

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Patología y Clínica Quirúrgica



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones hepáticas tras el by-pass yeyuno-ileal en la
cirugía de la obesidad : estudio experimental**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Guillermo Herrera Gómez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Patología y Clínica Quirúrgica

TP
1988
041



x - 53-061365-3

**ALTERACIONES HEPATICAS TRAS EL BY-PASS
YEUINO-ILEAL EN LA CIRUGIA DE LA
OBESIDAD. ESTUDIO EXPERIMENTAL**

Guillermo Herrera Gómez
Madrid, 1986



Colección Tesis Doctorales. N.º 41/88

© **Guillermo Herrera Gómez**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 - 28015 Madrid
Madrid, 1988
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-2159-1988**

Autor: GUILLERMO HERRERA GOMEZ

Titulo: ALTERACIONES HEPATICAS TRAS EL BY-PASS YEXUNO-
ILEAL EN LA CIRUGIA DE LA OBESIDAD.
ESTUDIO EXPERIMENTAL.

Director: PROF. DR. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR

Co-Director: PROF. DR. DAMASO SANCHEZ DE VEGA GARCIA

CATEDRA III DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICA (PROF.
DR. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR)

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE (MADRID)

1.986

A miş padres.

A mi esposa e hijos.

Indice

Agradecimiento.....	4
I Justificación y objetivos.....	7
II Introducción.....	11
A- Problematica general de la obesidad.....	12
B- Tratamiento quirúrgico de la obesidad.....	17
1- Indicaciones del tratamiento quirúrgico....	17
2- Posibilidades quirúrgicas.....	20
a- Gastroplastia.....	21
b- By-pass digestivos.....	25
By-pass gástrico.....	24
By-pass intestinal.....	26

II

by-pass biliar y pancreático.....	27
C- Problemática del by-pass yeyuno-ileal.....	31
1- Consecuencias fisiopatológicas del by-pass yeyuno-ileal.....	33
a- Reducción de la superficie absorbente.....	34
b- Acortamiento del tiempo de tránsito intestinal.....	35
c- Aumento de la secrección gástrica.....	35
d- Cambios en la flora intestinal.....	36
e- Comportamiento del asa excluída.....	38
f- Reacción compensadora.....	38
2- Consecuencias globales sobre la absorción de los principios inmediatos.....	41
3- Efectos clínico-metabólicos del by-pass.....	45
a- Efectos inmediatos.....	46
b- Efectos tardios.....	51
b ₁ - Alteraciones del aparato locomotor.....	52
b ₂ - Efectos hepatobiliares.....	57
b ₃ - Alteraciones renales.....	59
b ₄ - Otros efectos.....	62
4- Resultados globales del by-pass yeyuno-ileal.....	65
D- Alteraciones hepáticas.....	67
1- Situación hepática previa.....	67
2- Cambios bioquímicos postby-pass.....	71
3- Cambios histológicos hepáticos postby-pass.....	72
4- Mecanismos patogénicos.....	77

a- Factores nutricionales.....	80
b- Factores tóxicos.....	85
c- Factores infecciosos.....	88
5- Gravedad de la lesión hepática.....	90
6- Posibilidades terapéuticas.....	95
III- Material y método.....	100
IV- Resultados.....	107
V- Discusión.....	131
VI- Conclusiones.....	161
VII- Bibliografía.....	166
VIII Iconografía.....	204

IV

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Tamames Escobar con quien me he formado profesionalmente y a quien debo la dirección de esta Tesis doctoral. A parte de su dirección, el Prof. Tamames me ha facilitado en todo momento la realización de las diferentes etapas de este trabajo y ha puesto a mi disposición todo el material de su cátedra para su elaboración.

De forma especialísima y sincera quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi querido amigo el Prof. Sanchez de Vega García, quien ha derrochado pródigamente su tiempo, paciencia y experiencia en su calidad de co-director de esta Tesis, y sin cuyo concurso no hubiera sido posible su culminación.

Mi agradecimiento también a la Profesora Fariña y a todo el personal de la cátedra de Anatomía Patológica,

VI

en cuyo seno hemos realizado los estudios morfológicos y ultraestructurales de este trabajo. Los resultados de estos últimos se los debemos muy especialmente al Dr. Furió Bacete, quien nos ha orientado en todo momento y a quien deseo expresar mi gratitud de forma especial.

Al Servicio de Experimentación Animal del Hospital Clínico de San Carlos por el abastecimiento y cuidado de los animales utilizados en esta experiencia.

A mi esposa Mercedes, por su colaboración y paciencia ofrecidas en todas las fases de realización de este trabajo.

A la Dra Sabater que ha colaborado grandemente conmigo en las intervenciones quirúrgicas de los animales y quien siempre ha estado dispuesta generosamente a ayudarme en todo lo que de ella he requerido para la realización de este trabajo.

Finalmente deseo expresar mi agradecimiento a mis amigos Abel Talavera Gabaldón y Manuel Pérez Fadrón que, aunque estudiantes de ciencias ajenas a la medicina, colaboraron por pura amistad en las intervenciones quirúrgicas de los animales, venciendo las naturales dificultades que, como légos en nuestra ciencia, estas técnicas suponían para ellos.

I.- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

El Bypass yeyuno-ileal constituye en el momento actual la técnica más ampliamente utilizada para el tratamiento de la obesidad no endocrina, grave y refractaria al tratamiento medicamentoso, como se deduce de la revisión de la literatura mundial.

Este tipo de cirugía condiciona un buen número de consecuencias absortivas, metabólicas y orgánicas, de muy diversa índole e importancia, cuyos mecanismos y factores de aparición son, en muchos casos, poco conocidos y, por otro lado, motivo de un gran número de experiencias y comunicaciones.

De entre todos ellos se considera que la aparición de lesiones hepáticas postderivación representan, acaso, el problema más importante de este tipo de cirugía. Por un lado, por su alta incidencia, que afecta, según las series, del 45 al 95% de los casos (96,105,120,185,186) y, por otro lado, por su

gravedad, pues entre un 5 y un 10% de las ocasiones condiciona estados de insuficiencia hepática que pueden llevar a la muerte del sujeto u obligar al desmantelamiento de la derivación (2,41, 57,96,105,131,137,152,161,185,186,199,230). Estas alteraciones hepáticas estan siendo investigadas en la actualidad, sin que de momento se hayan podido determinar sus mecanismos patogénicos ni, incluso, sus modalidades histológicas y ultraestructurales más finas. No hay una absoluta uniformidad en las características cualitativas y cuantitativas de los cambios producidos en el hígado de los sujetos sometidos a una derivación intestinal, existiendo grandes diferencias entre los datos referidos en las experiencias clínicas. Por otro lado, hay también una gran disparidad entre los cambios morfológicos obtenidos en el animal de experimentación, en muchos casos difíciles de interpretar, que podrían guardar relación con el distinto método experimental empleado y con la distinta valoración de los hallazgos. Y finalmente, parece no existir una correlación estrecha entre los hallazgos descritos en las referencias clínicas y los estudios experimentales, que se agrava por la gran escasez de trabajos sobre animales en los que se analicen en profundidad los cambios ultraestructurales ocurridos a nivel del hepatocito. Todo ello justifica que no exista tampoco uniformidad en la interpretación patogénica de los hechos.

En consecuencia, el objetivo de esta Tesis doctoral es determinar los cambios morfológicos y ultraestructurales que ocurren a nivel del hígado de la rata sometida a un Bypass intestinal con exclusión del 90% del tracto digestivo. Y

ello con una doble finalidad: por un lado, la identificación y descripción de aquellos cambios del hepatocito más significativos y, por otro lado, a partir de ellos sugerir una posibilidad patogénica. Para ello planteamos el trabajo a partir del hecho, que consideramos importante, de que los cambios iniciales son los que nos pueden orientar en la explicación de este grave problema. En segundo lugar, consideramos y comparamos los cambios ocurridos en el animal con una derivación intestinal, con los obtenidos en un grupo de animales sometidos a una enterectomía de las mismas dimensiones, ya que la presencia, o no, de diferencias morfológicas o ultraestructurales entre sendos grupos, sin duda nos permitirá obtener una serie de conclusiones en orden a plantear una posibilidad patogénica.

A- PROBLEMATICA GENERAL DE LA OBESIDAD

La obesidad constituye uno de los problemas más importantes de la salud en las sociedades occidentales actuales. Y ello, fundamentalmente, por tres motivos: por su frecuencia, por su morbilidad y por su variable respuesta a las terapéuticas dietéticas y medicamentosas.

Existe una gran discrepancia entre los datos globales de frecuencia de la obesidad, pues lógicamente varían considerablemente en función de parámetros tan diversos como la edad, el sexo, la talla, los hábitos sociales y nutritivos, la raza, etc., y en función de los distintos criterios médicos em-

pleados para definirla. En general, se admite (92) que la obesidad afecta al 13% de los niños, al 12% de los adolescentes y al 16% de los adultos. Abraham y Johnson (1), en un estudio realizado en U.S.A. por la Health and Nutrition Examination Survey, describieron en 1980 una incidencia de obesidad grave en el 4,9% de los sujetos varones en edades comprendidas entre los 20 y los 74 años, que asciende al 7,2% en el caso de las mujeres. Así mismo, éstos autores, confirman un incremento en la frecuencia de la obesidad en relación con la edad, especialmente en mujeres, existiendo un pico entre los 45 y 54 años. Con el criterio más rígido de la técnica del pliegue cutáneo Southgate (230) refiere, en sujetos en edades comprendidas entre los 20 y los 29 años, un 30% de varones obesos, frente al 50% de las mujeres comprendidas entre las mismas edades.

Todos los autores están de acuerdo en que la obesidad es, por otro lado, una condición morbosa de gran importancia, causa de gran número de consecuencias orgánicas y funcionales sobre múltiples órganos y aparatos y responsable, directa o indirectamente, de un acortamiento del tiempo medio de vida y de un incremento en el número de muertes. Así, la obesidad se relaciona significativamente con las enfermedades coronarias, los fallos cardíacos, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, la colelitiasis, la artropatía degenerativa y la insuficiencia respiratoria (64,94,96,101,115,119,137,140,181,183,206,212,215,230). Drenick (62), sobre 200 pacientes obesos con edades comprendidas entre los 25 y 39 años y controlados durante

más de 7 años, ha observado que la tasa de mortalidad fué 11 veces más alta que en los sujetos no obesos. A resultados semejantes llega Southgate (230) en 1981 en el Build Study de 1979. La causa más frecuente de muerte fué, en todos los casos, la enfermedad cardiopulmonar, que se presentaba con una incidencia del 30%, siendo ésta muy superior a la de la población general (140). Se ha observado, así mismo, que la incidencia de mortalidad guarda una relación estrecha con el exceso de sobrepeso (146,181,206). Montorsi (146), basandose en un estudio de las compañías de seguros, refiere que un sobrepeso de 7,5 a 10 Kg conlleva un aumento del 4% de la mortalidad, un sobrepeso de 12,5 a 15 Kg conlleva un aumento del 12%, un sobrepeso de 17,5 a 22,5 Kg un 31% y un sobrepeso de 25 a 30 Kg un 40%.

Esta correlación existente entre la tasa de mortalidad y sobrepeso ha inducido a diferenciar el concepto de obesidad mórbida, grave o monstruosa, para definir aquella obesidad que se acompaña de un aumento del peso corporal superior al 200% del peso considerado ideal (38,140), que es estable y rebelde a cualquier tratamiento (67) y que condiciona repercusiones negativas sobre diversos órganos o sistemas. En el sentir de Southgate (230), esta obesidad mórbida se caracterizaría histológicamente por un aumento en el número de adipocitos (101), en contraposición con otras obesidades en las que existe un aumento del tamaño de aquellos, sin aumento de su número (101).

El tratamiento conservador de la obesidad se

basa fundamentalmente en la utilización de regímenes alimenticios hipocalóricos e hipoglucídicos, de compuestos moderadores del apetito, entre los que se consideran los anoréxigenos derivados de las anfetaminas y/o la fenfluramina, de sedantes nerviosos de tipo ansiolítico o antidepresivo, de falsos alimentos derivados de la pectina, la celulosa o del Agar-agar, de fármacos catabolizantes y/o de diuréticos.

Con una incidencia variable se asiste a un fallo, bien inicial o bien tardío, de éstas terapéuticas conservadoras (26), que se puede explicar de diversas maneras: bien por la inadecuada utilización de los fármacos o bien por las características intrínsecas de la obesidad. Así, los diuréticos, utilizados para combatir la teórica retención hídrica, resultarán ineficaces si se tiene en cuenta, como afirma Pawan (166), que los obesos tienen un contenido de agua menor que los sujetos normales, respectivamente del 28 y 50%. Por otro lado, el tejido adiposo de estas obesidades de características hiperplásicas, se caracteriza por responder excasamente al tratamiento conservador (145,230), por ser de aparición precoz, frecuentemente infantil (145), y por mostrar una respuesta prolactínica anormal ante la hipoglucemia insulínica (117). En contraposición con ésta obesidad existiría otro tipo, denominado obesidad hipertrófica, caracterizada histológicamente por ser la consecuencia de un aumento exclusivo del volumen de los adipocitos, por ser de aparición tardía, habitualmente después de los 25 años, mostrar una respuesta prolactínica normal a la hipoglucemia insulínica (117,145) y ser más sensible

a la terapéutica médico-dietética.

Todo parece indicar, que en determinadas obesidades de tipo hiperplásico, el único tratamiento posible y definitivo sería el tratamiento quirúrgico. En este sentido, Callan (38) apunta que sólo del 10 al 20% de los pacientes sometidos a tratamiento conservador, y que inicialmente obtienen pérdida ponderal, son capaces de mantenerla unos pocos años.

B- TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA OBESIDAD

Ante el fallo del tratamiento conservador de la obesidad, es indudable que se impone la posibilidad de un tratamiento quirúrgico de ésta, cuyas indicaciones generales y posibilidades técnicas resultan, en el momento actual, muy variables para los distintos cirujanos y endocrinólogos.

1- INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRURGICO

No estan claras, ni universalmente aceptadas,

las indicaciones de la cirugía en el tratamiento de la obesidad, existiendo grandes discrepancias de matiz entre los distintos autores. Este hecho es perfectamente explicable si se tiene en cuenta que este tipo de cirugía tiene, en realidad, muy pocos años de aplicación y que produce serias consecuencias fisiopatológicas.

En general, el tratamiento quirúrgico de la obesidad estaría indicado en todas aquellas obesidades importantes, graves, de causa no endocrina y que no respondieran al tratamiento médico y dietético.

No existen criterios absolutos para definir a partir de que magnitud una obesidad es importante y, en consecuencia, susceptible de una actitud más intervencionista. Si nos atenemos al concepto de obesidad morbosa, definido previamente, se trataría de obesidades que se acompañan de un incremento de peso superior al 200% del considerado como ideal (140), cifra que para otros autores se reduce de modo considerable. Así Montorsi (146) y Navarrini (154) hablan de un sobrepeso del 50% en hombres y del 80% en mujeres, y para Bray y Cols (55) bastaría un exceso ponderal de al menos 45 Kg sobre el peso normal. Para Navarrini (154), en general, podría admitirse como imprescindible que el peso del sujeto sobrepasara los 100 Kg.

El término obesidad grave o morbosa indicaría que se acompaña o condiciona procesos potencialmente graves, que

pueden reducir la esperanza de vida y que mejorarían con la reducción de peso. Todos los autores consideran que son, sobre todo, la Diabetes Mellitus, la insuficiencia respiratoria, la hipertensión arterial y las artropatías degenerativas, los procesos sobre los cuales el sobrepeso incide más negativamente (38, 55, 94,96,140,146,206,230).

La presencia de una obesidad de tipo endocrino no justificaría, en general, la realización de una intervención quirúrgica, pues lógicamente el tratamiento de elección sería el tratamiento endocrinológico específico.

No existen, tampoco, criterios que definan o concreten en que momento una obesidad se convierte en intratable por medios conservadores y, posiblemente, con el desarrollo de nuevas técnicas dietéticas y medicamentosas se reducirá proporcionalmente la tasa de obesidades refractarias. Se admite, en general, que es imprescindible un tratamiento conservador superior a 2 años, y el fracaso del mismo, para justificar la indicación quirúrgica (55,142,201).

Algunos autores, consideran también como posible indicación, la existencia de motivos de tipo social o psíquico que hagan difícil o problemática una normal actividad social y laboral o limiten psicológicamente a los pacientes (146).

Así mismo la cirugía de la obesidad tendría

una serie de límites y/o contraindicaciones que podrían reducir su uso. Por un lado, la edad podría ser una circunstancia a valorar, de tal manera que estas técnicas se restringirían, según Southgate (230), Montorsi (146) y Tuffano (227), en el periodo prepuberal y después de los 55 años, por las consecuencias nutritivas y endocrinológicas que podrían condicionar en el desarrollo de los jóvenes, en el primer caso, y por el incremento de la morbilidad y mortalidad en el segundo caso. Es imprescindible, también, la estabilidad psíquica de todos estos pacientes, pues la cirugía y sus consecuencias pueden agravar o inducir importantes trastornos emocionales (38,55,56,66,96,146,181,212,227). La presencia de enfermedades hepáticas importantes, o intestinales de tipo inflamatorio, contraindican formalmente este tipo de cirugía (55,142,230). Finalmente, este grupo de técnicas quirúrgicas tendrían las mismas limitaciones que cualquier otro tipo de cirugía digestiva.

2- POSIBILIDADES QUIRURGICAS

Existen muchas posibilidades para el tratamiento quirúrgico de la obesidad, cuyo número y características se van incrementando y modificando a medida que se obtienen los primeros resultados. Este conjunto de posibilidades técnicas se divide en dos grandes grupos según el objetivo que pretenden. Así,

se habla de cirugía directa cuando actúa exclusiva y concretamente sobre el tejido adiposo del sujeto, y de cirugía indirecta cuando actúa a distancia del tejido graso creando condiciones fisiopatológicas que induzcan su reducción secundaria.

La cirugía directa es aquella que actúa sobre los acúmulos grasos por medio de extirpaciones o lipectomías localizadas o de liposucción. Aún cuando con ella se consiguen descensos significativos de peso, con muy reducida morbilidad y un relativo buen resultado funcional, sus efectos son limitados y, lógicamente, temporales. La única utilidad sería la del tratamiento de aquellas obesidades localizadas en una determinada región anatómica, como es el caso de la enfermedad de Madelung, de Dercum, la macromastia, etc.

Bajo el concepto de cirugía indirecta se agrupan un conjunto de técnicas quirúrgicas que actúan a distancia del tejido adiposo, creando una serie de efectos metabólicos que secundariamente condicionan el consumo y la desaparición de aquél. En general, estas técnicas actúan a nivel del tubo digestivo, sea creando situaciones que inducen un precoz estado de saciedad o sea condicionando un cuadro de malabsorción intestinal controlada. En el primer grupo de técnicas se pueden incluir las gastroplástias y en el segundo los by-pass digestivos.

a- Gastroplástia

La gastroplástia, como tratamiento de la obesidad, fué introducida por Mason en 1971. La operación persigue reducir la capacidad de reservorio del estómago, para crear así un estado precoz de saciedad. Técnicamente consiste en la división incompleta de la cavidad gástrica en dos compartimentos, uno superior y otro inferior, separados por un tabique incompleto que deja un estoma de comunicación entre ambos. La colocación del estoma, sea en la curvatura mayor, como lo describiera Mason, o en la menor (167), ha dado lugar a dos variantes técnicas de distinta preferencia según los autores (Fig 1).

Para que la intervención resulte eficaz se consideran detalles técnicos fundamentales que el tamaño del estoma no supere 1,5 cm de diámetro, con objeto de evitar el vaciamiento precoz del compartimento superior, y que la capacidad de este compartimento esté comprendida entre 30 y 60 centímetros cúbicos (140). Según O'leary (167) y Montorsi (145), ésta intervención es de técnica sencilla y rápida, requiere una mínima disección gástrica y se acompaña de muy bajas tasas de morbilidad. Además, y desde un punto de vista funcional, constituye una técnica que produce significativos descensos ponderales sin la aparición de diarreas y de otros trastornos metabólicos (140,145,167, 223). Estos hechos justifican que ésta técnica, tras un largo periodo de olvido, incluso para su propio autor, esté siendo en el momento actual ampliamente sugerida como tratamiento de la obesidad.

Con el mismo objetivo que la gastroplastia se ha desarrollado, a partir del año 1982, una técnica conservadora que obtendría, en principio, los mismos resultados que aquella. Se trata de la colocación de balones intragástricos, repletos de aire atmosférico, a una determinada presión, para conseguir estados temporales de plenitud gástrica que limiten la ingesta de forma significativa. Con ésta técnica Gyryng y Harboe (156) han obtenido descensos ponderales de 3 a 5 Kg cada 15 días, sin ningún tipo de dispepsia, flatulencia o vómitos asociados. Su inconveniente fundamental radica en el hecho de la durabilidad limitada de los balones, que se eliminan, no obstante, sin consecuencias junto con las heces, y de los efectos temporales que esto supone. No existe, por otro lado, experiencia suficiente, ni en número ni en duración, que permita llegar a conclusiones definitivas.

b- By-pass digestivos

Existen un gran número de técnicas quirúrgicas que persiguen como objetivo primordial limitar la absorción de los principios inmediatos, creando para ello estados de malabsorción intestinal, más o menos importantes y específica a todos o a varios compuestos nutritivos. En todos los casos se pretende excluir del tránsito intestinal un determinado tramo de superficie digestiva absorbente, o bien limitar la acción enzimática de los jugos

digestivos, fundamentalmente biliar y pancreático. Ello ha dado lugar a múltiples posibilidades quirúrgicas que según el lugar donde actúan pueden clasificarse en tres grandes grupos: by-pass gástrico, by-pass bilio-pancreático y by-pass intestinal.

By-pass gástrico

Partiendo de las observaciones clínicas conocidas por todos los cirujanos de que la gastrectomía, practicada por cualquier motivo, condiciona habitualmente un estado de malnutrición, Mason en 1966 desarrolló la técnica de by-pass gástrico.

La intervención consiste en la realización de una anastómosis entre la parte más superior del estómago y la primera asa yeyunal, una vez producida la exclusión del 90% del estómago distal. Para ello se precisa, primero, de la sección gástrica y cierre de ambas bolsas y, segundo, de la anastómosis de bolsa superior con el yeyuno. Los detalles técnicos en los que se basa la eficacia de esta intervención son, por un lado, el que la bolsa gástrica superior tenga una capacidad mínima, alrededor de 50 cm cúbicos (32,133,151,176), y, por otro lado, que la boca anastomótica no tenga un diámetro superior a 1,5 cm (32,133,151,176). Con ésta técnica se pretenden 2 objetivos: primero, conseguir una plenitud gástrica precoz y, segundo, desplazar los ali-

mentos del tránsito duodenal (Fig 2).

Los resultados obtenidos con este método son contradictorios, así, el propio Mason, considerando los efectos secundarios que la técnica condiciona, advierte la necesidad de no enfatizar demasiado sobre ella. Por el contrario, Buckwalter (32) y Murphy (151), entre otros, la consideran tan eficaz como otras, observándose una pérdida ponderal del 33% a los 3 meses, del 50% a los 6 meses, del 66% a los 12 meses y estabilizándose el descenso entre los 18 y 24 meses (151).

Globalmente, la técnica del by-pass gástrico adolece de todas las desventajas de la gastrectomía, a las que se añaden las derivadas de la permanencia de la bolsa gástrica distal. Así, son frecuentes la aparición de complicaciones, tanto en el postoperatorio precoz, como en el tardío. Fundamentalmente se han descrito problemas de úlcus duodenal (134,176), que como ha descrito Collin en monos (125) se debería al aumento importante de la secreción gástrica, que el autor fundamenta en la pérdida de influencias inhibitorias del intestino distal. Así mismo, se han comunicado neoplasias del muñón gástrico y gastritis alcalina (32,33,133,134,146,151), razón por la cual Buckwalter (32, 33) realiza la anastomosis gastroyeyunal mediante un asa excluida en Y de Roux y asocia una vagotomía troncular para abolir la secreción gástrica. Por otro lado, como desventaja adicional de esta técnica, estaría el hecho de ser irreversible, no pudiendo reconstruirse normalmente el tránsito digestivo (146). Según el

propio Mason (133), la mortalidad operatoria de la técnica es del 2,6%, y se eleva, en conjunto, al 5% por problemas postoperatorios, entre los que el embolismo pulmonar ocupa un lugar destacado.

By-pass intestinal

Bajo este término se agrupan un gran número de intervenciones quirúrgicas, cuya finalidad es la exclusión de una parte importante de la superficie intestinal absorbente, creándose defectos en la digestión y absorción de los principios inmediatos. Son técnicas que se comportan, a todos los efectos, como amputaciones funcionales del intestino o, como opina Wise (244), como síndromes de intestino corto yatrógenos.

Desde el punto de vista técnico, existen fundamentalmente dos tipos de by-passes intestinales, según los tramos intestinales sobre los que se realiza. Estos son el by-pass yeyuno-cólico y el by-pass yeyuno-ileal.

Los by-passes yeyuno-cólicos fueron las primeras operaciones usadas en el tratamiento de las obesidades severas, si bien actualmente han sido abandonados por los graves trastornos metabólicos que condicionan (145,146). Esta operación consiste en la exclusión de la mayor parte del intestino delgado,

dejando unicamente de 30 a 70 cm de longitud intestinal funcionando, según las variantes técnicas. Según el lugar de la anastomosis del yeyuno con el colon, se distinguen 2 tipos: el by-pass yeyuno-cólico transverso y el by-pass yeyuno-cólico descendente (Fig 3).

Las técnicas más ampliamente utilizadas en el momento actual son los by-passes yeyuno-ileales, los cuales constituyen, de hecho, el tratamiento quirúrgico de elección de la obesidad grave. Así hasta 1981, según Hocking y Cols. (105), se habrían realizado en U.S.A. más de 20.000 intervenciones para la obesidad, la mayoría de las cuales corresponderían a by-passes yeyuno-ileales. Por estos motivos, ésta técnica y sus consecuencias, fundamentalmente hepáticas, constituyen el objetivo de esta experiencia y se comentan en profundidad en un capítulo posterior.

By-passes biliares y pancreáticos

En estos últimos años se han desarrollado una serie de técnicas que se basan fundamentalmente en el desplazamiento de la secreción biliar y/o pancreática al ileon con el fin de que no se lleve a cabo la digestión enzimática de los principios inmediatos y conseguir, así, reducir la absorción de estos.

Existirían dos tipos de técnicas: unas denomi-

nadas by-passes bilio-pancreáticos, en las que se desplaza conjuntamente la secreción biliar y pancreática y otras, denominadas by-passes bilio-intestinales, en las que únicamente se desplaza la secreción biliar (Fig 4 y 5).

Los by-passes bilio-pancreáticos han sido desarrollados experimental y clínicamente en Italia por Scopinaro (193,194). La técnica consiste en la realización de dos gestos quirúrgicos asociados: primero, una gastrectomía subtotal con anastomosis del muñón gástrico con el yeyuno, a una distancia del ángulo duodeno yeyunal variable, y, segundo, un desplazamiento de la secreción bilio-pancreática por medio de la realización de un asa duodeno-yeyunal excluida, de longitud variable, que se anastomosa con el intestino distal (Fig 4). Las distintas dimensiones del asa yeyunal funcionante, del asa duodeno-yeyunal excluida y del ileon distal activo condicionan la existencia de múltiples variantes técnicas que han sido valoradas, clínica y experimentalmente, por Scopinaro en 1979 (195). Este autor ha llegado a la conclusión de que el by-pass bilio-pancreático ideal sería aquel, denominado by-pass bilio-pancreático-yeyunal total, que excluye el 50% del intestino delgado y mantiene 50 cm de ileon terminal. Globalmente, por tanto, los by-passes bilio-pancreáticos se pueden considerar como el resultado de la asociación de una gastrectomía, de un by-pass gástrico y de un by-pass duodeno-yeyuno intestinal.

Esta técnica permite conseguir una pérdida

ponderal que varía desde el 50% del peso inicial a los 12 meses, hasta el 70% del sobrepeso a los 18 meses (193), sin alterar de forma importante el circuito entero-hepático de las sales biliares, no produciendo asas ciegas ni diarreas y no modificando sensiblemente la glucemia, azotemia, crisis hemática, proteinemia e iones séricos (193,194).

Al igual que ocurre con los by-passes intestinales, con ésta técnica se han descrito descensos significativos de los lípidos y del colesterol séricos (193,194). La sideremia se reduce sensiblemente durante los primeros meses, mejorando sensiblemente en los meses sucesivos (193).

Lógicamente, la incidencia de problemas de tipo péptico es nula (193,194). La colelitiasis, sin embargo, se describe en el 25% de los casos (193) y se explica en función de las alteraciones dinámicas que se producen a nivel vesicular, ante la ausencia de estímulo hormonal, y por el aumento de la excrección biliar de colesterol como consecuencia de su movilización periférica. Podría apuntarse también la posibilidad de que esta alta tasa de litiasis biliar precoz se derivara, en parte, de las anomalías en la secreción de las sales biliares, como consecuencia del mantenimiento en circuito de sólo 50 cm de ileon, situación en la que se producen cambios físico-químicos en la bilis, que podrían permitir la precipitación de compuestos litógenos. Esta alta incidencia de litiasis biliar, así como la pérdida de significado funcional de la vesícula tras este tipo de by-passes,

ha inducido a que, tanto Navarrini (154) como Scopinaro (193), apoyen la realización de una colecistectomía profiláctica. Otra desventaja adicional considerada por Montorsi (146) en este tipo de by-pass es la posibilidad de aparición de una neoplasia en el remanente gástrico.

Los by-passes bilio-intestinales desplazan la secreción biliar al ileon, como consecuencia de la realización de una colecistoileostomía. Se obtiene así un desplazamiento parcial de la bilis a zonas distales del tubo digestivo, lejos de los alimentos.

No existe experiencia sobre la utilidad y resultados tardíos de esta técnica, con la que, según Montorsi (146), se obtendrían importantes descensos ponderales.

C- PROBLEMATICA DEL BY-PASS YEYUNO-ILEAL

Los by-passes yeyuno-ileales constituyen las técnicas de elección para el tratamiento quirúrgico de la obesidad morbosa en el momento actual.

Desde un punto de vista técnico, existen un gran número de tipos de derivación basados en la diferente longitud del asa en circuito, del tipo de anastómosis yeyuno-ileal practicada y del drenaje del asa excluida.

En cuanto al tamaño del asa en circuito, existe una gran variedad de posibilidades. En general, se considera que la porción yeyunal proximal debe medir entre 35 y 45 cm conta-

dos a partir del ángulo de Treitz y la porción ileal entre 10 y 18 cm (13,39,43,97,196). No obstante, algunos autores modifican de manera clara estas medidas (13,78,115,132,135,142,200,210,226).

En relación al segundo concepto, existen dos clásicas variantes quirúrgicas: el by-pass yeyuno-ileal término lateral de Payne y de Wind (1969) (165) (Fig 6) y el by-pass yeyuno-ileal término terminal de Scott (1970) (195) (Fig 7).

El drenaje del asa excluida, en los casos de by-pass yeyuno-ileal término terminal, puede realizarse a cualquier nivel del intestino grueso, especialmente a nivel del ciego o del colon sigmoide.

La posibilidad de que se asista a un reflujo del quimo intestinal a nivel del asa excluida, en los casos de anastómosis término-laterales, ha inducido a la asociación de sistemas valvulares que impidan dicho reflujo. Entre estos sistemas merece considerarse el descrito por Forestieri en 1978 (73,74), consistente en la creación de un pliegue intestinal a una distancia de 6 cm por detrás de la anastómosis término-lateral, mediante una sutura circular serosa perpendicular al eje ileal. Ocasionalmente, el autor asocia una segunda válvula, 6 ó 7 cm por encima de la anterior, mediante sutura sero-serosa y plicando sobre el eje longitudinal. De la misma manera, Starkloff (217) ha descrito otro sistema valvular, que persigue el mismo fin, realizando una sutura sero-serosa a nivel ileal y situada a 16 cm por de-

trás de la anastómosis yeyuno-ileal. Con este sistema valvular el autor refiere resultados sensiblemente superiores a los conseguidos con el by-pass simple, por cuanto se refiere a la reducción ponderal.

1- CONSECUENCIAS FISIOPATOLOGICAS DEL BY-PASS YEYUNO-ILEAL

La realización de un by-pass yeyuno-ileal se comporta fisiopatológicamente de la misma manera como lo hacen las resecciones intestinales masivas, aunque con matices lógicos que dependen de varios factores: primero de la circunstancia de que se realizan sobre sujetos bien nutridos, con depósitos calóricos abundantes; segundo, porque la intervención se practica sobre sujetos fundamentalmente sanos con todos los mecanismos de respuesta metabólica perfectamente activos; tercero, por las características limitadas de la exclusión intestinal, y cuarto, por la persistencia de un asa intestinal excluida.

En consecuencia, la fisiopatología del by-pass yeyuno-ileal dependerá de la actuación simultánea de los siguientes mecanismos: reducción de la superficie intestinal absorbente, acortamiento del tiempo de tránsito, aumento de la secrección ácida gástrica, modificación de la flora intestinal, comportamiento del asa excluida y, finalmente, de la aparición de cambios morfológicos a nivel del intestino en circuito.

a- Reducción de la superficie intestinal absorbente

La reducción significativa de la superficie absorbente, en los términos y límites que caracterizan al by-pass yeyuno-ileal condiciona la reducción del lugar en que se produce la digestión de los alimentos y la absorción de los mismos.

Es especialmente importante la reducción de la superficie ileal, sobre la reducción de la superficie yeyunal. Y ello porque el ileon posee grandes diferencias morfológicas, funcionales y dinámicas, en relación a aquel (187). No sólo es capaz de absorber los mismos principios inmediatos que el yeyuno, sino que, además, y específicamente, interviene en la absorción de las sales biliares (24,26) y de la vitamina B₁₂ (26). La malabsorción de las sales biliares constituye el problema metabólico más importante de los by-passes yeyuno-ileales, aún cuando en éstos se mantengan, según las técnicas, de 10 a 20 cm de ileon distal. La reducción de éste condiciona, primero, una pérdida de sales biliares hacia el intestino grueso, que al ser deconjugadas por la acción bacteriana originan una diarrea irritativa (99,181). Diversos trabajos experimentales han confirmado este hecho (118, 189). En segundo lugar, puede determinar un déficit de sales biliares, el cual intenta ser compensado con un incremento de su síntesis hepática (104). El déficit de las sales biliares produce la inactivación de la lipasa y colesterolesasa pancreáticas y la falta de solubilización de los ácidos grasos, que induce malabsor-

ción grasa y aparición de esteatorrea (57,66,96,186,226,228,230). Por otro lado, el paso de ácidos grasos al colon origina, "per se", un fenómeno irritativo de la mucosa que agrava la diarrea. Esta pérdida fecal de ácidos grasos en sujetos portadores de un by-pass yeyuno-ileal ha sido comprobada por Wise (246) y descrita por otros muchos autores (56,66,96,186,228,230,246).

b- Acortamiento del tiempo de tránsito

La reducción de la superficie intestinal en circuito condiciona un acortamiento del tiempo de tránsito intestinal que implica un menor tiempo para la actuación de los jugos digestivos, una reducción del contacto de los alimentos con la mucosa y una menor absorción de aquellos.

c- Aumento de la secrección gástrica ácida

En diversos trabajos, tales como los de Atkinson (8), Solhaug (210) y Buchwald (35), se ha descrito un aumento de la secrección gástrica ácida tras la realización de un by-pass yeyuno-ileal. No obstante, no parece ser éste un dato evidente en todos los sujetos, pues diversos autores no hallan diferencias secretorias ni modificación de la cifra de gastrina en los pacientes

sometidos a éste tipo de cirugía (157,188,220). En cualquier caso, no existen datos definitivos que permitan comprender el mecanismo responsable de esta supuesta elevación de la secreción gástrica ácida. Algunos autores lo relacionan con una acción vagal sostenida secundaria a la hipoglucemia inducida por el by-pass, o bien a la pérdida de un factor inhibidor del funcionalismo gástrico (122,243). Solhaug (210) lo atribuye a una elevación de la gastrina derivada de su falta de inactivación intestinal, habiéndose comprobado experimentalmente que el intestino delgado juega un importante papel en este sentido (18,224).

El aumento de la secreción ácida actuaría a varios niveles: por un lado, lesionando directamente la mucosa digestiva, llegando incluso a la producción de úlceras digestivas; en segundo lugar, inactivando la tripsina y lipasa pancreáticas, con la consiguiente maldigestión grasa y protéicas; en tercer lugar, acelerando el tránsito intestinal, y finalmente, descendiendo el pH fecal con la consiguiente irritación anal (19).

d- Cambios en la flora intestinal

La modificación de la flora intestinal, tanto cualitativa como cuantitativamente, ha sido ampliamente comprobada tras la realización del by-pass yeyuno-ileal (2,55,57,58, 80,92,113,199,227,245). En general, se describe un sobrecrecimien-

to bacteriano con predominio de la flora fecal a todo lo largo del tubo digestivo. Las causas de esta proliferación bacteriana pueden ser muy variadas. Por un lado, y como elemento acaso fundamental, la presencia del asa excluída podría ser el lugar donde, por el éstasis del contenido intestinal, se produciría el hiperdesarrollo bacteriano, especialmente en las derivaciones término terminales, en las que el asa excluída es drenada al colon. Por otro lado, los cambios en la secreción de las sales biliares podrían ser, siguiendo la teoría de autorregulación bacteriana de Floch (70), los responsables de dicho hiperdesarrollo.

Las consecuencias de esta alteración de la flora intestinal son múltiples, afectándose la absorción de los principios inmediatos, agua, iones y vitaminas. Existe, según Haenel (93), una estrecha relación entre la tolerancia a la glucosa y el desarrollo bacteriano. La influencia de la flora intestinal en la absorción grasa es clara como se deduce del trabajo de Eyssen (64) en el que se demuestra que la excreción fecal de grasa, en ratas libres de gérmenes, es inferior a la obtenida en ratas normales. La causa de esta malabsorción grasa parece estar en relación con la acción deconjugante que ejercen las bacterias sobre las sales biliares. Esta acción condiciona, en primer lugar, una reducción en la proporción de ácidos biliares conjugados, con el consiguiente descenso en la formación micelar (116,205); en segundo lugar, se produce una lesión directa de la mucosa intestinal por acción de los ácidos biliares libres (205); en tercer lugar, se producen ácidos grasos de cadena larga por acción de

las bacterias sobre la grasa no absorbida (93) y, finalmente, la alteración de la flora intestinal condiciona una malabsorción de la vitamina B₁₂.

e- Comportamiento del asa excluida

El asa excluida en los by-passes yeyuno-ileales puede condicionar tres tipos de efectos: por un lado su comportamiento como un asa ciega, con el consiguiente hiperdesarrollo bacteriano; en segundo lugar, porque al asa ciega llegue o refluya quimo intestinal y, finalmente, porque condiciona problemas mecánicos. El comportamiento del asa excluida como un asa ciega, sea por reflujo a su nivel o por dificultades en su vaciamiento, condiciona un hiperdesarrollo bacteriano con aparición de una flora abundante en la que predominan los gérmenes anaerobios y Gram negativos. Las posibilidades de que esto se produzca son mayores en los casos de derivación término-terminal, en las que el asa excluida es drenada directamente al colon. La aparición de este síndrome, confirmado analíticamente por la elevación del Indican urinario, condicionaría los efectos ya indicados y, por otro lado, la formación de productos tóxicos, cuya absorción condicionaría lesiones a nivel del hígado o de otros órganos de la economía. Por otra parte, la existencia de reflujo a nivel del asa excluida tiene gran importancia desde el punto de vista funcional, por cuanto permite la absorción no deseada del quimo in-

testinal. Este dato, despreciado en los iniciales trabajos de la cirugía de la obesidad, está adquiriendo actualmente gran importancia, pues explicaría las recuperaciones ponderales importantes e inmediatas que se han descrito en by-passes término-laterales (56,66,74,146,148,206,211,212,230). Ello ha sido el origen de que se desarrollaran diversos artilugios técnicos encaminados a prevenir dicho reflujo, tales como los de Forestieri (73,74) y Starkloff (217) ya descritos, u otros como los de Waddel en 1970 (236), Grier en 1971 (90) e Hidalgo en 1973 (103) utilizados en el síndrome de intestino corto. Con el uso de estos mecanismos valvulares, ha sido descrito por Forestieri (73), Starkloff (217) y Martinez (128,129) mayores pérdidas ponderales, explicables unicamente por la ausencia de reflujo.

Finalmente, el asa excluída puede ser el lugar donde se produzcan ileos mecánicos o dinámicos, consecuencia de vólvulos, invaginaciones o incarcerationes herniarias (3,80,101, 212,227). Estas complicaciones oclusivas podrían afectar al 5% según la experiencia de Solhaug (212), porcentaje que Gourlay y Fassaro (83) elevan al 33%. Estos últimos autores coinciden en que todos estos trastornos descritos en el asa excluída aparecen preferentemente en los bypasses término-terminales en los que el asa excluída es drenada al sigma.

f- Reacción compensadora

El intestino en circuito intenta adaptarse a

la nueva situación digestiva con el fin de aumentar la superficie absorbente, produciéndose una serie de cambios que se conocen mundialmente como reacción compensadora o adaptativa (68), y son semejantes a los observados en el intestino residual tras una amputación masiva. A nivel del intestino funcionante se observa una marcada dilatación y elongación (61,68,187,211,239), a espensas fundamentalmente de la porción ileal (211), lo cual ha sido comprobado también a nivel experimental. Se produce, también, un aumento del grosor de la mucosa (187), una hipertrófia de las vellosidades intestinales (61,76,78,135,187,211,239) y un aumento en el número de células entéricas (68,81,135,173,187). Todos estos cambios se producen a nivel del intestino delgado como del grueso (128,159).

Las causas o mecanismos de esta reacción compensadora son por el momento incompletamente conocidos, investigándose en tres líneas fisiopatológicas distintas. Por un lado, se baraja la acción de factores intraluminales, bien de tipo alimenticio o bien enzimático (5,68,76,239), cuya falta produciría la hipoplasia a nivel del asa excluida, la cual desaparece al restablecer la continuidad intestinal (81,178). Sin embargo, García Díaz (78) no ha observado cambios a nivel del intestino excluido. En segundo lugar, se valora la liberación de sustancias intrínsecas o extrínsecas al intestino con capacidad para estimular su desarrollo. Entre ellas, es la gastrina la que se ha considerado de mayor efecto trófico (112). No obstante, Santillana (188) y Straus (220) no han encontrado modificaciones de la gas-

trínemia tras la derivación intestinal. Finalmente, se considera la posibilidad de la actuación de factores nerviosos basandose en el hecho de que la simpatectomía y la vagotomía condicionan modificaciones en la reproducción celular intestinal (187).

Sea cual fuere el mecanismo que la condiciona, el hecho importante es que su aparición, desde el mismo momento de la realización del by-pass, y su progresivo desarrollo, condicionan el que se produzca una mejoría de la absorción intestinal (68) que afecta a todos los principios inmediatos (187), y de la que se deriva una estabilización y, después, una mejora de la situación ponderal (39,66,68,74,92,96,228,230).

2- CONSECUENCIAS GLOBALES

Como consecuencia de la acción simultánea y combinada de estos hechos fisiopatológicos, se produce un síndrome de malabsorción intestinal y desnutrición que es dependiente de la alteración en la digestión y absorción de los principios inmediatos, del agua e iones, de los minerales y de las vitaminas (26).

La alteración en la absorción de los hidratos de carbono es generalmente pasajera y de muy reducidos efectos

clínicos. Se debe a la reducción de la actividad disacaridásica y de los lugares de recepción de la glucosa y al consumo que hacen de ella las bacterias intestinales. Consecuentemente, se producen descensos moderados de la glucemia basal y, lo que es más importante, aplanamiento de la curva de sobrecarga oral de glucosa y del test de la D-Xilosa. Estos hechos son de sumo interés clínico, por cuanto se ha descrito que enfermos diabéticos sometidos a by-pass yeyuno-ileal no requieren postoperatoriamente el uso de antidiabéticos (59,78,95,197,202,212).

Así mismo, se da una situación de malnutrición proteica, como lo demuestra el hecho de que los sujetos sometidos a un by-pass yeyuno-ileal o a una resección intestinal masiva muestran hipoproteïnemia e hipoalbuminemia significativas y aumento del nitrógeno fecal (50,94,95,96,136,148,171,177,206, 212,230). Esta malabsorción proteica se debe fundamentalmente a tres factores: a una inactivación de la tripsina pancreática por la hiperacidez intestinal, a la disminución de la actividad oligopeptidásica de la membrana intestinal y a la disminución de los lugares de transporte de los péptidos (187). La malabsorción grasa es evidente, pues tras la derivación intestinal se alteran todos los mecanismos de digestión y de absorción, de manera más acentuada que para los otros principios inmediatos (57,96,186, 228,230). En efecto, el aumento de la acidez del quimo intestinal inactiva a la lipasa pancreática y lesiona el epitelio digestivo, por otro lado, el déficit de sales biliares reduce la formación de micelas (226) y, finalmente, la reducción de la superficie in-

testinal y el acortamiento del tiempo de tránsito reducen los lugares y el tiempo de digestión y absorción de las grasas (226). De la malabsorción grasa se deriva una malabsorción secundaria de las vitaminas liposolubles, de calcio y del fosforo, del agua y los iones y de los demás principios inmediatos. Esta malabsorción grasa se traduce clínicamente en una alteración en las pruebas de su absorción y en un descenso significativo de los niveles séricos de los lípidos, colesterol y triglicéridos (4,39,95,124).

Las alteraciones hidroionicas que aparecen tras la derivación intestinal estan en estrecha relación con las grandes pérdidas fecales, con deficiencias en su absorción y con una dieta deficitaria. Los iones que más frecuentemente se hallan alterados son el Ca, el K y el Mg (11,39,50,55,56,80, 94,96,136,148,171,181, 185,199,212,227,230,231).

La hipocalcemia constituye sin duda el trastorno fundamental y aparece aproximadamente en el 7% de los casos (50,185). Se debe a la pérdida calcica determinada por la esteatorrea (181), a la limitación de su absorción por el acortamiento del asa ileal (55,181,213), a la depredación calcica que se produce en el asa excluída (231) y la disminución de su liberación ósea, como consecuencia de la hipomagnesemia (231). La principal traducción clínica de la hipocalcemia es la tetania (148,181), que generalmente puede ser contralada con la administración de Ca y vitamina D (39,148). Halverson (96) afirma que esta complicación aparece en el 19% de los sujetos sometidos a by-pass intestinal y

que puede ser tan grave que obligue al restablecimiento de la continuidad intestinal. Rodriguez Montes (181) informa de casos mortales debidos a ésta complicación.

La hipokaliemia y la hipomagnesemia son frecuentemente reconocidas (39,96,171,181,199,227,230), apareciendo la primera con una frecuencia del 4% (50). Para Rodriguez Montes (181), la hipokaliemia se relaciona estrechamente con la magnitud de la diarrea, en tanto que la hipomagnesemia se relaciona más con la longitud del intestino reseado. La razón de ésta diferencia radica en el hecho de que la absorción del magnesio es uniforme a todo lo largo del tubo digestivo. La disminución de estos dos iones participa en la aparición de la tetania (148,181) y, tanto Halverson (96) como Gianetta (80), refieren la necesidad de tratar a sus pacientes con suplementos de K y Mg.

De la misma manera, el trastorno metabólico afecta a las vitaminas, en especial a las liposolubles A, D y K y a la vitamina B₁₂ (66,96,113,149,181,212,230). La malabsorción de la vit. B₁₂ es la más frecuentemente referida en la literatura y parece obedecer a dos factores, por un lado, a la reducción de la superficie ilcal, que es el lugar específico de su absorción (113,181) y, por otro lado, a la utilización o bloqueo producido por las bacterias de la luz intestinal (113,181), mejorandose, de hecho, el test de Schilling con el empleo de tetraciclina. La traducción clínica del déficit de vitamina B₁₂ es la aparición de anemia perniciosa, lo cual se obvia eficazmente con la administra-

ción profiláctica de esta vitamina (212).

Según Halverson (96), el déficit de vitamina D aparece en el 25% de los pacientes sometidos a un by-pass intestinal y parece obedecer a una malabsorción intestinal de la misma (66) y a una alteración de su metabolismo hepático (33,66), presentando siempre una tasa inversa a los valores de la PTH. La vitamina A, junto con el Folato y los Carotenos, se halla también disminuída (96,230) con una frecuencia que para Halverson representa el 81% (96).

Aunque todos los autores estan de acuerdo en que progresivamente se asiste a una mejoría en la absorción de los principios inmediatos, agua, iones y vitaminas a medida que transcurre el tiempo desde la realización de la derivación (187, 238), muchos aconsejan la conveniencia de hacer aportes, sobre todo vitamínicos, durante el periodo de máxima pérdida ponderal (96,212,230).

3- EFFECTOS CLINICOS Y METABOLICOS DEL BY-PASS YEUONO-ILEAL

Los by-passes yeyuno-ileales condicionan una gran abundancia de efectos clínicos y metabólicos que merecen ser considerados. Por un lado, un grupo de efectos que constituyen el

objetivo de la realización del by-pass y son, por lo tanto, deseables y, a la vez, inmediatos. Otro gran grupo, cuya importancia y caracteres están siendo investigados en los últimos años, son efectos, en general, imprevisibles, indeseables y habitualmente tårdios, cuya patogénia es en el momento actual difícil de determinar.

a- Efectos inmediatos del by-pass yeyuno-ileal

A la realización del by-pass yeyuno-ileal le siguen una serie de consecuencias que, en tanto se mantengan dentro de unos determinados límites, podemos considerar como deseables, ya que de ellos deriva el objetivo final que se persigue con la realización del by-pass yeyuno-ileal. Estas consecuencias son, por una parte, la diarrea y la disminución de la ingesta cálorica oral, que conduce a una pérdida ponderal que es el objetivo final que se aspira conseguir.

El aumento de las deposiciones tras la realización del by-pass yeyuno-ileal es una consecuencia esperada (82, 152). Solamente cuando el número de deposiciones es tal que produce alteraciones fisiopatológicas indeseables, tales como alteraciones electrolíticas graves (181), deplección de vitaminas liposolubles (66) etc., podemos hablar de la diarrea como complicación. Esta como tal, ha sido reconocida por numerosos autores, que la han hallado más o menos incapacitante en función de su frecuencia (32,

38,39,50,55,59,80,136,230), que en opinión de Halverson (95) viene definida por un número superior a 8 diarias. La incidencia de aparición de la diarrea depende de los criterios empleados para valorarla. Así, Halverson (95) refiere una frecuencia relativamente baja, del 7%, que sin embargo, Nachlas (152), Solhaug (212) y Rickers (177) elevan al 33, 50 y 100 por ciento respectivamente. La diarrea es, en cualquier caso, siempre proporcional a la cantidad y calidad del alimento ingerido (25). En especial, son los regímenes grasos, glucídicos y ricos en fibras vegetales los que suelen acentuar aquella (187). El número de deposiciones es más frecuente y cuantioso en los primeros meses de realizado el bypass (92,148) y mejora de forma espontánea a medida que transcurre el tiempo. Ocasionalmente, sin embargo, su evolución no es tan favorable como apunta Halverson (94) obligando a la restauración de la continuidad intestinal.

En unos casos, las deposiciones son de tipo irritativo o colérico, consecuencia de la llegada al colon de los ácidos biliares (25,246) y, en otros casos, de tipo esteatorrético, por la malabsorción grasa. De cualquier modo, son siempre de tipo ácido, razón por la que suele asociarse siempre una irritación perianal (85), que también se observa en el animal de experimentación (127,128,187).

En cualquier caso, es preciso, dada la gravedad de las repercusiones que la diarrea puede condicionar, reducir el número de deposiciones. Con éste fin deben restringirse los ali-

mentos en los primeros momentos del by-pass, administrandolos sucesiva y progresivamente hasta lograr una normal tolerancia, que siempre sera tardía para los alimentos grasos. En este sentido, Bosello (25) aconseja realizar comidas numerosas de pequeña cantidad; Halverson (96) aconseja el empleo de Difenoxilato o fosfato de codeína en casos de diarreas graves en la que las pérdidas hídricas superen lo dos litros diarios. Con el mismo fin, Rubio Cerdido (185) comunica buenos resultados con el empleo del láudano.

La reducción espontánea de la ingesta alimentaria tras la realización del by-pass yeyuno-ileal es una constatación frecuente (49,66,85,180,191) y, a menudo, inadecuadamente valorada, como apunta Schlienger (191). Para el autor, éste factor reviste gran importancia, si se tiene en cuenta que se presenta como consecuencia paradójica de una intervención motivada precisamente por la imposibilidad para el obeso de someterse a un regimen restrictivo y que, por otra parte, agrava considerablemente el estado de desnutrición. La presencia de esta anorexia postoperatoria pone en tela de juicio el mecanismo real del adelgazamiento obtenido en los obesos sometidos a este tipo de cirugía (191). Tanto es así, que Faloane (66) le concede una importancia capital en este sentido, que se desprende del hecho de que la excrección de grasa y de calorías en las heces, no está en relación con la pérdida de peso.

El mecanismo por el cual se asiste a esta pér-

dida de apetito es mal conocido, barajandose, sin embargo, diversas hipótesis que podrían agruparse en dos grandes grupos, uno psicológico y otro metabólico, que podrían darse concomitantemente. En el primer grupo, podemos considerar los siguientes factores: disminución sensorial o de las respuestas hedónicas frente a los alimentos (66), descenso de la apetencia específica para la ingestión de ciertos alimentos (180,191) y cambios en la autopercepción corporal que influye en la cantidad de la ingesta (180). Dentro del segundo grupo, podemos considerar: la anorexia selectiva, consciente o no, frente a ciertos alimentos, que tiene como fin reducir la frecuencia de las deposiciones (85,187,191), la anorexia provocada por la cetogénesis, debida a la lipólisis y a la malabsorción, que enmascara la sensación de hambre (191) por la emisión de una señal de saciedad derivada de la distensión precoz del intestino (191) y, finalmente, porque el propio síndrome de malabsorción podría favorecer la anorexia debido a la hipoavitaminosis o a la modificación del perfil de ácidos plasmáticos aminados, con disminución de ácidos esenciales y aumento de la tasa de glicina y serina (150).

Respecto de los tres primeros mecanismos, Rodin (180) ha comprobado que muchos pacientes detestan alimentos que apetecían antes de la intervención, y Soulairac (209) ha demostrado que éste cambio puede deberse a manipulaciones, tales como acortamiento del intestino, aunque reconoce que puede deberse a la influencia de mecanismos periféricos. Rodin (180), utilizando el test de apetencia a la glucosa antes y después del by-pass qui-

rúrgico, encuentra una disminución significativa en la preferencia por la solución de glucosa al 40% después de practicada la derivación, si bien, Cabanac y Duclaux (36) no hallan estas modificaciones preferenciales en sus pacientes. Estudios de la psicología del paciente, antes y después de la derivación, demuestran, en general, una disminución del estado de ansiedad y de las tendencias depresivas que explicarían un menor consumo calórico como respuesta a una menor necesidad hedónica representada por los alimentos (180). Respecto al rechazo selectivo de ciertos alimentos implicados en el agravamiento de las diarreas, de Vega (187), en animales sometidos a una resección intestinal masiva, ha observado una selección alimenticia con repulsión hacia los alimentos líquidos y grasos, calificando a este fenómeno como reacción de alimentación elegida. Grassi (85) también ha confirmado estos hallazgos en pacientes sometidos a by-pass yeyuno-ileal.

La consecuencia inmediata de la malabsorción intestinal, de la diarrea y de la limitación espontánea de la ingesta calórica es una reducción de peso que, al fin y al cabo, es la meta que se persigue con la derivación intestinal.

Lógicamente, la pérdida ponderal es más acusada en los primeros meses de practicado el by-pass, coincidiendo con el periodo de máxima malabsorción y diarreas, y antes de que se hayan establecido los mecanismos compensadores (66,96,181,230). Gosfeld (92) en 1976, trabajando experimentalmente con ratas, comprueba los términos anteriores y describe en sus animales una brus-

ca pérdida ponderal coincidente con una diarrea importante, que tiene lugar en los primeros días después de practicado el by-pass. En general, se considera que los sujetos obesos sometidos a un by-pass yeyuno-ileal suelen presentar una pérdida de peso que representa el 20% a los 6 meses, el 35% a los 12 meses y el 45% a los 18 meses (200). A partir de este momento, se asiste a una estabilización ponderal (66,96,200,228,230), que también se comprueba experimentalmente (92), y que viene determinada, por una parte, por la aparición de mecanismos compensadores a nivel intestinal (61,76,81,159,173,187,239) y, por otra parte, por la disminución del número de deposiciones (148) y la recuperación del apetito. Ocasionalmente, después de este periodo puede asistirse a una ganancia de peso tardía, más o menos importante en función de la eficacia de éstos mecanismos compensadores (66,74,92,96,115,228,230) y de la existencia de un posible reflujo a nivel del asa intestinal excluida. Esta última situación se presenta sobre todo en los by-passes terminos-laterales (56,66,74,146,148,206,211,212,230) y puede obviarse, como demuestra experimentalmente Martínez Díaz (127,128,129), mediante la adición de mecanismos antireflujo, como los descritos por Forestieri y Starkloff.

b- Efectos tardíos del by-pass yeyuno-ileal

La realización del by-pass yeyuno-ileal puede condicionar la aparición, incostante y relativamente tardía, de

una serie de efectos indeseables que cabría calificarles como complicaciones y cuyo mecanismo de aparición no está suficientemente aclarado en muchos casos. En definitiva, la aparición de estos efectos es la consecuencia de alteraciones metabólicas, nutritivas y, acaso, endocrinas derivadas de la práctica del by-pass yeyuno-ileal. El tipo de procesos que pueden aparecer es muy variable, incrementándose, incluso, en nuevas publicaciones. Se podrían agrupar en varias categorías: problemas óseos y articulares, problemas renales, problemas hepatobiliares y, finalmente, un grupo mixto constituido por una miscelánea de efectos que, en ciertos aspectos, podemos considerar menores.

Alteraciones del aparato locomotor

Tras el by-pass yeyuno-ileal el aparato locomotor se afecta fundamentalmente en dos puntos concretos: el sistema óseo y el articular.

La enfermedad ósea metabólica postbypass es de aparición frecuente y se caracteriza histológicamente por una serie de alteraciones que pueden aparecer según diferentes combinaciones y que incluyen todas las siguientes: osteomalácea (47,48,59,66,88,94,149), osteoporosis (59), hierostoidosis (94,208), osteopénia (94,208), disminución del volumen óseo e incremento relativo del material osteoide (94), aumento de la superficie trabecular y

reabsorción intracortical (94).

Los mecanismos implicados en la aparición de estas alteraciones óseas parecen depender de la actuación conjunta de hipocalcémia (48,59,94,208), hipoavitaminosis D (48,59,94,208) e hiperparatiroidismo secundario a la hipocalcémia (48,149,208). Halverson (94), aunque comprueba esta relación, afirma que ocasionalmente pueden darse estas alteraciones con niveles normales de vitamina D.

En opinión de Danø y Christiansen (59), la hipocalcémia se debe fundamentalmente a la pérdida cálcica provocada por la esteatorrea, ya que los sujetos sometidos a una derivación intestinal presenta una absorción cálcica de tan solo un 13%, frente al 20% que se da en los sujetos normales. Los autores, sin embargo, reconocen otros mecanismos secundarios implicados en la aparición de la hipocalcémia. En primer lugar, hay que considerar la hipoproteinemia y la hipoavitaminosis D, ya que, a nivel duodenal, la unión del calcio con las proteínas, esta regulada por un metabolito de la vitamina D, el 1,25 dihidrocolecalfiferol. En segundo lugar, hay que considerar que el aumento de la secreción ácida gástrica altera la ionización y la facilitación de la absorción cálcica. Finalmente, el aumento de ácidos grasos en el intestino determina la formación de jabones cálcicos que se pierden con las heces.

Las bajas tasas de 1,25 hidroxivitamina D se

deben fundamentalmente a su malabsorción intestinal y a alteraciones de su metabolismo ulterior a nivel de la 23 hidroxilación (48). La malabsorción de la vitamina D es consecuencia del déficit de ácidos biliares a nivel intestinal (48,59). En este sentido, la proliferación bacteriana puede jugar un papel importante en la baja tasa de vitamina D, ya que, por una parte, pueden metabolizar los ácidos biliares y las hormonas esteroideas, por una variedad de reacciones que incluyen la hidroxilación y, por otra parte, alteran el metabolismo ulterior de esta vitamina (48). Hay una serie de mecanismos secundarios que pueden influir como son, la baja ingesta dietética de la misma y la reducción de su síntesis endógena.

Así pues, en la profilaxis y tratamiento de las alteraciones óseas que pueden acaecer tras la práctica del by-pass yeyuno-ileal está indicado el uso del calcio (48,59) y de la vitamina D (47,48,59,149). Cuando estas medidas fracasan se debe sin duda a los efectos de la proliferación bacteriana sobre la vitamina D, por lo que estaría indicado el uso asociado de antibióticos (48).

Las manifestaciones articulares consisten fundamentalmente en la aparición de artritis, a veces de presentación migratoria, y han sido descritas por numerosos autores tras la derivación intestinal (29,32,39,55,65,95,96,136,148,152,199, 212,227,237). Ocasionalmente ésta patología se presenta en forma de crisis acompañadas de alteraciones cutáneas de tipo urticari-

forme y de dolor abdominal, que se debe a la enteritis que produce la derivación (55). Una característica esencial de estas alteraciones es que se presentan en ausencia de sustrato anatómico y bioquímico, siendo los estudios radiológicos, hormonales y de laboratorio completamente normales (29,55,148,152). La frecuencia de aparición de estas manifestaciones oscila entre el 16 y el 20% de todos los sujetos sometidos a by-pass yeyuno-ileal (55,56,212).

Las alteraciones descritas aparecen en los primeros meses de realizada la derivación (152) y guardan una estrecha relación con la situación intestinal, ya que suele darse un estrecho paralelismo entre los dolores articulares, los dolores entéricos y la intensidad de la diarrea (55). Por otra parte, a la restauración de la continuidad intestinal le sigue una desaparición de las crisis articulares.

En la etiología de estas alteraciones parece estar implicada una alteración inmunológica (52,55,96), la deficiencia de algún factor o la acción de alguna toxina bacteriana procedente del asa excluida (152). La existencia de un conflicto inmunológico, como parece ser el caso del Lupus eritematoso, la panarteritis nodosa y la enfermedad de Osler, en las cuales también aparecen alteraciones articulares, se basa en el hecho de haber descubierto la presencia de crioglobulinas representadas por la IgG, IgM, IgA y fracciones 3,4 y 5 del complemento en pacientes que presentan artralgias recidivantes después del by-pass (29,52,65,92). Tanto la aparición de estas inmunoglobulinas como

la activación del complemento, se dan solamente cuando la artritis es evidente; cuando ésta regresa, desaparecen también las crioglobulinas y no se detecta activación del complemento (237). Estos complejos inmunes parecen reconocer un origen bacteriano (29,52, 65,237) que Halverson (96) y Wands (237) concretan en la *Scherechia Coli* y en el *Bacillus Fragilis*. En este sentido, se supone que las bacterias Gram negativas, o componentes de las mismas, tales como la liposacaridasa, pueden pasar al epitelio intestinal. En la mayor parte de las personas el retículo endoplásmico hepático es capaz de inactivar a la liposacaridasa, sin embargo, cuando la función hepática está comprometida, como ocurre tras el by-pass yeyuno-ileal, o cuando la tasa de liposacaridasa es alta, el hígado no es capaz de inactivar la molécula tóxica y factores séricos, tales como el complemento y ciertas esterasas, se activan formando complejos circulantes (29). Sin embargo, y al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, en las artrálgias secundarias al by-pass yeyuno-ileal no aparece nunca hiper-gammaglobulinemia, positividad de la serología reumatóide ni glomerulopatía (29). Por otra parte, el origen autoinmune de estas artrálgias pueden explicarse del mismo modo que las alteraciones articulares que se dan en enfermedades tales como la rectocolitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn (29). En éstas, existe una situación intestinal en ciertos aspectos equivalentes a la que se da tras la derivación intestinal, sobre todo por lo que concierne al componente inflamatorio intestinal (55).

Finalmente, hemos de considerar que estas

artralgias responden al tratamiento conservador (152,237) y que habitualmente desaparecen de forma espontánea al cabo de uno o dos años, sin dejar secuelas dolorosas o anatómicas (55,148), si bien Broch (29) y Wands (237) citan un caso en que fue preciso la restauración de la continuidad intestinal, con cuya medida estas alteraciones articulares desaparecen.

Efectos hepátobiliares

La afectación hepátobiliar es frecuente tras la realización de un by-pass yeyuno-ileal, al igual que lo es tras una enterectomía masiva. Su frecuencia e importancia puede ser muy dispar. Por un lado, la derivación intestinal puede condicionar de forma frecuente e inmediata una afectación hepática que en algunos casos puede conducir a la muerte de estos pacientes o al desmantelamiento de la derivación. Y el segundo problema estriba en la frecuente aparición de litiásis biliar.

Aunque la colelitiasis se asocia frecuentemente con la obesidad, es un hecho de experiencia comun que tal situación se agrava (66), o aparece como tal, tras la práctica del by-pass yeyuno-ileal (52,68,95,146,227,230). Su incidencia oscila entre el 13 y el 33%, según diversos autores (68,96,212,213,230) y aparece comunmente alrededor de los 18 meses de haber realizado la derivación intestinal (96).

Chaonat (55) atribuye la aparición de litiasis biliar al conjunto de alteraciones metabólicas que acontecen tras el by-pass yeyuno-ileal, entre las cuales, la hipercolesterolemia "relativa" representa un papel fundamental (66,230). Tal elevación relativa, en opinión de Southgate (230), no es paradójica y se explica por la reducción paralela de lipoproteínas de baja densidad en el suero. En este sentido, es interesante el hallazgo de Martín Gómez (126) que halla elevación del colesterol en ratas sometidas a una enterectomía del 90%, sin que dicho fenómeno tenga explicación satisfactoria para el autor. En cualquier caso, la implicación del colesterol es clara, por cuanto Sorensen (215) comprueba que en todos los casos de su serie, en los que apareció colelitiasis, los cálculos estaban formados fundamentalmente por colesterol, y que un mes después de practicada la derivación se da un incremento significativo del mismo, cuya saturación alcanza el 30%. El mismo autor encuentra que la presencia de cálculos después de esta cirugía no se relaciona significativamente con el sexo o la edad de los pacientes, con la longitud absoluta del shunt o con la duración de la observación. Sin embargo, el mismo autor, realizando diferentes tipos de derivación, comprueba que la aparición de colelitiasis es más frecuente cuando la longitud ileal es mayor. Esta diferencia se debe a que la mayor longitud del ileon en circuito permite una mayor reabsorción de las sales biliares y, consecuentemente, una mayor síntesis de colesterol y un aumento en la saturación del mismo (215).

La alta frecuencia de aparición de ésta com-

plicación, y la morbilidad que la misma comporta, justifica la realización de colecistectomía profiláctica en el momento de practicar la derivación yeyuno-ileal (68,96,212,213,230).

Alteraciones renales

La aparición de urolitiásis tras el by-pass yeyuno-ileal esta ampliamente reconocida en la literatura (11,20,32,38,39,46,50,55,86,95,96,109,137,152,161,171,181,199,212,227,230), siendo más severa en aquellos sujetos que ya la presentaban preoperatoriamente, lo cual, para O'leary (161), constituye una contraindicación para este tipo de cirugía. Su frecuencia de aparición varia entre el 6 y el 23 por ciento (46,50,86,96,146,152,161,199,212,230), representando el 20% y el 7% respectivamente (32) de los varones y de las mujeres.

En el origen de esta complicación se halla la situación de hiperoxaluria que frecuentemente acontece tras la derivación intestinal (32,38,39,50,86,109,152,167,181,199,230). El ácido oxálico (HOOC-COOH) deriva de dos fuentes diferentes: por un lado, de la absorción entérica a partir de los alimentos que contienen oxalato (ruibarbo, coco, vegetales verdes, etc), y por otro de la síntesis hepática a partir de la glicina. Esta ultima fuente representa el 90% del oxalato excretado en orina, en tanto que solo de un 5 a un 15 por ciento deriva de la absorción pasiva

de oxalato a nivel del colon. Así pues, la hiperoxaluria que aparece tras la derivación intestinal puede ser secundaria a un aumento de la síntesis hepática de oxalato (46,50) o bien a un aumento en la absorción intestinal del mismo (38,46,86,167,181,199). Ambos orígenes han sido demostrados experimentalmente por Chadwick (55,54). Sin embargo, Klahr (50) concede muy poco valor a la vía de la síntesis hepática, por cuanto tras la derivación intestinal no aumenta la excreción urinaria de glioxilato, único precursor conocido del oxalato. Este mismo autor apunta una tercera vía en la determinación de la hiperoxaluria, representada por una disminución en la reabsorción renal de oxalato, que ha sido comprobada de forma experimental mediante estudios de aclaramiento, microperfusión y micropuntura.

En cualquier caso, el hecho es, que tras la realización de un by-pass yeyuno-ileal, se asiste a una intensa hiperoxaluria que puede alcanzar 120 mg/24 h., frente a 40mg/24 h que supone la media de excreción normal (110,225). Por lo tanto, la formación de cálculos de naturaleza oxálica depende, por una parte, de la concentración urinaria de sustancias formadoras de cálculos, (calcio y oxalato), y, por otra, de la concentración urinarias de sustancias inhibitoras de la formación de los mismos, (Mg y pirofosfato). Ambas concentraciones pueden ser manipuladas en orden a prevenir esta complicación.

Hay que considerar que el Ca urinario se halla normal, e incluso frecuentemente disminuido, en pacientes sometidos a un by-pass intestinal y que su contribución a la formación

de cálculos es, en opinión de Robertson (179), mucho menos importante que la del oxalato. Así, Finlayson (69) ha determinado que el oxalato tiene 1,5 veces más efecto que el calcio sobre la solubilidad del oxalato calcico. La formación de una orina baja en oxalato puede conseguirse con una dieta baja en grasa que reduce su absorción entérica (109). Del mismo modo, una diuresis abundante disminuye la concentración urinaria de oxalato, habiéndose determinado que el sujeto sometido a un by-pass yeyuno-ileal debería mantener una diuresis ideal de 3,5 litros en 24 horas para conseguir éste fin. Lamentablemente tal diuresis requiere una alta ingesta líquida que empeora sensiblemente la diarrea.

Por otro lado, se puede disminuir la excreción de oxalato urinario reduciendo la absorción intestinal del mismo por medios farmacológicos (46). En éste sentido, Gregory (87) comunica buenos resultados con el empleo de colestiramina y carbonato calcico. Stanford (218) encuentra que la concentración de oxalato urinario depende de la razón dietética de oxalato/calcio, por lo que éste autor, junto con Hylander (109), consigue concentraciones normales de oxalato administrando 3 gramos diarios de calcio. Por otra parte, Barilla (17) ha demostrado que la ingestión simultánea de Ca y Mg con una porción de oxalato equimolar es capaz de normalizar la excreción urinaria del último por un periodo de 8 horas. Pinto (216) informa de buenos resultados con el empleo de Dietilaminoetanol celulosa que actúa como un anión de intercambio que conduce a la formación de celulosa oxalato insoluble.

Finalmente, la disminución de la oxaluria puede conseguirse con sustancias inhibidoras de la cristalización del oxalato cálcico, tales como el óxido de magnesio, el pirofosfato y el azul de metileno. Si bien los dos últimos compuestos son útiles en la prevención de la litiásis en la población general, su eficacia aún no ha sido probada en la prevención de la misma en sujetos sometidos a by-pass yeyuno-ileal.

Además de la hiperoxaluria y sus secuelas litiasicas, hay otras lesiones, tales como hialinización de los glomérulos y fibrosis periglomerular e intersticial, que pueden aparecer tras la derivación intestinal. En éstos casos, Drenick (63) ha demostrado la presencia de IgM y C_3 en los glomérulos de 6 pacientes que presentaron daño renal. Para éste autor la fuente de antígenos que induce la formación de complejos inmunes viene determinada por el sobrecrecimiento bacteriano, especialmente de *Scherechia Coli* y *Bacteroides Fragilis*, que acontece en el segmento excluido.

Otros efectos

Se han descrito también, un gran número de efectos secundarios, más raros, tras la realización del by-pass yeyuno-ileal. El número de los mismos se incrementa cada día a medida que se conocen largas supervivencias tras ésta cirugía. De

todos ellos, los más frecuentemente referidos son la tuberculosis, la neumatosis cistoide y las alteraciones psíquicas.

La tuberculosis es referida por diversos autores. Su aparición, sin embargo, ocupa un lugar menor en el contexto general de las alteraciones que pueden aparecer tras este tipo de cirugía (11,66,96,114,120,146,155,171). En opinión de Pikelman (171), sin embargo, la tuberculosis se asocia tan frecuentemente a la práctica del by-pass yeyuno-ileal, que sugiere la realización sistemática de radiografías de tórax y tuberculin reacción, pre y postoperatoriamente, a todos los sujetos sometidos a esta intervención. Para el mismo autor, es la situación de malnutrición originada por el by-pass la responsable de la aparición de esta complicación. Pikelman (171) basa ésta hipótesis en el hecho de que la aparición de la tuberculosis se relaciona significativamente con el periodo de rápida pérdida ponderal, y lo hace de forma semejante a su frecuente aparición tras resecciones intestinales masivas y gastrectomías. En éste sentido, Hallberg (97) demuestra que la malnutrición causa disminución de la actividad inmunológica. Atkinson (9) cree que es la disminución del Cu y del Zn, que aparece tras la derivación intestinal, la responsable de la aparición de tuberculosis, dado que el déficit de éstos metales produce alteraciones en el sistema inmunológico.

La localización de las lesiones tuberculosas puede ser multicéntrica, pero afecta fundamentalmente a pulmón, pléura, hígado, piel y sistema linfático (146,155).

La aparición de neumatosis cistoide tras la práctica del by-pass yeyuno-ileal es ocasionalmente citada en la literatura (3,146,185). Parece que ésta complicación tiende a afectar al intestino defuncionalizado y al sigma (3,146), sobre todo, cuando el último presenta episodios de vólvulo recurrente.

En opinión de algunos autores, es el gas procedente de las fermentaciones bacterianas anaeróbicas el responsable de la formación de estos quistes, al alojarse a nivel subseroso a través de efracciones de la pared intestinal (3,185). Generalmente, la entidad es asintomática, pero ocasionalmente cursa de forma florida provocando ataques recurrentes de distensión abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (185). Sólo en estos casos la entidad requiere tratamiento y, en atención a su posible origen bacteriano, Ackerman (3) preconiza el empleo profiláctico de antibióticos. Si la sintomatología fuera muy florida, estaría indicada la resección del segmento afectado.

Frecuentemente, los pacientes obesos presentan síntomas psíquicos consistentes en ansiedad, depresión y dependencia pasiva (181). Normalmente, tras la cirugía la mayoría de ellos mejoran de estos síntomas, pero, sin embargo, en un número variable se asiste al agravamiento o aparición de alteraciones psíquicas importantes (38,39,56,66,155,146,181,200,212,227), consistentes fundamentalmente en neurosis (227), depresión de intensidad variable (227) y deterioro de las relaciones interpersonales (66), que suelen aparecer en el periodo de rápida pérdida ponderal (39).

Aunque, en general, la intensidad de estos síntomas no es demasiado importante, en algunos pocos casos, su gravedad hace necesario recurrir a tratamiento psiquiátrico.

4- RESULTADOS GLOBALES DEL BY-PASS YEYUNO-ILEAL

Se pueden evaluar los resultados del by-pass yeyuno-ileal en función de la mortalidad que la técnica lleva aparejada, de la obtención de una pérdida ponderal satisfactoria y de la disminución de la morbilidad que se deriva de la reducción de peso.

Respecto de la mortalidad del by-pass yeyuno-ileal, hay que diferenciar la operatoria, la postoperatoria temprana y la tardía. Respecto de la primera, Faloanet (66), refiere una mortalidad operatoria reducida que se explica según Nachlas (152) por la relativa juventud de los pacientes y a la selección de los mismos. Este mismo autor, en una serie de 2.233 pacientes de 12 centros, obtiene una mortalidad temprana, referida a los 30 primeros días de postoperatorio, del 1,8%, coincidiendo sensiblemente con Moore (147) y Chaonat (55) que la evalúan en un 2%. Scott (195) encuentra que las causas más frecuentes de mortalidad temprana son embolismo pulmonar, tromboflebitis, sépsis, hemorragia y peritonitis, es decir, procesos inespecíficos que pueden aparecer

en cualquier tipo de cirugía abdominal.

En el estudio de Nachlas (152) se habla de una mortalidad tardía del 3%, la cual coincide sensiblemente con la referida por otros autores (55,96,147). Montorsi (146) y otros autores (11,39,80,120) elevan la mortalidad tardía hasta un 5%. Para el primero esta tasa supone un riesgo, incluso inferior, al inherente a la obesidad misma, y, en cualquier caso, siempre proporcional al exceso de sobrepeso.

Respecto a los resultados en la pérdida ponderal, referidos anteriormente de forma amplia, se pueden considerar satisfactorios en el 80% de los casos, con una repercusión muy favorable sobre la presión arterial (95,212), tolerancia a la glucosa (95,212) y disminución en la tasa de colesterol (95). Sin embargo, como apuntan Danö (56) y Halverson (95), en un 20% de los casos aproximadamente se asiste a la aparición de complicaciones graves que obligan a la revisión quirúrgica del by-pass e incluso al restablecimiento de la continuidad intestinal. De todas ellas, sin duda, la afectación hepática constituye el problema fundamental.

D- ALTERACIONES HEPATICAS

La afectación hepática constituye la complicación más frecuente y grave que acontece tras la realización del by-pass yeyuno-ileal, si bien muchos pacientes obesos presentan preoperatoriamente alteraciones histológicas y bioquímicas hepáticas, casi siempre subclínicas.

En la experiencia de todos los autores, tras la práctica de la derivación intestinal el hígado presenta una agravación de las lesiones previas, que si bien en la mayoría de los casos son reversibles de forma espontánea, en otros evolucionan a una situación de afectación hepática grave que puede condi-

cir a la muerte del paciente.

1- SITUACION PREVIA HEPATICA

La obesidad masiva condiciona preoperatoria-mente, por sí misma, un grado variable de afectación hepática que se traduce en alteraciones de las pruebas funcionales (11,57,131,167,193,228).

La prueba de la Bromosulfaleína parece ser el test más frecuentemente alterado, con una frecuencia que oscila entre el 37 y el 85% según diversos autores (56,193,228). Se han citado, también elevaciones significativas de la alanino transferasa en el 50% de los casos. La elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina aparece con una frecuencia que oscila entre el 8 y el 35% de los casos (57,131,193,228). Otras alteraciones bioquímicas, independientes de la función hepática, tales como la elevación del Cu y la disminución del Zn, también han sido comunicadas en pacientes obesos antes de la derivación intestinal.

En cualquier caso, no parece existir una correlación estrecha entre la alteración de las pruebas funcionales hepáticas y el grado de afectación histológica. Así Morino (148) refiere lesiones hepáticas preoperatorias de diverso grado en el

el 75% de los obesos, en los cuales las pruebas funcionales fueron en todo momento normales.

Estas alteraciones de la histología hepática son referidas por la mayoría de los autores (57,80,94,96,105,121,131,132,139,142,148,153,155,181,185,186,228) y aparecen con una frecuencia que oscila entre el 68 y el 100 por cien de los casos (20,37,86,105,121,131,132,193,228).

Las lesiones habitualmente descritas consisten en infiltración leucocitaria, fibrosis pericélular, hepatitis lobular, infiltrado portal, cirrosis, focos de regeneración hepática, colestasis, proliferación de conductos biliares y esteatosis.

A nivel ultraestructural también se han descrito cambios hepáticos preoperatorios. Marubio Jr. (132) en un estudio sobre 88 pacientes, describe dilatación de ambos retículos endoplásmicos, hipertrofia y distensión del aparato de Golgi con depósito de material globular, compatible con lipoproteína de muy baja densidad, dilatación de algunos canalículos biliares y disminución del tamaño de sus microvillitis, acúmulos lipídicos de varios tamaños y depósitos de material electrodensos, con aumento de la lipofuscina en todos los casos.

La esteatosis hepática constituye la lesión más frecuentemente referida, afectando a más del 60% de los casos y muy frecuentemente al 100% (57,86,96,105,131,132,142,148,

229). Algunos autores (37,53), sin embargo, refieren cifras mucho más reducidas del 20 al 30%. Da la impresión de que esta diversidad en la frecuencia es la consecuencia de los distintos criterios empleados para valorar cualitativa y cuantitativamente la presencia de grasa en el hepatocito. Así, la mayoría de las esteatosis hepáticas, el 75% según Morino (148), son de grado leve, representando las formas moderadas y graves solamente el 28 y el 8,5 % respectivamente (186).

Estos infiltrados grasos suelen localizarse primariamente en las células centrolobulillares y raras veces en los espacios periportales (131). Para Holzbach (106), las grasas acumuladas dentro de los hepatocitos serían fundamentalmente triglicéridos y, en menor proporción, fosfolípidos y colesterol. El mismo autor considera que los triglicéridos hepáticos son de composición semejante a los que se hallan en el tejido adiposo. El mecanismo íntimo de esta esteatosis hepática, que se da en el obeso, es considerado por Holzbach (106) como consecuencia de la situación de resistencia insulínica que caracteriza a las células grasas de éstos sujetos. Ante la lipólisis periférica, se produciría un exceso de triglicéridos a nivel hepático en relación con la cantidad de fosfolípidos y colesterol. Estos últimos se emplean en la formación de lipoproteínas de muy baja densidad, que son precisamente las encargadas de transportar los triglicéridos del hígado, y de ahí, al acúmulo de éstos a nivel hepático.

En segundo lugar, la lesión más frecuentemente

descrita es la infiltración linfocitaria periportal, que se presenta con una frecuencia que oscila entre el 10 y el 50% de los casos (106,131,228).

La fibrosis periportal se describe con una frecuencia que varía del 9,8 al 28% (131) y ocasionalmente puede adoptar la forma de una verdadera cirrosis hepática. Marubbio (131,132) describe también focos de fibrosis centrolobular semejantes a los que aparecen en la cirrosis alcohólica, si bien no evidencia la presencia de cuerpos de Mallory, esclerosis hialina ni inflamación.

2- CAMBIOS BIOQUIMICOS POSTDERIVACION

Tras la práctica del by-pass yeyuno-ileal se asiste a una alteración de todos los parámetros dependientes de la función hepática (13,20,23,39,57,80,94,96,115,131,136,137,142, 149,160,185,187,219,228). Estas alteraciones bioquímicas y funcionales, que acompañan a la alteración hepática, varían desde un leve compromiso de los test más sensibles a cuadros de insuficiencia hepática graves. Según Maxwell (137), la alteración funcional hepática afecta en mayor o menor grado al 95% de todos los sujetos sometidos a un by-pass yeyuno-ileal.

La retención de la bromosulfaleína se altera

con una frecuencia que oscila entre el 60 y el 85% (80,96,131,228). La elevación de las transaminasas constituye el parámetro más frecuentemente alterado (20,39,57,94,96,131,135,136,142,219,228) aunque no en la experiencia de Gianetta (80). La GOT parece alterarse más frecuentemente que la GPT (80,96,135,142,185). La elevación de la fosfatasa alcalina es también un hallazgo frecuente (94,131,135,136,137,185,219,228), y en la experiencia de Haddad (94) aparece en el 10% de los pacientes sometidos a by-pass yeyuno-ileal. La elevación de la LDH también es referida en la literatura (94,115,185).

Aunque en la experiencia de Tuszewski (228) el espectro electroforético no se altero postoperatoriamente, la mayoría de los autores refieren descensos importantes de las proteínas plasmáticas, y especialmente de la albúmina (39,80,137,149). La elevación de la tasa de bilirrubina también se cita con frecuencia (13,80,96,136,137) y Halverson (96) encuentra que se produce en un 24% de los pacientes sometidos a derivación. Finalmente, otras alteraciones se señalan con menor frecuencia: alteraciones de la alanino-aminotransferasa (13,115,137), depresión de la actividad de la protrombina (13) y disminución de la cifra de ácidos mirístico y palmítico (115).

5- CAMBIOS HISTOLOGICOS DESPUES DEL BY-PASS YEYUNO-ILEAL

El by-pass yeyuno-ileal condiciona, según la opinión de la mayoría de los autores con experiencia en el tema, un gran número de cambios en la morfología y ultraestructura del parénquima hepático.

Las alteraciones más frecuentemente citadas son todas las siguientes, en orden de frecuencia: esteatosis hepática (6,55,57,80,92,96,105,114,120,131,137,148,155,181,186,227,228), infiltración inflamatoria (80,96,114,131,137,155,181,186,227,228), fibrosis (80,96,131,153,155,227,228), cirrosis (57,80,120,131,153,181,186,227,228), colestasis (6,55,80,96,114,131,137,181,228), proliferación de los conductos biliares (131,181,228), necrosis hepática focal (131,137), infiltración mononuclear (137,186), presencia de cuerpos hialinos (131), granulomas hepáticos (114,131) y hepatitis lobular (153).

Estas lesiones pueden darse separadas o conjuntamente según múltiples combinaciones de frecuencia e intensidad variables.

La presencia de esteatosis constituye la lesión más importante y más frecuentemente referida en la literatura y sobre la que se dirigen la mayor parte de las explicaciones y sugerencias patogénicas. La frecuencia de aparición de esta lesión ha sido evaluada por Salmon (186) en el 86,4%, en una serie de 106 pacientes sometidos a by-pass yeyuno-ileal. La localización de la grasa, constituida fundamentalmente por triglicé-

ridos, se hace en el hepatocito (227) o bien envolviendo al mismo.

El grado de esteatosis puede variar de moderada a severa (6,80,137,155,181,227), y a veces es tan intensa que obliga al desmantelamiento de la derivación. Esta medida generalmente consigue la desaparición de la esteatosis (186).

La inflamación varia desde un grado leve a una intensa flogosis (80) y aparece con una frecuencia del 13%. Generalmente afecta a las tríadas portales (131,137,186), pero puede darse también a nivel intralobulillar.

La presencia de fibrosis pericélular, a nivel de la vénula hepática terminal, ha sido utilizado como marcador para predecir la aparición de cirrosis (153). En éste sentido Marubbio (131) concede gran valor pronóstico al hecho de que la fibrosis afecte al entorno de la vena central, con proliferación de las fibras de colágena entre los hepatocitos y las líneas de células sinusoidales de los espacios de Disse. Según el mismo autor, ésta lesión es análoga a la observada en la hepatopatía alcoholica y divide al hígado en pseudolóbulos, desarrollando la mitad de los pacientes que la presentan una cirrosis franca.

La aparición de colestasis reviste menor importancia y es citada en el 13% de los pacientes sometidos a de-

rivación intestinal.

Para Nasrallah (153), la aparición de hepatitis lobular constituye la complicación más frecuente. Esta lesión puede adoptar un patrón semejante a la hepatopatía alcohólica (153,170), incluyendo la presencia de cuerpos hialinos (170). En ocasiones puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y muerte.

Kalat (114) describe una hepatitis granulomatosa como complicación poco frecuente tras la derivación intestinal. Alguno de los pacientes que presenta ésta complicación desarrollan después una tuberculosis, pero en otros, la presencia de granulomas no puede relacionarse con esta enfermedad ni tampoco con sarcoidosis (131). El origen de estos granulomas hepáticos no tuberculosos es desconocido. Se sugiere que pueden deberse a una reacción inmunológica desencadenada por la absorción de antígenos bacterianos o al transporte portal de toxinas bacterianas, metabolitos de las mismas o, incluso, las propias bacterias. Otra hipótesis relaciona estos granulomas con un déficit nutricional. En cualquier caso, su relación con el by-pass intestinal es evidente, por cuanto desaparecen después de la reconstrucción de la continuidad intestinal (114).

A pesar de todas las alteraciones descritas, Maxwell (137) afirma que la microscopía electrónica no pudo objetivar cambios en los orgánulos intracelulares de los hepatocitos. Sin embargo, se han descrito membranas basales entre estos y los

sinusoides (131). Normalmente éstas estructuras sólo se hallan presentes a nivel de las tríadas portales y de las venas centrales. Su presencia a nivel sinusoidal se debe a la dificultad de paso del oxígeno y nutrientes desde el sinusoides al interior del hepatocito (131). La presencia de éstas membranas no ha podido ser confirmada a nivel experimental, pero, sin embargo, se han descrito otras lesiones tales como hipertrófia del retículo endoplásmico rugoso y aumento del número de lisosomas (130).

Las alteraciones bioquímicas evolucionan de la siguiente manera: la bromosulfaleína alcanza los valores máximos de retención en los primeros meses de practicada la derivación, coincidiendo con el periodo de máxima pérdida ponderal (80,96,131, 137). Suele retornar espontáneamente a valores normales uno o dos años después de haber practicado el shunt intestinal (80,96,131, 137,228).

Las transaminasas se elevan también durante los primeros meses, presentando un pico máximo entre el primero y el tercer mes, cuando la pérdida ponderal es más acusada (187,228). A continuación, sus cifras tienden a normalizarse, siendo prácticamente semejantes a la situación preoperatoria al cabo de un año (57,96,131). En otras ocasiones, la normalización de éstos enzimas puede ser tan precoz como tres meses (20,228) o tan tardía como cuatro años (137).

La máxima elevación de la fosfatasa alcalina

coincide también con el periodo de pérdida de peso más brusco (96, 137,185), especialmente en los tres primeros meses (131,185,228), para regresar a cifras normales al cabo de un año.

La LDH sigue un curso paralelo al descrito anteriormente (185).

La alteración de las proteínas plasmáticas, especialmente el descenso de la albúmina, también coincide con el periodo de más rápida pérdida ponderal (137).

La elevación de la bilirrubina se produce también durante los primeros meses (13,80,96,137), regresando inmediatamente después a cifras normales. Halverson (96), sin embargo, refiere que en un 24% de sus pacientes se mantuvo elevada durante el primer año de la intervención.

Los cambios histológicos hepáticos que aparecen tras el by-pass yeyuno-ileal guardan una correlación temporal que se corresponde a grandes rasgos con la evolución de las alteraciones bioquímicas. Así, la esteatosis hepática aparece fundamentalmente durante el periodo de rápida pérdida ponderal (57,148; 155,186,227,228), lo cual se ha confirmado también de forma experimental sobre ratas (127,128,129,301,304). Generalmente, la esteatosis regresa de forma espontánea un tiempo variable después de haber practicado el by-pass. Touszewski (228) encuentra que la esteatosis sólo afecta al 50% de los hepatocitos al cabo de un

año, lo cual es comparable a la situación preoperatoria. La desaparición de la esteatosis se produce más tardíamente según otras comunicaciones, así, Salmon (186) refiere que desaparece entre 1500 y 2000 días después de la derivación, cuando la pérdida de peso se ha estabilizado. Estos resultados coinciden sensiblemente con los comunicados por otros autores que barajan cifras comprendidas entre uno y cuatro años (57,131).

La inflamación desaparece de forma espontánea al cabo de un año en todos los pacientes sometidos a by-pass yeyuno-ileal (228). La fibrosis suele desaparecer al cabo de un año (228), aunque Salmon (186) afirma que sólo se produce una regresión total al cabo de 2000 días de practicada la derivación.

Todas las alteraciones histológicas descritas suponen en conjunto una situación de daño hepático de intensidad variable, que suele regresar espontáneamente al cabo de un año de practicado el shunt, precisamente cuando la pérdida de peso más abrupta cesa y se sigue de un periodo de estabilización ponderal (56,57,186,228).

Esta normalización espontánea de la afectación hepática parece obedecer a una mayor capacidad del intestino funcionando para la absorción proteica y a una reactivación de los procesos enzimáticos hepáticos (56,57,186,228).

La recuperación funcional del intestino para

una mayor absorción proteica, y de los otros principios inmediatos ha sido demostrada experimentalmente sobre ratas (186) y parece obedecer a una hiperplasia de la mucosa intestinal, fundamentalmente a nivel ileal (56). En este sentido, Sanchez de Vega (187), tras la realización de resecciones masivas de intestino en perros, que se comportan funcionalmente de modo semejante al bypass yeyuno-ileal, observa que se dan una serie de cambios adaptativos a nivel intestinal con objeto de aumentar la absorción y compensar las deficiencias nutritivas. Estos cambios suponen, por un lado, el aumento de la superficie absorbente y, por otro, un enlentecimiento de la velocidad del tránsito intestinal. El primer objetivo se consigue por una dilatación e hiperplasia del intestino residual y mediante una adaptación del colon para la absorción de agua, azucar y aminoácidos de forma activa. Este hecho es denominado por el autor como intestinalización del colon, el cual evoluciona hacia una estructura celular semejante a la del yeyuno.

El enlentecimiento del tránsito intestinal supone un mecanismo menos conocido, pero parece estar en relación con los cambios orgánicos explicados anteriormente.

4 - MECANISMOS PATOGENICOS DE LA AFECTACION HEPATICA

Los mecanismos patogénicos que inducen la

afectación hepática han sido objeto de múltiples especulaciones, ninguna de las cuales explica al completo todos los aspectos del problema. Quizás se vean implicados toda una serie de factores que, aisladamente o conjugados entre sí, sean capaces de determinar la aparición de las lesiones descritas. Todos éstos factores teóricos pueden agruparse en los siguientes grupos: nutricionales, tóxicos e infecciosos.

a- FACTORES NUTRICIONALES

Los factores nutricionales pueden producir alteraciones hepáticas através de varias vías, según que se consideren deficiencias globales, deficiencias específicas de algún aminoácido o desproporción entre la absorción de los diferentes principios inmediatos.

La malnutrición proteica es el factor más universalmente aceptado y mejor estudiado (2,6,25,55,57,80,92,94,96, 105,131,152,153,181,199,206,215,227,228,230). Hay varios hechos que parecen demostrar la relación que ésta alteración guarda con el daño hepático. Por una parte, Drenick (62) y Rodriguez Perez (182) afirman que, con independencia de toda actuación quirúrgica, el ayuno prolongado y la baja ingesta calórica induce, la aparición de degeneración hepatocelular y necrosis focal, si bien se produce de forma paralela una disminución de la infiltración grasa.

En segundo lugar, la situación de deplección protéica que provoca el by-pass yeyuno-ileal remeda en gran medida a la situación nutricional que se da en el Kwashiorkhor (2,6,57,105,120,131,152,199,206,215,228,234), en el que existe una afectación hepática caracterizada fundamentalmente por una marcada esteatosis (51). Este detalle parece revestir gran importancia, por cuanto que en otras alteraciones nutricionales, como por ejemplo el marasmo, en que se da un déficit calórico absoluto, la metamorfosis grasa del hígado es poco frecuente y la esteatosis disminuye (57,62,181,186,228). No obstante, parecen existir diferencias entre la situación nutricional que aparece tras la derivación intestinal y la que se da en el Kwashiorkhor. Así, Rodríguez Montes (181) y Mutt (51), sin negar el hecho demostrado por Ramalingaswami (175), de que el Kwashiorkhor puede abocar en una situación de cirrosis hepática, consideran tal evolución muy rara, mientras que en el by-pass yeyuno-ileal aparece con relativa frecuencia. Spanier (215) también relaciona el daño hepático con la baja tasa plasmática de aminoácidos y afirma que éste es proporcional a la longitud del intestino funcionante.

Salmon (186) cree que el mecanismo por el cual la hipoproteinemia produce daño hepático radica en el hecho de que la carencia protéica limita la capacidad del hígado para sintetizar y secretar lipoproteínas de baja densidad. En ésta situación los triglicéridos, que forman parte de aquellas, no podrían ser vehiculizados y se depositarían a nivel hepático.

En cualquier caso, el papel que la hipoprotei-

nemia juega en la aparición de las alteraciones hepáticas parece evidente, si se considera que las lesiones pueden regresar si se ofrece un aporte protéico adecuado que asegura un metabolismo hepático normal (6). Con ésta medida se produce un aumento de la cifra de albúmina y se restaura la morfología del hígado, a pesar de una pérdida de peso continuada (6,94,152,186,206). Por otra parte, las lesiones hepáticas suelen desaparecer espontáneamente después del periodo de rápida pérdida ponderal, cuando los mecanismos intestinales compensadores permiten una mayor absorción protéica (186). Esto último ha sido demostrado experimentalmente sobre ratas y es de experiencia común para otros autores (56,57,199,228).

Dentro de las causas nutricionales específicas, algunos autores consideran que el déficit de colina desempeña un papel fundamental en la producción del daño hepático (2,6,57,96,182). Su importancia se debe a que la colina es un importante agente lipotrópico que actúa sobre los acúmulos grasos hepáticos (2,6,57). Para Ames (6) la deficiencia en colina se debe a una baja ingesta oral de su precursor, la metionina, y al consumo que de aquella hacen las bacterias intestinales. Abundando en éste concepto, Huerga (57) y Maxwell (136) afirman que la colina puede ser convertida por acción bacteriana en trimetilamina, la cual es una forma lipotrópicamente inactiva. Ames (6) concede tal importancia al déficit de colina en la producción de las alteraciones hepáticas que aconseja la administración profiláctica de su precursor, la metionina, como medida eficaz para prevenir la aparición de

éstas lesiones.

Dentro de las carencias parciales, el déficit de ácidos grasos también ha sido valorado como causa determinante del daño hepático (57,96,186,228,230). Este descenso en la tasa de ácidos grasos se debe fundamentalmente a que se pierden con las heces esteatorréicas (57,96,186,228,230). Parece paradójico que siendo la esteatosis la alteración que caracteriza fundamentalmente al daño hepático, ésta pueda venir condicionada, precisamente, por un déficit de ácidos grasos. Danö (57) lo explica en función de que la carencia de éstos produce alteraciones de la membrana de los lisosomas de los hepatocitos. Salmon (186) aporta otra vía explicativa afirmando que el déficit de ácidos grasos induce un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos a partir de las grasas de depósito y de las calorías administradas exógenamente. El mismo autor añade que la esteatosis desaparece muchas veces de forma espontánea cuando la pérdida ponderal se ha estabilizado, lo cual en su opinión traduce una menor dependencia de las grasas como fuente de calorías. Finalmente, McClellan (138) parece haber demostrado experimentalmente sobre perros la importancia del déficit graso en la determinación del daño hepático. Así, demuestra en su modelo experimental que las lesiones pueden prevenirse administrando, mediante yeyunostomía, triglicéridos de mediana cadena o gelatina predigerida.

Finalmente, dentro de las causas nutricionales, se ha considerado por diversos autores que las lesiones hepáticas

pueden deberse a la absorción preferencial de los hidratos de carbono frente a las proteínas, que se da durante el periodo de rápida pérdida ponderal, antes de que se hayan establecido los mecanismos intestinales compensadores (6,84,96,228). En éste sentido, es interesante recordar que Best en 1944 produjo esteatosis hepática experimental en ratas alimentadas con una dieta rica en azúcar y pobre en proteínas (21). Ames (6) refiere cambios similares en ratas alimentadas solamente con una solución intravenosa de glucosa al 25%. También hay datos en clínica humana que demuestran la relación de los carbohidratos con la esteatosis hepática, así Grant (64), independientemente de cualquier actuación quirúrgica, comprueba que la administración excesiva de carbohidratos en una situación de malnutrición induce la aparición de infiltración grasa masiva a nivel del hígado.

La explicación de éstos hechos se debe a que en el organismo humano el exceso de hidratos de carbono se transforma en grasa, cuando aquellos no pueden almacenarse en forma de glucógeno. En ésta situación, el exceso de hidratos de carbono representa la fuente fundamental para la síntesis hepática de triglicéridos (6,52,208), cuyo exceso se acumula en el hígado. Basados en éstos hechos Tuszewski (228) y Hamburger (152) recomiendan un aporte protéico adecuado y una paralela reducción de los hidratos de carbono durante los 6 primeros meses del postoperatorio. Ames (6) comunica buenos resultados con estas medidas, comprobando que con ellas se logra la movilización de la grasa y la restauración de la arquitectura hepática, a pesar de una pérdida de peso

continuada.

b- FACTORES TOXICOS

En la producción del daño hepático se consideran una serie de productos tóxicos derivados de los cambios fisiopatológicos que condiciona la derivación intestinal. Estos agentes, alguno de los cuales es teórico, vienen representados fundamentalmente por los ácidos biliares, toxinas de origen bacteriano y el alcohol.

La acción lesiva que el ácido litocólico ejerce sobre el parenquima hepático es ampliamente reconocida en la literatura (6,58,80,92,96,131,152,153,181,186,227,228,230,245), habiéndose descrito fibrosis hepática, proliferación de los conductos biliares y cirrosis experimentales, cuando se administra a ratas (6,186).

Salmon (186) cree que éste ácido puede ser la causa de las lesiones hepáticas que aparecen en el hígado humano después de una derivación intestinal, puesto que su tasa se halla notablemente elevada en ésta situación. Esta elevación se produce por varios mecanismos. En primer lugar, debido al cortocircuito intestinal, las sales biliares pasan en gran cantidad al colon donde por la acción de las bacterias son convertidas en ácido li-

tocólico (92,96,152,153,186,199,227). Por éste mismo mecanismo, éste compuesto puede derivar también del asa intestinal excluída (62). En segundo lugar, el ácido litocólico puede formarse a partir del ácido quenodesoxicólico por un mecanismo de oxidación provocado por las bacterias intestinales (6,62,80). Es interesante destacar que últimamente se piensa que la acción hepatotóxica de los ácidos biliares se debe preferentemente al ácido quenodesoxicólico (80,245). Así Gianetta (80) describe un caso de cirrosis hepática que relaciona con la elevación comprobada de éste ácido. Fara Sherr (204), el ácido quenodesoxicólico resulta lesivo para el parénquima hepático cuando su elevación coincide con malnutrición protéica. Marubbio (131) opina que la acción lesiva de los ácidos biliares sobre el hígado se debe al hecho de que éstos estimulan a la colagenasa hepática, la cual actúa sobre la prolina formando colágena y por tanto produciendo fibrosis.

El sobrecrecimiento bacteriano, tanto a nivel cólico como del asa intestinal excluída, es un hecho constante después de la realización de un by-pass yeyuno-ileal. De éste sobrecrecimiento puede derivarse un daño hepático por varios mecanismos, entre los cuales ahora interesa destacar el representado por la producción de endotoxinas hepatotóxicas (2,6,131,152,181, 199,227,230). Esta proliferación bacteriana anormal parece producirse de forma especial a nivel del asa excluída y esta constituida fundamentalmente por bacterias anaerobias (2,55,57,58,80,92, 113,199,227,245). En apoyo de la teoría bacteriana en relación con la producción de endotoxinas hepatotóxicas, se halla el hecho,

apuntado por Forestieri (74), de que el daño hepático es mucho más frecuente a continuación de un by-pass yeyuno-ileal término terminal, en el cual las materias infectadas del colon pueden refluir al asa excluída.

Según estas premisas, Scott (199) recomienda el empleo de antibióticos de amplio espectro en la prevención del daño hepático. Marubbio (131) afirma que en experimentos llevados a cabo sobre perros sometidos a by-pass intestinal, las lesiones hepáticas se pueden prevenir con la administración de antibióticos.

También se ha especulado que las lesiones hepáticas que aparecen tras el by-pass yeyuno-ileal estén relacionadas con una acción tóxica producida por el alcohol (131), ya que aquellas, en muchos casos, son parecidas a las que aparecen en la hepatopatía alcohólica, incluyendo la presencia de cuerpos de Mallory. La mayoría de los autores no especifican cual es el origen de este alcohol, aunque debemos entender que se refieren al alcohol exógeno ingerido por los pacientes. Sin embargo, Marubbio (131) especula con una producción endógena de alcohol derivada de las alteraciones metabólicas que se producen después de practicar el by-pass yeyuno-ileal. Aunque la acción tóxica del alcohol sobre el hígado ha sido demostrada experimentalmente por Sigaran (207), Rubin y Lieber (184) parecen demostrar sobre primates que, tras el by-pass yeyuno-ileal, el alcohol no actúa directamente como un tóxico, sino mediante la creación de un estado de malnutrición, porque de alguna manera impide la absorción o la

utilización de los metabolitos esenciales para las células. De manera parecida, para Scott (199), el alcohol sólo sería responsable de las lesiones hepáticas cuando su consumo coincidiera con el período de malnutrición protéica y rápida pérdida ponderal.

Se ha implicado así mismo en la producción del daño hepático a una toxina originada en el segmento intestinal excluido, sin precisar si es de naturaleza bacteriana o bien deriva de los cambios metabólicos inducidos por la derivación intestinal (55,96,153). Finalmente Maxwell (137) y Scott (200) implican al Halotano, utilizado como agente anestésico, en la producción de las alteraciones hepáticas que aparecen después del shunt intestinal.

c- FACTORES INFECCIOSOS

Aunque el papel que juegan las bacterias en la producción de las alteraciones hepáticas que aparecen tras el by-pass yeyuno-ileal ya ha sido expuesto en aspectos parciales, conviene mostrar una visión unificadora de todos sus componentes. En primer lugar, se ha comprobado de manera reiterada que tras la derivación intestinal se produce un sobrecrecimiento bacteriano a nivel del colon y, sobre todo, a nivel del asa excluida (2,6,55, 57,58,80,92,113,199,227,245). En segundo lugar, se ha visto que la aparición de lesiones hepáticas es más frecuente después de

los by-passes término-terminales en los que el asa excluida se drena al sigma, con lo que se permite el reflujo hacia la misma de materias infectadas (74). Finalmente, se ha demostrado de forma experimental que la inhibición del sobrecrecimiento bacteriano con antibióticos previene la aparición del daño hepático (131).

Sentadas las bases anteriores que demuestran la importancia de las bacterias intestinales en la producción de las alteraciones hepáticas, hay que considerar toda una serie de mecanismos através de los cuales aquellas pueden ejercer su acción nociva en el hígado. En primer lugar, el sobrecrecimiento bacteriano altera el metabolismo de las sales biliares produciendo ácido litocólico de conocido efecto hepatotóxico (6,58,80,92,96, 131,152,153,181,186,227,228,230,245). En segundo lugar, las bacterias intestinales actúan sobre la colina, conocido agente lipotrópico, pasándola a trimetilamina que es inoperante en éste sentido y, por tanto, incapaz de favorecer la movilización de las grasas depositadas en el hígado (57,136). En tercer lugar, las bacterias intestinales consumen proteínas y vitaminas, pudiendo por esta vía determinar la aparición de lesiones hepáticas. Finalmente, hemos de considerar que las endotoxinas y productos tóxicos derivados del metabolismo bacteriano pueden ser responsables en la determinación de lesiones en el hígado. Tuffano (227) cree que todos los factores citados influyen en alguna medida en la producción de las lesiones creando un estado de toxicidad catabólica determinado por la excesiva y rápida pérdida ponderal. Así se producirían los siguientes acontecimientos: alteración de los proce-

Los procesos oxidativos y el aumento del potencial reductor, lo que implica un aumento en los cocientes NADH/NAD y NADPH/NADP ; alteración ulterior de los índices metabólicos con aumento de los cocientes Acetil Co A/ Co A y alfa-glicerofosfato/Dihidroxiacetonfosfato; alteración del ciclo de Krebs con depresión de la glicolisis; acumulo en el hepatocito de sustancias para la síntesis de triglicéridos representados por el alfa-glicerofosfato y ácidos grasos activados movilizados endógenamente; y finalmente, incapacidad del hígado para sintetizar proteínas, lo cual es condición indispensable para transportar los lípidos en forma de lipoproteínas hacia los sitios metabólicos, de modo que éstos se acumularían a nivel hepático determinando la esteatosis.

5- GRAVEDAD DE LA AFECTACION HEPATICA

Tras la realización del by-pass yeyuno-ileal el hígado sufre daño en un porcentaje que puede llegar al 80%, sin embargo, en la mayoría de los casos la afectación hepática es reversible de forma espontánea o mediante la aplicación de un tratamiento adecuado. No obstante, en un determinado número de casos, la afectación hepática es de tal intensidad que puede conducir a una situación de insuficiencia, e incluso a la muerte, si antes no se procede a la restauración de la continuidad intestinal (6,41,50, 96,212).

El fallo hepático como complicación del bypass yeyuno-ileal ha sido reconocido prácticamente por todos los autores (2,38,41,46,55,57,80,95,96,105,120,131,137,146,152,155,181,185,186,199,227,230) y suele acontecer durante el período de rápida pérdida ponderal (2,105,120,131,185).

La situación de afectación hepática después de la derivación intestinal aparece con una frecuencia que oscila entre el 43 y el 95% (96,105,120,185,186), pero la situación de fallo hepático sólo se da entre el 1 y el 11% de los casos (2,41,46,80,95,96,105,120,131,146,152,185,212,230) con una tasa media del 5%, que coincide exactamente con la frecuencia referida por Nachlas (152) en una valoración de 4 series.

La discrepancia en la valoración de la frecuencia de aparición del fracaso hepático se debe sin duda a la distinta valoración del mismo, ya que muchos autores sólo consideran que se da en presencia de síntomas que requieren hospitalización y tratamiento. Sin embargo, puede darse una grave afectación hepática, e incluso una cirrosis, sin traducción sintomática de la misma, como queda demostrado en un estudio realizado por Hocking (105).

El fracaso hepático es la complicación más grave que puede acontecer después de la derivación intestinal (55,80,105,137,227).

Su morbilidad deriva de la instauración de un

cuadro de insuficiencia hepática que puede evolucionar hasta una cirrosis con todas sus secuelas, tales como hipertensión portal, encefalopatía, coma y muerte (96,137). Los casos de muerte atribuidos a fallo hepático han sido comunicados por muchos autores (41,46,57,96,105,131,137,181,185,186,199,230) y aparecen con una frecuencia que oscila entre el 0,5 y el 3,5% (41,46,96,131,137,199,206), aunque Maxwell (137), refiriéndose a otros autores, cita frecuencias tan elevadas como el 8%. Marubbio (131), en una recopilación de 604 pacientes, encuentra 10 casos de muerte por fallo hepático que supone una frecuencia media del 1,6%. Este dato coincide sensiblemente con la frecuencia media aportada por los autores consultados (41,46,96,131,137,199,206).

La alteración anatomopatológica más frecuentemente hallada en casos de fracaso hepático es una metamorfosis grasa masiva que se acompaña a menudo de infiltrado inflamatorio de los espacios portales y de fibrosis. Ocasionalmente, éste cuadro evoluciona hasta la cirrosis de Laennec y a la necrosis hepática focal o masiva (2,55,80,155). La mayoría de los autores conceden especial importancia a la esteatosis (6,57,94,137,171,181,186). La fibrosis aparece con menos frecuencia (57,96) y aunque muchos refieren evoluciones hasta una cirrosis, no precisan el patrón de la misma (2,58,56,94,120,137,171,212).

La clínica que ofrece el fallo hepático es la característica de la cirrosis avanzada. Los pacientes presentan edemas maleolares, ascitis, ictericia, arañas vasculares, hepato-

esplenomegália, náuseas, vómitos e hipertensión portal, con complicaciones tales como hemorrágia por varices esofágicas y encefalopatía (11,66,95,96,114,146,155,171). En ésta situación, los pacientes presentan un lamentable estado nutricional y un menoscabo importante del sistema inmunocompetente, siendo más susceptibles de desarrollar infecciones, entre las cuales se ha descrito, como más frecuente, la tuberculosis (11,66,95,96,114,146,155,171).

Las alteraciones bioquímicas fundamentales que acompañan a ésta situación de grave afectación hepática son hiperbilirrubinemia, hipoproteinemía con descenso especial de la cifra de albúmina, hipoprotrombinemia resistente a la vitamina K, alteraciones electrolíticas, elevación de ambas transaminasas, aumento en la retención de la bromosulfaleína etc. (2,96,105,131,152). Sin embargo, hay que apuntar que puede darse una afectación hepática grave, e incluso una cirrosis, sin traducción sintomática de la misma. En éste aspecto, es muy interesante la aportación de Hocking (105), que en un estudio sobre 81 pacientes, que divide en tres grupos, observa que el 53% de los pacientes asintomáticos y con tests funcionales normales tenían lesiones histológicas del hígado que evolucionaron a la cirrosis en un 4% de ellos; el 30% de los asintomáticos con alteraciones funcionales tenían lesiones hepáticas que desembocaron en una cirrosis en el 20% de los casos, pero ninguno de los que sufrieron un daño hepático evolucionó hacia la cirrosis, pese a que el 44% tenían lesiones hepáticas progresivas.

Aunque es difícil predecir que pacientes desarrollarán fallo hepático después de la derivación intestinal, es posible aventurar un pronóstico en función de las alteraciones previas a la intervención y de aquellas que aparecen precozmente tras la misma, tanto a nivel histológico como bioquímico. Así Nasrallah (153) considera factores premonitorios del fracaso hepático la alteración de la morfología hepática antes de la derivación, las alteraciones postoperatorias de los tests de función hepática, la pérdida ponderal postoperatoria cuando ésta es muy brusca y la deplección importante de la tasa de albúmina después de la derivación.

Nachlas (152) encuentra una correlación significativa entre la elevación de la GOT y el desarrollo de fibrosis hepática, en tanto que Ackerman (2) concede gran valor a la elevación postoperatoria precoz de todas las enzimas hepáticas, con excepción de la fosfatasa alcalina y de la amino aspartato transferasa que, en opinión de éste autor, no se hallan especialmente elevadas. Para Ackerman (2), los tests más valiosos para predecir el fracaso hepático son sobre todo la hiperbilirrubinemia, la hipoalbuminemia y la disminución de la tasa de protrombina. Doldi (60) utiliza como tests los valores séricos de los ácidos biliares ya que, en su experiencia, éstos se hallan particularmente elevados en los sujetos que posteriormente desarrollan fallo hepático. Para Brawn (28) hay una secuencia de acontecimientos a través de los cuales el hígado se vuelve anormal: aumento en la retención de la bromosulfaleína, disminución de los niveles de

albúmina y, finalmente, aparición de edemas e ictericia. A pesar de éstos criterios, el autor recurre al Scanner para determinar la aparición del daño hepático. Finalmente, Southgate (230) considera que los tests convencionales de función hepática pueden ser indicadores de la progresiva afectación del hígado, pero cree necesario practicar biópsias seriadas para documentar la posible aparición de cirrosis.

6- POSIBILIDADES TERAPEUTICAS DE LA AFECTACION HEPATICA

Aquellas situaciones de grave afectación hepática, requieren hospitalización y tratamiento médico enérgico que, generalmente, consigue la regresión de las lesiones y los síntomas. Ocasionalmente, quizás por la magnitud de las lesiones hepáticas o por la gravedad de las repercusiones clínicas, el tratamiento conservador resulta insuficiente para el control de la situación, requiriéndose, en éstos casos, la actuación quirúrgica sobre el intestino, con objeto de mejorar su situación absorptiva y funcional y hacer reversibles las lesiones hepáticas.

De acuerdo con éstos postulados, podemos considerar las siguientes posibilidades terapéuticas para el control del fracaso hepático que puede acontecer tras el by-pass yeyuno-ileal:

I- Medidas de tipo conservador:

- a- Mediante manipulación en el aporte calórico:
 - Por aporte de proteínas y aminoácidos.
 - Por aporte de proteínas y aminoácidos y reducción paralela en el aporte de hidratos de carbono.
 - Por aporte graso.
- b- Mediante la administración de antibióticos.

II- Medidas de tipo quirúrgico:

- a- Por interposición de un segmento intestinal.
- b- Por restauración de la continuidad intestinal.

La administración de proteínas y aminoácidos en el tratamiento del fallo hepático se basa en que la complicación aparece en el período de rápida pérdida ponderal, coincidiendo con una intensa hipoproteinemía, que presumiblemente es su causa (2,6,25,57,94,131,152,206,228). Con éste criterio se aconseja una adecuada ingesta oral de proteínas con objeto de posibilitar que el hígado sea capaz de sintetizar lipoproteínas y, así, movilizar los lípidos acumulados en él (25,57,228). En ocasiones, el aporte oral de proteínas resulta insuficiente para corregir el déficit nutricional y es preciso recurrir a la administración intravenosa de aminoácidos (2,6,131,152,206). Con éstas medidas suelen conseguirse buenos resultados, desapareciendo las lesiones hepáticas y la clínica de fracaso con tan sólo una semana de tratamiento al mejorarse el metabolismo hepático como lo evidencia el aumento en la síntesis de albúmina (2,6,131,152,206).

Basados en el hecho de que los hidratos de

carbono se absorben preferencialmente frente a las proteínas tras la práctica del by-pass yeyuno-ileal, y de que aquellos, suponen una fuente para la síntesis grasa (6,152,228), muchos autores preconizan, junto con la administración de proteínas y aminoácidos, una reducción paralela de la ingesta de hidratos de carbono en la prevención y tratamiento del fracaso hepático (2,6,152,227,228). Con ésta actuación se logran dos beneficios teóricos: por una parte, se impide la síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de carbono y por tanto su depósito a nivel hepático; y por otra parte, se aumenta la tasa de proteínas plasmáticas, permitiendo la formación de lipoproteínas de baja densidad que son los vehículos de transporte para las grasas hepáticas. En base a estos hechos, Ames (6) aconseja una hiperalimentación I.V. con un 4,25% de aminoácidos y una solución de dextrosa al 25%, dando 2000 cal./día y añadiendo una dieta oral rica en proteínas y baja en hidratos de carbono. Tuffano (227) comunica muy buenos resultados con un esquema equivalente al anterior en el tratamiento del fallo hepático.

Parece paradójico que siendo la esteatosis el principal sustrato anatomopatológico del fracaso hepático, pueda ser corregida administrando precisamente grasa. Sólo si consideramos que la esteatosis se produce por una síntesis endógena a partir de las grasas de depósito y de los hidratos de carbono ingeridos, parece lógico que la administración de triglicéridos sería eficaz al inhibir la desordenada síntesis endógena de grasa. Partiendo de éstas bases, McClellan (138) obtiene experimental-

mente muy buenos resultados sobre perros, en la profilaxis del daño hepático, con la administración, por yeyunotomía, de triglicéridos de media cadena y de gelatina predigerida. No obstante, hasta la fecha, no parece haber datos que demuestren la eficacia de éstas medidas aplicadas a humanos.

La demostración de que tras el by-pass yeyuno ileal se produce un sobrecrecimiento bacteriano a nivel del colon y, particularmente, a nivel del asa excluída (2,6,55,57,58,80,92, 113,199,227,245) y que, tal crecimiento, puede determinar la producción de endotoxinas hepatotóxicas y productos lesivos derivados del metabolismo bacteriano anaerobio, ha llevado a la idea de que la limitación o inhibición de éste sobrecrecimiento ha de ser eficaz en la prevención y tratamiento del fracaso hepático que aparece tras la derivación intestinal. En éste sentido, diversos autores aconsejan el empleo de antibióticos como medida profiláctica y terapéutica (131,152,199). A nivel experimental, Marubbio (131) previene el daño hepático en perros sometidos a by-pass yeyuno-ileal, mediante el empleo de antibióticos que impiden la proliferación bacteriana en el asa excluída. En clínica humana, Scott (199) emplea una asociación de metronidazol con tetraciclina o doxiciclina, durante 3 o 4 semanas, junto con una dieta elemental complementaria, logrando con éstas medidas la desaparición de los síntomas clínicos de fallo hepático y la normalización de las alteraciones histológicas y bioquímicas.

A pesar de que todas las medidas citadas ante-

riormente, solas o asociadas entre sí, suelen ser eficaces en el tratamiento del fracaso hepático, en ocasiones, es de tal intensidad, que su terapéutica resulta ineficaz (2,131,152,199). En éstos casos, sólo cabe actuar quirúrgicamente sobre el intestino, con objeto de aumentar la capacidad absorptiva del mismo y restablecer la situación fisiológica normal en la mayor medida posible. Para este fin se pueden considerar dos procedimientos quirúrgicos: en primer lugar, Cegielsky (44) y Geiss (79) interponen un segmento de intestino delgado en la porción funcionante con objeto de aumentar la superficie absorbente y mejorar el estado nutricional. Los autores comunican buenos resultados con éste proceder, lo cual parece lógico, si aceptamos con Kroyer (120), que la frecuencia y magnitud del daño hepático son tanto mayores, cuanto menor es la longitud del intestino funcionante. Finalmente, en casos de daño hepático muy avanzado, sólo es posible el desmantelamiento del by-pass intestinal y la restauración de la continuidad normal (2,152,199). Scott (199) aconseja éste proceder cuando fracasa el tratamiento antibiótico y la suplementación protéica. Andrassi (152), independientemente de cualquier terapéutica conservadora empleada, lo indica siempre que el daño hepático grave se mantiene sin regresión más de 6 meses. Habitualmente con éste proceder se logran buenos resultados, recuperandose el hígado estructural y funcionalmente (2). Sin embargo, como señala Ackerman (2), a veces, el fracaso hepático progresa inexorablemente hasta producir la muerte del paciente.

Se han utilizado un total de 148 ratas, tipo Wistar, de peso comprendido entre 450 y 550 gr, todas ellas machos, con un peso medio de 487 ± 43 gr, servidas y controladas por el departamento de Cirugía Experimental del Hospital Clínico de San Carlos. Se eliminaron de la experiencia 43 animales, porque sucumbieron fuera de los momentos señalados para realizar los controles, o porque no presentaron descenso ponderal, sugiriéndose el fallo de la medición intestinal, la pérdida de la ligadura o la recanalización del asa excluida.

1- GRUPOS OPERATORIOS

Los animales se clasificaron en tres grupos operatorios, según las características de la técnica quirúrgica empleada:

Grupo A-Constituido por 25 animales laparotomizados, utilizados como grupo control, en los que se realizó la sección y anastomosis intestinal en los lugares correspondientes al by-pass, sin modificar las dimensiones del intestino delgado (Fig 8).

Grupo B-Formado por 40 animales en los que se practicó una enterectomía del 90% del intestino delgado, dejando 2 segmentos, yeyunal o ileal, de idénticas dimensiones que se anastomosaron término terminalmente (Fig 8).

Grupo C-Integrado por 40 ratas en las que se practicó la exclusión del 90% del intestino delgado, manteniendo en circuito sendos tramos, yeyunal e ileal, de las mismas dimensiones que en el grupo anterior. La realización de la derivación intestinal se llevo a cabo siguiendo la técnica descrita por Carrasco Sainz (41) en 1979. Esta técnica (Fig 8) consiste en la realización de una anastomosis yeyuno-ileal latero-lateral, seguida de la exclusión yeyunal mediante la colocación de una ligadura en el yeyuno, distal a la anastomosis intestinal. Hemos seleccionado ésta técnica por considerar que constituye una intervención sencilla y rápida, que ha demostrado ser adecuada como modelo experimental (41) (Fig 8).

2- TACTICA QUIRURGICA

Los animales, sometidos a una dieta líquida durante las 24 horas previas a la intervención, fueron anestesiados con éter etílico por inhalación e intervenidos siempre entre las nueve y las once horas.

Una vez fijado el animal en la mesa de cirugía experimental en posición de decúbito supino, y rasurada la zona operatoria, se procedió a la realización de una laparotomía media xifopubiana. Tras la revisión de la cavidad abdominal se practico medición del intestino delgado, en el borde mesentérico, desde el ligamento duodeno-yeyunal hasta la válvula ileocecal, marcando los lugares correspondientes a la resección o exclusión del 90% de intestino delgado y reservando siempre dos segmentos intestinales, proximal y distal, de semejante longitud.

Todas las anastomosis intestinales se realizaron a puntos sueltos en un solo plano, con material irreabsorbible de 6 ceros. En ningún caso realizamos protección de las anastomosis intestinales con cualquiera de las técnicas al uso. Una vez realizada la técnica quirúrgica correspondiente a cada grupo operatorio, se procedió al cierre de la laparotomía con sutura irreabsorbible de 3 ceros.

Tras la intervención quirúrgica los animales

pasaron a sus correspondientes jaulas, donde recibieron agua ad libitum durante 24 horas, y dieta convencional de laboratorio a partir del segundo día del postoperatorio. En ésta situación se mantuvieron sin ningún tipo de medicación asociada, hasta el momento de su sacrificio.

3- CONTROLES POSTOPERATORIOS

Los animales fueron sometidos a la reintervención sacrificio para la obtención de tomas histológicas hepáticas para morfología óptica a los 0, 7, 14, 21, 28 y 56 días y para estudio ultraestructural a los 0, 7, 14, 28 y 56 días. En cada uno de éstos periodos se procedió a la reintervención sacrificio de 8 animales de cada uno de los grupos B y C y de 5 animales del grupo A. La valoración ponderal del animal se llevó a cabo a la 1ª, 2ª, 4ª, 6ª y 8ª semanas de la intervención inicial. En cada uno de los animales únicamente se practicaron dos medidas ponderales, una preoperatoriamente y otra en el momento de la reintervención sacrificio. De ésta manera, los pesos finales de cada animal se compararon exclusivamente con los preoperatorios de los mismos animales.

Las piezas obtenidas para microscopio óptico fueron fijadas en formol al 10% y en alcohol absoluto, con objeto de que no se produjera la pérdida del glucógeno. Tras dos horas,

se lavaron en agua y se incluyeron en parafina. Los bloques se cortaron a 10-12 micras de grosor en un microtomo tipo Minot. Posteriormente fueron teñidos con las técnicas Hematosilina-eosina, Oil-red, técnica para reticulina de Wilder y azul de toluidina.

Así mismo, se efectuaron tomas para ultraestructura hepática en cinco animales de cada grupo y momento de la reintervención. Las piezas para microscopía electrónica fueron fijadas durante 90 minutos, a 4°C, con glutaraldehído al 3,5% tampón fosfato (Sorensen 0,125 M, 440 mM/1, pH 7,4). Tras lavado en Buffer, se realizó postfijación durante 90 minutos, a 4°C, en Tetróxido de Osmio al 2%, en el mismo vehículo y, posteriormente, se practico un breve lavado en Buffer acetato de veronal (Palade), pH 7,4. Los tejidos así tratados, fueron postfijados en acetato de uranilo frio al 2% y en acetona al 70% durante 24 horas en nevera. Esta solución se preparo en el momento de su utilización. Posteriormente se procedio a la deshidratación acetónica en acetona de 90% (3 pases de 20 minutos), acetona de 100% (2 pases de 20 minutos) y acetona deshidratada (3 pases de 20 minutos). Después, los bloques fueron sometidos a la acción del óxido de propileno (2 pases de 20 minutos) y se comenzó la inclusión en Araldita (Fluka). El primer paso de la inclusión consistio en someter a los bloques a la acción del óxido de propileno con Araldita I a partes iguales en estufa a 50°C, dejandose los bloques 24 horas en ésta situación. Posteriormente se pasó el material a Araldita II, durante 2 horas en estufa a 50°C, y, por último, en un segundo baño en Araldita II, en la cápsula de inclu-

sión, donde se dejaron en estufa a 70°C, durante dos días, antes de ser cortados con el ultramicrotomo.

Del material incluido en Araldita se realizaron cortes de control de 1-2 micras de espesor con piramitomo LKB y, previa desplastificación con metóxido de sodio y tinción con azul de toluidina, se procedió a la selección de las áreas de interés. Los cortes ultrafinos, de color de interferencia gris plateado, fueron montados para su estudio electromicroscópico en rejillas de 200 mesh, sin soporte fílmico, siendo, por último, los cortes ultrafinos contrastados con citrato de plomo.

A- CAMBIOS CLINICOS

Todos los animales aceptados en éste estudio, y pertenecientes a los grupos B y C, mostraron un adelgazamiento progresivo, importante y evidente, hasta el momento de su sacrificio. Así mismo, constituyeron hallazgos habituales, en éstos dos grupos operatorios, la observación de deposiciones pastosas abundantes, la pérdida y deslustramiento del pelo y la atrofia de genitales externos.

B- CAMBIOS PONDERALES

Los datos ponderales de los tres grupos operatorios se refieren en la grafica nº 9.

El grupo A mostró una ganancia de peso progresiva y regular, que al final de la experiencia (2 meses) era del 109% del peso inicial.

En el grupo B se produjo un descenso ponderal que representaba el 16% del peso inicial a los 7 días, el 24% a los 28 días y el 17% a los 56 días. En todo caso, la máxima pérdida ponderal se presentó a los 30 días (24%).

En el grupo C la pérdida de peso fue del 27% a los 7 días, del 32% a los 30 días y del 20% a los 60 días. La máxima pérdida ponderal ocurrió a los 30 días (32%). Durante la primera semana, es de destacar, las diferencias entre los grupos A, por un lado, y B y C por otro. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en cada momento de la valoración. Las diferencias entre los grupos B y C no son, por el contrario, estadísticamente significativas de forma global, pero si en el control de la primera semana.

C- HALLAZGOS OPERATORIOS

Durante la reintervención de las ratas, some-

tidas a cualquiera de las técnicas quirúrgicas, fue frecuente (62%) el hallazgo de granulomas o infecciones localizadas en la herida operatoria. Una alta proporción de ratas mostraba eventración de la herida operatoria (35%), que representaban el 29% de las ratas sometidas a by-pass (grupo C) y el 34% de las ratas sometidas a enterectomía (grupo B). También fueron muy frecuentes los granulomas y abscesos perianastomóticos (24%), que se presentaron indistintamente en los animales de los tres grupos operatorios. En algunos casos, era evidente la comunicación de éstos abscesos perianastomóticos con la luz intestinal.

Los animales de los grupos B y C mostraron una marcada dilatación del intestino en circuito, tanto yeyunal e ileal, como del intestino grueso. El asa excluida, de los animales portadores de by-pass, mostraba, en todos los casos, una importante reducción de su calibre. En el grupo A se observó únicamente, y, no en todos los casos, la dilatación del intestino preanastomótico.

Finalmente, y como hallazgo difícil de concretar o cuantificar, se observó que el hígado de los animales sometidos a by-pass yeyuno-ileal era de color más pálido y tenía una mayor fragilidad y friabilidad a la presión con las pinzas o a las tomas biópsicas.

D- CAMBIOS HEPATICOS

1.- GRUPO A CONTROL

a- Resultados morfológicos

La imagen histológica del hígado de las ratas sometidas a sección intestinal fue semejante en los diferentes periodos de control, no observandose diferencias significativas entre los distintos animales, cualquiera que fuera el momento en que se realizara la toma biopsica, motivo por cual huimos de hacer una descripción detallada de cada momento operatorio.

El hígado de las ratas sometidas a sección intestinal y reanastomosis inmediata no muestra modificaciones valorables con respecto a la situación preoperatoria. La estructura hepática lobulillar, semejante al hígado humano, se conserva a lo largo de toda la experiencia, identificandose perfectamente los espacios portales con sus tres elementos característicos, la vena centrolobulillar, generalmente redondeada, y los cordones de hepatocitos confluyendo hacia la zona centrolobulillar y dejando entre ellos espacios ocupados por los sinusoides hepáticos, que son de características normales, no mostrando cambios a lo largo de la experiencia (Fig 10)

A mayor aumento, se puede apreciar que los hepatocitos, de gran tamaño, tienen abundante citoplasma ~~conteniendo~~



a un núcleo, generalmente único, central y redondeado, en el cual la cromatina se distribuye de manera uniforme, visualizándose en general uno o, como máximo, dos nucleolos, que se sitúan preferencialmente en el centro del núcleo. Ocasionalmente se observa alguna célula con acúmulos de grasa en forma de pequeñas gotas. En todo caso, éstas células con grasa son de rara aparición, aislada, variable en cada animal, en cada toma biopsica y en cada campo microscópico, correspondiendo siempre a hepatocitos normalmente situados en el espacio mediolobulillar, que se corresponde con la zona 2-3 del acino de Rappaport. Se observa, también, los nucleolos de las células de Kupfer con su aspecto triangular característico, distribuidos de forma regular (Fig 11)

A gran aumento, y sobre cortes ultrafinos de 1 micra, se observa que los hepatocitos muestran una morfología poligonal característica, identificándose perfectamente sus polos vascular y biliar. En su citoplasma se aprecian dos tipos de componentes fundamentales: un componente amorfo, muy abundante, que corresponde a glucógeno, y un segundo componente oscuro, más definido y escaso, que se sitúa entre los acúmulos de glucógeno, y que corresponde a los orgánulos citoplasmáticos. Así mismo, se observan los nucleolos correspondientes a las células endoteliales sinusoidales y a las células de Kupfer. Los espacios de Disse son inaparentes (Fig 12)

En ningún caso hemos hallado imágenes de edema, colestasis ni necrosis hepatocelular, ni, como se observa en

en la figura 13 con tinción argéntica de Wilder, signos de fibrosis.

b- Resultados ultraestructurales

Los hepatocitos poseen abundante citoplasma y núcleos redondeados que contienen cromatina agrupada en gránulos y filamentos de densidad media, con presencia ocasional de gránulo de pericromatina. Los nucleolos, muy aparentes y en ocasiones dobles (Fig 14), pueden aparecer marginados. Existe escasa cantidad de pericromatina perinuclear, adosada a la superficie interna de la cubierta nuclear (Figs 14 y 15). Una pequeña proporción de hepatocitos muestran dos núcleos (Fig 16). Los citoplasmas de los hepatocitos contienen numerosas mitocondrias ovoideas, de matriz densa (Figs 14, 15 y 17) y crestas laminares que pueden contener algunos gránulos electrodensos matriciales. La dotación mitocondrial no aparece polarizada. El citoplasma contiene, además, abundantes peroxisomas (Figs 14 y 18) circuncritos por una unidad de membrana que contiene su característica matriz granular, en el seno de la cual se identifica el típico nucleóide reticular cristalóide de localización excéntrica. Así mismo, en el seno de la matriz, es muy aparente la presencia de abundante glucógeno (Figs 17 y 19), con su característica apariencia floculenta, constituido por gránulos aislados o agrupados en rosetas de unas 40 a 100 nm (partículas alfa). Estas partículas

alfa estan compuestas por partículas beta de 20-30 nm de diámetro. Los acúmulos glucogénicos no estan circunscritos por membrana alguna y, ocasionalmente, en su seno pueden encontrarse pequeños acúmulos lipídicos (Figs 16 y 19) en forma de pequeñas gotas que no sobrepasan en dimensiones el doble del diámetro de una mitocondria, razón por la cual son inaparentes a microscopía óptica. El citoplasma del hepatocito normal contiene, además, un retículo endoplásmico liso reticular y un retículo endoplásmico rugoso prominente (Fig 17) con cisternas de escaso contenido, que con frecuencia aparecen intimamente adosadas a mitocondrias. El resto de los orgánulos no presenta características destacables. Las zonas de relación entre los hepatocitos adyacentes presentan algunas peculiaridades que estan en relación con su función. En ocasiones, se identifican deiscencias repletas de microvillis que corresponden a los canaliculos biliares (Figs 15 y 17) con escaso contenido, selladas lateralmente por complejos de unión interepiteliales, con presencia de desmosomas ordinarios.

El polo vascular de los hepatocitos presenta, también, numerosos microvillis, que ocupan parcialmente el espacio de Disse o perisinusoidal (Fig. 19). Este aparece delimitado por la fina cubierta que proporcionan las células endoteliales fenestradas. No existe membrana o lámina basal por debajo del endotelio sinusoidal. En otras zonas de relación pueden observarse fibrillas de colágena aisladas o pequeños fascículos de las mismas entre los hepatocitos adyacentes (Fig 20). Las células de Kupfer sinusoidales no ofrecen características relevantes. Pueden

apreciarse también lipocitos de Ito, o células intersticiales, en los espacios perisinusoidales, más numerosos en la zona media y periférica del lobulillo hepático que en la zona central.

2- GRUPO B (RESECCION INTESTINAL MASIVA, RIM)

a- Cambios morfológicos

El hígado de los animales sometidos a una RIM mostro cambios evidentes, aunque variables, entre los distintos animales y en los diferentes periodos del control.

A los 7 días, y a pequeño aumento, puede observarse que la arquitectura hepática normal esta conservada, distinguiendose, sin modificaciones, los espacios centrolobulillares y periportales, así como los cordones de hepatocitos, que son de aspecto normal (Fig 21). Las preparaciones teñidas por el método de Gil red, muestran la ausencia, casi total, de grasa o, a lo sumo, la presencia ocasional en una o varias células (Fig 22). No se observan imágenes de edema. Con cierta rareza se observan focos inflamatorios constituidos por células redondas. En los cortes ultrafinos, y a mayor aumento, se confirma la ausencia de grasa intracélular y una disminución de la relación núcleo-

citoplasmática a nivel hepatocítico, con aparente pérdida de glucógeno (Fig 23). No se observan modificaciones de la trama reticular (Fig 24).

A los 14 días, y a pequeño aumento, se ve que la arquitectura hepática se halla conservada, no observándose imágenes sugestivas de edema. Se descubren focos de necrosis hepatocelular, con infiltración linfocitaria, en la zona interlobulillar, correspondiente a la zona 1-2 del acino de Rappaport (Fig 25). Las tinciones realizadas para la detección de grasa muestran ocasionalmente focos lipídicos, siempre en el interior del hepatocito, afectando a una o varias células, normalmente alejadas de los espacios portales (Fig 26).

A los 21 días de practicada la RIM las tinciones con hematosilina eosina permiten observar que no existen alteraciones arquitecturales evidentes. Tampoco se aprecia aumento de la trama conjuntiva ni presencia excesiva de infiltrado graso. Con cierta frecuencia se observan infiltrados inflamatorios de tipo crónico, siempre de localización periportal. No hay signos de colestasis (Fig 27). A mayor aumento, parece observarse una celularidad normal, siendo rara la presencia de células multinucleadas. El contenido glucogénico celular es moderado (Fig 28).

A los 23 días, las imágenes microscópicas del hígado de ratas sometidas a RIM muestran nulas modificaciones

del lobulillo hepático. Se mantiene la presencia variable de escasos acúmulos grasos intracélulares. Resultan relativamente frecuentes la presencia de focos de infiltración inflamatoria periportal. No hay evidencia de edema ni de aumento de la fibrosis periportal (Figs 29, 30 y 31).

A las 8 semanas de la RIM, se conserva la arquitectura hepática dentro de los límites de la normalidad, si bien, con tinciones de tipo Oil-red, es posible descubrir acúmulos de material graso, que se distribuyen de una manera irregular, y cuya magnitud varía de unas preparaciones a otras y entre los distintos animales. En cualquier caso, estos acúmulos lipídicos se localizan próximos a los espacios centrolobulillares (Figs 32 y 33). Resulta también relativamente frecuente la presencia de focos inflamatorios de localización portal (Fig 34). No se observa edema ni aumento de la trama conjuntiva (Fig 35). A mayor aumento, se observa que la grasa es siempre de localización intracélular, pero no toda ella se localiza a nivel del hepatocito. En cualquier caso, los acúmulos grasos son siempre de localización intracitoplasmática, periféricos y bajo la forma de múltiples gotas finas, con escasa tendencia a la formación de gotas de gran tamaño (Fig 36)

Como resumen, parece que la RIM condiciona grandes cambios a nivel del hígado de las ratas. Se conserva la normal arquitectura del lobulillo hepático, pero es evidente, desde muy temprano, la aparición de frecuentes y múltiples focos

inflamatorios periportales, así como de lesiones de necrosis hepatocelular. En cuanto al contenido graso no es evidente en ninguno de los animales en los primeros momentos de la enterectomía, siendo, por el contrario, visible en los periodos más alejados de aquella, aunque con variaciones entre los distintos animales.

b- Resultados ultraestructurales

A los 7 días, los hepatocitos muestran una gran riqueza organular, con predominio mitocondrial (Figs 37 y 38) y una notable disminución del glucogéno intracitoplasmático. Así mismo, es poco aparente el retículo endoplásmico en sus dos variedades, poseyendo el retículo endoplásmico rugoso (RER), escasos acúmulos de cisternas de luz muy estrecha (Fig 38). El contenido en lisosomas típicos es escasísimo, al igual que el de microperoxisomas. Las abundantes mitocondrias, generalmente ovoideas y de dimensiones semejantes a las de la célula del grupo control, poseen una matriz densa y abundantes crestas. Puede, de forma ocasional, observarse pequeñas inclusiones de tipo lipídico (Fig 39) de dimensiones similares a las de una mitocondria, al igual que sucede con la célula normal. La cromatina de los hepatocitos muestra tendencia hacia la agregación. Las paredes sinusoidales y los espacios perisinusoidales no ofrecen hallazgos de interés.

A los 14 días, los hepatocitos muestran discreta cantidad de glucógeno intracitoplasmático y abundantes mitocondrias densas. El contenido lipídico es escasísimo, observándose, de forma ocasional, algún hepatocito que contiene menos de 5 gotículas de dimensiones similares a las de una mitocondria (Fig 39) e inaparentes a microscopía óptica. El contenido en peroxisomas es inaparente. Las zonas de relación inter hepatocíticas son de características habituales, identificándose canalículos biliares de lumen angosto y repletos de microvillis (Fig 40). Los sinusoides son de luz muy amplia y contienen células de Kupfer (Figs 39 y 41) ricas en lisosomas primarios. Se identifican células de Ito (Fig 41) con escaso contenido lipídico. El espacio perisinusoidal (Figs 39 y 42) está ocupado por microvillis hipertroficados y contenido granular de densidad media, no evidenciándose membrana basal subendotelial ni acúmulo significativo de colágena fibrilar, de la cual se evidencian algunos haces a éste nivel (Fig 43). Los espacios porta (Fig 44) no ofrecen particularidades, si bien, con frecuencia, se observa en los sinusoides próximos la presencia de escasos linfocitos.

A los 28 días de la RIM, y a nivel ultraestructural, los hepatocitos muestran moderado depósito glucogénico y rica dotación organular, con presencia frecuente de acúmulos de cisternas de RER (Fig 45). El retículo endoplásmico liso (REL) es poco aparente. Las mitocondrias presentan matriz densa y fina y escasas crestas paralelas. Los canalículos biliares (Fig 46) presentan, con frecuencia, material membranoso de tipo cuerpo mieli-

noide en su luz. En algunas células, se observa la presencia de lisosomas en relación con el canalículo biliar (Fig 47) que pueden contener material lipóide. No se observan inclusiones lipídicas libres, en cuantía significativa, en el seno del citoplasma. El polo vascular de los hepatocitos (Fig 48) no ofrece alteraciones, observándose un espacio de Disse sin signos de edema ni deposición de colágena en cantidades anormales. Tampoco se aprecia la presencia de membrana limitante subendotelial. En los recessos perisinusoidales pueden observarse fibrocitos adventiciales (Fig 49) que no almacenan lípidos. Las células de Kupfer (Fig 50) son ricas en lisosomas compuestos, lo cual es indicativo de actividad macrofágica.

A los 60 días, con microscopía electrónica, puede verificarse la presencia de pequeñas gotas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos (Fig 51) de las zonas centrolobulillares, que, al igual que sucedía en muestras de otros grupos, están generalmente en relación con el depósito glucogénico. Las células intersticiales (Fig 51), en general, no muestran depósito lipídico, presentando un RER muy discreto, con escasos signos de actividad. Llama la atención la facilidad con la que se identifican microperoxisomas en el citoplasma de los hepatocitos localizados en las proximidades de los canalículos biliares. Las mitocondrias (Figs 51, 52 y 53) son de dimensiones similares a las de los hepatocitos normales. Los sinusoides (Fig 52) no presentan alteraciones significativas, y su espacio de Disse es de amplitud semejante al observado en el grupo control.

3- GRUPO C (BY-PASS YEBUNO IDEAL, E-P YI)

a- Resultados morfológicos

Las ratas sometidas a un B-P YI, con exclusión del 90% del intestino delgado, mostraron cambios importantes al microscopio óptico, que fueron significativamente distintos según el momento de la reintervención quirúrgica.

A los 7 días, y a pequeño aumento, se puede observar como el hígado de la rata sometida a un B-P YI conserva el patrón arquitectural normal, identificándose perfectamente los espacios portales y las venas centrolobulillares, así como los cordones hepatocíticos y los sinusoides situados entre ellos. En las preparaciones teñidas con Oil red, para la determinación de grasa, se pudo comprobar la presencia de abundante material lipídico distribuido preferencialmente en las zonas centrolobulillares, correspondientes a las zonas 2-3 del acino de Rappaport, y respetando habitualmente las zonas periportales (Figs 54 y 55). Ocasionalmente, observamos acúmulos grasos, en general escasos, a nivel de la zona periportal. La comparación con el resto de las piezas muestra que, cuando la infiltración grasa es importante, se sitúa en la región centro y mediolobulillar, mientras que la localización periportal es generalmente de escasa magnitud. En cualquier caso, la presencia de grasa fue un hallazgo constante

en todas las preparaciones y en todos los cortes correspondientes a éstos animales, si bien, cuantitativamente, existían ligeras diferencias entre los distintos animales.

A mayor aumento, se comprobó que éstos acúmulos grasos eran todos ellos de situación intracitoplasmática y siempre en el interior de los hepatocitos; así mismo, se observó que esta grasa tenía tendencia a formar gotas intracelulares de gran tamaño, que predominaban sobre las gotas de pequeño calibre (Fig 56).

En los cortes ultrafinos se confirman éstos hallazgos, observándose también, que el hepatocito mantiene su tamaño con respecto a los animales control. El núcleo conserva su situación centrocelular, existiendo en su interior una mayor prominencia de los nucleolos y presencia de fenómenos de marginación nucleolar. A nivel citoplasmático, se confirma la presencia de gran cantidad de gotas lipídicas, con tendencia a la formación de gotas de gran tamaño, así como se descubre un descenso en la proporción de glucógeno intracitoplasmático, dando la impresión de que el descenso de éste guarda una relación directa con el contenido graso (Fig 57).

En ningún momento, ni en ningún animal, hemos podido comprobar la presencia significativa de focos inflamatorios, aumento de la celularidad periportal, necrosis hepatocelular o edema. La trama reticulínica parece estar conservada normalmente

(Fig 58).

A los 14 días, y a pequeño aumento, se aprecia como se conserva la estructura hepática, siendo perfectamente identificables todos sus elementos característicos. Se observan, con carácter ocasional, acúmulos inflamatorios de células redondas, preferentemente linfocitos, distribuidos de forma irregular y variable en los grupos microscópicos, pero manteniendo siempre una situación periportal. No se observa edema ni signos de necrosis hepatocelular. Las tinciones para las grasas, descubren una desaparición prácticamente total de ésta en la mayoría de los animales, observándose únicamente, y con carácter ocasional, mínimos acúmulos grasos, siempre intracelulares, que afectan a una o varias células hepáticas, generalmente localizadas en el espacio interlobulillar y, ocasionalmente, centrolobulillar, conservándose siempre libres las zonas periportales (Fig 59). A mayor aumento se observa una gran abundancia de hepatocitos binucleares distribuidos al azar, así como un aumento relativo de la celularidad sinusoidal a expensas de linfocitos dispersos, en escasa cantidad, y aumento aparente en las células de Kupfer (Fig 60).

Revisados los cortes ultrafinos, se confirma una gran abundancia de hepatocitos binucleados, la ausencia de grasa y la presencia de grandes variaciones tintoriales de la célula hepática, alternando hepatocitos de citoplasma claro con otros de citoplasma más denso y, en cualquiera de los casos, con significativo descenso del glucógeno (Fig 61).

A los 21 días de practicado el B-P VI, el hígado de las ratas muestra su arquitectura característica, no observándose la presencia de acúmulos grasos significativos, salvo en muy escasa cantidad en células o grupos celulares aislados. Tampoco se aprecia la existencia de focos de necrosis o edema, ni zonas de infiltración inflamatoria. A mayor aumento, en cortes ultrafinos, se aprecia el descenso en la proporción de hepatocitos binucleados y un relativo aumento en la dotación glucogénica celular. A veces se observan imágenes compatibles con la existencia de mínimo edema (Figs 62 y 63).

A los 28 días, y a pequeño aumento, se ve que se mantiene la estructura hepática normal, resultando especialmente evidente la frecuente presencia de infiltrados inflamatorios de células redondas, correspondientes a linfocitos, que en ningún caso constituyen centros claros germinales, y siempre están en estrecha relación con los espacios portales. Existen focos ocasionales de esteatosis, muy variables de unas muestras a otras y de unos animales a otros, siempre en las proximidades de la vena centrolobulillar, y, siempre, con tendencia a la formación de gotas de gran tamaño (Figs 64 y 65). A mayor aumento, parece observarse que, además de la presencia de infiltrado graso del hepatocito, existen acúmulos lipídicos en las células de Ito (Fig 66). Así mismo, parece existir un discreto aumento del conjuntivo (Fig 67).

A los 42 días se conserva la estructura hepá-

tica, no existiendo fenómenos de necrosis hepática, edema ni acumulos grasos. De la misma manera, se aprecia escaso infiltrado inflamatorio (Fig 68).

Al final de la experiencia, 60 días, el hígado de la rata sometida a B-P VI presenta una estructura hepática conservada, en el seno de la cual es frecuente observar focos de infiltración linfocítica, así como zonas de necrosis hepatocelular con un infiltrado inflamatorio de tipo mixto. Se aprecian focos ocasionales de esteatosis hepática, siempre intracelular, en estrecha relación con la vena centrolobulillar (Figs 69, 70 y 71). Así mismo hay un aumento discreto del tejido conjuntivo (Fig 72).

En resumen, nos parece que tras la realización del B-P VI el hígado de la rata mantiene normalmente su estructura arquitectónica a lo largo de toda la prueba. Existe una importante infiltración grasa intracelular, que aparece en el primer control practicado, a la semana de la intervención quirúrgica, desapareciendo bruscamente a partir de dicho momento. Esta esteatosis grasa suele mantener una distribución homogénea, aunque por zonas, siendo máxima en los espacios centrolobulillares e interlobulillares y mínimas, prácticamente inexistente, en el espacio periportal. A partir de éste momento, persisten únicamente pequeños acúmulos lipídicos, uni o multicelulares, que no se diferencian significativamente, nos parece, de lo observado preoperatoriamente o en el animal del grupo control. En cualquier caso, el acúmulo graso se encuentra alejado de los espacios portales.

También constituye un hallazgo, relativamente frecuente, la presencia de focos inflamatorios a todo lo largo de la experiencia, generalmente periportales, y significativamente más frecuentes e importantes en las fases más avanzadas de la experiencia, en las que, por otro lado, se observan también focos de necrosis hepática y de aumento del contenido conjuntivo lobulillar.

b- Cambios ultraestructurales

A nivel ultraestructural se confirman todos los hallazgos observados con el microscopio óptico y se descubren otros detalles de importancia que no fueron observados morfológicamente.

A los 7 días de practicado el B-P YI, se aprecia que el hepatocito posee un abundante citoplasma en el que son muy frecuentes la presencia de inclusiones lipídicas (Figs 73, 74, 75 y 76). Estas inclusiones no estan limitadas por estructura membranosa alguna y son de dimensiones variables, poseyendo, las menores, el tamaño aproximado de una mitocondria (800-1000 nm) de éste grupo, y, las mayores, el tamaño aproximado de un núcleo (8-10 micras). El contorno de las inclusiones es circular u ovoideo y el contenido homogéneo y de una densidad electromicroscópica media. Con cierta frecuencia, éstas inclusiones se relacionan íntimamente con mitocondrias (Fig 74), circunstancia que puede ser

ocasional, ya que éstos hepatocitos son muy ricos en éstas organelas. Un hecho, que también llama la atención, es que las inclusiones lipídicas se hallan, con gran frecuencia, en el seno de acúmulos glucogénicos (Figs 75 y 76), sobre todo, cuando son de dimensiones reducidas. Se da, además, la circunstancia de que cuando las células poseen abundante material lipídico, a penas contienen glucogéno (Fig 76), pero no es infrecuente encontrar células desprovistas de inclusiones lipídicas con escaso contenido glucogénico (Fig 73).

El RER no es muy prominente (Figs 73 y 77), presentando cisternas aplanadas y paralelas de escasísimo contenido. El REL es abundante y de forma vesicular o tubular (Figs 78 y 79), mostrando una distribución homogénea y un contenido gránulo-filamentoso de densidad media, observandose, en algunas zonas, la continuidad del REL con el RER. Se identifican escasos peroxisomas. El REL se encuentra relacionado con el glucogéno (Figs 78 y 80).

Los núcleos presentan discreta cantidad de cromatina adosada a la cara interna de la cubierta nuclear y es muy frecuente la identificación de más de un nucleolo, generalmente dos, uno de los cuales suele aparecer adosado a la cubierta nuclear (Figs 75, 77 y 79). Las relaciones intercelulares no ofrecen particularidades significativas, con canalículos biliares de escasa luz (Fig 80) repletos de microvillis de configuración muy irregular. En las proximidades del polo biliar hepatocítico pue-

den observarse, con frecuencia, gránulos electrodensos circunscritos por una unidad de membrana de carácter lisosomal.

Los sinusoides no ofrecen alteraciones significativas, y las células de Kupfer contienen escasos gránulos densos (Fig 81). Se identifica colágena intersticial en cuantía habitual (Fig 77) y fibrocitos adventiciales que no muestran depósito lipídico.

A los 15 días, el citoplasma de los hepatocitos binucleados (Fig 82), de presencia frecuente en éste grupo, contienen abundante depósito glucogénico y alguna inclusión lipídica. En otras zonas, los hepatocitos, que pueden corresponder a los más oscuros de la microscopía óptica, son muy ricos en mitocondrias (Fig 83) y poseen abundante RER y una modesta dotación de glucogéno.

A los 28 días de practicado el B-P YI, la mayor parte de los hepatocitos muestran una discreta disminución de su contenido en glucogéno y presentan mitocondrias densas, que alcanzan grandes dimensiones (Fig 84), a la vez que contienen inclusiones de gran densidad electromicroscópica. Puede observarse, con gran frecuencia, la presencia de inclusiones lipídicas en las células de Ito (Fig 85 Bis). El retículo endoplásmico, en sus dos componentes, es discreto. Los sinusoides muestran con frecuencia pequeños haces de fibras de colágena en el espacio perisinusoidal (Fig 86).

A los 60 días, los hepatocitos presentan moderado depósito glucogénico (Fig 87) y algunas inclusiones lipídicas ocasionales de pequeñas dimensiones. Llama la atención, en éste grupo, la presencia de grandes mitocondrias en los hepatocitos (Figs 87 y 88), así como fenómenos de tumefacción y homogeneización en las mismas. Estos fenómenos no parecen ser de carácter artefactual, ya que se repiten en las muestras estudiadas, y lo que es más, se acompañan de la presencia de hepatocitos con signos de lesión celular irreversible (Fig 88), tales como desestructuración mitocondrial, retracción nuclear, vacuolización del retículo endoplásmico y rotura de membrana celular.

Los canalículos biliares pueden contener cuerpos mielinoideos (Fig 89) de grandes dimensiones. Destaca, en éste grupo, el elevado grado de actividad de las células de Kupfer, que se deduce tanto porque aparecen aumentadas en número, como porque muestran abundantes inclusiones lisosómicas y frecuente presencia de telolisosomas (Figs 87 y 90). La hiperplasia kupferiana referida no ha sido estimada con metodología instrumental, sino que se ha deducido por la frecuencia con la cual se han observado éstos elementos en muestras de los diferentes grupos, cuando se estudian con aumentos similares. En los sinusoides, al igual que en los otros grupos, no se reconoce membrana basal sub-endotelial (Figs 87 y 88), reconociéndose, por otra parte, la existencia, en dicho espacio, de numerosos haces de fibras colágenas (Figs 88 y 90). Los microvillis hepatocíticos del espacio de Disse muestran, en general, buen desarrollo y, dicho espacio,

es de dimensiones normales.

Tanto los animales sometidos a la resección como a la exclusión del 90% del intestino delgado, han mostrado un inequívoco descenso ponderal que confirma que ambas técnicas han creado un síndrome de intestino corto o, lo que es lo mismo, un inequívoco síndrome de malabsorción. El hecho de que en el grupo control no solo no se perdiera peso, sino que se observara una ganancia ponderal progresiva, confirma que la simple sección y anastomosis intestinales son las responsables de la pérdida de peso y, además, que los cuidados y la alimentación postoperatoria de éstos animales han sido, en principio, suficientes para mantener el estado nutritivo.

Han existido diferencias en la curva ponderal entre los especímenes sometidos a una resección y a una deriva-

ción que no son, sin embargo, estadísticamente significativas, salvo a los 7 días de la intervención quirúrgica.

El mayor descenso ponderal observado ocasionalmente en ratas sometidas a B-P YI es semejante al que se describe en otros trabajos experimentales (108,127,232,233), cuyos autores justifican por la acción nociva del asa excluída y, especialmente, por la proliferación bacteriana a éste nivel. Así, Viddal (233) ha confirmado que la extirpación del asa excluída se sigue, en todos los animales derivados, de una ganancia de peso. Resulta, no obstante, paradójica ésta evolución ponderal, si se tiene en cuenta que el reflujo del quimo intestinal al asa excluída condicionaría mayor absorción alimentaria y, en consecuencia, una mejoría ponderal en relación a la resección intestinal masiva. Circunstancia que se apoya en el hecho de que los by-passes término-terminales, en los que el reflujo no es posible, muestran mayores descensos ponderales (4,127,128,129,130,232,233). Estos datos se confirman con los descritos por Martínez y su grupo (4, 127,129,130), que señalan que las ratas sometidas a derivaciones simples muestran mejores situaciones ponderales y metabólicas que aquellas a las que se les practican mecanismos antireflujos asociados (4,129,130).

En general, nuestras curvas ponderales siguen un modelo semejante, aunque no idéntico, al descrito en otras experiencias realizadas sobre ratas (41,108,130,192,232,233). La explicación de las diferencias puede obedecer a múltiples factores:

primero, al hecho de que los modelos experimentales y, en especial, el tamaño de la zona reseca y/o excluida ha sido distinto. Merece considerarse, al respecto, que en algunos trabajos (4,15,129) se han practicado resecciones o derivaciones sin tener en cuenta la medida total del intestino delgado, variable en cada animal, sino valorando unicamente unas determinadas longitudes del intestino dejado en circuito; en otras ocasiones la medición se ha realizado sobre el borde antimesentérico, y no sobre el mesentérico como en nuestra serie; y finalmente en algunas series (4,127,128, 129,130,232,233), las dimensiones del ileon residual han sido inferiores a las mantenidas en nuestra experiencia. El tipo de derivación es, sin duda, otro factor importante en la evolución ponderal pues, como se ha dicho, se obtienen mayores pérdidas ponderales en los animales sometidos a una anastomosis yeyuno-ileal término-terminal que en los sometidos a una anastomosis término-lateral (4,127,128,129,130,232,233). Por otro lado, en otros trabajos se ha considerado el descenso ponderal en cifras absolutas y globales (232,233), es decir en gramos sin considerar las diferencias ponderales preoperatorias, mientras que en nuestra serie, la valoración del peso se ha tenido en cuenta en tantos por ciento considerando para cada grupo de animales sacrificados su peso inicial como el cien por cien. Además, es evidente que la distinta edad de los animales intervenidos o, lo que es lo mismo, su distinto peso preoperatorio, explicaría modificaciones valorables de esas curvas ponderales. No es lo mismo la comparación de éstas técnicas aplicadas sobre animales como los nuestros, adultos de peso comprendido entre 450 y 550 gr, que las realizadas en otras

series (4,127,128,129,130,232,233), cuyo peso gira alrededor de 250 gr y, en consecuencia, son ratas todavía jóvenes y en fase de desarrollo. En fin, creemos que el distinto manejo general y alimenticio de los animales intervenidos puede influir también en la evolución ponderal. Es lógico que aquellas experiencias, como las de Viddal (232,233), en las que se han empleado alimentaciones específicas para determinar la capacidad absorptiva intestinal, consigan mejores y más rápidas recuperaciones ponderales.

Lo que si parece globalmente aceptado es: que la brusquedad del descenso ponderal es máxima durante la primera semana en sendos grupos operatorios, que las diferencias entre una y otra técnica, en general, no son estadísticamente significativas, y, en tercer lugar, que en los dos grupos se observa una progresiva mejoría, que suele ser más marcada en los animales sometidos a una resección intestinal masiva. La recuperación, en ambos casos, es debida a la aparición de cambios adaptativos a nivel del intestino funcionante y de los tramos adyacentes del intestino excluido (4,127,129,161).

Si bien se han descrito modificaciones estructurales del hígado de sujetos sometidos a una RIM, parece evidente, sin embargo, que no son las lesiones hepáticas el problema clínico más importante de éste tipo de cirugía. La escasez de trabajos clínicos y experimentales al respecto parecen confirmarlo, aún cuando, en alguna ocasión se han descrito problemas serios de insuficiencia hepática. En nuestra serie experimental observamos que las ratas sometidas a una resección del 90% presentan frecuentes lesiones de necrosis e infiltración inflamatoria, preferentemente de localización centrolobulillar, que son más frecuentes a partir de la segunda semana y que se mantienen a lo largo de toda la experiencia. Por el contrario, la presencia de esteatosis hepática es prácticamente nula durante las primeras semanas y, sin embargo, más evidente en algunos animales a los 60 días de practicada la RIM.

Otros autores han observado también que la incidencia de lesiones hepáticas en animales sometidos a una resección masiva es menos significativa que en aquellos otros sometidos a una derivación intestinal. Así, Viddal (232,233), Hyland (108) y Martin (126) no describen ningún tipo de lesiones. Baldonado (15) no señala tampoco lesiones esteatosicas, pero sí infiltración portal. La explicación de éstas diferencias con nuestros resultados podría ser debida al diferente modelo experimental y al distinto momento de llevar a cabo los controles histológicos, en general, más tardíamente que nosotros (108,126,232,233). La aparición de esteatosis en algunos animales de nuestra serie, a

distancia de la RIM, no ha sido comprobada en otras series experimentales (108,126,232,233) en la que el control fue más prolongado.

Desde el punto de vista ultraestructural, nuestros datos sugieren la existencia de una serie de cambios cuyos caracteres son distintos según el momento del control. Durante las primeras semanas parece existir un descenso del contenido glucogénico intracitoplasmático, así como una menor evidencia del retículo endoplasmico, tanto liso como rugoso, de los lisosomas y de los peroxisomas. Las inclusiones lipídicas intracelulares durante éstos momentos son escasas y siempre microgutulares. Por el contrario, durante el último mes parece observarse una recuperación de la dotación glucogénica, así como de alguno de los orgánulos celulares: RER y lisosomas. Todo ello parece sugerir que el hepatocito de una rata sometida a una enterectomia masiva muestra inicialmente signos de una menor actividad que se recuperan tardíamente. Baldonado (15) ha señalado una mayor densidad de la matriz mitocondrial y una disminución del número de sus crestas, datos, que aunque hemos observado también en nuestros animales, no parecen tener una gran significación, pues son hallazgos que se describen en la célula hepática normal (40) y en nuestro grupo control.

Las alteraciones hepáticas constituyen la más grave y frecuente alteración secundaria al B-I YI. Su incidencia resulta muy variable según los autores, oscilando entre el 43 y 95% de los enfermos intervenidos (96,105,120,185,186). Con cierta frecuencia, en general inferior al 10% (2,41,46,80,95,96,105,120,131,146,152,185,212,230), condiciona situaciones de insuficiencia hepática que pueden ser responsables de éxitus tardíos que según múltiples autores (41,46,96,151,157,199,206), representarían menos del 4%. Los estudios experimentales realizados hasta el momento no señalan, en ningún caso, la frecuencia de éxitus post-operatorios dependientes de alteraciones de la función hepática, por lo que resulta imposible valorar los efectos clínicos que los B-P YI condicionan en el animal de experimentación. Algunos autores (4,103,126,127,130,232,233), sin embargo, han referido modificaciones en el hígado de la rata tras éstas técnicas. No parece, al igual que ocurre en los estudios clínicos (105), que exista una relación directa e inequívoca entre el grado de la alteración hepática y de las pruebas bioquímicas.

Los estudios experimentales realizados sobre diferentes animales, y especialmente en ratas, han permitido identificar las lesiones hepáticas que el by-pass condiciona y que, aunque son semejantes a las observadas en el humano, sin embargo, difieren considerablemente de ellas, tanto en sus aspectos cualitativos como cuantitativos. Estas diferencias son lógicas, si se tiene en cuenta que se parte de situaciones anatomoclínicas distintas: la rata normalmente sana y el paciente obeso, siempre con

frecuentes y abundantes alteraciones del funcionalismo (11,57,131, 167,193,228) y de la morfología hepática (20,37,39,57,80,94,96, 105,121,131,132,139,142,148,153,155,181,185,186,216,228).

El hígado de la rata sometida a B-P YI con exclusión del 90% del intestino delgado muestra cambios importantes e inmediatos, que incluso pueden ser sospechados a la simple inspección macroscópica de las piezas. Así muy precozmente se aprecia, a simple vista, una palidez y fragilidad marcada de la porción hepática biopsiada sobre la que existe un fino punteado que, en opinión de Pérez (31), se corresponde con zonas de degeneración grasa. Microscópicamente, en los animales sometidos a un B-P YI, se pueden observar lesiones de edema, degeneración hidropica, dilatación de los vasos portales y centrolobulillares, fibrosis intersticial, degeneración grasa y regeneración hepática (41). En nuestra serie no hemos podido observar de forma definitiva, ni la presencia de edema, degeneración hidrópica, ni tampoco de regeneración hepática; datos que tampoco han encontrado otros autores (59,130,228,229). Si hemos observado focos de infiltración, siempre de localización periportal, así como focos de necrosis hepática focal que, en general, aparecen fundamentalmente en los momentos más tardíos de la experiencia, cuando la esteatosis ya ha desaparecido. Momento en el que así mismo hemos visto un ligero aumento del tejido conjuntivo del lobulillo hepático.

Todas éstas lesiones observadas parecen tener mucha menor repercusión en animales de experimentación que en clí-

nica humana, puesto que tanto su frecuencia, como su distribución e importancia clínica, son muy distintas. Así, la infiltración celular, la fibrosis pericelular y las lesiones de hepatitis lobular se describen en los humanos con una frecuencia que, en general, oscila entre el 13 y el 15% (80,96,131,137,153,170,186). Se ha llegado a sugerir (131,153) en clínica, que la frecuencia de fibrosis alrededor de la vena central con proliferación colágena pericelular sería, incluso, el mejor marcador para predecir la aparición de cirrosis post by-pass. Esta diferencia entre los hallazgos clínicos y los experimentales de nuestra serie y en otras (41,59,130,228,229) podrían ser justificadas por el distinto momento de realización de los controles, tardíos en el humano y precoces en el animal de experimentación. Sin embargo, algunas experiencias de larga duración, como las de Viddal (232,233), Grosfeld (196), Baldonado (15) y Martin (126) no han descrito lesiones de tipo fibrótico.

La lesión fundamental que se observa tras el B-P YI es la aparición de fenómenos marcados de degeneración grasa que, aunque presentes en la mayoría de los animales intervenidos, varía significativamente de unos a otros e, incluso, de unas zonas hepáticas a otras y de unas células a otras, pero conservando siempre el patrón arquitectural normal. Esta variada distribución de la esteatosis hepática podría justificarse perfectamente por la circunstancia, admitida como básica, de la distinta actividad funcional de cada zona del lobulillo hepático y de su periódico ciclo funcional (40). Este hecho fisiológico explica,

en parte, la diversidad de hallazgos comunicados por diferentes autores.

Parece evidente, como hemos comprobado en nuestra experiencia, que las máximas lesiones de esteatosis se encuentran en los momentos iniciales de la derivación y preferentemente durante la primera semana. De la misma manera observamos que éste tipo de lesiones grasas desaparecen con gran rapidez, no observándose acúmulos lipídicos significativos a partir del décimo cuarto día de haber practicado la derivación. Estos hechos han sido confirmados en otros trabajos experimentales (15,41,126,130,229) y explican que no se hayan descrito lesiones grasas en ratas en las series de Viddal (232,233), Grosfeld (196), Baldonedo (15) y Martín (126), en las que los animales fueron evaluados a larga distancia de la intervención primitiva. Únicamente Hyland (108), que ha realizado controles en los primeros momentos de la intervención dice no haber encontrado tampoco lesiones grasas, no obstante en su texto habla de un 17% de animales sometidos a bypass que la mostraban, ni señala cuando fueron sacrificados. Pérez (169) ha confirmado estadísticamente éstos hechos, demostrando una disminución progresiva de la concentración global de grasa, que es mínima a partir de la cuarta semana. Fecha en la que ni nosotros ni otros autores (15,41,126,130,229) encontramos infiltrados esteatosicos significativos o superiores a los observados en el grupo control.

El empleo de métodos tintoriales con Oil-red nos permitió descubrir una distribución de la grasa fundamentalmente en las zonas correspondientes a las zonas 2-3 del acino descrito por Rappaport. En éstas piezas, las regiones periportales estaban en todo momento libres de infiltrados lipídicos. Por el contrario, en aquellos especímenes en los que la grasa era poco abundante, se situaba en los espacios periportales. En todo momento, éstos acúmulos grasos se encuentran dentro del hepatocito y, además, son intracitoplasmáticos y muestran una inequívoca tendencia a formar gotas de gran tamaño, que predominan sobre las de menor calibre. Estos datos histológicos han sido descritos, aunque de manera muy distinta, en otras series experimentales (41,130,169,229). Así Carrasco (41), Martínez (130) y Vanderhoof (229) afirman que los fenómenos de degeneración grasa son preferentemente perilobulillares y/o periportales.

Los datos ultraestructurales observados en nuestra serie no son absolutamente concluyentes debido a la gran variabilidad de los hallazgos, aunque podrían diferenciarse dos situaciones morfológicas distintas. Por un lado, durante la primera semana de realizado el B-P Yi, predomina fundamentalmente la presencia de abundantes y grandes inclusiones lipídicas en el interior del hepatocito. Junto a ello, resulta también un hallazgo típico la presencia de una reducción evidente del contenido glucogénico celular que nos parece, en algunos casos, estar en relación con éste. Así mismo, se observa en éste momento un gran desarrollo del RE, a expensas del liso, que también se relaciona

con el contenido glucogénico. Por el contrario, el segundo tipo de imagen ultraestructural aparece generalmente más tardíamente y en ella destaca la reducción evidente, con desaparición total en algunos casos, de las inclusiones lipídicas, así como un moderado depósito glucogénico y la presencia de mitocondrias de gran tamaño que muestran ocasionales fenómenos de tumefacción y homogeneización o inclusiones densas intramitocondriales. En ningún momento hemos observado modificaciones importantes del espacio de Disse, de los microvilllis celulares o de los sinusoides. En ocasiones, hemos descubierto lesiones hepatocíticas irreversibles y presencia de cuerpos mielinoideos en los canaliculos biliares. Estos últimos, en general, se acompañan de una gran actividad de las células de Kupfer. Son muy frecuentes las variaciones en el RE, tanto liso como rugoso, así como de los lisosomas que, en cualquier caso, se sitúan siempre en la proximidad del polo biliar. No hemos podido confirmar en nuestra experiencia la presencia de hipertrofia del RER o aumento del número de lisosomas hepatocíticos descritos por Martínez en 1980 (130). Tampoco hemos observado la presencia de membranas basales, descritas en clínica humana (131,137), a las que se atribuye la interferencia en el paso de oxígeno y nutrientes desde el espacio sinusoidal a los hepatocitos. La observación del aumento de tamaño de las mitocondrias ha sido descrita, también, por Friedman (77) en clínica humana.

No encontramos justificación que explique éstas diferencias, tanto morfológicas como ultraestructurales,

con respecto a nuestro trabajo pero es indudable que existen variaciones entre los modelos experimentales empleados.

El hecho de que en nuestra serie hayamos visto que predomina la localización centrolobulillar de la grasa, en las ratas en las que la esteatosis es máxima y, por el contrario, que la localización de la grasa es predominantemente periférica cuando la esteatosis es moderada, podría indicar varias situaciones: en principio, que la degeneración grasa es un proceso dinámico que progresa a través del lobulillo hepático afectando progresivamente unas zonas tras otras. Por otro lado, podría pensarse que ambos tipos de lesiones se dieran simultáneamente. Y, finalmente, que las lesiones afectan indistintamente a una u otra zona del lobulillo. No parece que ésta última explicación sea válida, porque de serlo, implicaría la desaparición del concepto de unidad funcional del lobulillo, hecho, por otra parte, admitido como básico (40). Por otro lado, se descarta ésta posibilidad ya que los datos descritos por Carrasco (41), Martínez (130) y Vanderhoof (229) confirman una homogeneidad de las lesiones.

Las dos primeras posibilidades nos parecen válidas, primero, porque en varios trabajos (32,41,71,77,130,169, 229) se señala que las lesiones hepáticas, secundarias o no a un By-pass intestinal, se extienden por el lobulillo tanto más cuanto mayor es la degeneración grasa; y, en segundo lugar, porque es

posible que existan lesiones de distinta localización que sean consecuencia de diferentes factores etiopatogénicos. Estas dos posibilidades justificarían, por lo tanto, las diferencias entre otros trabajos y el nuestro.

Nuestros datos nos hacen pensar en la posibilidad de la existencia de dos mecanismos de actuación simultánea por un lado, que las lesiones se inicien preferentemente en la región centrolobulillar y progresen afectando al resto del lobulillo hepático, existiendo mayor afectación de éste cuanto mayor sea el grado de degeneración grasa y, por otro lado, que exista otro foco de afectación lipídica que se inicie en la zona periportal. Nuestros resultados no nos permiten determinar si entre ambos focos existe, o no, una relación de dependencia, puesto que en ningún animal hemos encontrado una afectación difusa de todo el lobulillo. Podría explicarse ésta situación admitiendo la idea de que unas zonas del lobulillo se afectan cuando otras, previamente afectadas, se hallan ya en fase de normalización, sin embargo, ésta idea no está de acuerdo con algunos datos experimentales que muestran que en las lesiones hepáticas no dependientes del B-P YI la recuperación sigue siempre un camino inverso al de la aparición de las lesiones (71). Como consecuencia, creemos que la aparición de dos diferentes focos de esteatosis en nuestra serie se deben fundamentalmente a la actuación simultánea de distintos mecanismos etiopatogénicos. Como quiera que las lesiones predominantes, y habitualmente encontradas, han sido las de localización centro y mediolobulillar, consideramos que éstas serían

las lesiones típicas que, en nuestra serie, el by-pass condiciona, y que coinciden, por otro lado, con las lesiones habitualmente descritas en clínica humana (6,55,57,80,92,96,105,114,120,131,137,148,155,181,186,227,228).

Indudablemente, es el propio B-P YI el responsable de que aparezcan las graves lesiones hepáticas en el animal de experimentación, ya que, primero no se observan en el animal del grupo control, es decir, en el animal sano. No conocemos ningún estudio experimental que se haya realizado, al igual que ocurre en clínica humana, sobre ratas obesas y, en consecuencia, portadoras de lesiones hepáticas previas a la derivación, que se agravarían con ésta. En segundo lugar, creemos que la situación que crea el By-pass es la responsable de éstas lesiones, por el hecho de que las ratas sometidas a una RIM de la misma longitud no muestran, en nuestra serie, las mismas lesiones.

Ello significa, por tanto, que es la exclusión intestinal y los trastornos metabólicos y bacteriológicos que ésta condiciona, los responsables de las alteraciones hepáticas. Por tanto, pensamos que éstas alteraciones observadas tras la derivación intestinal están en estrecha relación con aquellas circunstancias que diferencian a la exclusión de la resección intestinal masiva.

Las diferencias existentes entre una resección intestinal masiva y un By-pass yeyuno-ileal de la misma longitud son, al menos, las siguientes: la presencia del asa excluída, el sobrecrecimiento bacteriano, el distinto síndrome de malabsorción y el diferente riego hepato-portal.

La participación del asa excluída en la determinación de las lesiones hepáticas parece ser evidente, puesto que los animales sometidos a una RIM no las presentan. Si su intervención es como foco de hiperdesarrollo bacteriano, como lugar de producción de sustancias hepatotóxicas o simplemente como elemento que agrava el trastorno metabólico-absortivo, es algo que no podemos determinar en nuestra experiencia. Lo que es evidente es que, según datos de Viddal (203), la simple extirpación del asa excluída se sigue de una recuperación ponderal. Sí, por otro lado, tenemos en cuenta que nuestros animales con un By-pass yeyuno-ileal látero-lateral, en los que el reflujo intestinal hacia el asa excluída puede ir seguido de una mayor absorción del quimo intestinal (128,129), presentan mayor pérdida ponderal que los sometidos a una enterectomía, se puede deducir también, que a nivel del asa excluída se producen fenómenos que agravan la situación nutricional y hepática. Entre éstos fenómenos debemos considerar la proliferación bacteriana y la formación de sustancias hepatotóxicas.

Los fenómenos de sobrecrecimiento bacteriano a nivel del intestino delgado son hechos admitidos, tanto para la

resección como para la derivación intestinal (2,54,57,58,60,92, 113,199,227,245). Esta modificación de la flora bacteriana es tanto cuantitativa como cualitativa, observandose normalmente un predominio de la flora de tipo fecal a dicho nivel. Aún cuando el hiperdesarrollo bacteriano puede asentar en el asa en circuito, lo frecuente es que sea más significativo a nivel del asa excluída (2,6,55,57,58,60,92,113,199,227,245), especialmente cuando ésta es drenada al intestino grueso (74). Este hipercrecimiento bacteriano parece ser un factor condicionante de lesiones hepáticas, ya que la administración de antibióticos no absorbibles previene la aparición de las mismas (71,107,131). Este hecho ha conducido a que actualmente, en clínica humana, se indiquen antibióticos para prevenir y tratar las lesiones hepáticas (131,152,199).

En el momento actual se desconoce cual puede ser el mecanismo íntimo por el cual las bacterias condicionan la aparición de las lesiones hepáticas. Sea por una acción bacteriana directa sobre el parénquima hepático, sea por acción de sus toxinas, sea por alteración del proceso absortivo o, finalmente, por la producción de sustancias hepatotóxicas derivadas de su actuación sobre las sales biliares y el quimo intestinal, el hecho concreto es que en todos éstos casos la administración de un antibiótico podría ser eficaz.

La acción directa de las bacterias sobre el hígado a través de la vía portal resulta difícil de justificar, al no haberse observado bacterias en el interior de las lesiones

hepáticas. Tampoco conocemos estudios en los que se haya determinado la presencia de bacterias en la sangre portal.

En 1975, Nollan (157) ha descrito los cambios histológicos que caracterizan al daño hepático producido por endotoxinas. Estos cambios consisten fundamentalmente en la aparición de esteatosis, fibrosis y necrosis centrolobulillar. A nivel ultraestructural se describe vesiculación celular, hinchazón del retículo endoplásmico y de las mitocondrias y acúmulos lipídicos en el hepatocito. Así mismo, las células de Kupfer muestran vacuolas y aumento de los lisosomas, y hay, además, una dilatación del espacio de Disse y de los conductillos biliares. Aún cuando existen algunos datos distintos a los descritos en nuestra serie, la realidad es que son bastantes semejantes a los que nosotros observamos tardíamente en los animales sometidos a un B-F YI, pero no en los animales enterectomizados. Sin embargo, llama la atención el que las lesiones esteatosicas sean mínimas en esos momentos. Pensamos, por todo ello, que éste mecanismo toxémico podría haber intervenido únicamente en la explicación de las lesiones tardías.

También se ha señalado la posibilidad de que la acción bacteriana sobre los ácidos biliares condicione la aparición de compuestos hepatotóxicos tales como el ácido litocólico (92,96,131,152,153,186,199,227). Actualmente se considera que semejante acción tóxica la ejercería también el ácido quenodesoxicólico (80,204,245). No obstante, en relación a ésta posibilidad,

pensamos que éstos factores han intervenido escasamente en nuestra serie experimental, ya que no hemos encontrado proliferación de los conductos biliares, fibrosis y cirrosis hepática, que son las lesiones típicas descritas en ratas intoxicadas con éstas sustancias (6,186). Por otra parte, Sherr (204) en 1974, no ha conseguido demostrar que tras el B-P YI existan elevaciones significativas del ácido litocólico.

Se ha referido en repetidas ocasiones la posibilidad de que el alcohol fuera el responsable de los cambios acaecidos tras el B-P YI (131,207), ya que las lesiones características de la hepatopatía alcohólica son de alguna manera semejantes a las observadas tras la derivación intestinal. Incluso Marubbio (131) en 1979 sugería la posibilidad de una producción de alcohol endógeno tras ésta cirugía, como consecuencia de los trastornos metabólicos que el by-pass condiciona. Aún aceptando ésta posibilidad, no está demostrado que sean las bacterias las responsables de su producción. En cualquier caso, no parece que el alcohol este implicado en la aparición de las lesiones esteatósicas observadas en nuestros animales, ya que desaparecen muy precozmente. Tampoco tardamente hemos observado cuerpos de Mallory, necrosis focales diseminadas ni dilatación sinusoidal, que se describen en las experiencias de ingesta oral (235) o de inyección portal (207) de alcohol.

Se puede pensar que las RIM condicionan unos

síndromes de malabsorción más graves que los que provocan las derivaciones intestinales, ya que producen en el humano un grave síndrome de malabsorción intestinal que puede llevar a la muerte del enfermo por desnutrición, caquéxia e inanición (187), mientras que en una derivación intestinal para la obesidad, de las mismas dimensiones, suele ser mejor tolerada desde el punto de vista nutritivo y metabólico, aunque pueda ir asociada con otros problemas. Ello es lógico, porque se parte de situaciones clínicas totalmente distintas. En el primer caso, la enterectomía se realiza en sujetos en general, en mal estado, con lesiones intestinales y/o mesentéricas preexistentes mientras que en el segundo caso, la derivación se practica en pacientes sanos, excelentemente nutridos, jóvenes y sin lesiones digestivas asociadas. Este diferente punto de partida justifica el que la resistencia a la desnutrición y la capacidad de respuesta y adaptación sean mucho mayores en el sujeto con una derivación. Sin embargo, los estudios experimentales no han confirmado los enunciados precedentes, sino que, por el contrario, como se observa en nuestra serie y en otros trabajos (108,127,232,233), el descenso ponderal, y en consecuencia el trastorno metabólico, es mucho mayor en el by-pass intestinal. Las diferencias entre ambas técnicas son especialmente evidentes en la primera semana, en la que resultan estadísticamente significativas.

Se han realizado pocos trabajos experimentales que comparen por medio de técnicas finas y específicas las diferencias metabólicas existentes entre la resección y la exclu-

sión intestinales, de tal manera que resulta difícil descubrir el factor o factores metabólicos que justifican los distintos hallazgos hepáticos. Sin embargo, en algunas series (127,301,304) se muestran algunos hechos que, aunque groseros, son la consecuencia de evidentes diferencias metabólicas. Así, los trabajos de Viddal (301,304) y Martínez (127) demuestran distintas cifras de eliminación fecal de grasas y de la concentración de hemoglobina y albúmina séricas, siempre a favor de la RIM. En cualquier caso, es evidente que ambas situaciones condicionan un grave trastorno metabólico y nutricional, que puede ser el responsable de los cambios, como se confirma por el hecho de que nuestros animales, sometidos a ambas técnicas, han mostrado marcados descensos ponderales, halopecia y atrofia de los órganos genitales externos.

Muchos autores consideran que la desnutrición es uno de los factores fundamentales en la aparición de las lesiones hepáticas (2,6,25,55,57,71,80,92,94,96,105,131,152,153,181,199,206,215,227,228,305), tanto si se considera desde un punto de vista global, como cualitativo. Un gran número de hechos contribuyen a apoyar ésta posibilidad: el ayuno prolongado se acompaña de lesiones hepatocelulares (62,132) que también se observan en los estados de deplección proteica y en el Kwashiorkhor (2,6,57,71,105,120,131,152,199,206,215,228,234), en el déficit de colina (2,6,57,96,182), en el déficit de triptófano (71), de lisina (71), de treonina (71), de metionina (71), de piridoxina (71), de inositol (71), de vitamina B₁₂ (71), en la absorción preferencial de hidratos de carbono (6,84,96,228), en el déficit de ácidos grasos

(57,71,96,186,228,230) y en los déficits de hidratos de carbono (71). Los mecanismos por los que éstos déficits condicionan la aparición de lesiones hepáticas son muy distintos y han sido expuestos en la introducción de éste trabajo.

Otros hechos que justifican la participación de éstos trastornos nutritivos en la aparición de lesiones hepáticas, vienen confirmados en distintos estudios, clínicos y experimentales, en los que se demuestra que las lesiones hepatocelulares se reducen, o no se presentan, cuando se administran proteínas y aminoácidos (2,6,25,57,94,131,152,186,206,228) o triglicéridos de cadena media (138), o cuando se reduce de forma paralela el aporte de hidratos de carbono (2,6,152,227,228). Por otro lado, es un dato también admitido en estudios clínicos, que las lesiones hepáticas y las alteraciones bioquímicas, en general, regresan cuando se produce la estabilización ponderal (80,96,131,137,228).

El hecho de que en nuestra serie hayamos observado lesiones hepáticas más importantes durante la primera semana en los animales sometidos a un By-pass, nos obliga a considerar que en nuestra serie el factor de malabsorción no es el elemento determinante fundamental en la aparición de las lesiones de esteatosis hepática y, en todo caso, se necesitaría la colaboración de otros factores patogénicos. En apoyo de ésta idea estaría el que las máximas alteraciones bioquímicas postby-pass y postRIM en el animal de experimentación, suelen corresponder al momento

de máxima pérdida ponderal (126,127,128,129,150,167), momento en el que, sin embargo, no se describen lesiones hepáticas. Por otro lado, las imágenes histológicas observadas en nuestra serie se diferencian parcialmente de las que se describen en algunos déficits nutritivos y, respecto a otros, son absolutamente distintas. Así en el marasmo se han descrito fenómenos de degeneración hepatocélular y necrosis focal, con escasa infiltración grasa (57, 62,192) que es típica tras el by-pass. En los estados de deplección protéica, tipo Kwashiorkhor, y en la pelagra las lesiones de esteatosis que se describen son importantes, pero comienzan en el espacio periportal y progresan hasta la zona centrolobulillar (71). Los déficits de cistina y tocoferol producen fundamentalmente lesiones de necrosis hepatocélular y no de esteatosis (71). La carencia de metionina produce fenómenos de necrosis y esteatosis hepática (71). Únicamente los déficits de colina producen lesiones de esteatosis de localización centrolobulillar, como en nuestra serie. No creemos, sin embargo, que el déficit de colina sea el responsable de la esteatosis que presentan nuestros animales, aún cuando Fellis (71) describe lesiones de aparición tan precoz como 48 horas después de provocado el déficit, ya que sus animales sanos recibieron, además, una dieta rica en grasas y pobre en metionina; y, por otro lado, porque en nuestros animales la infiltración grasa desaparece a partir de la primera semana, pese a que el trastorno metabólico continúa e incluso se agrava en las siguientes semanas.

Por todo ello, nuestros hallazgos nos sugie-

ren que éstos déficits nutritivos, globales o parciales, podrían intervenir concomitantemente con otros factores en la producción de las lesiones tardías, pero no en la producción de las lesiones esteatóxicas precoces.

Las lesiones esteatóxicas podrían ser la consecuencia de la brusquedad del descenso ponderal que ocurre en la primera semana y no en las siguientes, en las que el descenso ponderal es más suave. Esta mayor brusquedad es, de hecho, el único elemento diferenciador de lo que se observa en los animales sometidos a una resección masiva. Por ello pensamos que es precisamente la rapidez de la pérdida de peso, y no la magnitud de ésta, la responsable en nuestros animales, de las lesiones iniciales. Esta circunstancia ha sido ya señalada en varios trabajos clínicos (57,148,155,186,227,228) y experimentales (92).

Finalmente pensamos que entre el B-P YI y la RIM existen, además, diferencias de tipo hemodinámico que quizás sean también factores a considerar en la patogénia de las lesiones hepáticas. Es evidente que tras la RIM del 90% se produce una reducción importante del flujo portal. Por el contrario, en la situación de By-pass, en principio, el flujo portal se mantiene y, consecuentemente, se permite el transporte de sustancias hasta el hígado. Si las lesiones hepáticas dependieran de una disminución del riego portal o de un defecto de factores hepatotróficos, lógicamente serían máximas en los animales resecados. Dado que

nuestras lesiones son más frecuentes en los animales sometidos a un By-pass intestinal, parece evidente que quizás se deban a la llegada de sustancias deletéreas al parénquima hepático por vía portal. Por otro lado, las lesiones descritas por Brondi (30), tras la ligadura portal, son distintas a las que se observan tanto tras la RIM como tras el B-P YI, aún cuando éste modelo experimental no es superponible a la RIM.

Si éstos hechos hemodinámicos participaran en la producción de lesiones hepáticas secundarias a la derivación intestinal, ello significaría que dependen de la llegada de productos tóxicos procedentes del intestino residual, bien derivados del propio comportamiento intestinal o bien de la proliferación bacteriana. En éste sentido, algunos autores (55,96,153) han apuntado la posibilidad, no demostrada experimentalmente ni en clínica humana, de que el asa excluída produzca algún tipo de sustancia tóxica responsable de las lesiones hepáticas. En apoyo de una acción tóxica por vía portal se ha sugerido (41) que las lesiones que se refieran son fundamentalmente de localización periportal. Creemos que éste concreto razonamiento no parece válido, si consideramos que la acción de algunos tóxicos, como por ejemplo el alcohol (131,207), condicionan lesiones esteatóticas de localización preferentemente centrolobulillar. Y, por el contrario, en algunas degeneraciones grasas dependientes de trastornos nutricionales, como en el Kwashiorkor o los déficits proteicos, la localización lipídica es generalmente periportal (71,211,221).

Tras el estudio detenido de nuestros resultados experimentales, de una rigurosa revisión de la bibliografía y considerando las lesiones histológicas fundamentales, pensamos que el by-pass yeyuno ileal látero-lateral condiciona en las ratas dos distintos tipos y grados lesionales, cuyas características morfológicas y ultraestructurales, y cuyos mecanismos de aparición, nos parecen distintos. Qué las lesiones son consecuencia de la exclusión intestinal, y no de la reducción de la superficie intestinal funcionante, se demuestra por el hecho de que son distintas a las observadas tras una enterectomía de la misma magnitud.

Las lesiones iniciales, inmediatas y precoces, son las más importantes y significativas y fundamentalmente consisten en la presencia de una infiltración grasa intracélular, de localización preferentemente centrolobulillar, que desaparece antes de la segunda semana de practicada la derivación. Dados los estudios ultraestructurales de ese mismo periodo, nos parece que estas modificaciones del hepatocito son únicamente trastornos funcionales, por tanto reversibles, que están en estrecha relación con el brusco descenso ponderal. El hecho de que los animales sometidos a una RIM muestren un descenso ponderal más suave podría, según este mecanismo, explicar la ausencia en ellos de lesiones esteatósicas. La causa de la mayor brusquedad del descenso ponderal observado en el By-pass se debe, sin duda, a la presencia del asa excluida, por ser éste el único elemento diferenciador frente a la RIM. La manera en que el asa excluida determina la más grave

y brusca pérdida ponderal se explicaría por el trastorno metabólico-absortivo adicional que ella condiciona, en el que la participación bacteriana quizás sea su factor más importante.

Según ésta idea, por lo tanto, creemos que la aparición de las lesiones esteatóxicas iniciales se debería a la situación de ayuno relativo inicial que la derivación intestinal condiciona y que obliga a una brusca movilización de las grasas periféricas de reservar hacia la célula hepática, que se ve incapaz para metabolizarlas. El hecho de que ultraestructuralmente hayamos observado en el hepatocito un descenso evidente de la dotación glucogénica y un aumento de las vesículas del retículo endoplásmico liso, parecen contribuir a ésta consideración. El que las lesiones se recuperen posteriormente, es decir, cuando la pérdida ponderal es menos acentuada, apoya también ésta idea. La presencia aislada, en algún animal, de lesiones eminentemente periportales probablemente sea la consecuencia de la actuación simultánea o, acaso, aislada de algún otro factor.

Las lesiones tardías, por el contrario, son menos llamativas, distribuyéndose de manera irregular en los animales y en las distintas zonas del lobulillo hepático. Fundamentalmente se trata de lesiones de infiltración periportal, de necrosis hepatocélulares mediolobulillar y de focos localizados de esteatosis de localización preferentemente centrolobulillar, que comienzan a partir de la segunda semana y progresan a lo largo de la experiencia, salvo para los acúmulos grasos que, sin embargo,

se mantienen en cantidad escasa y localización irregular.

Los animales con una RIM muestran alteraciones del lobulillo hepático de semejantes características, aún cuando la aparición de focos de necrosis e infiltración es, en general, más temprana. Así mismo, en algún animal, y de manera irregular, hemos observado una abundante infiltración grasa centrolobulillar tardía que nos parece superior a la que mostraron los animales con una derivación digestiva.

Resulta difícil explicar éstos cambios hepáticos tardíos, tanto en uno como en otro grupo operatorio, pero en otras series experimentales se ha comunicado la escasez de modificaciones tardías en ambos procedimientos (41,130,229,301,304). Este hecho puede indicar que a partir de un determinado momento el hígado se adapta a la nueva situación metabólica o que los factores etiológicos pierden su capacidad nociva. La circunstancia de que ambos grupos operatorios muestren ciertas semejanzas hace suponer que los factores etiopatogénicos, en principio, sean semejantes. De hecho las curvas ponderales tardías, aunque distintas, no presentan diferencias estadísticamente significativas. La explicación de éstas lesiones podría ser triple: por un lado, la desnutrición protéica (2,6,25,55,57,80,92,94,96,105,131,152,153,181,199,206,215,227,228,250), la absorción preferencial de los hidratos de carbono frente a las proteínas (6,84,96,228) o acaso algún déficit específico de aminoácidos (2,6,96,182) podrían explicar éstas lesiones. De la misma manera, la acción bacteriana o,

finalmente, la actuación de sustancias tóxicas producidas por las bacterias o derivadas del intestino, podrían también intervenir en la aparición de las lesiones necróticas e infiltrativas. Parece lógico suponer que éstos tres grupos de factores actúen conjuntamente, incluso potenciándose entre sí. En éste sentido, son varios los estudios experimentales, distintos del by-pass, en los que se demuestra que un estado de desnutrición hace más susceptible a la célula hepática frente a agentes tóxicos o bacterianos (168,199,204) y, de la misma manera, éstos agentes, como ocurre con el alcohol, pueden acentuar los efectos de la desnutrición (184).

- 1.- Tanto la enterectomía como el by-pass yeyuno-ileal condicionan un grave síndrome de malabsorción que es el responsable del marcado descenso ponderal.
- 2.- El descenso ponderal que ambas técnicas quirúrgicas condicionan no muestra diferencias significativas salvo durante la primera semana, en la que la brusquedad de la pérdida de peso es máxima en los animales sometidos a un by-pass yeyuno-ileal.
- 3.- Ambos grupos operatorios muestran una mejoría progresiva de la curva ponderal, que es la consecuencia de la actuación de mecanismos adaptativos a nivel del intestino funcionante.
- 4.- La sección intestinal, que se acompaña de ganancia de peso,

no origina alteraciones morfológicas ni ultraestructurales del parénquima hepático.

- 5.- La morfología hepática de la rata sometida a una RIM conserva en todo momento la arquitectura lobulillar normal, pese a lo cual presenta importantes cambios consistentes en la frecuente aparición de múltiples focos inflamatorios periportales, necrosis hepatocélular mediolobulillar y aumento moderado del tejido conjuntivo.
- 6.- La ultraestructura hepática de la rata sometida a una RIM muestra caracteres distintos según el momento del control. Así, durante las primeras semanas existe un descenso del contenido glucogénico intracitoplásmico y una menor evidencia del retículo endoplásmico, tanto liso como rugoso, de los lisosomas y de los peroxisomas. Durante estos momentos las inclusiones lipídicas intracélulares son escasas y siempre microgutulares. Por el contrario, durante el último mes parece observarse una recuperación de la dotación glucogénica y de alguno de los orgánulos celulares: RER y lisosomas.
- 7.- El by-pass yeyuno-ileal, con exclusión del 90% del intestino delgado, condiciona graves alteraciones del parénquima hepático, más evidentes en la primera semana.
- 8.- La esteatosis grasa masiva, de localización preferentemente centrolobulillar, constituye el hallazgo más significativo

encontrado durante la primera semana en los hígados de los animales sometidos a una derivación intestinal.

- 9.- Posteriormente se observa la desaparición de los infiltrados grasos y la presencia de focos de infiltración periportal y de necrosis hepatocélular mediolobulillar, que son significativamente más importantes a medida que progresamos en la experiencia.
- 10- A nivel ultraestructural se confirman los hallazgos morfológicos descritos en el hígado de las ratas sometidas a un bypass intestinal, apreciándose frecuentes e importantes inclusiones lipídicas intracitoplásmicas de contorno circular u ovoideo, que se hallan en el seno de acúmulos glucogénicos, y cuya magnitud es inversamente proporcional al contenido de este último. También se observa en este momento un gran desarrollo del retículo endoplásmico, a expensas del liso.
- 11- La imagen ultraestructural que aparece más tardíamente muestra una reducción evidente, con desaparición total en algunos casos, de las inclusiones lipídicas, así como un moderado depósito glucogénico y la presencia de mitocondrias de gran tamaño que muestran ocasionales fenómenos de tumefacción y homogenización o inclusiones densas intramitocondriales.
- 12- Las diferencias morfológicas y ultraestructurales observadas entre los animales sometidos a una resección intestinal y a

un by-pass yeyuno-ileal, sugieren que reconocen mecanismos patogénicos distintos.

- 13- El asa excluída, y los cambios que se producen a su nivel, constituyen la causa fundamental de las lesiones hepáticas observadas tras el by-pass yeyuno-ileal, por ser aquella el elemento fundamental que la diferencia de la resección intestinal masiva.
- 14- La esteatosis hepática que aparece en la primera semana despues de practicar el by-pass yeyuno-ileal esta en relación con la brusquedad del descenso ponderal, y no con la magnitud de este.

- 1.- ABRAHAM, S.; JOHNSON, C.: Prevalence of severe obesity in adults in the United States. Am. J. Clin. Nutr., 33: 364, 1980
- 2.- ACKERMAN, N.B.: Protein supplementation in the management of degenerating liver function after jejuno-ileal bypass. Surgery, 149: 8, 1979
- 3.- ACKERMAN, N.B.; NAJI, N.: Obstructive, pseudo-obstructive and enteropathic syndromes after jejuno-ileal bypass. Surg. Gynecol. Obst., 148: 168, 1979
- 4.- AGUILLELIA DIAGO, V.; MARTINEZ DIEZ, A.; INGELMO SETIEN, J.: Trastornos metabólicos secundarios al bypass yeyuno-ileal

antiobesidad en sus dos variantes simples o modificadas o antirreflujo. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 65: 119, 1984

- 5.- ALTMANN, GG.: Influence of bile and pancreatic secretion on the size of the intestinal villi in the rat., Am. J. Anat., 132: 167, 1971
- 6.- AMES, F.C.; COPELAND, E.; LEEB, D.; MOORE, D.; DUDRICK, S.: Liver disfunction following small bowell bypass for obesity. Nonoperative treatment of fatty metamorphosis with parenteral hyperalimentation. JAMA, 235: 1249, 1976
- 7.- ASWORTH, T.; SANDERS, E.; ANHOLD, M.: Hepatic lipids. Fine structural changes in liver cells after higt-fat, higt-colesterol and choline deficient diets in rats. Amer, J. Physiol., 72: 33, 1961
- 8.- ATKINSON, R.L.; DAHMS, W.T.; BRAY, G.A.; LEGI, C.; SWARTZ, A. A.: Gastrin secretion after weigth loss by dieting and intestinal bypass surgery. Gastroenterology, 77: 696, 1979
- 9.- ATKINSON, R.L.; DAHMS, W.T.; BRAY, G.A.; JACOB, R.; SANSTEAD, H.H.: Plasma Zinc and Copper in obesity before and after intestinal bypass. Ann. Int. Med., 89: 491, 1978
- 10- BABER, J.C.: Bypass intestinal operations for obesity. Am. J. Surg., 126: 769, 1973

- 11.- BACKMAN, L.; HALLBERG, D.: Some somatic complications after small intestinal bypass operations for obesity. Possible factors of significance in the incidence. Acta. Chir. Scand., 141: 790, 1975
- 12.- EACKMAN, L.: The rate of weigth loss following intestinal bypass operations for obesity. Acta. Chir. Scand., 141: 424, 1974
- 13.- BACKMAN, L.; HALLBERG, D.; KALLNER, A.: Amino acids pattern in plasma before and after jejuno-ileal shunt operation for obesity. Scand. J. Gastroent., 10: 811, 1975
- 14.- BAHR, J.F.; ZEITLER, D.: Study of mitochondria in rat liver. J. Cell. Biol., 15: 189, 1962
- 15.- BALDONEDO CERNUDA, R.F.; MARTINEZ ALONSO, M.C.; MARTINEZ GARCIA, M.G.; MARTINEZ RODRIGUEZ, E.: Estudio experimental de la resección intestinal masiva proximal, parte 2ª: Modificación de las proteínas plasmáticas y alteraciones histológicas y ultraestructurales del hígado. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 65: 203, 1984
- 16.- BARAONA, E.: Efectos del alcohol en el metabolismo de los lípidos. Gastroenterología y hepatología, 8: 5, 1985
- 17.- BARILLA, D.E.; NOTZ, C.; KENNEDY, B.S.: Renal oxalate excre-

- tion with oral oxalate loads in patients with ileal diseases and renal and absorptive hyperoxaluria. *Am. J. Med.*, 64: 579, 1978
- 18.- BECKER, H.D.; REDER, D.D.; THOMPSON, J.C.: Extration of circulating endogenous gastrin by the small bowell. *Gastroenterology*, 65: 903, 1973
- 19.- BENETTA, A.; ELEY, K.G.; MURRAY, L.G.: Stimulation of intestinal propulsion by lowered intraluminal pH. *Br. J. Surg.*, 63: 160, 1976
- 20.- BERNARD, P.: Insufisance hepatocellulaire mortelle secondaire a un court-circuit intestinal pour le traitement de l'obesité. *Nouv. Presse Méd.*, 29: 2521, 1978
- 21.- BES, C.H.: Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. *Br. Med. J.*, 2: 1007, 1949
- 22.- BJORNTRORP, P.: Antagonism of fatty acid effects on rat liver mitochondria by nuclear components. *Exp. Cell Res.*, 41: 630, 1966
- 23.- BONDAR, J.F.; FISESKY, W.: Complications of small intestinal short circuit for obesity. *Arch. Surg.*, 94: 707, 1967
- 24.- BORGTRON, B.; LUND, H.G.; HOFFMAN, A.F.: The site of absorp-

tion of conjugated bile salt in man. *Gastroenterology*, 42: 229, 1963

- 25.- BOSELLO, O.; OSTUZZI, R.; ARMELLINI, F.; PELLOSO, N.: Importanza della terapia dietética nello obeso sottoposto a bypass digiuno-ileale. *Min. Diel. Gastroent.*, 24: 49, 1978
- 26.- BRAASCH, J.W.: The surgical treatment of obesity. A study in applied physiology. *Surg. Clin. North. Am.*, 51: 667, 1971
- 27.- BRAY, J.; JORDAN, H.A.; SINS, A.H.: Valoración del paciente obeso. *JAMA Esp.*, 2: 361, 1976
- 28.- BRAWN, R.G.; O'LEARY, J.P.; WOODWARD, E.R.: Hepatic effects of jejunum-ileal bypass for morbid obesity. *Am. J. Surg.*, 127: 53, 1974
- 29.- BROCH, M.; JENSEN, J.; NIELSEN, I.: Complements studies in adipose patients treated with intestinal bypass. *Acta. Med. Scand.*, 202: 149, 1977
- 30.- BRONDI, C.; PITTEA, A.: Su alcune reazioni citochimiche della cellula epatica dopo modificazioni sperimentale del circolo sanguigno epato-portale. *Universidad de Catania*
- 31.- BRUNI, C.; PORTER, K.R.: The fine structure of the parenchymal cell of the normal rat liver. *Am. J. Pathol.*, 46: 5, 1965

- 32.- BUCKWALTER, J.A.: Surgical treatment of morbid obesity with reflux esophagitis. *Sm. Surg.*, 48: 128, 1982
- 33.- BUCKWALTER, J.A.; HERBTS, Ch.A.: Complications of gastric bypass for morbid obesity. *Am. J. Surg.*, 139: 55, 1980
- 34.- BUCHWALD, H.: The lipid clinic concept. *Hosp. Fracts.*, 119: 130, 1970
- 35.- BUCHWALD, H.; COYLE, J.J.; VARCO, R.L.:
Surgery, 75: 821, 1974
- 36.- CABANAC, M.; DUCLAUX, R.: Obesity: Absence of satiety aversion to sucrose. *Science*, 168: 496, 1970
- 37.- CALAMBOS, J.T.; WILLS, Ch.E.: Relationships between 5C5 paired liver test and biopsies in 242 obese patients. *Gastroenterology*, 74: 1191, 1978
- 38.- CALLAGH, J.F.: Surgical treatment of morbid obesity. *JAMA*, 241: 1271, 1979
- 39.- CAMPBELL, J.M.; HUNT, T.K.; KARAM, J.H.; FORSAK, F.H.: Jejuno ileal bypass as a treatment of morbid obesity. *Arch. Inter. Med.*, 137: 602, 1977

- 40.- CARRASCAL, E.: Patología celular, citología. Ed. Universidad de Salamanca, 1979
- 41.- CARRASCO SAINZ, E.: Repercusión hepática de los cortocircuitos yeyuno-ileales para el tratamiento quirúrgico de la obesidad maligna. Trabajo experimental Rev. Quir. Esp. 6: 211, 1979
- 42.- CECALDI, P.F.; HERBERT, S.; BIEZ-CHARRETON, J.: Recherches sur la steatose hepatique au cours des intoxications par des composeés organiques volatils. Etude histochemique et biochimique des foies gras obtenus par intoxication au chloroforme. Sem. Hosp. Paris, Archives de Biologie medical, 32: 4, 1956
- 43.- CEGIELSKI, M.: Our experience with the jejuno-ileal bypass Am. J. Clin. Nutr., 33: 496, 1980
- 44.- CEGIELSKI, M.; ORGAN, C.H. Jr.; SAPORTA, J.A.: Revision of bypass intestinal procedures. Surg. Gynecol. Obstet., 142: 829, 1976
- 45.- CLARKE, R.S.J.; DOGGART, J.R.; LAVERY, P.: Changes in liver function after differents types of surgery. Br. J. Anaesth., 48: 119, 1976
- 46.- CLAYMAN, R.V.; WILLIAM, R.D.: Oxalate urolithiasis following

- bypass jejuno-ileal. Mechanism and management. Surg. Clin. North. Am., 59: 1071, 1979
- 47.- COMPTON, J.E.; HORTON, I.W.L.: Oral 25-hydroxyvitamin D₃ in treatment of osteomalacea associated with ileal resection and cholestyramine therapy. Gastroenterology, 74: 900, 1978
- 48.- COMPTON, J.E.; HORTON, I.W.L.; LAKER, M.F.; MERRET, J.S.; WOODHEAD, J.; GAZET, C.; PILKINGTON, T.R.E.: Treatment of bone disease after jejuno-ileal bypass for obesity with oral 1-alfa-hidroxyvitamin D₃. GUT., 21: 669, 1980
- 49.- CONDON, S.C.; JAMES, N.J.; WISE, L.; ALPERS, D.H.: Role of caloric intake in the weight loss after jejuno-ileal bypass for obesity. Gastroenterology, 74: 54, 1978
- 50.- CONFERENCIA: Renal Failure after jejuno-ileal bypass for obesity. Am. J. Med., 67: 971, 1979
- 51.- COOCK, G.C.; HUTT, M.S.R.: The liver after Kwashiorkor. Br. Med. J., 5: 454, 1967
- 52.- CORSO, P.J.: Intestinal bypass in morbid obesity. Surg. Gynecol. Obstet., 138: 1. 1974
- 53.- CHADWICK, B.S.; MODHA, K.; DOWLING, R.H.: Mechanismes for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. N. Engl.

J. Med., 289: 172, 1973

- 54.- CHADWICK, B.S.; MODHA, K.; DOWLING, R.H.: Pathogenesis of secondary hyperoxaluria in ileal resection. GUT., 13: 840, 1972
- 55.- CHAONAT, D.; BAKOUCHE, P.A.M.; PERROUD, H.; BERGEVIN, H.; REIGNIER, M.; NICOLLE, M.; NICK, J.: Les polyarthralgies en rapport avec les derivations intestinales. Sem. Hosp. Paris, 11: 539, 1980
- 56.- DANO, P.; VAGN NIELSEN, O.; STOOGARD, L.: Partial reconstruction of intestinal continuity in the treatment of severe side effects following intestinal shunt operations for obesity Scand. J. Gastroent., 14: 167, 1979
- 57.- DANO, P.; VAGN NIELSEN, O.; PETRI, M.; JORGENSEN, B.: Liver morphology and liver function before and after jejuno-ileal shunt operation for obesity. Scand. J. Gastroent., 10: 409, 1975
- 58.- DANO, P.; LENZ, K.; JUSTENSEN, T.: Bile acid metabolism and intestinal bacteria flora after three types of intestinal shunt operation for obesity. Scand. J. Gastroenterol., 9: 767, 1974
- 59.- DANO, P.; CHRISTIANSEN, C.: Calcium absorption and bone mi-

neral contents following intestinal shunt operation in obesity. Scand. J. Gastroent., 9: 775, 1974

- 60.- DOLDI, S.B.; TAJANA, A.; CIACI, D; DONATO, M.F.; BIOLCHI, S:
Valutazione dell'assorbimento intestinali di alcuni acidi
biliari prima e dopo bypass intestinale. Min. Quir., 37: 491,
1982
- 61.- DOWLING, R.H.: Intestinal adaptation. N. Engl. J. Med., 228:
520, 1973
- 62.- DRENICK, E.J.; BALE, G.S.; SELTZER, F.; JOHNSON, D.G.: Exce-
sive mortality and causes of death in morbidly obese men.
JAMA, 243: 443, 1980
- 63.- DRENICK, D.J.; STANLEY, T.M.; BORDER, W.A.: Renal damage with
intestinal bypass. Ann. Inter. Med., 89: 594, 1978
- 64.- EDITORIAL: Surgery for obesity. Intern. Surg. 60: 70, 1975
- 65.- FALCON WILLIAM, W.: An evaluation of risks bypass versus
obesity. N. Engl. J. Med., 294: 159, 1976
- 66.- FALCON WILLIAM, W.; FLOOD, M.S.; SHERMAN, Ch.D.: Assessment
of jejuno-ileostomy for obesity. Same observations since
1976, Am. J. Clin. Nutr., 33: 431, 1980

- 67.- FEARS, R.; MORGAN, B.: Studies on the response of cholesterol biogenesis to feeding in rats. Evidence against the existence of diurnal rhythms. *Biochem. J.* 158: 53, 1976
- 68.- FIENYO, G.; BACKMAN, L.; HALLBERG, D.: Morphological changes of small intestine following jejuno-ileal shunt obese subjects. *Acta. Chir. Scand.*, 142: 154, 1976
- 69.- FINLAYSON, B.: Renal lithiasis in review. *Urol. Clin. North. Am.*, 1: 181, 1974
- 70.- FLOCH, H.S.; BINDER, H.J.; FILBURN, B.; GERSHENGOREN, W.: The effect of bile acids on intestinal microflora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25: 141, 1972
- 71.- FOLLIS, R.H.: Deficiency disease. Ed. Ch. C. Thomas. Springfield, USA; 1958
- 72.- FORAKER, A.C.; HERNANDEZ, J.A.: Relative cells mass of normal versus fatty liver. *Surgery*, 120: 152, 1978
- 73.- FORESTIERI, P.; MOSELLA, G.; DE LUCA, L.; NOZILLO, N.; MARTINELLI, G.; MAZZEO, F.: Terapia quirúrgica dell'obesità di grado elevato. *Min. Med.*, 69: 38, 1978
- 74.- FORESTIERI, P.; DE LUCA, L.; MOSELLA, G.; NOZILLO, N.; MAZZEO F.: An antireflux system in end to side jejuno-ileal bypass

- for high degree obesity. *Inter. Surg.*, 65: 119, 1980
- 75.- FRIEDMAN, H.I.: Intestinal structure alterations, fat absorption and body weight, after jejuno-ileal bypass for obesity. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 146: 757, 1978
- 76.- FRIEDMAN, H.I.: The mucosal response in the excluded bowel after jejuno-ileal bypass for morbid obesity. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153: 346, 1981
- 77.- FRIEDMAN, H.I.; CHANDLER, J.: Hepatic intramitochondrial filaments in morbidly obese patients undergoing intestine bypass. *Gastroenterology*, 73: 1353, 1977
- 78.- GARCIA DIAZ, S.; PERA MADRAZO, P.; LOSCERTALES, J.; AREVALO JIMENEZ, E.: Estado actual de la cirugía de la obesidad. Principios y experiencia. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, LI: 1, 1977
- 79.- GEISS, D.H.; SHIELD, S.S.; WATTA, J.D.: Reversibility of hepatic failure following jejuno-ileal bypass. *Arch. Surg.*, III: 1362, 1976
- 80.- GIANETTA, E.; CIVALLERI, D.; BONALUNI, V.; VITALI, A.; FRIEDMAN, D.; SCOPINARO, N.: Su due casi di morte per insufficienza epatica dopo bypass digiuno-ileale per l'obesità. *Min. Quir.*, 34: 1087, 1979

- 81.- GLEESON, M.H.; CULLEN, J.; DOWLING, R.H.: Intestinal structure and function after small bowel bypass in the rat. *J. Clin. Sci.*, 43: 731, 1977
- 82.- GOMES, M.M.R.; BERNATZ, P.E.; KOTTKE, B.A. y cols: Ileal bypass in treatment of hyperlipidemia: Rationale and present status. *Mayo Clin. Proc.*, 45: 229, 1970
- 83.- GOURLAY, R.H.; EVANS, K.G.: Jejuno-ileal bypass and defunctioned bowel syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 148: 844, 1979
- 84.- GRANT, J.P.: Serum hepatic enzyme and bilirubin elevation during parenteral nutrition. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145: 573, 1977
- 85.- GRASSI, G.; CANTARELLI, I.; DELL'OSSO, A.: Le bypass intestinal dans le traitement de l'obésité. *Experience personnelle. Chirurgie.*, 101: 920, 1975
- 86.- GREGORY, J.G.; STARKLOFF, E.B.; MIYAI, K.; SHOENBERG, H.W.: Urologic complications of ileal bypass operations for morbid obesity. *J. Urol.*, 113: 521, 1975
- 87.- GREGORY, J.G.; PARK, K.I.; SHOENBERG, H.W.: Oxalate stone disease after intestinal resection. *J. Urol.*, 117: 631, 1977

- 88.- GRENIER, J.F.; DAUCHEL, J.; MARESCAUX, J.; ELOY, M.R.; SCHANG, J.G.: Intestinal changes after jejuno-ileal shunt: Rapport of two cas. Br. J. Surg., 64: 96, 1977
- 89.- GRANIER, J.F.; DAUCHEL, J.; ELOY, M.R.: Les courts-circuits intestinaux dans le traitement des obesités et des hyperlipidémies. Enciclopedia médico-chirurgical. Techniques chirurgicales. Dig., 4: 475, Paris 1973
- 90.- GRIER, R.L.; NELSON, A.W.; LUMB, W.V.: Sperimental sphincter for short bowel syndrome. Arch. Surg., 102: 203, 1971
- 91.- GRISHAM, J.W.; BANSON, B.B.; HARTROFT, W.S.: Nuclear and nucleolar alterations in hepatics procedures cells of the choline deficient rat. I Volume changes. 70, 1970
- 92.- GROSFELD, J.L.; COONEY, D.H.; CSICSKO, J.F.; MADURA, J.A.: Adverse effects of jejuno-ileal bypass on growth and development. Surgery, 80: 201, 1976
- 93.- HAENEL, H.; BENDING, J.: Intestinal flora in healt and disease. Progress in food and Nutr. Sci., 1: 121, 1975
- 94.- HALVERSON, J.D.; TIETELBAUM, S.L.; HADDAD, J.G.; MURPHY, W.A.: Skeletal abnormalities after jejuno-ileal bypass. Ann. Surg., 189: 785, 1979

- 95.- HALVERSON, J.D.; SCHEFF, R.J.; GENTRY, K.; ALTERS, D.H.:
Long term follow-up of jejuno-ileal bypass patients. Am. J.
Clin. Nutr., 33: 472, 1980
- 96.- HALVERSON, J.D.; WISE, L.; WAZNA, W.F.; BALLINGER, M.F.: Je-
juno-ileal bypass for morbid obesity. A critical appraisal.
Am. J. Med., 64: 461, 1978
- 97.- HALLBERG, D.; NILSSON, B.S.; BACKMAN, L.: Immunological func-
tion in patients operated on with small intestinal shunt for-
morbid obesity. Scand. J. Gastroent., 11: 41, 1976
- 98.- HANSON, W.R.; OSBORNE, J.W.; SHARP, J.C.: Compensation by
the residual intestine after intestinal resection in the rat.
Gastroenterology, 72: 701, 1977
- 99.- HARDISON, W.C.; ROSEMBERG, J.H.: Bile salt deficiency in the
steatorrhea following resection of ileum and proximal colon.
N. Engl. J. Med., 277: 337, 1967
- 100- HARKONEN, M.; PALKAMA, A.; LAASONEN, L.: Effect of ethanol
administration and nutritional state on glycogen phosphory-
lase activity in rat liver. Ann. Med. Exp. Fenn., 46: 4,
1968
- 101.- HARMON, J.C.; ALIPOULUS, M.; BRAASCH, J.N.: The excluded
small bowel segment. Arch. Surg., 3: 953, 1976

- 102.- HAYASHIN, H.; WINSHIP, D.H.; STERVILLEB, I.: Lipolissosomes in human liver: Distribution in livers with fatty infiltration. *Gastroenterology*, 73: 651, 1977
- 103.- HIDALGO, F.; CORTES, M.L.; SALES, J.E.; EISEMAN, E.: Intestinal muscular layer ablation in short bowel syndrome. *Arch. Surg.*, 106: 188, 1973
- 104.- HOFFMAN, A.F.; FOLEY, J.R.: Role of bile acids malabsorption in pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology*, 62: 918, 1973
- 105.- HOCKIING, M.P.; DUERSON, M.C.; ALEXANDER, R.W.; WOODWARD, E.R.: Late hepatic histopathology after jejuno-ileal bypass for morbid obesity. *Am. J. Surg.*, 141: 159, 1981
- 106.- HOLBACH, R.T.; WIELAD, R.S.; LIEBER, C.S.: Hepatic lipid in morbid obesity. *N. Engl. J. Med.*, 290: 296, 1974
- 107.- HOLLENBECK; O'LEARY, I.P.; MAHER, J.W.; WOODWARD, E.R.: An etiologic basis for fatty liver after jejuno-ileal bypass. *J. Surg. Res.*, 18: 83, 1975
- 108.- HYLAND, G.; STEIN, T.; WISE, L.: Abnormalities of liver function following extensive jejuno-ileal bypass and resection in rats. *Surgery*, 81: 578, 1979

- 109.- HYLANDER, E.; JARNUM, S.; NIELSEN, K.: Calcium treatment of enteric hyperoxaluria after jejunio-ileal bypass for morbid obesity. *Scand. J. Gastroent.*, 15: 349, 1980
- 110.- HYLANDER, E.; JARNUM, S.; JENSEN, H.J.: Enteric hyperoxaluria: Dependence on small intestinal resection, colectomy and steatorrhea in chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroent.*, 13: 577, 1978
- 111.- IYPE, P.T.; BHARGAVA, P.M.; TASKER, A.D.: Some aspects of the chemical and cellular composition of adult rat liver. *Exp. Cell Res.*, 40: 233, 1965
- 112.- JOHNSON, L.R.; LICHTENBERGEN, L.M.; COPELAND, E.M.; BUDRICK, S.J.; GASTRO, G.A.: Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroenterology*, 68: 1184, 1975
- 113.- JUHL, E.; BRUSGAARD, A.; HIPE, E.; KOETNER, B.; QUAADE, F.; BADEN, H.: Vitamin B₁₂ depletion in obese patients treated with jejunio-ileal shunt. *Scand. J. Gastroent.*, 9: 543, 1974
- 114.- KALAT, E.D.; MARTIN, D.B.: Granulomatous hepatitis associated with jejunio-ileal bypass surgery. *JAMA*, 246: 982, 1981
- 115.- KALNER, A.; HALLBERG, D.; BACKMAN, L.: Fatty acid patterns of serum triglycerides and subcutaneous adipose tissues after ileal bypass in obesity. *Scand. J. Gastroent.*, 10: 763, 1975

- 116.- KIM, Y.S.; SPRITZ, N.; BLUM, M.: The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. *J. Clin. Invest.*, 45: 956, 1966
- 117.- KOPELMAN, P.G.; PILKINGTON, T.E.R.; WHITE, N.; JEFFCOATE, S.L.: Evidence for existence of two types of masive obesity. *Br. Med. J.*, 12: 82, 1980
- 118.- KRAG, E.; KRAG, B.: Regional ileitis. Kinetics of bile acids absorption in the perfused ileum. *Scand. J. Gastroent.*, 11: 481, 1976
- 119.- KRONENBERG, R.S.; RONALD, G.; GABEL, A.; SEVERINGHAUSS, J. W.: Funcionamiento normal de los quimiorreceptores en la obesidad, antes y después de una operación de bypass ileal para forzar la reducción de peso. *Am. J. Med. Esp.*, 2: 281, 1975
- 120.- KROYER, J.M.; TALBERT, W.M. Jr.: Morphologic liver changes in intestinal bypass patients. *Am. J. Surg.*, 139: 855, 1980
- 121.- LANCET TIME: The liver after bypass jejuno-ileal. *The lancet*, 25: 666, 1976
- 122.- LANDOR, J.H.; BEHRINGER, B.R.; WILD, R.A.: Post enterectomy hypersecretion in dogs: The relative importance of proximal versus distal resection. *J. Surg. Res.*, 11: 238, 1970

- 123.- LAVORATO, F.; DOLDI, S.B.; SCARAMELLA, R.; LUCANI, R.;
BONNO, G.: Evoluzione storica della terapia chirurgica della
grande obesità. Min. Med., 69: 3847, 1978
- 124.- LEGER, L.; MOULLE, P.; CHIGNE, P.; LOUVEL, A.: Courts-cir-
cuits jejuno-ileaux dans le traitement de l'obésité. 16 cas
personels. J. Chir., 113: 224, 1977
- 125.- MACKIE, C.R.; HUGHES, R.G.; COOPER, M.G.; DHORAJIWALA, J.;
MOOSSA, A.R.: Effect of 50% distal small bowel on gastric
secretory function in Rhesus Monkeys. Am. J. Surg., Vol.
139: 183, 1980
- 126.- MARTINEZ GOMEZ, R.; ROCA MARTINEZ, F.J.; RELIMPIO FERRER,
F.; LOSCERTALES ABRIL, F.: Valoración de los trastornos bio-
químicos e histopatológicos que se producen en las reseccio-
nes masivas de intestino delgado. Estudio experimental en
la rata. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 64: 465, 1983
- 127.- MARTINEZ DIEZ, M.; INGELMO SETIEN, A.; AGUILELLA IAGO, V. y
cols.: Cambios metabólicos tras operaciones de resecciones
y bypass intestinal experimental. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.
63: 496, 1983
- 128.- MARTINEZ DIEZ, M.; INGELMO SETIEN, A.; CASTIELLA MURUZABAL,
T. y cols.: Alteraciones ponderales, morfométricas y morfo-
dinámicas intestinales, tras diversos tipos de derivacion

- intestinal experimental. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 63: 305, 1983
- 129.- MARTINEZ DIEZ, M.; AGUILELLA DIAGO, V.; CASTIELLA NURUZABAL, T. y cols.: Valoración experimental de la importancia del reflujo alimentario al intestino excluido, como causa del fracaso del modelo simple de bypass yeyuno-ileal término lateral antiobesidad. Estudio ponderal, macroscópico, microscópico y ultraestructural Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 65: 15, 1984
- 130.- MARTINEZ DIEZ, M.; AGUILELLA DIAGO, V.; INGELMO SETIEN, A. y cols.: Alteraciones hepáticas tras diversos modelos experimentales de bypass yeyuno-ileal antiobesidad. Estudio metabólico, óptico y ultraestructural. Cir. Esp., 38: 32, 1984
- 131.- MARUBIO, A.T.; RUCKER, R.D.; SCHNEIDER, J.P.: The liver in morbid obesity and following bypass surgery for obesity. Surg. Clin. North. Am., 59: 1079, 1979
- 132.- MARUBIO, A.T. Jr.; BUCHWALD, H.; SCHWARTZ, M.Z.: Hepatic of central pericellular fibrosis in morbid obesity and after jejuno-ileal bypass. A. J. C. P., 66: 684, 1975
- 133.- MASON, E.E.; PRINTEN, K.J.; HARTFORD, C.E.; BOYD, W.C.: Optimi ing results of gastric bypass. Ann. Surg., 182: 405,

1975

- 134.- MASON, E.E.; MUUNS, J.R.; KEALEY, G.P.: Effect of bypass on gastrin secretion. *Am. J. Surg.*, 131: 162, 1976
- 135.- MASON, E.E.; PRINTEN, K.J.: Metabolic considerations in re-constitution of the small intestine after jejuno-ileal bypass. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 142: 177, 1976
- 136.- MAXWELL, J.G.; RICHARDS, R.C.; ALBO, D. Jr.: Fatty degeneration of the liver after intestinal bypass for obesity. *Am. J. Surg.*, 116: 648, 1968
- 137.- MAXWELL, J.G.; SANDERSON, I.; BUTLER, W.H.: Hepatic structure and function after modified jejuno-ileal bypass surgery for obesity. *Br. Med. J.*, 2: 726, 1977
- 138.- McCLELLAN, R.N.; HAZO, D.E.; HEIMBACK, C.V.: Prevention of hepatic injury after jejuno-ileal bypass by supplemental jejunostomy feedings. *Surg. Forum.*, 21: 368, 1970
- 139.- MCGILL, D.; MUMPHERYS, S.R.; BAGGENSTONS, A.H.: Cirrhosis and death after jejuno-ileal shunt. *Gastroenterology*, 63: 872, 1972
- 140.- McLEAN, L.L.D.; RHODE, B.H.; SHIZGAL, H.M.: Gastroplasty for obesity. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153: 200, 1981

- 141.- MEYER, J.S.; HARTROFT, W.S.: Hepatic lipids produced by polyhagia in albino rats. *Am. J. Pathol.*, 36: 365, 1960
- 142.- MEZEY, E.; IMBEMBO, A.: Hepatic collagen proline hydroxylase activity in hepatic disease following jejuno-ileal bypass for obesity. *Surgery*, 83: 345, 1978
- 143.- MOBERG, S.; CARLBERGER, G.: Gastric emptying and bile acid concentration in the duodenum after bypass operations of the small intestine because of obesity. *Scand. J. Gastroent.*, 11: 151, 1976
- 144.- MOK, H.Y.I.; GRUNDY, S.M.: Cholesterol and bile acid absorption during bile acid therapy in obese subjects undergoing weight reduction. *Gastroenterology*, 78: 62, 1980
- 145.- MONTORSI, W.: Corso di aggiornamento de chirurgia. Terapia chirurgica della obesità grave. *Min. Med.*, 63: 53, 1975
- 146.- MONTORSI, W.; DOLDI, S.B.: Surgical treatment of morbid obesity. *Inter. Surg.*, 65: 111, 1980
- 147.- MOORE, E.E.; BUERK, Ch.; NOORE, G.: The bypass gastric operation. *Surgical pros and Cons.*, 65: 764, 1976
- 148.- MORINO, F.; BALZOLA, F.; ROBECCHI, A.: La nostra esperienza nel bypass digiuno-ileale per il trattamento dell'obesità.

Min. Diet. Gastroent., 26: 263, 1980

- 149.- MOSEKILDE, L.; MELSEN, F.; HESSOV, I.: Low serum levels of 1,25 Dihydroxivitamin D and histomorphometric evidence of osteomalacea after jejuno-ileal bypass for obesity. GUT., 21: 624, 1980
- 150.- MOXLEY, R.T.; FASKYT, P.; LOCKWOOD, D.H.: Protein nutrition and liver disease after jejuno-ileal bypass for morbid obesity. N. Engl. J. Med., 290: 921, 1974
- 151.- MURPHY, K.; McCracken, J.D.; OZMEN, K.L.: Gastric bypass for obesity. Results of a community hospital serie. Am. J. Surg., 140: 747, 1980
- 152.- MACHLAS, M.M.; CRAWFORD, D.T.; PEARL, J.M.: Current status of jejuno-ileal bypass in the treatment of morbid obesity. Surg. Gynecol. Obstet., 150: 256, 1980
- 153.- MASRALLAH, S.M.; WILLS, Ch.E. Jr.; CALAMBOS, J.T.: Liver following jejuno-ileal bypass. Ann. Surg., 726: 729, 1985
- 154.- NAVARRINI, G.; RUSSO, C.; BADONI, F. y cols.: Traitement de l'obesité pathologique avec bypass bilio-pancreatique. A propos de 10 sujets, un an apres l'intervention. J. Chir. Paris, 118: 401, 1981

- 155.- NEUMAN, T.G.; CRAIG, R.M.; POTICHA, S.: Granulomatous hepatitis and pleuritis after bypass for obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31: 1995, 1978
- 156.- NIEBEN, O.G.; HARBOE, H.: Intra-gastric Balloon as an artificial bezoar for treatment of obesity. *The Lancet*, 23: 198, 1982
- 157.- NOLAN, J.P.: The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology*, 69: 1346, 1975
- 158.- NOVIKOFF, P.M.; EDELSTEIN, D.: Reversal of orotic acid induced fatty liver in rats by clofibrate. *Lab. Invest.*, 36: 215, 1977
- 159.- NYGAARD, K.: Resection of the small intestine in rats. Morphological changes in the intestinal tract. *Acta. Chir. Scand.*, 133: 243, 1967
- 160.- O'LEARY, J.P.; MAHER, J.W.; HOLLENBECK, J.I.: Pathogenesis of hepatic failure following jejuno-ileal bypass. *Gastroenterology*, 205: 859, 1974
- 161.- O'LEARY, J.P.; THOMAS, W.C. Jr.; WOODWARD, E.R.: Urinary tract stone after small bowel bypass for morbid obesity. *Am. J. Surg.*, 127: 142, 1974

- 162.- O'LEARY, J.P.: Partition of the lesser curvature of the stomach in morbid obesity. Surg. Gynecol. Obstet., 154: 85, 1982
- 163.- O'LEARY, J.P.; MAHER, J.W.; HOLLEMBECK, J.I.: Pathogenesis of hepatic failure following jejuno-ileal bypass. Abstracts of papers, 66: 4, 1974
- 164.- PAYNE, J.H.: Surgical treatment of obesity. Arch. Surg., 106: 432, 1973
- 165.- PAYNE, J.H.; DE WIND, L.T.: Surgical treatment of obesity. Am. J. Surg., 118: 141, 1969
- 166.- PAWAN, G.L.: Obesity, medical and scientific aspects. Ed. Livinstone, pag., 75, 1969
- 167.- PEDERSEN, J.H.; STEEN, J.: The effect of calcium on hyperoxaluria following jejuno-ileal bypass in morbid obesity. Scand. J. Gastroent., 14: 97, 1979
- 168.- PESAYRE, D.; DOLDER, A.; ARTIGOU, J.Y.: Effect of fasting on metabolite-mediated hepatotoxicity in the rat. Gastroenterology, 77: 264, 1979
- 169.- PEREZ ALVAREZ, S.; MONTE COLUNGA, C.; MARTINEZ RODRIGUEZ, E.: Estudio experimental de las alteraciones hepáticas con-

secutivas a derivaciones intestinales. Cir. Esp., 38: 196,
1984

- 170.- PETERS, R.L.; GAY, T.; REYNOLDS, T.B.: Post jejuno-ileal
bypass hepatic disease its similarity to alcoholic hepatic
disease. Ann. J. Chir. Pathol., 63: 318, 1975
- 171.- PICKELMAN, J.R.; EVANS, L.S.; KANE, J.H.: Tuberculosis after
jejuno-ileal bypass for obesity. JAMA, 234: 744, 1975
- 172.- POLEY, J.R.; HOEMAN, A.F.: Role of fat maldigestion in pa-
thogenesis of steatorrhea in ileal resection. Fat digestion
after two sequential test meals with and without cholesti-
ramine. Gastroenterology, 71: 38, 1976
- 173.- PORUS, R.J.: Epithelial hyperplasia following masive small
resection in man. Gastroenterology, 48: 753, 1965
- 174.- PULLINGER, C.R.; GIBBONS, G.F.: Effects of hormones and pi-
ruvate on the rates of secretion of very low density lipo-
protein triacylglycerol and cholesterol by rat hepatocytes.
Biochimica et Biophysica Acta, 833: 44, 1985
- 175.- RAHALINGASWAMI, V.: The liver in the Kwashiorkhor. Nature,
201: 546, 1964
- 176.- RICHARDS, H.H.: Gastric bypass. Am. J. Surg., 151: 415, 1976

- 177.- RICKER, H.; BALSEV, I.; FOLTVEJ, H.: Bone mineral content before and after intestinal bypass operations in obese patients. *Acta. Med. Scand.*, 209: 203, 1981
- 178.- RIJKE, R.P.; PLAISIER, H.M.; RUITER, H.: Influence of experimental bypass on cellular kinetics and maturation of small intestinal epithelium in the rat. *Gastroenterology*, 72: 896, 1977
- 179.- ROBERTSON, W.C.; PEACOCK, M.; NORDIN, B.C.E.: Calcium oxalate christalluria and urine saturation in recurrent renal stone-formers. *J. Clin. Sci.*, 40: 365, 1971
- 180.- RODIN, J.: Changes in perceptual reponsiveness following jejunoileostomy: their potential role in reducing food intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 457, 1980
- 181.- RODRIGUEZ MONTES, J.A.; FERNANDEZ DE LIS, S.: Evaluación de los cortocircuitos digestivos en el tratamiento de la obesidad. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, LI: 465, 1977
- 182.- RODRIGUEZ PEREZ; VILLAR CASO; RIVERO FONTAN: La desnutrición y sus repercusiones sobre el hígado. Separada de la cuarta ponencia en el VIII congreso español de patología digestiva y nutrición. Granada 1957
- 183.- ROGER, L.: Ower blown reports distort obesity risks. *Science*

211: 258, 1981

- 184.- RUBIN, E.; LIEBER, C.: Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. *N. Engl. J. Med.* 290: 128, 1974
- 185.- RUBIO CERNIDO, J.M.: Complicaciones del bypass yeyuno-ileal en el tratamiento quirúrgico de la obesidad. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 59: 367, 1981
- 186.- SALMON, P.A.; REEDICK, L.: Fatty metamorphosis in patients with jejunio-ileal bypass. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 141: 75, 1975
- 187.- SANCHEZ DE VEGA GARCIA, D.: Síndrome de intestino corto, tratamiento quirúrgico (Estudio Experimental). Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 1977
- 188.- SANTILLANA, M.; WISE, L.; SHUCK, M.: Changes in gastric acid secretion following resection or exclusion of different segments of the small intestine. *Surgery*, 75: 777, 1969
- 189.- SAUNDERS, D.R.; HEDGES, J.R.; SILLERY, J.: Morphological and functional effects of bile salts on rat colon. *Gastroenterology*, 68: 1236, 1975
- 190.- SCHIFF, L.: Diseases of the liver. Pag. 97. Philadelphia, J.

B. Lippincott. Co. 1956

- 191.- SCHLIENGER, J.L.; CALDEROLI, H.; MOLLENDER, L.F.: L'anorexie: Une complication severe du traitement chirurgical de l'obesité par court-circuit jejuno-ileale. *Nouv. Presse Med.*, 7: 1527, 1978
- 192.- SCLAFANI, A.: Animals models for the intestinal bypass approach to morbid obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 383, 1980
- 193.- SCOPINARO, N.; GIANETTA, E.; CIVALLERI, D. y cols.: Il bypass bilio-pancreatico per la terapia chirurgica funzionale dell'obesità. *Min. Med.*, 70: 3537, 1979
- 194.- SCOPINARO, N.; GIANETTA, E.; BERRETTI, B. y cols.: Valutazione sperimentale del bypass bili-pancreatico, un nuovo intervento per la terapia chirurgica funzionale della grande obesità. *Il policlinico. Sez. Chirurgica*, 84: 112, 1977
- 195.- SCOTT, W.H.; LOW, D.H.; SANSTEAD, H.H.: Jejuno-ileal shunt in surgical treatment of morbid obesity. *Ann. Surg.*, 171: 770, 1970
- 196.- SCOTT, H.W.: New considerations in use of jejuno-ileal bypass in patients with marked obesity. *Ann. Surg.*, 177: 723, 1973

- 197.- SCOTT, H.W.; LAW, D.H.: Appraisal of jejuno-ileal shunt in patients with morbid obesity. *Am. J. Surg.*, 177: 246, 1969
- 198.- SCOTT, J.; BATT, R.M.; PETERS, T.J.: Enhancement of ileal adaptation by prednisolone after proximal small bowel resection in the rat. *Gut*, 20: 858, 1979
- 199.- SCOTT, H.W.Jr.: Surgical experience with jejuno-ileal bypass for morbid obesity. *Surg. Clin. North Am.*, 59: 1033, 1979
- 200.- SCOTT, H.W.Jr.; BRILL, A.B.; PRICE, R.R.: Body composition in morbidly obese patients before and after jejuno-ileal bypass. *Ann. Surg.*, 182: 395, 1975
- 201.- SCURO, L.A.: Chirurgia dell'obesita: Indicazioni ed aspetti metabolici. *Min. Chir.*, 29: 1239, 1974
- 202.- SESION CLINICO PATOLOGICA: Insuficiencia renal tras la realización de un bypass yeyuno-ileal como tratamiento de la obesidad. *Ann. J. Med.*, 67: 971, 1979
- 203.- SHERLOCK, S.: Progress report. Halothane hepatitis. *GUT*, 12: 324, 1971
- 204.- SHERR, H.P.; NAIR, P.P.; WITHE, J.J.: Bile acid metabolism and hepatic disease following small bowel bypass for obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 1369, 1974

- 205.- SHIMODA, S.S.; O'BRIEN, T.Y.; SAUNDERS, D.R.: Fat absorption after infusing bile salt into the human small intestine. *Gastroenterology*, 67: 7, 1974
- 206.- SHIZGAL, H.N.; FORSE, A.; SPANIER, A.H.: Protein malnutrition following intestinal bypass for morbid obesity. *Surgery*, 86: 60, 1979
- 207.- SIGARAN, M.F.: Degeneración hepática en ratas por inyección de alcohol etílico en la vena porta. LXXXI congreso de la asociación americana de anatomistas. Nueva Orleans, 13 de Abril, 1968
- 208.- SIMMONS, D.J.; HYLAND, G.; LESKER, P.A.: The effects of small bowel resection or bypass on the rat skeleton. *Surgery*, 78: 460, 1975
- 209.- SOLAIRAC, A.: Control of carbohydrate intake. In: Handbook of physiology, section 6, Alimentary canal, Vol 1, control of food and water intake. Edited by C.F. Code. Baltimore Physiological society. Waverly Press. Inc. pp 387-398, 1976
- 210.- SOLHAUG, J.H.; SCHUMPF, E.: Effect of small bowel bypass of serum gastric levels and gastric secretion in man. *Scand. J. Gastroent.*, 11: 329, 1976
- 211.- SOLHAUG, J.H.: Morphometric studies of the small intestine

following jejunio-ileal shunt operation. Scand. J. Gastroent., 11: 155, 1976

- 212.- SOLHAUG, J.H.; BASSOE, H.H.: Jejunio-ileal bypass operation for the treatment of morbid obesity. Short and long-term consequences analysed in a followup of 36 patients. Scand. J. Gastroent., 14: 535, 1979
- 213.- SORENSEN, T.I.A.; INGEMANN, L.; KLEIN, H.C.: Risk of gallstone formation after jejunio-ileal bypass increases more with 3:1 jejunio-ileal ratio. Scand. J. Gastroent., 15: 979, 1980
- 214.- SOUTHERLAND, C.N.; BRANN, J.E.; MUCIMORE, J.H.: Hepatic toxicity for adjuvant chemotherapy after small bowel bypass. JAMA, 243: 171, 1982
- 215.- SPANIER, A.H.; ROBERT, M.D.; KURTZ, S.: Alterations in body composition following intestinal bypass for morbid obesity. Surgery, 80: 171, 1976
- 216.- SPIN, P.P.; WEISMANN, R.E.: Death from hepatic failure after jejunio-ileal anastomosis. Am. J. Surg., 130: 88, 1975
- 217.- STARKLOFF, B.B.; STOTHERT, J.C.; SUNDARAM, M.: Intestinal bypass. A modification. Ann. Surg., 188: 697, 1978

- 218.- STAUFFER, J.Q.; STEWART, R.J.; BERTRAND, G.: Acquired hiper-oxaluria. Relationship to dietary calcium content and severity of steatorrhea. *Gastroenterology*, 66: 783, 1974
- 219.- STEVEN, M.; HEIMBURGER, L.; STEIGER, E.: Reversal of severe fatty hepatic infiltration after intestinal bypass for morbid obesity caloric-free amino acid infusion. *Surgery*, 129: 229, 1975
- 220.- STRAUSS, E.; GERSON, Ch.D.; YALOW, R.S.: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*, 66: 175, 1974
- 221.- SVOBODA, D.; HIGGINSON, J.: Ultrastructural changes produced by protein on related deficiencies in the rat liver. *Am. J. Pathol.*, 45: 3, 1964
- 222.- TANJU, S.H.; CEBALLOS, R.; ALDRETE, J.S.: Reversibility of severe hepatic damage caused by jejuno-ileal bypass after reestablishment of normal intestinal continuity. *Surgery*, 19: 601, 1976
- 223.- TEIS, A.; BACKER, O.G.; LIUD, H.S.: Randomized trial of diet and gastroplasty compared with diet alone in morbid obesity. *N. Engl. J. Med.*, 308: 352, 1983
- 224.- TEMPERLEY, J.M.; STAGG, B.H.; WILLIE, J.H.: Disappearance of

gastrin and pentagastrin in the portal circulation. GUT, 12: 372, 1971

- 225.- THOMAS, M.; MANURA, J.: Urolithiasis after jejuno-ileal bypass for morbid obesity. Urology, 9: 170, 1977
- 226.- THORKILD, I.; SORENSEN, A.; KRRAAG, E.: Fat digestion after jejuno-ileal bypass operation for obesity. Scan. J. Gastroent., 11: 491, 1976
- 227.- TUFFANO, R.; CUOCOLO, R.; CONTALDO, F.: L'infusioni di aminoacidi liberi nel trattamento del coma da massiva steatosi epatica dopo bypass intestinale. Speriencia clinica. Min. Anestesiologica, 44: 1019, 1978
- 228.- TUSZEWSKI, M.; GORAL, R.: Function and morphological picture of the liver in obese patients before and after jejuno-ileostomy. Acta. Chir. Scand., 144: 503, 1978
- 229.- VANDERHOOF, J.A.; TUMA, D.J.; SORELL, M.F.: Etiology of jejuno-ileal bypass induced liver dysfunction in rats. Dig. Dis. Sci., 26: 328, 1981
- 230.- VAN ITALLIE, J.A.; KRAL, J.G.: The dilemma of morbid obesity. JAMA, 246: 999, 1981
- 231.- VESIN, P.; BELAICHE, J.; CATTAN, O.: Hypocalcémie et deri-

vation intestinale por l'obesité. Etudes physio-pathologiques. *Nouv. Presse. Med.*, 12: 1766, 1976

- 232.- VIDDAL, K.O.; NYGAARD, K.: Intestinal bypass. A comparison between two different bypass operations and resections of the small intestine in rats. *Scand. J. Gastroent.*, 12: 465, 1977
- 233.- VIDDAL, K.O.; NYGAARD, K.: Intestinal bypass. Experimental study on the influence of the excluded intestinal segment. *Scand. J. Gastroent.*, 13: 891, 1978
- 234.- VINCENT, T.; FULLAN, B.R.: Gastric balloons for obesity. *The Lancet*, 750, 1982
- 235.- WAES, L.; LIEBER, Ch.: Early perivenular sclerosis in alcoholic gally liver: An index of progresive liver injury. *Gastroenterology*, 73: 646, 1977
- 236.- WADDELL, W.R.; KERN, F.; HALGRINSON, Ch.G.: A simple jejuno-colic valve for relief of rapid transit and the short bowel syndrome. *Arch. Surg.*, 100: 438, 1970
- 237.- WANDS, J.R.; LA MONT, J.T.; MAH, E.: Arthritis associated with intestinal bypass procedure for morbid obesity. *N. Engl. J. Med.*, 294: 121, 1976

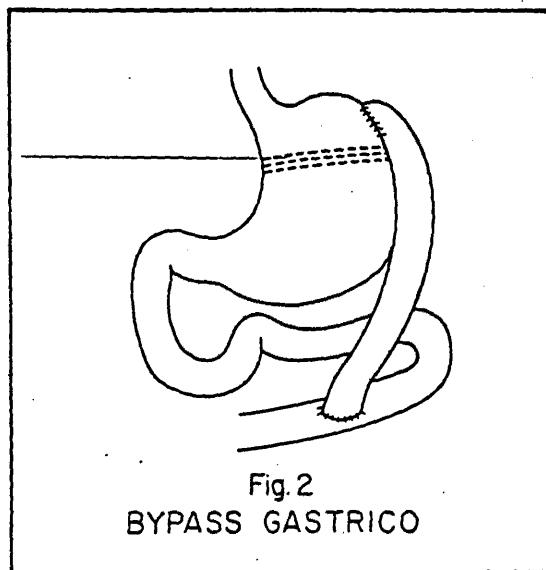
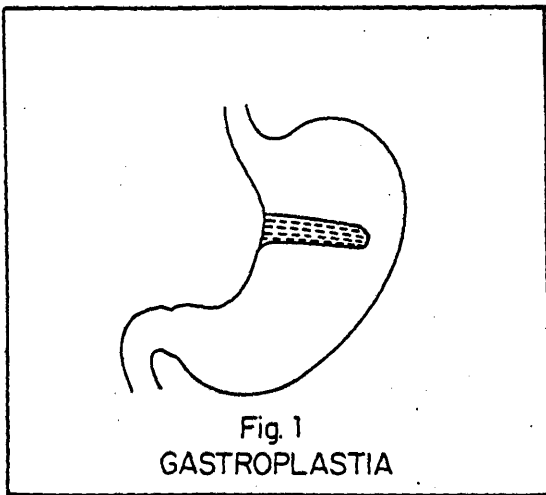
- 238.- WEINSTEIN, L.D.; SHOEMAKER, C.P.; HERSH, T.: Enhanced intestinal absorption after small bowel resection in man. Arch. Surg., 99: 560, 1969
- 239.- WESER, E.; HERNANDEZ, M.H.: Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in rats. Gastroenterology, 60: 69, 1971
- 240.- WEST, R.J.; LLOYD, J.K.: The effect of cholestyramine on intestinal absorption. GUT, 16: 93, 1975
- 241.- WILGRAM, G.F.; LUCAS, C.C.; BEST, Ch.H.: Kwashiorkor type of fatty liver in primates. J. Exp. Med., 108, 361, 1958
- 242.- WILLIAMS, R.C.; SHOWALTER, R.; KERN, F. Jr.: In vivo effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria. Gastroenterology, 69: 483, 1975
- 243.- WINDSOR, C.; FEJFAR, J.; WOODWARD, D.A.K.: Gastric secretion after massive small bowel resection. GUT, 10: 779, 1969
- 244.- WISE, L.; WAUGMAN, R.; STEIN, T.H.: Studies of the effect of the small bowel bypass for massive obesity on gastric secretory function. Ann. Surg., 183: 259, 1976
- 245.- WISE, L.; MARGRAF, H.; STEIN, T.: Studies on bile salt de-

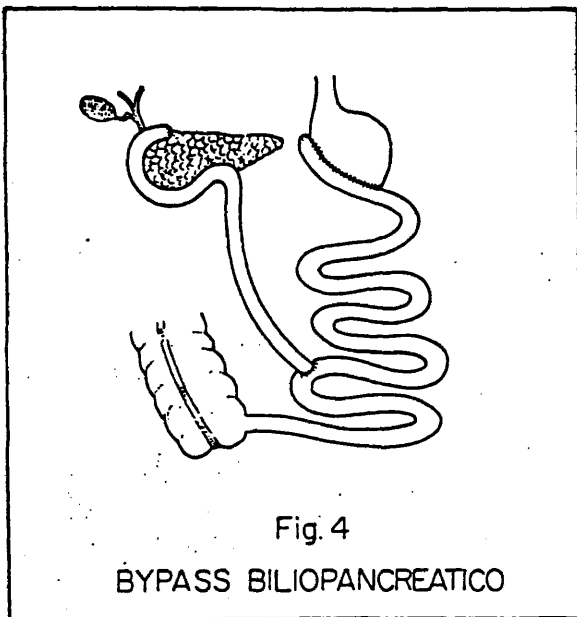
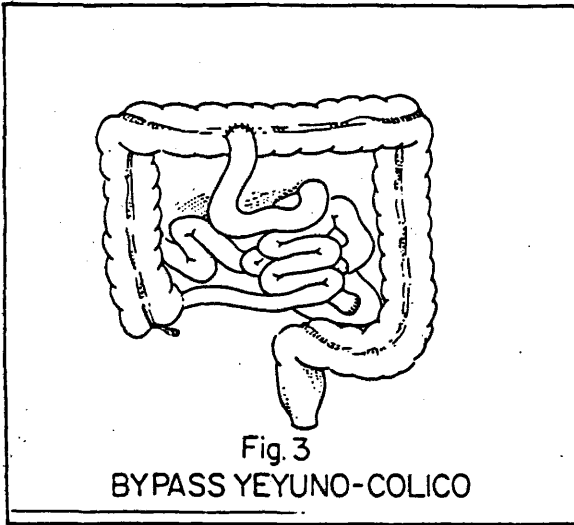
conjugation following small bowel bypass procedures. Ann. Surg., 397: 401, 1975

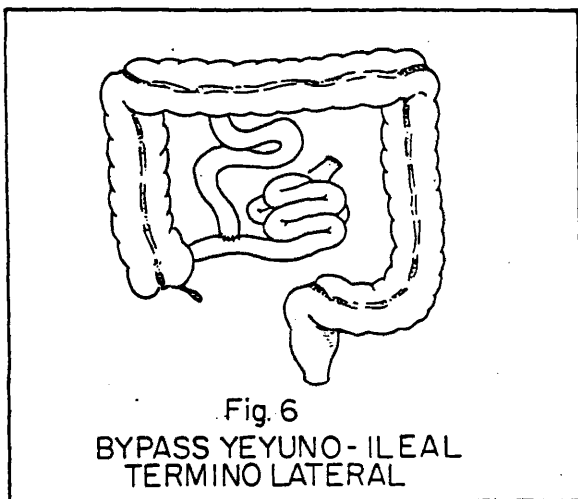
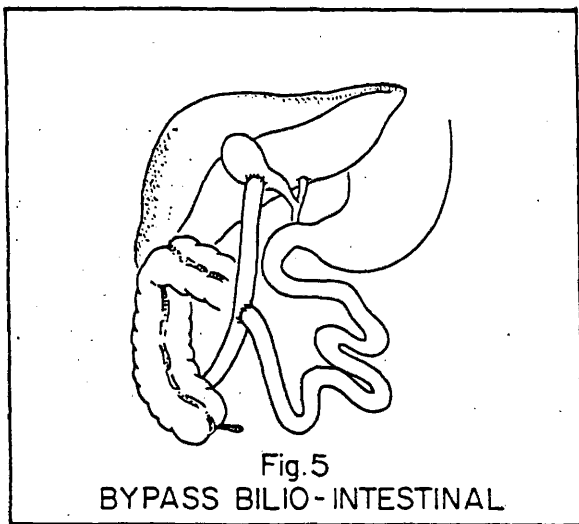
246.- WISE, L.; STEIN, T.: The pathogenesis of diarrhea after bypass of the small intestine. Surg. Gynecol. Obstet., 142: 686, 1976

247.- WRIGHT, H.K.; TILSON, M.D.: Trastornos postoperatorios del conducto gastrointestinal. Ed. Salvat (Barcelona), 1976

248.- ZACK, P.M.; HARLAN, W.R.; LEAVERTON, P.E.: A longitudinal study of body fatness in childhood and adolescence. J. Pediat., 95: 126, 1979







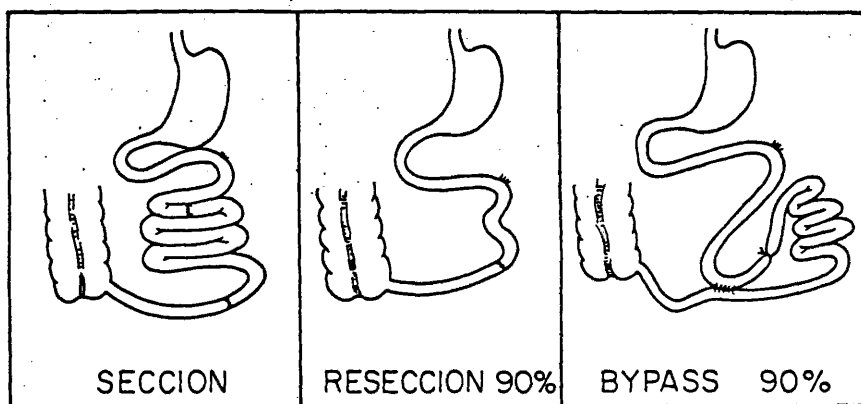
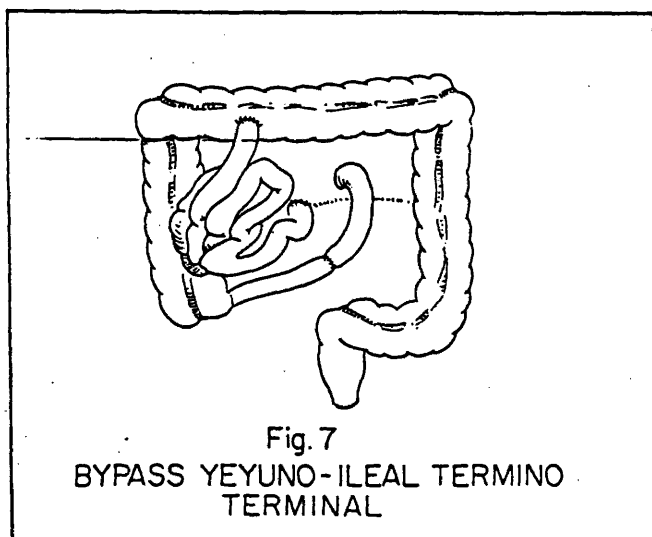


Fig. 8

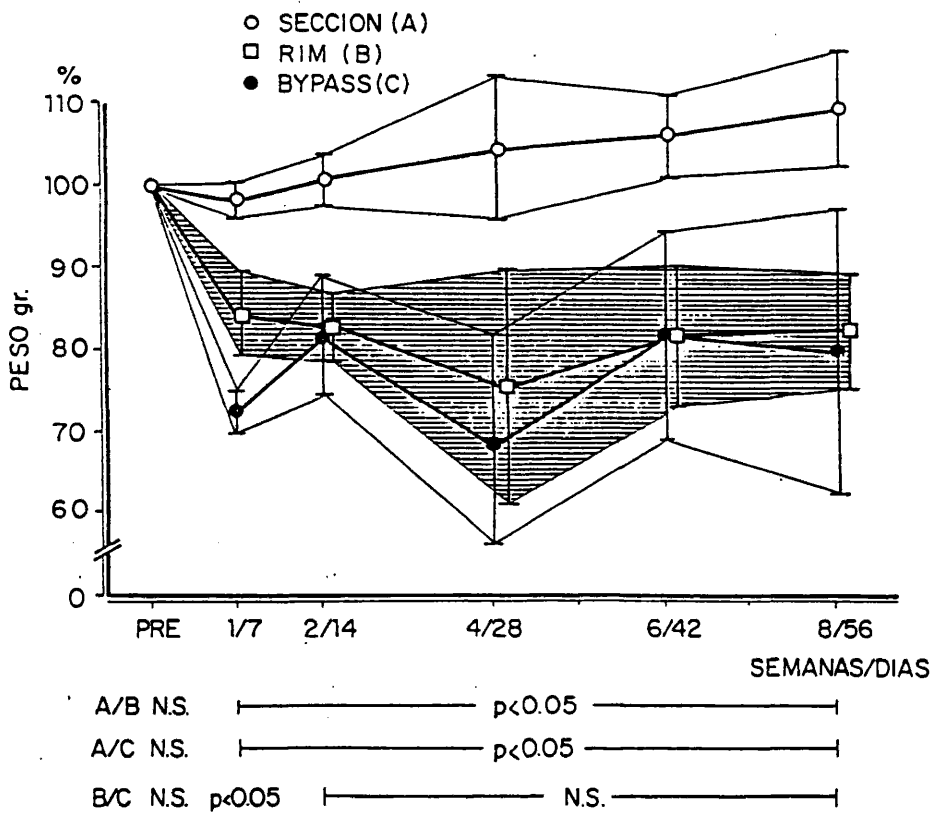


Fig. 9

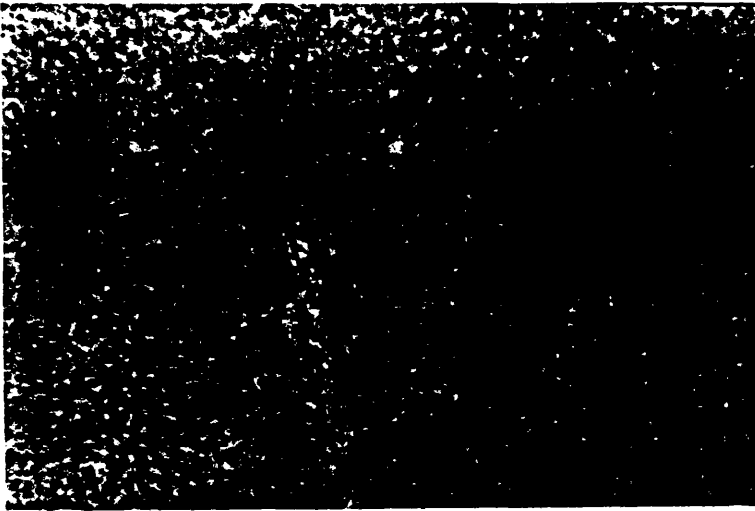


Fig. 10.- Rata nº 28. Sección intestinal. Día 0.
Oil-Red. (X 10)

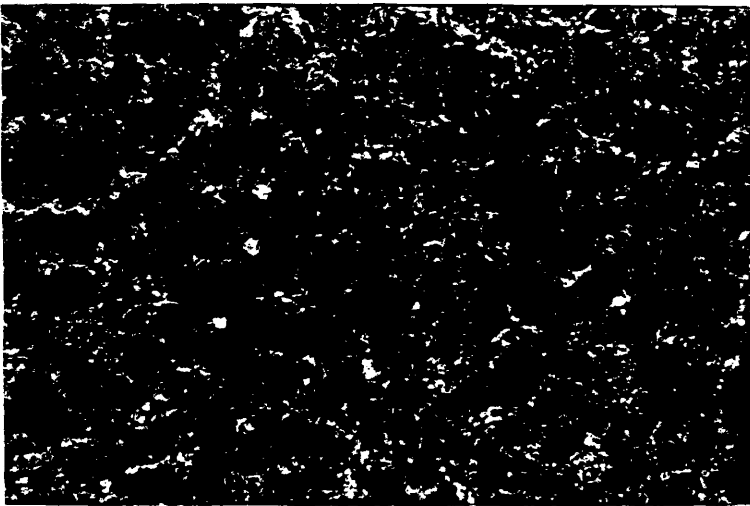


Fig. 11.- Rata nº 18. Sección intestinal. Día 28.
Oil-Red. (X 40)



Fig. 12.- Rata nº 20. Sección intestinal. Día 42
Azul de Toluidina, (40)

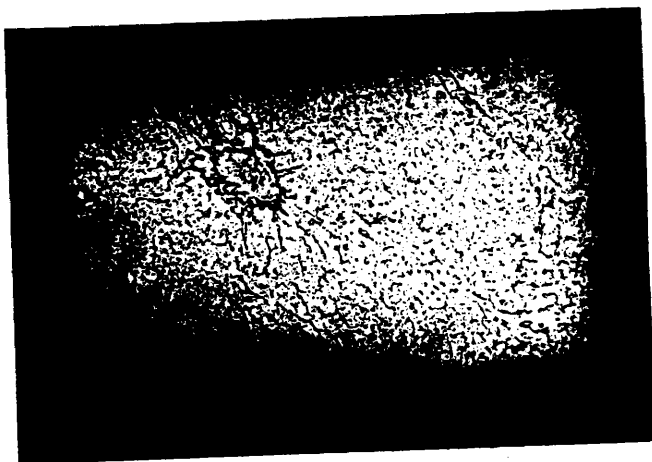


Fig. 13.- Rata nº 13. Sección intestinal. Día 56
Reticulina de Wilder. (10)

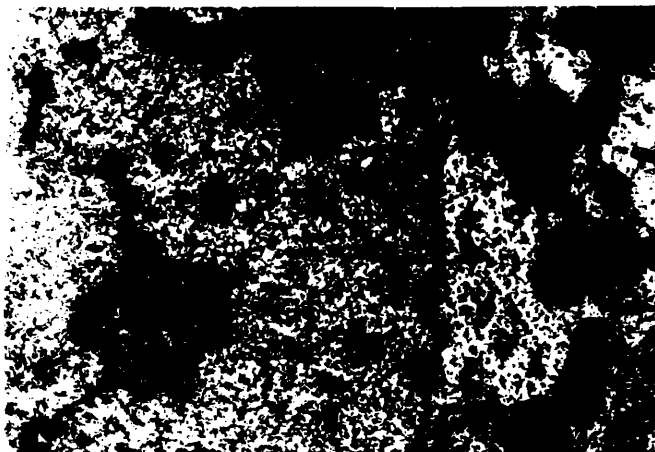


Fig. 14.- Rata nº 11. Sección intestinal. Día 7
Hepatocito normal binucleado, cuyo cito-
plasma contiene mitocondrias densas y
peroxisomas, con su nucleóide excentrico
típico. (X 9.000)

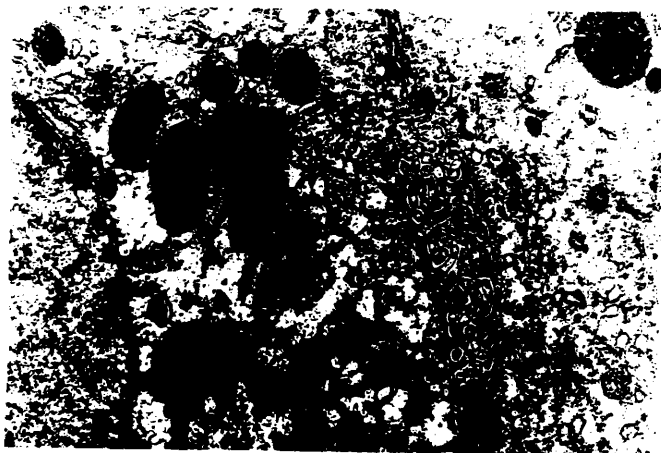


Fig. 15.- Rata nº 9. Sección intestinal. Día 0
Canalículo biliar (CB) colapsado, ocupa-
do por microvillis. El canalículo aparece
cerrado lateralmente por complejos de unión
tipo desmosomas. (3) (X)

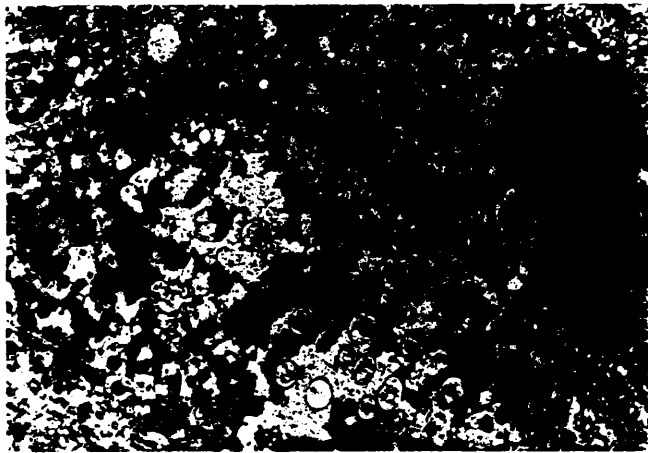


Fig. 16.- Rata nº 9. Sección intestinal. Día 0
Ocasionalmente pueden observarse hepatocitos binucleados, así como escasas inclusiones lipídicas (IL) intracitoplásmicas de pequeñas dimensiones. (2400)



Fig. 17.- Rata nº 18. Sección intestinal. Día 28
Detalle del citoplasma del hepatocito normal con depósito de glucogeno (G) y retículo endoplásmico rugoso (RER) abundante. Así mismo se observa un canalículo biliar (CB)

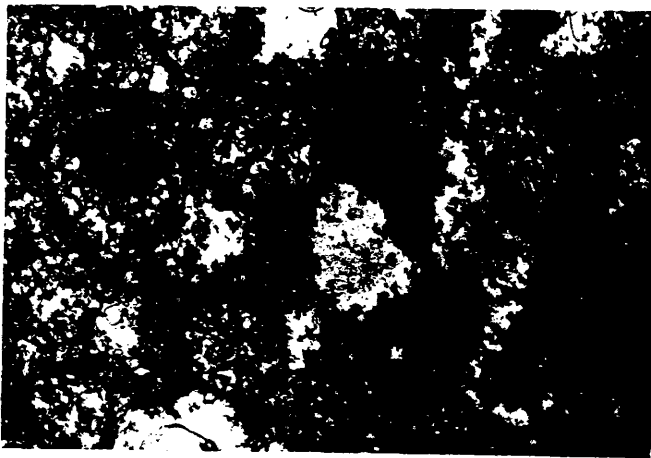


Fig. 18.- Rata nº 20. Sección intestinal. Día 42
Detalle de citoplasma de hepatocito normal, en el que se observan numerosos peroxisomas (P), circunscritos por una unidad de membrana con su característico nucleóide reticular excentrico. (10.000)

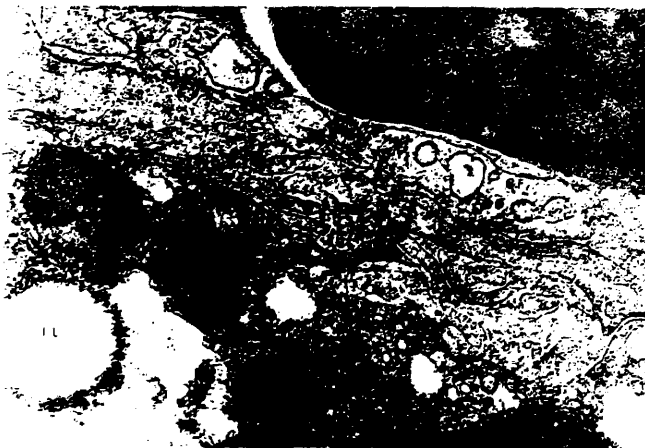


Fig. 19.- Rata nº 27. Sección intestinal. Día 0
Pared del sinusoid ocupada por eritrocitos (E) en relación con células endoteliales fenestradas (CF) del sinusoid y por debajo microvillis (MV). Se observa la ausencia de membrana basal sinusoidal, así como una gota lipídica (IL) en el seno de un acúmulo glucogénico. (15.000)

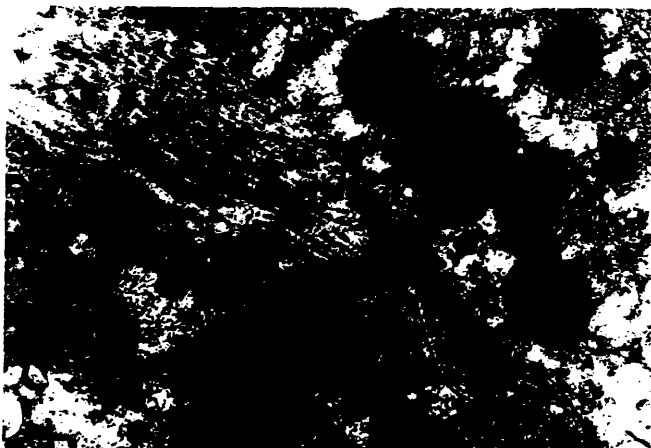


Fig. 20.- Rata nº 13. Sección intestinal. Día 56
Intersticio en el seno del lobulillo he-
pático con presencia de fibrillas de co-
lágena (FC) (10.000)

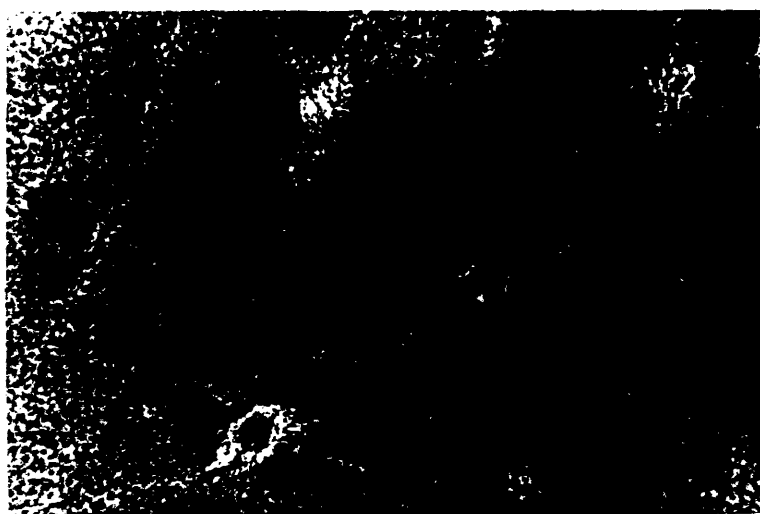


Fig. 21.- Rata nº 8. Resección intestinal. Día 7
(10) Oil-Red

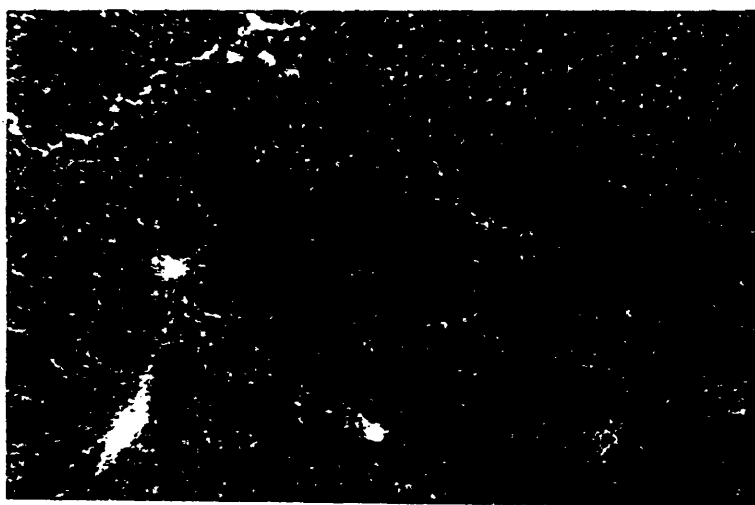


Fig. 22.- Rata nº 12. Resección intestinal. Día 7
Oil-Red. (10)

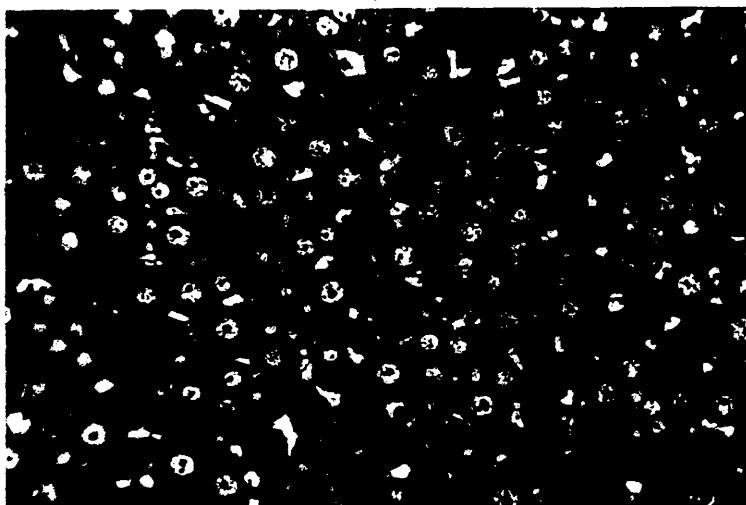


Fig. 23.- Rata nº 16, Resección intestinal. Día 7
Oil-Red. (40)

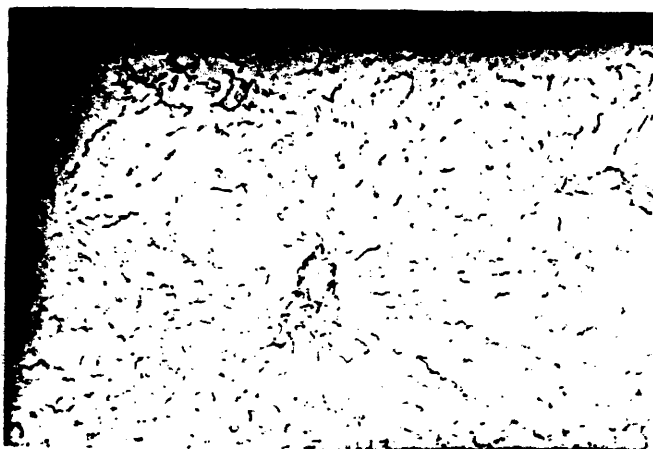


Fig. 24.- Rata nº 21, Resección intestinal. Día 7
Reticulina de Wilder. (10)

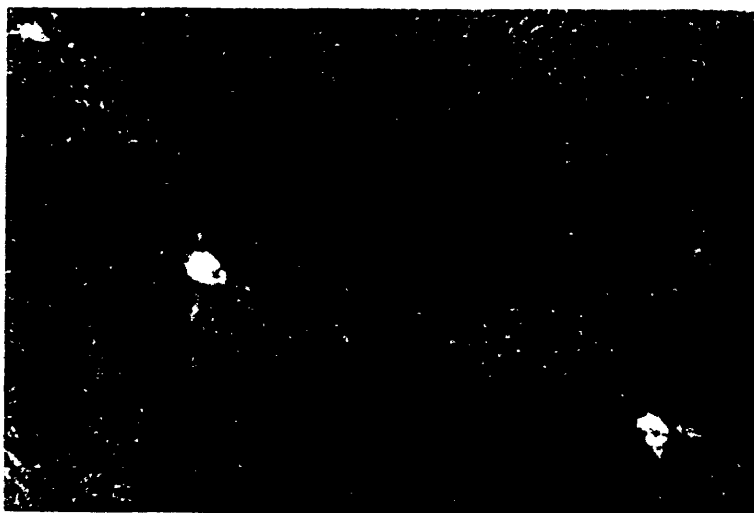


Fig. 25.- Rata nº 25. Resección intestinal. Día 14
Oil-Red. (10)



Fig. 26.- Rata nº 7. Resección intestinal. Día 14
Oil-Red. (4)

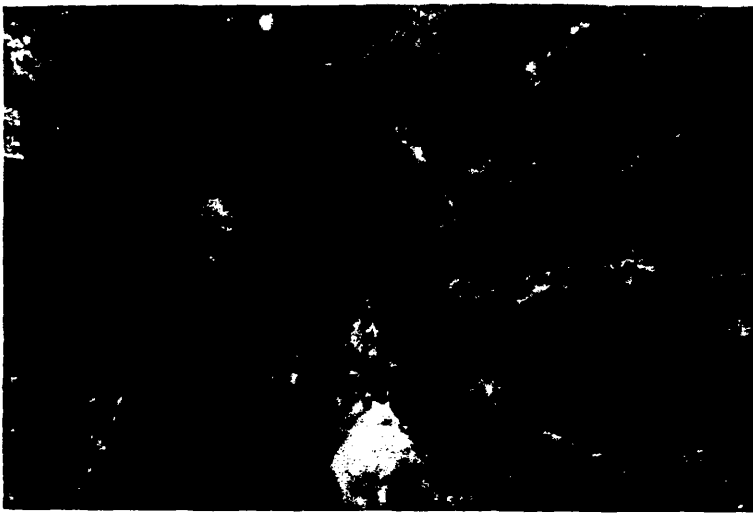


Fig. 27.- Rata nº 30. Resección intestinal. Día 21
Oil-Red. (40)

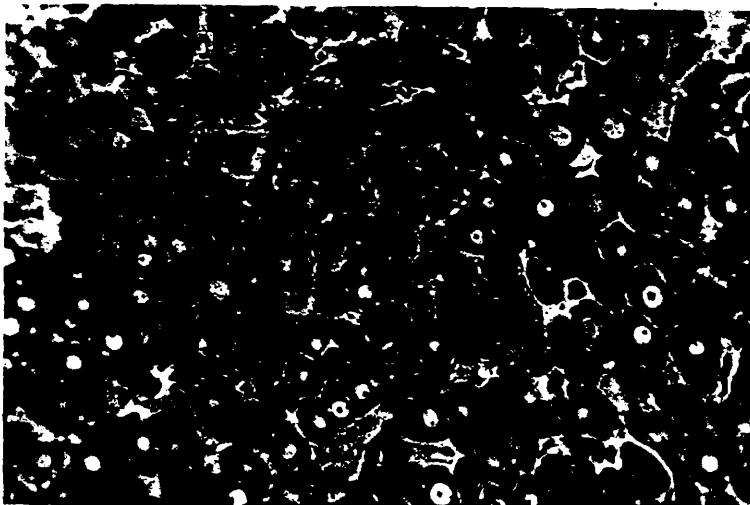


Fig. 28.- Rata nº 31. Resección intestinal. Día 21
Azul de Toluidina. (40)

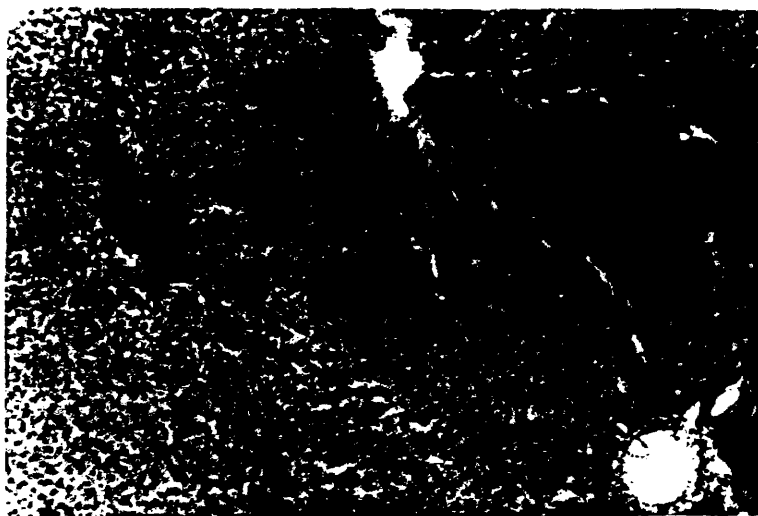


Fig. 29.- Rata nº 35. Resección intestinal. Día 28
Oil-Red. (10)

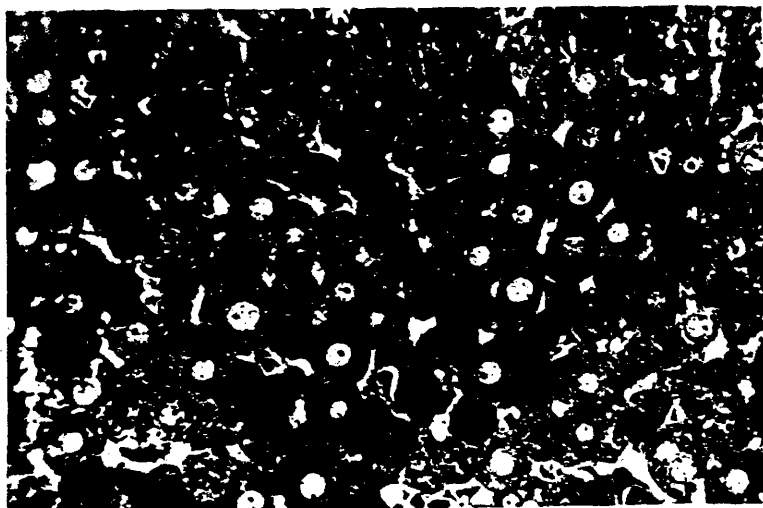


Fig. 30.- Rata nº 42. Resección intestinal. Día 28
Azul de Toluidina. (40)

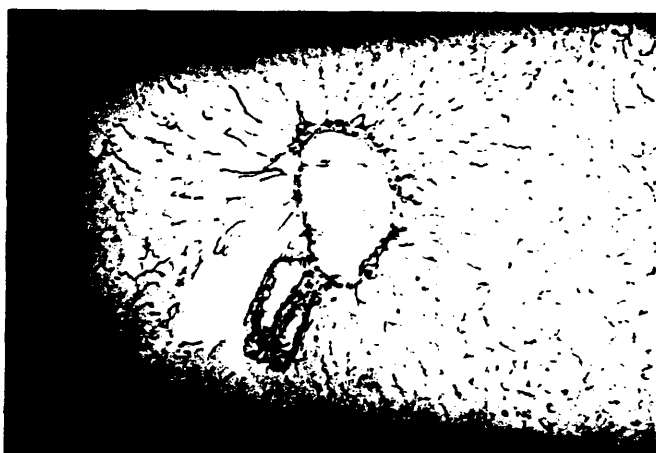


Fig. 31.- Rata nº 33. Resección intestinal. Día 28
Reticulina de Wilder. (10)

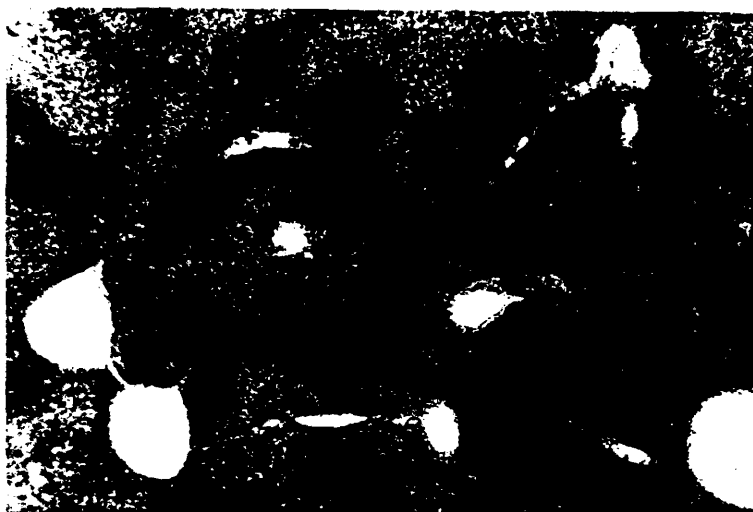


Fig. 32.- Rata nº 38. Resección intestinal. Día 56
Oil-Red. (4)

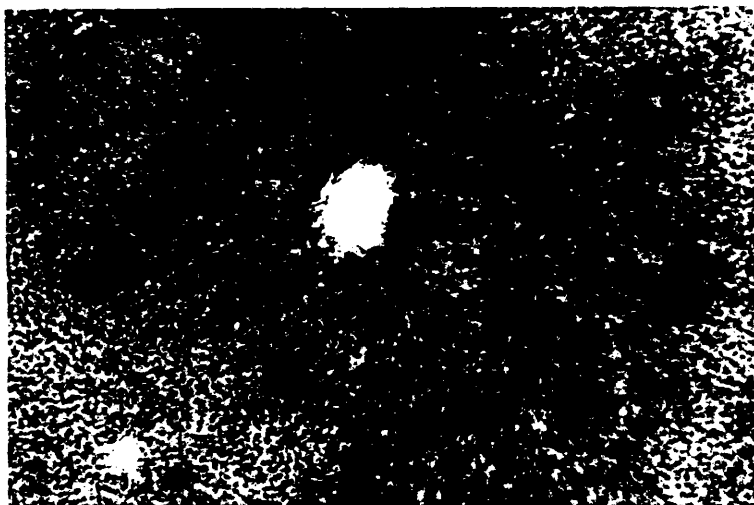


Fig. 33.- Rata nº 37. Resección intestinal. Día 56
Oil-Red. (10)

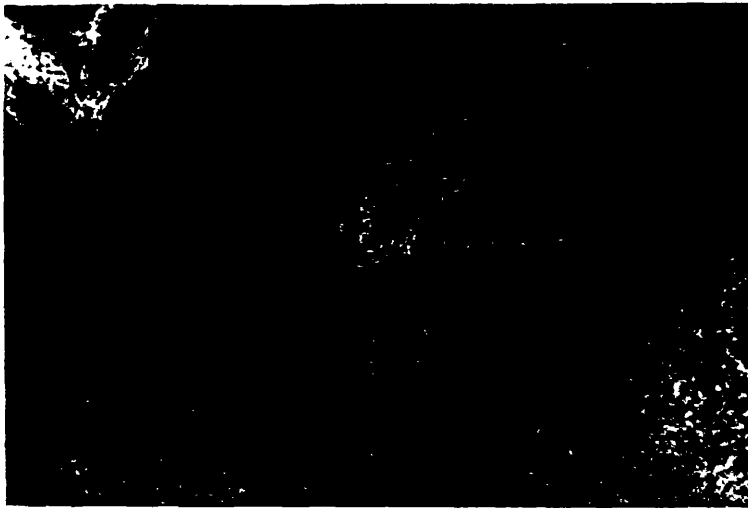


Fig. 34.- Rata nº 44. Resección intestinal. Día 56
Oil-Red. (10)

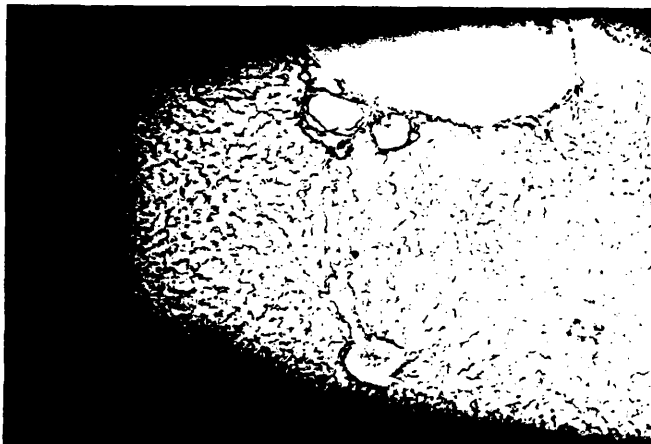


Fig. 35.- Rata nº 47. Resección intestinal. Día 56
Reticulina de Wilder. (10)

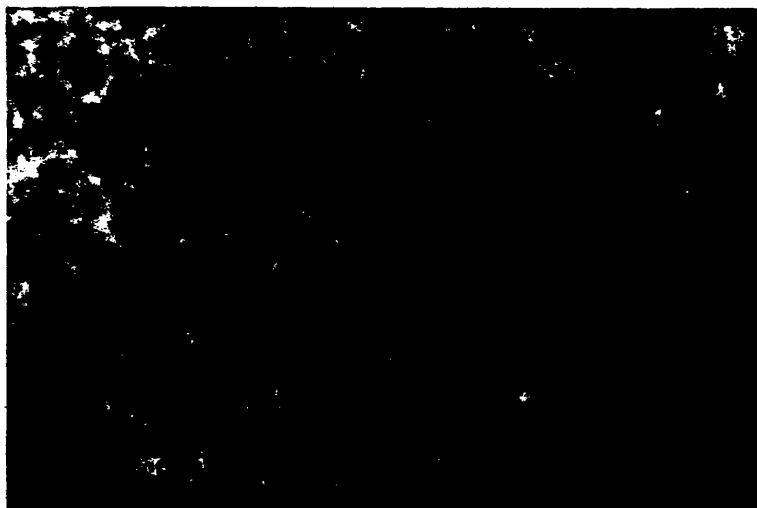


Fig. 36.- Rata nº 53. Resección intestinal. Día 56
Oild-Red. (40)



Fig. 37.- Rata nº 12. Resección intestinal. Día 7
Se observa la escasez en glucogeno y la
ausencia de inclusiones lipídicas, junto
a una gran riqueza mitocondrial. (9.000)



Fig. 38.- Rata nº 21. Resección intestinal. Día 7
Se observa la presencia escasa de inclu-
siones lipídicas (IL) en los hepatocitos.
Las relaciones intercelulares no muestran
alteraciones. (9.000)



Fig. 39.- Rata nº 25. Resección intestinal. Día 15
Se observan ocasionales gotículas de gra-
sa (IL) y escaso glucógeno. En el sinusoi-
de se observa una célula de Kupfer (K) con
abundantes lisosomas. (3.600)

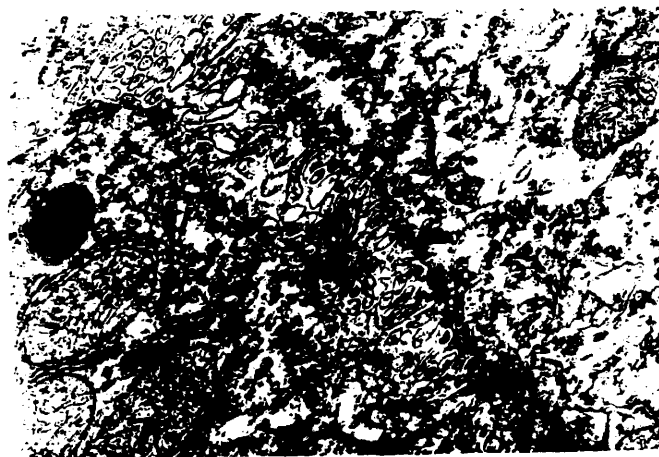


Fig. 40.- Rata nº 7. Resección intestinal. Día 14
Canaliculo biliar repleto de microvillis.
(15.000)



Fig. 41.- Rata nº 24. Resección intestinal. Día 14
Sinusoide con célula linfoide en su interior (CL). Célula de Ito con escaso acúmulo
lipídico (CI). (1.800)



Fig. 42.- Rata nº 25. Resección intestinal. Día 14
Espacio de Disse (ED) estrecho, limitado
por una célula endotelial (CE) de carac-
terísticas normales. (3.600)

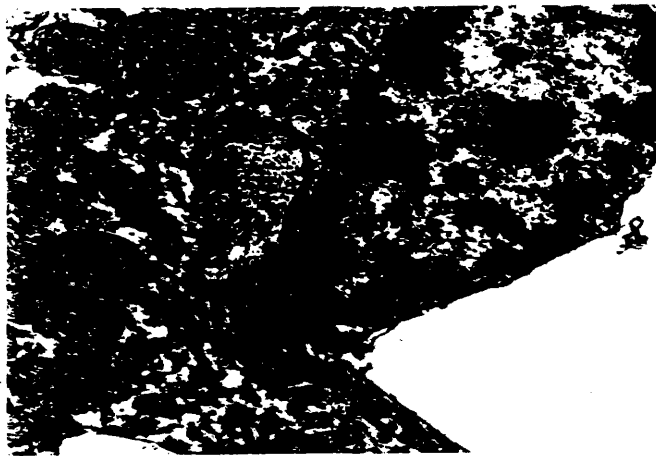


Fig. 43.- Rata nº 25. Resección intestinal. Día 14
Fibras colágenas (FC) en el espacio peri-
sinusoidal. (9.000)



Fig. 44.- Rata nº 24. Resección intestinal. Día 14
Espacio porta (EP) que no muestra aumento
del tejido conjuntivo. Conductillo biliar
(CB), linfocito (CL) intrasinusoidal.
(900)

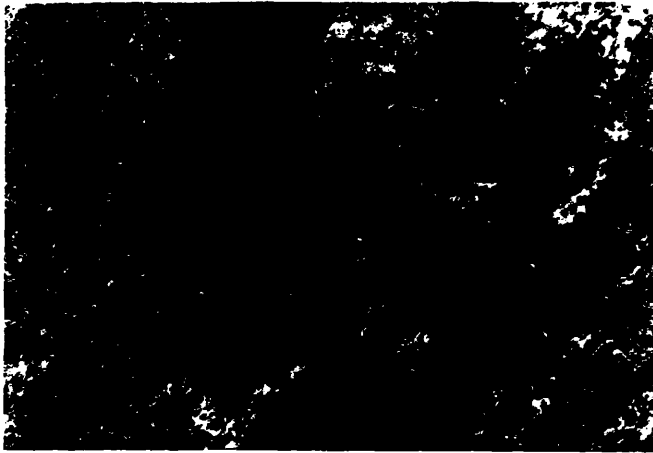


Fig. 45.- Rata nº 35. Resección intestinal. Día 28
Presencia de acúmulos de cisternas paralelas de retículo endoplasmico y moderado depósito glucogenico. (12.000)



Fig. 46.- Rata nº 33. Resección intestinal. Día 28
Canaliculo biliar con abundante material membranoso en su luz. (18.000)

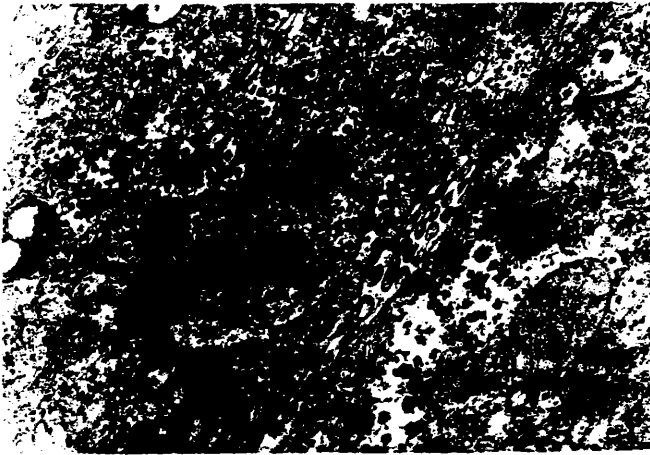


Fig. 47.- Rata nº 42. Resección intestinal. Día 28
Lisosomas (L) con material lipídico pró-
ximos al polo biliar del hepatocito.
(15.000)

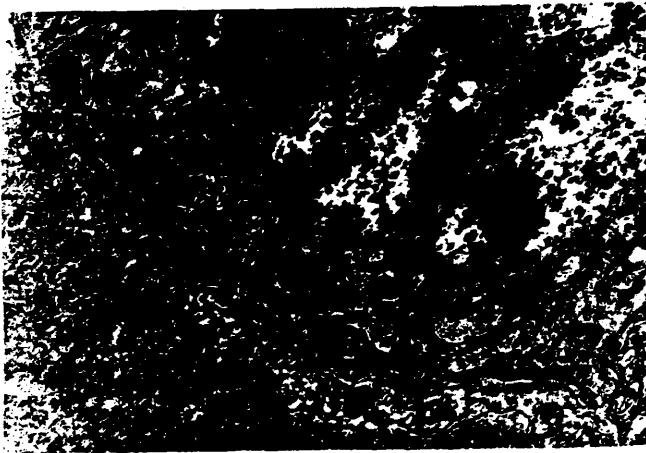


Fig. 48.- Rata nº 39. Resección intestinal. Día 28
Polo vascular del hepatocito y espacio de
Disse sin alteraciones. Se observa la au-
sencia de membrana basal en relación con
la célula endotelial (CE). Célula de Kup-
fer (K) y luz sinusoidal (LS): (12.000)

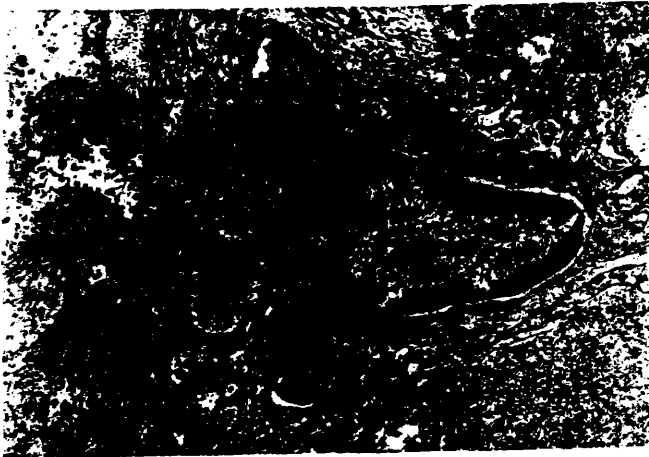


Fig. 49.- Rata nº 42. Resección intestinal. Día 28
Fibrocyto adventicial en relación con
fascículos de colágena (FC) en un receso
perisinusoidal. (10.000)



Fig. 50.- Rata nº 35. Resección intestinal. Día 28
Citoplasma de una célula de Kupfer rico
en lisosomas (L). (9.000)



Fig. 51.- Rata nº 38. Resección intestinal. Día 56
Presencia de inclusiones lipídicas (IL)
en el citoplasma de hepatocitos centrolo-
bulillares. Fibrocito adventicial sin de-
pósito lipídico. (4.800)

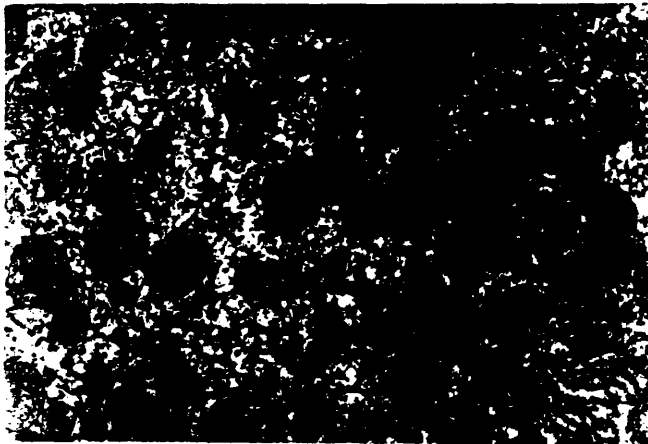


Fig. 52.- Rata nº 47. Resección intestinal. Día 56
Mitocondrias y peroxisomas de caracterís-
ticas normales. Depósito de glucogénico
abundante (G) (6.000)

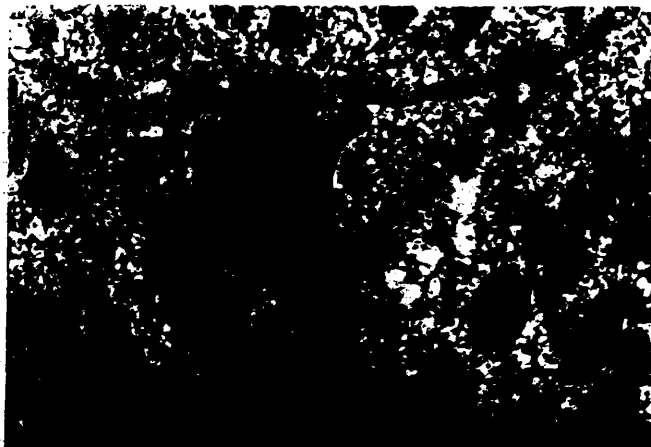


Fig. 53.- Rata nº 53. Resección intestinal. Día 56
Sinusoide con espacio perisinusoidal dis-
creto. (6.000)

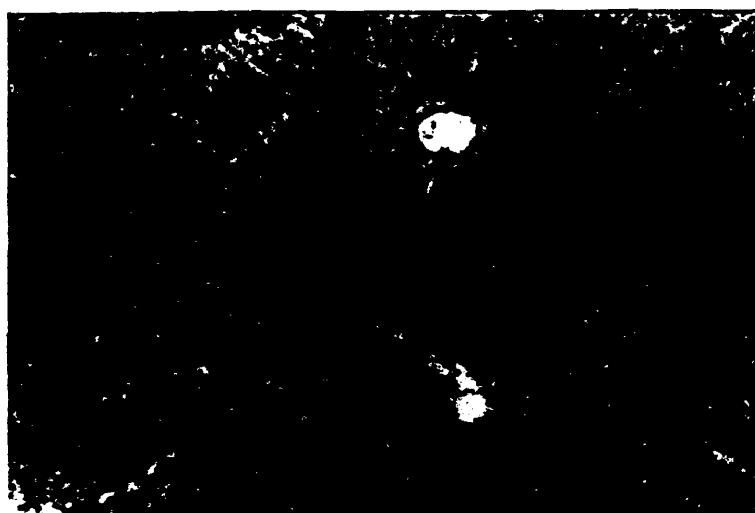


Fig. 54.- Rata nº 62. Bypass intestinal. Día 7
Oil-Red. (10)

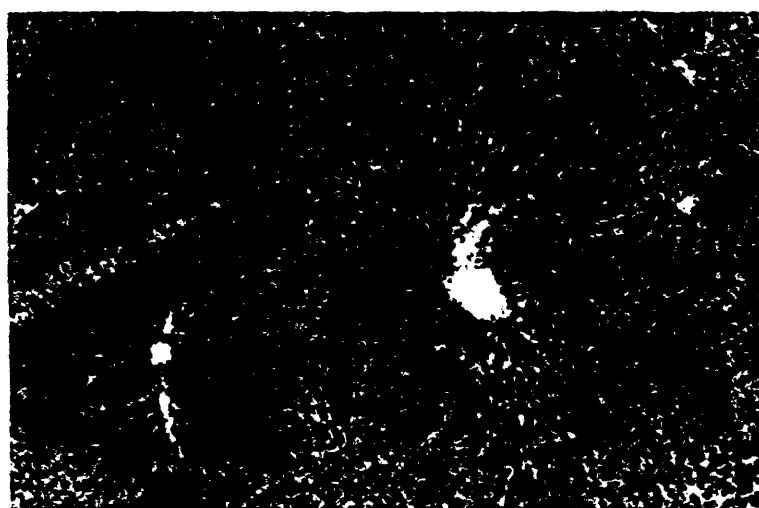


Fig. 55.- Rata nº 63. Bypass intestinal. Día 7
Oil-Red. (10)



Fig. 56.- Rata nº 73. Bypass intestinal. Día 7
Oil-Red. (40)

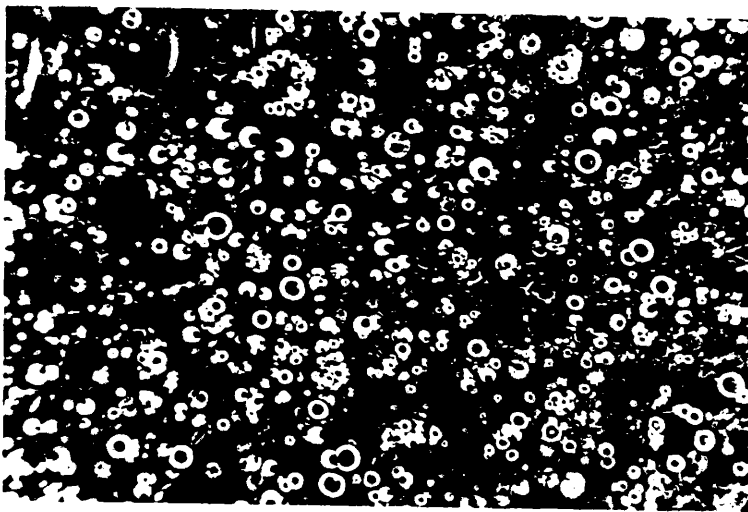


Fig. 57.- Rata nº 73. Bypass intestinal. Día 7
Azul de Toluidina. (40)

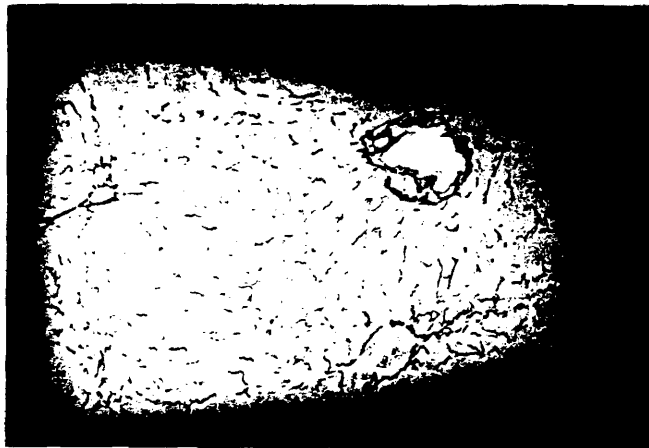


Fig. 58.- Rata nº 95. Bypass intestinal. Día 7
Reticulina de Wilder. (10)



Fig. 59.- Rata n^o 97. Bypass intestinal. Día 14
Oil-Red. (10)

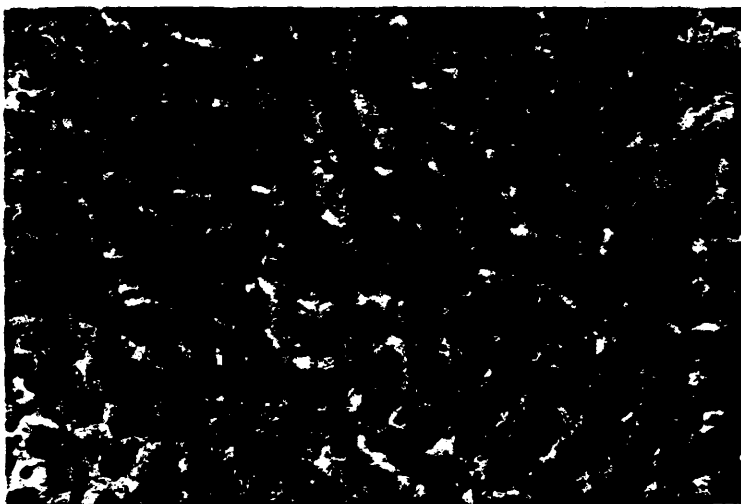


Fig. 60.- Rata n^o 106. Bypass intestinal. Día 14
Oil-Red. (40)

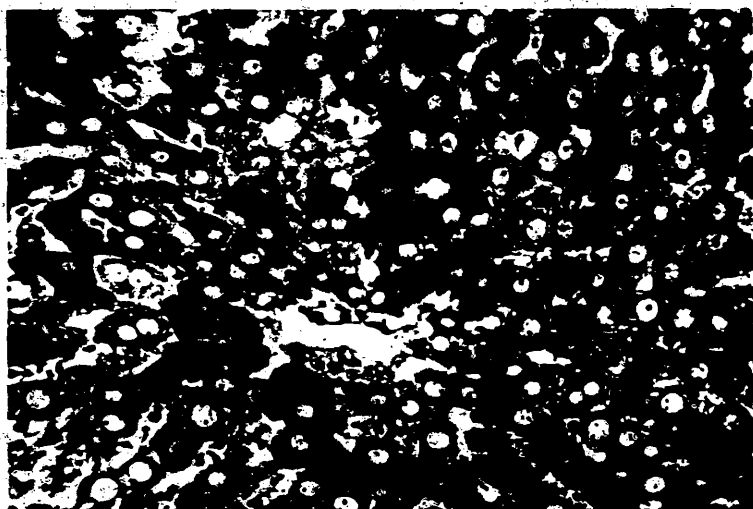


Fig. 61.- Rata nº 99. Bypass intestinal. Día 14
Azul de Toluidina. (40)

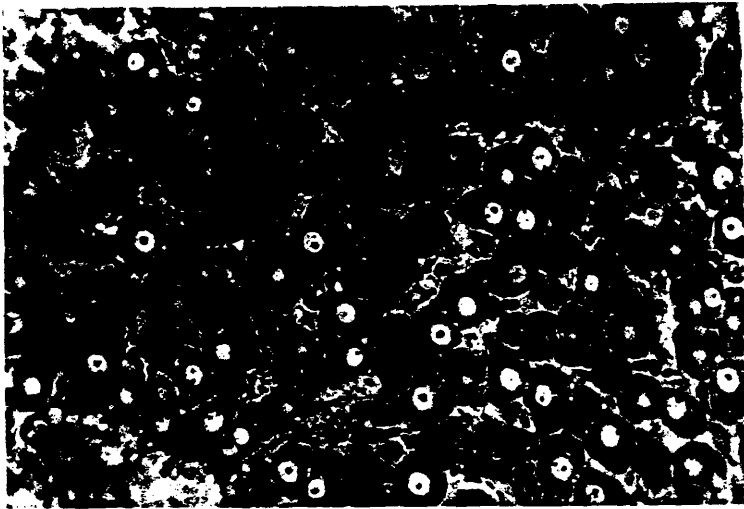


Fig. 62.- Rata nº 111. Bypass intestinal. Día 21.
Azul de Toluidina. (40)

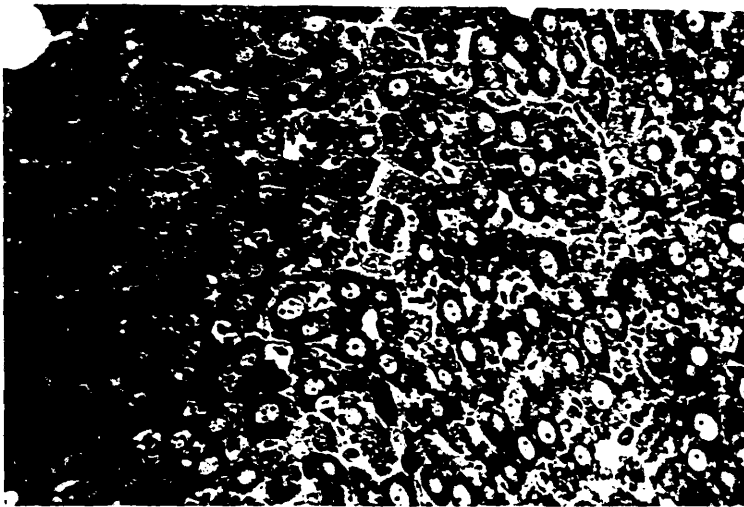


Fig. 63.- Rata nº 116. Bypass intestinal. Día 21.
Azul de Toluidina. (40)

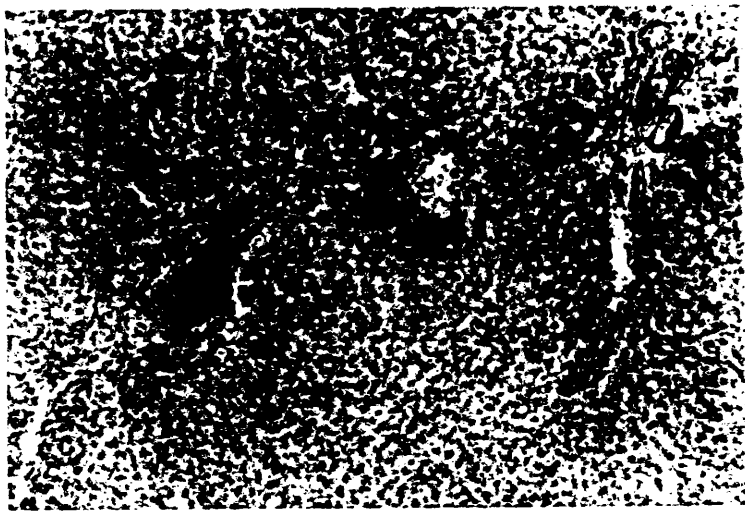


Fig. 64.- Rata nº 120. Bypass intestinal. Día 28
Oil-Red. (10)

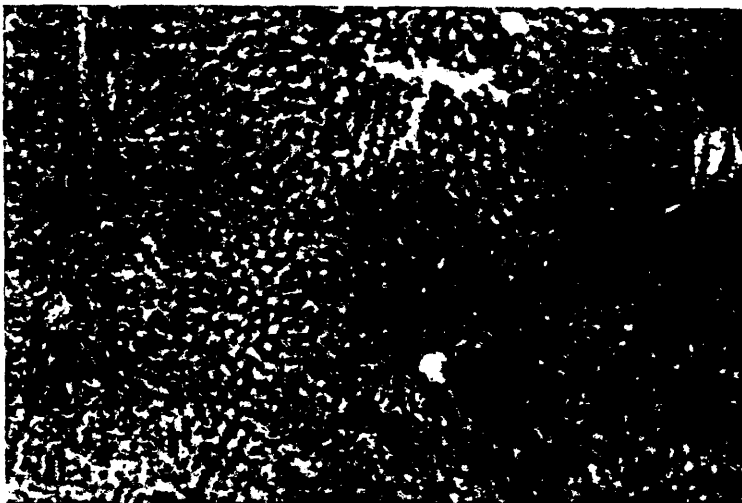


Fig. 65.- Rata nº 126. Bypass intestinal. Día 28
Oil-Red. (10)

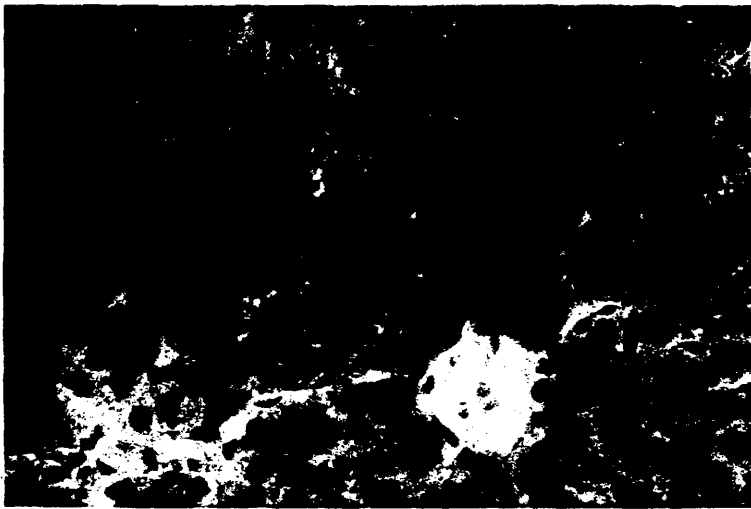


Fig. 66.- Rata nº 113. Bypass intestinal. Día 28
Oil-Red. (40)

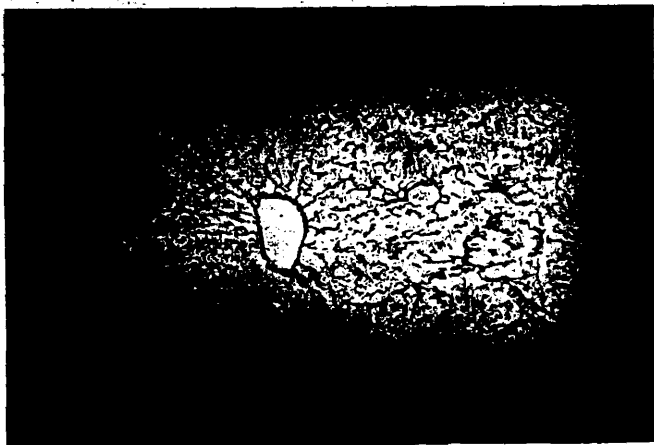


Fig. 67.- Rata nº 114. Bypass intestinal. Día 28
Reticulina de Wilder. (10)

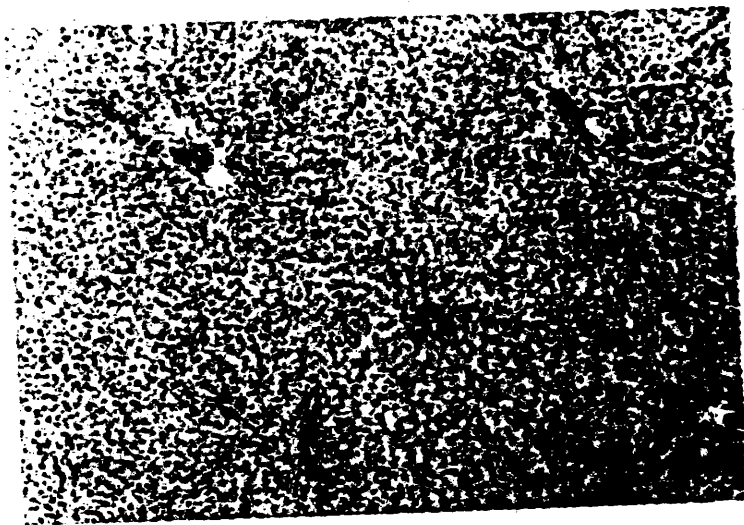


Fig. 68.- Rata nº 121. Bypass intestinal. Día 42
Oil-Red. (10)

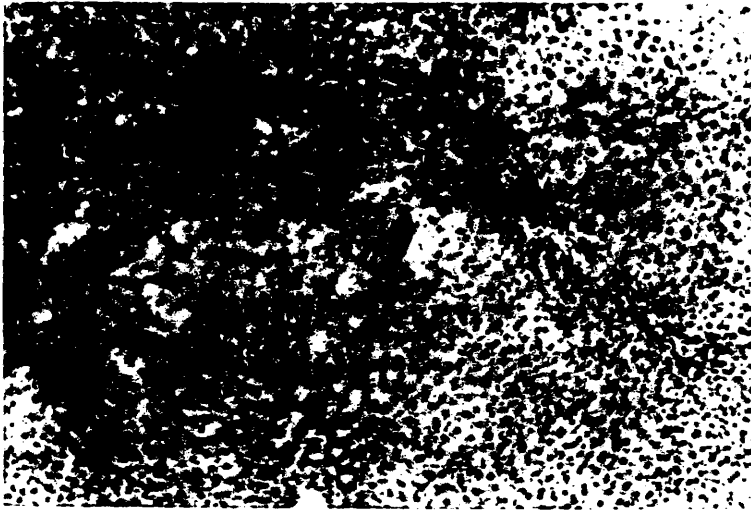


Fig. 69.- Rata nº 130. Bypass intestinal. Día 56
Oil-Red. (10)

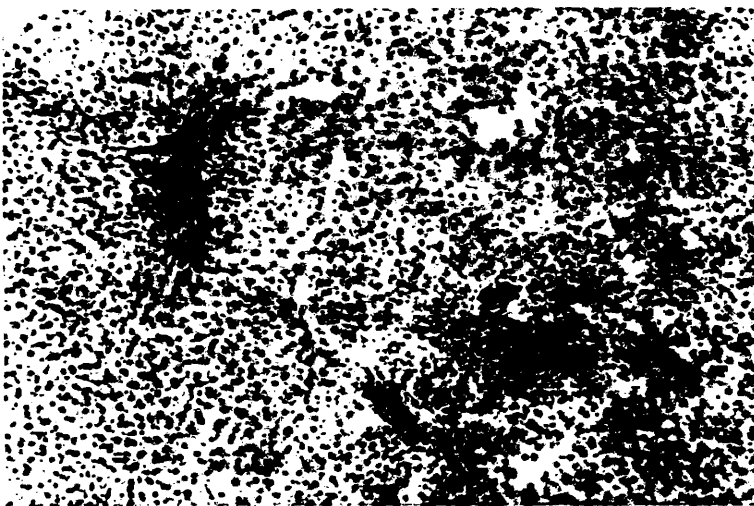


Fig. 70.- Rata nº 135. Bypass intestinal. Día 56
Oil-Red. (10)

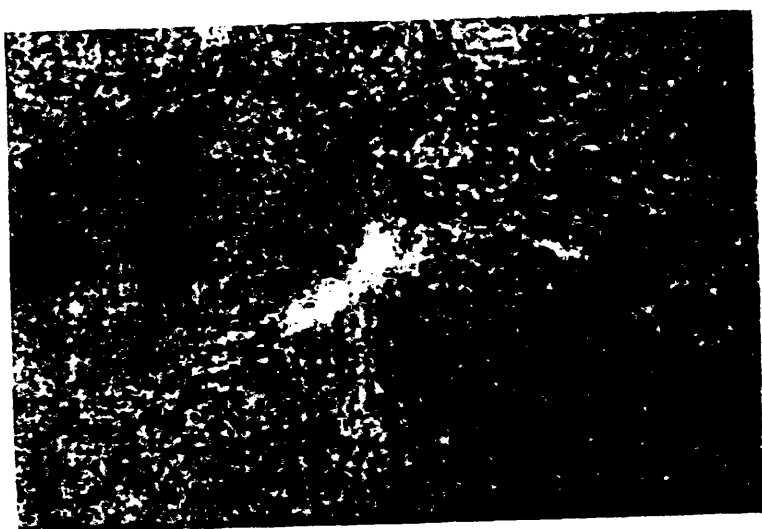


Fig. 71.- Rata nº 141. Bypass intestinal. Día 56
Oil-Red. (10)

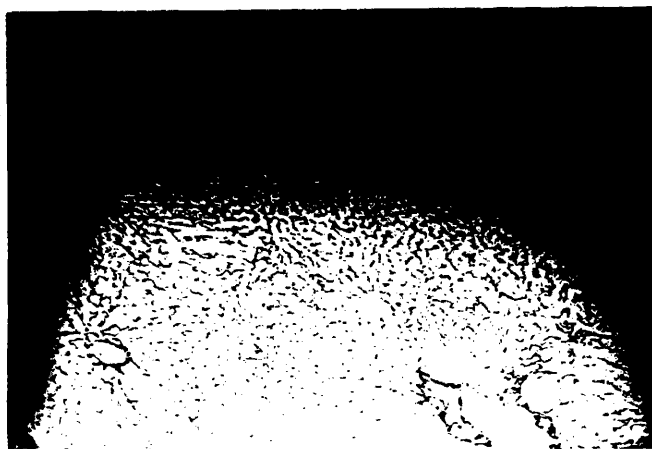


Fig. 72.- Rata nº 138. Bypass intestinal. Día 56
Reticulina de Wilder. (10)



Fig. 73.- Rata nº 62. Bypass intestinal. Día 7
Hepatocito cuyo núcleo contiene 3 nucleolos y escaso contenido en glucógeno. Contenido lipídico moderado (IL). (2.400)

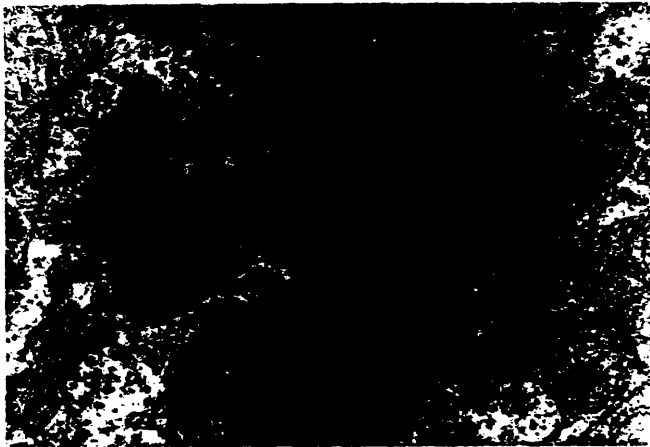


Fig. 74.- Rata nº 73. Bypass intestinal. Día 7
Mitocondrias con matriz densa en relación con inclusiones lipídicas. (9.000)



Fig. 75.- Rata nº 63. Bypass intestinal. Día 7
Inclusiones lipídicas (IL), localizadas
en el seno de acúmulos glucogénicos.
(3.600)



Fig. 76.- Rata nº 101. Bypass intestinal. Día 7
Grandes inclusiones lipídicas intraci-
toplásmaticas en relación con el glu-
cógeno. (9.000)

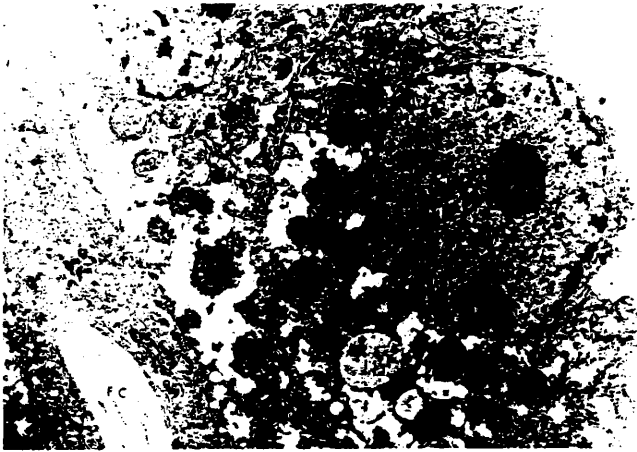


Fig. 77.- Rata nº 95. Bypass intestinal. Día 7
Pequeñas inclusiones lipídicas (IL) intra-
citoplásmicas. Fibras colágenas (FC) in-
tersticiales. (3.600)

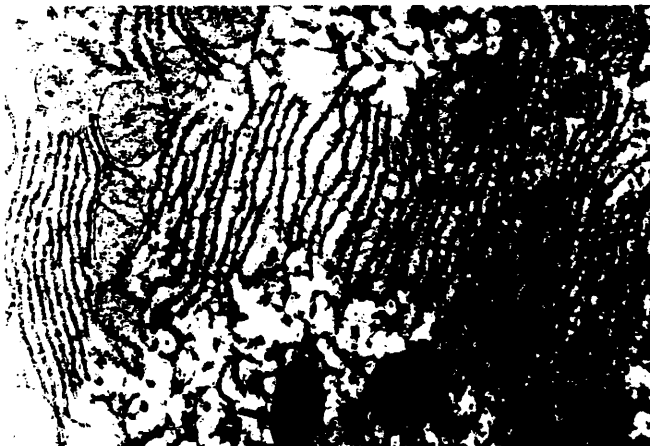


Fig. 78.- Rata nº 59. Bypass intestinal. Día 7
Retículo endoplásmico rugoso con cister-
nas paralelas en relación con retículo
endoplásmico liso, en el seno de depósi-
tos glucogénicos. (9.000)

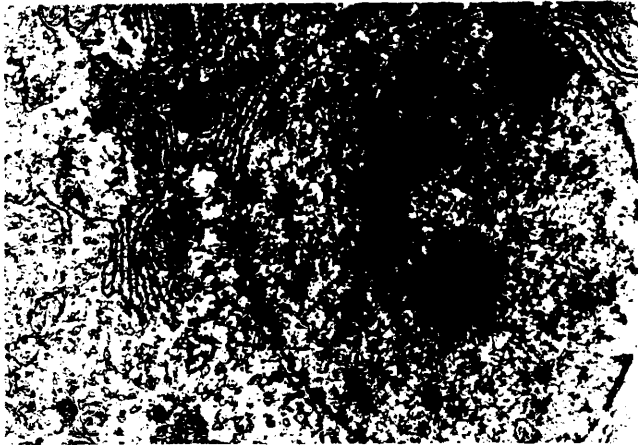


Fig. 79.- Rata nº 101. Bypass intestinal. Día 7
Hepatocito con abundante retículo endoplásmico liso (REL) de cisternas vesiculares. Nucleo con dos nucleolos.
(4.800)



Fig. 80.- Rata nº 95. Bypass intestinal. Día 7
Abundante retículo endoplásmico rugoso.
Lisosomas (L). Canalículo biliar. (4.800)



Fig. 81.- Rata nº 123. Bypass intestinal. Día 7
Célula de Kupfer (K) con escaso contenido lisosómico. Espacio de Disse (ED) normal. (9.000)

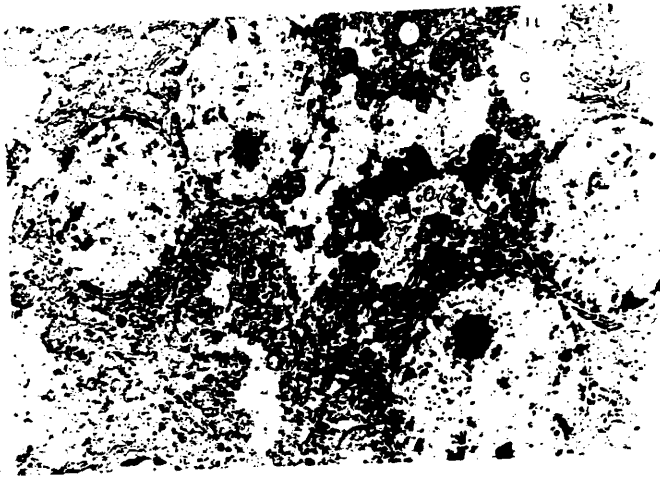


Fig. 82.- Rata nº 97. Bypass intestinal. Día 14
Hepatocito binucleado con abundantes de-
pósitos glucogénicos (G) e inclusiones
lipídicas (IL) (2.400)

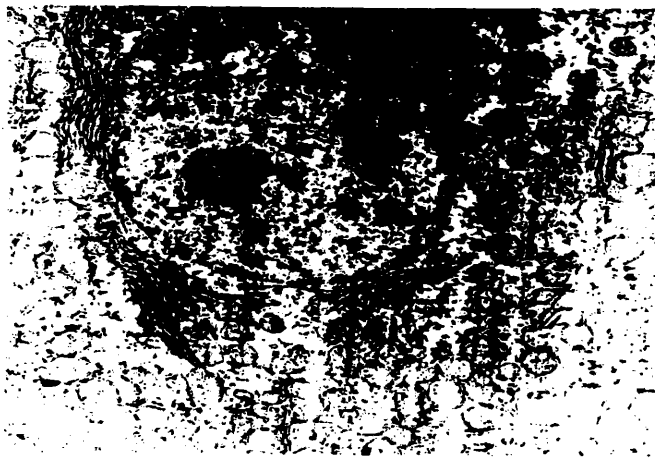


Fig. 85.- Rata nº 99. Bypass intestinal. Día 14
Hepatocito rico en mitocondrias y pobre
en glucógeno. (3.600)

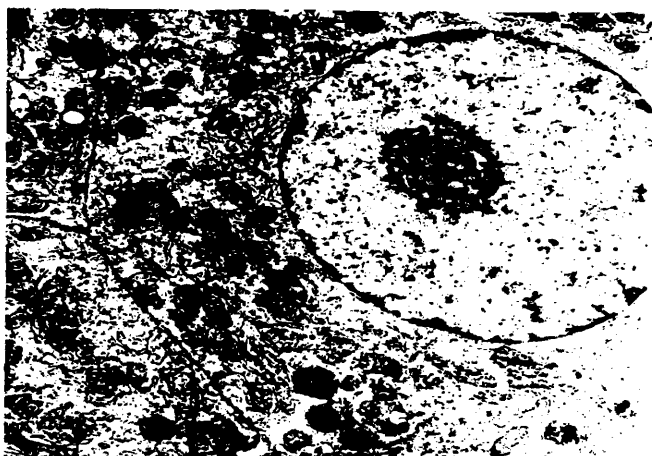


Fig. 84.- Rata nº 115. Bypass intestinal. Día 28
Grandes mitocondrias densas y escasez de
glucógeno. (4.800)

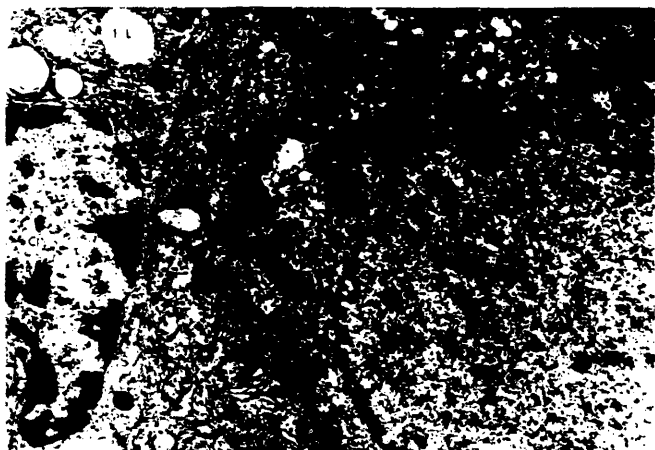


Fig. 85.- Rata nº 116. Bypass intestinal. Día 28
Abundantes inclusiones lipídicas (IL) en
célula de Ito (CI). (6.000)



Fig. 86.- Rata nº 111. Bypass intestinal. Día 28
Haces de fibras colágenas (FC) perisi-
nusoidales. (9.000)

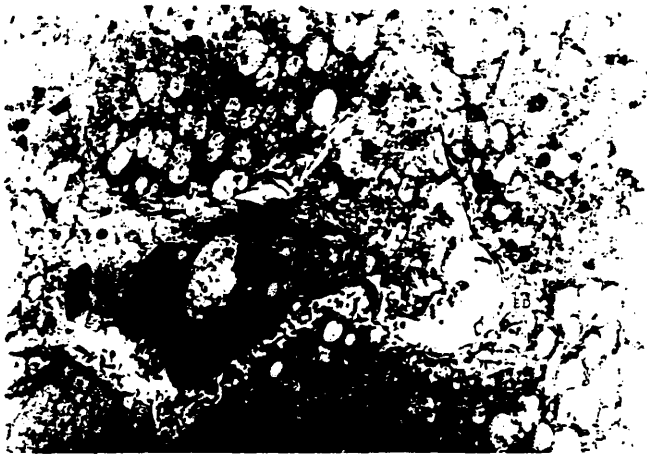


Fig. 87.- Rata nº 142. Bypass intestinal. Día 56
Célula de Kupfer (K) con abundantes li-
somas. Espacio de Disse (ED) sin al-
teraciones y hepatocitos con escaso glu-
cígeno y abundantes mitocondrias de gran
tamaño. (3.600)

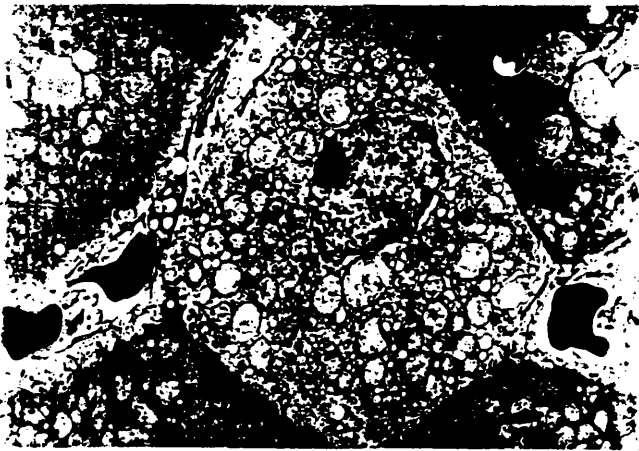


Fig. 68.- Rata nº 138. Bypass intestinal. Día 56
Hepatocito con signos de lesión irrever-
sible, junto a otros con mitocondrias de
gran tamaño (3.000)



Fig. 89.- Rata nº 142. Bypass intestinal. Día 56
Canalículo biliar con cuerpos mielinoi-
des (Mb) (27.000)

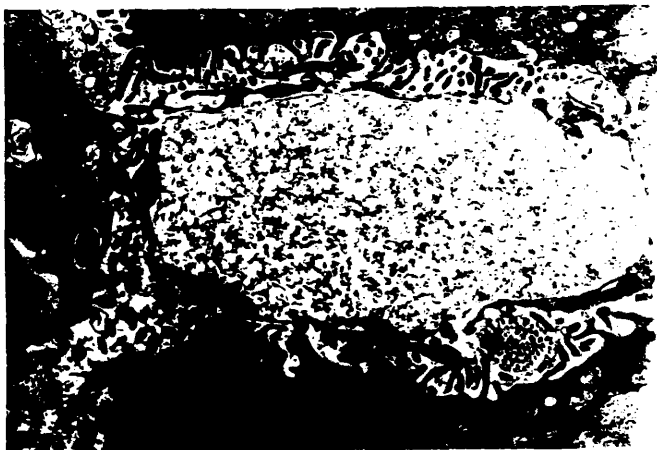


Fig. 90.- Rata nº 141. Bypass intestinal. Día 56
Célula de Kupfer (K) intrasinusoidal acti-
va. Fibras colágenas (C) en el espacio
perisinusoidal. (6.000)

