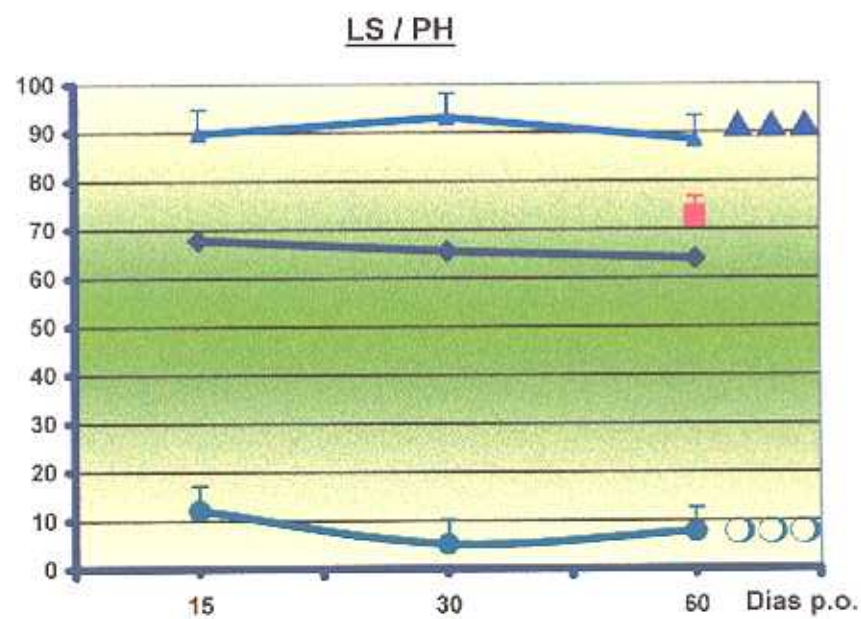
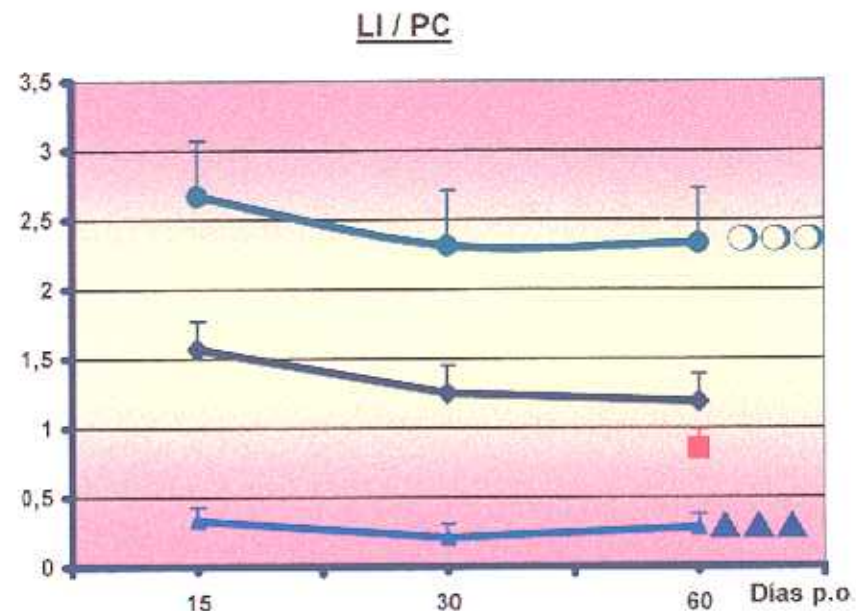
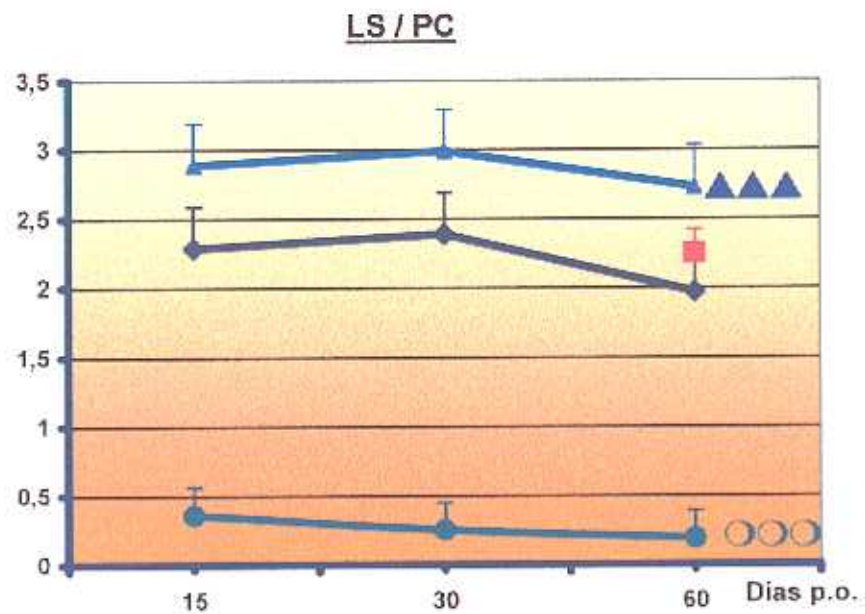
**PH / PC**



**% LOBULOS**

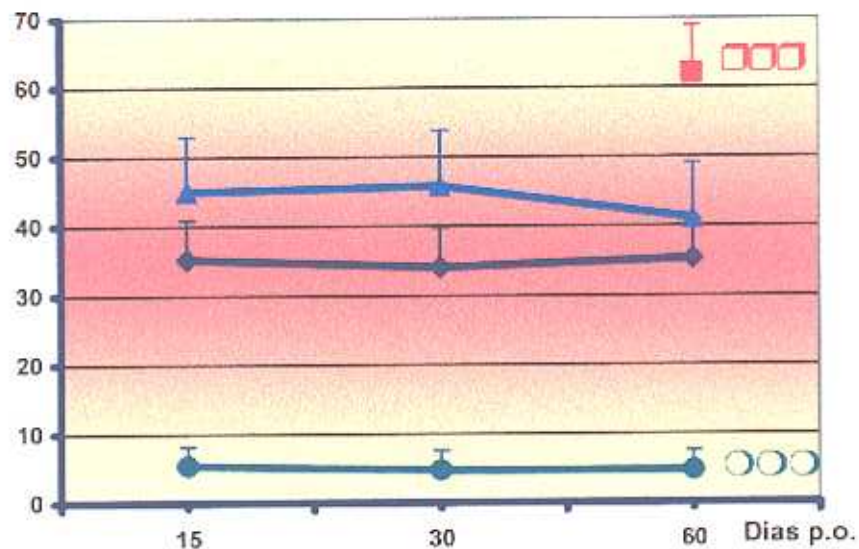


**FIGURA 31: GRUPO DOS LOBULOS**

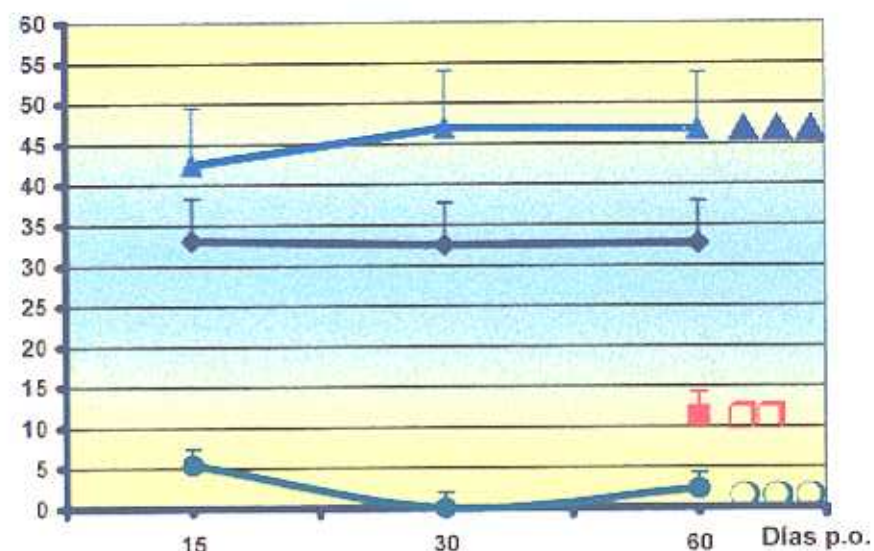


**FIGURA 32: GRUPO DOS LOBULOS**

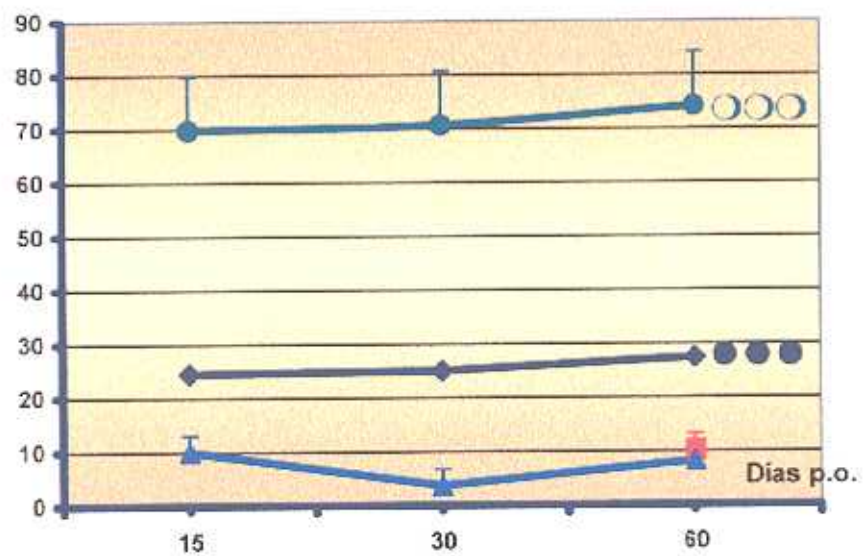
LM / PH



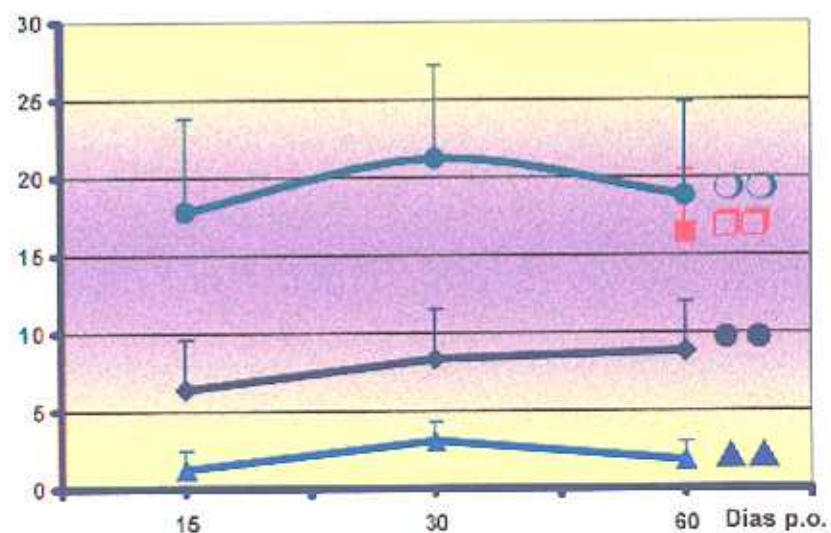
LLI / PH



LLD / PH



LC / PH



## FIGURAS 30, 31 y 32 - GRUPO DOS LOBULOS

◆ **Serie CONTROL (I):** Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

■ **Serie HPHAHAHP (XV):** Ligadura portal del lóbulo lateral izquierdo y lóbulo lateral izquierdo y arterial del lóbulo medio y lóbulo caudado. Animales sacrificados a los 60 días de p.o.

● **Serie HAHP (IV):** Ligadura portal de lóbulos superiores y arterial de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 15, 30 y 60 días de p.o.

▲ **Serie HPHA (V):** Ligadura arterial de lóbulos superiores y portal de lóbulos inferiores. Animales sacrificados a los 15, 30, 60 y 120 días de p.o.

**INCREMENTO PC ( $\Delta$ PC):** Incremento del peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series para el grupo dos lóbulos.

**PESO HEPATICO (PHT):** Peso hepático total al final del p.o. para las distintas series para el grupo dos lóbulos.

**PH / PC:** Relación entre peso hepático y peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series para el grupo dos lóbulos.

**% LOBULOS:** Porcentaje de cada lóbulo a los 60 días de p.o. para las distintas series para el grupo dos lóbulos.

**LS / PC:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LI / PC:** Relación entre el peso de los lóbulos inferiores y el peso corporal a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LS / PH:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LI / PH:** Relación entre el peso de los lóbulos superiores y peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LM / PH:** Relación entre el peso del lóbulo medio y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LLI / PH:** Relación entre el peso del lóbulo lateral izquierdo y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LLD / PH:** Relación entre el peso del lóbulo lateral derecho y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**LC / PH:** Relación entre el peso del lóbulo caudado y el peso hepático a lo largo del p.o. para las distintas series del grupo dos lóbulos.

**CONTROL:** ●●● p<0,05 respecto a todas las series  
●● p<0,05 respecto a dos series  
PHT: respecto a HAHP y HPHAHAHP  
LC/PH: respecto a HAHP y HPHAHAHP

**HPHAHAHP:** □□□ p<0,05 respecto a todas las series  
□□ p<0,05 respecto a dos series  
PHT: respecto a CONTROL y HPHA  
LLI/PH: respecto a CONTROL y HPHA  
LC/PH: respecto a CONTROL y HPHA

**HAHP:** ○○○ p<0,05 respecto a todas las series  
○○ p<0,05 respecto a dos series  
ΔPC: respecto a HPHA y HPHAHAHP  
PHT: respecto a CONTROL y HPHA  
LC/PH: respecto a CONTROL y HPHA

**HPHA:** ▲▲▲ p<0,05 respecto a todas las series  
▲▲ p<0,05 respecto a dos series  
PHT: respecto a HPHAHAHP y HPHA  
LC/PH: respecto a HPHAHAHP y HPHA

Para la relación lóbulos superiores/peso hepático la serie HPHA es la que presentó un mayor valor, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) respecto a las demás series. El menor valor correspondió a la serie HAHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las otras series. Las series control y HPHAHAHP presentaron valores similares entre sí, sin que aparecieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 31).

Para la relación lóbulos inferiores/peso hepático la serie HAHP es la que presentó un mayor valor, existiendo diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) respecto a las demás series. El menor valor correspondió a la serie HPHA que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las otras series. Las series control y HPHAHAHP presentaron valores similares entre sí, sin que aparecieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 31).

Para la relación lóbulo medio/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HPHAHAHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series. El menor valor correspondió a la serie HAHP que también presentó diferencias E.S. con las otras series. El resto de las series, HPHA y control, presentaron valores muy similares sin que existieran diferencias E.S. con el resto de las series (FIGURA 32).

Para la relación lóbulo lateral izquierdo/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HPHA, que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series. La serie control presentó un valor algo inferior con respecto a la anterior aunque presentó también diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con el resto de las se-

ries. El menor valor correspondió a la serie HAHP que también presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las otras series. La serie HPHAHAHP presentó un valor algo superior a esta última, aunque también existieron diferencias E.S. ( $P < 0,05$ ) con el resto de las series (FIGURA 32).

Para la relación lóbulo lateral derecho/peso hepático el mayor valor correspondió a la serie HAHP que presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de las series. El menor valor correspondió a la serie HPHA que también presentó diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con las otras series. El resto de las series, HPHAHAHP y control, presentaron valores muy similares sin que existieran entre ellas diferencias E.S. (FIGURA 32).

Para la relación lóbulo caudado/peso hepático los mayores valores correspondieron a las series HPHAHAHP y HAHP que presentaron diferencias E.S. ( $p < 0,05$ ) con respecto a las otras dos series, control y HPHA, que presentaron los menores valores (FIGURA 32).

## **V.- DISCUSSION**

## 1. TECNICA ANESTESICA Y QUIRURGICA

Existen múltiples técnicas anestésicas utilizables dentro del campo de la cirugía experimental. Entre ellas la inhalatoria con éter etílico nos permite una anestesia prolongada y más controlada al ser eliminada la sustancia empleada rápidamente tras su supresión favoreciendo un buen postoperatorio inmediato. Como único inconveniente cabe destacar el de los problemas respiratorios que ocasiona, pero que son fácilmente soslayables con la administración tras la inducción anestésica de atropina

Para la realización de la anastomosis portocava término-lateral llevada a cabo en la serie II, se ha aplicado una técnica quirúrgica desarrollada por Lee y Fisher<sup>225</sup> y modificada por Arias y cols<sup>218</sup>. Con esta técnica se simplifica y acorta considerablemente el tiempo de la intervención. Durante la misma se realiza un clampaje completo aunque breve de la vena cava, de tal forma que la interrupción del flujo sanguíneo durante el periodo de cirugía no altere la función renal. El tiempo que la vena cava permanece clampada debe ser siempre inferior a 15 minutos.

Existen numerosos métodos para producir de forma experimental una insuficiencia hepatocelular crónica (IHC). Los más empleados se fundamentan en técnicas quirúrgicas que producen en los animales déficits hepáticos cuantitativos, cualitativos o mixtos, como son la ligadura de la arteria hepática y la fistula de Eck<sup>219</sup>, las hepatectomías totales<sup>220</sup> o las hepatectomías parciales<sup>221</sup>.

Con el objeto de obtener modelos experimentales que se correlacionen mejor con la clínica humana, es aconsejable optar por métodos mixtos que combinen défi-

cits cualitativos con cuantitativos.

Nicolai Eck describió en 1877<sup>219</sup> una técnica quirúrgica en perros para producir una derivación del flujo portal hacia la vena cava. En estudios experimentales posteriores realizados sobre anastomosis portosistémicas se siguieron empleando los perros debido a la dificultad que planteaba la realización de la técnica quirúrgica en animales de menor tamaño.

A mediados de siglo, se llevaron a cabo diversos intentos con gatos, conejos y ratas<sup>222,223,224</sup>, que dejaron patente la imposibilidad de realizar ese tipo de técnicas quirúrgicas en aquel momento. El desarrollo de nuevas técnicas microquirúrgicas y un instrumental apropiado permitieron a Lee y Fisher<sup>225</sup> en 1961 realizar una anastomosis portocava término-lateral en ratas, logrando una supervivencia de hasta siete meses en algunos de los animales.

En nuestro país se desarrollaron algunas variantes de dichas técnicas quirúrgicas en la rata. Entre las que lograron supervivencias más altas se encuentran la realizada por Paredes y Visa en 1974<sup>226</sup> y la de Arias y cols<sup>218</sup>, que ha sido la utilizada en este trabajo experimental.

Todas estas técnicas están basadas en sistemas de sutura manual empleando material de microcirugía. Otros autores han propuesto distintas alternativas, describiendo incluso un sistema de no sutura para la realización de shunts portocava en la rata<sup>227</sup>.

A los animales de la Serie III se les realizó una ligadura de la arteria hepática propia por encima de la arteria gastroduodenal. Se ligaron así mismo las ramas arte-

riales pertenecientes a cada lóbulo y por último, se ligó y se seccionó la arteria hepática accesoria. Como consecuencia directa de la realización de esta técnica quirúrgica se privó completamente al hígado de circulación arterial, permaneciendo únicamente con el flujo sanguíneo portal.

En la rata se han empleado básicamente dos técnicas para lograr la isquemia arterial hepática. La primera se caracteriza por la ligadura, extirpación o embolización arterial. La segunda consiste en la oclusión temporal pero reiterada de la arteria hepática. En cualquier caso, en la rata, la obtención de un modelo experimental de isquemia arterial hepática definitiva es difícil por la rápida formación de circulación colateral. Esta, se ha descrito incluso en la primera semana de p.o.<sup>106</sup>. Se han desarrollado diversos modelos que asocian la ligadura de la arteria hepática propia, de sus ramas, de la arteria gastroduodenal y del colédoco en distintas combinaciones para lograr una isquemia arterial completa y duradera.

Nosotros hemos realizado, además, la ligadura y sección de las ramas arteriales de cada lóbulo para tener la certeza de que el parénquima hepático quedaba exclusivamente con aporte sanguíneo portal. Una desarterialización extensa, como la realizada en nuestra serie, que incluye la ligadura de todas las ramificaciones de la arteria hepática común junto con el ligamento hepatoduodenal y las arterias frénicas, interrumpiendo toda la circulación colateral, deja a la vena porta como única vía de aporte sanguíneo al hígado.

En las Series III a la XV se han realizado distintas combinaciones de ligadura de las ramas portales y arteriales de los lóbulos superiores e inferiores, de forma que

los lóbulos con ligadura de la rama portal únicamente recibían flujo arterial y aquellos con ligadura de la rama arterial recibían únicamente flujo portal.

Este modelo experimental es similar al descrito por Mizumoto<sup>228</sup> y cols. en 1970, quién para estudiar la importancia del riego arterial en la regeneración hepática realizó en el perro, entre otras intervenciones, la supresión del riego portal en la mitad derecha del hígado y una interrupción del flujo arterial en la parte izquierda del mismo, dejando intacto el flujo portal.

Distintos autores<sup>229,230,231</sup> han desarrollado diferentes modelos de ligadura por lóbulos, llevando a cabo la ligadura de la rama o ramas portales de uno o más lóbulos y dejando intacta la circulación del resto.

En el trasplante heterotópico de hígado en la rata<sup>232,233</sup> también se establecen de forma simultánea una isquemia arterial y portal, puesto que el hígado donante sólo tiene circulación portal, mientras que el hígado propio del receptor está exclusivamente vascularizado por la arteria hepática. Sin embargo, este modelo de trasplante heterotópico de hígado en la rata, es de difícil valoración, ya que además de suponer una compleja técnica quirúrgica, asocia factores como la preservación, la isquemia fría y el rechazo que pueden alterar los resultados.

Es por este motivo por lo que se ha desarrollado el modelo de ligadura de lóbulos ya que nos permite estudiar las alteraciones que se producen al asociar la isquemia arterial y portal en el mismo animal, obviando así otros factores que podrían complicar la evolución postoperatoria y la interpretación de los resultados obtenidos.

En estas series, se obtienen dos tipos de parénquima hepático dentro de un mismo animal, el que denominaremos hígado arterial, constituido por los lóbulos en los que se ligaron las ramas portales, e hígado portal, el formado por los lóbulos en los que se ligaron las ramas arteriales.

En las series VI, VII, IX y X con ligadura de lóbulos asociamos también la ligadura y sección de la rama correspondiente del colédoco (series) al tiempo que se realizaba la ligadura de la rama arterial o de la rama arterial y portal de dicho lóbulo.

## **2. DISCUSION POR GRUPOS**

### ***GRUPO GENERAL (CONTROL, APCTL, LART, HAHP, HPHA)***

La isquemia portal hepática secundaria a la realización de una anastomosis portocava término-lateral, raramente provoca la muerte de los animales o produce lesiones biliares, pero a diferencia de la isquemia arterial, determina importantes alteraciones bioquímicas e histológicas en el animal. En la serie de ratas en las que se realizó una APCTL y que, por tanto, presentaban una isquemia portal, tuvieron una evolución postoperatoria con mal estado general, pérdida de pelo, lentitud en los movimientos y disminución en la ingesta. A diferencia del resto de las series, en estos animales existió un descenso del peso corporal a lo largo del p.o. que nunca llegó a recuperar los valores del peso inicial.

Estos hechos patológicos sugestivos de alteración funcional hepática ya habían sido descritos por otros autores<sup>116</sup>, que encontraron en los animales una disminución del peso corporal no llegando nunca a superar el peso inicial, una mayor predisposición a las infecciones, una alopecia en el dorso a partir del segundo mes del postoperatorio, una intolerancia a la ingesta que provocaba alteraciones en el estado general y en la conducta, con tendencia a la caquexia terminando en un estado comatoso sin respuesta a los estímulos y finalmente en muerte del animal.

La APCTL cursa con una reducción severa en el peso corporal, una disminución en la concentración plasmática de glucosa y un aumento en la proporción de insulina-glucagón (I/G)<sup>237</sup>. La disminución en la ingesta en estos animales se extiende más allá de la fase catabólica del periodo postoperatorio inmediato, por lo tanto con-

sideramos poco probable que sea debida a la intervención en sí misma o a la necrosis hepática secundaria. Existen varias teorías para explicar la anorexia que sufren los animales sometidos a una APCTL, y que podría deberse a una encefalopatía portosistémica<sup>234,235</sup> o bien a una septicemia<sup>236</sup>, situaciones ambas inherentes a este tipo de insuficiencia hepática<sup>237</sup>.

La disminución de la ingesta podría explicar los hallazgos referidos al peso corporal en el postoperatorio, con unos valores marcadamente descendidos, en especial a los 15 días del p.o., con relación al resto de las series.

En otros animales de experimentación como el perro y el cerdo, se han observado los mismo hallazgos clínicos en cuanto a anorexia y mal estado general se refiere, tras la realización de una APCTL<sup>238,239</sup>. En el cerdo, la pérdida de peso se atribuye a la anorexia de origen hipotalámico que sufren estos animales tras la realización de una APCTL. Esta sería secundaria a la pérdida de receptores esplácnicos que rigen los centros del hambre y de la saciedad a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo esta hipótesis tendría que valorarse en el seno de la encefalopatía portosistémica que es inherente a la producción de una fístula de Eck<sup>240</sup>.

Estos efectos relacionados con la ingesta y el apetito, no se han podido observar, sin embargo, en humanos con procesos patológicos similares<sup>241</sup>. Según Starzl la privación de los factores hepatotróficos o la reducción del flujo sanguíneo hepático que conlleva la APCTL ejercen por si mismas un efecto específico sobre el peso corporal, que no estaría relacionado con la ingesta. Esta tesis se apoya en el hecho,

confirmado también por nosotros, de que en las ratas con APCTL la atrofia hepática que se produce no es proporcional a la pérdida de peso corporal.

En las ratas la isquemia secundaria a la ligadura arterial hepática produce una reducción de la síntesis de proteínas y de los niveles de ATP<sup>102</sup>. La experiencia clínica y de laboratorio en la interrupción del flujo sanguíneo arterial es muy extensa e incluye el estudio de factores tales como los cambios en el flujo sanguíneo, el metabolismo o la coagulación<sup>232</sup>.

En nuestra serie con isquemia arterial secundaria a la ligadura de la arteria hepática, los animales presentaban un buen estado general con un incremento menos acusado del peso corporal a lo largo del p.o. que las ratas control, situación que concuerda con los resultados de los trabajos de O'Donohoe<sup>102</sup> y cols. y de otros autores<sup>242</sup>.

Aunque se han descrito alteraciones analíticas tras la ligadura arterial hepática como el aumento de las concentraciones plasmáticas de GOT, GPT, bilirrubina, y un descenso en la síntesis de albúmina, estas no parecen responsables directas de la disminución del peso corporal ya que se mantenían solamente durante la primera semana del p.o.<sup>102</sup>

En las series con ligadura por lóbulos los animales no presentaron alteraciones en su estado general a lo largo del p.o., y a pesar de existir un descenso inicial del peso corporal, este se compensaba en estadios posteriores llegando incluso a superar el incremento del peso corporal registrado en la serie control.

Algunos autores<sup>230,243,244,245</sup>, observaron que se producía una rápida y progresiva atrofia de los lóbulos con ligadura de la rama portal, mientras que los no ligados o aquellos con ligadura de la rama arterial aumentaban su tamaño, manteniendo así un peso corporal y hepático total similar al de las ratas de la serie control. Esto era posible gracias al balance entre la atrofia sufrida por la zona de parénquima con vascularización exclusivamente arterial y la hipertrofia compensadora del área hepática que mantenía intacto el aporte sanguíneo portal.

En los animales con APCTL se objetivó una disminución del peso hepático total acompañada de un importante descenso en la relación peso hepático/peso corporal similares a las encontradas por otros autores<sup>116,235,237</sup>. Estas alteraciones acompañan a la marcada reducción del peso corporal que se produce en las ratas con APCTL.

Los primeros estudios realizados sobre los efectos de la APCTL en los pesos corporal y hepático, no consideraban los efectos de la intervención por sí mismos, así como su influencia sobre la ingesta y sus consecuencias metabólicas<sup>219,225</sup>. Para algunos autores<sup>237</sup>, ciertas secuelas en el metabolismo de las ratas con APCTL, como la atrofia hepática, parecen estar directamente relacionadas con la derivación de la sangre portal del hígado, ya que la disminución en el peso hepático es superior y no proporcional al descenso del peso corporal total. Este hecho explicaría el importante descenso de la relación PH /PC observada en los animales de la Serie II.

En cuanto a las causas que provocarían la atrofia hepática existen distintas teorías. Una serie de experimentos realizados en perros, demostró que la derivación

portosistémica de algunos factores hepatotróficos como son la glucosa y las hormonas de origen pancreático insulina y glucagón, es más importante que la propia reducción del flujo sanguíneo como causa de atrofia en un hígado privado de la circulación portal<sup>241</sup>. Los pesos hepáticos en los distintos momentos postoperatorios de nuestro estudio en las ratas con APCTL, demuestran una marcada disminución de sus valores con relación a la serie de ratas control. En este modelo experimental es posible, como indica Starzl, que la causa fundamental de esta disminución en el peso hepático y de la insuficiencia hepatocelular en sí, sea la supresión del aporte de todos los substratos procedentes del sistema gastrointestinal, más que la abolición del flujo hepático a través del sistema porta. Se justifica así el importante descenso en la relación PH/PC que hemos observado en los animales que fueron sometidos a una APCTL.

La insulina parece ser el factor más importante del trofismo hepático, siendo esta hormona probablemente la responsable del mantenimiento del tamaño y número de los hepatocitos<sup>213</sup>. Además, el hígado de la rata tiene una disponibilidad muy baja de insulina. La disminución en el índice insulina/glucagón en las ratas con APCTL, se debe principalmente al incremento en las concentraciones de glucagón por aumento de la síntesis pancreática en respuesta a una situación mantenida de hipoglucemia o bien debida a la hiperaminoacidemia secundaria al catabolismo proteico<sup>246</sup>. También contribuyen a este desbalance las alteraciones existentes en la degradación hepática del glucagón y de la insulina. De tal manera que la APCTL produce una profunda perturbación de la homeostasis hepática en cuanto a la triada glucosa-glucagón-insulina, que tendría una patogénesis multifactorial<sup>237</sup>.

También se han detectado alteraciones en las transaminasas séricas tras la realización de una APCTL en la rata, que se manifiestan por un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de GOT y GPT en los dos meses siguientes a la cirugía<sup>247</sup>. El aumento en los niveles plasmáticos de GOT, GPT y LDH parece apuntar hacia la presencia de un síndrome citolítico que se confirma en los estudios histológicos a largo plazo por un descenso en el número de hepatocitos por trabécula<sup>248</sup>.

En la serie de animales con ligadura arterial también encontramos un descenso en el peso hepático total, que tendía progresivamente a la recuperación durante el p.o., si bien nunca lograba alcanzar los valores obtenidos en la serie de ratas control. En esta serie de animales sometidos a isquemia arterial existía también un menor aumento del peso corporal y de la relación PH/PC durante el p.o. respecto a la serie control, aunque estos valores no fueron estadísticamente significativos.

Los valores analíticos descritos por O'Donohoe<sup>102</sup> y confirmados en estudios posteriores<sup>242</sup> con periodos postoperatorios más prolongados, de hasta tres meses, que arrojaron resultados similares, se caracterizaban por un mantenimiento de los valores normales en suero de bilirrubina, AAT y  $\sigma$ -GT. Otros autores<sup>249</sup> han encontrado valores descendidos de ATP a las cuatro semanas del p.o. en hígados transplantados sin revascularización arterial y por tanto únicamente con flujo portal, y que se encontraban como es lógico en situación de isquemia arterial. Estos estudios confirman los resultados obtenidos en nuestra serie que se caracterizan por la

escasa repercusión que a nivel del metabolismo hepático tiene una isquemia arterial prolongada.

Atendiendo a los estudios realizados con microscopio óptico<sup>84,108,250,251, 252</sup> se conoce que la dilatación de los sinusoides y el menor contenido en glucógeno son reacciones precoces frente a la isquemia y a los cambios en el flujo sanguíneo, en tanto que el descenso del tamaño de los hepatocitos con la discreta disminución del peso hepático que conlleva, representa una adaptación más persistente a la modificación de las condiciones normales de aporte sanguíneo hepático. Jefferson<sup>253</sup> ya había demostrado años antes que la desarterialización hepática en perros produce unas modificaciones isquémicas reversibles. La ligadura de la arteria hepática común en estos animales normalmente solo causa modificaciones menores gracias al flujo colateral que se desarrolla desde las ramas distales del tronco hepático arterial.

Algunos autores<sup>252</sup> han descrito las modificaciones que aparecen en el hígado tras la manipulación del hilio hepático. En nuestro estudio hemos encontrado en algunos casos, en el momento de realizar la necropsia, adherencias en la zona del hilio hepático y en la región próxima gastroduodenal peripancreática con la cara interna del lóbulo derecho hepático. Es posible que algunos efectos como el incremento de la actividad enzimática hepática, no sean causados sólo por la desarterialización sino también por la disección del área biliar hepática<sup>249</sup>.

Durante la isquemia arterial se alteran una gran variedad de mecanismos celulares tales como la función mitocondrial, las funciones de la membrana celular o la síntesis de proteínas<sup>84,251</sup>. Todo esto provoca que el nivel de energía de los hepato-

citios se reduzca muy rápidamente<sup>254</sup>. Farber y cols<sup>53</sup>. demostraron que en las situaciones de isquemia se produce una acelerada degradación de los fosfolípidos de membrana, lo cual provoca una alteración en la permeabilidad de las membranas celulares a los iones  $\text{Ca}^{2+}$  que pasarían libremente al interior de la célula. Esta acumulación intracelular de los iones  $\text{Ca}^{2+}$  es la base bioquímica del daño celular irreversible que se produce en las situaciones de isquemia, con la consiguiente atrofia de los hepatocitos y disminución del peso hepático que conlleva.

En los animales sometidos a ligadura de lóbulos el peso hepático a los 30 días del p.o. en ambas series de este grupo de estudio (HAHP y HPHA) fue menor que el encontrado en las ratas control existiendo en ambos casos diferencias E.S. Esta alteración del peso hepático vino determinada por la atrofia que se produjo en los lóbulos que únicamente recibían sangre arterial y que se compensó en parte por la hipertrofia de los lóbulos que mantenían únicamente vascularización portal. Sin embargo el peso hepático en la serie HPHA normalizó sus valores a los 60 días de p.o. También se observó en la serie HAHP un descenso de la relación peso hepático/peso corporal (PH/PC), respecto de los animales de la serie control, descenso que no se produjo en la serie HPHA.

Por lo tanto el hígado superior como el inferior responden de forma similar al menoscabo funcional que supone la privación del flujo portal ya que ambos se atrofian. Sin embargo su respuesta es ligeramente diferente cuando mantienen exclusivamente el riego portal, ya que el hígado inferior no logra recuperar el peso hepático a los 60 días de p.o. (HAHP), en tanto que el hígado superior sí consigue norma-

lizar el peso hepático cuando el hígado inferior se atrofia (HPHA). Esta respuesta compensadora diferente ha de ser valorada considerando que ambos poseen, en condiciones fisiológicas pesos diferentes.

Como es lógico deducir, en la serie HAHP el grado de hipertensión portal que se produce es mayor que el de la serie HPHA, por ser mayor la cantidad de parénquima hepático privado de flujo portal. Este factor podría influir negativamente en el desarrollo de la respuesta compensadora, aunque se desconoce si en el evolutivo de estos animales se forma algún tipo de circulación colateral.

Las diferencias no estadísticamente significativas en el índice PH/PC en ambas series de ligadura de lóbulos con respecto a la serie control se podrían atribuir a un posible mecanismo de adición de los efectos presentes en las ratas control y ausente en la serie de la ligadura de lóbulos, al funcionar de una forma independiente de los lóbulos arteriales y portales.

Las alteraciones que aparecen en nuestro modelo son similares a las descritas en el trasplante heterotópico de hígado<sup>232</sup> y por tanto, y a diferencia de los modelos de ligadura de lóbulos de otros autores<sup>113,231</sup> que mantienen circulación portal y que reciben por tanto factores hepatotróficos de procedencia esplácnica, en las situaciones en las que los lóbulos superiores o inferiores mantienen exclusivamente vascularización arterial no se produce una compensación de la relación PH/PC durante el p.o.

La APCTL repercute de manera diferente sobre el peso de los lóbulos hepáticos, así son los lóbulos superiores (lóbulo medio e izquierdo) los que sufren una

pérdida de peso superior a la propia de los lóbulos inferiores (lóbulo derecho y caudado), tanto a los 15, como a los 30 y 60 días de p.o. cuando se comparan con los correspondientes a la serie control. La recirculación de factores hepatotróficos propuesta por algunos autores<sup>113</sup> podría influir de forma diferente según los lóbulos hepáticos considerados, lo que supondría la existencia de heterogenicidad funcional de los lóbulos hepáticos de la rata post-APCTL que deberá ser confirmada.

En la serie de ligadura arterial el porcentaje correspondiente a cada lóbulo hepático no se alteró respecto a la serie control, lo que parece indicar que todos los lóbulos sufren por igual las consecuencias de una isquemia arterial. Después de la realización de la ligadura arterial hepática, el oxígeno y los nutrientes deben llegar al hígado a través de la vena porta o bien por las posibles vías colaterales arteriales que se puedan desarrollar hacia el hígado.

La oxigenación sanguínea es esencial para mantener la viabilidad del parénquima hepático, y este oxígeno es vehiculado a través del hígado por la circulación arterial hepática y por la circulación portal<sup>255</sup>. También es de sobra conocido que la oxigenación de la sangre portal es mayor que la de la sangre venosa sistémica<sup>256</sup>. Algunos autores<sup>257,258</sup> han demostrado que el volumen de sangre portal y la extracción de oxígeno de la misma se incrementa después de la interrupción del flujo arterial del hígado. En teoría este mecanismo compensatorio sería suficiente para mantener la viabilidad del parénquima hepático.

El suministro de sangre portal al hígado parece ser, sin embargo, de crucial importancia como determinante del grado de necrosis hepática como se demuestra

cuando este se ve disminuido. Por el contrario la necrosis hepática en las ratas como consecuencia de la ligadura arterial ha sido referida en raras ocasiones. El insuficiente suministro de oxígeno y de substratos y la acumulación de metabolitos, contribuyen todos ellos al daño celular durante el periodo de isquemia, aunque diversos estudios sugieren que el déficit de oxígeno es el factor implicado más importante<sup>53,259</sup>.

Los lóbulos superiores de las ratas control suponen el 66% del peso hepático total, en tanto que en las ratas de las series de ligadura por lóbulos supone el 7% en HAHP o el 87% en HPHA.

El hígado arterial en estos modelos de ligadura de lóbulos representa entre un 5 y un 12% del peso hepático total dependiendo del periodo p.o. considerado. Es de destacar que aun siendo un estudio a largo plazo no se produce una atrofia total de estos lóbulos que al estar privados de circulación portal carecen de factores hepatotróficos procedentes de la circulación esplácnica. Este hecho es singular en sí mismo y puede ser importante si lo comparamos con lo que ocurre en el hígado donante en el trasplante heterotópico, en el que en un tiempo p.o. similar existía ya una atrofia total del injerto, es decir no se encontraban restos de parénquima hepático que recibían únicamente flujo sanguíneo portal<sup>232</sup>.

Es difícil establecer los mecanismos responsables del mantenimiento de esa escasa proporción de hígado arterial en los animales de las series de ligadura de lóbulos. Quizá ese parénquima residual dependa de la concentración de factores hepatotróficos circulantes en sangre sistémica o bien podría corresponder a la masa de

parénquima hepático necesario para realizar la función que en el hígado normal dependería de la arteria hepática.

La hipertrofia de los lóbulos con circulación portal que se produce en los modelos de ligadura de lóbulos sería un mecanismo compensador en un intento de recuperar la masa hepática total y así mantener constante la relación PH/PC; sin embargo este efecto compensador no se logra completamente. A pesar de ello esta situación pone de manifiesto la escasa repercusión que la ligadura arterial provoca en el parénquima hepático en la rata. Algunos autores<sup>228</sup> han confirmado que la supresión del flujo sanguíneo arterial no afecta a la regeneración hepática puesto que en sus trabajos obtenían unos resultados similares cuando asociaba isquemia y hepatectomía o hepatectomía únicamente.

La atrofia hepática, que afecta de forma más severa a los lóbulos superiores hepáticos, es la consecuencia más evidente tras la realización de una APCTL. Esta atrofia está inducida además de por la falta de factores hepatotróficos por la reducción del flujo sanguíneo hepático. La arteria hepática ostenta el control del flujo sanguíneo intrahepático, de tal forma que si el flujo portal se reduce, la arteria hepática se dilata, y si por el contrario el flujo portal aumenta la arteria hepática se contrae<sup>233</sup>. Esta respuesta, que se ha denominado relación hemodinámica recíproca, constituye un mecanismo compensador limitado que no es capaz de conservar la masa hepática, como se deduce del descenso en el peso observado en nuestra serie de animales con APCTL, ni de alcanzar el volumen fisiológico de perfusión hepática.

Según han podido constatar Romeo y cols<sup>260</sup>, aunque se produce un gran incremento del flujo arterial hepático en situaciones de disminución del riego portal, el flujo total hepático es tan sólo un 60% del normal. Otros autores<sup>261</sup> han demostrado la existencia de una circulación colateral portal hacia el hígado isquémico como mecanismo compensador. Su desarrollo se establece después de la cuarta semana del p.o. y tiende a conseguir la recuperación funcional del hígado de la rata. También jugaría un importante papel en el mantenimiento del flujo sanguíneo portal la presencia del plexo capilar peribiliar, que como se ha podido demostrar experimentalmente, se encontraría hipertrofiado en estos animales<sup>262</sup>. Sin embargo, en el estudio necrópsico realizado en las ratas con APCTL no se apreció macroscópica ni microscópicamente circulación colateral, ni en el territorio esplácnico ni en el hígado.

Los animales sometidos a una ligadura arterial experimentan una discreta atrofia hepática, que a diferencia de las situaciones de isquemia portal (APCTL) afecta de forma similar a los cuatro lóbulos hepáticos. Las relaciones entre los lóbulos superiores e inferiores y el peso corporal no sufren, por tanto, importantes modificaciones respecto de la serie control.

El aumento o disminución de la relación LS/PC y LI/PC que aparece en las series de ligadura de lóbulos refleja la situación de hipertrofia o atrofia que sufren los lóbulos con vascularización portal o arterial respectivamente, en los animales con un peso corporal conservado. Estos resultados permiten apoyar la hipótesis de la existencia de dos tipos funcionales de hígado; el hígado arterial y el hígado portal, que representan una diferente evolución en situaciones de isquemia y que pueden ser re-

presentados por este modelo de ligadura de lóbulos. Mientras que la lesión de uno de los dos tipos de hígado da lugar a diversas alteraciones patológicas, la presencia de ambos, aunque sea de forma aislada, no conlleva graves repercusiones postoperatorias.

La relación entre los lóbulos superiores e inferiores y el peso hepático no varió significativamente respecto de la serie control en las series con APCTL o con ligadura arterial lo que indica que la atrofia hepática que aparece en mayor o menor medida en ambas situaciones afecta prácticamente por igual, existe un ligero predominio de la afectación en los lóbulos superiores, a todos los lóbulos.

Las dos series con ligadura de lóbulos mostraron diferencias E.S. para esta relación, que refleja la atrofia que sufren los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial y la hipertrofia compensadora de aquellos otros lóbulos que mantienen su vascularización portal normal. Se ha encontrado que a nivel bioquímico existen importantes diferencias entre uno y otro parénquima<sup>263</sup>. En los lóbulos con vascularización portal existe un aumento de la síntesis de DNA que mantiene los niveles de los nucleótidos de adenina dentro de los límites normales y aumenta las mitosis de los hepatocitos, lo que indica el proceso de regeneración que tiene lugar en él. Por el contrario en los lóbulos sin aporte vascular portal, el hígado se vuelve atrófico, la carga energética del hígado disminuye (nucleótidos de adenina) y no aparecen cambios en la síntesis del DNA<sup>263</sup>.

El aumento de la cantidad y calidad de las mitocondrias de las células hepáticas es también esencial en el desarrollo del proceso de regeneración hepática<sup>264</sup>.

Desde el punto de vista de la función mitocondrial, sin embargo, diversos estudios han demostrado que no existen diferencias en el proceso hipertrofiante compensador tras hepatectomía parcial, ligadura o embolización de las ramas portales<sup>265,266</sup>.

En las ratas con APCTL el LM y el LLI sufren una mayor pérdida de peso que el LLD y el LC respecto de las ratas control. Esta respuesta diferente de cada lóbulo tras la anastomosis portocava implica una capacidad de respuesta individualizada, dependiente de la circulación arterial hepática. Por tanto, coincidimos con otros autores en que la recirculación de los factores hepatotróficos tendría una influencia distinta en cada uno de los lóbulos hepáticos<sup>267,113</sup>.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que la oclusión de las ramas portales provoca atrofia de los lóbulos afectados e hipertrofia compensatoria de aquellos que mantienen su aporte vascular normal<sup>265,268,269</sup>. En ninguno de dichos estudios se establecen diferencias interlobulares en la capacidad de respuesta compensatoria tras hepatectomía o ligadura de las ramas portales de alguno de los lóbulos hepáticos. Los resultados de nuestro estudio parecen demostrar que la capacidad de hipertrofiarse del lóbulo medio y lóbulo lateral izquierdo es menor que la que poseen el lóbulo lateral derecho y especialmente el lóbulo caudado cuando deben compensar el déficit funcional provocado por la atrofia de los otros lóbulos con vascularización exclusivamente arterial.

## **GRUPO LESION DE LOBULOS – LIGADURA COLEDOCO (HAHPLC, HALCHP, HLHP, HLCHP, HLCHN)**

Cuando en los animales de experimentación provocamos una isquemia portal o arterial y portal en los lóbulos superiores, asociada a una ligadura de las ramas correspondientes del colédoco, manteniendo intacto el flujo portal de los lóbulos inferiores, no se apreciaron importantes modificaciones en el peso corporal al final del p.o. El pequeño descenso en el incremento del peso corporal que apareció los primeros días del p.o. se compenso posteriormente con un incremento del mismo mayor incluso que en la serie control, cuando se recuperó la masa hepática tras la hipertrofia compensatoria que sufrieron los lóbulos inferiores.

Tampoco se apreciaron en los animales variaciones en el estado general ni otras alteraciones características de una situación de insuficiencia hepática, que cabría esperar tras provocar la necrosis del 70% del parénquima normalmente funcio- nante que corresponde a los lóbulos superiores. Esto hace suponer, como se ha con- firmado en numerosos estudios experimentales<sup>243,244</sup>, que el proceso de regeneración que aparece como mecanismo compensador y que dará lugar a la hipertrofia e hiper- plasia de aquellos lóbulos sin ligadura portal, se inicia muy precozmente, ya en las primeras horas tras la lesión hepática.

Otros estudios experimentales similares<sup>270</sup> tampoco encontraron diferencias en el peso corporal al mes del p.o. en los animales tras la ligadura parcial portal y del colédoco. La pérdida de peso inicial del 10% se había compensado en todos los ca- sos en el momento del sacrificio al igual que en nuestro estudio.

Los valores del peso hepático y de la relación PH/PC fueron muy similares para todas las series de este grupo, tanto aquellas que asociaban la ligadura de las ramas arteriales como de las portales a la ligadura del colédoco.

Atendiendo a los resultados obtenidos, aunque la ligadura arterial hepática en la rata no parece tener ninguna significación funcional, cuando esta ligadura se asocia a algún procedimiento sobre la vía biliar se producen importantes complicaciones. Se han descrito<sup>108,271</sup> alteraciones biliares en forma de colangitis o abscesos cuando la ligadura arterial se ha asociado a cateterización de la vía biliar, a unacoledocoduodenostomía o a ligadura del colédoco, que no aparecen cuando se realizan estas técnicas de forma aislada. Estos mismos hallazgos también estuvieron presentes en nuestro estudio necrópsico.

Estas complicaciones pueden ser debidas a la inusual anatomía vascular del hígado de la rata. A diferencia de otras especies animales, la rata presenta numerosas anastomosis vasculares arteriportales presinusoidales<sup>101</sup>, siendo mínima la porción de arteriolas hepáticas que desembocan directamente en el sinusoides, y en segundo lugar posee además un extenso plexo biliar periportal localizado en el límite entre los tractos portales y el parénquima hepático<sup>100</sup>. Otros autores han descrito también la existencia de circulación colateral pericoledocal cuando se ocluyen los vasos arteriales con Gelfoam en el cerdo y en el conejo<sup>272</sup> y la existencia de revascularización arterial en el trasplante ortotópico de hígado en la rata sin anastomosis arterial a través de vasos colaterales pericoledocales<sup>108</sup>.

Por el contrario cuando se asocia la ligadura de las ramas portales de uno o va-

rios lóbulos hepáticos a la ligadura del colédoco no aparecen las citadas complicaciones. El peso hepático después de una pérdida inicial en los primeros días tras la cirugía evoluciona de forma similar a las ratas control, aumentando su peso a expensas de la hipertrofia de los lóbulos no ligados<sup>270</sup>, de forma que la relación PH/PC permanece constante a lo largo del p.o.

El peso correspondiente a los lóbulos inferiores comprende en todas las series de este grupo alrededor del 90% del peso hepático, independientemente de que tengan flujo arterial y portal (HLCHN) o flujo portal exclusivamente (resto de las series). Este hecho confirma una vez más la escasa repercusión que sobre el trofismo hepático representa la isquemia arterial en las situaciones de proliferación secundarias a un daño tisular, probablemente por el rápido desarrollo de colaterales que revascularizan el territorio arterial<sup>108,272</sup>. Los datos obtenidos en estas series confirman la importancia del plexo capilar peribiliar en la revascularización hepática, como queda demostrado con el hecho de la disminución del porcentaje correspondiente a los lóbulos superiores cuando a la ligadura arterial y portal de los mismos se les asocia la ligadura de las ramas del colédoco.

Todo lo expuesto confirma las tesis de algunos autores que defienden que la vía biliar muestra una intensa dependencia trófica y funcional respecto del flujo arterial hepático, tanto en su trayecto extrahepático como intrahepático<sup>273</sup>.

La capacidad de mantener cierto trofismo cuando el parénquima hepático se encuentra únicamente irrigado con flujo arterial, cuando mantenemos intacto el flujo biliar o lo que es lo mismo, se mantiene funcionando el plexo capilar peribiliar, que-

da también patente en el análisis de los resultados de las relaciones entre los lóbulos superiores e inferiores y el peso corporal.

La masa hepática funcionante es tres veces mayor en aquellos lóbulos con ligadura arterial y portal, pero con colédoco permeable (HLHP) pudiendo comprender hasta el 25% de la masa hepática total, que en aquellos con supresión del aporte vascular y ligadura del colédoco asociada (HLCHP y HLCHN). La falta de atrofia hepática completa del hígado superior en estos casos es probablemente secundaria al rápido desarrollo de colaterales que recanalizan el conducto biliar ligado. Aunque la presencia de las mismas no se ha podido constatar macroscópicamente, se ha confirmado su presencia mediante la utilización de colorantes obteniéndose la revascularización portal de los lóbulos sometidos a isquemia portal. El desarrollo de colaterales que deriven el flujo biliar a través del plexo biliar periportal es otra posibilidad comentada por algunos autores<sup>270</sup>.

Las relaciones entre los lóbulos superiores e inferiores y el peso hepático arrojan unos valores muy similares para todas las series de este grupo, bien muy aumentados (LI/PH) o bien muy disminuidos (LS/PH) respecto a la serie control.

La hipertrofia compensadora de los lóbulos inferiores que acompaña a la atrofia de los lóbulos superiores se corresponde con lo que se ha venido a denominar desde hace años “complejo atrofia/hipertrofia hepática”<sup>274</sup>. Algunos estudios experimentales similares han demostrado que la interrupción del flujo biliar por si misma tiene escasa influencia en el desarrollo de la atrofia o hipertrofia hepática, y que es el flujo portal<sup>270</sup>, gracias probablemente a su disponibilidad en factores hepatotrófi-

cos<sup>267</sup>, el principal responsable del desarrollo de la citada respuesta. La razón de que en otros animales de experimentación y en el humano la obstrucción biliar se acompañe de atrofia hepática<sup>275</sup> y en la rata no, aun no está totalmente aclarada. Se conoce que en el humano, por ejemplo, la obstrucción biliar normalmente desencadena una colangitis infecciosa que lesiona los vasos venosos adyacentes, mientras que esta situación no aparece en los modelos experimentales desarrollados sobre el hígado de la rata.

La atrofia mas marcada de los lóbulos medio y lateral izquierdo en situaciones de interrupción del flujo biliar asociada a interrupción de la vascularización arterial y portal (HLCHP y HLCHN) que en el resto de las series de este grupo confirman los puntos ya comentados en los apartados anteriores.

La gran capacidad de los lóbulos de menor tamaño (lateral derecho y caudado) de hipertrofiarse para mantener un peso hepático dentro de los límites normales, es muy ostensible ya a los 30 días de la intervención, (existen diferencias E.S. respecto al peso de dichos lóbulos en la series control), aumentando hasta los 60 días del p.o., para mantenerse posteriormente constante hasta los 90 días tras la cirugía. De hecho algunos estudios han demostrado que las alteraciones que aparecen en el parénquima hepático en regeneración en aquellos lóbulos con vascularización portal están ya presentes en los primeros días tras la ligadura de las ramas portales de alguno de los restantes lóbulos. Estas alteraciones en forma de aumento de la síntesis de DNA (precedido de un descenso en la carga energética de los hepatocitos) que mantiene constante la concentración total de nucleótidos de adenina junto con la presencia de

un aumento de las mitosis de los hepatocitos están presentes ya en las primeras 48 del p.o.<sup>263</sup>.

### **GRUPO LIGADURA UN LOBULO (CONTROL, APCTL, LART, HAHAHPHA, HAHHAHP, HAHPHAHA, HPHAHAHA)**

La supresión del flujo portal de tres lóbulos hepáticos en la rata, lo que conlleva su atrofia ya en los primeros días del p.o. no provoca, en contra de lo que cabría esperarse alteraciones en el estado general de los animales, como correspondería a un cuadro de insuficiencia hepática grave. Por el contrario el peso corporal se mantiene en valores similares a los del grupo control e incluso superiores en aquellas series en la que el único lóbulo con circulación portal corresponde a los lóbulos de menor tamaño, en este caso el lateral derecho y muy especialmente el lóbulo caudado. La explicación de como un lóbulo que en condiciones normales representa el 6% del peso hepático total, es capaz en un periodo de tiempo breve, de realizar las funciones hepáticas normales manteniendo el peso hepático y corporal por encima incluso de los valores de la serie control, es una cuestión de interpretación difícil. La idea de la masa hepática remanente con circulación portal como responsable de la respuesta hepática compensadora, siendo esta más amplia cuanto mayor sea aquella, pierde credibilidad en favor de la teoría, que nosotros compartimos, de una diferente capacidad de respuesta de cada lóbulo ante las situaciones de isquemia arterial o portal, como se demuestra en los presentes modelos experimentales<sup>276</sup>.

Existen pocos trabajos publicados en la literatura cuyos modelos experimentales incluyan una ligadura de las ramas portales de mas del 70% del volumen hepático, para el estudio de los mecanismos de la respuesta compensadora hepática<sup>243,276</sup>. En ellos tras la ligadura del 90% del parénquima hepático los animales presentaban buen estado general, sin que existiera mortalidad postoperatoria. Las ratas en estos estudios recuperaron su peso preoperatorio e igualaron a las ratas control a los siete días tras la intervención.

Esta situación de normalidad funcional no se mantiene, por el contrario, en nuestro estudio cuando es uno de los lóbulos de mayor tamaño, es decir, el medio o el lateral izquierdo, el único que mantiene su vascularización portal. En estos casos, el peso corporal desciende por debajo de los valores de referencia de la serie control, apareciendo con respecto a esta diferencias E.S. Al contrario de lo que cabría esperar al ser mayor la cantidad de hígado portal funcionante, los lóbulos superiores de forma independiente no son capaces de suplir las funciones hepáticas normales, cuando el resto de los lóbulos poseen exclusivamente circulación arterial, apareciendo patrones de incremento de peso corporal y de peso hepático similares a la serie con ligadura arterial.

Esta competencia funcional que se establece entre los distintos lóbulos hepáticos como consecuencia de la isquemia arterial o portal, que puede entenderse como la competencia entre un parénquima hepático portal y un parénquima arteriobiliar, que asume de forma compensatoria funciones correspondientes al hígado portal, es similar a la situación que acontece en el isotrasplante heterotópico de hígado en la

rata<sup>277,278</sup>. En este modelo experimental parece confirmarse una vez más que no es la masa hepática sino las características funcionales de cada lóbulo las que determinan tanto la ya mencionada competencia funcional, como el tipo y grado de insuficiencia hepática que aparece<sup>267,279</sup>.

Aunque no existieron diferencias E.S. entre ninguna de las series con ligadura de un solo lóbulo, el peso hepático solo se mantuvo en valores similares e incluso superiores a la serie control en las series HAHHAHPHA y sobre todo en la HAHHAHP. Solamente en estas dos últimas series se logró una respuesta compensadora que consiguió normalizar el peso hepático al final del p.o.

En estudios experimentales similares<sup>243</sup>, con el 90% del parénquima hepático sometido a una ligadura portal, tan solo aparecieron diferencias E.S. con el grupo control respecto al peso hepático total a las 24, 48 horas y 3 días p.o., para aumentar este posteriormente hasta igualarse al de la serie control a las 2 semanas tras la intervención. En este momento del p.o. el lóbulo que conservaba su vascularización portal había multiplicado por cuatro su peso inicial, algo similar a lo sucedido en nuestro modelo experimental

Esta respuesta compensadora fue más intensa cuando fueron los lóbulos de menor tamaño los encargados de llevarla a cabo (HAHAHAHP y HAHHAHPHA). La determinación del área y número de Ag-NOR (regiones organizadoras del nucleolo) ha permitido comprobar la existencia de diferencias interlobulares en cuanto a intensidad y capacidad de síntesis proteica. Esta heterogeneidad funcional lobular hepática de la rata que se manifiesta por una diferente capacidad regenerativa de cada

lóbulo y por tanto de síntesis proteica, se ha confirmado en diferentes estudios sobre el componente nucleolar de los hepatocitos<sup>280,281,282</sup>. Otros estudios sobre el particular han demostrado que tras la resección quirúrgica de las dos terceras partes anteriores del hígado en la rata se produce una hiperplasia compensadora del hígado remanente que se mantiene hasta restituir la masa hepática original<sup>283</sup>. En este caso se observó un pico máximo en cuanto al área de los AgNOR en los hepatocitos en el primer día de p.o. coincidiendo con el máximo nivel en la síntesis de ADN<sup>118</sup>. En nuestro estudio hemos comprobado que la respuesta no es la misma cuando son alguno de los lóbulos superiores los que mantiene su vascularización portal.

Los porcentajes correspondiente a cada lóbulo variaron desde el 87% del LLD hasta el 60% correspondiente al LC. En esta ultima serie el porcentaje correspondiente al LLD fue del 24%. El importante protagonismo que en estos modelos experimentales tienen tanto el LC como el LLD en los procesos de regeneración hepática, que se manifiesta por una mayor hipertrofia compensadora, suficiente para restablecer un funcionalismo hepático normal, coincide con los resultados de otros estudios sobre el funcionalismo del hígado de la rata durante los procesos de regeneración<sup>118,280,281</sup>. El LM y el LLD también desarrollaron una hipertrofia compensadora, alcanzando respectivamente el 75% y 76% del peso hepático total en cada una de sus series. Es de interés recalcar, por tanto, que cada uno de los lóbulos con isquemia arterial respondió de forma diferente en cada una de las cuatro series.

En trabajos experimentales similares, con mas del 90% del hígado sin circulación portal, la proporción de hígado remanente (lóbulo caudado), aumento del 8%

en el momento de la intervención al 43% a las dos semanas del p.o., de forma semejante, por tanto, a lo ocurrido en nuestro modelo experimental<sup>243</sup>.

La hipertrofia compensadora que desarrolló en cada modelo experimental el lóbulo con circulación portal estableció diferencias significativas con respecto a la serie control solamente en las series con vascularización portal del LC y LLD (HAHAHP y HAAHHPHA), aunque en todas mostró valores mas elevados que la serie control.

Esta hiperplasia que sufren los lóbulos sin ligadura portal, más intensa cuanto más pequeño es su tamaño, se produce muy rápidamente, de forma que un lóbulo puede multiplicar hasta por cuatro veces su tamaño en solo cinco días tras la supresión de su flujo portal. Por el contrario los lóbulos con ligadura portal se atrofian de forma más progresiva, de tal manera que la perdida puede ser del 30% a los quince días aproximadamente<sup>243</sup>, y del 80% a los 60 días, como queda también reflejado en los resultados de este estudio. A diferencia de lo que ocurre tras la ligadura portal de una o las dos terceras partes de la masa hepática<sup>112,113</sup>, en la que las relaciones entre los lóbulos hepáticos y el peso corporal se mantienen constantes durante el p.o., debido al balance existente entre los procesos de atrofia e hipertrofia, cuando es la mayor parte del hígado (80-90%) la que se queda sin flujo portal, la atrofia precede en el tiempo a la hipertrofia compensadora<sup>243, 276</sup>.

Si tenemos en cuenta que los lóbulos que sufren el proceso de hiperplasia se encuentran sin vascularización arterial en este modelo experimental, llama la atención la escasa repercusión que sobre cada lóbulo hepático tiene la isquemia arterial.

Este fenómeno obedece como comentamos anteriormente, probablemente al proceso de revascularización arterial pericoledocal que aparece ya a los siete días del p.o., a pesar de la utilización de técnicas quirúrgicas de ligadura arterial definitiva<sup>102,105</sup>.

Todas las series mostraron diferencias E.S. respecto a la serie control, si bien estas diferencias fueron mucho mayores para las series con vascularización portal de alguno de los lóbulos inferiores. La atrofia sufrida por los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial fue, sin embargo, más importante cuando implicaba a algunos de los lóbulos superiores. Esta diferente respuesta de cada lóbulo ante la isquemia portal, similar a la ya comentada para la isquemia arterial, implica también la existencia de una capacidad de adaptación individualizada dependiente de la circulación arterial, que influye de manera diferente en cada uno de los lóbulos<sup>271</sup>.

En la escasa repercusión que sobre el parénquima hepático tiene el presumible cuadro de hipertensión portal que se produce tras la ligadura de las ramas portales de tres lóbulos hepáticos, influyen probablemente de manera favorable los abundantes shunts portosistémicos existentes a nivel intrahepático. Este mecanismo compensador permite al único lóbulo con vascularización portal mantener una capacidad regenerativa suficiente para compensar la insuficiencia hepática provocada tras la ligadura portal de tres lóbulos hepáticos<sup>284</sup>.

En todas las series la relación de cada lóbulo con vascularización portal con el peso hepático mostró diferencias E.S. con respecto a la serie control. El resto de los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial mostraba valores inferiores a los observados en las series control, APCTL y con ligadura arterial.

Esta diferente respuesta mostrada por cada lóbulo ante situaciones de isquemia arterial y portal, parece confirmar la hipótesis de la existencia de una “heterogeneidad funcional” lobular hepática en la rata, que podría estar relacionada con la capacidad individual de cada lóbulo para sintetizar proteínas. Esta actividad de síntesis proteica es fácilmente evaluable mediante la medición de la incorporación de (3H)-thymidine al DNA del hígado de la rata. Diferentes estudios han demostrado que dicha captación se encuentra muy aumentada en aquellos lóbulos que mantienen su vascularización portal durante los procesos de hiperplasia/hipertrofia hepáticos<sup>243,263</sup>.

### ***GRUPO LIGADURA DOS LOBULOS (CONTROL, HAHP, HPHA, HPHAHAHP)***

En la serie con ligadura cruzada de lóbulos, aunque los animales no presentaron alteraciones en su estado general ni en su comportamiento tuvieron un incremento del peso corporal menor que el resto de las series de este grupo, a pesar de la masa hepática con vascularización portal relativamente importante que mantenían los animales.

En las distintas series de este grupo el peso correspondiente al parénquima hepático con circulación arterial y portal, en el momento de la intervención era sustancialmente diferente. En la serie control, por ejemplo, a los lóbulos superiores les correspondían aproximadamente las dos terceras partes del peso hepático, mientras que los inferiores representaban tan solo la tercera partes de la masa hepática total.

Un método para conocer si la masa de parénquima hepático que sufre la isquemia portal influye en la respuesta compensatoria, de forma que a mayor masa hepática con vascularización portal corresponde una capacidad de hipertrofia mayor, era intentar que la masa hepática con vascularización arterial y portal sean iguales, para lo cual se realizó esta serie con ligadura cruzada de lóbulos (serie HPHAHAHP).

Llama la atención como a los 60 días de p.o. el peso hepático de la serie con ligadura cruzada de lóbulos, es inferior incluso al de la serie con vascularización portal de los lóbulos inferiores (HPHA). Estos resultados reflejan la incapacidad del LM y LC conjuntamente vascularizados con sangre portal, y representando un elevado porcentaje del peso hepático total, de protagonizar una respuesta parcialmente compensadora conjunta como la que se produce por ejemplo en la serie HAHP.

No existen trabajos experimentales en la literatura que planteen modelos similares, y que en su mayoría el hígado privado de circulación portal supone bien una tercera parte<sup>113</sup> o bien las dos terceras partes<sup>243, 270</sup> o más de la masa hepática total. En un estudio realizado sobre ratas con el 60% del volumen hepático total privado de circulación portal<sup>263</sup> el peso corporal y el peso hepático total, así como la relación PH/PC presentaron valores similares a los de los animales control a lo largo del p.o.

El porcentaje correspondiente a los lóbulos con vascularización portal alcanzó el 78% del peso hepático total en la serie con ligadura cruzada de lóbulos, correspondiendo el restante 22% al LLD y LLI a partes iguales.

Llama la atención como en esta serie los lóbulos con vascularización exclusivamente arterial no sufrieron una atrofia tan importante como en el resto de las series. Rozga y cols<sup>113</sup> demostraron la existencia de un incremento en la síntesis de DNA en aquellos lóbulos que mantenían su vascularización arterial tras la ligadura portal, y que podría explicar estos resultados de nuestro modelo experimental. En dicho estudio se especulaba con la posibilidad de que la recirculación de ciertos factores hepatotróficos a través de la arteria hepática, tales como el factor de crecimiento de los hepatocitos, el factor transformador del crecimiento-alfa, la insulina o el glucagón<sup>285,286</sup> eran los responsables de dicho fenómeno. Estudios posteriores, sin embargo, que valoraban el aumento de la síntesis de DNA mediante técnicas más precisas (incorporación de 3H-thymidine) no encontraron cambios en la misma y sí un descenso en la carga energética (EC) y en la concentración total de nucleótidos de adenina en los lóbulos sin vascularización portal. La hipertrofia/hiperplasia hepática tiene lugar, por tanto, exclusivamente en los lóbulos con flujo portal, lo que pone de manifiesto la importancia del flujo portal y de los factores hepatotróficos vehiculados desde el territorio esplácnico durante el proceso de regeneración<sup>267,202</sup>.

Para explicar, estos resultados contradictorios con los encontrados en las otras series habría que plantear la hipótesis de la existencia en este modelo experimental de una especial competencia funcional interlobular, que impide una respuesta compensadora similar a otras series en las que el lóbulo caudado posee también vascularización portal.

Los valores de ambas relaciones en la serie con ligadura cruzada de lóbulos

fueron muy similares a los de la serie control y mostraron diferencias E.S. solamente con respecto a la serie con vascularización portal de los lóbulos inferiores.

Esta insuficiente respuesta compensatoria que aparece en esta serie, que podría atribuirse a la insuficiente masa hepática con vascularización portal respecto a la serie HPHA, lo que provocaría una mayor circulación colateral secundaria a la hipertensión portal y consecuente un menoscabo funcional para el LM y el LC, no se ha visto confirmada en el resto de las series.

Se ha comprobado experimentalmente que la actividad de las enzimas de replicación alfa, delta y épsilon DNA-polimerasas así como la del antígeno nuclear de proliferación celular se encuentran muy incrementadas en aquellos lóbulos que no han sufrido déficit en su aporte vascular portal, respecto de aquellos con ligadura de sus ramas portales. Que la actividad de estas enzimas se manifieste de manera distinta dependiendo de que lóbulos mantengan su aporte vascular portal podría explicar las diferentes respuestas compensadoras que protagonizan cada uno de los lóbulos en las distintas series estudiadas<sup>244</sup>. Otra posible explicación es la coexistencia en el hígado de lóbulos que poseen un diferente metabolismo energético cuando se les somete a una ligadura de sus ramas portales que sería independiente de su tamaño y se manifestaría por una mayor capacidad de síntesis de ADN<sup>202</sup>.

Los valores para esta relación en la serie con ligadura cruzada de lóbulos muestran un perfil muy similar a la relación anterior, con un patrón de déficit funcional que afecta de manera similar a los lóbulos superiores e inferiores, con un dis-

creto aumento de la relación LS/PH y un ligero descenso de la relación LI/PH respecto a la serie control.

Modelos experimentales similares con ligadura portal selectiva de varios lóbulos hepáticos arrojan unos resultados similares. Las discretas alteraciones morfológicas caracterizadas por la discreta atrofia de los lóbulos con ligadura portal, compensada por la hipertrofia de aquellos lóbulos sin ligadura se correlaciona también con la práctica ausencia de alteraciones bioquímicas y funcionales, expresadas por la normalidad en la síntesis de colesterol y ácidos biliares<sup>287</sup>.

El gran aumento de la relación LM/PH respecto al resto de las series parece indicar que es este lóbulo el responsable en mayor medida de la respuesta compensadora que se produce en la serie con ligadura cruzada de lóbulos. El porqué el LC no participa en la misma medida que lo hace en otras series en las que posee también vascularización exclusivamente portal solo encuentra su explicación en la posible competencia funcional que se establece entre ambos en esta serie.

Parece pues según los resultados de este grupo, que la respuesta compensadora hepática ante una situación de isquemia portal de alguno de sus lóbulos no va a depender de la masa hepática portal funcionante, sino de la diferente capacidad regenerativa de cada lóbulo con vascularización portal<sup>288</sup> y de la competencia funcional que se pueda establecer entre ellos<sup>244</sup>.

### 3. DISCUSION GLOBAL

Dos características fundamentales del hígado de la rata son su lobulación y la vascularización arterial y portal individualizada de cada uno de sus lóbulos, lo que teóricamente facilita el estudio de la respuesta funcional lobular a la deprivación temporal o definitiva de la circulación arterial y/o portal.

Utilizando técnicas de microcirugía es posible ocasionar alteraciones funcionales de etiología vascular que afecten a todo el parénquima hepático o de forma selectiva a cualquier lóbulo, sector o segmento del hígado. Se pueden conseguir, de esta forma, modelos experimentales que sirvan para investigar la relación funcional entre los distintos lóbulos hepáticos y las características funcionales que poseen tanto los lóbulos, como los segmentos y sectores que constituyen el hígado.

Cuando se efectúa una anastomosis portocava término-lateral el hígado queda vascularizado tan solo por la arteria hepática propia y la arteria hepática accesoria. Por esta razón puede ser considerado como un hígado arterial. Aunque en estos animales con deprivación de la circulación portal existe recirculación de los factores esplácnicos a través de la arteria hepática, este mecanismo compensador no es suficiente para obviar las consecuencias que la derivación hepática del flujo sanguíneo portal ejerce en el parénquima hepático<sup>112,113</sup>. Que aumenten los receptores de las células hepáticas, para favorecer la captación y utilización de dichos factores, podría constituir un mecanismo apropiado para reducir el efecto nocivo que la deprivación del flujo portal ejerce sobre el hígado.

A pesar de las alteraciones estructurales que aparecen en el hígado post-APCTL, se ha demostrado que no solo persiste la síntesis proteica hepática, sino que el hígado también mantiene su capacidad regenerativa<sup>116,117</sup>. Respecto a las funciones de digestión extracelular a las que el hígado colabora mediante la secreción biliar, también se encuentran disminuidas en las ratas con supresión del flujo portal<sup>289</sup>.

La heterogenicidad morfológica hepática que se ha comprobado en los distintos modelos de insuficiencia vascular portal o arterial se correlaciona con una heterogenicidad funcional, lo que implica que la repercusión de la APCTL será diferente según el lóbulo considerado. En el hígado de las ratas normales existe un aumento del número y área de los Ag-NORs en LC y LLD respecto del LM y LLI. Sin embargo tras la realización de una APCTL aumenta el área o número de los Ag-NORs en LC y LM. Por lo tanto la heterogenicidad funcional en la actividad de la síntesis proteica de las ratas normales cambia tras la realización de una anastomosis portocava<sup>279</sup>.

Por otra parte, la distribución de una amplia variedad de enzimas y metabolitos parecen definir determinados gradientes desde la zona periférica periportal a la zona central del lóbulo hepático. Si las células hepáticas son capaces, por tanto, de alterar su estructura y composición para adaptarse a su entorno, que se establece por gradientes en la composición sanguínea a lo largo del sinusoides, modificaciones de estos gradientes producidos por cambios hemodinámicos, podrían convertirse en medios para influir sobre las propiedades metabólicas de estas células, y constituir

por tanto la base de la regulación circulatoria del crecimiento o de la atrofia de las células hepáticas.

El hígado por su situación anatómica, interpuesto entre el intestino y la circulación sistémica, constituye una barrera eficaz de carácter inmunológico frente a gérmenes y toxinas de procedencia intestinal. Esta barrera está formada por las células de Kupffer, pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico, que se encuentran situadas a lo largo de los sinusoides hepáticos y que funcionan como un filtro biológico de gran efectividad<sup>216</sup>. La derivación portosistémica (APCTL) determina la exclusión de este filtro, y por lo tanto una mayor susceptibilidad a padecer complicaciones infecciosas postoperatorias<sup>233,290</sup>.

Diversos estudios han demostrado que una arterialización del extremo distal de la vena porta después de la realización de una APCTL previene la atrofia hepática al aumentar el aporte sanguíneo al hígado<sup>289,291</sup>. En el perro y en el humano parece que esta técnica previene la descompensación hepática y evita la encefalopatía producida por la APCTL, al preservar un flujo hepático prácticamente normal<sup>274</sup>. Por el contrario, un exceso de flujo sanguíneo parece que puede lesionar el parénquima hepático, como se ha observado en determinados casos que presentaban un ensanchamiento de los espacios porta resultado de un aporte sanguíneo excesivo<sup>291</sup>.

Este modelo quirúrgico experimental de APCTL se cataloga como de insuficiencia hepatocelular crónica por hipofuncionalismo celular y es de gran interés para el estudio fisiopatológico de la IHC no cirrótica en la clínica humana, con la que sería equiparable.

El parénquima hepático que aparece en los distintos estadios del p.o. de nuestro estudio en los animales sometidos a APCTL está constituido por hepatocitos de aspecto esponjosos y vacuolizado. A los quince días de p.o. los hepatocitos que presentaban este aspecto estaban situados fundamentalmente en la proximidad de la vena central. More y cols<sup>230</sup> observaron que a nivel histológico, la anastomosis portocava término-lateral en la rata determina una importante atrofia con disminución del número y tamaño de los hepatocitos, con aumento de la fibrosis, disminución del tamaño de los lóbulos y descenso en el número de los espacios porta. Ya en los estudios clásicos de Eck<sup>219</sup> y de Hahn y cols<sup>292</sup>, sobre la anastomosis portocava se observó que cuando el parénquima hepático se encuentra privado de su flujo portal hay una progresiva pérdida de células parenquimatosas especialmente importante en la zona centrolobular, con un descenso del tamaño del lóbulo hepático. Para Gumucio y cols<sup>216</sup> la estructura de las células hepáticas no hace sino reflejar la relación que estas mantienen con la circulación sanguínea.

Otros autores han encontrado hiperplasia focal y nodular en ratas con APCTL. Estos focos hiperplásicos, que se atribuyen al déficit de factores hepatotróficos portales, tienen una localización periportal y presentan hepatocitos aumentados de tamaño con núcleos pleomórficos e incremento del número de nucleolos. Los sinusoides aparecen colapsados excepto en la zona acinar perivenosa y hay disminución de las células de Kupffer<sup>119,120</sup>. Otros estudios confirman también estos hallazgos, encontrando una disminución de hasta el 50% de los hepatocitos con disminución de su tamaño y con colapso sinusoidal a las dos semanas de p.o.<sup>114</sup>. A partir de la tercera semana, parece sin embargo, que la disminución de la masa celular que tiene lu-

gar es a expensas del citoplasma funcionante (disminuye al 50% el retículo endoplásmico rugoso y los ribosomas) y no del número de células<sup>115</sup>. Esta atrofia hepática persiste durante los tres primeros meses post-APCTL, pero conservando la arquitectura hepática, hallándose arteriolas de pared engrosada con hipertrofia de la capa muscular y algunas hialinizadas, así como anastomosis arterioportales sin alteración del flujo a través del sinusoides<sup>117</sup>.

La isquemia arterial hepática se ha utilizado en el ámbito experimental y en la clínica humana en el tratamiento de los tumores hepáticos, mediante la ligadura arterial, embolización u oclusión intermitente de la arteria, obteniendo unos buenos aunque parciales resultados<sup>82,293</sup>. Además de esta aplicación, la isquemia arterial hepática tiene un gran interés por su implicación con la patología biliar, por ejemplo, en el trasplante ortotópico de hígado.

La supresión completa del flujo sanguíneo arterial determina una brusca disminución de los niveles de oxígeno celular con deplección energética, consumo de ATP, ADP y AMP, y alteraciones en la función mitocondrial, de la membrana celular y de la síntesis de proteínas<sup>294</sup>. Estas alteraciones fisiopatológicas no se corresponden con la buena tolerancia clínica que numerosas especies animales desarrollan ante un cuadro de isquemia arterial hepática. Estudios recientes sugieren la posibilidad de que la lesión histológica postisquémica se produce de forma principal durante la fase de revascularización<sup>295</sup>.

Dependiendo de la especie animal con la que se trabaje, la desarterialización hepática cursa con resultados totalmente distintos. En tanto que los animales como

la rata y el gato parecen tolerar bien la isquemia arterial hepática, los conejos y las cobayas normalmente fallecen a los pocos días del p.o. Entre estos dos grupos de evolución contrapuesta se encontrarían especies como el perro y el cerdo<sup>99</sup>. En el cerdo se ha demostrado la inutilidad del suministro portal cuando no se puede restablecer rápidamente una circulación arterial colateral. De esta forma, una desarterialización total del hígado, tanto en el cerdo como en el perro, se acompaña de una alta tasa de mortalidad<sup>229,296,297</sup>. En parte por estas dificultades, además de por elevado coste económico que supone y tras el amplio desarrollo de las técnicas microquirúrgicas, la mayoría de los actuales trabajos de isquemia arterial hepática se realizan en la rata como animal de experimentación<sup>298</sup>.

En nuestro estudio con ratas no encontramos durante los periodos evolutivos analizados, mortalidad entre los animales que habían sido sometidos a una ligadura arterial hepática. Estas diferencias entre la rata y otras especies animales se pueden basar en la inusual anatomía vascular del hígado de la rata, que presenta numerosas anastomosis arterioportales presinusoidales además de poseer un extenso plexo biliar periportal localizado en el límite entre los tractos portales y el parénquima hepático<sup>100,299</sup>. Es posible que el trofismo biliar y mesenquimal hepático dependa inicialmente de estas comunicaciones arterioportales hasta el desarrollo precoz de la circulación colateral pericoledocal, que logra suplir hasta el 70% del flujo arterial<sup>101</sup>. Estos dos mecanismos determinarían la escasa repercusión funcional que en la rata tiene la ligadura arterial, y el extraordinario aumento en el número de complicaciones que aparecen cuando a la ligadura arterial se asocia una lesión de la vía biliar.

Es obvio según los resultados obtenidos que la ausencia de flujo arterial tras realizar la ligadura de la arteria hepática, aunque no provoca una reducción del peso hepático tan intensa como la secundaria a la falta del flujo portal, si produce un menoscabo funcional que se refleja en una disminución del peso hepático en las ratas sometidas a ligadura arterial. La isquemia arterial hepática<sup>259</sup> produce un deterioro transitorio de diversas funciones metabólicas hepáticas, como deplección de glucógeno y disminución de síntesis de bilis, proteínas, triglicéridos y lipoproteínas. Así mismo, tras la interrupción del flujo arterial hepático, la liberación de enzimas lisosomales podría reflejar una lesión isquémica de los hepatocitos. Las alteraciones de las enzimas hepáticas (GOT, GPT y LDH) son transitorias y no aparecen más allá de las dos semanas de p.o., al igual que los niveles de albúmina, que tras un descenso inicial se normalizan hacia el 15 día de p.o.<sup>102</sup>. Tampoco se han encontrado en otros estudios sobre isquemia arterial hepática en la rata alteraciones en la presión portal, frecuencia cardiaca, índice cardiaco ni tensión arterial a la semana de la ligadura arterial, apareciendo como única anomalía un discreto aumento de la resistencia vascular<sup>300,301</sup>.

Esta escasa repercusión bioquímica y hemodinámica tras la supresión del flujo hepático arterial se correlaciona con las numerosas observaciones sobre la aparición de circulación colateral arterial de forma precoz, que sin embargo puede pasar desapercibida al examen macroscópico debido a la intensidad de las adherencias que se establecen alrededor del hilio hepático. Mediante la inyección intraórtica de tinta se ha podido demostrar la existencia de colaterales desde la arteria hepática accesoria y la existencia de un plexo pericoledocal neoformado desde vasos origina-

dos en las arterias gastroduodenal y hepática común<sup>302</sup>. Todos estos estudios demuestran la precocidad de la revascularización arterial hepática después de la ligadura y sección de la arteria hepática en la rata y explican la normalización precoz de los enzimas hepáticos y de los estudios histológicos en los animales sometidos a isquemia arterial<sup>303,108</sup>.

Esta gran capacidad que tiene el hígado de la rata para inducir su revascularización arterial indica la importancia que para este órgano tiene el flujo sanguíneo arterial. Sin embargo sometiendo a los distintos lóbulos hepáticos a una isquemia arterial se demuestra, que quizá por competencia funcional entre ellos se inhibe en parte la respuesta de revascularización arterial, que aparece muy variable en las distintas series de nuestro estudio, y dependiente de la masa hepática que sufre dicha isquemia.

La interrupción del flujo de sangre arterial tiene una importante aplicación clínica, ya que induce necrosis y retraso en el crecimiento de los tumores hepáticos primarios y secundarios, tanto en el animal de experimentación como en estudios clínicos<sup>304</sup>. En diversos experimentos con ratas que presentaban distintos tipos de tumores se observó que la ligadura de la arteria hepática causaba un retraso en el crecimiento de dichas neoplasias. Utilizando como criterio el peso corporal se observó una mejora en la calidad de vida, así como una prolongación de la supervivencia.

El efecto destructivo que la ligadura arterial produce sobre los tumores ha sido atribuido principalmente a la anoxia y a la isquemia tumoral que se produce. Además la ligadura de la arteria causa cambios secundarios en la presión intratumo-

ral o en el propio metabolismo de las células tumorales. Sin embargo, esta necrosis tumoral es de duración limitada en parte debido al rápido desarrollo de colaterales arteriales<sup>305</sup>.

Estudios posteriores de Persson y cols<sup>229</sup> demostraron que una isquemia arterial hepática de duración breve pero repetida puede evitar la formación de colaterales arteriales y posibilita la realización de una isquemia arterial continuada del hígado, lo cual puede ser también útil en el tratamiento de los tumores hepáticos.

En general, la ligadura terapéutica de la arteria hepática ha sido utilizada como procedimiento definitivo en el tratamiento de hemorragias por un trauma hepático masivo, tumores hepáticos como hemos comentado anteriormente y hemobilias<sup>102,242</sup>.

A nivel histológico en los animales sometidos a ligadura arterial no hemos encontrado alteraciones en los periodos estudiados de 15, 30 y 60 días de p.o., presentando la arquitectura hepática una morfología similar a la observada en los hígados controles. Coincidimos con O'Donohoe y cols<sup>102</sup> y con Howden y cols<sup>108</sup> en la normalidad de la histología hepática de la rata después de dos semanas de haber sido realizada la ligadura de la arteria hepática, produciéndose en muy raras ocasiones la necrosis hepática.

En estudios realizados en perros por Höckerstedt<sup>252</sup>, veinticuatro horas después de la desarterialización hepática la estructura histológica básica permanecía inalterada, pero se encontró una dilatación de los sinusoides y una discreta acumulación de linfocitos. En tinciones con PAS se observaba un descenso en el contenido

de glucógeno. Los hepatocitos eran de menor tamaño, especialmente en el área centrolobular, cuando se las comparaba con células de biopsias pertenecientes a las series control.

Al séptimo día del p.o. la alteración más significativa fue la dilatación de los sinusoides especialmente en el área central. Cuando esta dilatación era muy marcada, los hepatocitos aparecían atróficos. En ciertos casos, además, se observó una acumulación de leucocitos alrededor de la vena central. El contenido de glucógeno parece que después de siete días de p.o. recupera los valores normales. Al mes de p.o. aparecen un escaso número de linfocitos en los espacios porta y un engrosamiento de la pared arterial. Estudios citométricos han encontrado una disminución del volumen de los conductos biliares a los 7 días post-ligadura hepática<sup>105</sup> mientras que otros autores han observado pequeñas áreas con necrosis focales<sup>106</sup>.

En el trabajo de Mizumoto y cols<sup>228</sup> realizado sobre ligadura de lóbulos en perros, la proporción de hígado arterial que permanecía a las cuatro semanas del p.o. era del 20%. Es fácilmente comprensible, que la ligadura arterial en la rata, cuya función vendría representada por ese 6%-10% encontrado en la serie de ligadura de lóbulos sea fácilmente tolerada y curse sin prácticamente alteraciones, al contrario que en el perro en el que la porción de hígado arterial representa un porcentaje más elevado. Esto podría explicar la mala tolerancia a la isquemia arterial hepática presente en estos animales y otros más evolucionados en la escala filogenética, como el cerdo o incluso el ser humano. En estos animales, una interrupción completa de la vascularización arterial hepática suele resultar fatal en la mayoría de los casos<sup>272</sup>.

La presencia de esta pequeña porción de parénquima arterial podría estar relacionada con la ausencia de circulación colateral hepatópeta portal o arterial en los respectivos modelos de anastomosis portocava término-lateral y ligadura arterial. De este modo ese hígado remanente bloquearía el mecanismo compensador responsable del desarrollo de la circulación colateral. Aunque en el presente trabajo no hemos encontrado circulación colateral macroscópica en ninguna de las series, tampoco se ha descartado totalmente su presencia mediante estudio arteriográfico. La ausencia, *macroscópica de circulación colateral, tanto portal como arterial, podría descartar la presencia de otros factores compensadores.*

Por último, en la serie de ligadura de lóbulos, en la cual unos lóbulos tienen vascularización arterial (hígado arterial), y otros vascularización portal (hígado portal), se establece una competencia funcional, que provoca una atrofia de los primeros y una hipertrofia compensadora de los segundos y que varía para un mismo lóbulo dependiendo de que porción del parénquima hepático posea circulación arterial o portal.

Sin embargo, tanto el peso hepático como el peso corporal son inferiores prácticamente en todas las series con ligadura de lóbulos respecto a los encontrados en la serie control, lo que demuestra que no se obtiene una compensación funcional total.

Atendiendo a los resultados obtenidos en las distintas series con ligadura de lóbulos podemos considerar la hipótesis de que tanto los lóbulos superiores como los inferiores poseen unas funciones específicas que el resto del parénquima hepático

no puede suplir cuando existe un déficit funcional en alguna porción del parénquima hepático. Por tanto los lóbulos que constituyen el hígado de la rata parecen poseer funciones específicas que se hacen más ostensibles en los diferentes modelos de menoscabo funcional que se han estudiado en el presente trabajo. Sin embargo, estas funciones se manifestarán de manera distinta dependiendo de qué lóbulos mantengan su aporte vascular portal o arterial dando lugar a distintas respuestas compensadoras para un mismo lóbulo ante diferentes situaciones<sup>244</sup>.

Es bien conocido que la ligadura de las ramas portales de algunos de los lóbulos hepáticos en la rata induce atrofia de los mismos e hipertrofia de los lóbulos con vascularización portal, independientemente de que estos tengan aporte vascular arterial. Estudios experimentales han demostrado que la ligadura de las ramas portales del 90% de la masa hepática, previamente a la realización de una hepatectomía, provoca hipertrofia del hígado remanente con aporte vascular portal, y aumenta significativamente la supervivencia tras la resección de todo el parénquima hepático cuyo aporte vascular portal se había suprimido. La aplicación a la clínica humana de estos procedimientos supone la posibilidad de realizar hepatectomías parciales de gran magnitud que de otra manera serían incompatibles con la vida<sup>243,245</sup>. Estos descubrimientos han facilitado la realización de resecciones hepáticas más agresivas para el tratamiento de carcinomas del tracto biliar y del parénquima hepático<sup>306,307,308,309</sup> sin que aparezca fallo hepático en el postoperatorio, que es la mayor complicación tras este tipo de cirugía<sup>310,311</sup>. Actualmente se están utilizando técnicas de embolización de las ramas de la vena porta como alternativa a la ligadura, de aquellas áreas que van a ser posteriormente reseçadas<sup>264,266,312,313</sup>. La embolización

de las ramas de la vena porta de los lóbulos afectos se está también empleando como tratamiento paliativo de ciertos tumores malignos hepáticos con unos resultados esperanzadores<sup>314,315</sup>.

El estudio histológico de los animales de las series de ligadura de lóbulos no aporta datos significativos. Existen lógicamente diferencias ostensibles entre el hígado arterial y el hígado portal. Podríamos destacar sobre todo los signos referentes a la atrofia hepática presente en el hígado arterial, aumento de tamaño y edema de los espacios porta donde no se visualiza la vena porta y la arteria es normal, acercamiento entre la vena central y los espacios porta con hepatocitos de aspecto esponjoso, dispersión por todo el parénquima hepático de restos pigmentarios, y una discreta proliferación de los conductillos biliares que podrían representar un aumento de la proliferación biliar en estos lóbulos con exclusivo riego arterial. En el hígado portal por el contrario, la arquitectura hepática es normal. Esta normalidad histológica y el aumento de tamaño compensador que se produce en el hígado portal no excluyen la insuficiencia hepática que se produce en este modelo experimental. Estos hallazgos histológicos, por otro lado, se correlacionan perfectamente con las alteraciones funcionales y morfológicas que aparecen en los distintos modelos de ligadura de lóbulos.

En los mamíferos hay una interrelación entre el flujo arterial y la vía biliar extra e intrahepática, en particular a nivel intrahepático por la existencia del plexo peribiliar que protagoniza su trofismo<sup>316,317</sup>. Por el contrario el flujo portal, que ha sido adquirido por los mamíferos para aumentar la capacidad de digestión intracelular del

parénquima hepático<sup>318</sup>, drena directamente en los sinusoides, sin que en distintas especies como en el hombre o en el hámster, por ejemplo se demuestre la existencia de comunicaciones arterioportales intrahepáticas<sup>304</sup>. En la rata sin embargo, ambos flujos confluyen en el espacio sinusoidal, pero aun no se conoce bien su respectiva influencia sobre el metabolismo hepático.

Aunque la ligadura arterial hepática en la rata parece tener una escasa repercusión funcional, cuando esta ligadura se asocia a algún procedimiento sobre la vía biliar, generalmente a una ligadura del colédoco se producen importantes complicaciones en forma de colangitis o abscesos<sup>108,271</sup> que no aparece cuando se liga la arteria hepática o el colédoco de forma aislada, y que en diversos estudios experimentales se atribuyen a la presencia de un extenso plexo biliar periportal localizado en el límite entre los tractos portales y el parénquima hepático<sup>100,101</sup>.

Situaciones similares se han descrito en el trasplante hepático de la rata, donde la ausencia de revascularización arterial determina un aumento de las complicaciones biliares tanto si se trata de un trasplante ortotópico<sup>250</sup>, el cual cursa con un elevado porcentaje de ictericia obstructiva cuando no se realiza revascularización arterial, como en el trasplante heterotópico<sup>232</sup>, en el que se puede correlacionar la isquemia arterial del injerto que está únicamente vascularizado con riego portal, con patología de la vía biliar extrahepática, aunque también podría constituir un factor etiopatogénico de lesión biliar intrahepática. El trasplante heterotópico de hígado en la rata<sup>278</sup>, cuando se vasculariza tan solo con flujo portal, constituye un sostén temporal de la función hepática. La revascularización arterial del injerto podría re-

ducir las complicaciones biliares del injerto y evitar su atrofia, evidenciando así la importancia de la vascularización arterial del hígado.

La obstrucción del flujo biliar asociado o no a una supresión del flujo portal en un lóbulo o segmento hepático provoca en el ser humano y en numerosos animales de experimentación una atrofia hepática del área correspondiente<sup>319,320</sup>. En contraposición a esta situación las áreas hepáticas no afectadas desarrollan una hiperplasia/hipertrofia compensadora<sup>321,322,323,324</sup>. A nivel anatomopatológico el proceso se caracteriza por una progresiva fibrosis septal y cambios nodulares en la parte atrófica que algunas veces termina en una cirrosis biliar secundaria<sup>325</sup>. Este particular comportamiento hepático se denomina “complejo atrofia/hipertrofia” del hígado<sup>321</sup>. Aunque no se conocen perfectamente los mecanismos que desencadenan este proceso, en algunos trabajos experimentales se ha demostrado que en ciertos animales como la rata es la ausencia del flujo portal y no la obstrucción biliar el principal desencadenante de estos cambios compensatorios.

El parénquima hepático sometido a una ligadura portal asociada a una ligadura de colédoco presenta junto a la atrofia de los hepatocitos un aumento en el número de los conductillos biliares y un incremento de tejido fibroso. Aunque la patogénesis de estas alteraciones no está bien establecida, existen algunas teorías. En cuanto a la presencia de proliferación de los conductillos biliares se sabe que una obstrucción en el flujo biliar puede provocar este tipo de alteraciones<sup>326,327</sup>. Estudios más recientes parecen demostrar que el incremento de la presión en el interior del conducto biliar es el desencadenante inicial de la proliferación celular ductal en

situaciones de obstrucción del flujo biliar<sup>328</sup>. La discreta proliferación biliar que se produce en situaciones de ligadura portal exclusivamente, parece por el contrario secundaria al proceso de remodelación tisular que tiene lugar en el hígado privado de flujo portal durante un periodo de tiempo prolongado<sup>270</sup>. La presencia en el hígado de estos animales de tejido fibroso abundante parece secundaria a la inflamación y el edema que aparece en los primeros momentos tras la ligadura portal y biliar y que determina este aumento del espacio intersticial. En estadios posteriores los procesos de reparación secundarios a la presencia de tejido necrótico y su sustitución por tejido de granulación y posteriormente por tejido fibroso parece el principal responsable de estos cambios anatomopatológicos<sup>327</sup>.

## **VI.- CONCLUSIONES**

1. - La vascularización característica de los lóbulos hepáticos de la rata permite la ligadura individualizada de las ramas portal y arterial y de los conductos biliares correspondientes a cada lóbulo.
2. - En la ligadura de lóbulos no se determinan alteraciones importantes respecto a la evolución del peso corporal. El peso hepático sufre un descenso provocado por la atrofia de los lóbulos con riego arterial, compensado en parte por la hipertrofia de los lóbulos con riego portal.
3. – Los animales de las Series II y IV a los que se practicó una APCTL y una ligadura de vasos tipo HAHP, y que por tanto, tenían una isquemia portal de los lóbulos superiores, sufrieron la mayor pérdida de peso en estos lóbulos respecto de las otras series. Además, presentaron los valores más bajos en la relación peso hepático / peso corporal.
4. – El hígado portal, cuando corresponde a los lóbulos inferiores como en la serie HAHP no logra recuperar a los 60 días del postoperatorio el peso hepático normal. Sin embargo, cuando este hígado portal corresponde a los lóbulos superiores, como en la serie HPHA, el peso hepático se normaliza a los 30 días del postoperatorio.
5. – En las ratas con APCTL la relación lóbulos superiores / peso corporal es superior a la correspondiente a la serie HAHP, lo que implica la existencia de una competencia funcional entre los lóbulos superiores e inferiores de esta última serie.

6. – La ausencia de atrofia total de los lóbulos con isquemia portal, así como la presencia de hepatocitos esponjosos y de proliferación moderada de conductillos biliares, parece sugerir algún tipo de actividad metabólica diferente del hígado arterial de la APCTL cuyo aspecto anatomopatológico era netamente distinto.
7. - Los lóbulos con vascularización exclusivamente portal mantienen intacta su capacidad de regeneración, de forma que son capaces de hipertrofiarse hasta multiplicar por diez su tamaño normal en un intento por mantener una masa hepática funcionante similar a la normal.
8. – La incapacidad del lóbulo medio y lateral izquierdo, vascularizados con sangre portal (Series XIII y XIV) de desarrollar una respuesta compensadora similar a la de la serie HPHA puede ser debida a múltiples factores, sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que sea necesaria una correlación interlobar entre los lóbulos medio y lateral izquierdo para lograr un proceso regenerativo completo.
9. - Cada lóbulo se adapta de manera diferente a las situaciones de isquemia arterial y portal, especialmente el lóbulo caudado y lateral derecho, siendo capaces de forma individual en situaciones de isquemia portal del resto de los lóbulos, de mantener las funciones hepáticas dentro de los límites normales.

10. – La competencia funcional que se establece entre los distintos lóbulos hepáticos como consecuencia de la isquemia portal o arterial parece estar más determinada por las características funcionales de cada lóbulo que por la masa hepática.
11. – Los hallazgos encontrados en este trabajo, referentes a la diferente respuesta de los lóbulos hepáticos en la rata apoyan la hipótesis de una heterogenicidad funcional lobular.
12. - Establecer con precisión las diferencias funcionales de cada lóbulo hepático supondría un gran avance en la cirugía hepática, ya que permitiría conocer y tratar de antemano las distintas situaciones de menoscabo funcional que se pueden producir tras la resección de un segmento o sector hepático.
13. – El modelo experimental de ligadura de lóbulos, debido a la vascularización individualizada de los mismos, permite estudiar las relaciones funcionales que existen entre los diferentes lóbulos hepáticos de la rata.

## **VII.- BIBLIOGRAFIA**

---

<sup>1</sup> Higgins G.M; Anderson R.M: "Experimental pathology of the liver. (Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal)." *Arch Path.* 1931; 12: 186-202.

<sup>2</sup> Castaing D; Houssin D; Bismuth H: "Anatomy of the liver and portal system of the rat". En: "Hepatic and portal surgery in the rat". *Masson. Paris.* 1980; 27-44.

<sup>3</sup> Arias J; Lorente L; Aller M.A; Rodriguez J; Alonso M.S; Trobo J.I; Durán H: En: "Cirugía hepática experimental". *Editorial Kronos.* 1993; 134-136.

<sup>4</sup> Vaquero C; Gonzalez Perea J; Rodriguez Toves L.A; Diago M.V; Verrier A: "Manual de microcirugía experimental en la rata". *Universidad de Valladolid.* 1988.

<sup>5</sup> Bosch J; Arroyo V; Betriu A; Rodes J: "Hepatic hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis". *Gastroenterology.* 1980; 78: 92-99.

<sup>6</sup> Jones AL: "Current concepts of liver structure as related to function". *Gastroenterology.* 1977; 73: 833-837.

<sup>7</sup> Flaks B: "Observations on the fine structure of the normal porcine liver". *J Anat.* 1971; 108: 563-568.

<sup>8</sup> Ekataksin B: "Liver units in three dimensions: Organization of argyrophilic connective tissue skeleton in porcine liver with particular reference to the "Compound hepatic lobe". *Am J Anat.* 1991; 191: 113-119.

<sup>9</sup> Mall FP: "A study of the structural unit of the liver". *Am J Anat.* 1906; 5: 227-336.

<sup>10</sup> Rappaport AM: "The structural and functional unit in the human liver (liver acinus)". *Anat Rec.* 1958; 130: 673-680.

- 
- <sup>11</sup> Rappaport AM: "Consideraciones anatómicas". *Enfermedades del hígado*. Salvat.Barcelona 1980;1: 1-10.
- <sup>12</sup> Rappaport AM: "The microcirculatory hepatic unit". *Microvasc Res*. 1973; 6:12-18.
- <sup>13</sup> Rappaport AM: "Histopathologic changes in the structural and functional unit of the human liver." *Acta Anat*. 1958; 32: 240-248.
- <sup>14</sup> Gumucio JJ; Chinale J: "Functional implications of liver cell heterogeneity". *Gastroenterology*. 1981; 80: 393-400.
- <sup>15</sup> Gumucio JJ: "Regulatio of the hepatocyte heterogeneity". *Cell Biology Reviews*. 1989; 19: 117-125.
- <sup>16</sup> Lamers WH; Gaasbeek Jansen JW; Kortschot ATE; Charles R; Moorman AF.M: "The development of enzymic zonation in liver parenchyma is related to the acinar architecture". *Differentiation*. 1987; 35: 228-235.
- <sup>17</sup> Lamers WH; Kortschot ATE; Charles R; Moorman AF.M: "The metabolic lobulus, a key to the architecture of the liver". *Cell Biology Reviews*. 1989; 19: 5-14.
- <sup>18</sup> Arber N: "The streaming liver II. Hepatocyte life history". *Liver*. 1988; 8: 80-88.
- <sup>19</sup> Sigal AS: "The liver as a stem cell and lineage system". *Am J Physiol*. 1992; 263: 39-47.
- <sup>20</sup> Elias H; Kortschot AT; Charles R; "The structure of the liver of vertebrates". *Acta Anat*. 1952; 14: 297-311.
- <sup>21</sup> Telleria JL: "Zoología evolutiva de los vertebrados". *De Sintesis SA*. 1987. Madrid.

- 
- <sup>22</sup> Ohtani O: "Microcirculation of the liver with special reference to the peribiliary portal system". *Basic and Clinical Hepatology Motta*. The Hague, 85. 1982.
- <sup>23</sup> Kassissia I; Brault A; Huet PM: "Hepatic artery and portal vein vascularization of normal and cirrhotic rat liver". *Hepatology*. 1994; 5: 1189-1197.
- <sup>24</sup> Berkel JC; Van Kruijt JK: "Different types of mitochondria in parenchymal and non-parenchymal rat-liver cells". *Eur. J Biochem*. 1977;73: 223-230.
- <sup>25</sup> Sokal EM: "The application of quantitative cytochemistry to study of acinar distribution of enzymatic activities in liver biopsy sections". *J Hepatol*. 1989; 9: 42-49.
- <sup>26</sup> Grisham JW; Nopanitaya W; Compagno J; Nagel AEH: "Scanning electron microscopy of normal rat liver: the surface structure of its cells and tissue components. *Amer J Anat*. 1975,144: 295-304.
- <sup>27</sup> Arias J; Lorente L; Aller M.A; Rodriguez J; Alonso M.S; Trobo J.I; Durán H: En: "Cirugía hepática experimental". *Editorial Kronos*. 1993; 41-95.
- <sup>28</sup> Loud AD: "A quantitative stereological description of the ultrastructure of normal rat liver parenchymal cells". *J Cell Biol*. 1968; 37: 27-35.
- <sup>29</sup> Moseley RH; Boyer JL: "Mechanisms of electrolyte transport in the liver and their functional significance". *Sem. Liver Dis*. 1985; 5: 122-135.
- <sup>30</sup> Labrie Y; Couet J; Simard J; Labrie F: "Multihormonal regulation of dehydroepiandrosterone sulfotransferase messenger ribonucleic acid levels in adult rat liver. *Endocrinology*. 1994; 134(4): 1693-99.
- <sup>31</sup> Rappaport AM: "The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure". *Beitr. Path. Bd*. 1975; 157: 215-223.
- <sup>32</sup> Wisse E; De Zanger RB; Jacobs R; McCuskey RS: "Scanning electron microscop-

---

pe observations on the structure of portal veins, sinusoids and central veins in rat liver". En: "Scanning Electron Microscopy SEM". Inc. *AMF O'Hare (Chicago)*. 1983; III: 1441-1452.

<sup>33</sup> Sleyster ECH: "Relation between localization and function of rat liver Kupffer cells". *Lab Invest*. 1982; 47; 484-493.

<sup>34</sup> Wisse E; De Zanger RB; McCuskey RS: "An electron microscopic study of the fenestred endothelial lining of rat liver sinusoids". *J Ultrastruct Res*. 1970; 31; 125-134.

<sup>35</sup> Wisse E; Jacobs R; McCuskey RS: "The pit cell: Description of a new type of cell occurring in rat liver sinusoids and peripheral blood". *Cell Tiss Res*. 1976; 173; 423-430.

<sup>36</sup> Menger MD; Marzi I; Messmer K: "In vivo fluorescence microscopy for quantitative analysis of the hepatic microcirculation in hamsters and rats". *Eur Surg Res*. 1991; 23(3-4): 158-169.

<sup>37</sup> Deimann W: "The ontogeny of mononuclear phagocytes in fetal rat liver using endogenous peroxidases as a marker". *The Kupffer Cell and other liver Sinusoidal Cells*. Wisse E. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Amsterdam 1977: 487-499.

<sup>38</sup> Carr Y: "The Kupffer cell and other liver sinusoidal Cells". *Elsevier/North-Holland Biomedical Press*. Amsterdam 1977: 355-368.

<sup>39</sup> Kaneda K; Teramoto K; Yamamoto H; Wake K; Kamada N: "Localization and ultrastructure of the Kupffer cells in orthotopically transplanted liver grafts in rats". *Transpl Int*. 1991; 4(4): 205-9.

<sup>40</sup> Caldwell-Kenkel JC; Currin RT; Tanaka Y; Thurman RG; Lemasters JJ: "Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of re-

---

perfusion". *Hepatology*. 1991; 13(1): 83-85.

<sup>41</sup> Blouin A; Olesky I; Steffen R: "Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in rat liver parenchyma. A stereological study". *J Cell Biol*. 1977; 72: 441-449.

<sup>42</sup> Bouwens L; Thurman RG: "Pit cells in the liver". *Liver*. 1992; 12: 3-14.

<sup>43</sup> Ito T: "Recent advances in the study on the fine structure of the hepatic sinusoidal wall a review". *Gunma Rep Med Sci*. 1973;6: 119-130.

<sup>44</sup> Geerts A: "On the distribution of collagen, fibronectin and laminin in the normal rat liver". *Sinusoidal Liver Cells. Elsevier Biomedical Press*. Amsterdam 1982: 209-215.

<sup>45</sup> Rodes J; Ros E: "Funciones del hígado". En: *Manual de enfermedades del hígado y vías biliares*. Rodes J, Bruguera M, Sanchez-Tapias JM. Editorial científico médica. Barcelona. 1982; 11-20.

<sup>46</sup> Bernard S.: "Biochimie Clinique". *Editorial Maloine*. Paris, 1985.

<sup>47</sup> Anathanarayanan M; Von Dippe P; Levy D: "Identification of hepatocyte Na<sup>+</sup> dependent bile acid transport protein using monoclonal antibodies". *J Biol Chem*. 1988; 263: 8338-8347.

<sup>48</sup> Berk PD; Potter BJ; Stremmel W: "Role of the plasma membrane ligand-binding proteins in the hepatocellular uptake of albumin bound organic anions". *Hepatology*. 1987; 7: 165-172.

<sup>49</sup> Singer SS; Henkels K; Deucher A; Barker M; Singer J; Trulzsch DV: "Growth hormone and aging change rat liver fatty acid binding protein levels". *J Am Coll Nutr*. 1996; 15(2): 169-174.

---

<sup>50</sup> Espot NJ; Watkins KT; Lind DS; Weis JK; Copeland EM; Souba WW: "Dietary modulation of amino acid transport in rat and human liver". *J Surg Res.* 1996; 63(1): 263-268.

<sup>51</sup> Guyton AC: "Dinámica integrada de los líquidos corporales y la circulación". En: *Fisiopatología clínica de Sodeman*". Sodeman WA, Sodeman TM. 7ª Ed. Interamericana. McGraw-Hill. México D.F. 1988; 207-234.

<sup>52</sup> Moriyama, M; Makiyama, I; Shiota, M; Ueeesugi, K; Kannan, Y; Ohta, M; Kimura, K; Sugano, T: "Decreased ureagenesis from alanine, but not from ammonia and glutamine in the perfused rat liver after partial hepatectomy". *Hepatology.* 1996; 23(6): 1584-1590.

<sup>53</sup> Farber E; Fisher M.M (Eds): En: "Toxic injury of the liver". *Marcel Dekker.* New York. 1979.

<sup>54</sup> Fernandez-Checa JC; Ren C; Aw TY; Ookhtens M; Kaplowitz N: "Effect of membrane potential and cellular ATP on glutathione efflux from isolated rat hepatocytes". *Am J Physiol.* 1988; 255: G43-52.

<sup>55</sup> Trump BF; Mergner WJ; Kahng MW; Saladino AJ: "Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia". *Circulation.* 1976; 53: 17-28.

<sup>56</sup> Hiintze G; Braverman LE; Ingbar SH: "The effect of surgical stress on the in vitro metabolism of thyroxine by rat liver, kidney and brain". *Endocrinology.* 1991; 128(1): 146-152.

<sup>57</sup> Laconi E; Tessitore L; Milia G; Yasuf A; Sarma DS; Todde P; Pani P: "The enhancing effect of fasting / refeeding on the growth of nodules selectable by the resistant hepatocyte model in rat liver". *Carcinogenesis.* 1995; 16(8): 1865-1869.

<sup>58</sup> Rappaport AM: "Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regu-

---

lation". *Int Rev Physiolol.* 1980; 21: 1-63.

<sup>59</sup> Schachter D: "Fluidity and function of hepatocyte plasma membranes". *Hepatology.* 1984; 4: 140-146.

<sup>60</sup> Frimmer R; Szuch K: "Evaluation of a humoral factor in liver regeneration utilizing liver transplants". *Cancer Research.* 1988; 31: 322-331.

<sup>61</sup> Sherlock S: "Cholestasis". En: *Diseases of the Liver and Biliary System.* Blackwell Scientific Publications. Oxford. 248, 1989.

<sup>62</sup> Crawford JM; Berken CA; Gollan JI: "Role of the hepatocyte microtubular system in the excretion of bile salts and biliary lipid: implications for intracellular vesicular transport". *J Lipid Res.* 1998; 29: 144-156.

<sup>63</sup> Howard PJ; Murphy GM: "Bile physiology". *Curr. Opin. Gastroenterol.* 1989;5: 596-603.

<sup>64</sup> Strange RC: "Hepatic bile flow". *Physiol Rev.* 1984; 64: 1055-1061.

<sup>65</sup> Hoshino M; Hirano A; Hayakawa T; Kamiya Y; Ohiwa T; Tanaka A; Kumai T; Katagiri K; Miyaji M; Takeuchi T: "Comparative studies on bile flow and biliary lipid excretion after bile-acid loading in normal and partially hepatectomized rats". *Biochem J.* 1995; 305(1): 367-71.

<sup>66</sup> Tietz PS; Alpini G; Pham LD; Larusso, NF: "Somatostatin inhibits secretin-induced ductal hyperchloresis and exocytosis by cholangiocytes". *Am J Physiol.* 1995; 269(1): G110-G118.

<sup>67</sup> Hoffman AF: "Current concepts of biliary secretion". *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 16S-25S.

<sup>68</sup> Blitzer BL; Boyer JJ: "Cellular mechanisms of bile formation". *Gastroenterology.*

---

1982; 82: 346-352.

<sup>69</sup> Sherlock S: "Jaundice". In: *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1989: 230-241.

<sup>70</sup> Attar BM; Sack EM; Cramer GL; Layden TJ: "Cholestasis, bile excretory function and hyperbilirubinemia". *Cur Hepatol*. 1988, 8: 273-281.

<sup>71</sup> Brasco J; Patel S; Blatt C; Abu-hammour A; Layden TJ: "Bile flow, cholestasis and bilirubin metabolism". *Cur Hepatol*. 1992;12: 227-235.

<sup>72</sup> Fevery J; Blanckaert N: "What can we learn from analysis of serum bilirubin?". *J Hepatol*. 1986;2: 113-120.

<sup>73</sup> Fevery J: "The bilirubin diglucuronide controversy". *J Hepatol*. 1985,1: 437-444.

<sup>74</sup> Boix V; Carnicer T; Minguez M; Sillero C: "Estrategia diagnóstica ante un paciente con ictericia colostática". *Rev Soc Valenciana Pat Dig*. 1991;10: 69-75.

<sup>75</sup> Nakamura K; Ichimiya H; Nakayama F: "Alteration of bile acid metabolism in two-thirds hepatectomized rat". *J Gastroenterol*. 1992;7: 121-127.

<sup>76</sup> Hoffman AF: "Chemistry and enterohepatic circulation of bile acids". *Hepatology*. 1984 4: 4S-12S.

<sup>77</sup> Ugele B; Kempen HJM; Gebhardt R; Meijer P; Burger HJ; Prinlen HMG: "Heterogeneity of rat liver parenchyma in cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase and bile acid synthesis". *Biochem J*. 1991;276: 73-80.

<sup>78</sup> Hylemon PB; Bohdan PM; Sirica AE; Heuman DM; Vlahcevic ZR: "Cholesterol and bile acid metabolism in cultures of primary rat ductular epithelial cells". *Hepatology*. 1990; 11: 982-988.

- 
- <sup>79</sup> Sherlock S: "Assessment of liver function". En: *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1989: 25-36.
- <sup>80</sup> Paumgartner G: "Serum bile acids. Physiological determinants and results in liver disease". *J Hepatol*. 1986;2: 291-298.
- <sup>81</sup> Wilson FA: "Modern approaches to bile acid transport proteins". *Hospital Practi-  
ce*. 1990;25: 95-102.
- <sup>82</sup> Persson BG; Nobin A; Ahren B; Jeppsson B; Mansson B; Bengmark S: Repeated hepatic ischemia as a treatment for carcinoid liver metastases. *World J Surg*. 1989; 13: 307-314.
- <sup>83</sup> Xu HS; Rosenlof LK; Pruett TL, Jones RS: "Prostaglandin E1 increases survival with extended anhepatic phase during liver transplantation". *Ann Surg*. 1994; 220(1): 53-58.
- <sup>84</sup> Hasselgren PO: "Prevention and treatment of ischemia of the liver". *Surg Gynecol Obstet*. 1987; 164: 187-196.
- <sup>85</sup> Granger DN: "Role of xantine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury". *Am J Physiol*. 1988; 255: H1269-H.1275.
- <sup>86</sup> Ernster L: "Biochemistry of reoxygenation injury". *Crit Care Med*. 1988; 16: 947-954.
- <sup>87</sup> Carden DL: "Role of neutrophilic elastase in postischemic granulocyte extravasa-  
tion and microvascular dysfunction in skeletal muscle". *FASEB J*. 1990; 49: A1248-  
A1256.
- <sup>88</sup> Gaja G; Ferrero ME; Picoletti R; Bernelli-Zazzera A: "Phosphorylation and re-  
dox states in ischemic liver". *Exp Molec Pathol*. 1973; 19: 248-265.
- <sup>89</sup> Mitnacht S; Sherman SC; Farber JL "Reversal of ischemic mitochondrial

---

dysfunction". *J Biol Chem.* 1979;254: 9871-9878.

<sup>90</sup> Wang WY, Taki Y; Morimoto T; Nishihira T; Yokoo N; Jikko A; Nishikawa K; Tanaka J; Ozawa K: "Effects of partial ischemia and reflow on mitochondrial metabolism in rat liver". *Eur Surg Res.* 1988; 20: 181-189.

<sup>91</sup> Kawano K; Kim YI; Ono M; Goto S; Kai T; Kobayashi M: "Evidence that both cyclosporine and azathioprine prevent warm ischemia reperfusion injury to the rat liver". *Transpl Int.* 1993; 6(6): 330-336.

<sup>92</sup> Granger DN; Hernandez LA; Granger DN: "Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia". *Am J Physiol.* 1986; 251: G574-76.

<sup>93</sup> Grisham MB; Granger DN: "Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci.* 1988; 33: 6S-15S.

<sup>94</sup> Granger, DN; McCord JM; Parks, DA; Hollwarth, ME: "Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischemia-induced vascular permeability changes in the cat intestine. *Gastroenterology.* 1986; 90: 80-84.

<sup>95</sup> Moorhouse PC; Grootveld M; Halliwell B: "Allopurinol and oxypurinol and hydroxy radical scavengers". *FEBS. lett.* 1987; 213: 23-28.

<sup>96</sup> Maroto ME; Thurman RG; Lemasters JJ: "Early midzonal cell death during low-flow hypoxia in the isolated, perfused rat liver; protection by allopurinol". *Hepatology.* 1988; 8: 585-590.

<sup>97</sup> Walcher F; Marzi I; Flecks U; Larsen R: "N-acetylcysteine failed to improve early microcirculatory alterations of the rat liver after transplantation". *Transpl Int.* 1995; 8(4): 317-323.

<sup>98</sup> Arias J; Lorente L; Aller MA; Rodriguez J; Alonso MS; Trobo JI; Durán H: En: "Cirugía hepática experimental". *Editorial Kronos.* 1993; 317-328.

- 
- <sup>99</sup> Fraser D, Rappaport A.M, Vuysteke C.A, Calwell Jr A.R: "Results of ligation of the hepatic artery in dogs". *Surgery*. 1951; 30: 624-630.
- <sup>100</sup> Yamamoto K, Sherman Y, Phillips M.J, Fisher M.M: "Three-dimensional observations of the hepatic arterial terminations in rat, hamster and human liver by scanning electron microscopy of microvascular casts". *Hepatology*. 1985; 5(3): 452-456.
- <sup>101</sup> Yamamoto K, Phillips M.J: "A Hitherto unrecognized bile ductular plexus in normal rat liver". *Hepatology*. 1984; 4(3): 381-385.
- <sup>102</sup> O'Donohoe MK, Blake A, Waldron RP, Dervan P, Fitzpatrick JM: "Pathophysiological sequelae of hepatic artery ligation: An experimental study". *Eur Surg Res*. 1988; 20: 330-334.
- <sup>103</sup> Svensson G; Baue AE: "Effect of the rearterialization on short-term graft function in orthotopic rat liver transplantation". *Eur Surg Res*. 1991; 23: 269-274.
- <sup>104</sup> Chaland P; Chaundrey IH; Clemens MG: "Orthotopic liver transplantation with hepatic artery anastomoses". *Transplantation*. 1990; 49: 675-682.
- <sup>105</sup> Soares AF; Castro O; Zucoloto S; Ceneiva R; Souza ME; Picinato MA; Franco CF; Roselino JE: "The effect of hepatic artery ligation on liver morphology in rats". *Res Surg*. 1993; 5: 17-24.
- <sup>106</sup> Shibayama Y: "Role of endotoxemia in the development of hepatic failure". *J Pathol*. 1990; 161: 321-327.
- <sup>107</sup> Mack P; Jeppsson B: "Retarding liver cancer growth in the rat by transient repeated hepatic desarterialization". *J Surg Res*. 1989; 46:123-128.
- <sup>108</sup> Howden B; Jablonski P; Grossman H; Marshal VC: "The importance of the hepatic artery in rat liver transplantation". *Transplantation*. 1989; 47: 428-434.

- 
- <sup>109</sup> Post S; Menger MD; Rentsch M; Gonzalez AP; Herfarth C; Messmer K: "The impact of arterialization on hepatic microcirculation and leukocyte accumulation after liver transplantation liver in the rat". *Transplantation*. 1992; 54: 789-794.
- <sup>110</sup> Omokawa S; Asanuma Y; Koyama K: "Evaluations of hemodynamics and hepatic mitochondrial function extrahepatic portal obstruction in the rat". *World J Surg*. 1990; 14: 247-254.
- <sup>111</sup> Tanove K; Kitano S; Hashizume M; Wada H; Sugimaki K: "A rat model esophageal varices". *Hepatology*. 1991; 13: 353-358.
- <sup>112</sup> Rozga J; Jeppson B; Bengmark S: "Hepatotropic effect of portal blood during hepatic arterial recirculation". *Eur Surg Res*. 1986; 18: 302-309.
- <sup>113</sup> Rozga J; Jeppson B; Bengmark S: "Portal branch ligation in the rat. Reevaluation of a model". *Am J Pathol*. 1986; 125: 300-309.
- <sup>114</sup> Dubuisson L; Bioulac P; Saric J; Balabaud C: Hepatocyte ultrastructure in rats with portacaval shunts. A morphometric study of acinar zones. *Dig Dis Sci*. 1982; 27: 1003-1010.
- <sup>115</sup> Schroder R; Muller O; Bircher J: The portacaval and splenocaval shunt in the normal rat. A morphometric and functional reevaluation. *J Hepatol*. 1985; 1: 107-115.
- <sup>116</sup> Arias J; Alsasua A; Andrés-Trelles F; Martinez A; Erroz A; Gil JL; Candel L; Arias JJ: "Modelo experimental de insuficiencia hepatocelular crónica en ratas con anastomosis portocava término-lateral". *Rev Quir Esp*. 1980; 7(3): 126-128.
- <sup>117</sup> McCuskey RS; Vonnahme FJ; Grun M: "In vivo and microscopic observations of the hepatic microvasculature in the rat following portacaval anastomosis". *Hepatology*. 1983; 3: 96-102.

- 
- <sup>118</sup> Leek RD; Alison MR; Sarraf CE: "Variations in the occurrence of silver-staining nucleolar organizer regions (AgNORs) in non-proliferating and proliferating tissues". *J Pathol.* 1991; 165: 43-51.
- <sup>119</sup> Vonnahme FJ; Dubuisson L; Kubale R; Klempnauer P; Grun N: "Ultrastructural characteristics of hyperplastic alterations in the liver of congenital portocaval shunts in rats". *Br J Exp Path.* 1984; 65: 585-593.
- <sup>120</sup> Weinbren K; Washington SL: "Hyperplastic nodules after portacaval anastomosis in rats". *Nature.* 1976; 264: 440-445.
- <sup>121</sup> Marzi I; Knee J; Menger MD; Harbauer G; Buhren V: "Hepatic microcirculatory disturbances due to portal vein clamping in the orthotopic rat liver transplantation model". *Transplantation.* 1991; 52(3): 432-436.
- <sup>122</sup> Horiuchi T; Muraoka R; Tabo T; Uchinami M; Kimura N; Tanigawa N: "Optimal cycles of hepatic of hepatic ischemia and reperfusion for intermittent pedicle clamping during liver surgery". *Arch Surg.* 1995; 130: 754-758.
- <sup>123</sup> Hardy KJ; McClure DN; Subwongcharoen S: "Ischaemic preconditioning of the rat liver: a preliminary study". *Aust NZJ Surg.* 1996; 66(10): 707-710.
- <sup>124</sup> Peng XX; Currin RT; Thurman RG; Lemasters JJ: "Protection by pentoxifylline against normothermic liver ischemia/reperfusion in rats. *Transplantation.* 1995; 59(11): 1537-1541.
- <sup>125</sup> Granger DN; Korthuis RJ: "Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury". *Annu Rev Physiol.* 1995; 57: 311-332.
- <sup>126</sup> Granger DN; Benoit JN; Suzuki M; Grisham MB: "Leukocyte adherence to venulae endothelium during ischemia-reperfusion". *Am J Physiol.* 1989; 257: G683-G688.

- 
- <sup>127</sup> Schoenberg MH; Poch B; Younes M; Swarz A; Backzaco KM; Lundberg C: "Involvement of neutrophils in postischaemic damage to small intestine". *Gut*. 1991; 32: 905-912.
- <sup>128</sup> Halliwell B; Gutteridge JMC: "The antioxidants of human extracellular fluids". *Arch Biochem Biophys*. 1990; 280: 1-8.
- <sup>129</sup> Petrone WF; English BK; Wong K; McCord JM: "Free radicals and inflammation: superoxide-dependent activation of neutrophil chemotactic factor in plasma". *Proc Natl Acad Sci*. 1980; 77: 1159-1163.
- <sup>130</sup> Imhof BA; Dunon D: "Leukocyte migration and adhesion. *Adv Immunol*. 1995; 58: 345-416.
- <sup>131</sup> Hernandez LA; Grisham MB; Twohig B; Afors KE; Harlan JM; Granger DN: "Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury". *Am J Physiol*. 1987; 253: H699-H703.
- <sup>132</sup> Lucchesi BR: "Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury". *Arzneim Forsch Drug Res*. 1994; 44: 420-432.
- <sup>133</sup> Oliver MG; Specian RD; Perry MA; Granger DN: "Morphologic assessment of leukocyte-endothelial cell interactions in mesenteric venules subjected to ischemia and reperfusion. *Inflammation*. 1991; 15: 331-346.
- <sup>134</sup> Engler RL; Schmid-Shönbein GW; Pavelec RS: "Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol*. 1983; 111: 98-111.
- <sup>135</sup> Zimmermann BJ; Guillory GJ; Grisham MB; Gaggiella TS; Granger DN: "Role of leucotriene B<sub>4</sub> in granulocyte infiltration into postischemic feline intestine". *Gastroenterology*. 1990; 99: 1358-1363.
- <sup>136</sup> Kubes P; Ibbotson G; Russell J; Wallace JL; Granger DN: "Role of platelet-

---

activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol.* 1990; 259: G300-G305.

<sup>137</sup> Kurose I; Anderson DC; Miyasaka M; Tamatani T; Paulson JC; Todd RF; Rusche JR: "Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage". *Circ Res.* 1994; 74: 336-343.

<sup>138</sup> Panés J; Kurose I; Rodriguez-Vaca MD; Anderson DC; Miyasaka M; Tso P: "Diabetes exacerbates the inflammatory responses to ischemia-reperfusion". *Circulation.* 1996; 93: 161-167.

<sup>139</sup> Zimmermann BJ; Granger DN: "Mechanisms of reperfusion injury". *Am J Med Sci.* 1994; 307: 284-292.

<sup>140</sup> Kubes P; Jutila M; Payne D: "Therapeutic potential of inhibiting leukocyte rolling in ischemia-reperfusion. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2510-2519.

<sup>141</sup> Kubes P; Suzuki M; Granger DN: "Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 4651-4655.

<sup>142</sup> Kubes P: "Ischemia-reperfusion in feline small intestine: a role of nitric oxide. *Am J Physiol.* 1993; 264: G143-G149.

<sup>143</sup> Benhaumon JP; Sarles M: "Foi, pancreas, voies biliares". *Flammarion Medicine Sciences. La Pathologie Medicale* . Paris 2nd Ed. 1976.

<sup>144</sup> Sherlock S: "The hepatic artery and hepatic veins: the liver in circulatory failure". *Diseases of the liver and biliary system.* Ed: Blacwell Scentific Publications, Oxford. 1989: 208-229.

<sup>145</sup> Sherlock S: En: "Hepatocelular failure". *Disease of the liver and biliary system.* Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1989: 80-94.

- 
- <sup>146</sup> Sherlock S: "Disease of the liver and biliary system". *Blackwell-Mosby. Oxford. 6 Ed.* 1981: 275-285.
- <sup>147</sup> Carmena-Villarta, H: En: "Patología general". *Tomo I. Capítulo VII.* Ed. Toray, SA. Barcelona, 1974.
- <sup>148</sup> Caroli J; Ribet A; Paraf A: "Precis des maladies du foie du pancreas et des veis biliaires". *Masson et Cia Editems.* 120, Bulevar. St Germain. Paris, 1975.
- <sup>149</sup> Trey, C; Davidson, C.S: "The management of fulminant hepatic failure". *Progress in Liver Diseases.* De. Grune and Stratton, New York. 1970; 3: 282-298.
- <sup>150</sup> Jones EA; Schaffer DF: "Fulminant hepatic failure". *Hepatology a text book of liver disease.* De. Saunders, Filadelfia. 1990; Vol.1: 460-492.
- <sup>151</sup> Bachmann S; Caldwell-Kenkel JC; Olesky I; Steffen R; Thurman RG; Lemasters JJ: "Warm Caroline rinse solution prevents graft failure from storage injury after orthotopic rat liver transplantation with arterialization". *Transpl Int.* 1992; 5(2): 108-114.
- <sup>152</sup> Fingerote RJ; Bain VG: "Fulminant hepatic failure". *Am J Gastroenterology.* 1993; 88: 1000-1010.
- <sup>153</sup> O'Grady JG; Alexander GJ; Hayllar K.M: "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure". *Gastroenterology.* 1989; 115: 1111-1112.
- <sup>154</sup> O'Grady JG; Langley PG; Isola LM: "Coagulopathy of fulminant hepatic failure". *Semi Liver Dis.* 1986; 2: 159-163.
- <sup>155</sup> Stanley NW; Kelsen SG; Chermiak NS: "Effect of liver failure on ventilatory response to hypoxia in man and in the goat". *Clin Sci Mol Med.* 1976; 50: 25-35.

- 
- <sup>156</sup> Terés J: En: "Insuficiencia hepática aguda grave y encefalopatía hepática". *Med. Interna. Farreras-Rozman*. 1988; 308-314.
- <sup>157</sup> Ring-Larsen H; Hesse B; Henriksen JH; Christensen J: "Sympatetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release". *Hepatology*. 1982; 2: 304-311.
- <sup>158</sup> Larcher VF; Wyke RJ; Mavat A.P: "Bacterial and fungal infection in children with fulminat hepatic failure: possible role of opsonization and complement deficiency". *Gut*. 1982; 23: 1037-1043.
- <sup>159</sup> Sherlock S: "Enfermedades del hígado y del sistema biliar". 5ª Ed. *En Editorial Beta*. Buenos Aires, 1976.
- <sup>160</sup> Arroyo V: En: "Ascitis". *Med Interna. Farreras, V; Rozman, C. De Doyma*. Vol.2: 1988; 283-288
- <sup>161</sup> Sherlock S: "Encefalopatía hepática". *Bri Jt Hosp Med*. 1977; 8: 1791-1799.
- <sup>162</sup> Pirovino M; Linder R; Boss C: "Cutaneous spider naevi in liver cirrhosis: capillary, microscopical and hormonal investigations". *Klin Wochenschr*. 1988; 66: 298-302.
- <sup>163</sup> Francavilla A; Di Leo A; Eagon PK: "Effect of spironolactone and potassium canrenoate on cytosolic and nuclear androgen and strogen receptors of the rat liver". *Gastroenterology*. 1987; 93: 681-686.
- <sup>164</sup> Mowat NAG; Edwards CRN; Fisher R: "Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with cirrhosis". *GUT*. 1976; 17: 345-350.
- <sup>165</sup> Porter LE; Elm MS; Van Thiel DH: "Hepatic strogen receptor in human liver disease". *Gastroenterology*. 1987; 92: 735-745.

- 
- <sup>166</sup> Galvao-Teles A; Monteiro-Egavales JS: "Gonadal consequences of alcohol abuse: lessons from the liver". *Hepatology*. 1986; 6: 135-140.
- <sup>167</sup> Gagnoli G: "Plasma levels of insulin and glucagon in liver cirrhosis". *J Endocrinol Invest*. 1981; 4: 1-5.
- <sup>168</sup> Lockwood AH; Ginsberg, MD; Rhoades HM; Gutierrez MT: "Cerebral glucose metabolism after portocaval shunting in the rat. Pattern of metabolism and implications for the pathogenesis of hepatic encephalopathy". *J Clin Invest*. 1986; 78: 123-131.
- <sup>169</sup> Zieve L: "Role of the synergism in pathogenesis of hepatic encephalopathy". *En: Hepatic encephalopathy in chronic liver failure. Capocaccia L, Fisher JE, Rossi Fannelli F. Ed. Plenum Publishing Corporation, New York*. 1984: 15-23.
- <sup>170</sup> Lieber CS: "Alcohol, protein metabolism and liver injury". *Gastroenterology*. 1980; 79(2): 373-390.
- <sup>171</sup> Grippon P; Le Poncin-Laffite M; Bosch M: "Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan". *Hepatology*. 1986; 6: 682-686.
- <sup>172</sup> Peterson CH; Gignere JF; Cotman CN; Butterworth R F: "Selective loss of N-methyl-D-aspartate sensitive L(3H) glutamate binding sites in the rat brain following porto-caval anastomosis". *J Neurochem*. 1990; 55: 386-390.
- <sup>173</sup> Bosh J; Arroyo V; Betriu A: "Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis". *Gastroenterology*. 1980; 78: 92-99.
- <sup>174</sup> Albillos A; Colombato LA; Groszmann RJ: "Expansion of the sodium space in pre-hepatic portal hypertension: further support for the peripheral vasodilation hypothesis of sodium retention" *Hepatology*. 1990; 12: 854-890.

- 
- <sup>175</sup> Craig R: "Insuficiencia hepática". *Clin Quirurg.* 1981; 1: 211-223.
- <sup>176</sup> Schier RW; Arroyo V; Bernardi M: "Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis". *Hepatology.* 1988; 8: 1151-1157.
- <sup>177</sup> Bernardi M; Trevisani F; Santini T: Adrenergic functional impairment and the compensatory role of the renin-angiotensin system in blood pressure homeostasis in liver cirrhosis. *IRCS Med Sci.* 1982; 10(3): 216-223.
- <sup>178</sup> Sherlock S: "Vasodilation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure". *Gut.* 1990; 31: 365-367.
- <sup>179</sup> Agustí A; Roca J; Bosch J; Rodriguez-Roisin R: "The lungs in patients with cirrhosis". *J Hepatol.* 1990; 10: 251-257.
- <sup>180</sup> Albrecht JH; Muller-Eberhard U; Kren BT; Steer CJ: "Influence of transcriptional regulation and mRNA stability on heparin gene expression in regenerating liver". *Arch Biochem Biophys.* 1994; 314(1): 229-233.
- <sup>181</sup> Takahashi H; Yamaguchi M: "Enhancement of plasma membrane (Ca<sup>2+</sup>) – Mg<sup>2+</sup>)-ATPase activity in regenerating rat liver: involvement of endogenous activating protein-regucalcin". *Mol Cell Biochem.* 1996; 162(2): 133-138.
- <sup>182</sup> Chiu MH; Birkhahn RH: "Energy charge and mitotic activity in regenerating rat liver during parenteral nutrition". *JPEN.* 1994; 18(4): 326-330.
- <sup>183</sup> Broelsh CE; Burdelski M; Neuhaus P; Pichlmayr R: "Liver regeneration following hepatic resection without portal blood". En: *Artificial liver support.* Springer-Verlag. Berlin. New York. 1981; 317-321.
- <sup>184</sup> Houweling M; Tijburg LB; Vaartjes WJ; Batenburg JJ; Kalmar GB; Cornell RB; Van Golde LM: "Evidence that CPT: choline-phosphate cytidylyltransferase is re-

---

gulated at a pretranslational level in rat liver after partial hepatectomy". *Eur J Biochem.* 1993; 214(3): 927-33.

<sup>185</sup> Gómez -Lechón Moliner MJ; Castell Ripoli JV: "Regeneración hepática: bases fisiológicas y control bioquímico". *Hepatol.* 1982; 5(5): 59-73.

<sup>186</sup> Baker AL: "Hepatotropic factors: Basic concepts and clinical implications". *Acta Med Scand. Suppl.* 1985; 703: 201-208.

<sup>187</sup> Desiderio MA: "Opposite responses of nuclear spermidine N8-acetyltransferase and histone acetyltransferase activities to regenerative stimuli in rat liver". *Hepatology.* 1992; 15(2): 928-933.

<sup>188</sup> Kanayama Y; Yamaguchi M: "Enhancement of nuclear Ca(2+)-ATPase activity in regenerating rat liver: involvement of nuclear DNA increase". *Mol Cell Biochem.* 1995; 146(2): 179-186.

<sup>189</sup> Yamaguchi M; Kanayama Y: "Enhanced expression of calcium – binding protein regulacin mRNA in regenerating rat liver". *J Cell Biochem.* 1995; 57(2): 185-190.

<sup>190</sup> Sesca E; Chiara M; Binasco V; Tessitore L: "The delay in rat liver regeneration by choline is associated to alteration in c-myc expression". *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1996; 72(7-8): 217-222.

<sup>191</sup> Lumpkin CK Jr; Taylor JM; Tarpley MD; Hayden JB; Badger TM; McClung JK: "The effects of acute ethanol on growth in rat liver: steady state c-myc transcripts". *Alcohol.* 1992; 9(3): 279-282.

<sup>192</sup> Tanaka T; Toda T; Kurai K; Kunito S; Yamshita T; Monna T; Matsui T; Nishiguchi S; Kuroki T; Otani S: "Effects of single ethanol administration on liver regeneration in rats. *AKYI.* 1991; 26(5): 380-390.

<sup>193</sup> Biesiada E; Krawczyk Z; Chorazy M: "Expression of c-jun and Egr-1 genes in

---

rat liver in response to partial hepatectomy, and injection of turpentine". *Cell Biol Int Rep.* 1992; 16(1): 53-62.

<sup>194</sup> Bozhkov AI; Dlubovskaia VL: "Lipid metabolism and structure –activity features of the endoplasmic reticulum membrane in regenerating rat liver". *Biokhimiia.* 1992; 57(1): 8-15.

<sup>195</sup> Riboni L; Ghidoni R; Benevento A; Tettamanti G: "Content, pattern and metabolic processing of rat liver gangliosides during liver regeneration". *Eur J Biochem.* 1991; 194(2): 377-382.

<sup>196</sup> Porter R; Whelan J: En: "Hepatotropic factors". (*Ciba Foundation Symposium* 55). *Elsevier.* Amsterdam. 1978.

<sup>197</sup> Mann FC: "The portal circulation and restoration of the liver after partial removal". *Surgery.* 1940; 8: 225-230.

<sup>198</sup> Weinbren K: "The portal blood supply and regeneration of the rat liver". *Brit J Exp Biol.* 1975; 36(6): 583-591.

<sup>199</sup> Verly WG; Deschamps Y; Pushpathadam J; Desrosiers M: "The hepatic chalone assay method for the hormone and purification of the rabbit liver chalone". *Can J Biochem.* 1981; 49: 1376-1383.

<sup>200</sup> Ham AW; Cormack DH: "Tratado de Histología". *Interamericana.* 8ª Ed. 1984; 198-200.

<sup>201</sup> Fisher B; Szuch P: "A portal blood factor as the humoral agent in the liver regeneration". *Science.* 1971; 171: 575-577.

<sup>202</sup> Fisher B; Szuch P; Fisher E: En: "Evaluation of a humoral factor in liver regeneration utilizing liver transplants". *Cancer Research.* 1971; 31: 322-331.

- 
- <sup>203</sup> Houweling M; Tijbuurg LB; Vaartjes WJ; Van Golde LM: "Phosphatidylethanolamine metabolism in rat liver after partial hepatectomy. Control of biosynthesis of phosphatylethanolamine by the availability of ethanolamine". *Biochem J.* 1992; 283(1): 55-61.
- <sup>204</sup> Agell N; Pujol MJ; Lopez- Girona A; Bosch M; Rosa JL; Bachs O: "Calmodulin expression during rat liver regeneration". *Hepatology.* 1994; 20(4): 1002-1008.
- <sup>205</sup> Pujades C; Bastos R; Enrich C; Bachs O: "Decrease of calmodulin and actin in the plasma membrane of rat liver cells during proliferative activation". *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 173(3): 1287-1291.
- <sup>206</sup> Scott CD; Baxter RC: "Regulation of soluble insulin-like growth factor-II/mannose 6-phosphate receptor in hepatocytes from intact and regenerating rat liver". *Endocrinology.* 1996; 137(9): 3864-3870.
- <sup>207</sup> Scott CD; Ballesteros M; Baxter RC: "Increased expression of insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor in regenerating rat liver". *Endocrinology.* 1990; 127(5): 2210-2216.
- <sup>208</sup> Hioki O; Minemura M; Shimizu Y; Kasii Y; Nishimori H; Takahara T; Higuchi K; Yoshitake Y; Nishikawa K; Watanabe A: "Expression and localization of basic fibroblast growth factor (bFGF) in the repair process of rat liver injury". *J Hepatol.* 1996; 24(2): 217-224.
- <sup>209</sup> Leffert HC; Koch KS; Moran T; Rubalcava B: "Hormonal control of rat liver regeneration". *Gastroenterology.* 1979; 76: 1470-1482.
- <sup>210</sup> Knopp J; Brtko J; Filipcik F: "Effect of triiodothyronine on rat liver polysome profiles and translational activity of mRNA after partial hepatectomy". *Endocr Regul.* 1992; 26(2): 67-72.

- 
- <sup>211</sup> Knopp J; Brtko J; Jurani M; Jaaroskakowa I; Jurcovicova J: "Effect of 3,5,3'-triiodothyronine on hepatic ornithine decarboxylase and thymidine kinase activity in rat after partial hepatectomy". *Endocr Regul.* 1994; 28(4): 179-86.
- <sup>212</sup> Dallenbach A; Marti U; Renner EL: "Hepatocellular Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange is activated early, transiently and posttranscriptional level during rat liver regeneration". *Hepatology.* 1994; 19(5): 1290-301.
- <sup>213</sup> Starzl TE; Porter KA; Putnan CW: "Insulin, glucagon and the control of the hepatic structure, function and capacity of regeneration". *Metabolism.* 1976; 25: 1429-1434.
- <sup>214</sup> Starzl TE; Porter K.A; Kashiwagi N; Putman CW: "Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver regeneration". *Surg Gynecol. Obstet.* 1975; 141: 843-858.
- <sup>215</sup> Weir E; Chen Q; DeFrances MC; Bell A; Taub R; Zarnegar R: "Rapid induction of mRNAs for liver regeneration factor and insulin-like growth factor binding protein-1 primary cultures of rat hepatocytes by hepatocyte growth factor and epidermal growth factor". *Hepatology.* 1994; 20(4): 955-960.
- <sup>216</sup> Gumucio JJ; Chianale J: "The liver biology and pathobiology". En: *Anas, Jakoby, Popper, Schachter and Shafritz.* Edit. Raven Press. 1988; 931-947.
- <sup>217</sup> Rodriguez J: "Animales de experimentación. Anestesia." En: *Transplante experimental de órganos.* Arias J; Aller M.A; Lorente L; Rodriguez J; De Pedro JA; Brandau D; Durán H. Editorial Garsi, Madrid, 1989; 65: 65-68.
- <sup>218</sup> Arias J; Andres-Trelles F; Alasua A: "Técnica simplificada de producción de anastomosis portocava en la rata como modelo experimental". *Farmacol Toxicol.* 1977; 3: 205-213.

- 
- <sup>219</sup> Eck NVK: "Kvoprosu o perevyazkie vorotnois veni predvaritelnoye soobsh-tshyenye (ligature of the portal vein)". *Voen Med J St Petesburg*. 1877; 130(2): 1-12.
- <sup>220</sup> Mann FC: "Physiology of the liver: technic annd general effects of removal". *Am J M Sci*. 1921; 161: 37-42.
- <sup>221</sup> Fishback FC: "A morphologic study of regeneration of the liver after partial re-moval". *Arch Pathol*. 1929; 7: 955-977.
- <sup>222</sup> Guthrie CC: "Survival of engrafted tissues. III blood vessels". *Heart*. 1910; 2: 115-121.
- <sup>223</sup> Klages F; Kurten HF: "Die anlegung der Eckschen fistel beivu kleintier". *Arch Exp Path Pharmacol*. 1938; 188: 489-495.
- <sup>224</sup> Whitaker WL. "Portal vein ligation and Eck fistula in the rat". *Proc Soc Exp Biol*. 1946; 161: 420- 427.
- <sup>225</sup> Lee SH; Fisher B: "Portocaval shunt in the rat". *Surgery*. 1961; 50(4): 668-672.
- <sup>226</sup> Paredes P; Visa J: "La anastomosis portocava en la rata". *Rev Quir Esp*. 1974; 1(3): 244-250.
- <sup>227</sup> Funcovics JM; Cummings MG; Shuman L; James JH; Fisher JE: "An improved nonsuture method for portocaval anastomosis in the rat". *Surgery*. 1975; 77(5): 661-664.
- <sup>228</sup> Mizumoto R; Wexler M; Slapak M; Kojima Y; McDermott WV: "The effect of hepatic artery inflow on regeneration, hypertrophy, and portal pressure of the liver following 50% hepatectomy in the dog". *Brit J Surg*. 1970; 57(7): 513-517.
- <sup>229</sup> Persson BG; Jeppsson B; Andersson L; Strand SE; Ekelund L; Bengmark S: "

---

The preservation of arterial collaterals after repeated temporary blockade of the hepatic artery in pigs". *World J Surg.* 1987; 11: 672-677.

<sup>230</sup> More N; Basse-Cathalinat B; Bioulac-Sage B; Bedin CH; Balabaud C: "Hepatic blood flow in rats with portal branch ligation". *Eur Surg Res.* 1985; 17: 150-154.

<sup>231</sup> Alison MR; Ryan CJ; Lee CA; McDermott K: "Compensatory hyperplasia in the rat liver as a result of cytoplasmic atrophy". *Br J Path.* 1986; 67: 901-908.

<sup>232</sup> Lorente L; Arias J; Aller MA; Ispizua JJ; Rodriguez J; Durán H: "Heterotopic auxiliary liver transplantation with portal flow. Gradual development of the collateral circulation". *HBP Surgery.* 1990; 2: 281-291.

<sup>233</sup> Lauth WN; Greenway CV: "Conceptual review of the hepatic vascular bed". *Hepatology.* 1987; 7(5): 952-963.

<sup>234</sup> Baldessarini RJ; Fischer JE: "Serotonin metabolism in rat brain after surgical diversion of the portal venous circulation". *Nature.* 1973; 245: 25-27.

<sup>235</sup> López L; Burgos P; Santin LJ; Begega A; Arias J; Lorente L; Arias JL: Portacaval shunt control animals: physiological consequences derived from the sham operation. *Lab Anim.* 1997; 31(3): 225-230.

<sup>236</sup> Keraan M; Meyers LO; Engelbrecht GHC: "Increased serum immunoglobulin levels following portacaval shunt in normal rat". *GUT.* 1974; 15: 468-472.

<sup>237</sup> Rossouw JE; Labadarios D; Vinik AI; Villiers AS: "Liver glycogen after portacaval shunt in rats". *Metabolism.* 1978; 27(9): 1067-1073.

<sup>238</sup> Hickman R; Terblanche J: "Anorexia and weight loss in the portocaval-shunted pig". *Surgery.* 1976; 80: 569-574.

<sup>239</sup> Fischer JE; Funovics M; Aguirre A: "The role of plasma amino-acids in hepatic encephalopathy". *Surgery.* 1975; 78: 276-290.

- 
- <sup>240</sup> Arias J; Alsasua A; Estebanez E: "Encefalopatía portosistémica experimental: valores de noradrenalina, dopamina y ácido homovanílico en el SNC de ratas a los 15, 30 y 60 días del posoperatorio". *Rev Esp Enfer Apar Dig.* 1982; 61(2): 105-112.
- <sup>241</sup> Starzl TE: "The origin, hormonal nature and action of hepatotropic substances in portal venous blood". *Surg Gynecol Obstet.* 1973; 137(2): 179-199.
- <sup>242</sup> Carlsson G; Gullberg B; Hafström L: "Estimation of liver tumor volume using different formulas: an experimental study in rats". *J Cancer Res Clin Oncol.* 1983; 105: 20-26.
- <sup>243</sup> Li B; Saliez A; Lambotte L: "Prior ligation of portal branches improves survival after 90% portal hepatectomy in the rat". *Eur Surg Res.* 1997; 29(4): 273-279.
- <sup>244</sup> Takeuchi E; Nimura Y; Mizumo S; Nagino M; Shoji-Kawaguchi M; Izuta S; Yoshida S: "Ligation of portal vein branch induces DNA polymerases alpha, delta, and epsilon in nonligated lobes". *J Surg Res.* 1996; 65(1): 15-24.
- <sup>245</sup> Chijiwa K; Kameoka N; Saeki S; Komura M; Yamaguchi K; Kuroki S; Tanaka M: "Functional contribution of preoperative portal vein occlusion to hepatectomy. With special reference to hepatic energy charge and DNA synthesis after hepatectomy in rats". *Arch Surg.* 1996; 131(7): 779-784.
- <sup>246</sup> Assan R: En: "In vivo metabolism of glucagon". *Glucagon. LEFEBVRE PJ, UNGER RH. Oxford Pergamon Press.* 1972, pp 47-59.
- <sup>247</sup> Meyers LO; Hickman R; Keraan M: "Acute biochemical and histological effects of portacaval shunt in the normal rat". *S Afr Med J.* 1975; 49: 1048-1050.
- <sup>248</sup> Ravelingien N; Kiss R; Pector JC: "Hepatic morphonuclear alterations following portacaval shunt in the rat". *J Surg Res.* 1996; 61(2): 491-495.

- 
- <sup>249</sup> Fornader J; Seeman T; Hasselgren PO: "Changes of protein synthesis in liver tissue following ligation of hepatic artery of portal vein in rats". *Eur Surg Res.* 1985; 17: 101-108.
- <sup>250</sup> De Pedro JA: "Transplante ortotópico de hígado en la rata". *Tesis Doctoral. Facultad de Medicina.* Universidad Complutense de Madrid. 1986.
- <sup>251</sup> Ohkawa M; Chaundrey IH; Clemens MG; Baue AE: "ATP-MgCl<sub>2</sub> produces sustained improvement in hepatic mitochondrial function and blood flow after hepatic ischemia". *J Surg Res.* 1984; 37: 226-234.
- <sup>252</sup> Höckerstedt K; Ahonen J; Korsbäck C; Nieminen J; Scheinin TM: "Liver damage after liver hilus desarterialization in dogs". *Ann Chir Gynaec.* 1979; 68: 33-38.
- <sup>253</sup> Jefferson NC; Proffitt M.M; Necheless H: "Collateral arterial circulation to the liver of the dog". *Surgery.* 1952; 31: 724-730.
- <sup>254</sup> Guerrieri F; Muolo L; Cocco T; Capozza G; Turturro N; Cantatore P; Papa S: Correlation between rat liver regeneration and mitochondrial energy metabolism. *Bioch Biophys Acta.* 1995; 1271(2): 95-100.
- <sup>255</sup> Brand MI; Kononov A; Vladislavljevic A; Milson JV: "Surgical anatomy of the celiac artery and portal vein in the rat". *Lab Anim Sci.* 1995; 45(1): 76-80.
- <sup>256</sup> McMichael J: "The oxygen supply of the liver". *Q J Exp Physiol.* 1937; 27: 73-81.
- <sup>257</sup> Bradley SE: "The circulating splanchnic blood volume in dog and man". *Trans Assoc Am Physicians.* 1953; 66: 294-302.
- <sup>258</sup> Tygstrup N; Winkler K; Mellempgaard K; Andreassen M: "Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery". *J Clin Invest.* 1962; 41: 447-452.

---

<sup>259</sup> Katz S; Jimenez MA; Lehmkuhler WE; Grosfeld JL: "Liver bacterial clearance following hepatic artery ligation and portacaval shunt". *J Surg Res.* 1991; 51: 267-270.

<sup>260</sup> Romeo JM; López-Farre A; Martín-Paredero V; López Novoa JM: "Cambios hemodinámicos hepáticos después de la realización de una anastomosis portocava en ratas normales, cirróticas y con hipertensión portal prehepática crónica". *Br J Surg.* 1990; 27(9): 570-574.

<sup>261</sup> Omokawa S; Saitoh H; Arai Itho M; Asanuma Y; Koyama K: "Función y hemodinámica hepática en la obstrucción en la rata con cirrosis". *Hepatol Gastroenterol.* 1991; 1: 242-246.

<sup>262</sup> Reichen J: "Role of hepatic artery in canalicular bile formation by perfused rat liver". *J Clin Invest.* 1988; 81: 1462-1469.

<sup>263</sup> Kameoka N; Chijiw K; Kozaki N; Makino I; Naito T; Tanaka M: "Hepatic adenine nucleotides and DNA synthesis during the regenerative and atrophic process of the liver loves after selective portal vein ligation". *Eur Surg Res.* 1996; 28(3): 212-221.

<sup>264</sup> Nagino M; Nimura Y; Kamiya J; Kondo S; Uesaka K; Kin Y; Hayakawa N; Yamamoto H: "Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization". *Hepatology.* 1995; 21(2): 434-439.

<sup>265</sup> Kato T; Tanaka M; Nimura Y; Kanai M; Nagino M; Ozawa T: "Enhancement of rat liver mitochondrial function by branch portal ligation secures subsequent extended hepatectomy". *Biochem Int.* 1991; 24: 107-115.

<sup>266</sup> Nagino M; Tanaka M; Nishikimi M; Nimura Y; Kubota H; Kanai M; Kato T: "Stimulated rat liver mitochondrial biogenesis after partial hepatectomy". *Cancer Res.* 1989; 49: 4923-4918.

- 
- <sup>267</sup> Rozga J; Jeppsson B; Bengmark S: "Hepatotropic factors in liver growth and atrophy". *Br J Exp Pathol*. 1985; 66: 669-675.
- <sup>268</sup> Mizuno S; Nimura Y, Suzuki H; Yoshida S: "Portal vein branch occlusion induces cell proliferation of cholestatic rat liver". *J Surg Res*. 1996; 60: 249-257.
- <sup>269</sup> Ishikawa M; Yogita S; Komi N; Makuuchi M: "Experimental studies on liver regeneration following transcatheter portal embolization in obstructive jaundice". *J Gastroenterol*. 1989; 22: 1989-1993.
- <sup>270</sup> Schweizer W; Duda P; Tanner S; Balsiger D; Hoflin F; Blumgart LH; Zimmermann A: "Experimental atrophy/hypertrophy complex (AHC) of the liver: portal vein, but not bile duct obstruction, is the main driving force for the development of AHC in the rat". *J Hepatology*. 1995; 23: 71-78.
- <sup>271</sup> Aller MA; Lorente L; Arias J; Alonso S; Durán H; Balibrea JL: "Hepatic artery ischemia in rats with cholestasis. Different response of the lobes". *J Hepatol*. 1991; Suppl. 13: 2: S87-S94.
- <sup>272</sup> Stridbeck H; Lorelius LE: "Liver necrosis after hepatic desarterialization in pigs". *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1985; 8: 50-51.
- <sup>273</sup> Northover J.M.A; Terblanche J: "A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications". *Br J Surg*. 1979; 66(6): 379-384.
- <sup>274</sup> Blumgart LH: "Liver atrophy, hypertrophy and regenerative hyperplasia in the rat: the relevance of blood flow". En: *Hepatotropic factors (Ciba foundation symposium 55)*. Porter R, Whelan J. (Eds) Amsterdam. Elsevier. Pp 181-215.
- <sup>275</sup> Saegusa M; Takano Y; Okudaira M: Human hepatic infarction: histopathological and postmortem angiological studies. *Liver*. 1993; 13: 239-245.

- 
- <sup>276</sup> Um S; Nishida O; Tokubayashi M: "Hemodynamic changes after ligation of a major branch of the portal vein in rats: Comparison with rats with portal vein constriction". *Hepatology*. 1994; 19: 202-209.
- <sup>277</sup> Lorente L; Rodriguez J; Aller MA; Arias J; Brandau D; Duran H: "Transplante heterotopico parcial de higado en la rata". *Cir Esp*. 1989; 46: 675-682.
- <sup>278</sup> Lorente L; Arias J; Rodriguez J; Aller MA; Lorente L; Duran H: "Factores que condicionan la evolucion del transplante heterotopico de higado". *Rev ACAD*. 1989; 5: 62-67.
- <sup>279</sup> Garcia-Moreno L; Arias JL; Aller MA; Lorente L; Alonso S; Vallejo-Seco E; Arias J: "Behaviour of nucleolar organizer regions in the different hepatic lobes after and end-to-side portacaval shunt in the rat". *Res Surg*. 1993; 5: 48-54.
- <sup>280</sup> Goessens G: "Nucleolar structure". *Inv Rev Cytol*. 1984; 87: 107-115.
- <sup>281</sup> Raska I; Ochs R.L; Salamin-Michel L: "Immunocytochemistry of the cell nucleus". *Electron Microsc Rev*. 1990; 3: 301-307.
- <sup>282</sup> Troster H; Spring H; Meissner B; Schultz P; Onder P; Trendelenburg MP: "Structural organization of an active chromosomal nucleolar organizer region (NOR) identified by light microscopy and subsequent TEM and STEM electron microscopy". *Chromosoma*. 1985; 91: 151-158.
- <sup>283</sup> Wright MA; Alison MR: En: "The biology of epithelial cells populations". Vol 2. Oxford: *Clandon Press*, 1984.
- <sup>284</sup> Li X; Benjamin IS; Alexander B: "The relationship between intrahepatic portal systemic shunts and microsphere induced portal hypertension in the rat liver". *Gut*. 1998; 42(2): 276-282.
- <sup>285</sup> Fujiwara K; Nagoshi S; Hirata K; Kurokawa K: "Stimulation of liver growth by

---

exogenous human hepatocyte growth factor in normal and partially hepatectomized rats". *Hepatology*. 1993; 18: 1443-1449.

<sup>286</sup> Fausto N; Mead JE: "Regulation of liver growth: Protooncogenes and transforming growth factors". *Lab Invest*. 1989; 60: 4-13.

<sup>287</sup> Makino I; Chijiwa K; Fukushima K; Kameoka N; Komura M; Kuroki S; Yamashita H; Tanaka M: "Cholesterol and bile acid metabolism after selective portal vein ligation". *J Surg Res*. 1997; 68(2): 91-98.

<sup>288</sup> Ilian Y; Roy-Chowdhury N; Prakash R; Jona V; Attavar P; Guha C; Tada K; Roy-Chowdhury J: "Massive repopulation of rat liver by transplantation of hepatocytes into specific lobes of the liver and ligation of portal vein branches to other lobes". *Transplantation*. 1997; 64(1): 8-13.

<sup>289</sup> Saric J; Faugon H; Beliard R; Perissat J; Balabaud C; Dubuisson L; Bioulac P: "Liver arterialization improves hepatocytes ultrastructure in rats with portacaval shunts". *Dig Dis Sci*. 1981; 26: 225-231.

<sup>290</sup> Lough H; Rosenthal L; Arzoumanian A; Goresky CA: "Kupffer depletion associated with capillarization of liver sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis". *J Hepatol*. 1987; 5: 190-198.

<sup>291</sup> Adamsons RJ; Arif S; Babich A; Butt K; Lam A; Mivikowitz S: "Arterialization of the liver in combination with a portacaval shunt in the dog". *Surg Gynecol Obstet*. 1975; 140: 594-600.

<sup>292</sup> Hahn M; Massen O; Nancki M; Pavlov P: "Die ecksche fistel zwischem der unteren hohlvene und der pfortader und ihre folgen fuer den oranismus". *Arch Exptl Pathol Pharmacol*. 1893; 32: 161-210.

- 
- <sup>293</sup> Wang IQ; Persson BG; Bergquist L; Bengmark S: "Influence of desarterialization on distribution of absolute tumor blood flow between hepatic artery and portal vein". *Cancer*. 1994; 74(9): 2454-2459.
- <sup>294</sup> Welbourn CR; Goldman G; Paterson IS; Valeri CR; Shepro D; Hetchman HB: "Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: central role of the neutrophil". *Br J Surg*. 1991; 78: 651-660.
- <sup>295</sup> Hayakawa Y; Yoshioka Y; Yasuda N: "Effects of ligation and reperfusion of hepatic afferent vessels on the composition of liver cell membrane in the rat: 1H-and 31P-magnetic resonance spectroscopic analysis". *NMR Biomed*. 1997; 10(6): 257-262.
- <sup>296</sup> Popper HL; Jefferson NC; Necheles H: "Interruption of all arterial blood supply to the liver not compatible with life". *Am J Surg*. 1952; 84: 429-431.
- <sup>297</sup> Egawa H; Takeuchi T; Yamaoka Y; Taki Y; Morimoto T; Yamamoto N; Veda J; Konishi Y; Kagawa R; Washida M; Tanaka K; Ozawa K: "Hepatic vascular exclusion as a model for complete and stable hepatic ischemia in dogs". *Eur Surg Res*. 1991; 23: 170-177.
- <sup>298</sup> Arias J; Lorente L; Aller MA; Rodriguez J; Alonso MS; Trobo JI; Duran H: En: "Cirugia hepatica experimental". *Ed Kronos*. 1993; 221-239.
- <sup>299</sup> Matsui O; Kawamura I; Takashima T: "Occurrence of an intrahepatic porto-arterial shunt after hepatic artery embolization with Gelfoam powder in rats and rabbits". *Acta Radiol*. 1986; 27: 119-124.
- <sup>300</sup> Chaland P; Braillon A; Gaudin C; Sekiyama T; Bernuan D; Adam R; Benhamou JP; Lebrech D: "Orthotopic liver transplantation with hepatic artery anastomoses". *Transplantation*. 1990; 49: 675-682

- 
- <sup>301</sup> Saukary HN; Rypius EB; Naxman K; Whang J; Drew J; Tremper K; Sarfeh II: "Effects of portacaval shunt and hepatic artery ligation on liver surface oxygen tension and effective hepatic blood flow". *J Surg Res.* 1987; 42: 7-15.
- <sup>302</sup> Arias, J; Lorente, L; Aller, MA; Rodriguez, J; Alonso, MS; Trobo, JI; Duran, H: En: "Cirugia hepatica experimental". *Ed Kronos.* 1993; 329-354.
- <sup>303</sup> Isai H; Miyata M; Miyakana A; Saito M; Uchino J; Marshal VC: "Angiographic evidence of collateral rearterialization of the grafted liver in the rat". *Transplant Proc.* 1989; 21: 2463-2469.
- <sup>304</sup> Hafström L; Carlsson G: "Influence of hepatic artery ligation on survival. (An experimental study in rats)". *Am J Surg.* 1984; 147: 688-699.
- <sup>305</sup> Bengmark S; Rosengren K: "Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man". *Am J Surg.* 1970; 119: 620-630.
- <sup>306</sup> Nimura Y; Hayakawa N; Kamiya J; Kondo S; Shionoya S: "Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus". *World J Surg.* 1990; 14: 535-539.
- <sup>307</sup> Nimura Y; Hayakawa N; Kamiya J; Maeda S; Kondo S; Yasui A; Shionoya S: "Hepatopancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract". *Hepatogastroenterol.* 1991; 38: 170-176.
- <sup>308</sup> Nimura Y; Hayakawa N; Kamiya J; Maeda S; Kondo S; Yasui A; Shionoya S: "Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract". *Br J Surg.* 1991; 78: 727-734.
- <sup>309</sup> Nagino M; Nimura Y; Kamiya J; Kondo S; Uesaka K; Kin Y; Kutsuna Y; Hayakawa N; Yamamoto H: "Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma". *Surgery.* 1995; 117(6): 677-681.

- 
- <sup>310</sup> Bengmark S; Ekberg H; Evander A; Klovfer-satahl B; Tranberg KG: "Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma". *Ann Surg.* 1988; 207: 120-124.
- <sup>311</sup> Nagino M; Nimura Y; Hayakawa N; Kamiya J; Maeda S; Kondo S; Sasaki R; Hamajima N: "Logistic regression and discriminant analyses of hepatic failure after liver resection for carcinoma in the biliary tract". *World J Surg.* 1993; 17: 250-258.
- <sup>312</sup> Kinoshita H; Sakai K; Hirohashi K; Igawa S; Yamasak, O; Kubo S: "Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma". *World J Surg.* 1986; 10: 803-810.
- <sup>313</sup> Makuuchi M; Thai B; Takayasu K; Takayama T; Kosuge K; Ozak, H: "Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report". *Surgery.* 1990; 107: 521-526.
- <sup>314</sup> Makuuchi M; Kosuge T; Lygidakis NL: "New possibilities for major liver surgery in patients with Klatskin tumor or primary hepatocellular carcinoma. An old problem revisited". *Hepatogastroenterol.* 1991; 38: 329-336.
- <sup>315</sup> Nagino M; Nimura Y; Hayakawa N: "Percutaneous transhepatic portal embolization using newly devised catheters: Preliminary report". *World J Surg.* 1993; 17: 520-526.
- <sup>316</sup> Greenway CV; Starzl RD: "Hepatic vascular bed". *Physiol Rev.* 1971; 51: 23-65.
- <sup>317</sup> Terada T; Ishida F; Nakanuma Y: "Vascular plexus around intrahepatic bile ducts in normal livers and portal hypertension". *J Hepatol.* 1989; 8: 139-149.
- <sup>318</sup> Devillers C; Clairambault P: En: "El tubo digestivo y sus derivados. Tronco intestinal". En: *Zoología Tomo 2: Vertebrados. Anatomía comparada.* Grasse P.P. Toray-Masson. S.A. Barcelona. pp 436-439.

- 
- <sup>319</sup> Allison MR; Ryan DJ; Lee CA; MCDermott K: "Compensatory hyperplasia in the rat liver as a result of cytoplasmic atrophy". *Br J Exp Pathol*. 1986; 67: 901-908.
- <sup>320</sup> Bellentini S; Hardison Wgm; Manenti F: "Mechanisms of liver adaptation to prolonged selective biliary obstruction (SBO) in the rat". *J Hepatology*. 1985; 1: 525-535.
- <sup>321</sup> Hadijs NS; Blumgart LH: "Editorial: Clinical aspects of liver atrophy". *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11: 3-7.
- <sup>322</sup> Hadijs NS; Blenkham JJ; Hatzis G; Adam A; Beecham J; Blumgart LH: "Patterns of serum alkaline phosphatase activity in unilateral hepatic duct obstruction: a clinical and experimental study". *Surgery*. 1990; 107: 193-200.
- <sup>323</sup> Wanless IR; Peterson P; Das A; Boitnott JK; Moore GW; Bernier V: "Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy". *Hepatology*. 1990; 12: 1166-1174.
- <sup>324</sup> Wanless IR: "Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules". *Hepatology*. 1990; 11: 787-797.
- <sup>325</sup> Gross JB; Reichen J; Zeltner TB; Zimmermann A: "The evolution of changes in quantitative liver function tests in a rat model of biliary cirrhosis: correlation with morphometric measurement of hepatocyte mass". *Hepatology*. 1990; 7: 457-463.
- <sup>326</sup> Gall JAM; Bhathal PS: "Origin and involution of hyperplastic bile ductules following total biliary obstruction". *Liver*. 1990; 10: 106-115.
- <sup>327</sup> Baptista A; Bianchi L; Groote J: "The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation". *Histopathology*. 1988; 12: 569-579.

---

<sup>328</sup> Slott PA; Liu MH; Tavoloni N: "Origin, pattern and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat". *Gastroenterology*. 1990; 99: 466-477.

<sup>329</sup> Slocum MM; Sittig KM; Specian RD; Deitch EA: "Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation". *Am Surg*. 1992; 58: 305-310.

