

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina

**Estudio de un modelo experimental de
hígado de éstasis en la rata**

Trabajo presentado como tesis doctoral por el
licenciado D. Hipólito José Durán Giménez-Rico

Madrid, Septiembre de 1.994



JESUS ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA. CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo titulado "Estudio de un modelo experimental de hígado de éstasis en la rata", efectuado por Dn. Hipólito Durán Giménez-Rico, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne, a mi entender, los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid, a catorce de Octubre de mil novecientos noventa y cuatro.

Fdo: Prof. Dr. J. Alvarez Fernández Represa.



DPTO. DE FARMACOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

28040 MADRID

~~TEL. 394 14 63~~
Tel. 394 14 64

Fax 394 14 63

ANGELA ALSASUA DEL VALLE, PROFESORA TITULAR DE FARMACOLOGIA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo titulado "Estudio de un modelo
experimental de hígado de éstasis en la rata",
efectuado por D. Hipólito Durán Giménez-Rico, ha sido
realizado bajo mi dirección y reúne, a mi entender,
los requisitos necesarios para optar al grado de
Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el
presente en Madrid, a catorce de Octubre de mil
novecientos noventa y cuatro.

A. Alsasua

Fdo. Prof. Dra. A. Alsasua del Valle.

A mis padres, que han depositado en
mí toda su entrega, cariño y confianza.

AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Dr. Hipólito Durán Sacristán, maestro de cirujanos pero sobre todo padre, que con su ejemplo y entrega ha inculcado en mí la pasión y la vocación por la medicina y que me ha enseñado a valorar el humanismo, el sacrificio y la generosidad como pilares básicos en el duro ejercicio que es la vida.

Al Prof. Dr. Jesús A. Fernández Represa, codirector de esta tesis doctoral y jefe del servicio al que pertenezco, que ha demostrado gran consideración hacia mi trabajo y tolerancia ilimitada hacia mis fallos.

A la Dra. Angela Alsasua, codirectora de esta tesis, que ha inculcado en mí el sacrificio a la vez que la paciencia en la ardua tarea que supone el trabajo en un laboratorio de investigación farmacológica.

Al Prof. Dr. Jaime Arias Pérez, por poner a mi disposición de manera incondicional su experiencia investigadora, pero sobre todo por enseñarme a comprender el respeto y la devoción que han de primar en toda relación maestro-discípulo y por incluirme en un grupo de trabajo donde prevalece la cordialidad y el diálogo por encima de toda relación profesional.

A Itziar Aldamendi, por enseñarme a entender que en los momentos mas duros que todo trabajo experimental entraña ha de reinar la vitalidad, la alegría y el entusiasmo como acicates primordiales.

Al Dr. Laureano Lorente, que en todo momento ha puesto a mi disposición su pericia quirúrgica, su constante colaboración y su tolerancia comprometida por no tener en cuenta mis errores. Admiro mucho su categoría como médico y como hombre.

A la Dra. M^a Angeles Aller, que me ha ofrecido siempre su amistad, paciencia y experiencia para llevar a buen fin la presente tesis doctoral. Gracias a su entrega desinteresada he comprendido que toda relación ha de ser humana mucho antes que profesional.

A la Dra. Soledad Alonso, inestimable apoyo científico que me obliga a considerarla coautora de este trabajo

experimental, pero sobre todo inestimable apoyo moral por tenderme en todo momento una mano amiga.

Al Dr. J. Ignacio Trobo, por introducirme y asesorarme de manera desinteresada en la cirugía experimental. Sin él, este trabajo experimental nunca podría haberse realizado.

A todos los compañeros integrantes del grupo de trabajo al que pertenezco, responsables de que el trabajo diario sea una auténtica labor de equipo: Dr. Manuel Durán y Dr. Guillermo Rodríguez.

A todas las personas que trabajan en el servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario de San Carlos, dirigido por el Dr. Pablo González, que han ofrecido de manera altruista, en la labor quirúrgica experimental de esta tesis doctoral, su disposición y ayuda.

A toda la plantilla de la biblioteca del Hospital Universitario de San Carlos, dirigida por Pilar Arconada y constituida por Manuel Espantaleón, Carlos Bobo y Benito Sánchez, que sin conocerme previamente han puesto a mi disposición su experiencia en la investigación bibliográfica, necesaria en toda revisión científica.

A mis amigos Ignacio González-Valls y Jose Luis Cabañas, por su labor de asistencia informática en mi constante lucha con el ordenador, que siempre acudieron solícitos cuando la máquina parecía dominarme.

A todos los miembros, jefes y residentes, del servicio de Cirugía General I del Hospital Universitario de San Carlos, que en todo momento supieron darme ánimo y confianza para no desesperar en los momentos más difíciles.

A mi madre y nueve hermanos, que con su paciencia, cariño y ejemplo han sabido perdonar todos aquellos momentos en los que descuidé mis deberes como hijo y hermano. Ellos me han enseñado que el núcleo familiar unido es trascendental en cualquier actividad o trabajo que se realice en la vida.

ABREVIATURAS.

- Aas A: Aminoácidos aromáticos.
Aas CR: Aminoácidos de cadena ramificada.
AD: Adrenalina.
APCTL: Anastomosis porto-cava término-lateral.
BT: Bilirrubina total.
°C: Grados centígrados.
COL: Colesterol.
CR: Creatinina.
DA: Dopamina.
dl: Decilitro.
DOPAC: Acido dihidroxifenilacético.
DOPEG: Acido dihidroxifeniletilenglicol.
EH: Encefalopatía hepática.
EVCI-SH: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática.
FA: Fosfatasa alcalina.
g: Gramos.
G: Glucosa.
GABA: Acido gammaaminobutírico.
GOT: Transaminasa glutámico oxalacética.
GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.
5-HIAA: Acido 5-hidroxiindolacético.
5-Ht: Serotonina.
Hg: Mercurio.
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.
HVA: Acido homovanílico.
IH: Insuficiencia hepática.
IHA: Insuficiencia hepatocelular aguda.
IHC: Insuficiencia hepatocelular.
IHCC: Insuficiencia hepatocelular crónica.
KV: Kilovoltios.
LC: Lóbulo caudado.
LCI: Lóbulo caudado inferior.
LCS: Lóbulo caudado superior.
LDH: Lactatodeshidrogenasa.
LM: Lóbulo medio.
LMD: Lóbulo medio derecho.

LMI: Lóbulo medio izquierdo.
LLD: Lóbulo lateral derecho.
LLDI: Lóbulo lateral derecho inferior.
LLDS: Lóbulo lateral derecho superior.
LLI: Lóbulo lateral izquierdo.
M: Molar.
mAmp: Miliamperios.
mg: Miligramos.
microL: Microlitro.
ml: Mililitros.
mm: Milímetros.
N: Normal.
NA: Noradrenalina.
nm: Nanometros.
p.o.: Postoperatorio.
p: Probabilidad.
PC: Proceso caudado.
PC: Peso corporal.
PH: Peso hepático total.
PSE: Presión suprahepática enclavada.
PSL: Presión suprahepática libre.
SCFA: Acidos grasos de cadena corta.
SNC: Sistema nervioso central.
V: voltios.
VCI-SH: Vena cava inferior suprahepática.
VMA: Acido vanilmandélico.

1. <u>INTRODUCCION</u>	1
1. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR.....	1
1.A. EVOLUCION HISTORICA DEL CONCEPTO DE INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR.....	1
1.B. TIPOS DE INSUFICIENCIA HEPATICA.....	3
1.C. TIPOS DE INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR.....	3
2. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR CLINICA.....	4
2.A. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR AGUDA O FULMINANTE.....	4
2.B. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR CRONICA.....	13
2.B.1. MAL ESTADO GENERAL.....	14
2.B.2. ICTERICIA.....	14
2.B.3. ALTERACIONES CIRCULATORIAS.....	14
2.B.4. FIEBRE Y SEPTICEMIA.....	18
2.B.5. FETOR HEPATICO.....	19
2.B.6. ASCITIS Y EDEMAS.....	19
2.B.7. ALTERACIONES ENDOCRINAS Y CUTANEAS.....	22
2.B.8. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO NITROGENADO.....	24
2.B.9. ALTERACIONES NEUROLOGICAS.....	26
3. FISIOPATOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA: MODELOS EXPERIMENTALES.....	28
3.A. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS ACIDOS GRASOS.....	30
3.B. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y EN EL METABOLISMO ENERGETICO CEREBRAL.....	31
3.C. CAMBIOS EN LA DISTRIBUCION DE AMINOACIDOS PLASMATICOS Y ALTERACION DE LA NEUROTRANSMISION.....	32
3.D. ALTERACION EN LA SINTESIS DE OTRAS SUSTANCIAS NITROGENADAS.....	38
3.D.1. AMONIO.....	38
3.D.2. MERCAPTANOS.....	41
3.D.3. COMPUESTOS FENOLICOS.....	41

4. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR EXPERIMENTAL.....	43
4.A. ISQUEMIA HEPATICA.....	45
4.A.1. ISQUEMIA PORTAL.....	45
4.A.2. ISQUEMIA ARTERIAL.....	49
4.A.3. ISQUEMIA ARTERIO-PORTAL.....	49
4.A.4. INSUFICIENCIA HEPATICA POR ANASTO- MOSIS PORTO-CAVA TERMINO-LATERAL....	52
4.A.5. INFLUENCIA DE LA VASCULARIZACION PORTAL Y ARTERIAL.....	55
4.B. HEPATECTOMIAS.....	59
4.C. COLESTASIS EXTRAHEPATICA.....	63
5. OBSTRUCCION VENOSA HEPATICA.....	68
5.A. HIPERTENSION PORTAL.....	68
5.B. HIGADO CARDIACO.....	71
5.B.1. HIGADO DE ESTASIS.....	72
5.B.2. HIGADO ISQUEMICO (HIGADO DE SHOCK)..	77
5.C. SINDROME DE BUDD-CHIARI.....	79
5.C.1. BUDD-CHIARI CLINICO.....	79
5.C.2. BUDD-CHIARI EXPERIMENTAL.....	85
2. <u>PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.</u>	89
3. <u>MATERIAL Y METODOS.</u>	91
1.MATERIAL.....	91
1.A. ANIMALES.....	91
1.B. INSTALACIONES.....	94
1.C. MATERIAL QUIRURGICO.....	95
1.C.1. MATERIAL DE MICROCIRUGIA.....	95
1.C.2. MATERIAL COMPLEMENTARIO.....	95
1.D. MATERIAL DE LABORATORIO.....	96
1.E. FARMACOS.....	96
1.F. REACTIVOS.....	96
2.METODOS.....	98
2.A. CONDICIONES DE UTILIZACION Y ESTABU- LIZACION DE LOS ANIMALES.....	98
2.B. TECNICA ANESTESICA.....	98
2.C. TECNICA QUIRURGICA.....	99

2.D. CUIDADOS POSTOPERATORIOS.....	104
2.E. SACRIFICIO DE LOS ANIMALES.....	104
2.F. TECNICAS ANALITICAS.....	105
2.F.1. TRANSAMINASA SERICA GLUTAMICO OXALACETICA.....	106
2.F.2. TRANSAMINASA SERICA GLUTAMICO PIRUVICA.....	107
2.F.3. LACTATODESHIDROGENASA.....	107
2.F.4. FOSFATASA ALCALINA.....	108
2.F.5. BILIRRUBINA TOTAL.....	108
2.F.6. GLUCOSA.....	108
2.F.7. COLESTEROL.....	109
2.F.8. CREATININA.....	109
2.F.9. CATECOLAMINAS PLASMATICAS.....	109
2.F.10. MONOAMINAS CEREBRALES.....	111
2.G. TECNICAS RADIOLOGICAS.....	112
2.G.1. ESPLENOPORTOGRAFIA.....	112
2.G.2. CAVOGRAFIA.....	113
2.H. TECNICAS HISTOLOGICAS.....	113
2.I. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS....	113

3. RESULTADOS.....115

1. TECNICA QUIRURGICA.....	115
2. EVOLUCION DEL PESO CORPORAL.....	116
3. ESTUDIO NECROPSICO.....	127
4. PESOS VISCERALES.....	128
5. VALORES BIOQUIMICOS PLASMATICOS.....	146
5.A. TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA.....	146
5.B. TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA.....	146
5.C. LACTATODESHIDROGENASA.....	147
5.D. FOSFATASA ALCALINA.....	147
5.E. BILIRRUBINA TOTAL.....	148
5.F. GLUCOSA.....	148
5.G. COLESTEROL.....	149
5.H. CREATININA.....	149
6. VALORES DE CATECOLAMINAS.....	169
6.A. PLASMATICOS.....	169

6.A.1. NORADRENALINA.....	169
6.A.2. ADRENALINA.....	170
6.A.3. DOPAMINA.....	170
6.B.CEREBRALES.....	175
6.B.1. NORADRENALINA EN NUCLEO CAUDADO....	175
6.B.2. NORADRENALINA EN HIPOTALAMO.....	175
6.B.3. ADRENALINA EN NUCLEO CAUDADO.....	176
6.B.4. ADRENALINA EN HIPOTALAMO.....	176
6.B.5. DOPAMINA EN NUCLEO CAUDADO.....	176
6.B.6. DOPAMINA EN HIPOTALAMO.....	176
6.B.7. SEROTONINA EN NUCLEO CAUDADO.....	177
6.B.8. SEROTONINA EN HIPOTALAMO.....	177
7. ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS.....	188
7.A. HIGADO.....	188
7.B. DUODENO Y YEYUNO.....	189
7.C. COLON.....	189
8. RESULTADOS RADIOLOGICOS.....	191
5. <u>DISCUSION</u>.....	193
1. ESTUDIO DEL MODELO EXPERIMENTAL DE HIGADO DE ESTASIS EN LA RATA.....	193
2. HIPERACTIVIDAD SIMPATICA PERIFERICA EN RATAS CON HIGADO DE ESTASIS.....	204
3. ENCEFALOPATIA EN RATAS CON HIGADO DE ESTASIS...	214
6. <u>CONCLUSIONES</u>.....	224
7. <u>BIBLIOGRAFIA</u>.....	227

1. INTRODUCCION

1. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR.

1.A. EVOLUCION HISTORICA DEL CONCEPTO DE INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR.

En la década de los años 50 el concepto de insuficiencia hepática (IH) permaneció indeterminado e impreciso, tanto para los autores anglosajones (Wintrobe, 1960; Spellberg y cols., 1959; Himsworth, 1960; Popper y cols., 1952, 1957) como los alemanes (Eppinger, 1959).

Los primeros no incluyen la definición de IH en sus trabajos, reduciéndose al estudio del cortejo sintomático y alteraciones funcionales de la misma, por lo que para ellos resulta en una afección hepática extremadamente grave. Los segundos siguiendo la definición de Eppinger, conceptúan la insuficiencia hepatocelular (IHC) como un conjunto de manifestaciones generales que aparecen en el curso de diversas enfermedades hepáticas y que afectan de manera decisiva el cuadro evolutivo ulterior de la enfermedad hepática en cuestión. Los autores franceses e italianos no precisan tanto, siendo para la mayoría de ellos un síndrome bastante difuso y extendido, que comprende desde el más insignificante al más severo aspecto disfuncional hepático. Piery y cols. (1959) y Engelhon y cols. (1959) la consideran como un conjunto de perturbaciones derivadas del mal funcionamiento del hígado. Degrailly (1960) como el resultado de las acciones patógenas que alteran la función de la glándula hepática y con mucha frecuencia la de otros órganos, Cathala (1959) como la constatación de una lesión de grado variable de la célula hepática y Walter (1960), como una perturbación de las funciones hepáticas cualesquiera que sean las circunstancias en que tiene lugar.

Villa (1955) contrariamente opina que la IH es un síndrome que interfiere en el curso de diversas hepato-

patías primarias y secundarias y por consiguiente carece de etiología específica. Resalta además, el hecho de ser una perturbación esencialmente metabólica del tejido hepático manifestándose con alteraciones de intensidad variable en el funcionamiento intrínseco del hígado y en general, de todo el organismo. Por lo tanto la IH implica una alteración metabólica a nivel del hepatocito, considerándolo como la unidad de un "todo" funcio- nante, que es el hígado.

Así, para Villa la perturbación de la IH asienta en los sistemas oxidativos productores de energía del hepatocito. En la misma línea de Villa, Pernelli demuestra en las lesiones hepáticas experimentales la disminución de ATP y grupos fosfóricos de alto nivel energético y Poza y cols. resaltan la depresión de los procesos oxidativos endocelulares.

Caroli y cols. (1975) aseveran que los síntomas y signos de la insuficiencia hepatocelular (IHC) son debidos a una destrucción o a una inhibición de una masa importante del parénquima hepático de tal suerte, que se acuña por primera vez el concepto de insuficiencia hepática cuantitativa y por tanto, el de insuficiencia hepatocelular.

Sherlock (1976) determina que la IHC es una complica- ción de casi todas las hepatopatías, reconociendo la inexistencia de una patología hepática constante y que no siempre es factible el observar la presencia de necrosis. Por tanto, el síndrome es más de índole funcional que anatómico.

En la misma línea conceptual Benhamou y cols. (1976) describen la IHC como la suma de manifestaciones rela- cionadas con la disminución o el cese de la actividad de los hepatocitos y Darnis (1977), reconoce que una definición exacta de IHC engloba una minuciosa descrip- ción de todas las funciones hepáticas lo que a pesar de los actuales progresos en investigación hepática, está lejos de conseguirse pues no acepta de manera totali-

taria la aportación que la patología experimental puede realizar debido a que la comparación entre los hechos clínicos y experimentales aunque necesaria, no siempre es plenamente instructiva.

Pons (1971) establece una definición que engloba a las anteriores al considerar la IHC como la incapacidad del hígado para cumplir sus funciones. Aunque al corresponder el funcionamiento hepático global a la suma de las funciones individuales de sus células, la IHC se presentará cuando:

- a) Se reduce el número de células en funcionamiento (IHC cuantitativa).
- b) La actividad de cada una de las células sufre menoscabo (IHC cualitativa).
- c) Asociación de las causas anteriores (IHC mixta).

1.B. TIPOS DE INSUFICIENCIA HEPATICA.

Carmena Villarta (1974), en función de la etiología considera tres tipos de insuficiencia hepática:

- a) Insuficiencia hepática parenquimatosa, o propiamente llamada insuficiencia hepatocelular.
- b) Insuficiencia hepática por alteraciones de la excreción biliar o colangiógena.
- c) Insuficiencia hepática por alteraciones vasculares, en la cual, existe un déficit en el aporte de oxígeno y materiales nutritivos, que a su vez puede ser:
 - De causa general (shock).
 - De causa local, ya por shunts espontáneos (cirrosis) o por shunts quirúrgicos (anastomosis portocava).

1.C. TIPOS DE INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR.

La complicada fisiopatología de la IHC precisa la búsqueda de modelos experimentales que si bien no

guardan una rigurosa relación con la clínica, sí procuran un valioso material para su investigación. Por tanto nos es preciso establecer dos tipos de insuficiencias hepatocelulares (Arias, 1978):

- INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR CLINICA.
- INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR EXPERIMENTAL.

2. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR CLINICA.

La definición que el Profesor Pedro Pons (1971) establece sobre la insuficiencia hepatocelular clínica podía ser consecuencia de:

- a) Reducción del número de células funcionantes:
IHC clínica cuantitativa: por ejemplo una hepatectomía parcial.
- b) Disminución de la capacidad funcional: IHC clínica cualitativa: por ejemplo la hepatitis vírica.
- c) Disminución del número de células y de su capacidad funcional: IHC clínica mixta: por ejemplo la cirrosis hepática.

Siendo esta clasificación muy didáctica, adolece sin embargo, de la característica evolutiva que conlleva a todo proceso patológico hepático. Es por tanto necesario estudiar la IHC bajo un prisma dinámico, es decir, desde un punto de vista evolutivo.

Es así, que la IHC (Caroli, 1975) puede presentarse de tres formas evolutivas diferentes:

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

2.A. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR AGUDA O FULMINANTE.

Trey y Davidson (1970), describen la insuficiencia hepatocelular aguda (IHA) como un cuadro clínico secundario a un fallo hepático agudo en un paciente en el que

se presume haber tenido una normal funcionalidad hepática antes del comienzo de este proceso. Para poder definirse como IHA debe estar presente en las primeras ocho semanas desde la instauración del cuadro clínico secundario a la necrosis masiva hepatocelular, la encefalopatía hepática.

La ausencia de alteración hepática previa a la enfermedad es de suma importancia, pues implica la posible vuelta a una normalidad estructural y funcional hepática siempre que:

- a) El factor etiológico pueda ser retirado o inactivado.
- b) Las funciones del hígado fallido puedan ser adecuadamente reemplazadas.
- c) La malla reticulínica del hígado permanezca intacta.
- d) El hígado mantenga su capacidad de regeneración.

La encefalopatía hepática aguda, sobreviene en ocasiones en pacientes que han padecido enfermedad hepática celular durante 8-24 semanas asemejándose al fallo hepatocelular agudo. Si nos atenemos de manera estricta a la definición aportada por Trey y Davidson no podemos agruparlos bajo el mismo síndrome, creándose por tanto el nuevo término de IH subaguda (Gimson y cols., 1986). En la revisión etiológica comprobaremos que algunas de las causas se acogen a este nuevo concepto.

Coincidiendo con Jones y Schafer (1990) podríamos decir que en el fallo hepático fulminante hay un impedimento en las funciones hepáticas de síntesis, tales como: gluconeogénesis y producción de factores de coagulación; un impedimento en las funciones hepáticas de excreción, tales como: secreción biliar de bilirrubina y ácidos biliares; y un impedimento en las funciones metabólicas intermediarias, tales como: metabolismo del amoníaco y de otras sustancias nitrogenadas de pequeño peso molecular.

Las causas principales de insuficiencia hepática fulminante son:

a) Necrosis masiva:

- Infección vírica: hepatitis vírica.
- Inducida por fármacos: halotano, acetaminofeno, metildopa, isoniacida.
- Venenos: tetracloruro de carbono, fósforo, Amanita Phalloides.
- Necrosis isquémica por insuficiencia circulatoria aguda, oclusión de vasos hepáticos, shock.

b) Degeneración grasa:

- Síndrome de Reye (*).
- Hígado graso agudo del embarazo.
- Toxicidad por tetraciclinas y valproato.
- Derivación yeyuno-ileal por obesidad mórbida (*).

c) Varios:

- Enfermedad de Wilson (*).
- Absceso amebiano.
- Procesos malignos.

(*) Procesos causantes de insuficiencia hepática aguda que no siguen de manera estricta todos los puntos que configuran la definición de Trey y Davidson.

La necrosis hepática masiva relacionada con infección por los virus de la hepatitis B (73.9%), C (24.6%) y A (1.5%), es la responsable de la gran mayoría de los casos de IHA. La infección delta concomitante con la hepatitis B puede desempeñar un papel importante en algunas partes del mundo (Smedide y cols., 1974). Otros virus (Herpes, CMV, Epstein-Barr) y la fiebre Q, pueden originar necrosis hepática grave. La siguiente causa en importancia de IHA es la inducida por fármacos. Entre los responsables destaca el acetaminofeno (Paracetamol) y el halotano. En el King's College Hospital de Londres,

la frecuencia de necrosis hepática masiva secundaria a intoxicación por acetaminoafeno supera la de la hepatitis vírica (Braude y cols., 1981). También se observa necrosis hepática masiva con encefalopatía aguda a causa de isquemia hepática repentina secundaria a oclusión de las venas hepáticas, shock o insuficiencia circulatoria transitoria concomitante con una insuficiencia cardíaca crónica. A diferencia de la hepatitis vírica fulminante, en la insuficiencia circulatoria el hígado está aumentado de tamaño.

La IHA puede deberse no sólo a necrosis hepática masiva, sino también a la acumulación generalizada de grasa en el hígado. El síndrome de Reye suele darse en niños desde la infancia hasta los 15 años de edad, pero también puede observarse con menor frecuencia en adultos. Según datos epidemiológicos su etiología se debería a una infección vírica (gripe o varicela), fármacos (salicilatos), la exposición a toxinas ambientales o una combinación de estos factores. El hígado graso agudo de la gestación aparece fundamentalmente en el tercer trimestre de ésta, con la instauración brusca de vómitos intensos y dolor epigástrico, seguido a los pocos días de ictericia. Estos síntomas evolucionan rápidamente y la paciente cae en coma alumbrando a menudo un hijo muerto. Las dosis elevadas de tetraciclinas y de sus análogos también pueden producir esteatosis hepática grave e insuficiencia hepática; las mujeres gestantes tienen mayor susceptibilidad a este fármaco por razones todavía no aclaradas. Otro fármaco capaz de producir una afectación similar es el ácido valproico.

Aparte del anillo corneal de Kayser Fleischer, los rasgos clínicos útiles indicativos de una enfermedad de Wilson como causante de una IHA son: nivel bajo de hemoglobina como consecuencia de una hemólisis intravascular, elevaciones relativamente leves de las aminotransferasas, elevación notable de la bilirrubina sérica total (>30 mg/dl) y aumento de las concentraciones de

cobre sérico (en contraste con los bajos niveles en la enfermedad de Wilson crónica). Deiss y cols.(1971), señalan que en la enfermedad de Wilson aguda se produce una acumulación progresiva de cobre en los hepatocitos. La redistribución de cobre del citoplasma a los lisosomas origina necrosis de los hepatocitos con la consiguiente liberación brusca de cobre al plasma originando anemia hemolítica y elevación paradójica del cobre sérico. Otras causas más infrecuentes de IHA son el absceso hepático amebiano extenso y las neoplasias malignas primarias o secundarias.

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

- TIPO I: existe una desaparición casi total de los hepatocitos por necrosis con sustitución de los mismos por infiltrado inflamatorio, macrófagos cargados de pigmentos y células de Kupffer repletas de detritus celulares. La estructura reticulínica se halla colapsada y en la periferia del lobulillo cabe observar proliferación pseudocanalicular. En el síndrome de Budd-Chiari y en la hepatitis isquémica, la necrosis celular se halla circunscrita al área centrolobulillar.
- TIPO II: la lesión consiste en una microvesiculación grasa que invade la práctica totalidad del citoplasma celular y afecta a la gran mayoría de los hepatocitos. Estos rasgos morfológicos determinan la IHA por degeneración grasa.

Las manifestaciones clínicas y biológicas de la IHA son:

- ENCEFALOPATIA HEPATICA: el cuadro clínico de la IHA engloba una sintomatología neuropsiquiátrica debida a una encefalopatía con precoz alteración de la personalidad, pesadillas, cefaleas y

mareos. Los delirios, manías y espasmos indican la estimulación del sistema reticular. En las últimas fases el cuadro es de rigidez descerebrada, con espasticidad, extensión e hiperpronación de brazos, extensión de piernas y respuestas plantares flexoras e insuficiencia respiratoria y circulatoria, reflejo de la depresión de la función del tronco cerebral. El coma se establece rápidamente, entre las veinticuatro horas y los 4-6 días de haberse iniciado los signos neurológicos.

- EDEMA CEREBRAL: constituye una de las mayores causas de mortalidad en la IHA siendo frecuente encontrarla (80%) en los estudios necrópsicos de pacientes jóvenes con IHA (Silk y cols., 1977). Dicha necropsia revela una duramadre a tensión, hinchamiento difuso del cerebro, dilatación de los ventrículos y aumento del peso cerebral. El examen histológico del cerebro no muestra alteración alguna (Berk y cols., 1978). El edema cerebral puede ser:
 - a) Vasogénico, por un incremento del paso de líquido al cerebro a través de la barrera hematoencefálica (Zaki y cols., 1983).
 - b) Citotóxico, por fallo en la regulación osmótica celular debido a un fracaso en la bomba Na-K ATP dependiente. Ede y Williams (1986), implican a ciertas toxinas y a la hipoxia como agentes responsables.
 - c) Intersticial, debido a una expansión del volumen extracelular. Fingerote y cols. (1993), argumentan contrariamente, que la depleción de volumen determina una disminución de la perfusión cerebral, hipoxia y edema citotóxico.
- COAGULOPATIA que predispone a la hemorragia. Por un lado, la trombocitopenia debido a depresión

medular ósea, hiperesplenismo y coagulopatía de consumo por coagulación intravascular diseminada, y por el otro, la disminución de los factores de coagulación sintetizados por el hígado (I, IV, V, VII, IX y X), son los dos factores responsables de la misma. El alargamiento del tiempo de protrombina es considerado como un índice de alta fiabilidad a la hora de cuantificar el daño hepatocelular agudo (O'Grady y cols., 1986). Una relación Factor VIII/Factor V > 30 es un índice predictivo de mala evolución en el devenir de la IHA (Pereira y cols., 1992).

- HIPOTENSION ARTERIAL, que acontece en la mayoría de los pacientes con IHA. Si bien en un 40% de los casos ésta es consecutiva a una sepsis o hemorragia masiva, en el 60% restante la causa de la hipotensión es difícil de dilucidar (Trewby y cols., 1977).
- Las CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE ELECTROLITOS están comúnmente alteradas, y son muchas veces responsables de trastornos cardíacos y neurológicos (O'Grady y cols., 1986). Es frecuente una hiponatremia dilucional por incapacidad renal para la excreción de agua libre asociada a una hipopotasemia por el uso abusivo de diuréticos.
- El trastorno en el EQUILIBRIO ACIDO-BASE más incipiente es una alcalosis respiratoria por hiperventilación de origen central (Stanley y cols., 1975, 1976) aunque en los casos más graves, especialmente cuando se asocian infecciones e insuficiencia renal, acontece una acidosis metabólica. Si la hipopotasemia prevalece sobre cualquier otro trastorno hidroelectrolítico, la alcalosis metabólica resultante puede condicionar un aumento del amoníaco no iónico que al cruzar la barrera hematoencefálica rápidamente, favorece su acumulación en el sistema nervioso central.

- HIPOXEMIA. Las dos causas más frecuentemente implicadas son las infecciones respiratorias graves y el distrés respiratorio agudo. Este último, favorecido por infecciones y la excesiva perfusión de líquidos encaminada a combatir la hipotensión.
- El FALLO RENAL acontece hasta en un 50% de los individuos con IHA (Ring Larsen y cols., 1982) y es considerado un signo de mal pronóstico, especialmente cuando se presenta en asociación con sobrecarga de acetaminofen (O'Grady y cols., 1989). Aunque se desconoce el mecanismo de la insuficiencia renal se supone debido a una hipoperfusión renal secundaria a una intensa vasoconstricción de la arteria renal, mecanismo similar al invocado para la insuficiencia renal funcional de la cirrosis hepática (Terés, 1988). Otros factores como la hipotensión, sepsis, endotoxina circulante y fármacos nefrotóxicos pueden contribuir al desarrollo de una necrosis tubular aguda. Dado que la urea plasmática está disminuida por defecto de síntesis hepática el fallo renal ha de valorarse en función del aclaramiento de creatinina.
- La HIPOGLUCEMIA prevalece hasta en un 40% de los pacientes con IHA. Su patogenia es multifactorial y está relacionada con un bloqueo en la liberación de glucosa, una gluconeogénesis disminuída y un aumento en los niveles plasmáticos de la insulina por fracaso en su catabolismo hepático (Record y cols., 1975).
- La ALTA SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES empobrece el pronóstico de estos pacientes (Larcher y cols., 1982). Son varios los mecanismos implicados: disminución en el aclaramiento de las células de Kupffer, defectos en la función quimiotáctica y bactericida de los polimorfonu-

cleares y disminución del complemento sérico.

Las posibilidades terapéuticas de la IHA se resumen en estos tres epígrafes:

- a) Un SOPORTE MEDICO SINTOMATICO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, donde de manera perseverante se luchará contra cualquier complicación sistémica inherente al fallo hepático agudo. El paciente, de manera inmediata, deberá ser ingresado en esta unidad cuando nos encontremos ante un estadio II de encefalopatía hepática (somnia) (Jones y Schaffer, 1990).
- b) SOPORTE HEPATICO ARTIFICIAL: se han ideado varias medidas para aportar un soporte biológico temporal hasta la consecución de una suficiente regeneración hepática. Muchas han sido las técnicas empleadas a lo largo de los años: exanguinotransfusión, plasmaféresis con lavado corporal total, circulación cruzada con otro animal o humano, hemoperfusión a través de cadáver humano aislado o hígado animal, hemodiálisis utilizando membranas de poliacrilonitrilo, etc. El principal objetivo de todas ellas es eliminar toxinas y administrar de manera simultánea nutrientes esenciales y factores de coagulación. Todos estos procedimientos son experimentales y lo más que consiguen es restablecer la conciencia aunque no mejoran el índice de supervivencia. El único método sometido a un ensayo rigurosamente controlado es el de la exanguinotransfusión, que no ha logrado alterar la tasa de mortalidad (Redeker y cols., 1973).
- c) TRASPLANTE HEPATICO: algunos centros han publicado sus resultados en el trasplante de hígado ortotópico para pacientes con fallo hepático agudo (Rakela y cols., 1989) obteniéndose hasta

un 65% de supervivencia. Aunque técnicamente el trasplante es más fácil que en aquellos con insuficiencia hepática crónica por no haber desarrollado colaterales venosas, es laborioso por la dificultad en la obtención de un donante hepático adecuado en un mínimo período de tiempo. Además, en ciertos individuos que sufren hepatitis vírica, la enfermedad puede recurrir en el hígado trasplantado. Hay una pequeña experiencia en el trasplante de hígado heterotópico (Moritz y cols., 1990; Stampfl y cols., 1990). Entre sus ventajas cabría destacar la ausencia de clampaje de la cava con lo que se evita la caída del gasto cardíaco y la disminución de perfusión cerebral subsiguiente, así como la disminución en el tiempo operatorio. Por otro lado, sus desventajas no son en absoluto desdeñables: falta de espacio físico en la cavidad abdominal y competencia funcional con el hígado nativo.

El pronóstico de la IHA es alarmantemente pobre asociándose a una mortalidad del 80-95% (Trey, 1973; Benhamou y cols., 1972). Aunque gracias a los avances técnicos en las unidades de cuidados intensivos y en el trasplante de hígado, dichas cifras de mortalidad han ido decreciendo (Schaffer, 1986). Aún así este síndrome continúa siendo uno de los mayores retos en la medicina clínica y quirúrgica (Fingerote y cols., 1993).

2.B. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR CRONICA.

Sherlock en 1976 describe la insuficiencia hepatocelular crónica (IHCC) como una complicación de casi todas las hepatopatías, reconociendo que no existe una patología hepática constante y que no siempre es factible el observar la presencia de necrosis, por tanto el síndrome

es más de índole funcional que anatómico. Independientemente de la hepatopatía que caracterize a la IHC, los síntomas comprenderán algunas de las siguientes manifestaciones:

2.B.1. MAL ESTADO GENERAL.

Se caracteriza por la debilidad y pronta fatigabilidad que presenta el paciente, así como por la desnutrición debido a la anorexia y a los hábitos alimenticios deficientes.

2.B.2. ICTERICIA.

Radica fundamentalmente en la disminución del metabolismo de la bilirrubina por el hepatocito, constituyendo un índice de daño hepatocelular (Sherlock, 1989).

2.B.3. ALTERACIONES CIRCULATORIAS.

La insuficiencia hepática, sobre todo crónica por cirrosis, se suele acompañar de un aumento de la presión venosa portal y del desarrollo de una circulación portosistémica que evita el paso por el hígado, así como de alteraciones en la circulación sistémica.

A. AUMENTO DE LA PRESION VENOSA PORTAL:

Siempre se había pensado que la obstrucción venosa portal en un paciente cirrótico se continuaba con el desarrollo de colaterales portosistémicas que trataban de reducir la presión venosa portal. Así, el sistema venoso portal presentaba un aspecto congestivo como consecuencia a un incremento en la resistencia del flujo portal debido a un bloqueo pre, intra o posthepático. Este concepto de hipertensión portal por aumento de las resistencias ("Backward Theory") se ha comprobado del todo falso, pues medidas en el flujo portal con técnicas

ultrasónicas han evidenciado un incremento en el flujo de la vena porta de los pacientes cirróticos ("Forward Theory") (Benoit y cols., 1985; Sikulen y cols., 1986). Este aumento de flujo contribuye a mantener y a agravar la hipertensión portal. Por este motivo, la mayoría de los tratamientos médicos han pretendido evitar este factor (Bosch, 1985). El aumento de flujo venoso viene determinado por una vasodilatación generalizada de todos los órganos que drenan en la vena porta. Su etiología parece ser multifactorial e implicaría a factores locales, humorales y neurogénicos (Benoit y cols., 1986). Se ha propuesto que numerosas sustancias pueden ejercer un efecto vasodilatador esplácnico al reducirse su degradación hepática. Así, se han implicado neuropéptidos, prostaciclina, adenosina, ácidos biliares, amonio, endotoxinas y varias hormonas gastrointestinales, aunque existen pocos estudios sobre sus efectos (Bosch y cols., 1992). Probablemente, el glucagón es el vasodilatador humoral del que se tiene mayor evidencia de poseer una implicación directa en la vasodilatación esplácnica. Actuaría a través de un doble mecanismo: relajando la musculatura lisa vascular y disminuyendo la sensibilidad a los vasoconstrictores endógenos como la noradrenalina, la angiotensina II, y la vasopresina (Pizcueta y cols., 1990). También el vasodilatador de origen endotelial (identificado como el óxido nítrico) podría contribuir a la vasodilatación esplácnica (Vallance y Moncada, 1991).

B. ALTERACIONES EN LA CIRCULACION SISTEMICA:

Dichas alteraciones están caracterizadas por un estado circulatorio de tipo hiperdinámico, es decir: vasodilatación sistémica, disminución de las resistencias vasculares periféricas, disminución en la presión arterial y aumento del gasto cardíaco (Bosch y cols., 1980). La circulación hiperdinámica se asocia con todas las formas de insuficiencia hepatocelular objetivándose

un incremento del flujo sanguíneo periférico debido principalmente, al muy elevado flujo sanguíneo cutáneo. Este se manifiesta por rubicundez en extremidades, pulso saltón y latidos capilares. Además de la piel, otros territorios celulares afectados por la marcada vasodilatación y por la apertura de shunts arteriovenosos son: la musculatura, los pulmones, el cerebro, y como vimos anteriormente el sistema venoso portal.

En pacientes con fallo hepatocelular los cambios circulatorios en el riñón son extremadamente complejos y constituyen en etapas finales, el síndrome hepatorenal. En efecto, el flujo sanguíneo renal está disminuido por la vasodilatación generalizada y derivación de la sangre a otros territorios como piel y músculo; pero además, dentro del riñón el flujo sanguíneo está redistribuido derivándose la sangre de la corteza renal externa hacia la corteza interna y hacia la médula renal, donde el número de nefronas por unidad de volumen es menor (Sherlock, 1990).

La vasodilatación pulmonar asociada a los shunts arteriovenosos pulmonares constituyen el llamado síndrome hepatopulmonar, siendo responsable de la baja saturación de oxígeno arterial presente en un tercio de los pacientes con cirrosis. Mediante la inyección de contraste arterial, se puede objetivar en los campos pulmonares más periféricos y en la pleura una marcada dilatación de las finas ramas periféricas de la arteria pulmonar y la presencia de arañas vasculares (Sherlock, 1990). Agustí y cols. (1990) establecen que la hipoxemia no se debe a la presencia de shunts intrapulmonares, sino que se debe a un desacoplamiento entre la ventilación y la perfusión, ya que la presente vasodilatación arterial se acompaña de una ausente respuesta vasoconstrictora de la circulación pulmonar al estímulo de la hipoxia. Es pues un síndrome claramente funcional, ya que no hay cambios estructurales y las anomalías desaparecen tras realizar un trasplante hepático ortotópico.

Existe importante controversia sobre si los mecanismos patogénicos implicados en la vasodilatación periférica son los mismos que en la vasodilatación esplácnica.

Pizcueta y cols. (1992), demuestran que inhibidores del óxido nítrico rápidamente revierten la disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares periféricas, con lo que los agentes implicados serían los mismos para el territorio esplácnico y sistémico.

Korthuis y cols. (1985) contradicen esta aseveración, ya que son capaces de reproducir una caída de la tensión arterial en animales sanos cuando se les trasfunde sangre de animales con patología hepática, aunque no son capaces de conseguir el mismo efecto cuando se les administra sistémicamente glucagón.

El volumen plasmático incrementado es un hallazgo omnipresente en la insuficiencia hepatocelular con hipertensión portal (Bosch y cols., 1980). Se considera que la vasodilatación periférica juega un papel fundamental en dicho incremento mediante la activación del sistema neurohumoral (sistema nervioso simpático, renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética) que en último término, conduce a la retención de sodio. Por lo tanto, esta expansión representa una necesidad para rellenar el árbol vascular dilatado (Schier y cols., 1988).

La vasodilatación y expansión plasmática subsiguiente ocurren prioritariamente al incremento del gasto cardíaco; es como si el plasma expandido fuera determinante para el aumento de dicho gasto cardíaco (Albillo y cols., 1990).

Colombato y Albillo (1991) refieren que la vasodilatación vascular que precede a la expansión plasmática ocurre primero en el lecho sistémico y que el lecho esplácnico, retrasa su vasodilatación hasta el momento en que el volumen plasmático está máximamente reexpandido. Por tanto es lógico deducir, que para estos autores la vasodilatación esplácnica es consecuencia y no causa

de la reexpansión plasmática, siendo sin embargo la vasodilatación sistémica causa de la expansión plasmática.

En situaciones de equilibrio el incremento del volumen plasmático y del gasto cardíaco permiten una estabilización hemodinámica y no se produce mayor retención de sodio. Sin embargo, conforme avanza la enfermedad hepática, la retención renal de sodio y agua no es capaz de corregir el trastorno hemodinámico sistémico, probablemente porque la vasodilatación sistémica y esplácnica es más importante pero fundamentalmente, porque casi todo el líquido retenido por el riñón se extravasa desde los sinusoides hepáticos a la cavidad peritoneal produciendo ascitis. En estos pacientes, por tanto, la actividad nerviosa simpática y la secreción de renina y hormona antidiurética permanecerán elevadas para mantener la tensión arterial, perpetuando así la retención renal de agua y sodio y la formación de ascitis.

2.B.4. FIEBRE Y SEPTICEMIA.

La fiebre que raramente supera los 38°C y es rebelde a la antibioterapia, es frecuente en una tercera parte de los pacientes con grados avanzados de cirrosis y en los alcohólicos. La frecuencia de infecciones intermitentes por colibacilos en cirrosis, ha hecho pensar en que estos gérmenes puedan llegar a la circulación general bien a través del insuficiente filtro hepático, o bien por la circulación colateral portosistémica.

Las alteraciones de la flora intestinal, la depresión del sistema retículo endotelial, los trastornos de la quimiotaxis leucocitaria, la disminución del complemento y la alteración de la inmunidad celular son factores que pueden estar implicados en la elevada incidencia de procesos infecciosos en la insuficiencia hepatocelular crónica.

2.B.5. FETOR HEPATICO.

Se encuentra en pacientes con enfermedad hepatocelular grave y en los que poseen una extensa circulación colateral, siendo su origen instestinal cierto, en cuanto que disminuye con la defecación o mediante el tratamiento antibiótico por vía oral de aseptización de la flora intestinal.

El metilmercaptán, derivado de la metionina, es el responsable al exhalarse con la respiración, del característico aliento de estos enfermos por encontrarse su desmetilación hepática inhibida (Challenger y cols., 1955).

2.B.6. ASCITIS Y EDEMAS.

Se entiende por acitis la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. La acitis de origen hepático constituye la etiología más importante, siendo con mucho la acitis de origen cirrótico la más frecuente. No olvidemos que podemos encontrar acitis en enfermedades que afectan al peritoneo, tales como la carcinomatosis peritoneal y la peritonitis tuberculosa.

Los factores más importantes para desarrollar la acitis son la insuficiencia hepática para sintetizar albúmina y la hipertensión venosa portal (Sherlock, 1976).

La acitis es una complicación frecuente en enfermedades que causan hipertensión portal sinusoidal y postsinusoidal, pero es muy infrecuente cuando la hipertensión portal es presinusoidal. La explicación a este hecho podría relacionarse con las diferentes características funcionales de la circulación hepática y esplácnica (Arroyo y cols., 1986).

Los sinusoides hepáticos son capilares especializados cuya misión principal consiste en promover un contacto íntimo entre la sangre que entra en el hígado y los

hepatocitos. Para cumplir este objetivo, la pared de los sinusoides es permeable a sustancias de elevado peso molecular, incluyendo la albúmina. Así, la dinámica de fluidos entre el sinusoides y el espacio intersticial hepático sólo está influida por cambios en la presión hidrostática. El aumento en la presión sinusoidal determina el paso de líquido rico en proteínas (linfa) desde la luz sinusoidal al espacio intersticial. La producción hepática de linfa aumenta hasta en un 60% por cada milímetro de mercurio que se eleva la presión sinusoidal. Las consecuencias de este hecho serían muy graves si el hígado no dispusiera de mecanismos que regulan el volumen del líquido intersticial. En la hipertensión portal sinusoidal existe un aumento muy importante de flujo hepático a través del conducto torácico, hecho que se considera como una válvula de escape a través de la cual la mayoría de la linfa hepática retorna a la circulación sistémica. Una segunda válvula de escape es el paso directo de linfa desde la superficie hepática a la cavidad peritoneal. Existen evidencias de que este último fenómeno puede desempeñar un papel importante en la formación de ascitis, así en animales a los que se produjo hipertensión portal mediante ligadura portal de la vena suprahepática y el hígado se situó en posición supradiafragmática, la acitis sólo aparece en la cavidad torácica (Baggenstoss, 1957). Por el contrario, los capilares espláncnicos son muy poco permeables a las proteínas plasmáticas. Además parece existir una autoregulación de la presión capilar en el área esplácnica, en el sentido de que variaciones de la presión portal son amortiguadas por cambios en el tono muscular de la vascularización pre y postcapilar. Ambas circunstancias limitan considerablemente la extravasación de líquido desde los capilares espláncnicos al espacio intersticial, explicándose de esta manera, la ausencia de ascitis en enfermedades que producen hipertensión portal presinusoidal (Arroyo, 1986).

El papel que juega el riñón en la ascitis es de suma importancia. Dos teorías implican al riñón como agente patógeno en la producción de ascitis. La vasodilatación esplácnica que se produce en la hipertensión portal y el paso del líquido del compartimento intravascular a la cavidad peritoneal, producirían una disminución del volumen circulante real. De esta forma el riñón percibe una neta disminución del volumen intravascular y empieza a retener sal y agua, lo que constituye la teoría del menor llenado. En el momento actual, sin embargo, existen muchas evidencias que indican que la retención renal de sodio es causa y no consecuencia de la formación de ascitis o teoría del rebosamiento. Esta teoría sugiere que la primera alteración es la retención inadecuada de sal y agua sin disminución de volumen circulante real. Así el riñón de un paciente hepático presenta un grado alto de retención de sodio; a pesar de ello encontramos clásicamente una hiponatremia, aunque de naturaleza dilucional, pues es mucho mayor la incapacidad renal para excretar agua. Este trastorno de la función renal, ha sido el llamado síndrome hepatorenal o insuficiencia renal funcional. Aparece en pacientes generalmente con enfermedad hepática avanzada y se caracteriza por la aparición espontánea de azoemia y oliguria, en ausencia de lesiones histológicas que justifiquen el deterioro de la función renal. La causa inmediata de esta insuficiencia renal funcional es una vasoconstricción renal que determina un descenso del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Los trastornos de la función renal antes citados son probablemente secundarios a alteraciones de sistemas neurohormonales endógenos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo distal y colector, y el sistema nervioso simpático, que activa la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal y colector, estarían activados por los cambios circulatorios esplác-

nicos y sistémicos descritos previamente.

Por otra parte, puede existir en estos enfermos una disminución en la producción hipotalámica de hormona natriurética (Epstein, 1983,1985). La concentración plasmática de hormona antidiurética se encuentra también elevada y no desciende de una forma adecuada tras la administración de una sobrecarga acuosa. La insuficiencia renal funcional podría ser el resultado de un desequilibrio entre la producción renal de prostaglandinas vasodilatadoras y el grado de estimulación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático, que son potentes vasoconstrictores renales (Arroyo, 1986, 1988).

El edema rara vez suele presentarse precozmente y preceder a la formación de ascitis. Se asocia a hipoalbuminemia y suele desaparecer, en contraposición con la ascitis, tras la administración de albúmina (Thorn y cols., 1946). Sin embargo, también hay que considerar como factor adicional en su producción, el bloqueo funcional de la vena cava inferior por la presión ejercida por el líquido ascítico (Sherlock, 1976).

2.B.7. ALTERACIONES ENDOCRINAS Y CUTANEAS.

Los cambios endocrinos son mucho más frecuentes cuando la insuficiencia hepatocelular es debido a una cirrosis o cuando el paciente se encuentra en una fase reproductora activa. En el hombre, los cambios implican una feminización, en la mujer, si bien menores, implican una atrofia gonadal y masculinización.

El hipogonadismo masculino se manifiesta en forma de impotencia y disminución de la libido. Muchos pacientes afectos de cirrosis son estériles. Los testes son pequeños y el fluido seminal suele estar alterado. La pérdida del vello corporal es frecuente, notando el paciente una menor necesidad del afeitado de la barba. La incidencia de hipertrofia prostática es mínima en

pacientes con cirrosis (Bennet y cols., 1950).

En las mujeres el hipogonadismo no es tan alarmante, pues las pacientes son muchas veces postmenopaúsicas con lo que la atrofia mamaria y de genitales es menos relevante. En los pacientes jóvenes hay frecuente infertilidad, disminución de libido y trastornos menstruales.

La ginecomastia suele acompañar a la insuficiencia hepatocelular crónica, debida fundamentalmente, a hiperplasia de los elementos glandulares. La causa más frecuente es el tratamiento de la ascitis con espironolactona pues disminuye los niveles de testosterona y reduce la actividad de los receptores androgénicos hepáticos (Francavilla y cols., 1987).

Los mecanismos patogénicos implicados en este proceso de feminización no son del todo claros. El estradiol normalmente se encuentra en el plasma unido a una globulina fijadora de hormonas esteroideas y a la albúmina. La forma activa no ligada de estradiol parece estar aumentada en pacientes hepatópatas, aunque no están aumentados los valores absolutos de esta hormona. Es lógico deducir que merced a un déficit de síntesis proteínica de la hepatopatía, la relación forma activa/forma inactiva del estradiol se desequilibra en favor de la primera (Baker y cols., 1976). El incremento de los estrógenos plasmáticos parece ser insuficiente para explicar el grado de feminización. Según Porter y cols. (1987), los receptores hepáticos androgénicos disminuirían en cantidad, incrementándose los receptores estrogénicos; además las células de Leydig de los testículos atróficos de un hepatópata, no producen la suficiente cantidad de testosterona como para poder compensar el aumento de estradiol activo no ligado plasmático (Galvao-Teles y cols., 1986).

Las lesiones cutáneas están perfectamente tipificadas en la hepatopatía crónica.

Las arañas arteriales se encuentran fundamentalmente

en el territorio vascular de la vena cava superior, siendo raro encontrarlos por debajo de los pezones. Sitios usuales de localización son: el cuello, la cara, los antebrazos y el dorso de la mano. Se destiñen después de la muerte. Son así llamadas ya que consisten en una arteriola central, de la cual irradian pequeños y numerosos vasos que asemejan las patas de una araña. La presión con un alfiler blanquea toda la lesión, aunque su presencia nada tiene que ver con el aumento en la circulación cutánea (Pirovino y cols., 1988). La desaparición de las mismas comporta una mejoría en la lesión hepática; advertimos sin embargo, que la desaparición tras una caída brusca de la presión arterial por shock o hemorragia, no implica el restablecimiento de la enfermedad.

Otra posible lesión es la aparición de manchas blancas en brazos y nalgas. El examen detenido demuestra que el centro de cada mancha representa una araña vascular incipiente.

El eritema palmar, sino tan frecuente como las arañas arteriales, si es más molesto. Este, es el responsable de que las manos estén calientes y brillen con un intenso color rojo. Se encuentra sobre todo en la eminencia tenar e hipotenar de la palma de la mano y en los pulpejos de los dedos, lo que hace que el enfermo se queje en estos lugares de picor y escozor.

Los estrógenos, inductores de manera efectiva de la dilatación de las arterias espiroideas en el endometrio, pueden aquí también desempeñar un papel patogénico determinante (Bean, 1959).

2.B.8. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO NITROGENADO.

La síntesis de la urea se encuentra alterada en la insuficiencia hepatocelular pero la poderosa capacidad de síntesis de reserva en estos procesos, hace que su concentración en sangre sea habitualmente normal a no

ser que se trate de una insuficiencia hepática aguda, donde sí desciende.

La protrombina es una proteína sérica que desciende en la insuficiencia hepatocelular. El prolongado tiempo de protrombina no se restablece a expensas de una terapia con vitamina K. Otros factores de la coagulación, cuya síntesis dependen de una integridad hepática, se encuentran también disminuidos.

Los aminoácidos plasmáticos permanecen alterados de tal forma que existe un incremento en los aromáticos y una disminución en los ramificados (Fischer y Baldessarini, 1971). De manera casi constante, hay un incremento en la aminoaciduria general o selectiva (Walshe, 1953).

La caída en la concentración de las proteínas plasmáticas suele reflejar una disminución de su síntesis hepática, aunque también puede contribuir a ese descenso las pérdidas de volumen intestinales o urinarias.

Algunas de las proteínas sintetizadas por el hígado son reactantes de fase aguda y se incrementan en respuesta a un insulto tisular como es la inflamación. Así, al confluir una inflamación aguda y un daño hepatocelular pueden no estar disminuidas. Entre estos reactantes incluimos el fibrinógeno, la haptoglobina, la alfa₁ antitripsina, la ceruloplasmina y la proteína C₃ del sistema de complemento.

El patrón electroforético de las proteínas plasmáticas en la insuficiencia hepatocelular aguda es característico, encontrándose que la banda que corresponde a las alfa₁ globulinas (glicoproteínas y proteínas fijadoras de hormonas) está disminuía. En la insuficiencia hepática secundaria a una colestasis, existe un aumento de alfa₂ y beta globulinas (lipoproteínas) proporcional al incremento de lípidos séricos propio de la colestasis. Este hallazgo nos orienta de manera importante para aseverar que la cirrosis es de etiología biliar. La banda que corresponde a las gamma globulinas se encuen-

tra también incrementada, ya que en la insuficiencia hepatocelular existe una sobreproducción de inmunoglobulinas observándose, un aumento en el número de células plasmáticas de la médula ósea. El pico electroforético de las gamma globulinas en la enfermedad hepatocelular es policlonal.

2.B.9. ALTERACIONES NEUROLOGICAS.

La encefalopatía hepática (EH) es un trastorno funcional y reversible del sistema nervioso central que se manifiesta en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas y que se atribuye fundamentalmente, a la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias tóxicas cerebrales endógenas o exógenas, la mayoría de las cuales proceden del intestino. El paso de estos productos a la circulación sistémica se debe a dos mecanismos intrínsecamente relacionados entre sí: la alteración de la función hepatocelular y el desarrollo de anastomosis portosistémicas que facilitan que la sangre intestinal llegue al cerebro sin haber sido depurada por el hígado. La aparición de este síndrome en un paciente con enfermedad hepática puede depender exclusivamente del grado de insuficiencia del órgano, pero lo habitual es que factores precipitantes exógenos provoquen el desarrollo de esta complicación en un paciente que mantiene una función hepática más o menos estable.

Dependiendo de la etiología y de la evolución de la insuficiencia hepática, la encefalopatía presentará distinta fisiopatología, clínica y tratamiento. Se pueden considerar por lo tanto, los siguientes tipos de EH:

A. ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA:

Cuadro neuropsiquiátrico que forma parte del fallo hepático fulminante que hemos referido anteriormente.

B. ENCEFALOPATIA HEPATICA PROPIAMENTE DICHA:

Se subdivide en:

- 1) ENCEFALOPATIA HEPATICA AGUDA SOBRE CRONICA (Sherlock, 1976): es la forma habitual en pacientes con cirrosis, que debido a un factor precipitante sufren episodios de encefalopatía de frecuencia, duración y severidad variables. Estos factores pueden ser: ingesta dietética de proteínas, estreñimiento, hemorragias digestivas, infecciones intercurrentes, desequilibrios hidroelectrolíticos (hipopotasemia, alcalosis), ingesta de fármacos (sedantes, diuréticos).

La EH aguda sobre crónica es juzgada según el nivel de conciencia en seis grados (Kennedy y cols., 1973): 0-Normal; I-Confusión; II-Somnolencia; III-Estupor, aunque el paciente habla y obedece órdenes simples; IV-Coma; V-Coma profundo sin respuesta a estímulos algesiogenos y sin movimientos espontáneos.

No es generalmente tan severa como en la insuficiencia hepatocelular aguda y si el paciente no progresa hacia los grados IV y V, el deterioro es mucho más lento y habitualmente tarda días en vez de horas en desarrollarse.

- 2) ENCEFALOPATIA HEPATICA CRONICA O DEGENERACION HEPATOCEREBRAL ADQUIRIDA (Víctor y cols., 1965): es una variante mucho más infrecuente de la EH propiamente dicha, presentándose en pacientes cirróticos sometidos a intervenciones quirúrgicas de tipo derivativo portosistémico (Summerskill y cols., 1956) y solventándose con nuevas técnicas de base científica actualizada (Durán, 1978). La mayor parte de los pacientes tienen una cirrosis inactiva muy bien compensada y presentan un problema más neurológico que hepático que está relacionado con las regiones del sistema nervioso

central que resulten más afectadas. Si la región afectada es el córtex encontraremos trastornos de la conciencia, cambios de personalidad, anormalidades psiquiátricas y deterioro intelectual. Si se afectan regiones extrapiramidales, incluido el cerebelo, se aprecia disartria, ataxia, temblor, rigidez en rueda dentada y otros signos parkinsonianos. Si es la médula espinal la comprometida, hallaremos espasticidad y paraplejia.

En los últimos años diversos autores (Fraser y cols., 1985) han llamado la atención sobre un tercer tipo que denominamos:

C. ENCEFALOPATIA HEPATICA SUBCLINICA.

En ésta, el paciente con cirrosis no presenta manifestaciones típicas de la EH, pero sí alteraciones en la memoria, anomalías en pruebas psicométricas o en el control psicomotor.

3. FISIOPATOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA: MODELOS EXPERIMENTALES.

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que crónicamente cambia la personalidad y la capacidad intelectual o que incluso puede conducir a un disturbio agudo del estado de conciencia progresando a un coma irreversible.

La EH es pues, un síndrome complejo que acontece por la intervención de factores predisponentes (insuficiencia hepatocelular, anastomosis portosistémica) y factores desencadenantes (hemorragia digestiva, ingesta hiperproteica, sedantes, trastornos electrolíticos, etc.) y factores determinantes (sustancias tóxicas que recibe el cerebro y a las cuales no está normalmente expuesto, sustancias naturales como insulina, aminoácidos, etc., pero en concentraciones anormales en sangre

cerebral) (Sherlock, 1977).

Asumiendo la ausencia de terapias específicas para prevenir las hepatopatías que causan este síndrome, la mayor herramienta que dispone el médico es el reconocimiento de los pródromos clínicos del síndrome y la posibilidad de contrarrestar los consiguientes desórdenes neuropsiquiátricos. Para alcanzar este objetivo es necesario definir de manera concisa las causas y mecanismos que determinan la encefalopatía.

El enfoque ideal de este objetivo sería el poder disponer de cerebros humanos que han fallecido a consecuencia de una EH, bien por fallo hepático fulminante o bien por cirrosis hepática. Las dificultades de su obtención han fortalecido la necesidad de crear modelos experimentales de EH en animales de laboratorio.

Los primeros dos modelos de experimentación en animales usados para estos fines, fueron el uso de galactosamina como hepatotóxina selectiva que inducía una necrosis masiva en el hígado de la rata y el conejo (Blitzer y cols., 1978; Zeneroli y cols., 1981). Sin embargo para el estudio de la EH, uno de los modelos experimentales que mayor difusión ha obtenido se fundamenta, en la realización de una anastomosis portocava terminolateral ya en animales grandes o pequeños (Lee y Fisher, 1961; Bismuth, 1963; Paredes, 1974; Arias, 1977).

Un punto crucial en la experimentación animal de la EH supone como documentar y aseverar los grados de coma que estamos produciendo en la rata. La mera observación del estado de inconsciencia del animal es algo subjetivo y potencialmente engañoso, el electroencefalograma, que muestra un elentecimiento difuso del ritmo, ha resultado ser inespecífico y los tests de comportamiento, al sucederse repetidas veces, tienen el inconveniente de la tolerancia. Chamuleau y cols.(1987), encuentran sin embargo una correlación estadísticamente significativa entre ciertos parámetros electroencefalográficos y

ciertos índices bioquímicos de relevancia en un modelo experimental de EH en ratas.

El registro de los potenciales visuales evocados es un estudio electrofisiológico de los cambios que acontecen en la corteza cerebral visual después de estímulos visuales. Zeneroli (1985), considera que es la prueba más fiable, específica y sensible a la hora de evaluar el grado de coma del animal.

El estudio bioquímico de la EH experimental en ratas se fundamenta en los mecanismos fisiopatológicos de los factores determinantes descritos anteriormente:

- 3.A. Alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos.
- 3.B. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y en el metabolismo energético cerebral.
- 3.C. Cambios en la distribución de aminoácidos plasmáticos y alteración de la neurotransmisión.
- 3.D. Alteraciones en la síntesis de otras sustancias nitrogenadas.

3.A. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS ACIDOS GRASOS.

Existe una relación entre los cambios plasmáticos de los ácidos grasos libres y la EH, encontrándose aumentados cuatro y cinco veces respecto a su cifra normal los ácidos grasos de cadena corta y en menor medida (2,5), los ácidos grasos de cadena larga. Zieve y cols. (1966, 1974), producen una encefalopatía reversible experimental mediante la inyección de ácidos grasos, dependiendo su efecto, de la longitud de su cadena. Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), deprimen en los animales los sistemas de actividad reticular del cerebro neocortical produciendo alteraciones neurológicas y electroencefalográficas similares a los de la EH humana. Principalmente en sangre y líquido cefalorraquídeo de

animales con lesiones hepáticas inducidas, se han encontrado aumentados los niveles de butírico, valérico y octanoico.

Los ácidos grasos aumentados actuarían mediante dos mecanismos: inhibiendo la síntesis de urea (Zieve, 1984) y desplazando al triptófano de su proteína fijadora en plasma con lo que habría más sustrato libre para la síntesis de serotonina (neurotransmisor inhibitor) (Cruzon y Knott, 1977).

Sarna y cols. (1979) refieren resultados contradictorios al respecto, ya que encuentran en ratas con anastomosis portocava un transporte disminuido de SCFA a través de la barrera hematoencefálica constatando así su aumento en plasma, pero no en el líquido cefalorraquídeo. Según estos autores, el ácido glutámico presente en el compartimento glial, que es el principal precursor de la glutamina cerebral y por tanto el principal detoxificador cerebral del amonio, tendría como principal precursor a los ácidos grasos de cadena corta. Al no poder disponer de éstos, el cerebro presenta una drástica reducción de su capacidad detoxificadora.

3.B. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y EN EL METABOLISMO ENERGETICO CEREBRAL.

En el fallo hepático es frecuente la presencia de una hipoglucemia como consecuencia de una gluconeogénesis hepática ausente, sin embargo, la administración de glucosa en dosis suficientes no normaliza la función cerebral en la EH, lo que hace suponer una mala utilización de la glucosa por el cerebro. Lockwood y cols. (1986), encuentran un incremento del 75% del metabolismo de la glucosa cerebral en la formación reticular y un incremento del 12-18% en la corteza cerebral en ratas sometidas a una anastomosis portocava. En este mismo modelo experimental Mans y cols. (1983), refieren resul-

tados totalmente contradictorios con una disminución de hasta el 34% en 38 áreas cerebrales examinadas.

Los pacientes con EH presentan una reducción en el consumo medio de oxígeno cerebral (Aller, 1983). Esta reducción sugiere que el fallo hepático se acompaña de una influencia depresora en el cerebro, probablemente mediada por los niveles de amonio incrementados. Sin embargo, no está claro si es consecuencia de una demanda metabólica disminuida o si verdaderamente la detoxificación del amonio por parte del cerebro puede suponer un obstáculo al rendimiento energético general. Dado que el mecanismo de detoxificación amoniaca por parte del cerebro supone una aminación reductiva del ácido alfa-ketoglutarico dando ácido glutámico, para luego mediante una amidación dar glutamina, parece evidente que al interferir en el ciclo de Krebs la detoxificación del amonio suponga un deterioro en el rendimiento energético cerebral. Holmin, Siesjo y cols. (1973), mediante realización de anastomosis portocavas en las ratas y ulterior sometimiento de las mismas a situaciones estresantes como hipoxia e hipotensión arterial, comprueban que si bien hay disminución en la cuantía de ATP (la detoxificación del amonio consume ATP), no hay disminución en la relación ATP/ADP y por tanto, concluyen que la hiperamoniemia no interfiere en el balance producción/consumo de energía.

Hindfelt y cols. (1977), encuentran una franca reducción en los niveles de ATP en la formación reticular de ratas comatosas, evidenciando por tanto, un impedimento metabólico cerebral. Sin embargo, estos cambios fueron encontrados solamente en estados agónicos y por tanto representan un evento final, que nada tiene que ver con la evolución de la EH.

3.C. CAMBIOS EN LA DISTRIBUCION DE AMINOACIDOS PLASMATICOS Y ALTERACION DE LA NEUROTRANSMISION.

Se ha postulado que en la EH existiría un desbalance entre neurotransmisores excitadores e inhibidores con predominio para los segundos.

Característicamente hay un desequilibrio entre aminoácidos aromáticos (Aas A) y aminoácidos de cadena ramificada (Aas CR). Se ha sugerido que la hiperamonemia mediante un estímulo directo sobre el glucagón, estimula la gluconeogénesis hepática a partir fundamentalmente de los Aas CR. Este catabolismo de los aminoácidos constituye otra fuente productora de amonio, con lo que se establece un círculo vicioso. Se deduce que mientras los niveles plasmáticos de Aas CR disminuyen, los de los Aas A se incrementan por estar además su metabolismo hepático reducido (James y cols., 1979).

Asumiendo dichos cambios en el recuento de aminoácidos, Fischer y Baldessarini (1971) postulan su teoría de los falsos neurotransmisores. En la barrera hematoencefálica los Aas A y los Aas CR compiten por los mismos transportadores. Dado que dicho transporte es dependiente de su concentración plasmática, hay un incremento de Aas A en el cerebro. La concentración aumentada de triptófano conduce a una mayor síntesis de serotonina (neurotransmisor inhibidor). La concentración aumentada de fenilalanina inhibe la hidroxidación de tirosina a Dopa, por lo que la fenilalanina y la tirosina son metabolizadas por una vía alternativa dando falsos neurotransmisores (FNT): feniletanolamina y octopamina. Dado que estas aminas tienen una potencia biológica cien veces menor que la de los neurotransmisores verdaderos, se produce una notable disminución de su respuesta en los órganos terminales.

Según esta teoría, la EH sería consecuencia de un decremento en la neurotransmisión excitadora catecolaminérgica y un incremento en la inhibidora serotoninérgica.

Esta hipótesis ha sido ampliamente revisada y son varios los autores que niegan la absoluta veracidad de

la misma. En efecto, Zieve y Olsen (1977) en animales de experimentación administran intraventricularmente una dosis de octopamina veintemil veces superior a la normal y simultáneamente, reducen en un 90% los niveles de dopamina y noradrenalina no encontrando alteraciones ni en el nivel de consciencia ni en la actividad motora de los animales. Cuilleret (1980) y Bergeron (1989) no encuentran alteraciones significativas de neurotransmisores entre pacientes cirróticos con EH y pacientes controles al examinar sus cerebros en autopsias.

En el modelo experimental de insuficiencia hepatocelular crónica mediante la realización de un shunt portocava, Arias y cols. (1993) encuentran niveles incrementados de dopamina en el sistema nervioso central a los dos, tres y cuatro meses del postoperatorio, concomitantemente con una disminución del ácido homovalínico. El incremento de dopamina parece ser consecutivo al de su precursor, tanto por disminución de su metabolismo hepático, como por su formación en el sistema nervioso central a partir de la fenilalanina también aumentada. La disminución del ácido homovalínico, sugiere un bloqueo en la degradación de la dopamina probablemente debido a una inhibición de monoaminoxidasas (MAO) tipo B, puesto que no hay un incremento proporcional de noradrenalina.

En cuanto a la disminución de los niveles de noradrenalina encontrados a los dos meses del postoperatorio, se expone la hipótesis de una reincorporación de dopamina a sus vesículas de almacenamiento o bien, de la inhibición de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, principalmente por el incremento de mercaptanos (Cooper y cols., 1978) asociados también al fallo hepático. Sin embargo, esta teoría no es aceptable a los 3 y 4 meses de la intervención, en que el incremento de noradrenalina parece indicar una capacidad de síntesis cerebral recuperada.

Por tanto la teoría de la depleción de noradrenalina

atribuída a su desplazamiento por FNT no puede ser mantenida como mecanismo preponderante de acción en la encefalopatía hepática crónica.

La serotonina es un importante neurotransmisor en muchas áreas cerebrales siendo responsable en la inducción del sueño, mediante su acción sobre la formación reticular (Fernstron y Wurtham, 1972). El aumento en la concentración de triptófano libre en el suero es un hecho en la encefalopatía hepática, así como también lo es el incremento en los valores de 5 hidroxindol acético en el líquido cefalorraquídeo, lo que sugiere un aumento en la velocidad de recambio de serotonina por aumento en la disponibilidad de triptófano en el cerebro (James y cols., 1978; Arias y cols., 1980).

Mediante la realización de anastomosis portocavas en ratas, Bergeron y cols. (1990) comprueban que en la fase de coma la serotonina está ligeramente elevada, estándolo en mayor grado el 5-hidroxindol acético tanto en la fase de precoma como en la fase de coma. Los resultados por tanto, coinciden con la clínica humana aunque no se puede establecer una correlación entre el grado de coma y la velocidad de recambio acelerada de la serotonina.

Tyce y cols. (1978), en ratas hepatectomizadas comprobaron que el incremento de serotonina era proporcional a la disminución de noradrenalina con la posibilidad de que existiese un desplazamiento de noradrenalina por serotonina.

Otro mecanismo involucrado con la serotonina en relación a la EH, es su metabolismo aumentado a quineurinas gracias a una pirrolasa existente en hígado, intestino, riñón y cerebro. La quineurina más relevante es el ácido quinolínico, de probado efecto neurotóxico (Freese y cols., 1990).

El ácido gammaaminobutírico (GABA) es uno de los neurotransmisores inhibidores más importante en el cerebro de los mamíferos.

Los primeros resultados publicados que implicaban al GABA en la patogenia de la EH datan de 1982. En ese año, Schaffer y Jones induciendo en conejos fallos hepáticos fulminantes con galactosamina, postulan su hipótesis basada en los siguientes hechos:

- Los potenciales visuales evocados encontrados en conejos con fallo hepático agudo por galactosaminas son similares a aquellos encontrados en un coma inducido por barbitúricos o benzodiazepinas.
- Encuentran en dichos conejos una actividad plasmática gabaérgica doce veces superior a la normal.
- Los niveles plasmáticos de GABA están aumentados.
- Observan un aumento de la permeabilidad en la barrera hematoencefálica al ácido aminobutírico, un isómero del GABA.
- Reconocen un incremento en el número de receptores gabaérgicos y benzodiazepínicos cerebrales.

En base a estos resultados, fundamentan el déficit neuropsiquiátrico de la EH en un exceso de GABA plasmático que puenteadando el hígado alcanza el cerebro en dosis altas, actuando además, sobre un número de receptores incrementados.

Cuando en los mismos modelos experimentales se han usado otros métodos de detección, no se han encontrado incrementos en los niveles plasmáticos de GABA (Moroni y cols., 1987), así como tampoco en sus niveles cerebrales (Record y cols., 1976; Butterworth y cols., 1987; Roy y cols., 1988). Además Knudsen y cols. (1988), no han encontrado un aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica al GABA.

En 1982 Baraldi y Zeneroli encontraron en ratas con fallo hepático fulminante un incremento en el número de receptores gabaérgicos aunque también, una disminución en la actividad de la glutamato hidrogenasa, enzima responsable de la síntesis del GABA. Este incremento de

receptores se explicaría debido a una supersensibilidad postdenervación inducida por la degeneración de los terminales presinápticos gabaérgicos consecutiva a una disminución de GABA cerebral. La disminución en la actividad de la glutamato hidrogenasa, podría estar mediada por algunas toxinas todavía desconocidas o incluso por una deficiencia de zinc.

Ulteriormente, la importancia del binomio GABA-receptor gabaérgico en la EH ha sido evidenciada merced a estudios experimentales llevados a cabo por Baraldi y cols. (1984), Basset y cols. (1987) y Basile y cols. (1988). Teniendo en cuenta que el receptor gabaérgico es un complejo supramolecular compuesto por una unidad específica para el GABA y otra para las benzodiazepinas, al administrar un antagonista gabaérgico o benzodiazepínico a los animales sometidos a fallo hepático con galactosamina, mejoraba visiblemente su nivel de conciencia. Basile y cols. (1991), asumen que los pacientes afectados de EH presentan una benzodiazepina endógena que se une ávidamente al ligando benzodiazepínico del complejo supramolecular determinando, una neurotransmisión inhibitoria.

El ácido glutámico es uno de los neurotransmisores excitadores más importantes en el cerebro de los mamíferos. Como ocurre con otros neurotransmisores el glutamato está presente en varios compartimentos cerebrales. Sólo el glutamato neuronal es biológicamente activo, siendo el compartimento glial un elemento detoxificador del amonio.

La hiperamonemia, al menos en el compartimento metabólico, está asociada a una depleción del glutamato cerebral mediante su conversión a glutamina (Hindfelt y cols., 1977). Cuando existe una hiperamonemia continuada, el compartimento metabólico acaba fracasando en su acción depuradora del amonio pues ésta, es dependiente de un alto consumo de energía (Weissenborn, 1992).

Los resultados referentes al ácido glutámico neuronal

son inciertos. En condiciones normales, parte de la glutamina sintetizada en el astrocito es transportada de vuelta a la neurona presináptica para volver a convertirse en glutamato y de esta manera, mantener un nivel adecuado de neurotransmisor excitador. Peterson y cols. (1990), consideran que la hiperamonemia continuada conduce a una inhibición directa de la glutaminasa, enzima que regenera glutamato a partir de glutamina, reduciendo de esta manera la reserva del neurotransmisor glutámico. Contrariamente, Moroni y cols. (1983) demuestran en ratas sometidas a una anostomosis portocava un incremento por parte cerebral en la utilización de glucosa para la síntesis de glutámico y su ulterior liberación en la hendidura sináptica. En la misma línea, Hennecke y Wiechert (1970) han demostrado que altas dosis de glutámico inyectadas en áreas cerebrales determinan tremor, excitabilidad muscular alterada y convulsiones. Similares resultados se obtienen tras la inyección de altas dosis de sales de amonio. Más aún, la administración sistémica de altas dosis de ácido glutámico determina degeneración neuronal y gliosis, aspecto que también ocurre en ratas con anastomosis portocava (Plaitakis y cols., 1982).

3.D. ALTERACION EN LA SINTESIS DE OTRAS SUSTANCIAS NITROGENADAS.

3.D.1. AMONIO.

Desde el comienzo del siglo presente, las observaciones clínicas y experimentales han coincidido en que existe una relación evidente entre el amonio y la EH. Mattheus en 1922, consideraba el amonio como el agente principal responsable de la muerte en perros con fístula de Eck sometidos a una ingesta cárnica. En 1936 Kirk, encontraba un estadio comatoso a los pacientes cirróticos a los que se les administraba citrato de amonio. En la misma línea, Kyu y Canavagh en 1970 y Ehrlich y cols.

en 1980, demuestran un incremento de amonio en modelos experimentales de ratas sometidas a anastomosis portocava. Cualquier trabajo experimental de EH en animales grandes o pequeños coincide en demostrar un incremento en el nivel plasmático de amonio. La experimentación refrenda lo hallado en la clínica, pues aproximadamente en un 90% de los enfermos con EH la concentración arterial de amonio está incrementada (Zieve, 1991).

El intestino y el riñón son considerados como los lugares más importantes en la síntesis del amonio. En el intestino, las principales fuentes de amonio son: el metabolismo de las sustancias nitrogenadas realizado por las bacterias intestinales y la utilización de la glutamina como sustrato energético por parte de la mucosa intestinal.

En condiciones fisiológicas, virtualmente todo el amonio generado en el intestino es inmediatamente detoxificado por el hígado mediante la síntesis de la urea, aunque también en menor proporción mediante la producción de glutamina. Durante la insuficiencia hepatocelular crónica esta situación cambia, ya que el amonio generado en el intestino pasa a la circulación sistémica a través de shunts portosistémicos intra o extrahepáticos. También contribuye a la hiperamonemia la disminución en la función intrínseca detoxificadora del hígado.

Se ha sugerido que la hiperamonemia sistémica induce a la aparición de vías alternativas de detoxificación, interviniendo entonces el cerebro y el músculo esquelético mediante la enzima glutamin sintetasa, produciendo glutamina y determinando un incremento arterial de la misma (Gjedde y cols., 1978).

La detoxificación por parte del músculo es apenas cuantificable (Weissenborn, 1992), ya que el cirrótico posee una pérdida importante de masa muscular.

En el cerebro, la síntesis de glutamina es mediada por los astrocitos que están en íntima relación con las

hendiduras sinápticas glutamatoérgicas. Dado que dicha síntesis es altamente consumidora de energía, llega un momento en que la actividad de la glutamina sintetasa es insuficiente para acaparar el exceso de amonio que se está generando.

El *Helicobacter Pylori*, merced a su conocida facultad para desdoblar la urea y por tanto facilitar una hiperamonemia, se ha considerado recientemente como agente inductor de EH en un paciente cirrótico (Gubbins y cols., 1993).

Los efectos neurotóxicos del amonio incluyen:

- a) Alteraciones en el transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica (Guippon, 1986).
- b) Una disminución en las concentraciones cerebrales de glutamato (neurotransmisor excitador) (Peterson, 1990).
- c) Cambios en el metabolismo cerebral, con reducción en la producción de ATP y disminución de la relación ATP/ADP en todas las regiones cerebrales (Hindfelt y cols., 1977).
- d) Alteración directa en la actividad eléctrica neuronal inhibiendo la generación de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores.

Sin embargo, no se puede asegurar que estos mecanismos sean de manera absoluta determinantes en la génesis de la EH. Hay argumentos contrarios a la significación patogénica de la hiperamonemia:

- a) La intoxicación por amonio determina cuadros hiperquinéticos, preconvulsivos o convulsivos, y no el síndrome hipoquinético de la EH.
- b) Los niveles arteriales de amonio son normales en un 10% de los pacientes con EH y están elevados en muchos pacientes cirróticos sin EH (Zieve, 1991).

3.D.2. MERCAPTANOS.

El metanetiol y el dimetildisulfido son compuestos neurotóxicos que derivan del catabolismo de aminoácidos que contienen grupos sulfuros. Zieve y cols. en 1984 determinan que actúan de manera sinérgica con el amonio.

3.D.3. COMPUESTOS FENOLICOS.

Son sustancias producidas en el intestino e hígado que derivan del catabolismo de la fenilalanina y la tiroxina. Se detoxifican en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico y ácido sulfúrico. En pacientes con EH hay un incremento plasmático de los mismos. Su mecanismo de actuación no está aclarado (Zieve y cols., 1984).

Además de los cambios bioquímicos mencionados, también tiene especial interés en la patogenia de la EH las alteraciones en la barrera hematoencefálica. Estas alteraciones pueden ser de dos tipos: por un lado, el incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica de manera inespecífica, de forma similar a como ocurre en la insuficiencia hepática aguda. En segundo lugar, los cambios que existen en los sistemas de transporte específicos: el transporte de los aminoácidos neutros está incrementado, a la vez que el de la glucosa, cuerpos cetónicos y aminoácidos básicos está disminuido (James y cols. 1978; Mans y cols., 1982). Se han relacionado estas alteraciones específicas con la hiperamonemia. El transporte de glutamina fuera del cerebro se ve incrementado por el aumento del transporte de los aminoácidos neutros hacia el cerebro (Cangiano y cols., 1983).

Dada la gran contradicción de resultados obtenidos en la EH experimental, podemos concluir que ninguno de los mecanismos se excluyen entre sí, siendo la patogenia determinada por la interactuación entre ellos. Por

tanto, la suma de varias toxinas actuando por varios mecanismos podrían constituir la base fisiopatológica de la EH, debiéndose además valorar la mayor sensibilidad a determinadas toxinas dependiendo del grado de insuficiencia hepatocelular, así como el papel desempeñado por el déficit de sustancias que normalmente son producidas por el hígado como la albúmina y la glucosa.

4. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR EXPERIMENTAL.

La base experimental para el estudio de la encefalopatía hepática lo constituyen los modelos de insuficiencia hepatocelular en diversos animales. Los métodos habituales en experimentación para producir una insuficiencia hepatocelular crónica (IHC) son de compleja clasificación, si bien esquemáticamente se podrían dividir en: Incruentos, Cruentos y Mixtos.

Entre los métodos incruentos podemos considerar:

- DIETAS DEFICIENTES: En 1935 Best y Ridout introducen el término lipotrópico con el que definen las sustancias que administradas con la dieta, disminuyen la tasa de acumulación y aceleran la eliminación de lípidos en el hígado.

Posteriormente (Best, 1936) se descubren proteínas con efectos hepatoprotectores y Tucker y Eckstein en 1937, descubren en el aminoácido metionina la causa de la acción lipotrópica de algunas proteínas.

La desproporción en los aminoácidos de la dieta puede producir acúmulos grasos hepáticos. El hígado es especialmente sensible a la falta de proteínas en la dieta. Una rata pierde aproximadamente el 25% de sus proteínas hepáticas a las 48 horas de haber sido sometida a una dieta carente de proteínas (Addis y cols., 1963).

En la rata adulta, se demostró que una dieta baja en proteínas disminuye la actividad de las enzimas del ciclo de la urea (Schimker, 1962) y poco después la acción de las enzimas activadoras de los aminoácidos aumenta (Mariani, 1963). Hay pues una tendencia a la conservación de aminoácidos por esta vía y su uso para la síntesis proteica.

Las dietas pobres en glucosa producen un déficit de glucógeno hepático que hace disminuir la capacidad funcional del hígado.

- AGENTES HEPATOTOXICOS: En 1960 Schiff enumeraba las lesiones hepáticas producidas por los agentes hepatotóxicos que variaban de una degeneración adiposa mínima, a la cirrosis e incluso a la neoplasia.

Chevrel (1975) clasifica a los agentes hepatotóxicos en tres grupos: industriales, vegetales y medicamentosos, que se hacen responsables de cuatro grandes tipos de reacciones patológicas hepáticas: hepatitis, granulomatoso, tumoral y vascular.

La reacción de tipo hepático puede producirse siguiendo tres modelos fisiopatológicos (Caroli y cols., 1975):

- La interacción de las drogas con las etapas del metabolismo de la bilirrubina.
- La hepatotoxicidad directa sobre el hepatocito.
- Las reacciones de hipersensibilidad.

La toxicidad directa sobre el hepatocito traducida histológicamente por lesiones citolíticas, puede producirse por tóxicos industriales (dimetilnitrosamina, trinitrotolueno) o por medicamentos (tetracloruro de carbono, cloroformo, paracetamol, metil-dopa).

Con fines experimentales dos son las sustancias más empleadas para la creación de un modelo de IHC experimental: tetracloruro de carbono (CL_4C) y la dimetil nitrosamina.

- Tetracloruro de carbono: los animales inhalan CL_4C dos veces por semana, al tiempo que se les administra fenobarbital por vía oral. De esta manera se logra una necrosis centrolobulillar con cirrosis. Si bien se asocian alteraciones hemodinámicas sistémicas con descenso de la presión arterial y aumento de la presión portal, el porcentaje de obtención de vasos colaterales de tipo portosistémico escasamente llega al 50% de los animales tratados (Bruix y cols., 1984).

- Dimetil nitrosamina: su administración durante tres semanas por vía oral o intraperitoneal produce cirrosis

en la rata (Bengmark y cols., 1979; Abergel y cols., 1992). El hígado presenta un aspecto congestivo, con notable superficie granular. Existe un incremento de la presión portal con marcada circulación portosistémica.

Sin embargo, la utilización de modelos experimentales que tienen un fundamento quirúrgico evitan los efectos secundarios de la droga y el riesgo de toxicidad para el personal del laboratorio.

Los modelos experimentales quirúrgicos producen déficits hepáticos cuantitativos, cualitativos o mixtos. Así, las hepatectomías parciales o totales, ligadura y/o estenosis de la arteria hepática y/o vena porta, modelos quirúrgicos de colestasis y la anastomosis porto-cava. Igualmente se pueden asociar unos con otros (métodos mixtos) en busca de una mayor correlación con la clínica humana.

4.A. ISQUEMIA HEPATICA.

El hígado es un órgano con doble vascularización, arterial a través de la arteria hepática propia, y venosa mediante el aporte sanguíneo del territorio esplácnico por la vena porta. Así la isquemia que puede sufrir este órgano puede ser arterial y/o portal.

4.A.1. ISQUEMIA PORTAL.

La supresión total del aporte venoso portal se puede obtener por cualquier tipo derivación portosistémica, lo que constituye un modelo de insuficiencia hepática (IH) que se estudiará más adelante (Apartado A.4).

También se puede conseguir la supresión total con el modelo de LIGADURA DE LA VENA PORTA: La obstrucción portal aguda en la rata se realiza a las dos o tres semanas de la transposición del bazo. El bazo con su cápsula escarificada se coloca en el espacio subcutáneo para producir adherencias vasculares con la pared abdominal. En el momento de realizar la ligadura comple-

ta de la vena porta, se produce un aumento de la presión venosa portal, aunque a los tres días la presión tiende a estabilizarse en unos valores próximos a 140 mm de H₂O (valores normales 110 mm de H₂O). Entre el tercer y séptimo día tienden a formarse vasos colaterales hepato-petales que predominan a las cuatro semanas respecto de los vasos hepatofugales o esplenoparietales previamente formados. Con este modelo experimental se obtiene, en dos tiempos, circulación colateral portosistémica y portoportal con una rápida (dos semanas) restauración de la función hepática. En el estudio histológico se muestra una normalización del parénquima hepático a las cuatro semanas del postoperatorio (Omokawa y cols., 1990).

La LIGADURA DE LA VENA PORTA CON DESVASCULARIZACION RENAL IZQUIERDA, técnica quirúrgica diseñada por Tanobe y cols. en 1991, es otra manera de conseguir una supresión total del flujo portal asegurando solamente una circulación hepatofugal periesofágica al destruir la vía de drenaje esplenorrenal. Para ello, cinco días antes de la ligadura portal, se realiza la estenosis de la vena con un fiador calibre 20 G (1.2 mm de diámetro externo), asociándose una desvascularización completa en el contorno de la vena renal izquierda. A las dos semanas del postoperatorio se demuestra la presencia de colaterales venosas paraesofágicas aunque también la presencia de colaterales portoportales que restauran en un corto período de tiempo la función hepática.

Es evidente, que para evitar la muerte del animal por disminución brusca de la precarga cardiaca en estas técnicas de ligadura portal, hay que garantizar en un primer tiempo quirúrgico un drenaje portosistémico ya funcionando para el segundo tiempo quirúrgico; bien sea mediante la trasposición del bazo a la pared abdominal o bien mediante la estenosis previa de la vena porta.

La supresión parcial del flujo portal se consigue mediante la LIGADURA ESTENOSIS DE LA VENA PORTA. Para

ello se coloca una ligadura de 3/0 alrededor de la vena porta y se anuda sobre un fiador constituido por una aguja calibre 20 G. Se retira entonces el fiador y la ligadura de seda estenosa de forma notoria la vena (Malvoosen y cols., 1979; Rozga y cols., 1985). A partir de los diez días del postoperatorio, puede estudiarse una circulación colateral portosistémica espleno renal y periesofágica y una circulación colateral portoportal que realiza una auténtico by-pass de la zona de estenosis y por tanto, una revascularización del hígado (Figura 1). En este modelo también a partir de la segunda semana se reinstaura de manera progresiva la función hepática objetivándose la progresiva normalización de pesos corporales, pesos hepáticos y bioquímica hepática (Lorente y cols., 1993).

La OBSTRUCCION DE LA VENA PORTA POR UN ANILLO AMEROIDE, es una técnica desarrollada por Landa y cols. (1988), en la que si bien inicialmente se obtiene una estenosis de la vena porta, en el decurso de cinco días la obstrucción es completa. Estos anillos están formados por un derivado higroscópico de caseína engastado en un anillo inextensible de acero. Cuando el agua penetra en la caseína, disminuye la luz del vaso hasta lograr la oclusión portal completa. A los ocho días de colocar el anillo ameroide, se aprecia una elevada cantidad de colaterales portoportales inducidas por la intensa fibrosis que supone la presencia del anillo ameroide, revascularizando de esta manera al hígado.

La supresión parcial o total del flujo portal son unos modelos óptimos para el estudio de la hipertensión portal prehepática y el estudio de las circulaciones colaterales que se crean, sin embargo debido a la rápida formación de circulación portoportal que se produce, no son tan óptimos para valorar el menoscabo funcional hepático.

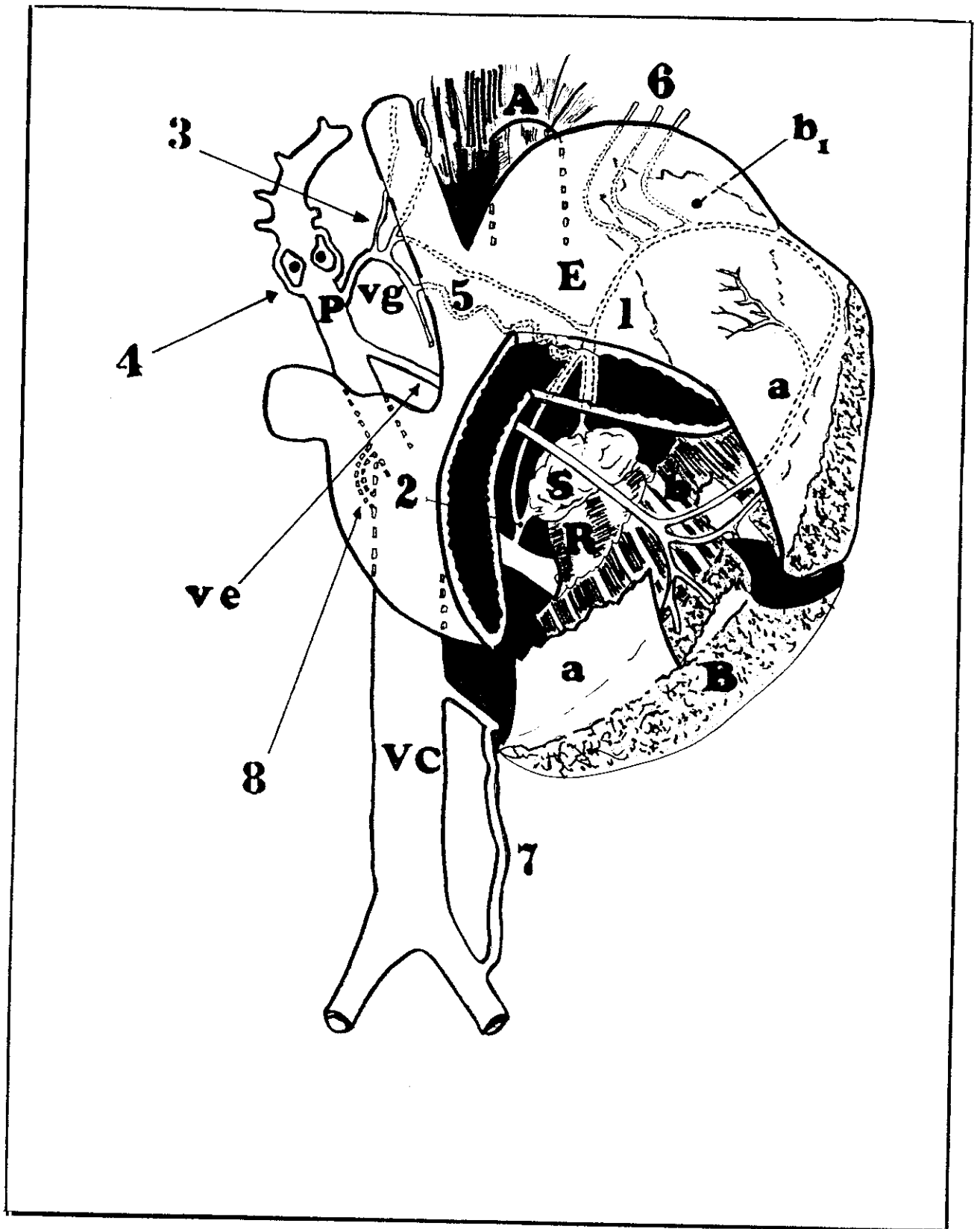


FIGURA 1

FIGURA 1.

Tipos de circulación colateral en la hipertensión portal prehepática en la rata.

1 y 2: Esplenorrenal; 3: Paraesofágica; 4: Porto-portal;
5: Gastro-esófago-esplénica; 6: Espleno-diafragmática;
7: Iliolumbar; 8: Mesentérico-cava.

E: Estómago. B: Bazo. R: Riñón izquierdo. A: Aorta.

S: Glándula suprarrenal. VC: Vena cava inferior.

v.g.: Vena coronaria estomáquica o gástrica izquierda.

v.e.: Vena esplénica.

P: Vena porta con ligadura estenosante. v.e.: Vena
esplénica.

a: Hoja anterior del epiplon gastroesofágico.

b: Hoja posterior del epiplon gastroesplénico que en
sentido craneal se extiende al diafragma (b₁).

4.A.2. ISQUEMIA ARTERIAL.

La isquemia arterial hepática se ha utilizado en el tratamiento coadyuvante de tumores hepáticos (Persson y cols., 1989). Además de esta aplicación, la isquemia arterial hepática tiene un gran interés por su implicación con la patología biliar, como se demuestra en el postoperatorio del trasplante ortotópico del hígado (Lorente y cols., 1993). Esta íntima relación arterio-biliar y el conocimiento de sus consecuencias patológicas justifica el interés por lograr un modelo experimental de isquemia arterial del hígado.

La mayoría de los actuales trabajos de isquemia arterial hepática se efectúan utilizando la rata como animal experimental, ya que en animales grandes se acompaña de una alta mortalidad (Hockesstedt y cols., 1979). Para intentar esta isquemia arterial hepática en la rata se han empleado distintas técnicas (Lorente y cols., 1993) (Figura 2). Sin embargo en todas las series estudiadas (Lorente y cols., 1993; Howden y cols., 1989) se ha encontrado una revascularización a través de vasos pericoledocales durante la primera semana del postoperatorio. Por esta razón lograr una insuficiencia hepática mediante isquemia arterial en la rata, es un modelo difícil de obtener. La gran capacidad que tiene el hígado para inducir su revascularización arterial puede indicar la importancia que para este órgano tiene el flujo sanguíneo arterial.

4.A.3. ISQUEMIA ARTERIO-PORTAL.

La supresión de la vascularización arterial y portal origina una isquemia hepática completa. Esta puede ser debida a una situación de hipoperfusión o bajo gasto cardiaco lo que ocasiona una hepatitis isquémica. Cuando la supresión del flujo es completa y temporal se originan unas lesiones isquémicas, tanto hepatocitarias como

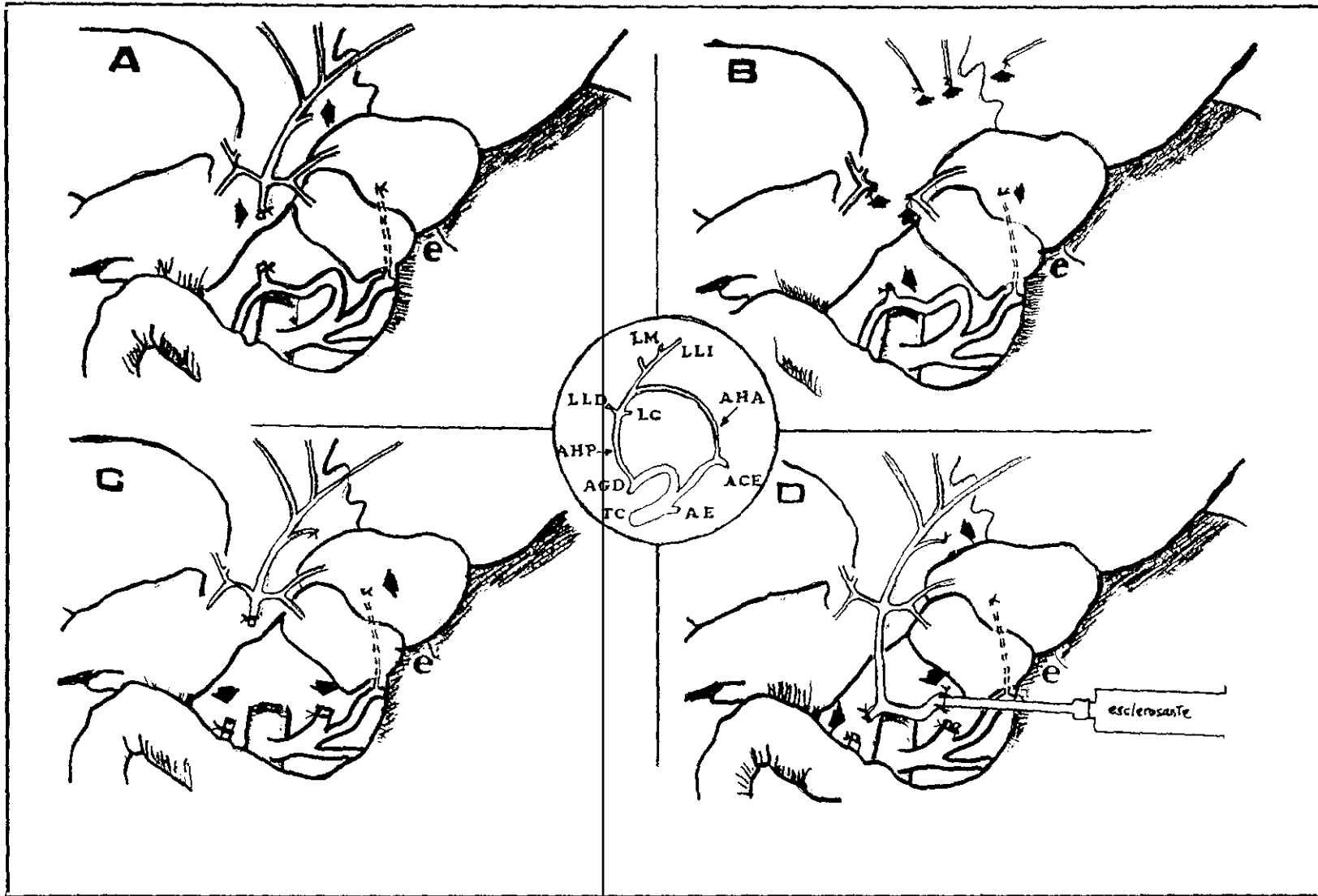


FIGURA 2

FIGURA 2.

Técnicas de desarterialización hepática.

- A: Ligadura doble y sección de las arterias hepática propia (-) y accesoria (-).
- B: Extirpación de la arteria hepática propia (-) en continuidad con el tronco biliar arterial y ligadura de la arteria hepática accesoria (-).
- C: Ligadura y sección de las arterias hepática común (-), gastroduodenal (-) y accesoria (-).
- D: Administración intraarterial de material esclerosante previa canalización de la arteria hepática común (-) y ligadura y sección de la arteria gastroduodenal (-) y accesoria (-).

En el centro, representación de las ramas arteriales hiliares destinadas a los lóbulos lateral izquierdo (LLI), medio (LM), lateral derecho (LLD) y caudado (LC), de la arteria hepática propia (AHP), arterias gastroduodenal (AGD), coronaria estomáquica (ACE) y esplénica (AE).

TC: Ramas del tronco celíaco; e: Esófago.

endoteliales, que se agravan con la posterior revascularización.

Los pacientes afectos de un hígado isquémico, normalmente presentan un pronóstico benigno, aunque si la duración e intensidad del mecanismo etiológico (fallo circulatorio, shock, traumatismos, deshidratación, hemorragias, quemaduras) es importante, puede ocasionar un deterioro de la función hepática de tal intensidad, que se origine una insuficiencia hepática aguda.

La isquemia-revascularización es un tipo de isquemia que acontece con cierta frecuencia en intervenciones por traumatismos o tumores hepáticos, ya que es preciso el clampaje vascular temporal durante la realización del proceso quirúrgico. La tolerancia del hígado a este clampaje se ha establecido entre sesenta y ciento veinte minutos. La supresión completa del flujo determina una brusca disminución de oxígeno celular con la consiguiente depleción energética. Algunos autores (Welbourn y cols., 1991) opinan que la lesión hística postisquemia se produce principalmente durante la revascularización, caracterizándose por edema y aumento de permeabilidad vascular.

La mayoría de los modelos quirúrgicos de isquemia-revascularización se basan en la supresión del flujo sanguíneo a los lóbulos medio y lateral izquierdo, respetando el lóbulo lateral derecho y el lóbulo caudado, lo que evita la muerte del animal por hipertensión portal. Una vez finalizado el tiempo de isquemia se realiza una hepatectomía parcial, respetando aquellos lóbulos que fueron sometidos a isquemia (Kawano y cols., 1989).

En estos modelos quirúrgicos, se asocian varios procesos: isquemia de uno o más lóbulos, lesiones postrevascularización en dichos lóbulos, hipertensión portal durante la isquemia, hepatectomía de los lóbulos no isquémicos, regeneración de los lóbulos isquémicos. Por estas razones, aunque se logra un modelo de insufi-

ciencia hepática similar en cierta medida al acontecido tras el trasplante hepático, resulta muy difícil su estudio y valoración al asociarse diversos procesos patológicos de manera prácticamente simultánea.

4.A.4. INSUFICIENCIA HEPATICA POR ANASTOMOSIS PORTO-CAVA TERMINO LATERAL (APCTL).

Nikolai Eck describió en 1877 la técnica quirúrgica en perros que lleva su nombre, produciendo una derivación del flujo portal a la cava.

Con la ayuda de nuevas técnicas quirúrgicas y unos materiales apropiados, Lee y Fischer describen en 1961 una técnica de APCTL en la rata, mediante la cual consiguen supervivencias máximas de siete meses. En nuestro medio, son publicadas variantes de dichas técnicas por Paredes y Visa (1974) y Arias y cols. (1977) (Figura 3).

La derivación del flujo portal a territorio sistémico da lugar a un modelo experimental de insuficiencia hepática, que es de gran interés por cuanto permite el estudio que ésta origina sobre el organismo. La realización de la APCTL origina diversas alteraciones: (Arias y cols., 1993):

- La derivación del flujo portal a la vena cava inferior origina un aumento del volumen circulatorio cava, produciendo sobrecarga auricular derecha, ya que se evita la resistencia que el parénquima hepático ofrece a la circulación esplácnica.

El mecanismo compensatorio vascular hepático post APCTL se realiza por la arteria hepática y así un órgano de circulación doble se adapta a la circulación arterial denominándose por tanto hígado arterial. Se ha encontrado por estudio anatomopatológico, que las paredes vasculares arteriales hepáticas a partir de los noventa días del postoperatorio muestran un engrosamiento a expensas de la hipertrofia de la capa muscular, así como hialini-

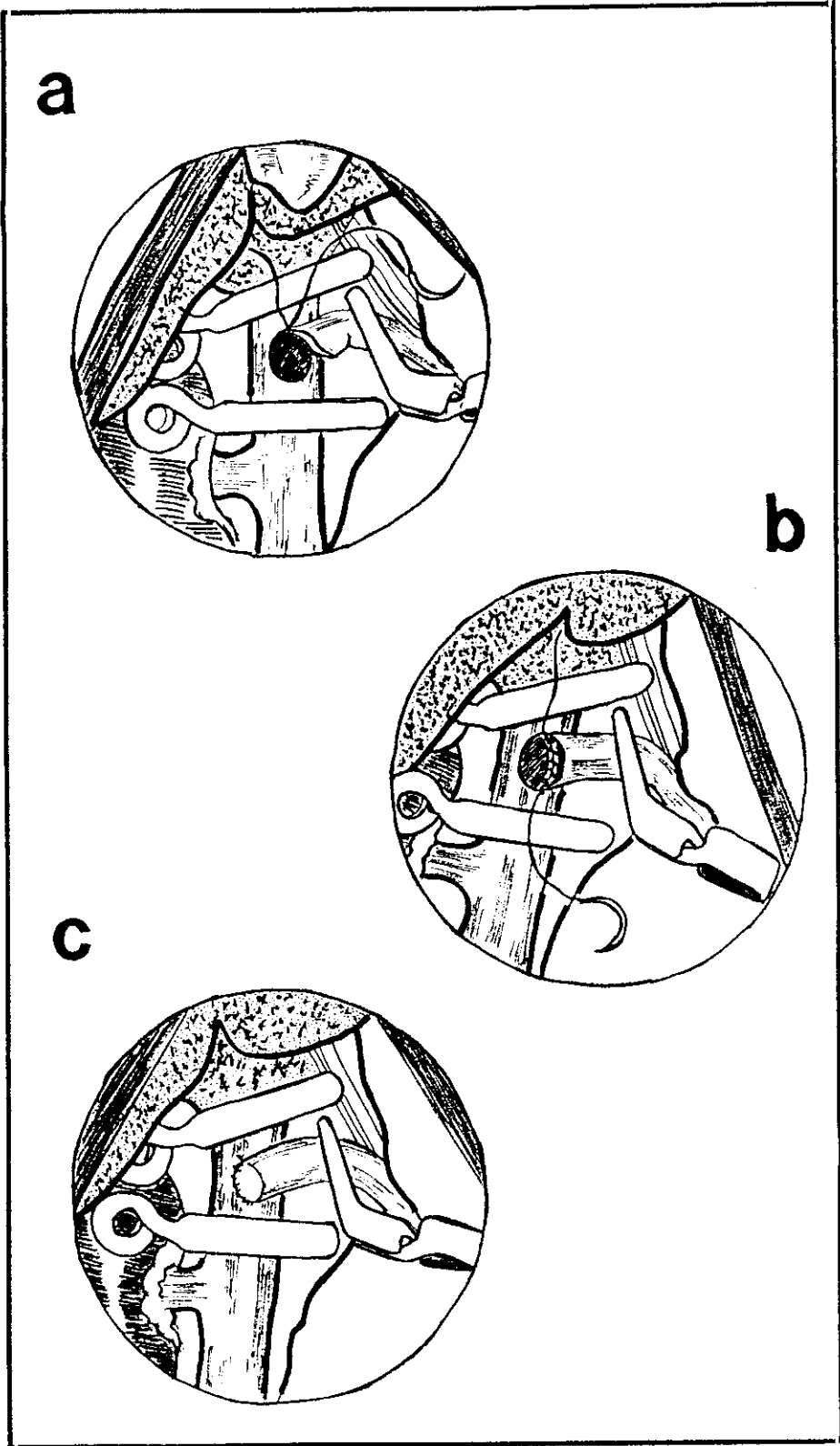


FIGURA 3

FIGURA 3.

Sucesivas fases en la realización de la anastomosis porto-cava término-lateral por sutura manual continua.

- a:** Punto en el extremo proximal o craneal de los orificios vasculares.
- b:** Sutura de las hemicircunferencias posteriores de los orificios vasculares.
- c:** Sutura de las hemicircunferencias anteriores de los orificios vasculares.

zación de las mismas.

La disminución del peso hepático hasta los seis meses del postoperatorio, no se acompaña de la hiperplasia hepatocitaria característica de las ratas con shunt portocava congénito. Así, a los catorce días del postoperatorio, existe atrofia del hígado con pérdida del 50% de los hepatocitos, disminución del tamaño de los hepatocitos perivenosos y colapso sinusoidal. A las tres semanas, la atrofia continúa aunque no se evidencia necrosis hepatocitaria, de tal suerte que disminuye la masa celular pero a expensas del citoplasma funcional y no del número de células. La atrofia hepática persiste en los tres primeros meses del postoperatorio, pero se conserva la arquitectura hepática.

Los estudios de Jacobsen (1969) apoyan el concepto de que la reducción de flujo sanguíneo total hacia el hígado no se asocia a alteraciones funcionales si se mantiene el aporte de factores denominados hepatotróficos. En el modelo experimental expuesto, a pesar de que estos factores hepatotróficos puedan llegar al sinusoides hepático por la arteria hepática se produce una neta disminución de estos sustratos provenientes del tracto gastrointestinal al hígado, siendo ésta la causa posible de insuficiencia hepatocelular y atrofia hepática.

- Los animales presentan diversas alteraciones a lo largo del postoperatorio: alteraciones de la cicatrización, alteraciones bioquímicas plasmáticas (GOT, GPT, PA, urea, colesterol, proteínas totales, albúmina), alteraciones en la secreción ácida gástrica, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones endocrino-cutáneas (hipertrofia de los órganos sexuales de las hembras y atrofia testicular en los machos, atrofia de las glándulas sebáceas, alopecia) con un supuesto origen en un trastorno hipotálamo-hipofisiario, alteraciones óseas (osteoporosis, osteomalacia o formas mixtas osteoporomálicas), disminución del peso corporal, mala tolerancia al frío, a la ingesta cárnica, a las infecciones, a la

anestesia e hipovolemia.

- Los animales presentan diversos grados de afectación neurológica cursando con hiperexcitabilidad, desorientación, omnubilación, episodios de agresividad, llegando incluso al coma.

Se encuentra un incremento de dopamina y noradrenalina a los tres o cuatro meses del postoperatorio, así como un aumento de serotonina en probable relación con un desequilibrio entre la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

Estas alteraciones del comportamiento y de las concentraciones de las catecolaminas cerebrales definen la presencia de una encefalopatía post APCTL (Arias y cols., 1993).

4.A.5. INFLUENCIA DE LA VASCULARIZACION PORTAL Y ARTERIAL.

El hígado de la rata es multilobulado y según la descripción de Higgins y Anderson (1931) consta de cuatro lóbulos: el lóbulo medio (LM) que se divide por una fisura longitudinal en dos, derecho (LMD) e izquierdo (LMI); el lóbulo lateral derecho (LLD) al que una fisura transversal divide en dos partes, una superior (LLDS) y una inferior (LLDI); el lobulo caudado (LC) que también una fisura transversal divide en dos partes, una superior (LCS) y otra inferior (LCI); el lóbulo lateral izquierdo (LLI). A esta enumeración, se debe añadir el proceso caudado (PC) que es un puente de parénquima situado entre el LC y el LLD. Por tanto el hígado de la rata puede dividirse en dos: hígado superior (LLI + LM) e hígado inferior (LLD + PC + LC).

Cada una de las partes descritas posee su propia vascularización arterial y portal, así como su propio drenaje venoso y biliar, como se puede comprobar mediante el estudio con microscopio operatorio del hilio hepático y de modelados plásticos del sistema venoso (Lorente y cols., 1993). Dicha característica facilita

el estudio de la respuesta funcional lobular a la privación temporal o definitiva de circulación arterial y/o portal. Utilizando técnicas de microcirugía es posible ocasionar alteraciones funcionales de etiología vascular que afecten a todo el parénquima hepático o de forma selectiva, a cualquier lóbulo, sector o segmento del hígado. Se consiguen así modelos experimentales que sirven para investigar la relación funcional entre los diferentes lóbulos, segmentos o sectores hepáticos.

La APCTL supone un hígado arterial, puesto que se priva al hígado de todo flujo portal. Si por el contrario se respeta la vascularización portal y se ligan las arterias hepáticas, el hígado se denomina portal, puesto que prima el mismo del riego arterial, siempre que se constate la inexistencia de revascularización arterial hepática.

Lorente y cols. (1993), desarrollan diferentes modelos de insuficiencia vascular portal o arterial. Así, comprueban que las ratas sometidas a una APCTL son incapaces de recobrar a los sesenta días del postoperatorio el peso corporal y el peso hepático preoperatorio. En animales sometidos a isquemia arterial, éstos sí son capaces de reproducir una ganancia de peso corporal similar a la que se produce en animales control cuando han transcurrido sesenta días desde la operación; de la misma manera su peso hepático final es similar al de los animales control. Como ya vimos estos animales desarrollan en el séptimo día del postoperatorio, una revascularización de tipo arterial pericoledocal responsable de la recuperación funcional. En animales a los que se les provoca una isquemia portal del hígado superior (hígado superior arterial) y una isquemia arterial del hígado inferior (hígado inferior portal), el peso corporal incrementa a lo largo de los sesenta días del postoperatorio, aunque nunca de manera tan evidente como en las ratas control; además su peso hepático final es inferior al de las ratas control y las ratas sometidas a isquemia

arterial, aunque superior al de las ratas sometidas a APCTL.

En ratas con APCTL el LM y el LLI sufren mayor pérdida de peso que el LC y el LLD respecto de ratas control. La respuesta diferente de cada lóbulo post APCTL puede implicar una capacidad individualizada, dependiente de la circulación arterial hepática. En las ratas con hígado superior arterial e hígado inferior portal, se produce un incremento de peso hepático a expensas del LC y el LLD, atrofiándose casi por completo el LM y el LLI lo que implica la existencia de competencia funcional entre hígado superior e hígado inferior, por la vascularización portal del hígado inferior. En estas ratas, ya que no se obtiene a los sesenta días de evolución un peso hepático normal, a pesar del incremento del LLD y el LC, se puede suponer que tanto el LM como el LLI tienen una función específica que no es compensada por el resto de los lóbulos.

En otro grupo de ratas en las que el hígado superior se somete a isquemia arterial (hígado superior portal) y el hígado inferior a isquemia portal (hígado inferior arterial), el peso hepático aumenta de forma progresiva y a los sesenta días de la intervención es similar al peso hepático de las ratas control. Este aumento del peso hepático es consecuencia del aumento de los pesos del LM y el LLI ya que el hígado inferior se atrofia. Por lo tanto, el hígado superior y el hígado inferior responden de forma similar al menoscabo funcional que supone la privación del flujo portal ya que ambos se atrofian. Sin embargo, la respuesta del resto del parénquima hepático es diferente porque el hígado inferior no logra recuperar el peso hepático normal cuando existe atrofia del hígado superior, en tanto que el hígado superior sí consigue normalizar el peso hepático cuando se atrofia el hígado inferior. Esta respuesta compensatoria diferente entre el hígado superior e inferior debe ser valorada considerando que

ambos poseen, en condiciones fisiológicas, pesos diferentes (hígado superior = 64.9% del peso hepático total; hígado inferior= 35.1% del peso hepático total) y que la principal etiología de la insuficiencia hepática es la privación del flujo portal.

Para conocer si la masa del parénquima que sufre isquemia portal influye en la respuesta compensatoria del parénquima restante, e intentar que ambos sean similares, se puede producir isquemia portal del LLD y el LLI (57.1% del peso hepático total) e isquemia arterial del LM y el LC (40.7% del peso hepático total), demostrándose a los sesenta días de evolución que el peso hepático es inferior respecto al propio de ratas control. Se puede argumentar que la masa que recibe flujo portal (40.7%) no es aún suficiente, aunque en este modelo se aprecia que el LLD y el LLI (carentes de flujo portal) no sufren la intensa atrofia que antes caracterizaba a las masas parenquimatosas privadas de flujo portal. Es por tanto lógico admitir que si bien el flujo portal parece vital en la etiología de la insuficiencia hepática, no se puede omitir la hipótesis de una implicación de la diferente capacidad de respuesta de cada lóbulo. Esta hipótesis se refuerza tras comprobar que al realizar una preservación del flujo portal a un solo lóbulo de manera individualizada, todos los lóbulos con flujo portal aumentan de tamaño a los sesenta días, aunque sólo se consigue una respuesta compensadora que normaliza el peso hepático cuando se trata por un lado, del LC y por otro, del LLD. Este último resultado unido al hecho de que tras una APCTL son el LC y el LLD los lóbulos que sufren una menor pérdida de peso, hace suponer que son estos dos, los que poseen mayor capacidad regeneradora hepática, y por tanto mayor actividad de síntesis proteica.

4.B. HEPATECTOMIAS.

La ablación del hígado es difícil en los mamíferos por su relación anatómica con la vena cava inferior, precisándose crear una nueva vía para llevar la sangre de la vena porta al corazón. Se han ideado varias técnicas quirúrgicas que se realizan en dos tiempos, a intervalos de varios días, utilizando como animal de experimentación al perro.

En la rata, los diferentes tipos de hepatectomías que se pueden realizar podrían tener por objetivos, entre otros, valorar el diferente grado de regeneración, el diferente grado de insuficiencia hepática y la heterogeneidad lobular, dependiendo del tipo de hepatectomía realizada o del porcentaje de parénquima extirpado.

La subdivisión del hígado en seis sectores, cuya individualización anatómica se debe a que poseen su propia vascularización arterio-portal, drenaje biliar y drenaje venoso, facilita dichos estudios siempre que las sectorectomías se efectúen con una técnica microquirúrgica depurada. Estos sectores son (Lorente y cols., 1993): Sector I: PC; Sector II: LC; Sector III: LLD; Sector IV: Porción derecha del LMD; Sector V: Porción central e izquierda del LMD y el LMI; Sector VI: LLI (Figura 4).

Esta clasificación funcional en sectores facilita en la rata las dos técnicas quirúrgicas que Bismuth (1982) considera básicas para realizar una hepatectomía, esto es, la técnica de Lortat-Jacob, que exige un control vascular previo y la técnica de Ton That Tung, por transección parenquimatosa primaria. En ambos casos, tanto el control de los pedículos arterio-portal y venoso de cada sector, como la transección del parénquima a través de las cisuras que lo delimitan, facilitan la sectorectomía.

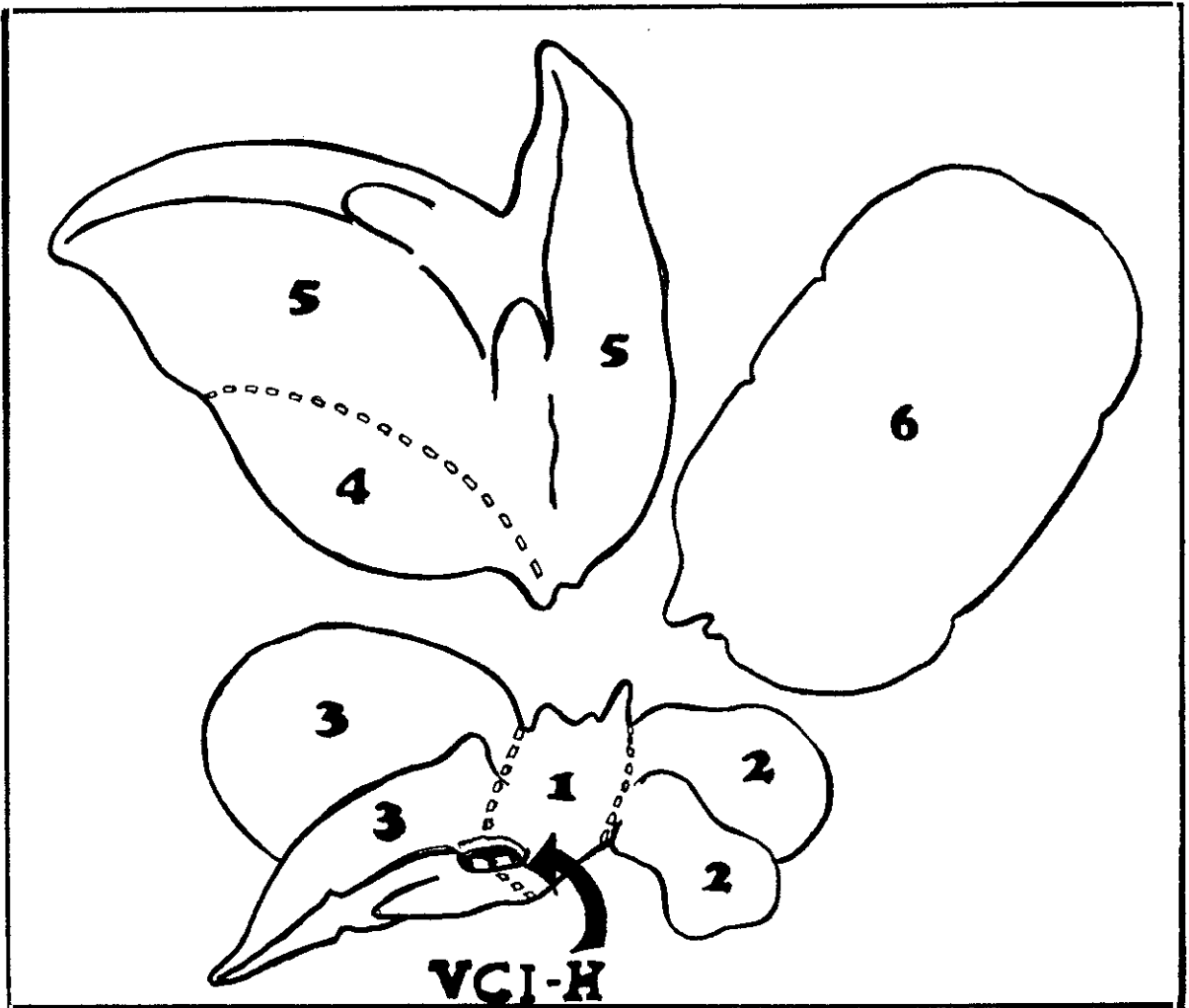


FIGURA 4

FIGURA 4.

Sectores del hígado de la rata.

1: Proceso caudado; 2: Lóbulo caudado; 3: Lóbulo lateral derecho; 4: Porción derecha del lóbulo medio derecho; 5: Porciones central e izquierda del lóbulo medio derecho y lóbulo medio izquierdo; 6: Lóbulo lateral izquierdo.

VCI-H: Vena cava inferior intrahepática.

Lorente y cols. (1993) proponen las siguientes sectorectomías:

1. Hepatectomía del LLI (Sector 6): extirpación del 33.8% del peso hepático total.
2. Hepatectomía del LLI, LMI y posiciones central e izquierda del LMD (Sectores 6 y 5): extirpación del 58.3% del peso hepático total.
3. Hepatectomía del LLI, LMI y LMD (Sectores 4, 5 y 6): técnica descrita por Higgins y Anderson (1931): extirpación del 64.9% del peso hepático total (Figura 5).
4. Hepatectomía del LC (Sector 2): 9.4% del peso hepático total.
5. Hepatectomía del LC y PC (Sector 1 y 2): 11.8% del peso hepático total.
6. Hepatectomía del LLD (Sector 3): 23.3% del peso hepático total.

Las sectorectomías microquirúrgicas que han sido descritas se pueden combinar de otras formas para obtener auténticas hepatectomías subtotales. Un modelo experimental de insuficiencia hepática, se puede obtener mediante hepatectomía del 90% (Sectores 2,3,4,5 y 6) preservando únicamente el sector 1 (PC) con su vascularización y drenajes íntegros. Mediante este procedimiento se ha estudiado las alteraciones inmunológicas, traslocación bacteriana y alteraciones del metabolismo de los ácidos biliares que acontecen en la insuficiencia hepática (Wang y cols., 1991).

La extirpación del LM y del LLI es técnicamente sencilla, de ahí la gran difusión alcanzada, sobre todo en el estudio de la regeneración hepática. Sin embargo esta hepatectomía produce hipertensión portal y circulación colateral portosistémica (Bismuth y cols., 1982), cuyo significado en la regeneración se desconoce. El LLD, PC y LC aumentan de tamaño a lo largo del postoperatorio y a las cuatro semanas de evolución consiguen

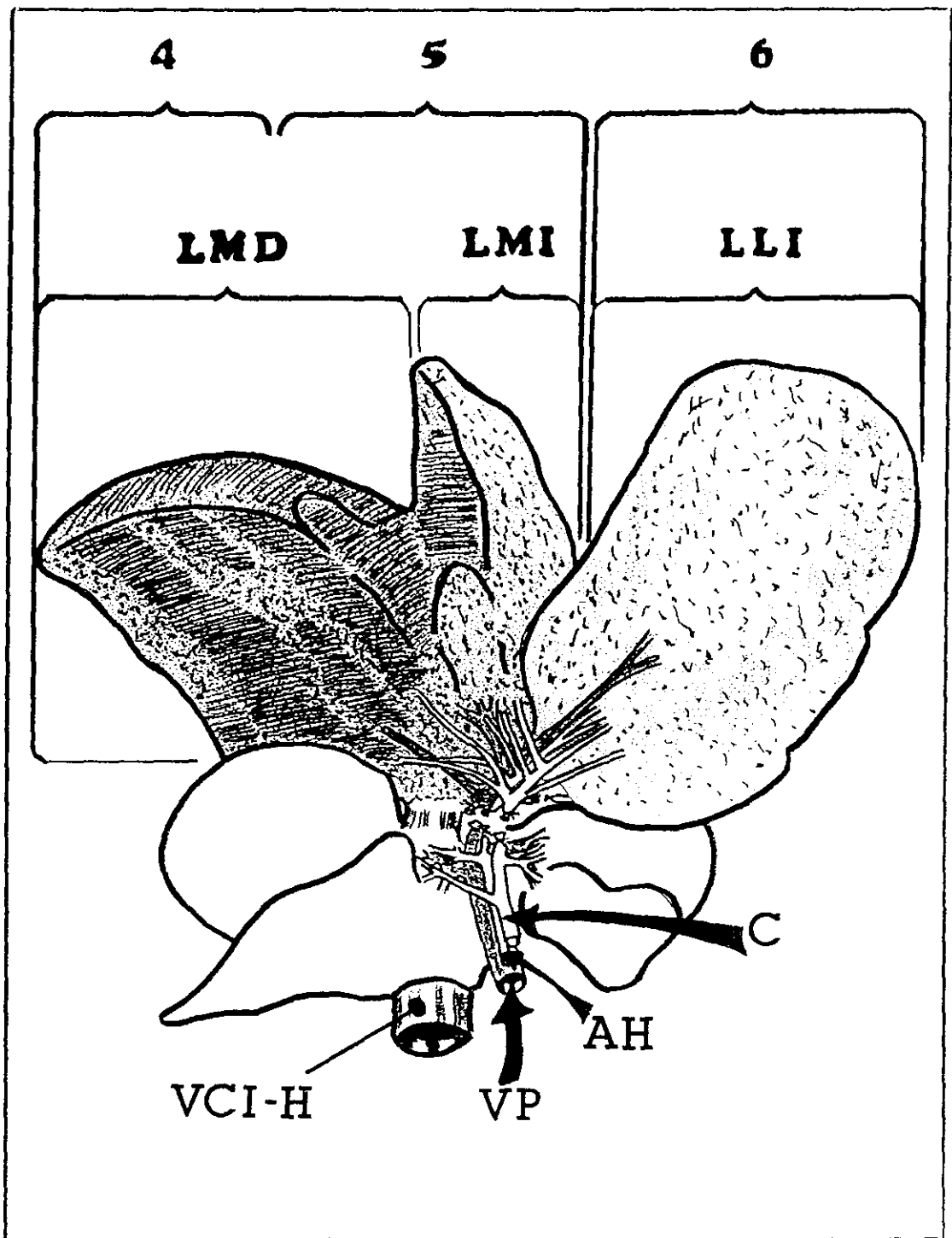


FIGURA 5

FIGURA 5.

Trisectorectomía (sectores 4, 5 y 6).

Se efectúa la resección del lóbulo medio derecho (LMD), lóbulo medio izquierdo (LMI) y lóbulo lateral izquierdo (LLI). Se observa que el sector 4 está constituido por las porciones derecha y central del lóbulo medio derecho.

VCI-H: Vena cava inferior intrahepática.

VP: Vena porta.

AH: Arteria hepática propia.

C: Colédoco.

restaurar el peso hepático inicial, lo que no excluye que así como se ha producido una adaptación morfológica del parénquima residual tras la hepatectomía, exista una adaptación funcional que consiga suplir el órgano original.

La hepatectomía total en un solo tiempo quirúrgico produce hipertensión portal y muerte del animal. Por este motivo, habitualmente se realiza en dos o tres tiempos (Meehan, 1954; Castaing y cols., 1980; Rozga y cols., 1992). La hepatectomía total determina una insuficiencia hepática aguda en el animal, logrando por tanto, un modelo experimental útil para el estudio de técnicas de soporte médico o quirúrgico (trasplante hepático). Para lograr la supervivencia del animal es preciso la administración de glucosa y abundante líquido durante las primeras veinticuatro horas del postoperatorio.

4.C. COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA.

En la rata, se han descrito distintas técnicas quirúrgicas para el desarrollo de colestasis extrahepática que se fundamentan en la obstrucción del colédoco (Schaffner y cols., 1971; Buscher y cols., 1989; Posner y cols., 1990). Sin embargo, estas técnicas se acompañan de una elevada incidencia de recanalización de la vía biliar extrahepática que se impide al asociar a la sección entre ligaduras del colédoco una maniobra descrita por Holmberg y cols. (1985), que consiste en la interposición del duodeno y de la porción distal del estómago entre los dos extremos ligados del colédoco (Figura 6). Así se evitaría que las colaterales originadas por proliferación de las glándulas epiteliales en la porción distal del colédoco, contacten con la porción proximal distendida.

En tanto en el cerdo, la ligadura del colédoco cursa con una mortalidad del 100% en un período de tiempo que

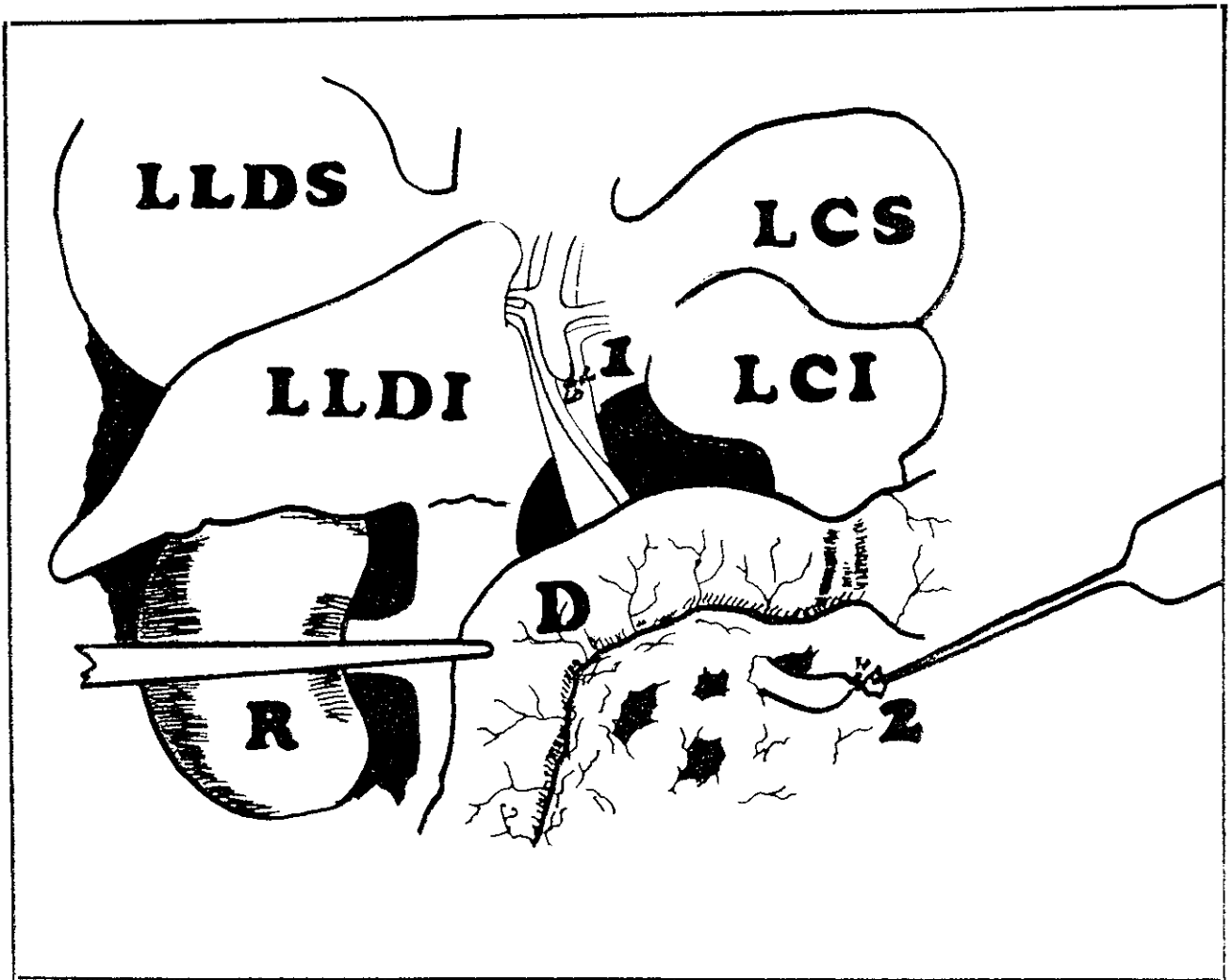


FIGURA 6

FIGURA 6.

Interposición del duodeno (D) y de la porción distal del estómago entre el extremo proximal (1) y el distal (2) del colédoco, una vez realizada su ligadura y sección.

LLDI: Lóbulo lateral derecho inferior.

LLDS: Lóbulo lateral derecho superior.

LCS: Lóbulo caudado superior.

LCI: Lóbulo caudado inferior.

R: Riñón.

oscila entre tres y dieciséis días (Terblanche y cols., 1978), la tolerancia de la rata a la obstrucción del colédoco es mayor, obteniéndose supervivencias de hasta siete semanas.

La ligadura del colédoco en la rata se asocia con hipertensión portal, que se evidencia por esplenomegalia y circulación colateral portosistémica perisuprarrenal izquierda y paraesofágica, acititis y alteraciones morfológicas hepáticas similares a las propias de la cirrosis biliar en el ser humano (Kounturas y cols., 1984).

La técnica descrita por Homberg y cols. comporta diversas complicaciones; así los animales de manera frecuente fallecen por sepsis y desarrollan múltiples abscesos peritoneales, hepáticos, pulmonares e incluso, abscesos en la cicatriz de la laparotomía. En los animales supervivientes se observa una dilatación del extremo proximal del colédoco que contiene aproximadamente cinco ml de bilis, siendo el cultivo microbiológico biliar siempre positivo (Aller y cols., 1993).

Con el fin de disminuir estas complicaciones, se ha puesto a punto una técnica microquirúrgica consistente en la resección del colédoco en continuidad con las ramas biliares lobulares que drenan los cuatro lóbulos hepáticos de la rata (Aller y cols., 1993) (Figura 7). Con esta técnica no existió mortalidad a los dieciséis días del postoperatorio, presentando los animales ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y circulación colateral portosistémica. En el estudio histológico hepático, destacaba la existencia de una intensa proliferación biliar que invadía las zonas I y II del acino hepático y conectaba entre sí espacios porta adyacentes. Así mismo, se observaba la presencia de hepatocitos con retracción eosinófila, ésto es en fase de necrosis, y atrofia hepatocitaria trabecular. Tan solo permanecían sin alteraciones los hepatocitos pericentrales.

La ausencia del quiste de colédoco en este modelo experimental al no existir vía biliar remanente, podría

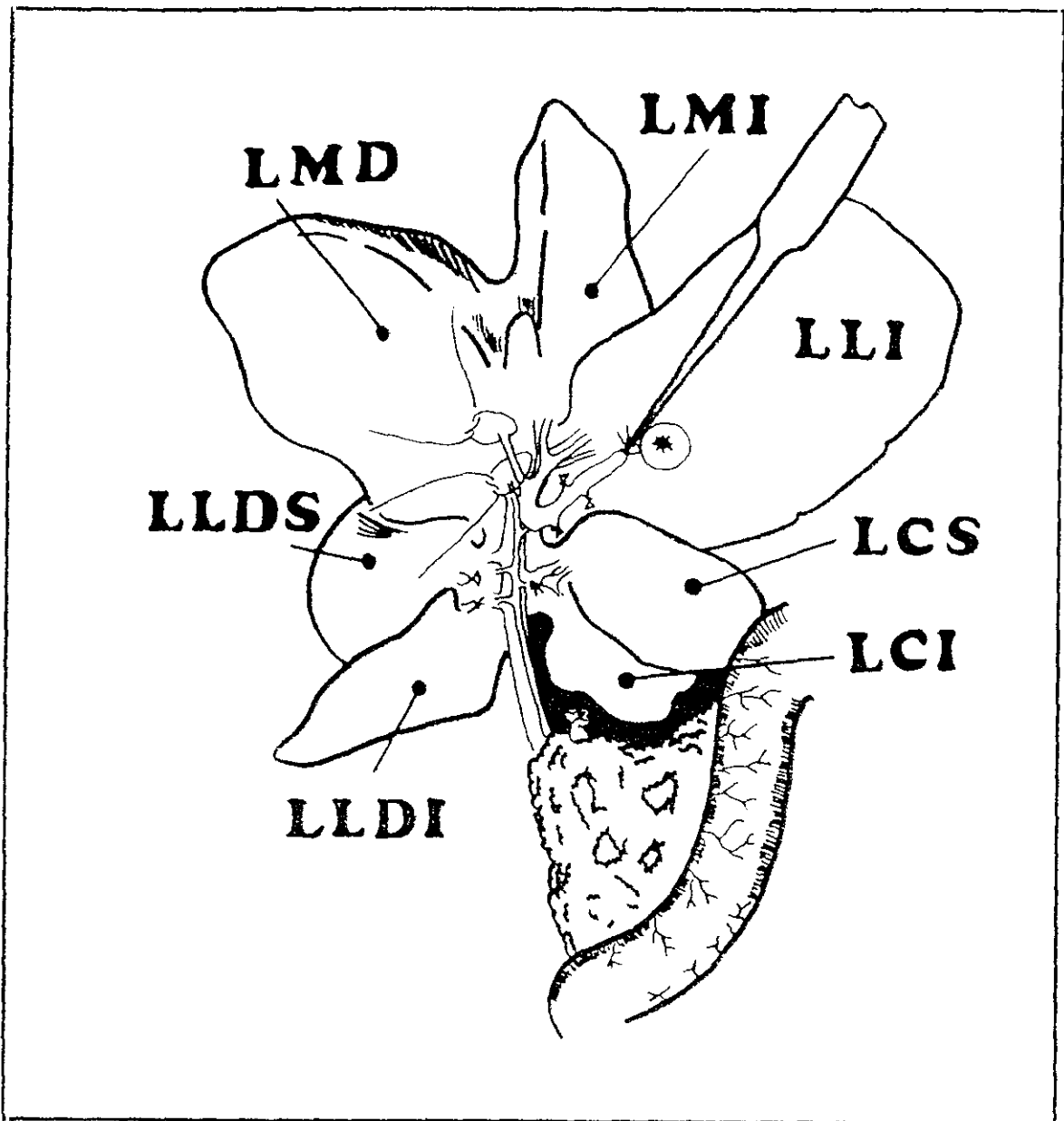


FIGURA 7

FIGURA 7.

Una vez ligado y seccionado el colédoco distal (*), se disecan, se ligan y se seccionan los conductos biliares propios de los lóbulos lateral derecho y caudado, procediéndose a continuación a la resección microquirúrgica de los conductos biliares que drenan los otros dos lóbulos restantes que constituyen el hígado de la rata (no se aprecia en la figura). La vascularización portal y arterial de estos lóbulos no se lesiona.

LLDI: Lóbulo lateral derecho inferior.

LLDS: Lóbulo lateral derecho superior.

LMD: Lóbulo medio derecho.

LMI: Lóbulo medio izquierdo.

LLI: Lóbulo lateral izquierdo.

LCS: Lóbulo caudado superior.

LCI: Lóbulo caudado inferior.

ser la causa de la disminución de la incidencia de sepsis y, por consiguiente al obviar el componente séptico se estudia un modelo de colestasis "per se".

5. OBSTRUCCION VENOSA HEPATICA.

5.A. HIPERTENSION PORTAL.

La mejor forma de definir la hipertensión portal es aquella situación en la que existe un gradiente mayor de 5 mm. de Hg entre la presión venosa portal y la presión venosa sistémica, por debajo del diafragma (Durán, 1993). Como resultado de la elevación de la presión, o en asociación con ella, se establece la formación de colaterales portosistémicas que derivan la sangre portal a la circulación sistémica puenteando el hígado, que pueden manifestarse por varices esofágicas, ascitis, hiperesplenismo o encefalopatía. Las varices pueden sangrar hasta que el paciente se desangre, siendo ésta, a veces, la primera manifestación de la hipertensión portal. Como suele haber alteración grave de la función hepática, es frecuente que se produzca coma hepático y muerte por insuficiencia hepática.

Además de las portosistémicas, cuando la elevación de la presión en el territorio portal es consecuencia de un obstáculo al flujo portal antes de alcanzar el parénquima hepático, se establecen las portoportales cuyo objeto es reintroducir en el parénquima hepático el flujo portal a través de estas nuevas vías de drenaje alternativas.

No todos los pacientes con un incremento en la presión venosa portal van a desarrollar hipertensión portal clínica. Esto es debido, a que sólo se observarán las complicaciones de la hipertensión portal cuando se aprecie un incremento del gradiente de presión portal por encima de un valor umbral de 12 mm de Hg. Este valor umbral define por tanto lo que conocemos como hipertensión portal con relevancia clínica (Bosch y cols., 1989; Groszmann y cols., 1990). El gradiente de presión portal, establecido como la diferencia de presión venosa portal y la presión venosa sistémica, por debajo del

diafragma, supone la presión de perfusión hepática.

La hipertensión portal se clasifica de acuerdo con la localización de la lesión que la origina y con los resultados del cateterismo de las venas suprahepáticas (Bosch, 1988).

El cateterismo de las venas suprahepáticas determina dos presiones: la presión suprahepática libre (PSL) y la presión suprahepática enclavada (PSE). La diferencia entre ambas representa el gradiente de presión.

La PSE refleja la presión en los sinusoides hepáticos. Esto es así porque al ocluir con el catéter la vena suprahepática, se detiene el flujo sanguíneo en este segmento. La columna de sangre inmovilizada recoge la presión existente en el territorio vascular inmediatamente anterior, los sinusoides hepáticos. Por este motivo, a la PSE se le llama también presión sinusoidal.

La PSL refleja la presión que está por encima de los sinusoides hepáticos, registrándose con la punta del catéter en el interior de la vena suprahepática, sin ocluirla.

Se denomina hipertensión portal presinusoidal a la que cursa con una PSE normal. En este caso se distinguen dos subgrupos: prehepática, cuando la lesión asienta en el eje esplenoportal, antes del hígado y hepática, cuando la origina una enfermedad en el parénquima hepático.

Las causas más frecuentes de hipertensión portal prehepática son las malformaciones portales (cavernomatosis de la vena porta, hipoplasia portal) y la trombosis esplenoportal (secundaria a pancreatitis, neoplasias pancreáticas y de otros órganos intraabdominales y pileflebitis).

En la hipertensión portal prehepática, la presión está aumentada en el bazo y en el segmento de la vena porta anterior a la lesión. Cuando sólo se halla afectada la vena esplénica se origina una hipertensión portal

segmentaria importante de reconocer, pues en estos casos la esplenectomía es curativa.

El otro tipo de hipertensión portal con PSE normal es la hipertensión portal presinusoidal intrahepática, originada por enfermedades hepáticas que afectan las ramificaciones intrahepáticas de la vena porta (en el interior del espacio portal) sin distorsionar la circulación por los sinusoides. El paradigma de este tipo de hipertensión portal lo constituye la esquistosomiasis hepática, en la que el huevo del parásito emboliza las ramas portales intrahepáticas, lo que forma un granuloma con intensa fibrosis portal. También habría que nombrar otras granulomatosis hepáticas, como la sarcoidosis, la tuberculosis, la cirrosis biliar primaria en estadios iniciales y la transformación nodular hepática.

En nuestro medio la causa más frecuente de hipertensión portal presinusoidal intrahepática es la hipertensión portal idiopática o esencial. La reciente comprobación de que la enfermedad se puede reproducir experimentalmente en roedores por la inyección intraportal de varios microorganismos, sugiere que una etiología infecciosa podría estar involucrada en algunos casos.

Cuadros muy similares de este tipo de hipertensión portal no cirrótica los provocan diversos tóxicos (arsénico, sulfato de cobre, cloruro de vinilo) y se ha sugerido que algunos medicamentos, como la azatioprina, también los pueden ocasionar.

El siguiente tipo de hipertensión portal es la hipertensión portal sinusoidal. Esta es siempre de origen intrahepático y cursa con una PSE aumentada y con PSL normal, de forma que existe un gradiente PSE-PSL mayor de 5 mm. de Hg. La presión portal es idéntica a la PSE. Este tipo de hipertensión portal es la más frecuente, puesto que es la que se observa en la cirrosis hepática, fundamentalmente en la de etiología alcohólica. Otras enfermedades del hígado no cirróticas también la originan, como ocurre en la hepatitis aguda alcohóli-

ca, intoxicación por vitamina A y algunas hepatopatías por fármacos.

La hipertensión portal postsinusoidal engloba aquellos casos en que el aumento de presión portal es debido a una obstrucción a la salida de sangre del hígado. En estos casos, la PSL está elevada, al igual que la PSE y la portal. Este grupo de enfermedades, cursan todas ellas, con un cuadro histológico de congestión pasiva del hígado.

La obstrucción puede establecerse a nivel de las venas suprahepáticas y centrolobulillares (obstrucción intrahepática) o sobre la vena cava inferior, por encima de la desembocadura de las venas suprahepáticas (obstrucción suprahepática).

El síndrome de Budd-Chiari es una entidad que recoge por un lado, condiciones clínicas encasilladas dentro del grupo de la hipertensión portal postsinusoidal intrahepática (obliteración por endoflebitis de las vénulas hepáticas: enfermedad venooclusiva; membranas intraluminales, trombosis e invasión tumoral de las venas hepáticas mayores) y por el otro, condiciones clínicas encasilladas dentro del grupo de la hipertensión portal postsinusoidal suprahepática (membranas intraluminales, invasión tumoral y trombosis de la vena cava inferior).

Otras veces el obstáculo es funcional, por desfallecimiento de la función cardiopericárdica acompañándose de una elevación de presión en la aurícula derecha dando lugar al denominado hígado cardíaco.

En contadas ocasiones la hipertensión portal no es debida a un aumento de la resistencia vascular sino a un incremento del flujo sanguíneo (hipertensión portal por hiperflujo) que acontece cuando existe una fístula arteriovenosa importante en el territorio esplenoportal.

5.B. HIGADO CARDIACO.

El corazón y el hígado son dos órganos estrechamente relacionados entre sí, de tal manera que las alteraciones patológicas de cualquiera de ellos puede ejercer una influencia negativa sobre el otro.

Las cardiopatías en términos generales y en relación con el hígado pueden resumirse en dos grupos: fallo cardíaco congestivo y fallo cardíaco izquierdo. Consecuentemente originan dos tipos diferentes de hepatopatías: hígado de éstasis e hígado isquémico. Este último grupo también se observa en los shocks de cualquier etiología, lo que ha inducido a llamarlo también hígado de shock.

5.B.1 HIGADO DE ESTASIS.

Comprende todas las alteraciones orgánicas y funcionales hepáticas que aparecen en el curso evolutivo de la insuficiencia cardíaca congestiva. No se conocen los mecanismos íntimos que originan el daño hepático, pero se puede afirmar que éste vendría determinado por dos factores fundamentales:

- El aumento de presión venosa hepática provoca un marcado éstasis a nivel sinusoidal, con gran edema pericelular, creando una barrera que dificulta la difusión de oxígeno y nutrientes.
- La disminución del gasto cardíaco originará una disminución del flujo hepático. El hígado recibe de forma casi constante el 70% del gasto cardíaco, por lo que una disminución de dicho flujo supondrá una disminución en el aporte de oxígeno, nutrientes y factores hepatotróficos.

La mayor o menor importancia de estos mecanismos, está por precisar todavía. Así, cuando por cualquier circunstancia el flujo hepático disminuye, el hígado compensa este déficit aumentando la cantidad de oxígeno extraído del lecho sinusoidal (Ware, 1978). Experimen-

talmente, el incremento de forma abrupta de la presión venosa hepática, produce un daño centrolobulillar proporcional. Sin embargo, en el fallo cardíaco congestivo la disfunción hepática no se correlaciona de forma tan precisa con la presión en aurícula derecha (Sherlock, 1952).

Las causas del hígado de éstasis son muy variadas; cualquier cardiopatía, aguda o crónica, congénita o adquirida, puede ocasionarlo. El mayor porcentaje de enfermos, en torno al 30%, presenta un cuadro de arteriosclerosis generalizada con afectación coronaria importante; otro 20% de pacientes presenta enfermedad cardiovascular hipertensiva y un 30% de pacientes presenta algún tipo de valvulopatía, fundamentalmente de tipo reumático, predominando la estenosis mitral con insuficiencia tricuspídea acompañante. Es precisamente en esta última afección donde la congestión hepática es más severa (Bradley, 1963). El Cor Pulmonale acontece en un 6% de los enfermos, observándose la pericarditis constrictiva sólo en un 4%. Otras causas pueden ser: enfermedad congénita (1,7%), trombosis valvular (0,6%), esclerodermia (0,6%) y sífilis (0,6%).

Como manifiestan Dunn y cols. (1973), la gran mayoría de pacientes con fallo cardíaco congestivo e hígado de éstasis presentan un cuadro clínico dominado por los síntomas y signos de su patología cardíaca.

Entre los síntomas digestivos de estos enfermos es frecuente un discreto malestar en hipocondrio derecho, que los pacientes describen como sensación de opresión o pesadez, provocado por distensión de la cápsula hepática.

La presencia de náuseas y vómitos es menos frecuente, siendo difícil discernir si se debe al éstasis hepático o a factores concomitantes (administración de digital).

La ictericia está presente sólo en un 10-20% de los casos. El tinte ictérico no aparece nunca en zonas edematosas. Los mecanismos que determinan su aparición

son oscuros, aunque se han invocado una serie de factores: insuficiencia hepatocelular en relación a la necrosis centrolobulillar, siendo tanto mayor la ictericia cuanto mayor sea la extensión de la necrosis; colestasis intrahepática por trombos biliares o por compresión biliar extrínseca debido a las venas distendidas; existencia de infartos pulmonares o de otros tejidos con extravasación de sangre en su interior y posterior sobreproducción de pigmento biliar demostrándose en heces y orina un exceso de estercobilinógeno y urobilinógeno.

La aparición de encefalopatía hepática es rara (Eisenberg y cols., 1960), aunque no excepcional, sobre todo si se están administrando diuréticos que determinan hipopotasemia y por ende alcalosis metabólica. Al estupor y confusión mental pueden contribuir la anoxia cerebral por el fallo cardíaco y la hipoglucemia resultante de la congestión hepática.

En cuanto a los datos de exploración física, aparecen los signos de insuficiencia cardíaca derecha: presión venosa yugular elevada, reflejo hepatoyugular positivo, hepatomegalia y edemas periféricos. Además apreciaremos también esplenomegalia, ascitis y otros estigmas periféricos típicos de hepatopatía como arañas vasculares, telangiectasias, ginecomastia o eritema palmar. Estos cuatro últimos signos son de aparición infrecuente.

La exploración del reflujo hepatoyugular debe realizarse apretando con una mano el abdomen o haciendo elevar los pies del paciente. No es aconsejable presionar sobre la zona hepática, ya que, al provocar dolor, el enfermo puede efectuar una maniobra de Valsalva, ocasionando un aumento de la presión venosa y dilatación de las venas yugulares (reflujo hepatoyugular falsamente positivo).

Aunque no exista una buena correlación entre la severidad del éstasis hepático y la anormalidad en los datos de laboratorio, se puede afirmar de manera genéri-

ca que a mayor gravedad de los síntomas clínicos mayor son las alteraciones en estos datos (Sherlock, 1952).

Entre los datos de laboratorio destacan las alteraciones de:

- La bilirrubina sérica se encuentra elevada en un 25-75% de los pacientes, especialmente si el fallo cardíaco se presenta de forma aguda, siendo la elevación menor si éste es crónico (Richman y cols., 1961; West y cols., 1961); la hiperbilirrubinemia es de carácter mixto, sin predominio de ninguna de sus dos fracciones. Raramente excede de 3 mg/dl.
- La fosfatasa alcalina es inicialmente normal o ligeramente elevada. Un nivel normal de fosfatasa alcalina en una hepatopatía es altamente sugerente de hígado de éstasis, pues en la mayoría de las enfermedades hepáticas sus niveles se encuentran aumentados (Cello y cols., 1990). Los valores de albúmina sérica están suavemente reducidos.
- El porcentaje de la elevación de la transaminasa sérica glutámico oxalacético (SGOT) y de la transaminasa sérica glutámico pirúvico (SGPT) depende de si el fallo cardíaco es crónico o agudo. Las elevaciones más dramáticas de transaminasas, acontecen en situaciones cardíacas agudas o en exacerbaciones de un proceso crónico. En las situaciones crónicas es infrecuente encontrar valores cuatro veces mayores, mientras que en las situaciones agudas podemos encontrar valores hasta diez veces superiores. La elevación de la SGOT es mayor que la de la SGPT, siendo el principal mecanismo responsable de la elevación de la SGOT la disminución del flujo hepático (Gea y cols., 1984).
- El tiempo de protrombina está comúnmente prolongado, siendo refractario a la administración de

vitamina K.

El aspecto macroscópico del hígado congestivo es un hígado aumentado de tamaño y bordes romos de tonalidad violácea, que al corte los clásicos lo comparan con el aspecto que presenta la nuez moscada, es decir, zonas pálidas que histológicamente se corresponden con las zonas portales y periportales no lesionadas y zonas enrojecidas que histológicamente se corresponden con las zonas centrolobulillares hemorrágicas.

La confirmación diagnóstica objetiva sólo puede presumirse con la biopsia hepática. El riesgo de sangrado en estos enfermos por una biopsia hepática parece estar aumentado, debido a la presión venosa elevada. Así la biopsia deberá postponerse hasta que se consiga una mejoría de la función cardíaca y siempre que el número de plaquetas y tiempo de protrombina no la contraindiquen. La punción percutánea con aguja de Menghini y la biopsia transyugular son de elección, al ser las técnicas menos traumáticas.

Microscópicamente los hallazgos serán diferentes según lo evolucionado de la congestión hepática. En los casos leves, las lesiones quedan limitadas a la vena centrolobulillar que aparece dilatada. Los sinusoides adyacentes a la vena están también distendidos y atrofiados, perdiendo su estructura canalicular clásica. En casos más severos, aparece necrosis centrolobulillar, así como zonas con un pigmento marrón que se corresponde con productos de degradación de la bilirrubina. Posteriormente, se llega a un cuadro de cirrosis con aparición de puentes fibrosos que unen las venas centrolobulillares adyacentes originando lo que se ha denominado lobulización reversible (Wallach y cols., 1950; Boland y cols., 1938).

No suele existir regeneración nodular en el hígado de estos pacientes.

5.B.2. HIGADO ISQUEMICO (HIGADO DE SHOCK).

Los pacientes con un fallo ventricular izquierdo con o sin congestión pasiva del hígado pueden desarrollar de manera abrupta una necrosis centrolobulillar del hígado. Esta condición llamada hígado isquémico está más frecuentemente asociada con un infarto de miocardio y con el shock cardiogénico. La incidencia de hígado isquémico en pacientes con infarto es sólo del 1%. Aunque descrita inicialmente en estados de bajo gasto cardíaco por infarto de miocardio, es claro que puede observarse en todo tipo de shock, así como en otras situaciones donde se interrumpe el flujo hepático de forma temporal: resección tumoral o trasplante hepático (Hasselgren, 1987).

Las manifestaciones clínicas recuerdan en todo momento a las que aparecen en una hepatitis aguda: anorexia, debilidad, ictericia y hepatomegalia dolorosa. Entre las alteraciones analíticas se pueden encontrar una elevación muy importante de las transaminasas séricas, hiperbilirrubinemia y alargamiento del tiempo de protrombina.

Las lesiones anatomopatológicas varían desde una discreta congestión hepática hasta una necrosis de las zonas centrolobulillares donde la sangre llega con un menor contenido en oxígeno.

En estos procesos el factor fundamental para que se produzca la citolisis es el descenso del flujo hepático, más que la congestión pasiva. Si el descenso de dicho flujo es superior a 24 horas, la necrosis hepatocelular es casi segura, si es menor a 10 horas la necrosis es inusual (Sherlock, 1989).

La lesión hepática es debida a una deficiencia de oxígeno (Gumucio y cols., 1981), con depleción energética y alteraciones de la función mitocondrial, de las funciones de la membrana celular, así como reducción de la síntesis proteica. Algunos autores (Weisiger, 1986;

Welbourn y cols.,, 1991) opinan que la lesión hística isquémica se produce durante la reperfusión vascular en la que se observa un gran flujo de radicales libres de oxígeno, que en definitiva son los responsables al causar peroxidación de los lípidos de las membranas celulares y por tanto lisosómicas, con la subsiguiente liberación masiva de enzimas lisosómicas.

5.C. SINDROME DE BUDD-CHIARI.

5.C.1. BUDD-CHIARI CLINICO.

Aunque históricamente este síndrome fue descrito originalmente por Lambroan en 1842 su enunciado concierne el nombre de Budd, quien en 1846, describió un síndrome clínico caracterizado por dolor abdominal, ascitis y hepatomegalia como consecuencia de una trombosis venosa hepática y el nombre de Chiari, quien en 1899, demostró la evidencia anatomopatológica de una obliteración en las venas centrolobulillares asociado con el síndrome de Budd.

El síndrome de Budd-Chiari sería el resultado de una obstrucción al flujo venoso hepático en un trayecto comprendido entre las venas centrolobulillares y la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha (Sherlock, 1974).

Los procesos patológicos responsables del síndrome de Budd-Chiari pueden estar categorizados dentro de tres grupos: afecciones a nivel de las vénulas hepáticas, afecciones a nivel de las venas hepáticas mayores y afecciones de la vena cava inferior desde la desembocadura de las venas suprahepáticas hasta la entrada en el corazón derecho (Langnas y cols., 1993).

Una endoflebitis obliterante de las vénulas intrahepáticas fue descrita por Chiari en 1899 y se refiere a lo que llamamos enfermedad venooclusiva o síndrome de Stuart-Brass: es una entidad rara, asociada a la intoxicación aguda o crónica por alcaloides de la pirroliciclina. Actualmente la enfermedad venooclusiva se observa preferentemente en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea para tratamiento de enfermedades hematológicas. Los pacientes de mayor riesgo son los afectados de leucemia mielógena aguda o crónica y los que padecen una hepatitis previa al trasplante de médula ósea (Mc Donald

y cols., 1984). La enfermedad venooclusiva ha aparecido también como consecuencia de tratamientos antineoplásicos, tirosinemia, lupus eritematoso sistémico, estados de inmunodeficiencia congénita y uso de contraceptivos orales.

El síndrome de Budd-Chiari resultante de una oclusión de las venas hepáticas mayores está muy frecuentemente asociado a estados de hipercoagulabilidad. Entre ellos podemos destacar:

- Síndromes mieloproliferativos (enfermedades neoplásicas de la célula madre hematopoyética multipotente) tales como policitemia vera y metaplasia mieloide agnógena con mielofibrosis. En muchos casos dichos síndromes mieloproliferativos no resultan evidentes, aunque recientemente gracias al uso de cultivos de células progenitoras hematopoyéticas y a la detección de niveles séricos de eritropoyetina, muchos síndromes de Budd-Chiari clasificados como idiopáticos resultaban ser secundarios a un síndrome mieloproliferativo silente (Valla y cols., 1985).
- El síndrome de Budd-Chiari asociado al lupus eritematoso sistémico está presente sobre todo si se objetiva entre la batería de anticuerpos el anticoagulante lúpico, lo que ocurre en un 50% de los casos (Steenbergen y cols., 1986).
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Deficiencia de antitrombina III y de proteína C.
- El uso de contraceptivos orales supone un riesgo de padecer el síndrome con respecto a los casos control de 2,37 veces mayor (Valla y cols., 1986).
- En el período del postparto, como consecuencia también de un estado de hipercoagulabilidad prolongado, se han descrito algunos casos de síndrome de Budd-Chiari (Khuroo, 1988).

Otras condiciones clínicas han sido asociadas con trombosis de las venas hepáticas mayores: tumores renales, adrenales y hepáticos. La aparición del síndrome puede ser consecuencia de la expansión tumoral propiamente dicha que engloba a las venas, o consecuencia de la suelta de un trombo tumoral. Más raramente se ha descrito un leiomioma de la vena cava como causa de un síndrome de Budd-Chiari (Cacoub y cols., 1991).

Se han descrito también casos aislados de síndrome de Budd-Chiari en relación con colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet y trastornos conectivos mixtos.

El Síndrome de Budd-Chiari asociado a alteración de la vena cava inferior se debe principalmente a la aparición de una malformación membranosa intraluminal de la cava o a un engrosamiento en la pared de la cava (Osler, 1879).

La clínica depende de la velocidad de la oclusión y de la extensión en la afectación del territorio venoso hepático. Así, el cuadro varía desde la forma aguda fulminante, donde el paciente presenta una encefalopatía y muere en dos o tres semanas, a una forma crónica con desarrollo de una cirrosis.

La forma aguda comienza con dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia dolorosa de aparición brusca, ictericia y ascitis. Si la obstrucción es completa, aparecen rápidamente signos de fallo hepático agudo sumiéndose el paciente en un coma hepático y muriendo en pocas semanas.

En la forma crónica, más frecuente, el cuadro clínico se desarrolla progresivamente, estableciéndose un síndrome de hipertensión portal con esplenomegalia, ascitis, varices esofágicas y hepatomegalia dolorosa sin reflujo hepatoyugular. En ocasiones se desarrolla un derrame pleural que puede ser hemorrágico. Cuando se asocia con trombosis de la vena cava inferior, aparece

además, circulación colateral cava-cava, un síndrome nefrótico (proteínuria y edema de extremidades inferiores) y una elevación de la presión venosa femoral con el consiguiente edema en miembros inferiores.

La bilirrubina está sólo discretamente elevada (raramente excede de 2 mg/dl), la fosfatasa alcalina aumenta mucho mientras que las transaminasas lo hacen discretamente y la tasa de protrombina junto con la concentración de albúmina plasmática desciende. Las proteínas del líquido ascítico suelen estar muy elevadas, lo que en ausencia de una infección de la ascitis, es un dato biológico valorable.

Los hallazgos macroscópicos hepáticos más relevantes son: hígado aumentado de tamaño de aspecto congestivo, superficie poco alterada, consistencia aumentada y borde romo; el color es rojo vinoso o algo azulado. En ocasiones se aprecia una hipertrofia del lóbulo caudado que asoma por debajo del borde anterior del hígado. Es frecuente observar también neovascularización venosa tortuosa y dilatada en la superficie hepática, en el ligamento falciforme y en la superficie peritoneal.

La biopsia hepática muestra una histopatología indistinguible de la del hígado cardíaco: éstasis centrolobulillar con necrosis hepatocelular y fibrosis más o menos extensa en relación con el estadio evolutivo.

Los hallazgos ultrasónicos más relevantes incluyen la ausencia de venas hepáticas, la no visualización de la confluencia de las venas hepáticas con la vena cava inferior, estenosis, dilatación, morfología irregular y trombosis de las venas hepáticas, colaterales intrahepáticas y estrechamiento u obstrucción de la vena cava inferior. Las alteraciones morfológicas tales como hipertrofia e hipocogenicidad del lóbulo caudado y ausencia de homogeneidad del parénquima hepático no son hallazgos constantes.

Actualmente disponemos de la ecografía dopler que nos

proporciona una sensibilidad de hasta el 87.5%. Los hallazgos fundamentales son (Bolardi y cols., 1991): una onda del flujo venoso hepático plana asociada con flujo invertido en la vena cava inferior.

Los hallazgos morfológicos en la tomografía computarizada son: hipertrofia del lóbulo caudado y ascitis. La tomografía después de la inyección intravenosa de un contraste iodado muestra una imagen típica del síndrome de Budd-Chiari: estancamiento del material de contraste en la periferia del hígado, así como rápido aclaramiento del lóbulo caudado. Este comportamiento del lóbulo caudado diferente se debe a que su drenaje se efectúa directamente a la vena cava de forma independiente del resto del parénquima.

La resonancia magnética será fundamental en aquellos pacientes alérgicos al contraste iodado ya que provee de información estática y funcional sin necesidad de contraste (Friedman y cols., 1986).

La exploración vascular puede aportar signos directos e indirectos. Los primeros permiten demostrar la obstrucción de las venas suprahepáticas y suponen por lo tanto un diagnóstico de certeza. La exploración más importante es el cateterismo de las venas suprahepáticas, observándose las siguientes alteraciones características: estrechamiento irregular de las venas hepáticas y aparición de un patrón de vasos anormales, de disposición aracniforme (Kreel y cols., 1990). Con esta prueba puede también apreciarse estrechamiento, trombosis o membranas intraluminales de la vena cava inferior.

Los signos indirectos dependen esencialmente de la inversión del flujo. La arteriografía selectiva de la arteria hepática, muestra una opacificación precoz, a contracorriente, del tronco de la vena porta. La esplenoportografía no consigue rellenar el tronco de la vena porta a causa del flujo retrógrado, no observándose la circulación de suplencia hepatópeta que aparecería en el caso de que esta ausencia radiológica de la porta

correspondiera a una trombosis portal.

La trombosis de las venas suprahepáticas es una enfermedad grave, falleciendo casi todos los enfermos que presentan una forma aguda como consecuencia de una insuficiencia hepática fulminante. Las formas crónicas tienen una evolución parecida a la de la cirrosis hepática descompensada. En un estudio realizado por Tovill y cols.(1975), el índice de mortalidad en una serie de 19 enfermos fue del 89%, ocurriendo los 17 fallecimientos en un período de tres años y medio. Las principales causas de muerte fueron: insuficiencia hepática, ascitis con insuficiencia renal, hemorragia digestiva y las infecciones sobreañadidas.

Si el diagnóstico del síndrome de Budd-Chiari se realiza a las pocas horas de su aparición, el tratamiento médico trombolítico, mediante perfusión de estreptoquinasa en la zona afecta, a través de un cateterismo de las venas suprahepáticas puede ser curativo. Esto es prácticamente imposible, ya que desgraciadamente la mayoría de los pacientes acuden a la consulta con la clínica evidente desde hace un tiempo. Así mismo si la obstrucción es segmentaria puede obtenerse la remisión por medio de la angioplastia transluminal durante el cateterismo (Sparano y cols., 1987).

En los pacientes con situación general aceptable la cirugía ha sido siempre considerada como el tratamiento de elección (Half y cols., 1990). Esta supone la conversión de la vena porta en una vía de drenaje mediante un shunt portocava laterolateral (Orloff y cols., 1989; Klein y cols., 1990; Bismuth y cols., 1991). Cuando por cuestiones técnicas sea difícil de realizar, se recurre a un shunt mesocaval en el que para evitar la trombosis del bypass se rechazan los injertos sintéticos recurriéndose a los autólogos de vena yugular interna (Bismuth y cols., 1991). En ocasiones en que la vena cava está comprometida por la trombosis habrá que recurrir a los shunts mesoatriales (Came-

ron y Maddrey, 1978).

En los pacientes con una fibrosis que condiciona fallo hepático irreversible, o en aquellos en que después de la creación de un shunt, continúa la progresión de la enfermedad, el trasplante hepático es la única solución (Putnam y cols., 1974; Halfff y cols., 1990).

Cuando el tratamiento quirúrgico fracasa, se efectúa tratamiento sintomático de la ascitis y los edemas de forma similar a la cirrosis. Sin embargo, por el alto contenido en proteínas es frecuente que la ascitis sea de difícil control médico.

5.C.2. BUDD CHIARI EXPERIMENTAL.

Para estudiar este síndrome a nivel experimental, se han utilizado diversos modelos quirúrgicos en perros y ratas. En el perro la estrecha relación anatómica del parénquima hepático con la vena cava inferior, dificulta la estenosis y/o la obstrucción de todas las venas hepáticas. Por esta razón se optó en un principio, por la estenosis de la vena cava inferior suprahepática (Bolton, 1929). Dicha estenosis resultó ser una técnica eficiente y sencilla para la producción de ascitis, concluyendo los autores que ésta, provenía directamente de los linfáticos hepáticos y era consecuencia de la obstrucción al drenaje venoso hepático. Con esta técnica también evidenciaban los daños histológicos hepáticos propios de un hígado de éstasis, a la vez que observaban un mecanismo de compensación a esta estenosis consistente, en incrementar el flujo portal a expensas de un aumento del flujo arterial esplácnico. Es evidente que este aumento de flujo se corresponde con un aumento de presión portal que es capaz de vencer la estenosis de la vena cava disminuyendo así, el éstasis sinusoidal intrahepático.

Orloff y cols. (1961), consideran que este modelo

experimental no es del todo comparable a lo que ocurre en la clínica humana cuando existe un bloqueo al drenaje venoso, ya que en esta situación la obstrucción al drenaje afecta también a las venas hepáticas inmersas en el parénquima hepático, por lo que la presión en la vena cava no está tan elevada. Como consecuencia de esto, estos autores diseñan un nuevo modelo experimental consistente en la colocación de una cánula intraluminal en la vena cava que abarca, desde la desembocadura de las venas renales hasta por encima de la desembocadura de las venas suprahepáticas. Sus resultados no fueron muy alentadores pues un 70% de los animales operados morían antes de que pudieran desarrollar ascitis. Para los autores la causa de la muerte, radicaba en que la cánula se ajustaba firmemente a la vena cava, resultando en una oclusión aguda al drenaje venoso hepático y por tanto, un shock por falta de llenado cardíaco. En el otro 30% de los animales se comprobó la existencia de una ascitis masiva que oscilaba entre 1,5 y 11,5 litros, la presencia de un hígado de éstasis objetivado histológicamente, una caída de presión en la vena cava como consecuencia de la obstrucción al drenaje de las venas suprahepáticas en dicha vena, un incremento de presión en la vena porta y una densa neovascularización venosa en torno a la prótesis que comunicaba con el lecho venoso de la columna, puenteando de esta manera la obstrucción.

Con el objeto de obtener un modelo experimental que comportara un menor índice de mortalidad, Orloff y cols. (1963) con una técnica quirúrgica minuciosa, hacen posible la ligadura de los pequeños vasos que drenan en la vena cava inferior intrahepática y por último, estenosan la vena hepática superior que drena los lóbulos lateral izquierdo y medio. Calibrando una mayor o menor estenosis de la vena hepática superior dividen a los animales en tres grupos: el primero, con elevada presión portal; el segundo, con presión portal media y

el tercero, con presión portal baja.

En el primer grupo, todos los animales fallecieron como consecuencia de un shock hipovolémico por estancamiento de la sangre en el hígado y en el lecho esplácnico.

En el grupo intermedio todos los animales desarrollaron una ascitis que oscilaba entre 1 y 7,2 litros, una hipertensión portal, así como una hepatomegalia con hígado de éstasis objetivado histológicamente.

El tercer grupo supuso una ausencia en el desarrollo de ascitis e hipertensión portal, desarrollando una moderada hepatomegalia.

Orloff y cols. (1965), diseñan un nuevo modelo experimental similar al anterior con la salvedad, de que la estenosis de la vena hepática superior se realizaba con una gargantilla susceptible de ser calibrada y controlada externamente. De esta forma a los animales de forma periódica y sin necesidad de reintervenciones, se les iba incrementando el nivel de estenosis de la vena hepática superior. Los resultados obtenidos constataron de nuevo la presencia de ascitis, hipertensión portal y hepatomegalia.

Si todas las venas hepáticas se ligan en un solo tiempo quirúrgico, es necesario realizar una anastomosis portocava laterolateral para evitar la congestión hepática y muerte del animal. Este modelo descrito en 1953 por Cross y cols., permite el drenaje retrógrado del flujo arterial hepático a través de la vena porta. En un 53% de los animales se desarrolló una ascitis.

Baggenstoss en 1957, para demostrar que la etiopatogenia de la ascitis era debida fundamentalmente a una obstrucción en el drenaje venoso hepático, realiza en perros una ligadura parcial de las venas suprahepáticas. Al colocar el hígado en la cavidad torácica observa que la ascitis aparece en un nivel supradiafragmático.

En la rata, la técnica quirúrgica más sencilla para producir hígado de éstasis es la ligadura estenosante de

la vena cava inferior suprahepática (VCISH). Se denomina la VCISH al trayecto infradiafragmático de la vena cava inferior suprahepática.

En esencia, la técnica quirúrgica que utilizamos para obtener un modelo experimental de hígado de éstasis consiste en laparotomía media y ligadura de la VCISH con seda de 3/0 sobre un catéter intravenoso (VASOCAN_R 16G) que tiene un diámetro externo de 1,7 mm. La ligadura no precisa ser estenosante si se utilizan animales con 100 gramos de peso corporal, ya que el crecimiento de la rata hace que la ligadura estenose de forma progresiva la VCISH como han demostrado Blanchart y cols. (1987).

Además de las técnicas quirúrgicas, la enfermedad venooclusiva del hígado puede ser producida en ratas mediante monodosis de monocrotalina, crotolaria y dimetilnitrosamina (Mc Lean, 1969).

2. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Se ha tratado de poner a punto un modelo experimental de hígado de éstasis y por ende de insuficiencia hepatocelular crónica mediante una técnica quirúrgica que origina una estenosis del drenaje venoso hepático a nivel de la vena cava inferior suprahepática.

Una vez conseguida la técnica quirúrgica, se valoran en distintos estadíos postoperatorios aquellos índices que resultaron más significativos a la hora de cuantificar el déficit hepático ocasionado por el éstasis venoso.

Así, se consideraron de mayor interés los datos aportados por el peso corporal, el peso hepático total, los pesos de los distintos lóbulos hepáticos, el peso esplénico y los valores bioquímicos analíticos plasmáticos.

Con el propósito de objetivar las alteraciones circulatorias de la hipertensión portal y el éstasis a nivel de la vena cava inferior se realizan esplenoportografías y cavografías en distintos periodos del postoperatorio.

Estos cambios circulatorios determinan alteraciones a nivel hepático e intestinal que se valoraron mediante estudio histológico del hígado, duodeno, yeyuno y colon.

Se valoran los niveles de catecolaminas plasmáticas circulantes, midiendo en plasma los niveles de noradrenalina (NA), adrenalina (AD) y dopamina (DA) y su relación con las modificaciones hemodinámicas características de una insuficiencia hepatocelular crónica. Asimismo se estudiarán los efectos que un fármaco modificador del metabolismo de las catecolaminas (pargilina: inhibidor de las monoamino-oxidasas tipo A), administrado durante 48 horas o 15 días, produce sobre el nivel catecolaminérgico plasmático con el fin de valorar la importancia de la actividad simpática periférica en el mantenimiento de la homeostasis en una situación de déficit hepático.

Por último, hemos considerado oportuno el valorar las

modificaciones que este modelo experimental produce en el nivel de las monoaminas (NA, AD, DA y 5-Ht) en dos regiones cerebrales (núcleo caudado e hipotálamo), con el propósito de estudiar la naturaleza de la encefalopatía hepática que se asocia a una insuficiencia hepatocelular crónica creada por un hígado de éstasis. De nuevo las variaciones que se producen en el metabolismo de las monoaminas tras la administración de pargilina nos servirán para concretar aún más la naturaleza de la encefalopatía hepática y diferenciarla en la medida de lo posible de otros modelos de encefalopatía.

3. MATERIAL Y METODOS

1. MATERIAL.

1.A. ANIMALES.

Se han utilizado 125 ratas hembra de la cepa Wistar con pesos corporales comprendidos entre 200 y 250 g.

Para su estudio se distribuyen en los siguientes grupos:

- GRUPO A (n=86). Este grupo a su vez se dividió en las siguientes series (Tabla I):

* Serie I (n=27): Ratas control. En la que encontramos:

- Serie I₁: Ratas control con sacrificio a los quince días (n=11).

- Serie I₂: Ratas control con sacrificio a los treinta días (n=16).

* Serie II (n=10): Ratas con estenosis de la vena cava inferior a nivel suprahepático (EVCI-SH) usando un fiador calibre 14 G (2,0 mm de diámetro exterior). En esta serie observamos también dos subseries:

- Serie II₁: EVCI-SH con diámetro 14 G sacrificadas a los quince días (n=5).

- Serie II₂: EVCI-SH con diámetro 14 G sacrificadas a los treinta días (n=5).

* Serie III (n=30): Ratas con estenosis de la vena cava inferior a nivel suprahepático usando un fiador calibre 16 G (1,7 mm de diámetro exterior). Otras dos subseries comprenden esta serie:

- Serie III₁: EVCI-SH con diámetro 16 G sacrificadas a los quince días (n=10).

- Serie III₂: EVCI-SH con diámetro 16 G sacrificadas a los treinta días (n=20).

* Serie IV (n=20): Ratas con estenosis de la vena cava inferior a nivel suprahepático

usando un fiador calibre 18 G (1,4 mm de diámetro externo). Por su alta mortalidad no pudieron ser divididas en función del día de su sacrificio.

- **GRUPO B (n=38):** Este grupo a su vez se dividió en las siguientes series (Tabla I):

- * Serie V (n=10): Ratas control sacrificadas a los treinta días.
- * Serie VI (n=8): Ratas con EVCI-SH usando un fiador calibre 16 G. Fueron sacrificadas a los treinta días.
- * Serie VII (n=5): Ratas control tratadas con Pargilina (100 mg/kg/día/2 días) y sacrificadas a los treinta días.
- * Serie VIII (n=5): Ratas con EVCI-SH usando un fiador calibre 16 G tratadas con Pargilina (100 mg/kg/día/2 días) y sacrificadas a los treinta días.
- * Serie IX (n=5): Ratas control tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) y sacrificadas a los treinta días.
- * Serie X (n=5): Ratas con EVCI-SH usando un fiador calibre 16 G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) y sacrificadas a los treinta días.

TABLA I
CLASIFICACION DE LOS ANIMALES EN VARIAS SERIES, DE ACUERDO AL CALIBRE DE LA ESTENOSIS (14G, 16G, 18G), EL TIEMPO POSTOPERATORIO DE ESTUDIO Y SI RECIBIERON O NO TRATAMIENTO CON PARGILINA.

GRUPO A (n= 86)	SERIE I ₁ (n=11) Sacrificio a los 15 días del p.o.	RATAS CONTROL
	SERIE I ₂ (n=16) Sacrificio a los 30 días del p.o.	
	SERIE II ₁ (n=5) Sacrificio a los 15 días del p.o.	RATAS CON EVCI-SH 14G
	SERIE II ₂ (n=5) Sacrificio a los 30 días del p.o.	
	SERIE III ₁ (n=10) Sacrificio a los 15 días del p.o.	RATAS CON EVCI-SH 16G
	SERIE III ₂ (n=20) Sacrificio a los 30 días del p.o.	
	SERIE IV (n=20) No subseries por alta mortalidad.	RATAS CON EVCI-SH 18G
GRUPO B (n=38) (todos las animales fueron sacrificados a los 30 días del p.o.)	SERIE V (n=10)	RATAS CONTROL
	SERIE VI (n=8)	EVCI-SH 16G
	SERIE VII (n=5)	RATAS CONTROL+ PARGIL. AGUDA
	SERIE VIII (n=5)	EVCI-SH 16G + PARGIL. AGUDA
	SERIE IX (n=5)	RATAS CONTROL+ PARGIL. CRONICA
	SERIE X (n=5)	EVCI-SH 16G + PARGIL. CRONICA

EVCI-SH 14G, 16G Y 18G: Ratas con estenosis de la vena cava inferior a nivel suprahepático, usando un fiador calibre 14G, 16G y 18G (2 mm, 1,7mm y 1,4mm de diámetro exterior).

Pargilina aguda: Ratas tratadas con pargilina según la dosis de 100mg/kg/día/2 días.

Pargilina crónica: Ratas tratadas con pargilina según la dosis de 10/mg/kg/día/15 días.

1.B. INSTALACIONES.

Se utilizaron las instalaciones del Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario San Carlos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en el que se dispuso de:

- Un quirófano experimental.
- Sala de cuarentena de ratas.
- Sala de rehabilitación de ratas.
- Sala de necropsias.
- Laboratorio de microcirugía con:
 - * Mesa de trabajo de 80 x 100 cm
 - * Silla.
 - * Lámpara FASE de brazo doble adaptable con una bombilla de 100 W OSRAM CONCENTRA.
 - * Sistema de aire acondicionado.
 - * Campana para inducción anestésica con anestésicos inhalatorios.
 - * Balanza LETICA-2000 DIGITAL SCALE.
 - * Balanza de precisión SARTORIUS-WERKE GMBH GIRALT S.A.
 - * Aparato de rayos ROENTGEN. GENETRON 650.

Se utilizó también las instalaciones del laboratorio central del Hospital Universitario de San Carlos donde se dispuso de:

- Autoanalizador de flujo continuo (CHEM-I TECHICON).

Fue usado también el Laboratorio de Investigación del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en el que se dispuso de:

- Agitador VORTEX, MEIDOLPH REA x 2000, ALEMANIA.
- Ultracentrífuga KONTRON CENTRIBON T-2080.
- Homogeneizador de 100 r.p.m. TALBOYS INST.CORP.
- Un sistema cromatográfico constituido por:

- * Bomba WATERS 510.
- * Inyector automático refrigerado (PROMIS 11).
- * Detector electroquímico WATERS M-40.
- * Integrador SPECTRAPHYSICS.
- * Columna NOVAPAK C-18 (4.6 x 15 cm y 4 microm. de tamaño de partícula; WATERS).

1.C. MATERIAL QUIRURGICO.

1.C.1. MATERIAL DE MICROCIRUGIA.

- Pinzas de disección con dientes de 16 cm (1).
- Pinzas de disección sin dientes de 12 cm (1).
- Pinzas de disección sin dientes de 8 cm (1).
- Pinzas Dumont 8 Fiks del número 5 en ángulo recto (1).
- Pinzas Dumont 8 Fiks del número 5 recta (1).
- Pinzas Kocher recta sin dientes de 14 cm (1).
- Pinzas Baby mosquito recta con dientes de 9 cm (2).
- Pinzas Baby mosquito curva sin dientes de 9 cm (2).
- Tijeras de Mayo recta de 14 cm(1).
- Tijeras de Heiss curva de punta roma de 8 cm (1).
- Seda aguja recta para piel 1/0 (Lorca-Marín_R, España).
- Catgut cromado aguja curva 2/0 para pared abdominal (Lorca-Marín_R, España).
- Seda trenzada de 3/0 para EVCI-SH (Lorca-Marín_R, España).

1.C.2. MATERIAL COMPLEMENTARIO.

- Corcho de fijación del animal de 20 x 30 cm

- Gasas de 20 x 20 cm
- Torundas de algodón montadas.
- Bloque de plastilina de 10 x 2 x 30 cm
- Jeringas de 10 ml, 5 ml y 2 ml.
- Hojas de bisturí del número 11.
- Abbocath 2.0 mm/14 G x 50 mm (Vasocan_R).
- Abbocath 1.7 mm/16 G x 50 mm (Vasocan_R).
- Abbocath 1.4 mm/18 G x 51 mm (Vasocan_R).
- Solución salina isotónica: CLNA, 0,9 g./100 ml.

1.D. MATERIAL DE LABORATORIO.

- Tubos de plástico de 50 ml.
- Tubos de ultracentrífuga.
- Tubos "Eppendorf" de 2 ml.
- Pipetas Pasteur.

1.E. FARMACOS.

- Eter etílico (químicamente puro).
- Atropina al 1% (sulfato de atropina).
- Pargilina.

1.F. REACTIVOS.

- Estándar interno (3-4 dihidroxibencilamina; Sigma)
- Bisulfito sódico 12 mm (Sigma).
- Tampón tris 1 M, pH=8.6.
- Alúmina activada.
- Acetato sódico 0,1 M (Merck).
- Acido cítrico 0,1 M (Merck).
- Acido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,15 mM (Sigma).
- Octil sulfato sódico (PIC) 1,4 mM (Sigma).
- Metanol 10% (Scharlan).

- Acido perclórico 0,4 N.
- Metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) 0,1%.
- Sal sódica y sal metiglutamínica del ácido 3,5 diacetilamino 2,4,6 triyodobenzoico (en proporciones respectivas del 41.5% y 18.5%) en solución tamponada y estabilizada (Trazograf_R).
- Formol al 10%.
- Agua destilada.
- Alcohol etílico.
- Xilol.
- Parafina.
- Glicerina.
- Iodato potásico.
- Sulfato alumínico potásico.
- Hematoxilina.
- Eosina.

2. METODOS.

2.A. CONDICIONES DE UTILIZACION Y ESTABILIZACION DE LOS ANIMALES.

El cuidado y manejo de los animales, así como la realización de todas las técnicas quirúrgicas se han desarrollado de acuerdo a la Legislación Española sobre utilización y cuidados de animales de laboratorio recogidos en el Real Decreto 223/1988 del 14 de Marzo.

Los animales se mantuvieron en condiciones de luz-oscuridad, distribuidos en ciclos de 12 horas, a una temperatura de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y fueron alimentados con una dieta estándar para roedores de laboratorio (IPC-R10, LATICA_R, Barcelona) y agua "ad libitum".

2.B. TECNICA ANESTESICA.

Se utiliza anestesia inhalatoria con éter tanto para la inducción como para el mantenimiento anestésico.

La inducción anestésica, se realiza introduciendo al animal en una campana de cristal en la que previamente se ha colocado un algodón impregnado en éter etílico. El período de inducción es muy variable por las diferencias biológicas y metabólicas propias de cada animal. Por este motivo, es preciso controlar los movimientos respiratorios de cada rata con el fin de extraerla de la campana antes de la aparición de apnea (Rodríguez, 1989).

El mantenimiento anestésico, se realiza con una mascarilla en cuyo interior se encuentra un algodón impregnado en éter. Esta mascarilla puede ser un vaso de precipitado de vidrio que tenga aproximadamente 4 cm de diámetro, con el objeto de permitir una adecuada mezcla con oxígeno ambiental (Rodríguez, 1989).

Una vez alcanzado un plano anestésico profundo, el

grado de profundidad anestésica se regula aproximando o alejando dicha mascarilla del hocico del animal, pero siempre manteniendo la respiración espontánea. Se puede iniciar la intervención quirúrgica, previa administración de atropina (0.25 mg) por vía intramuscular profunda con el fin de disminuir las secreciones traqueobronquiales.

Una vez finalizada la intervención quirúrgica, se retira la mascarilla y el animal recupera la conciencia en pocos minutos.

Durante el postoperatorio inmediato se colocan los animales en un ambiente cálido suministrado por la proximidad a una lámpara eléctrica, con lo que se obtiene una rápida recuperación y deambulación de los animales.

En las primeras horas del postoperatorio se permite dieta líquida, pasando posteriormente a una dieta "ad libitum". No se administró antibiótico alguno ni en la intervención ni durante el postoperatorio inmediato.

2.C. TECNICA QUIRURGICA.

Una vez anestesiada, la rata se coloca en decúbito supino sobre una tabla de corcho y se inmoviliza por sus cuatro extremidades a la misma. En la zona dorsal se coloca un bloque de plastilina con el fin de obtener una lordosis y por tanto, un mejor acceso a la región hepática. Tras depilación y aseptización del campo quirúrgico se practica una laparotomía xifopubiana. Las asas intestinales se desplazan hacia el lado izquierdo del animal y se protegen con una gasa humedecida en solución salina isotónica. Se procede a la liberación progresiva del hígado, mediante la sección de sus ligamentos (Figura 8): tras la sección del ligamento falciforme, se desplazan los lóbulos medio (LM) y lateral derecho (LLD) hacia la izquierda del animal lo que permite la sección del ligamento hepático derecho.

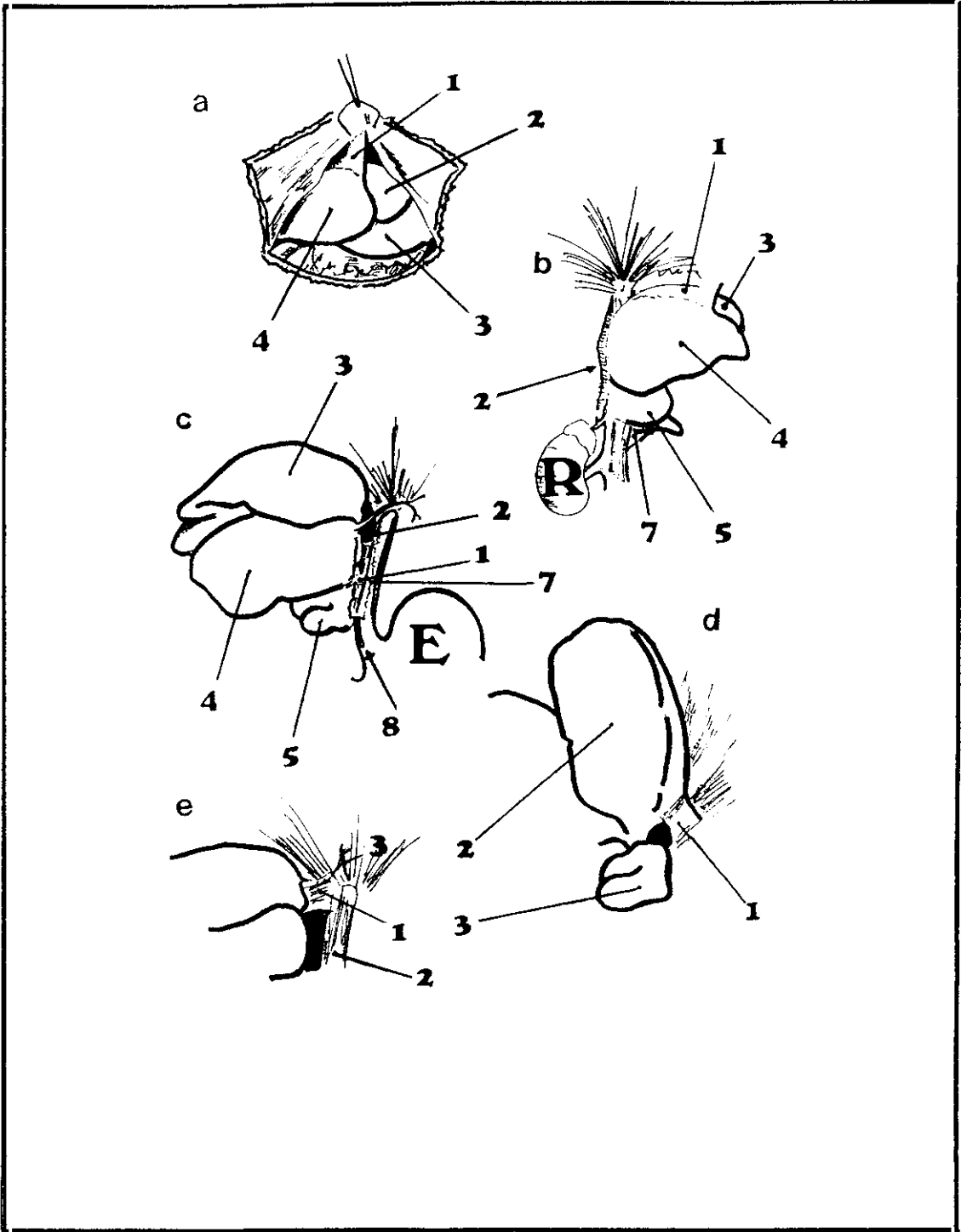


FIGURA 8

FIGURA 8.

Ligamentos del hígado de la rata.

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

A continuación, se desplaza el LM y el LLD hacia la línea media para, después de traccionar el lóbulo caudado inferior (LCI) hacia arriba, poder seccionar el ligamento existente entre el lóbulo lateral izquierdo (LLI) y el diafragma. Tras esta maniobra, el desplazamiento del LLI y el LM hacia la derecha nos permitirá seccionar el ligamento hepático izquierdo, con lo que el hígado quedará completamente libre exento de sus fijaciones ligamentosas.

Posteriormente se sitúa una gasa humedecida en suero salino fisiológico sobre la superficie del parénquima hepático. Esta maniobra permite el desplazamiento del hígado hacia abajo, lo que facilita el acceso a la vena cava inferior suprahepática infradiafragmática (VCI-SH). Con una pinza curva de microcirugía, se disecan las adherencias que existen entre la VCI-SH y el diafragma desde el lado derecho de la vena, hasta disecar completamente su cara posterior.

Ulteriormente, con ayuda de las pinzas, se pasa una ligadura de seda 3/0 por detrás de la VCI-SH, quedando la misma rodeada en todo su diámetro a la altura deseada, por dicha ligadura (Figura 9). Los dos extremos de la ligadura se anudan sobre un catéter intravenoso (Vasocan_R). Por último, dicho catéter se retira consiguiendo así una estenosis de la VCI-SH (Figura 10). A continuación se cierra la laparotomía en dos planos mediante una sutura continua de Catgut 2/0 y la piel, con sutura continua de seda 1/0.

Los catéteres Vasocan_R utilizados como fiadores para lograr una estenosis homogénea en todos los animales, fueron de tres calibres diferentes. En los animales del grupo A, Serie II, el calibre fue 2,0 mm de diámetro externo (14 G). En los de la Serie III, se usó un calibre de 1,7 mm de diámetro externo (16 G), siendo en los de la Serie IV, un calibre de 1,4 mm de diámetro externo (18 G). En todos los animales operados del Grupo

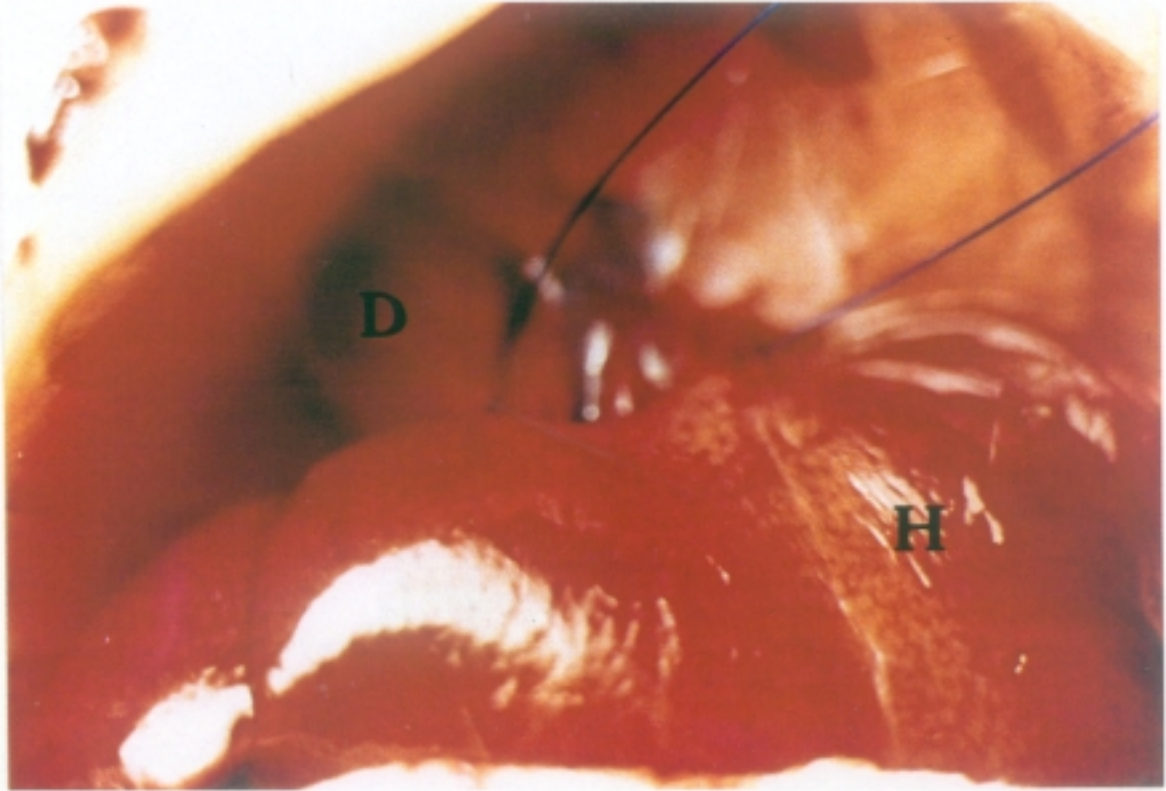


FIGURA 9

FIGURA 9.

Detalle gráfico de la técnica quirúrgica en el que se aprecia el momento en que se pasa una ligadura de seda 3/0 por detrás de la vena cava inferior suprahepática.

H: Hígado.

D: Diafragma.

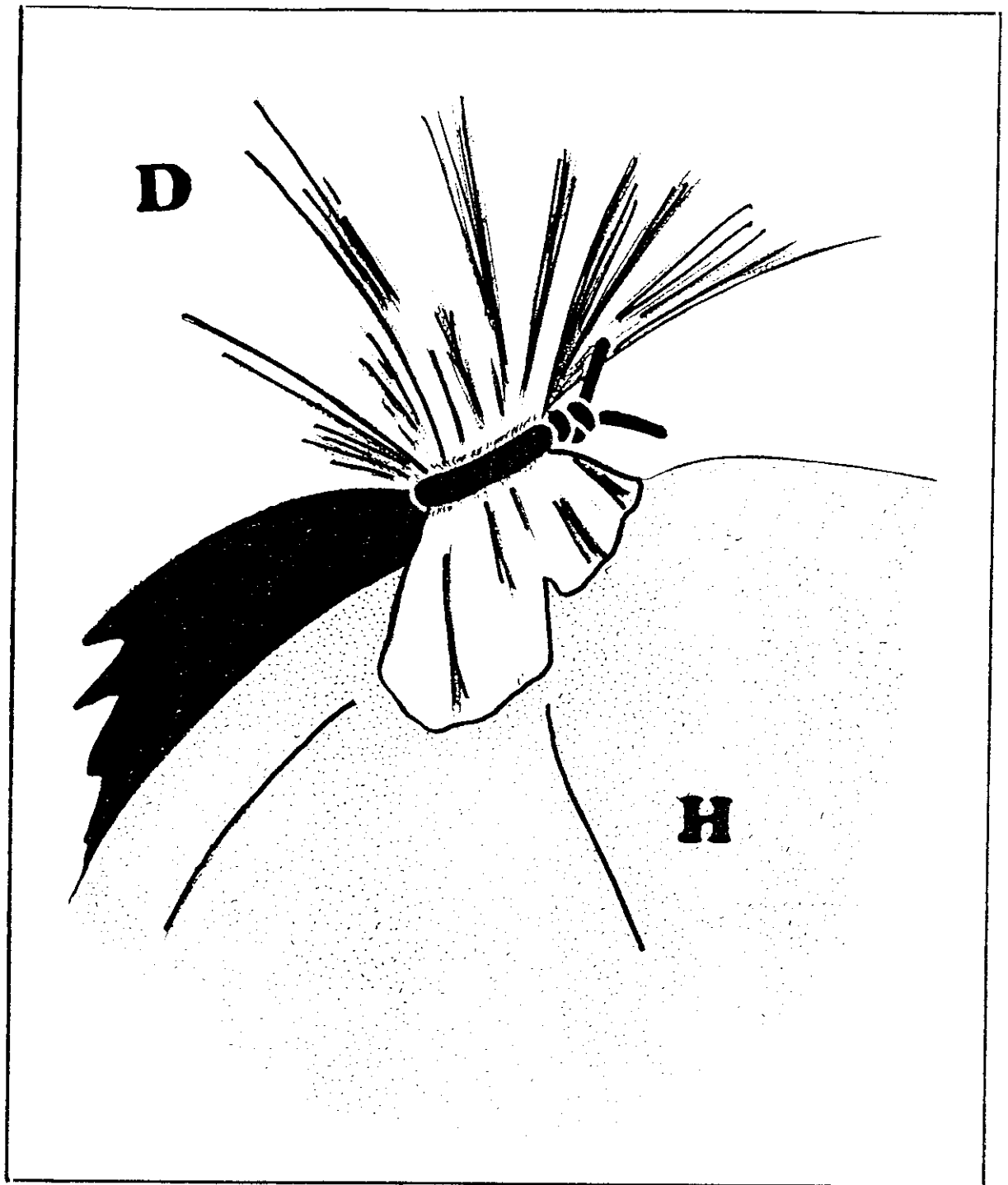


FIGURA 10

FIGURA 10.

Ligadura estenosante de la vena cava inferior suprahepática en la rata.

D: Diafragma.

H: Hígado.

B se usó un calibre de 16 G (Series VI, VIII y X).

2.D. CUIDADOS POSTOPERATORIOS.

Durante el postoperatorio los animales se colocan en jaulas individuales de 48 x 27 x 20 cm (MAKROLAN_R, policarbonato, TECNIPLAST tipo 2 C). Como cama o lecho se empleó viruta para animales de laboratorio ULTRASORB PAULAB_R, manteniéndose la misma norma de estabulación que durante el preoperatorio.

Se observó diariamente su estado general así como la cicatriz de la laparotomía y a intervalos semanales se determinó su peso corporal.

En las Series VII y VIII se administró en los dos días últimos antes de su sacrificio (día 30 del postoperatorio) pargilina, un fármaco inhibidor de monoaminooxidasas tipo A a dosis de 100 mg/kg/día por vía intraperitoneal.

En las Series IX y X se administró durante los quince últimos días antes de su sacrificio (día 30 del postoperatorio) pargilina a dosis de 10 mg/kg/día por vía intraperitoneal.

2.E. SACRIFICIO DE LOS ANIMALES.

A los quince días (Series I₁, II₁, III₁) y treinta días del postoperatorio (Series I₂, II₂, III₂, V, VI, VII, VIII, IX y X) se realizó el sacrificio de los animales. En los animales de la serie IV no se pudo establecer un día de sacrificio por su alto índice de fallecimiento. Antes de proceder con el sacrificio se determinó el peso corporal de las ratas.

En los animales de las Series I, II y III previa anestesia inhalatoria con éter etílico, se procedió a realizar una laparotomía media. Se revisó la cavidad abdominal para valorar los cambios macroscópicos visce-

rales y vasculares, así como la presencia de circulación colateral. Después de seccionar el peritoneo posterior y previa evisceración, se disecciona la aorta abdominal por encima de la bifurcación ilíaca. Se coloca una ligadura distal y una pinza proximal y se realiza una arteriotomía a través de la cual se introduce un catéter VASOCAN_R 16 G. Después de su fijación, se libera la pinza proximal lo que permite la salida de sangre y su recolección en un tubo de ensayo para su posterior procesamiento.

Una vez recolectada la sangre y muerto el animal, se procedió al estudio minucioso de la cavidad abdominal, valorándose el aspecto, tamaño, consistencia y coloración del hígado, bazo, páncreas, riñones, estómago, duodeno, yeyuno, colon y glándulas suprarrenales, el aspecto de la ligadura estenosis y la presencia o no de circulación colateral. De esta manera, se cumplimentaba en cada animal una ficha necrópsica con los hallazgos macroscópicos.

A continuación se procedía a la determinación del peso hepático total, al de cada uno de los lóbulos hepáticos, y al del bazo, previa realización de una esplenoportografía o una cavografía.

Por último, el hígado, duodeno, yeyuno y colon fueron fijados en formol al 10% para su posterior deshidratación, parafinado y tinción.

En los animales de la Serie IV, el estudio necrópsico fue realizado conforme fueron falleciendo los animales.

En los animales de las series V, VI, VII, VIII, IX y X se procedió a su sacrificio por decapitación mediante guillotina, sin anestesia previa. A continuación se llevaba a cabo la obtención del cerebro y la sangre para luego ser procesados, valorándose posteriormente los cambios macroscópicos hepáticos y abdominales.

2.F. TECNICAS ANALITICAS.

La muestra de sangre obtenida por exanguinación

aórtica se centrifuga durante 20 minutos a 2000 revoluciones por minuto (r.p.m.) recogiendo mediante pipetas Pasteur el suero sobrenadante y manteniéndose a -20°C hasta su ulterior determinación. Se determinaron: transaminasa sérica glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa sérica glutámico-pirúvica (GPT), lactodehidrogenasa (LDH), fosfatasa Alcalina (FA), bilirrubina total (BT), Colesterol (COL), Glucosa (G) y creatinina (CR), mediante un autoanalizador de flujo continuo (CHEM-ITTECHICON).

2.F.1. TRANSAMINASA SERICA GLUTAMICO OXALACETICA.

Este procedimiento mide el cambio en la absorbancia del NADH a 340 nm El test comprende dos reacciones:

- a) El suero se diluye con sustrato y se incuba a $37,5^{\circ}\text{C}$ durante 6,1 minutos y produce la siguiente reacción:

Acido Aspártico + Acido Alfaacetoglutarico \rightarrow
Acido Oxalacético + Acido Glutámico (Enzima = SGOT)

En esta reacción la concentración de producto formado en un período de tiempo determinado es proporcional a la actividad GOT del suero (River, 1975).

- b) Los productos se dializan a través de una membrana de diálisis y el oxalacetato reacciona con NADH en presencia del enzima malato deshidrogenasa (MDH) para formar malato. La reacción es la siguiente:

Oxalacetato + NADH (absorbancia) \rightarrow
Malato + NAD (no absorbancia) (Enzima = MDH).

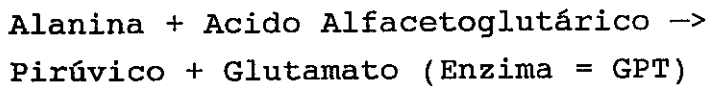
El NADH absorbe la luz a 340 nm La actividad del enzima es inversamente proporcional al

cambio en la absorbancia. Este cambio se mide a 340 nm en célula de flujo de 15 mm de longitud x 2 mm de diámetro interno.

2.F.2. TRANSAMINASA SERICA GLUTAMICO PIRUVICA.

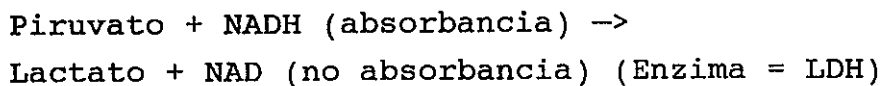
Este procedimiento espectrofotométrico mide el cambio en la absorbancia de NADH a 340 nm. El test comprende dos reacciones:

- a) El suero se diluye con sustrato y se incuba a 37,5 °C durante 6,6 minutos y produce la siguiente reacción:



Los productos de la reacción son proporcionales a la actividad GPT del suero.

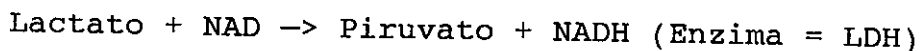
- b) Los productos se dializan a través de la membrana dializadora y el piruvato resultante se pone en contacto con NADH en presencia del enzima lactatodeshidrogenasa (LDH) para formar lactatos.



El NADH absorbe la luz a 340 nm La GPT es inversamente proporcional al cambio en la absorbancia. Los blancos pasan con cada determinación; el blanco representa el piruvato endógeno en la muestra de suero. Se utiliza célula de flujo de 15 mm de longitud x 2 mm de diámetro interno.

2.F.3. LACTATODESHIDROGENASA.

de lactato a piruvato en presencia de NAD. La reacción es la siguiente:



La actividad enzimática es proporcional a la cantidad de NADH producida. Este cambio se mide a 340 nm en célula de flujo de 15 mm de longitud x 2 mm de diámetro interno.

2.F.4. FOSFATASA ALCALINA.

El procedimiento se basa en la hidrólisis enzimática de paranitrofenilfosfato durante la incubación a 37,5 °C.

Después de la incubación el paranitrofenol libre se dializa en un buffer 2-amino-2 metil-1 propanol en un analizador de flujo. El paranitrofenol dializado es fuertemente coloreado en condiciones alcalinas y proporciona su propio cromógeno.

La diálisis elimina la interferencia de bilirrubina y la necesidad de un blanco para la corrección. Se mide a 410 nm de absorbancia en célula de flujo de 15 mm de longitud x 2 mm de diámetro interno.

2.F.5. BILIRRUBINA TOTAL.

Se basa en la reacción de bilirrubina con ácido sulfanílico diazotado en presencia de benzoato sódico de caseína, formando azobilirrubina coloreada. El blanco es restado automáticamente por colorimetría diferencial.

Se mide con una absorbancia de 600 nm en célula de flujo de 15 mm de longitud x 1,5 mm de diámetro interno.

2.F.6. GLUCOSA.

En este método un quelato cúprico-neocuprina es reducido por glucosa en medio alcalino a un complejo coloreado cuproso-neocuprina.

Después de calentar a 90 °C la absorbancia se mide a 460 nm en una célula de flujo de 15 mm de longitud x 1,5 mm de diámetro interno.

La interferencia producida por ácido ascórbico y grupo sulfidrilo es reducida tratando el dializado con carbonato sódico antes de añadir el reactivo de color.

2.F.7. COLESTEROL.

El suero diluido se mezcla con un reactivo estable formado por ácido acético glacial, anhídrido acético y ácido sulfúrico midiéndose la absorbancia a 630 nm en una célula de flujo de 15 mm de longitud x 2 mm de diámetro interno.

2.F.8. CREATININA.

Se fundamenta en que el ácido pícrico en solución alcalina forma un complejo de color rojo-anaranjado con la creatinina. La intensidad del color es proporcional a la concentración de creatinina hasta 10 mg/100ml.

2.F.9. CATECOLAMINAS PLASMATICAS.

La sangre obtenida de los animales sacrificados por decapitación se recoge en tubos heparinizados y se centrifuga a 1250 xg. durante 10 minutos a 4⁰ C, para la obtención de plasma que se almacena a -20⁰ C hasta su procesamiento.

La determinación de catecolaminas plasmáticas se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución o HPLC ("High Performance Liquid Chromatography").

su carácter anfótero debido a la presencia de los grupos amino y fenólico, limitan el uso de procedimientos convencionales de detección. El carácter nucleofílico del grupo amino, su absorción en el haz de luz ultravioleta a una longitud de onda entre 200-220 y 280-300 nm, así como la fácil oxidación del anillo catecol, son varias de las características de las catecolaminas aprovechadas para su detección, siendo la última, la directa electrooxidación en una superficie anódica, la más sensible y aplicable a las catecolaminas. El potencial de trabajo utilizado en la detección de catecolaminas se halla entre +0,6 y +0,7 V, empleándose comúnmente +0,65 V.

Al encontrarse las catecolaminas en su mayor parte de forma protonada, la cromatografía debe basarse en algún tipo de atracción iónica, bien por el uso de columnas de intercambio iónico, bien por adición a la fase móvil de agentes formadores de par iónico usando columnas de alquil-sílice. Se ha sugerido que la retención es debida al reparto entre una fase estacionaria líquida de carácter orgánico formada sobre el alquil-sílice y la fase móvil acuosa. Los agentes de par iónico más utilizados son los alquil-sulfato de cadena corta.

El pH de la fase móvil puede modificar también los tiempos de retención de las catecolaminas, pero siempre dentro del rango de un pH ácido, ya que el pH básico afecta tanto al empaquetamiento de la columna como a las propias catecolaminas, debido a que al aumentar el pH se incrementa la oxidación del grupo catecol. El rango de pH para la determinación de las catecolaminas se halla entre 3 y 5.

Una vez obtenidas las muestras de plasma las aminas fueron extraídas del plasma por absorción sobre alúmina previamente activada con ácido clorhídrico 2N (Anton y Sayre, 1962).

La extracción se llevó a cabo siguiendo la técnica de Hammond y Johnston (1984) que se describe a continua-

Hammond y Johnston (1984) que se describe a continuación:

A un ml de plasma se le añaden: 100 microlitros de estándar interno (3,4 dihidroxibencilamina; Sigma), 50 microlitros de bisulfito sódico 12 mM (Sigma), 400 microlitros de Tampón TRIS 1M (pH = 8.6) y 10 mg de alúmina activada. La muestra así obtenida se agita durante 15 minutos y se centrifuga a 2400 xg. durante 5 minutos. A continuación se decanta el sobrenadante y se lava la alúmina con 1 ml de agua destilada, para posteriormente, ser agitado en vortex y centrifugado a 2400 xg. durante 5 minutos. Esta operación se repite dos veces.

Por último, se eliminan los restos de agua y se añaden 100 microlitros de ácido perclórico 0,06N (Merck), se agita durante 1 minuto y se centrifuga a 2400 xg. durante 5 minutos.

La muestra así preparada está lista para ser procesada por HPLC.

La fase móvil del sistema cromatográfico se preparó con una mezcla de: acetato sódico 0.1M, ácido cítrico 0.1M, ácido etilendiamino-tetraacético (EDTA) 0.15mM, octil sulfato sódico (PIC) 1.4mM y metanol 10%, ajustándose a un pH de 3.75.

La adición de PIC como formador de par iónico es imprescindible para la detección de noradrenalina, ya que aumenta su tiempo de retención impidiendo que se diluya con el frente de inyección.

La separación cromatográfica se realizó a un flujo de 1 ml/minuto, aplicándose una diferencia de potencial de +0.65 V entre el electrodo de referencia y el de trabajo. El volumen de inyección fue de 20 microlitros para todas las determinaciones.

2.F.10. MONOAMINAS CEREBRALES.

Tras la decapitación se extrae el cerebro que se

coloca sobre una placa de Petri puesta en hielo procediéndose a su disección. Se extraen los siguientes núcleos cerebrales: núcleo estriado e hipotálamo. Simultáneamente se pesaron cada uno de los núcleos y se colocaron en un homogeneizador cónico (mantenido en hielo) conteniendo ácido perclórico 0.4N 5 ml, 1 g de metabisulfito sódico y 5 pg/microlitro de dihidroxibencilamina (estándar interno). Se centrifuga a 17500 r.p.m. durante 25 minutos a 4⁰ C y los sobrenadantes se guardan en tubos "Eppendorf" a -20⁰ C hasta el momento de la determinación.

Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a través de un detector electroquímico siguiendo la técnica de Hammond y Johnston (1984).

La preparación de la fase móvil fue la misma que para las catecolaminas plasmáticas. La separación cromatográfica se realizó a un flujo de 1 ml/minuto. El volumen de inyección fue de 20 microlitros para todas las determinaciones.

En todos los experimentos se trabajó con estándar de noradrenalina (NA), adrenalina (AD), dopamina (DA) y serotonina (5-Ht), procediéndose a hacer una curva de calibrado. Las cantidades de aminas biógenas de cada muestra fueron determinadas a partir de las áreas obtenidas en cada pico individual divididas por la del estándar interno y comparadas con los picos obtenidos de los cromatogramas de las cantidades conocidas de NA, AD, DA y 5-Ht.

2.G. TECNICAS RADIOLOGICAS.

2.G.1. ESPLENOPORTOGRAFIA.

Con el animal en decúbito supino, se extrae el bazo, y se tracciona de él, sin rotarlo, hacia la región inguinal izquierda. Se realiza una punción con una aguja

tándose entre tres y cuatro ml de contraste radiológico (Trazograf_R), en 2-3 segundos. Se exponen sucesivamente placas de 38 x 45 mm en proyecciones anteroposterior, oblicua anterior izquierda y lateral montadas con películas VALCA, sistema DUPONT, luz de día, durante 0,2 segundos a 60 kv y 55 mAmp.

2.G.2. CAVOGRAFIA.

Tras disección de la vena cava inferior a nivel infrarrenal, se procede a su canalización (Vasocan_R 16 G: 1.7 mm de diámetro externo) y a la posterior ligadura de la vena cava inferior suprahepática a nivel torácico. Se inyectan 5-7 ml de contraste radiológico (Trazograf_R) en 2-3 segundos. Se exponen sucesivamente placas de 38 x 45 mm en proyecciones anteroposterior, oblicua anterior izquierda y lateral montadas con películas VALCA, sistema DUPONT, luz de día, durante 0,2 segundos a 60 kv y 55 mAmp.

2.H. TECNICAS HISTOLOGICAS.

Los cortes que se estudiaron proceden de hígado, duodeno, yeyuno y colon. Tras la fijación en formol de todos los tejidos, éstos se deshidratan en alcoholes de graduación creciente, se aclaran en xilol y se incluyen en parafina. De los bloques de parafina se hacen cortes con el microtomo, que una vez desparafinados e hidratados se tiñen con hematoxilina-eosina, para su posterior estudio con microscopía óptica.

2.I. ANALISIS ESTADISTICOS DE LOS RESULTADOS.

Los valores se expresan como media \pm la desviación estándar.

La aplicación de la prueba de Kolmogorov Smirnov a todas las variables estudiadas no permite rechazar el

todas las variables estudiadas no permite rechazar el supuesto de normalidad de su distribución y por este motivo se han utilizado pruebas paramétricas de contraste estadístico.

Para comparar la evolución del peso corporal en los animales de las series se utilizó la prueba de la "t" de Student para medidas repetidas.

La comparación de las restantes variables entre series se realizó mediante un análisis de la varianza y, cuando éste mostró una diferencia significativa, se empleó la prueba de Neuman-Keuls para contrastes a posteriori.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula cuando su probabilidad fue inferior a 0.05.

4. RESULTADOS

1. TECNICA QUIRURGICA.

De los 125 animales empleados, 47 ratas fueron utilizadas como animales control, realizándose la estenosis de la vena cava inferior suprahepática (VCI-SH) en las 78 ratas restantes.

No se han incluido en el estudio los escasos animales necesarios al inicio del desarrollo del modelo experimental. Estos animales fallecieron por complicaciones propias de la anestesia etérea, hemorragia importante (superior a 3 ml) durante la disección de la VCI-SH, o parada cardiorrespiratoria al realizar la estenosis de la VCI-SH.

Los animales operados y controles fueron divididos en varias Series (Tabla I) de acuerdo al calibre de la estenosis (14G, 16G, 18G), el tiempo postoperatorio de estudio (15 ó 30 días) y si recibieron o no tratamiento con pargilina.

La ligadura estenosis de la VCI-SH se realizó utilizando tres fiadores de diferentes calibres: 14G (2 mm de diámetro externo), 16G (1,7 mm de diámetro externo) y 18G (1,4 mm de diámetro externo).

Cuando se utilizó un fiador calibre 14G (Series II₁ y II₂) el índice de supervivencia fue del 100%. En los animales de las Series III₁, III₂, VI, VIII y X se empleó un fiador calibre 16G, sin que tampoco existiera mortalidad en estas Series.

Los animales que componen la Serie IV son aquellos en los que la estenosis se produjo con un calibre 18G. El índice de supervivencia fue del 40%. Los doce animales fallecidos lo hicieron en las primeras 48 horas del postoperatorio. En la necropsia presentaron un gran hígado congestivo, de color oscuro y consistencia aumentada, principalmente en los lóbulos superiores.

En el hilio hepático, la vena porta estaba muy dilatada, sin presencia de circulación colateral porto-

sistémica (perisuprarrenal o periesofágica), con gran congestión esplénica. Estos hallazgos hacían suponer que la muerte de los animales se produjo por hipertensión portal aguda y shock, debido al fracaso en la circulación de retorno sanguíneo al corazón.

Debido a que el objeto de este estudio era la creación de un modelo experimental de hígado de éstasis compatible con la vida, hemos decidido no incluir esta Serie de animales en los estudios comparativos, tanto morfológicos como analíticos, que sí hemos hecho con la ligadura estenosis con un fiador calibre 14G y 16G.

Sí nos pareció interesante incluir el estudio microscópico de las piezas necróticas en los animales sometidos a una estenosis 18G (tanto fallecidos como supervivientes sacrificados), así como realizar esplenoportografías para cuantificar la aparente mayor estenosis de la VCI-SH que debíamos encontrar en este grupo de animales.

2. EVOLUCION DEL PESO CORPORAL.

La evolución del peso corporal de los animales sacrificados a los 30 días del p.o. queda reflejada en la Tabla II, y en la Figura 11.

Las ratas control (Serie I₂) presentan un incremento de peso a lo largo de las cuatro semanas de estudio. Este aumento de peso desde el primer día de estudio ($209,81 \pm 7,18$) es estadísticamente significativo ($p < 0,01$) al compararlo con el peso del día 30 de p.o. ($230,69 \pm 10,78$).

En las ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G (Serie II₂) se comprueba que el peso corporal desciende ligeramente durante la primera semana de p.o. Posteriormente, los animales van incrementando su peso hasta presentar al final del estudio un peso ($258 \pm 20,06$) estadísticamente significativo ($p < 0,05$) respecto al peso corporal inicial.

En las ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G (Serie III₂) el peso corporal, en la primera semana de p.o., presenta una disminución ($200,87 \pm 5,89$) respecto al peso inicial ($210,26 \pm 5,54$), que es estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Durante la segunda y tercera semana del p.o. se produce un aumento del peso corporal, lo que determina un peso corporal final ($224,55 \pm 10,44$) estadísticamente significativo ($p < 0,001$) respecto al peso inicial.

El incremento del peso corporal en estas tres Series de animales queda reflejado en la Tabla III y en la Figura 12. Esta variable se obtiene restando el peso medio de los animales en un día concreto de la evolución postoperatoria (7º, 15º, 21º ó 30º) del peso que presentaban el día cero (peso corporal inicial).

El descenso del peso corporal en la Serie II₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G) el 7º día del p.o. es estadísticamente significativo ($p < 0,05$) con respecto al encontrado en las ratas control (Serie I₂). El descenso que ese mismo día presentaban las ratas de la Serie III₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G) es estadísticamente significativo ($p < 0,01$) con respecto al correspondiente de las ratas control. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa al comparar entre sí el descenso del peso corporal que presentan en el 7º día del p.o. las Series II₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G) y III₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G) (Tabla III) (Figura 12).

En el día 15 del p.o., los animales de las tres Series (I₂, II₂ y III₂) incrementan su peso. El incremento mayor corresponde a la Serie I₂ (ratas control), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres Series (Tabla III) (Figura 12).

En el día 21 del p.o., el incremento del peso corporal fue menor en la Serie III₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G) siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$) respecto a la Serie I₂ (ratas control) (Tabla III)

(Figura 12).

En el día 30 del p.o., el mayor incremento del peso corporal fue en la Serie II₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G), siendo el menor en la Serie III₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G), aunque no se aprecia ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla III) (Figura 12).

La evolución del peso corporal de los animales sacrificados en el día 15 del p.o. (Series I₁, II₁ y III₁) queda reflejada en la Tabla IV y en la Figura 13.

Estos resultados son muy similares a los obtenidos en las Series de animales sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series I₂, II₂ y III₂). Así encontramos, que en la Serie I₁ (ratas control) existe un incremento de peso paulatino, resultando una ganancia en el peso final estadísticamente significativa ($p < 0,01$) al contratarla con el peso inicial. En la Serie II₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G) se aprecia un ligero descenso en el día 7º del postoperatorio que no es estadísticamente significativo, para en la segunda semana superar ligeramente el peso inicial. La Serie III₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH 16G) presenta una evolución del peso corporal similar a la descrita en la Serie II₁.

El incremento del peso corporal de estas Series (I₁, II₁ y III₁) está reflejado en la Tabla V y en la Figura 14. Se comprueba que los animales de las tres Series incrementan su peso corporal, a lo largo del postoperatorio, correspondiendo el mayor aumento a la Serie I₁ (ratas control) y el menor a la Serie II₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G), existiendo una significación estadística ($p < 0,05$) al comparar estas dos Series entre sí.

De tal manera, que cuanto mayor es la estenosis de la vena cava inferior, mayor y más precoz es el incremento del peso corporal resultante de una adaptación hepática compensadora.

TABLA II

EVOLUCION DEL PESO CORPORAL (PC;g) EN RATAS CONTROL (SERIE I₂), EN RATAS CON EVCI-SH 14G (SERIE II₂) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE III₂), SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	D I A S P.O.				
	0	7	15	21	30
SERIE I ₂	209,81 ± 7,18 (n=16)	*** 216,94 ± 6,63 (n=16)	** •• 219,2 ± 7,85 (n=5)	*** ■ ••• 226,44 ± 9,1 (n=16)	*** ▼ ••• ■ 230,69 ± 10,78 (n=13)
SERIE II ₂	224,8 ± 19,17 (n=5)	222,8 ± 23,98 (n=5)	235 ± 23,63 (n=5)	•• 248 ± 26,72 (n=5)	* ■■ •• 258 ± 20,06 (n=5)
SERIE III ₂	210,26 ± 5,54 (n=19)	*** 200,87 ± 5,89 (n=8)	••• 210,89 ± 6,98 (n=18)	*** ■■■ ••• 217,78 ± 7,42 (n=18)	*** ■■■ ••• ▼▼▼ 224,55 ± 10,44 (n=18)

EVCI-SH-14G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G (2,0 mm de diámetro externo).

EVCI-SH-16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p< 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001: valor ES respecto del PC inicial (día 0).

• p< 0,05; •• p< 0,01; ••• p< 0,001: valor ES respecto del PC en el día 7º de p.o.

■ p< 0,05; ■■ p< 0,01; ■■■ p< 0,001: valor ES respecto del PC en el día 15º de p.o.

▼ p< 0,05; ▼▼ p< 0,01; ▼▼▼ p< 0,001: valor ES respecto del PC en el día 21º de p.o.

TABLA III

INCREMENTO DEL PESO CORPORAL (PC;g) EN RATAS CONTROL (SERIE I₂), EN RATAS CON EVCI-SH 14G (SERIE II₂) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE III₂), SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	D I A S P.O.			
	7	15	21	30
SERIE I ₂	7,12 ± 3,12 (n=16)	13 ± 4,69 (n=5)	16,625 ± 9,08 (n=16)	21,69 ± 12,42 (n=13)
SERIE II ₂	* -2 ± 14,76 (n=5)	10,2 ± 18,85 (n=5)	• 23,2 ± 19,25 (n=5)	29,2 ± 19,21 (n=5)
SERIE III ₂	** -8,75 ± 2,91 (n=8)	1,22 ± 6,47 (n=18)	* 8,11 ± 6,43 (n=18)	14,88 ± 9,23 (n=18)

EVCI-SH-14G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G (2,0 mm de diámetro externo).

EVCI-SH-16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001: valor ES respecto de la Serie I₂.
 • p < 0,05; •• p < 0,01; ••• p < 0,001: valor ES respecto de la Serie III₂.

TABLA IV

EVOLUCION DEL PESO CORPORAL (PC;g) EN RATAS CONTROL (SERIE I₁), EN RATAS CON EVCI-SH 14G (SERIE II₁) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE III₁), SACRIFICADAS A LOS 15 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	D I A S P.O.		
	0	7	15
SERIE I ₁	209,81 ± 7,18 (n=16)	*** 216,94 ± 6,63 (n=16)	** •• 219,2 ± 7,85 (n=5)
SERIE II ₁	239,8 ± 7,82 (n=5)	237,8 ± 14,04 (n=5)	243,6 ± 9,09 (n=5)
SERIE III ₁	208,6 ± 8,95 (n=10)	208,1 ± 9,91 (n=10)	210,89 ± 6,98 (n=10)

EVCI-SH-14G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G (2,0 mm de diámetro externo).

EVCI-SH-16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p< 0,05; ** p<0,01; *** p< 0,001: valor ES respecto del PC inicial (día 0).

• p<0,05; •• p< 0,01; ••• p< 0,001: valor ES respecto del PC en el día 7º de p.o.

TABLA V

INCREMENTO DEL PESO CORPORAL (PC;g) EN RATAS CONTROL (SERIE I₁), EN RATAS CON EVCI-SH 14G (SERIE II₁) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE III₁), SACRIFICADAS A LOS 15 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	D I A S P.O.	
	7	15
SERIE I ₁	7,125 ± 3,12 (n=16)	13 ± 4,69 (n=5)
SERIE II ₁	* -2 ± 9,9 (n=5)	* 3,8 ± 5,45 (n=5)
SERIE III ₁	** -0,5 ± 8,18 (n=10)	8,5 ± 6,02 (n=10)

EVCI-SH 14G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G (2,0 mm de diámetro externo).

EVCI-SH 16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001: valor ES respecto de la Serie I₁.

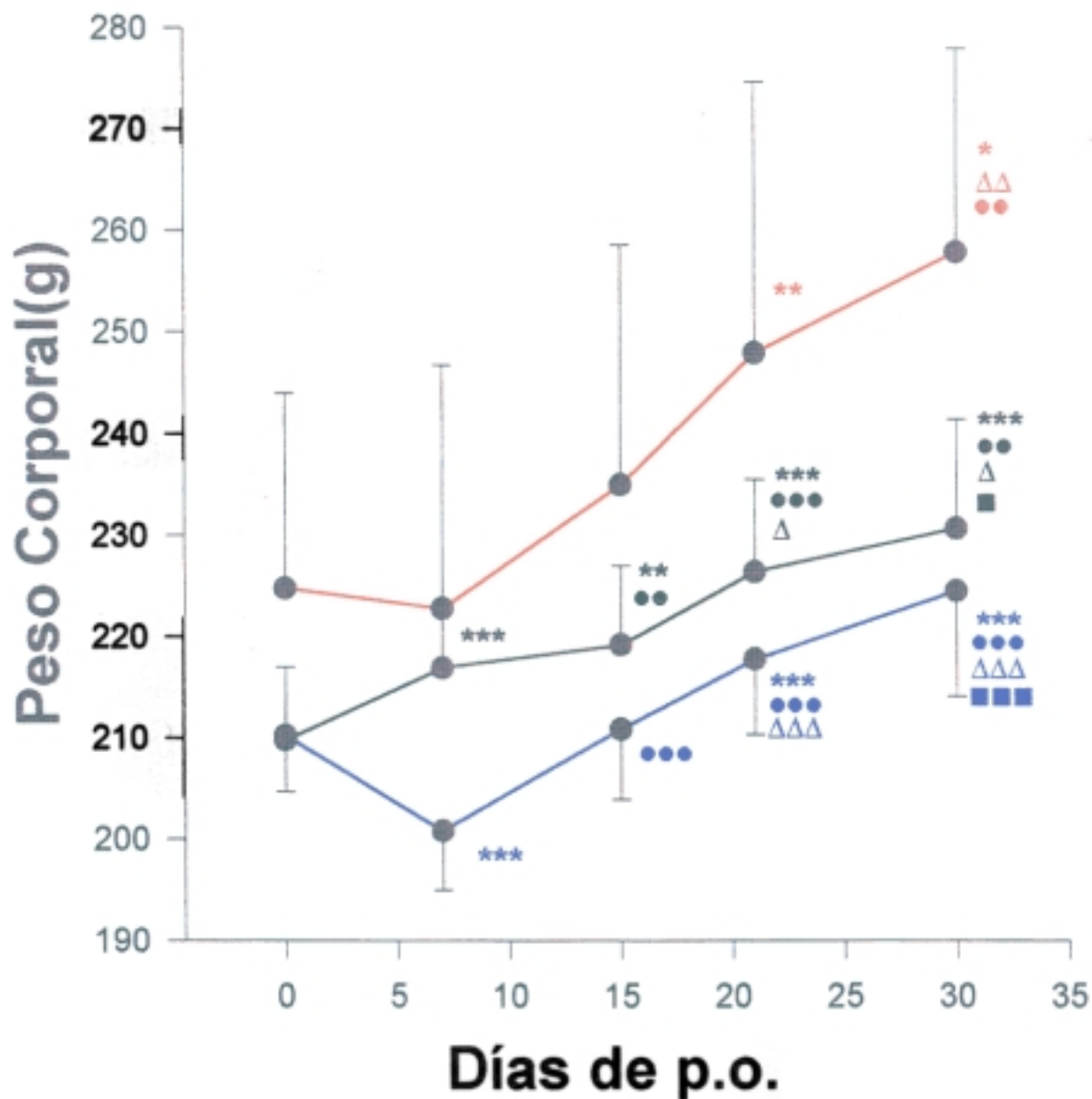


FIGURA 11

Evolución del peso corporal en Ratas Control (SERIE I₂), Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificados a los 30 días de p.o

Valor ES respecto día 0 (* p< 0.05; ** p<0.01; *** p<0.001)

Valor ES respecto día 7 p.o. (● p<0.05; ●● p<0.01; ●●● p<0.001)

Valor ES respecto día 15 p.o. (Δ p<0.05; ΔΔ p<0.01; ΔΔΔ p<0.001)

Valor ES respecto día 21 p.o. (■ p<0.05; ■■ p<0.01; ■■■ p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G(2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

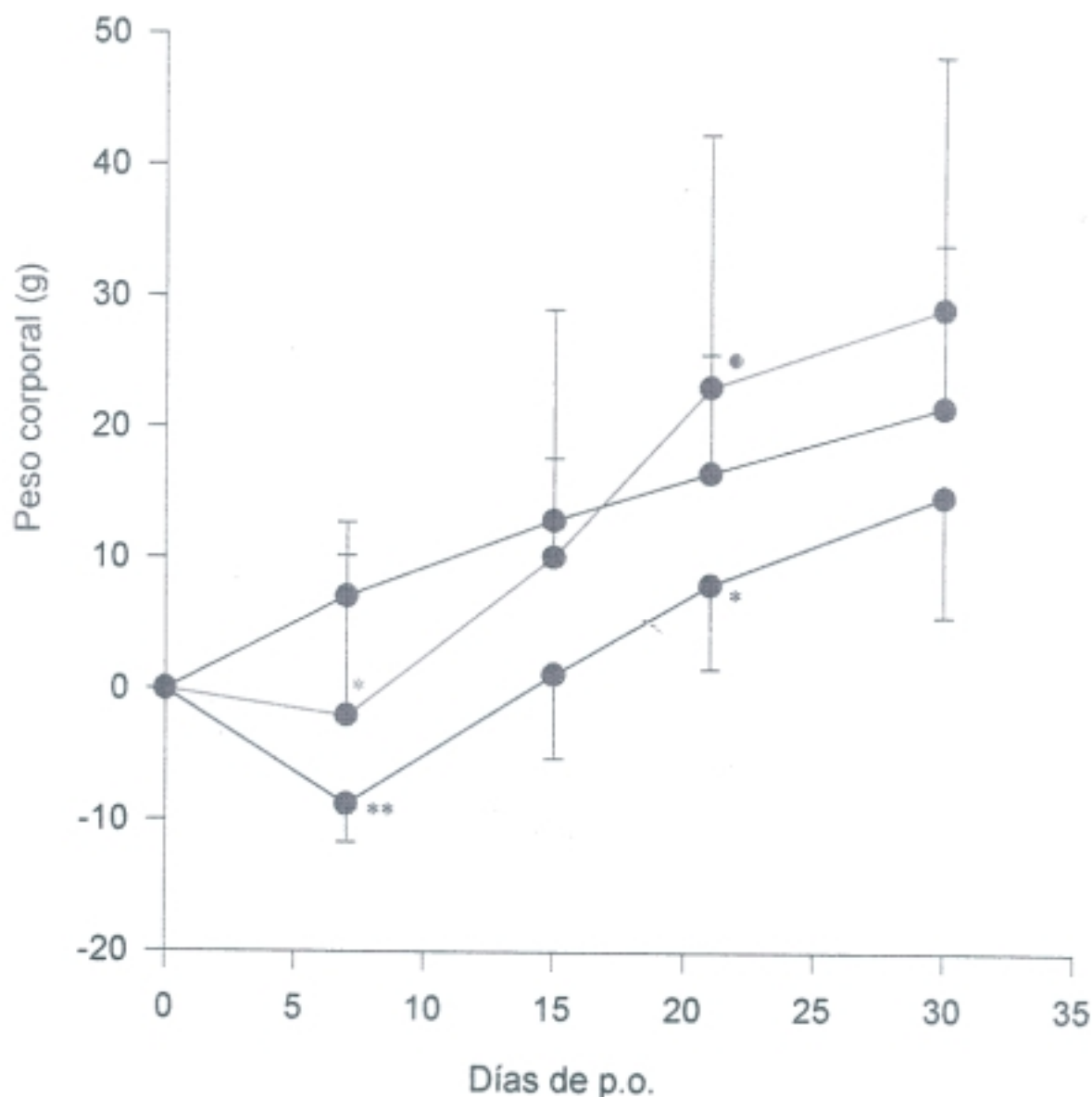


FIGURA 12

Incremento del peso corporal en Ratas Control (SERIE I₂),
Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G
(SERIE III₂), sacrificados a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la SERIE I₂ (* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001)

Valor ES respecto a la SERIE III₂ (● p<0.05; ●● p<0.01; ●●● p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

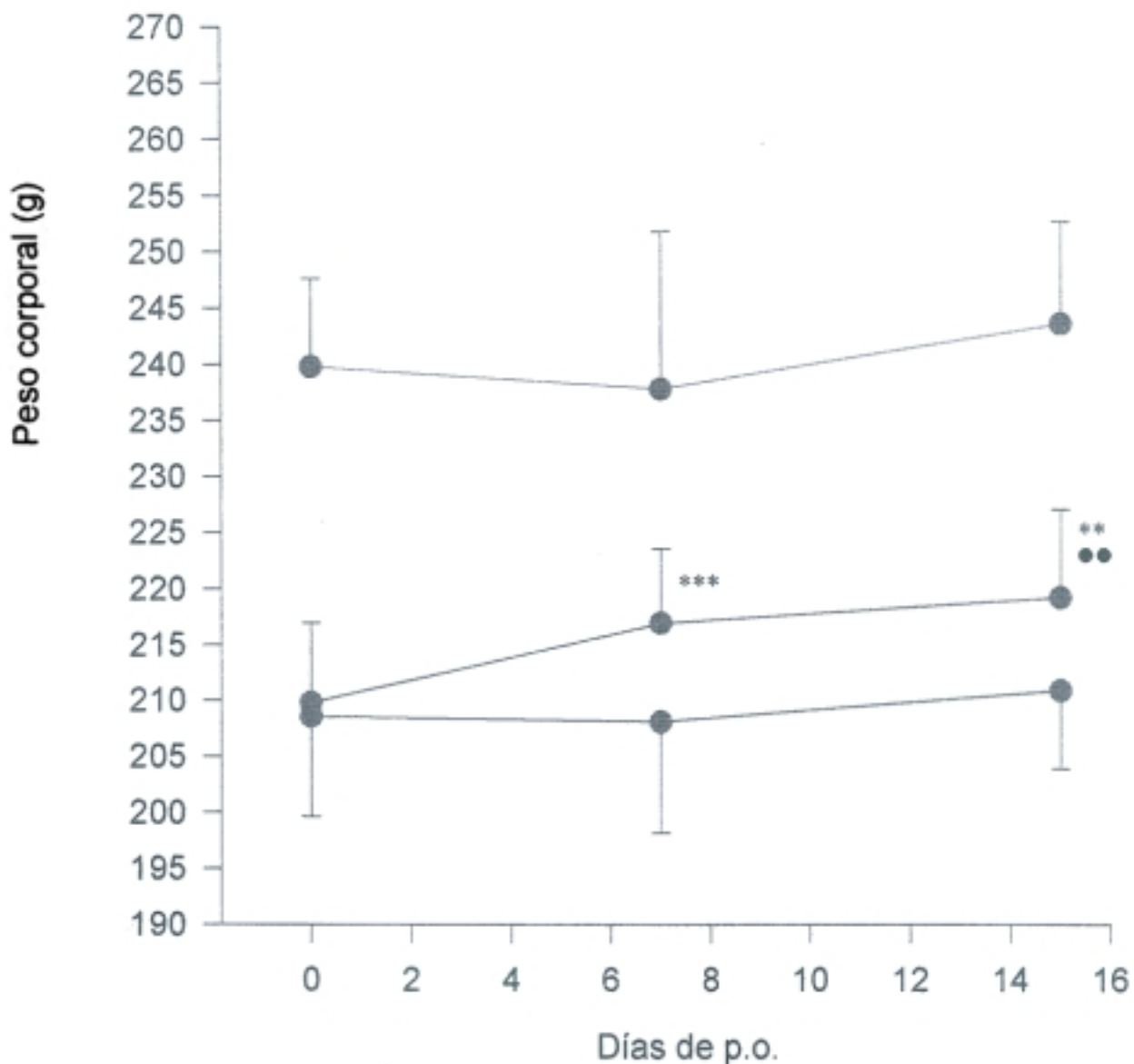


FIGURA 13

Evolución del peso corporal en Ratas Control (SERIE I₁),
Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con
EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificados a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto día 0 (* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001)

Valor ES respecto día 7 p.o. (● p<0.05; ●● p<0.01; ●●● p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador
calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

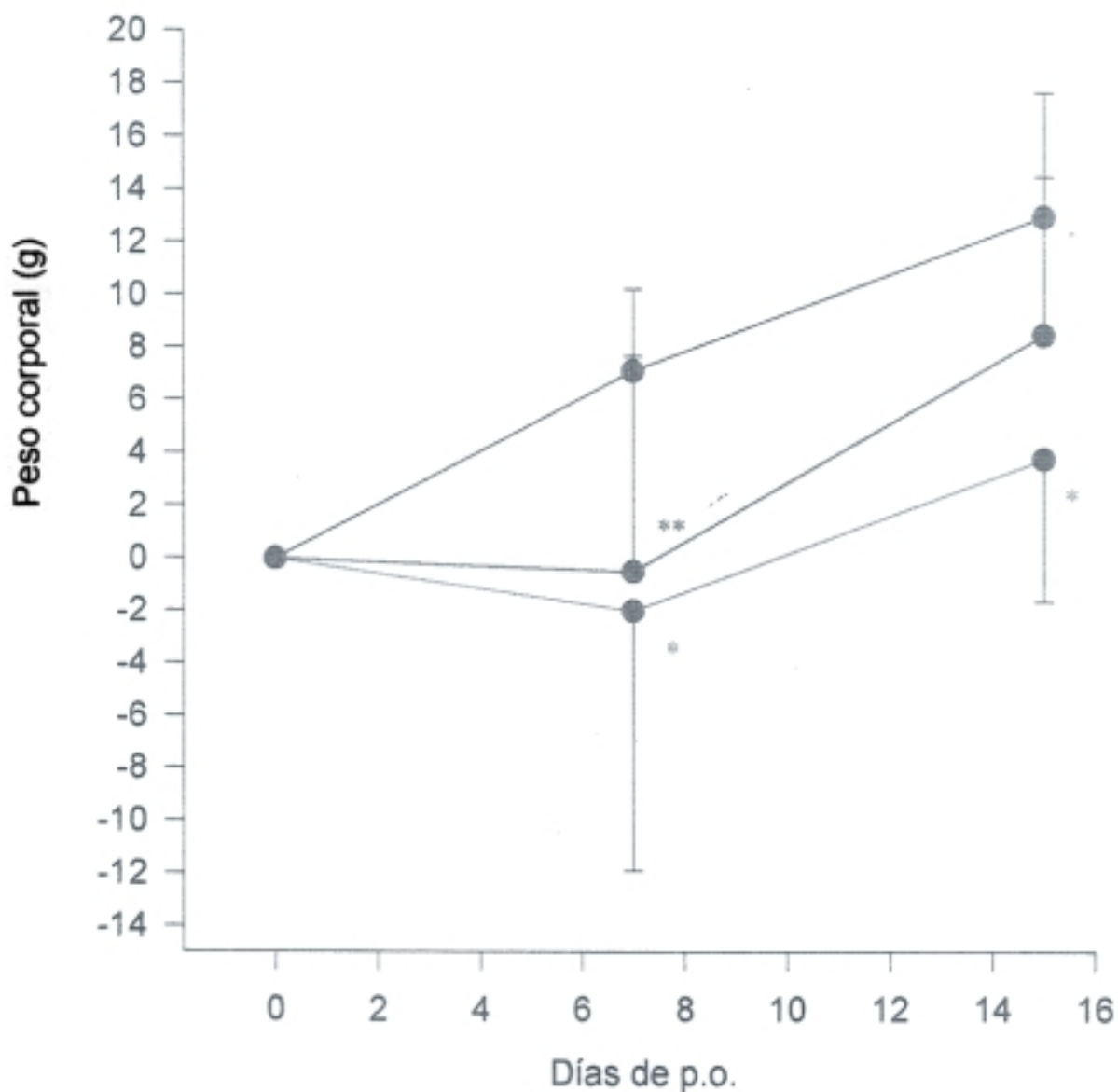


FIGURA 14

Incremento del peso corporal en Ratas Control (SERIE I₁),
 Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G
 (SERIE III₁), sacrificados a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto de la SERIE I₁(* p< 0.05; ** p< 0.01; *** p< 0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador
 calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro).

3. ESTUDIO NECROPSICO.

El hígado de los animales con ligadura-estenosis de la VCI-SH presentaba un aspecto congestivo, aumentado de tamaño, con una coloración oscura, rojo vinoso y con una consistencia aumentada, principalmente en los lóbulos lateral izquierdo y medio. Existían intensas adherencias de epiplon a la superficie hepática y entre ésta y el diafragma. Tras la liberación de las mismas se comprobó la integridad de la estenosis, sin que existieran granulomas o abscesos en la zona. Se constató la ausencia de trombosis en la vena cava inferior o en las venas hepáticas que presentaban además, un aspecto dilatado. La vena cava inferior a nivel infrahepático también se encontraba dilatada, aunque en menor intensidad. Se objetivó vasos de circulación colateral que a través de la vena suprarrenal derecha conectaban con vasos diafragmáticos. Estos vasos diafragmáticos conectaban con vasos intercostales y con ramas de la vena cava superior, derivando la sangre del territorio infrahepático directamente al territorio central. Los riñones y las suprarrenales presentaban un tamaño y un aspecto macroscópico y al corte totalmente normales. No existían signos de éstasis venosos en zonas más distales, ni tampoco se evidenciaba la presencia de ascitis.

En el hilio hepático, no existieron alteraciones a nivel del colédoco o de la vía biliar extrahepática. La vena porta se encontraba dilatada, con un aumento de su calibre y un aspecto ingurgitado, sin que en ningún caso se encontrara trombosada. Esta dilatación también afectaba a la vena mesentérica superior y a la vena esplénica, asociándose la presencia de esplenomegalia, llegando incluso el éstasis venoso hasta vasos distales intestinales. A pesar de existir un éstasis a nivel venoso portal, no se encontró, mediante estudio con microscopio operatorio minucioso, la existencia de vasos

de circulación colateral de tipo portosistémico o portoportal, tal y como se han descrito en otras situaciones de hipertensión portal en la rata (Canty y cols., 1980; Landa y cols., 1988).

La arteria hepática propia, así como las otras ramas del tronco celíaco estaban aumentadas de tamaño. Este aumento del calibre arterial se asociaba a intensa vasodilatación arterial en todo el mesenterio intestinal y un aumento del número de ramas arteriales tanto a nivel del intestino delgado como del colon. El aspecto macroscópico y al corte del intestino no presentó modificaciones, mientras que el estómago y el duodeno estaban ligeramente congestivos.

Estas alteraciones estuvieron presentes tanto a los quince como a los treinta días de p.o. y fueron similares en intensidad en ambos períodos del estudio.

Los animales (Series II₁ y II₂) con una menor estenosis de la vena cava inferior (2 mm de diámetro exterior) presentaron menor intensidad en los cambios macroscópicos. Por su parte, estos cambios fueron máximos cuando la estenosis fue mayor (18G, 1,4 mm de diámetro exterior), sin que en ningún caso pudiera objetivarse circulación colateral portosistémica, trombosis de la vena cava o ascitis.

No se encontraron otras alteraciones viscerales tanto a nivel abdominal como torácico. La cicatriz de la laparotomía no presentó abscesos ni granulomas, teniendo un aspecto totalmente normal.

4. PESOS VISCERALES.

En todos los animales sacrificados, después de realizar un estudio necrópsico se extrajo de la cavidad abdominal el hígado, que se dividió en sus cuatro lóbulos (medio, lateral derecho, lateral izquierdo y caudado) obteniéndose su peso total y el peso individualizado de cada uno de los cuatro lóbulos. A continuación

se extrajo el bazo, del que se obtuvo el peso esplénico.

Por lo tanto dichos resultados quedan reflejados en la tabla VI, donde objetivamos los pesos viscerales de los animales sacrificados en el día 15º del p.o., y en la tabla VII, donde se estudian los pesos viscerales de los animales sacrificados en el día 30º del p.o. En ambas tablas establecemos un estudio comparativo entre ratas control, ratas operadas con un fiador calibre 14G y ratas operadas con un fiador calibre 16G.

Centrándonos en el peso hepático total, vemos que en el día 15 del p.o. existe, tanto en la Serie II₁ (ligadura-estenosis en la VCI-SH-14G) como en la Serie III₁ (ligadura-estenosis en la VCI-SH-16G), un ligero aumento. Dicho incremento resulta algo mayor en las ratas sometidas a una mayor estenosis (Serie III₁), aunque en ninguno de los dos casos el aumento de peso fue significativamente estadístico cuando se contrasta con el de la Serie I₁ (ratas control) (Tabla VI) (Figura 15).

En las dos Series de ratas operadas (Serie II₁ y III₁), existe también un ligero aumento en los pesos de los lóbulos medio y lateral izquierdo. En ambos lóbulos la ganancia de peso es mayor en la Serie II₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G). En ninguno de los dos grupos operados el aumento del peso fue significativamente estadístico cuando se contrasta con el de las ratas control (Tabla VI) (Figuras 16 y 17).

Objetivando los pesos de los lóbulos caudado y lateral derecho, vemos que en las dos Series de ratas operadas (Serie II₁ y III₁), existe en el día 15º de p.o. una ligera disminución. En el lóbulo caudado la disminución es suavemente mayor en la Serie III₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G) (Tabla VI) (Figura 18), y en el lóbulo lateral derecho, contrariamente la disminución es algo mayor en la Serie II₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G) (Tabla VI) (Figura 19). Solamente fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$) el descenso de peso apreciado en el lóbulo caudado de las ratas con

ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G (Serie III₁).

De lo expuesto hasta ahora se deduce, que si bien es ligero el incremento del peso hepático en ambas Series de ratas operadas, éste es fundamentalmente a expensas de los dos lóbulos hepáticos que en la rata suponen el mayor porcentaje del peso hepático: el lóbulo lateral izquierdo y el lóbulo medio.

En las dos Series de ratas operadas se aprecia un leve aumento del peso esplénico en el 15º día del p.o., siendo algo mayor en las ratas pertenecientes a la Serie II₁ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G) (Tabla VI) (Figura 20). En ningún caso se observa que dicho aumento sea significativamente estadístico al contrastarlo con el peso esplénico de las ratas control (Serie I₁).

Los resultados obtenidos referentes al peso hepático total son distintos cuando los animales han sido sacrificados a los 30 días de p.o. (Tabla VII) (Figura 21). Así, tanto las ratas sometidas a ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G (Serie III₂) como las ratas sometidas a ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G (Serie II₂), presentan en este día una disminución del peso hepático al compararlas con el de las ratas control (Serie I₂). Dicha disminución es mayor en la Serie II₂, aunque en ninguno de los dos casos resultó ser estadísticamente significativo.

Comprobando los pesos individualizados de los cuatro distintos lóbulos hepáticos, advertimos que las ratas pertenecientes a la Serie III₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G) presentan únicamente en el lóbulo lateral derecho una disminución de peso al compararlas con los pesos individualizados de las ratas control (Serie I₂).

En las ratas pertenecientes a la Serie II₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G), donde la disminución del peso hepático fue mayor, sus cuatro lóbulos hepáticos presentan de manera individualizada una disminución de peso con respecto a las ratas control. De nuevo dicha disminución es muy ligera, resultando solamente estadís-

ticamente significativa ($p < 0.05$) en el caso del lóbulo lateral derecho (Tabla VII) (Figuras 22, 23, 24 y 25).

La conclusión que se advierte al comparar las dos Series de ratas operadas, es que la disminución del peso hepático apreciada en el día 30º del p.o. se realiza fundamentalmente a expensas del lóbulo lateral derecho.

Al igual que en el 15º día de p.o., existe también en el 30º un aumento del peso esplénico que resultó ser mayor en la Serie II₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G), aunque fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en la Serie III₂ (ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G) al compararlo con la Serie I₁ (ratas control), debido a la mayor desviación estándar que presentaron las ratas de la Serie II₂ (Tabla VII) (Figura 26).

TABLA VI

PESO HEPATICO (PH), PESO DE LOS LOBULOS MEDIO (LM), LATERAL IZQUIERDO (LLI), CAUDADO (LC) Y LATERAL DERECHO (LLD) HEPATICOS Y PESO ESPLENICO (PE) DE RATAS CONTROL (SERIE I₁), DE RATAS CON EVCI-SH 14G (SERIE II₁) Y DE RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE III₁), SACRIFICADAS A LOS 15 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	PH (g)	LM (g)	LLI (g)	LC (g)	LLD(g)	PE (g)
SERIE I ₁	6,82 ± 1,21 (n=11)	2,02 ± 0,62 (n=11)	2,31 ± 0,03 (n=11)	0,66 ± 0,13 (n=11)	1,82 ± 0,37 (n=11)	0,51 ± 0,13 (n=11)
SERIE II ₁	7,1 ± 0,83 (n=5)	2,36 ± 0,23 (n=5)	2,5 ± 0,33 (n=5)	0,5 ± 0,16 (n=5)	1,74 ± 0,44 (n=5)	0,68 ± 0,20 (n=5)
SERIE III ₁	7,49 ± 1,67 (n=10)	2,21 ± 0,69 (n=10)	2,36 ± 0,46 (n=10)	*	1,8 ± 0,49 (n=10)	0,6 ± 0,19 (n=10)

EVCI-SH 14G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G (2,0 mm de diámetro externo).

EVCI-SH 16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001: valor ES respecto de la Serie I₁.

TABLA VII

PESO HEPATICO (PH), PESO DE LOS LOBULOS MEDIO (LM), LATERAL IZQUIERDO (LLI), CAUDADO (LC) Y LATERAL DERECHO (LLD) HEPATICOS Y PESO ESPLENICO (PE) DE RATAS CONTROL (SERIE I₂), DE RATAS CON EVCI-SH 14G (SERIE II₂) Y DE RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE III₂), SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	PH (g)	LM (g)	LLI (g)	LC(g)	LLD (g)	PE
SERIE I ₂	8,03 ± 0,55 (n=10)	2,54 ± 0,22 (n=12)	2,62 ± 0,37 (n=12)	0,81 ± 0,26 (n=11)	2,16 ± 0,35 (n=11)	0,44 ± 0,18 (n=12)
SERIE II ₂	6,88 ± 1,1 (n=5)	2,46 ± 0,51 (n=5)	2,18 ± 0,53 (n=5)	0,58 ± 0,29 (n=5)	* 1,54 ± 0,21 (n=5)	0,74 ± 0,4 (n=5)
SERIE III ₂	7,75 ± 1,15 (n=9)	2,78 ± 0,69 (n=10)	2,68 ± 0,42 (n=10)	0,89 ± 0,17 (n=10)	1,89 ± 0,43 (n=10)	* 0,68 ± 0,21 (n=10)

EVCI-SH 14G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G (2,0 mm de diámetro externo).

EVCI-SH 16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001: valor ES respecto de la Serie I₂.

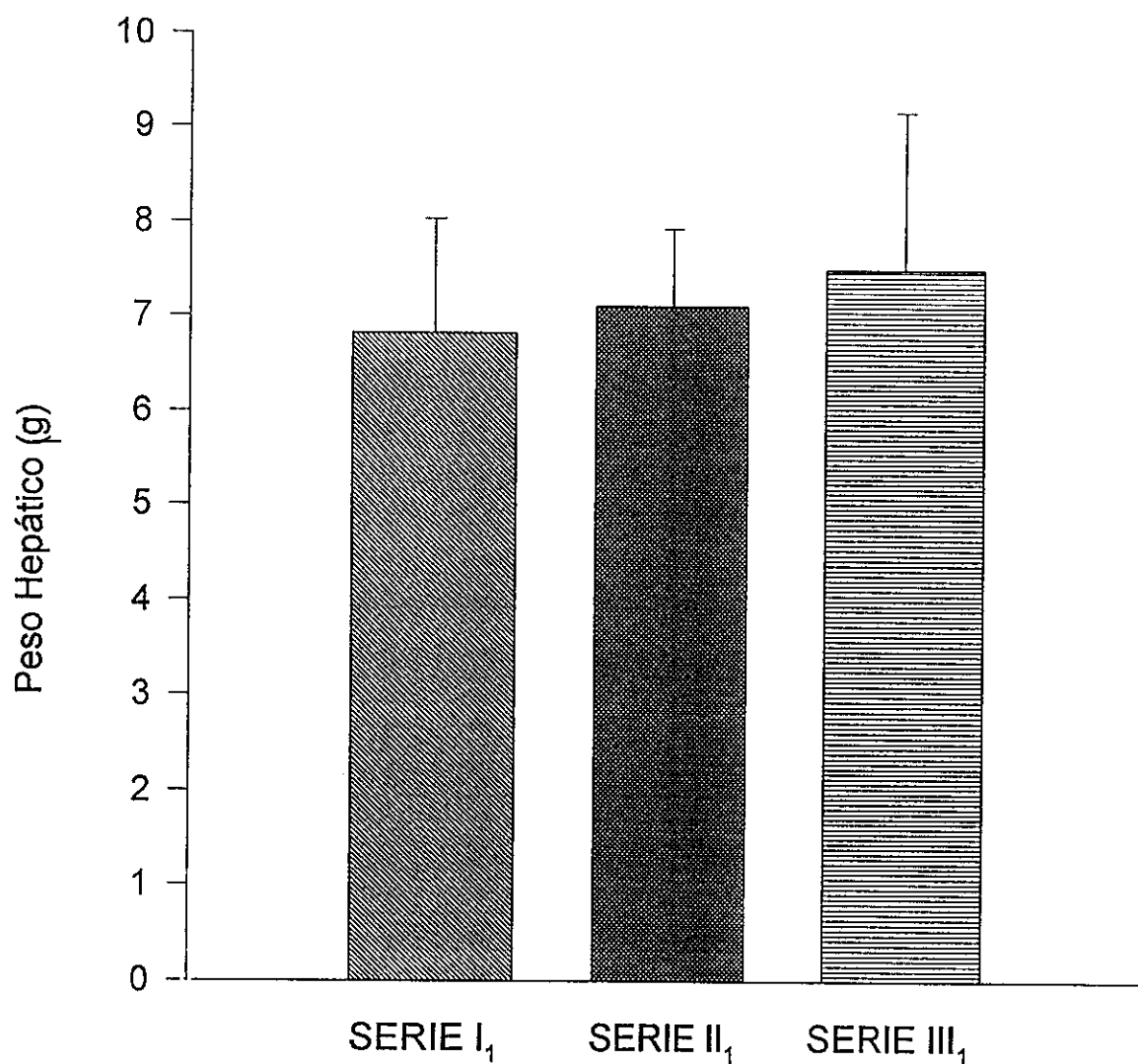


FIGURA 15

Peso Hepático Total de Ratas Control (SERIE I₁), de Ratas con EVCIS-H 14G (SERIE II₁) y de Ratas con EVCIS-H 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCIS-H 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

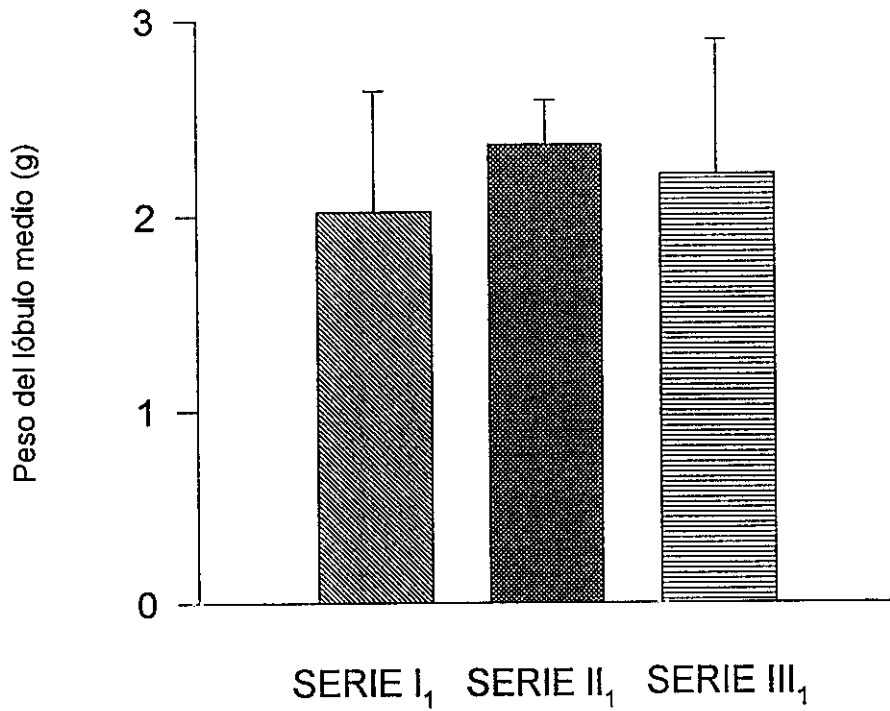


FIGURA 16

Peso del Lóbulo Medio Hepático de Ratas Control (SERIE I₁), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

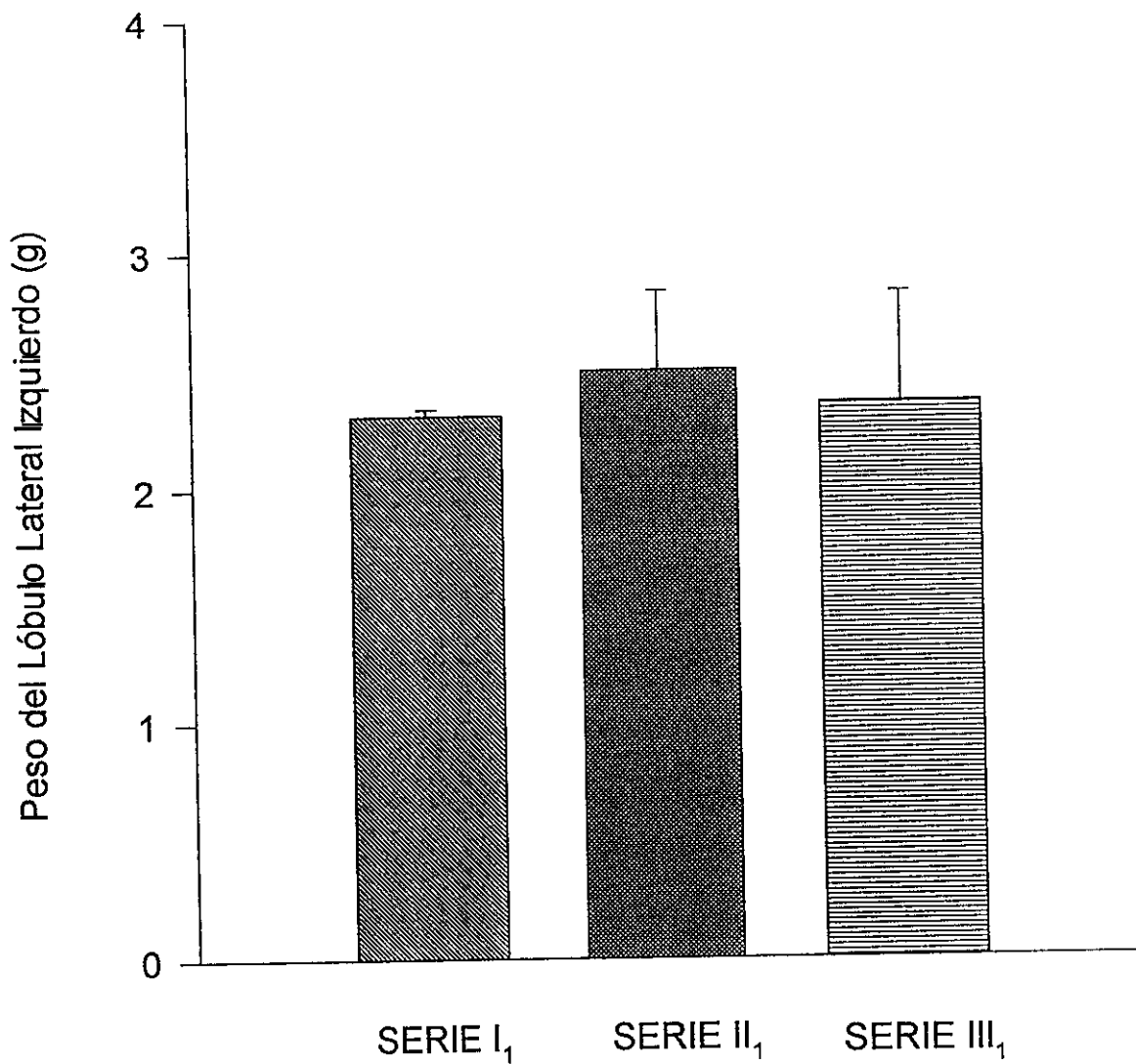


FIGURA 17

Peso del Lóbulo Lateral Izquierdo Hepático de Ratas Control (SERIE I₁), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

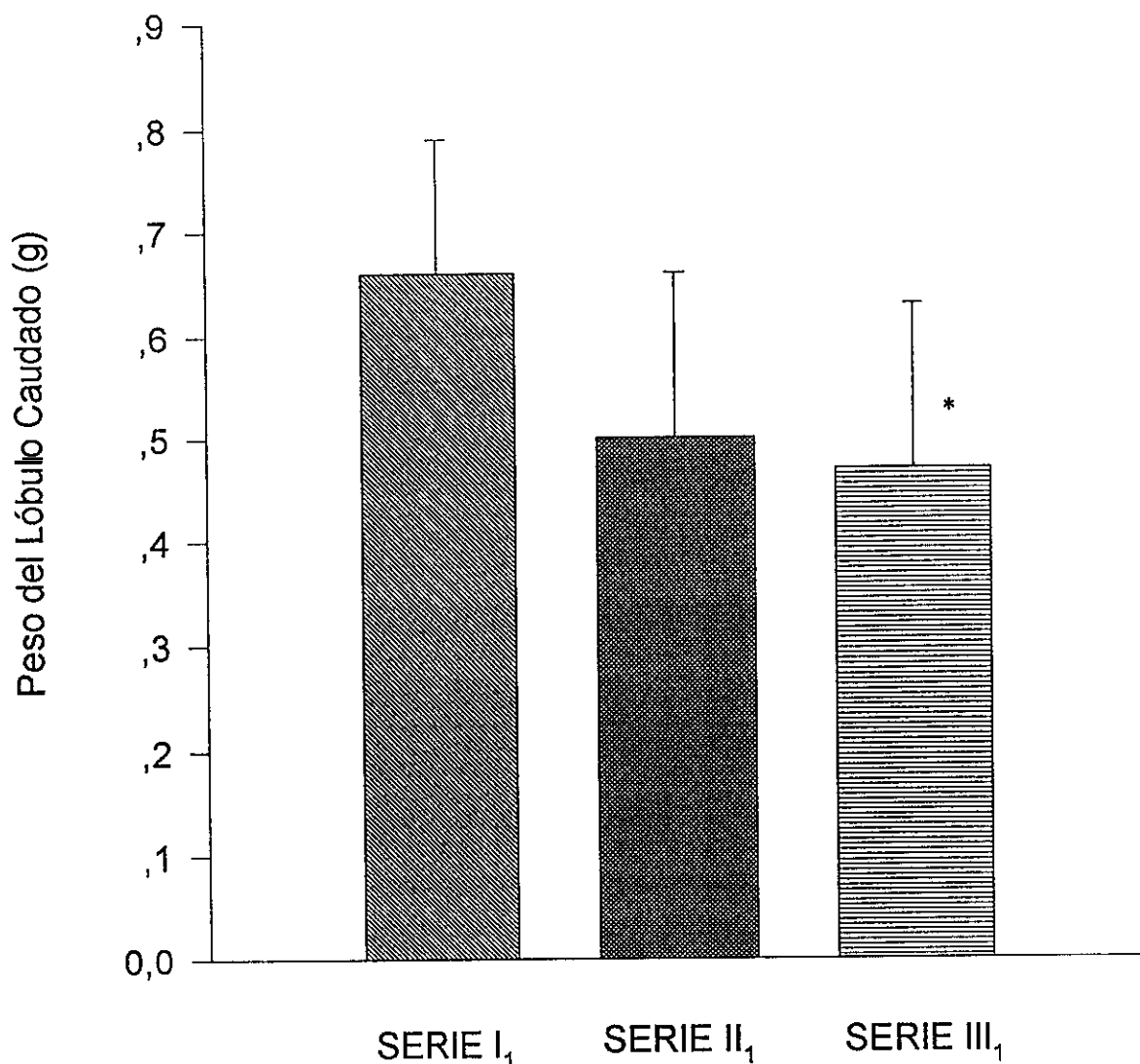


FIGURA 18

Peso del Lóbulo Caudado Hepático de Ratas Control (SERIE I₁), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₁ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

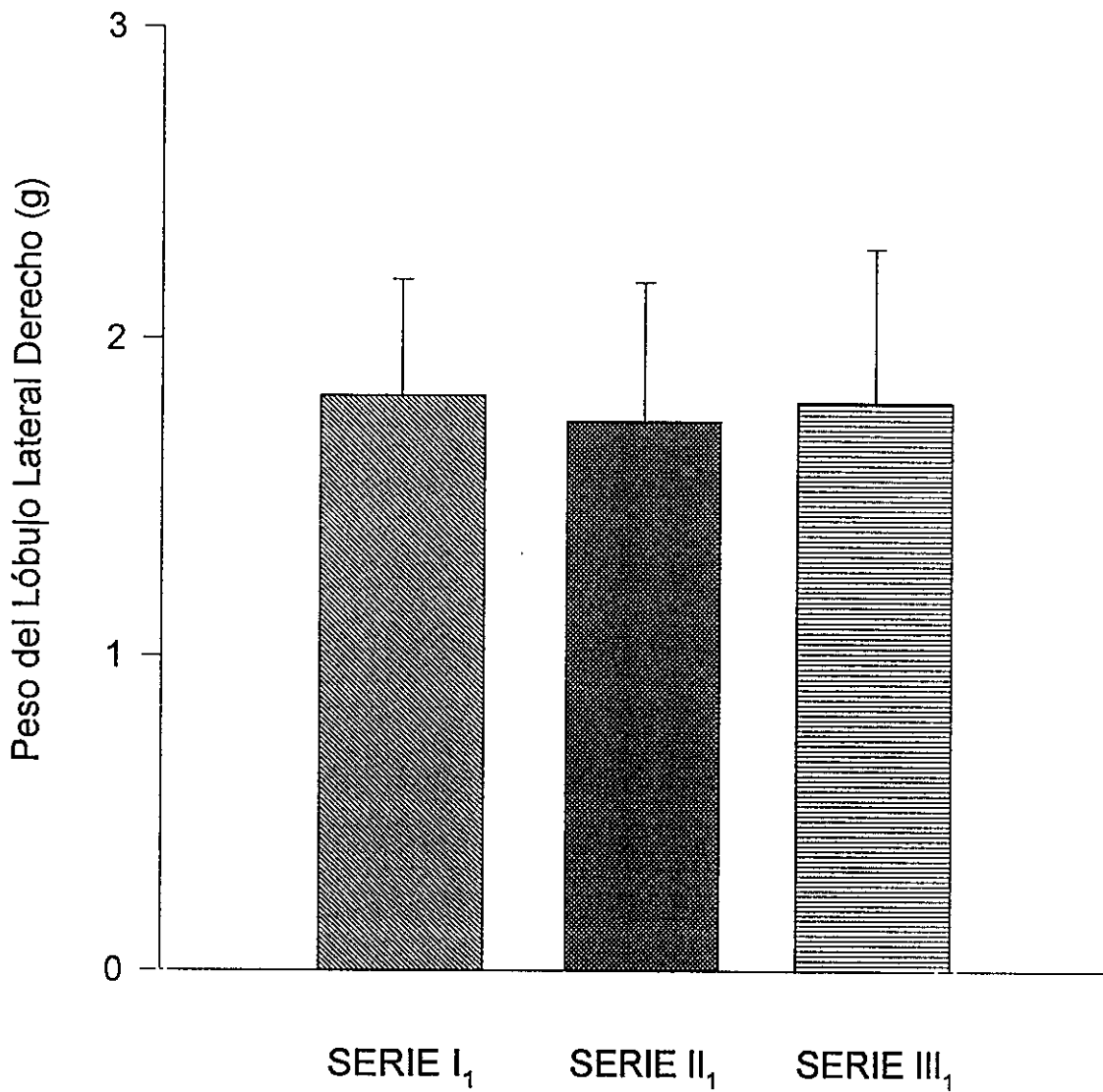


FIGURA 19

Peso del Lóbulo Lateral Derecho Hepático de Ratas Control (SERIE I₁), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

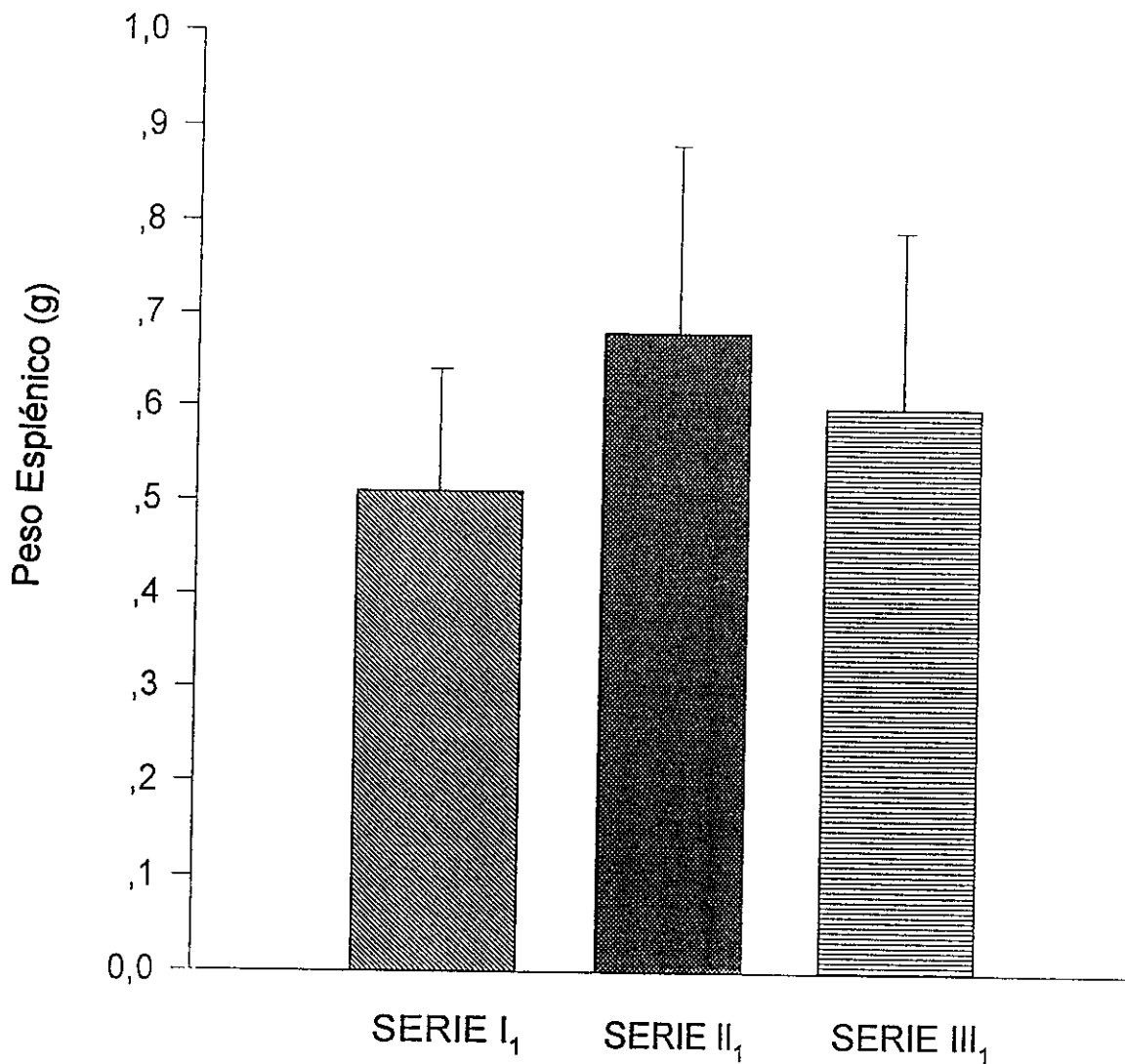


FIGURA 20

Peso Esplénico de Ratas Control (SERIE I₁), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

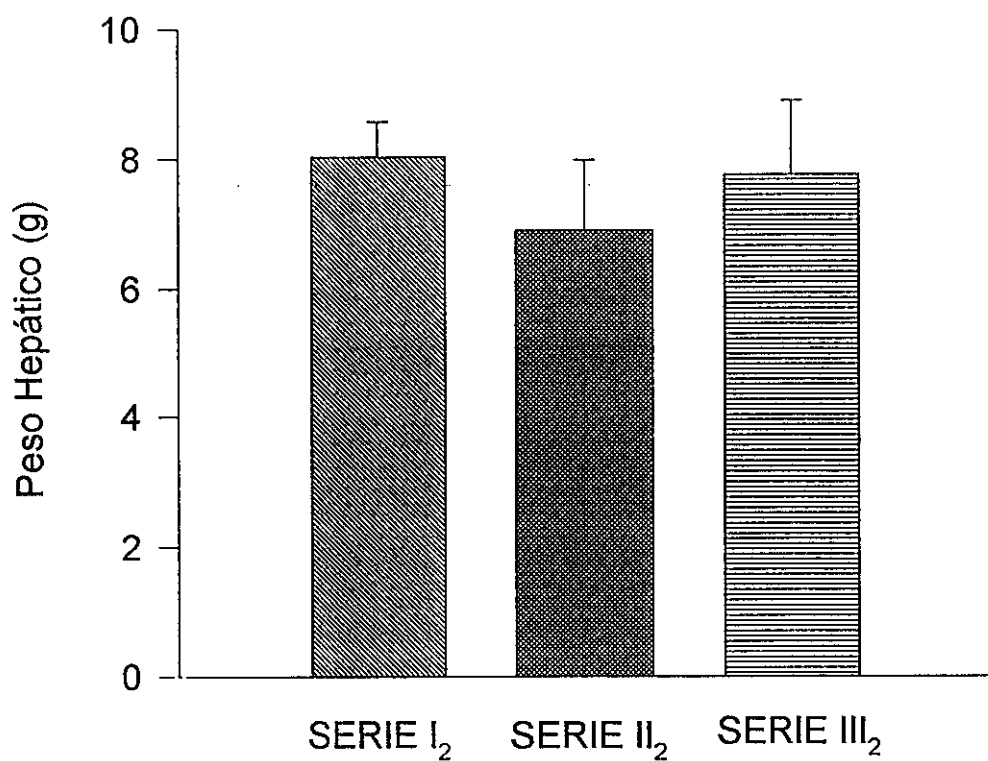


FIGURA 21

Peso Hepático Total de Ratas Control (SERIE I₂), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

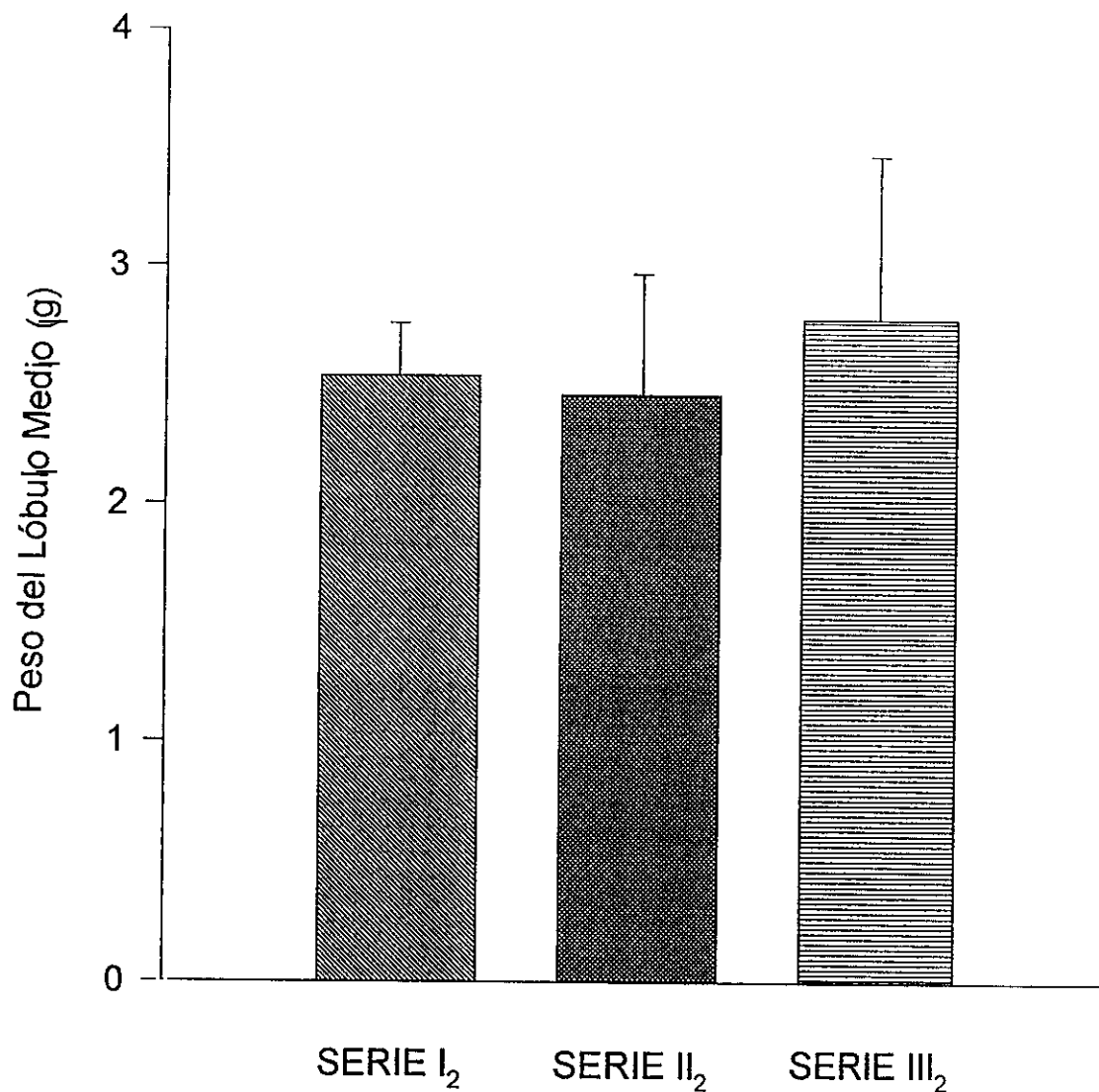


FIGURA 22

Peso del Lóbulo Medio Hepático de Ratas Control (SERIE I₂), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

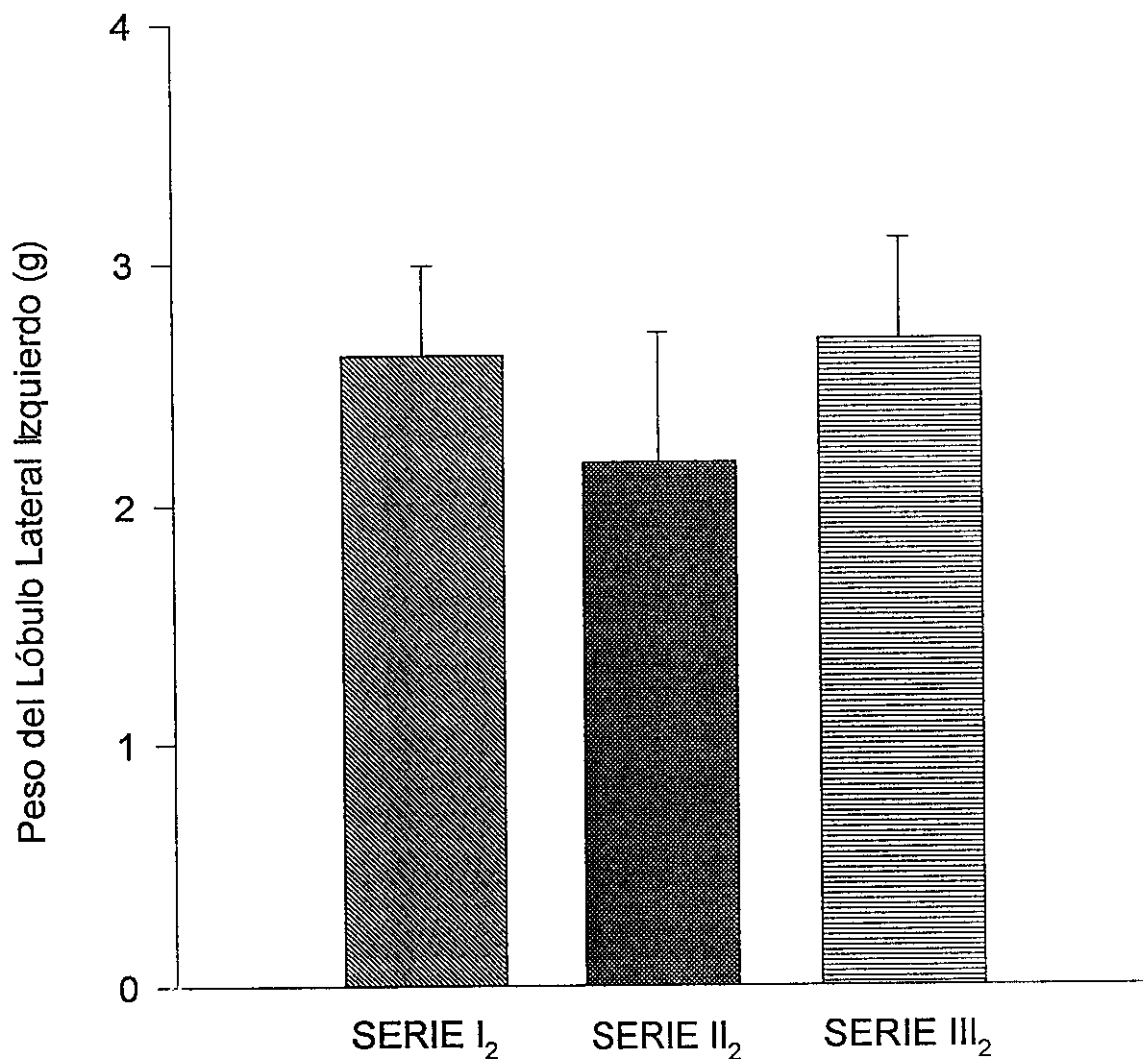


FIGURA 23

Peso del Lóbulo Lateral Izquierdo Hepático de Ratas Control (SERIE I₂), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

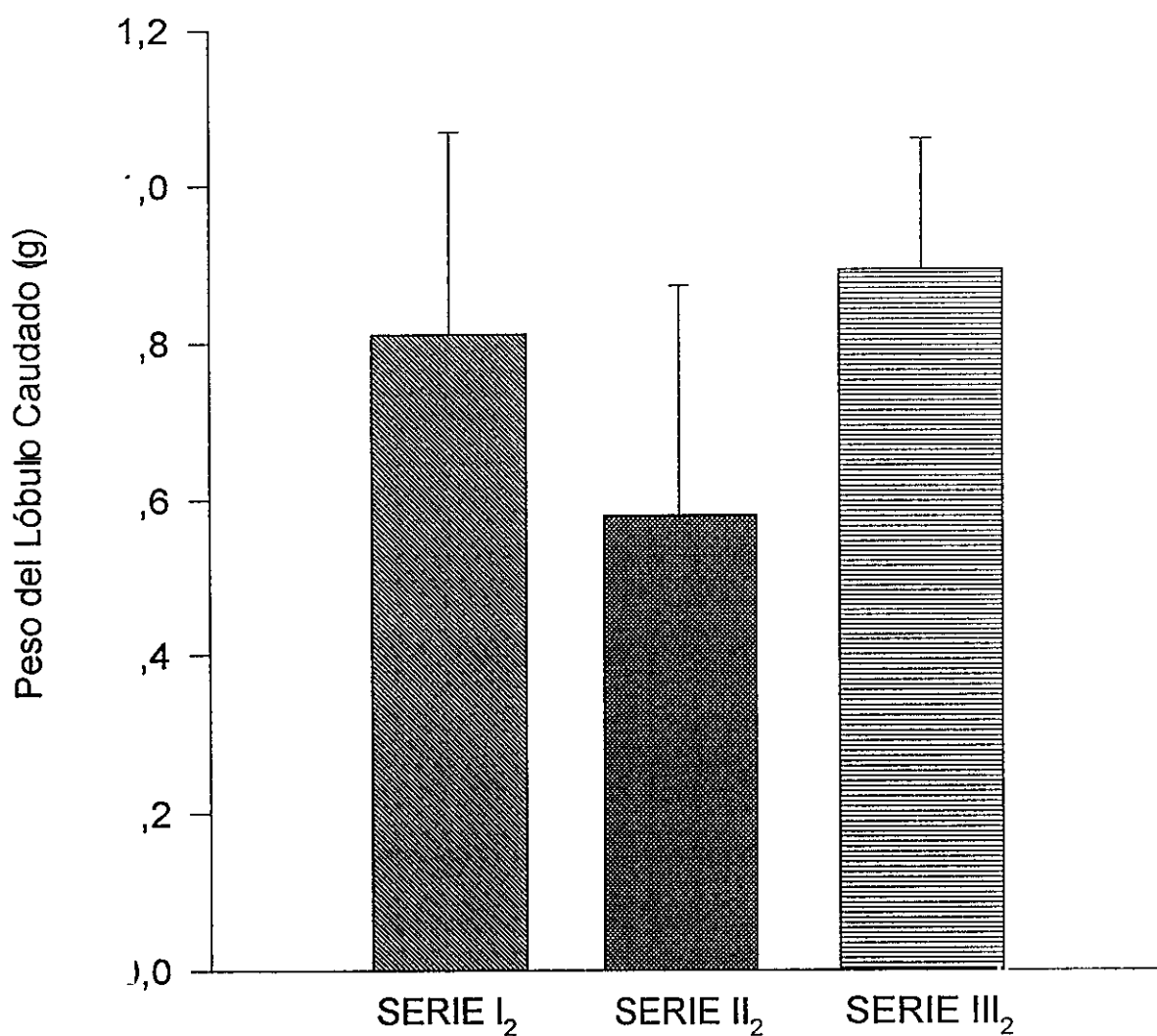


FIGURA 24

Peso del Lóbulo Caudado Hepático de Ratas Control (SERIE I₂), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

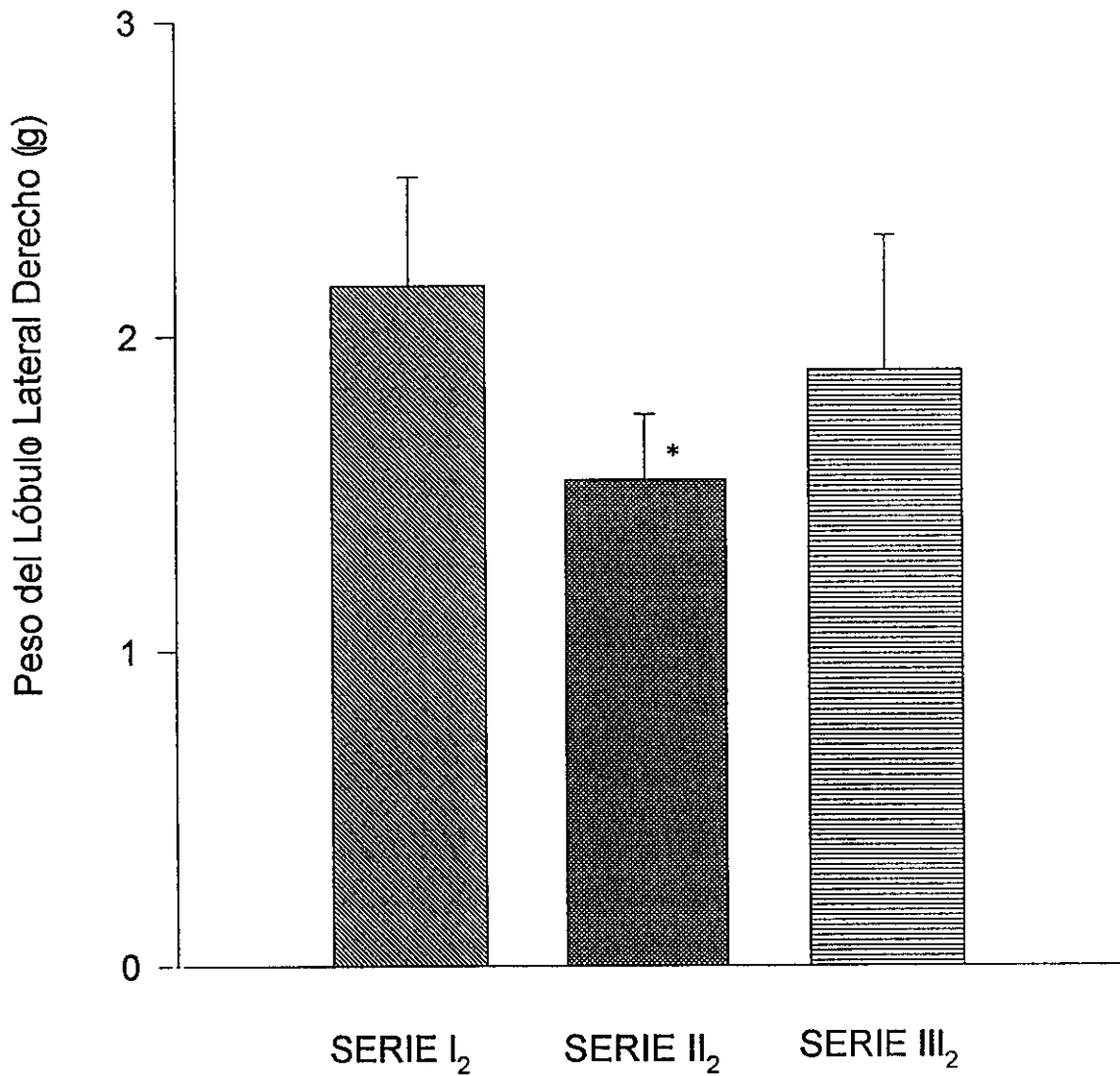


FIGURA 25

Peso del Lóbulo Lateral Derecho Hepático de Ratas Control (SERIE I₂), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₂ (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

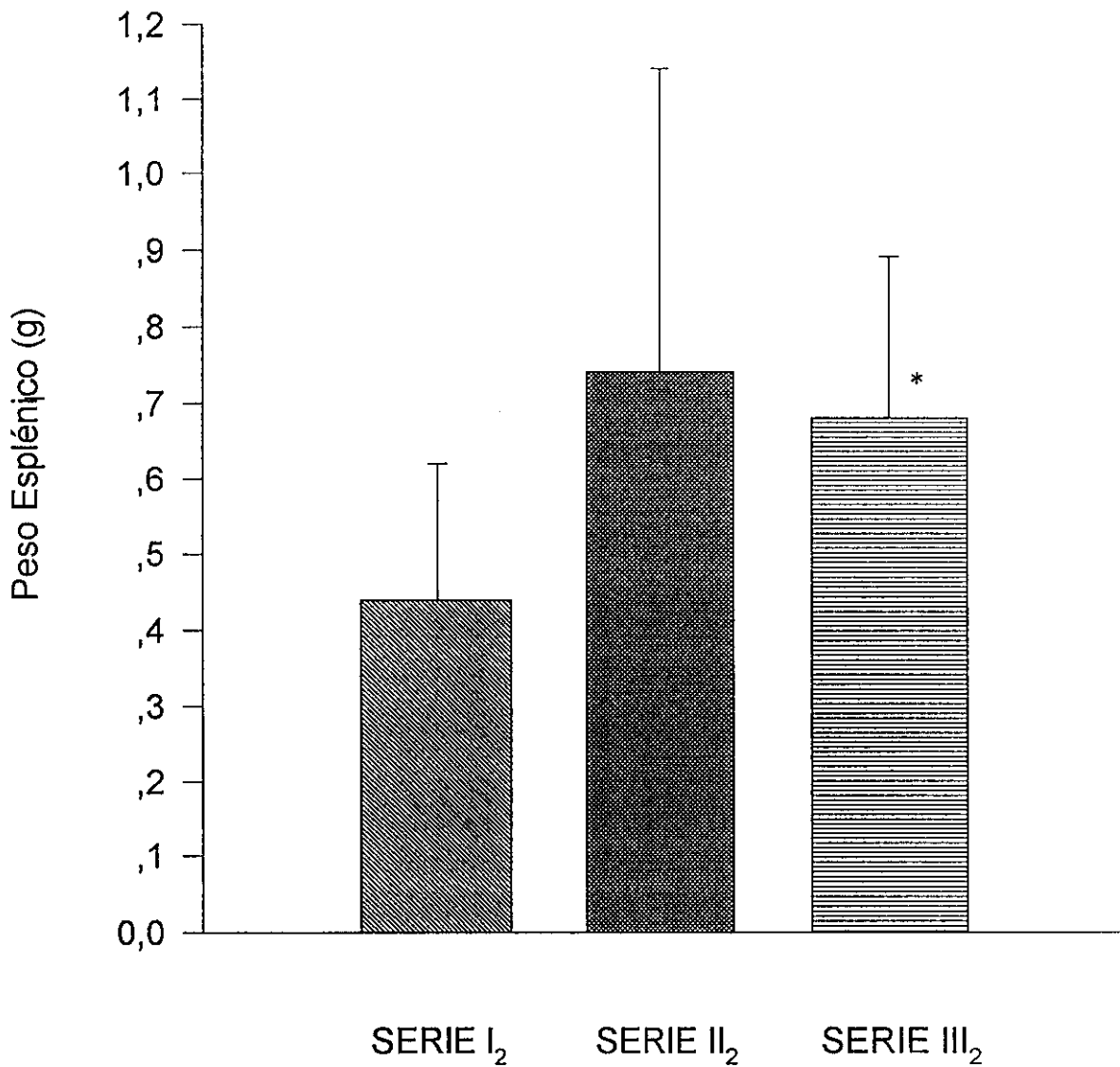


FIGURA 26

Peso Esplénico de Ratas Control (SERIE I₂), de Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y de Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₂ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

5. VALORES BIOQUIMICOS PLASMATICOS.

Como en los parámetros anteriores, se ha hecho un estudio comparativo de los valores bioquímicos plasmáticos entre ratas control, ratas con ligadura estenosis 16G y ratas con ligadura estenosis 14G.

Los resultados quedan expuestos en la tabla VIII cuando los animales fueron sacrificados en el día 15º del p.o. y en la tabla IX cuando se realizó el sacrificio en el día 30º del p.o.

5.A. TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA.

Los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (GOT) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron ($112,6 \pm 29,09$ y $95,5 \pm 14,12$) menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₁) y estadísticamente significativos (Tabla VIII) (Figura 27).

Los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (GOT) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series II₂ y III₂) fueron ($101 \pm 36,81$ y $114,95 \pm 48,73$) también menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₂), aunque no estadísticamente significativas (Tabla IX) (Figura 28).

5.B. TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA.

Los valores de la transaminasa glutámico pirúvica (GPT) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron ($34,6 \pm 8,98$ y $35,7 \pm 8,48$) menores a los encon-

trados en las ratas control (Serie I₁) y estadísticamente significativos solamente al contrastar la Serie I₁ con la Serie III₁ (Tabla VIII) (Figura 29).

Los valores de la transaminasa glutámico pirúvica (GPT) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series II₂ y III₂) fueron $(42,2 \pm 12,11$ y $43,6 \pm 14)$ menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₂), aunque sin significación estadística (Tabla IX) (Figura 30).

5.C. LACTATODESHIDROGENASA.

Los valores de la lactatodeshidrogenasa (LDH) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron $(891 \pm 219,3$ y $776 \pm 240,09)$ mayores a los encontrados en las ratas control (Serie I₁), aunque sin significación estadística (Tabla VIII) (Figura 31).

Los valores de la lactatodeshidrogenasa (LDH) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series II₂ y III₂) fueron $(753,8 \pm 265,29$ y $771,5 \pm 290,30)$ mayores a los encontrados en las ratas control (Serie I₂), aunque sin significación estadística (Tabla IX) (Figura 32).

5.D. FOSFATASA ALCALINA.

Los valores de la fosfatasa alcalina (FA) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron $(72,6 \pm 10$ y $73,4 \pm 18,92)$ menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₁), aunque sin significación estadística (Tabla VIII) (Figura 33).

Los valores de la fosfatasa alcalina (FA) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series II₂ y III₂) fueron (47,2 ± 12,11 y 54,9 ± 18,8) menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₂) y estadísticamente significativos (Tabla IX) (Figura 34).

5.E. BILIRRUBINA TOTAL.

Los valores de la bilirrubina total (BT) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron (0,13 ± 0,02 y 0,11 ± 0,02) notablemente menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₁) y significativamente estadísticos (p < 0,01) (Tabla VIII) (Figura 35).

Los valores de la bilirrubina total (BT) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series II₂ y III₂) fueron (0,09 ± 0,02 y 0,18 ± 0,06) notablemente menores a los encontrados en las ratas control (Serie I₂) y estadísticamente significativos (Tabla IX) (Figura 36).

5.F. GLUCOSA.

Los valores de la glucosa (G) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron (216,4 ± 46,97 y 166 ± 24,33) mayores a los encontrados en las ratas control (Serie I₁) y solamente estadísticamente significativos (p < 0.01) al comparar la Serie II₁ con la Serie I₁ (Tabla VIII) (Figura 37).

Los valores de la glucosa (G) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con ligadura-este-

nosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Series II₂ y III₂) fueron (208,4 ± 35,11 y 169,2 ± 28,46) mayores a los encontrados en las ratas control (Serie I₂) y con significación estadística. Dicha significación fue mayor (p < 0,01) al comparar la Serie II₂ con la Serie I₂, siendo menor (p < 0,05) al comparar la Serie III₂ con la Serie I₂ (Tabla IX) (Figura 38).

5.G. COLESTEROL.

La concentración plasmática de colesterol (COL) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Serie II₁) fue (33,2 ± 12,07) menor a la encontrada en las ratas control (Serie I₁) y con significación estadística (p < 0,01).

La concentración plasmática de colesterol (COL) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Serie III₁) fue (81 ± 12,33) mayor a la encontrada en las ratas control (Serie I₁), aunque sin significación estadística (Tabla VIII) (Figura 39).

La concentración plasmática de colesterol (COL) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Serie II₂) fue (61,8 ± 11,88) menor a la encontrada en las ratas control (Serie I₂), aunque sin significación estadística.

La concentración plasmática de colesterol (COL) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Serie III₂) fue (70,35 ± 26,02) mayor a la encontrada en las ratas control (Serie I₂), aunque sin significación estadística (Tabla IX) (Figura 40).

5.H. CREATININA.

Los valores de la creatinina (CR) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G y en ratas con

ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 15 días de p.o. (Series II₁ y III₁) fueron ($0,74 \pm 0,1$ y $0,72 \pm 0,12$) mayores a los encontrados en las ratas control (Serie I₁) aunque sin significación estadística (Tabla VIII) (Figura 41).

La concentración plasmática de creatinina (CR) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-14G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Serie II₂) fue ($0,66 \pm 0,05$) menor a la encontrada en las ratas control (Serie I₂), aunque sin significación estadística.

La concentración plasmática de creatinina (CR) en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G, sacrificadas a los 30 días de p.o. (Serie III₂) fue ($0,74 \pm 0,21$) mayor a la encontrada en las ratas control (Serie I₂), aunque sin significación estadística (Tabla IX) (Figura 42).

TABLA VIII

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (GOT; U/L), TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (GPT; U/L), LACTATODEHIDROGENASA (LDH; U/L), FOSFATASA ALCALINA (FA; mg/dl), BILIRRUBINA TOTAL (BT; mg/dl), GLUCOSA (G; mg/dl), COLESTEROL (COL; mg/dl) Y CREATININA (CR; mg/dl) EN LAS SERIES I₁, II₁, III₁, SACRIFICADAS A LOS 15 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.)

	GOT(U/L)	GPT(U/L)	LDH(U/L)	FA(mg/dl)	BT(mg/dl)	G(mg/dl)	COL(mg/dl)	CR(mg/dl)
SERIE I ₁	167,5 ± 55,92 (n=6)	50,83 ± 15,77 (n=6)	513,75 ± 137,8 (n=10)	75,5 ± 13,29 (n=6)	0,38 ± 0,2 (n=6)	138,17 ± 19,2 (n=6)	68,17 ± 12,29 (n=6)	0,7 ± 0,13 (n=6)
SERIE II ₁	* 112,6 ± 29,09 (n=5)	34,6 ± 8,98 (n=5)	891 ± 219,3 (n=5)	72,6 ± 10 (n=5)	** 0,13 ± 0,02 (n=5)	** .. 216,4 ± 46,97 (n=5)	** .. 33,2 ± 12,07 (n=5)	0,74 ± 0,1 (n=5)
SERIE III ₁	** 95,5 ± 14,12 (n=10)	* 35,7 ± 8,48 (n=10)	776 ± 240,09 (n=10)	73,4 ± 18,92 (n=10)	** 0,11 ± 0,02 (n=10)	166 ± 24,33 (n=10)	81 ± 12,33 (n=10)	0,72 ± 0,12 (n=10)

Serie I₁: ratas control; Serie II₁ y III₁: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando fiadores calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

* p< 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001: valor ES respecto de la Serie I₁.

• p< 0.05; •• p< 0.01; ••• p< 0.001: valor ES respecto de la Serie II₁.

TABLA IX

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (GOT; U/L), TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (GPT; U/L), LACTATODEHIDROGENASA (LDH; U/L), FOSFATASA ALCALINA (FA; mg/dl), BILIRRUBINA TOTAL (BT; mg/dl), GLUCOSA (G; mg/dl), COLESTEROL (COL; mg/dl) Y CREATININA (CR; mg/dl) EN LAS SERIES I₂, II₂ Y III₂, SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	GOT(U/L)	GPT(U/L)	LDH(U/L)	FA(mg/dl)	BT(mg/dl)	G(mg/dl)	COL(mg/dl)	CR(mg/dl)
SERIE I₂	167,5 ± 55,92 (n=6)	50,83 ± 15,77 (n=6)	513,75 ± 137,8 (n=10)	75,5 ± 13,29 (n=6)	0,38 ± 0,2 (n=6)	138,17 ± 19,2 (n=6)	68,17 ± 12,29 (n=6)	0,7 ± 0,13 (n=6)
SERIE II₂	101 ± 36,81 (n=5)	42,2 ± 12,11 (n=5)	753,8 ± 265,29 (n=5)	* 47,2 ± 12,11 (n=5)	** 0,09 ± 0,02 (n=5)	** .. 208,4 ± 35,11 (n=5)	61,8 ± 11,88 (n=5)	0,66 ± 0,05 (n=5)
SERIE III₂	114,95 ± 48,73 (n=20)	43,6 ± 14 (n=20)	771,5 ± 290,30 (n=16)	* 54,9 ± 18,8 (n=20)	** 0,18 ± 0,06 (n=20)	* 169,2 ± 28,46 (n=20)	70,35 ± 26,02 (n=20)	0,74 ± 0,21 (n=20)

Serie I₂: ratas control; Series II₂ y III₂: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando fiadores calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001: valor ES respecto de la Serie I₂.
 • p < 0,05; .. p < 0,01; ... p < 0,001: valor ES respecto de la Serie III₂.

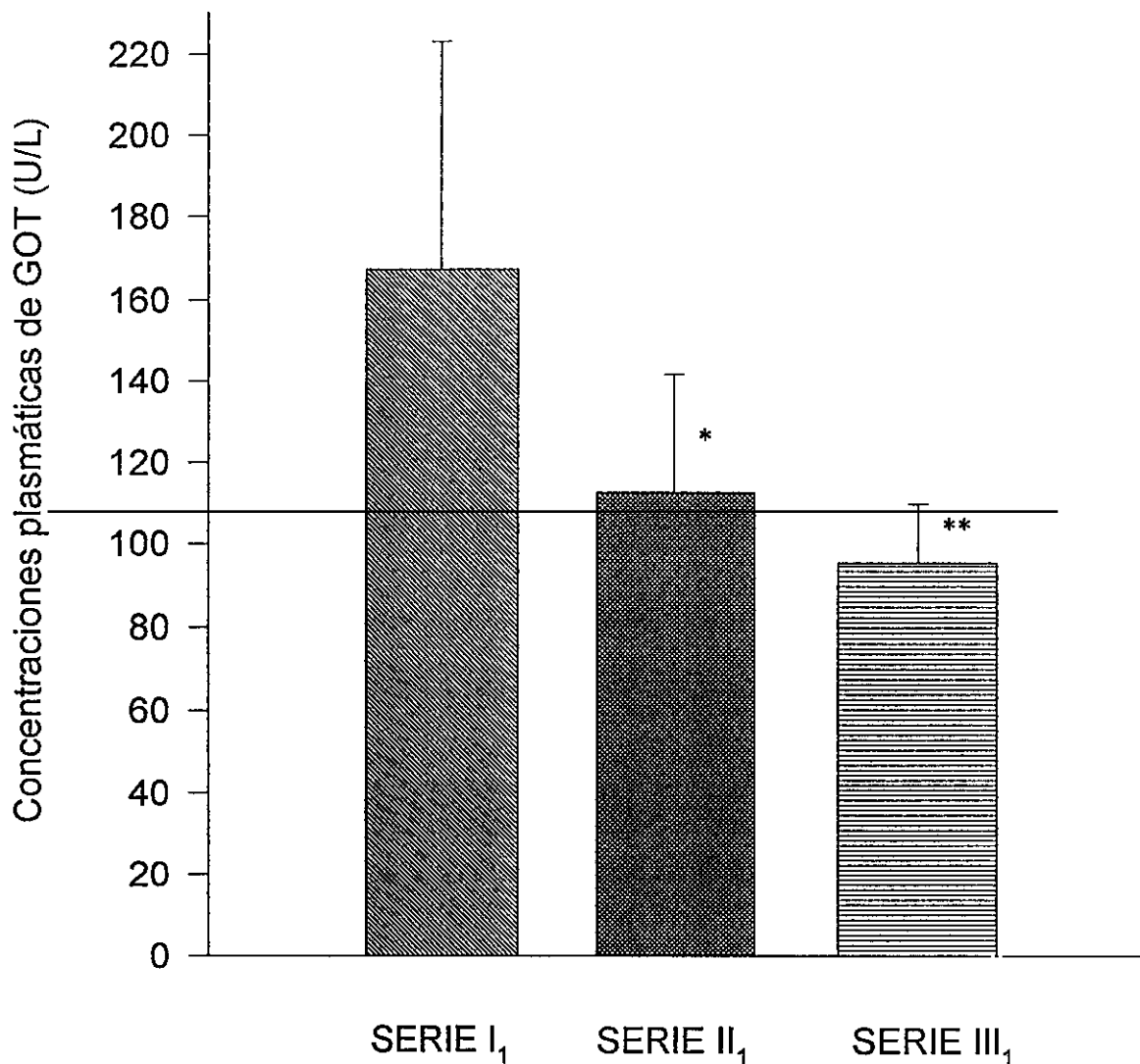


FIGURA 27

Concentraciones plasmáticas de Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT) en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₁ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

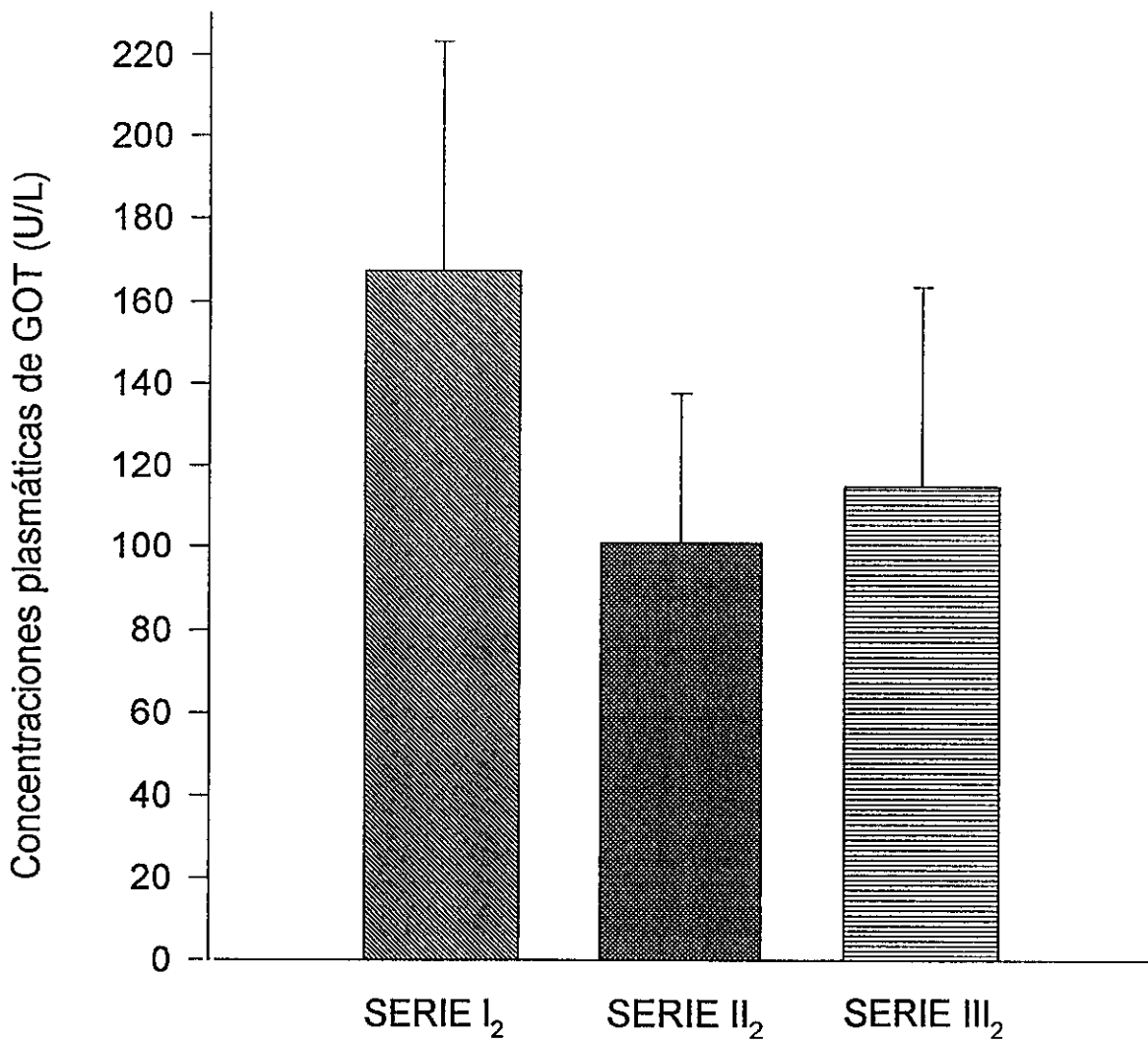


FIGURA 28

Concentraciones plasmáticas de Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT) en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

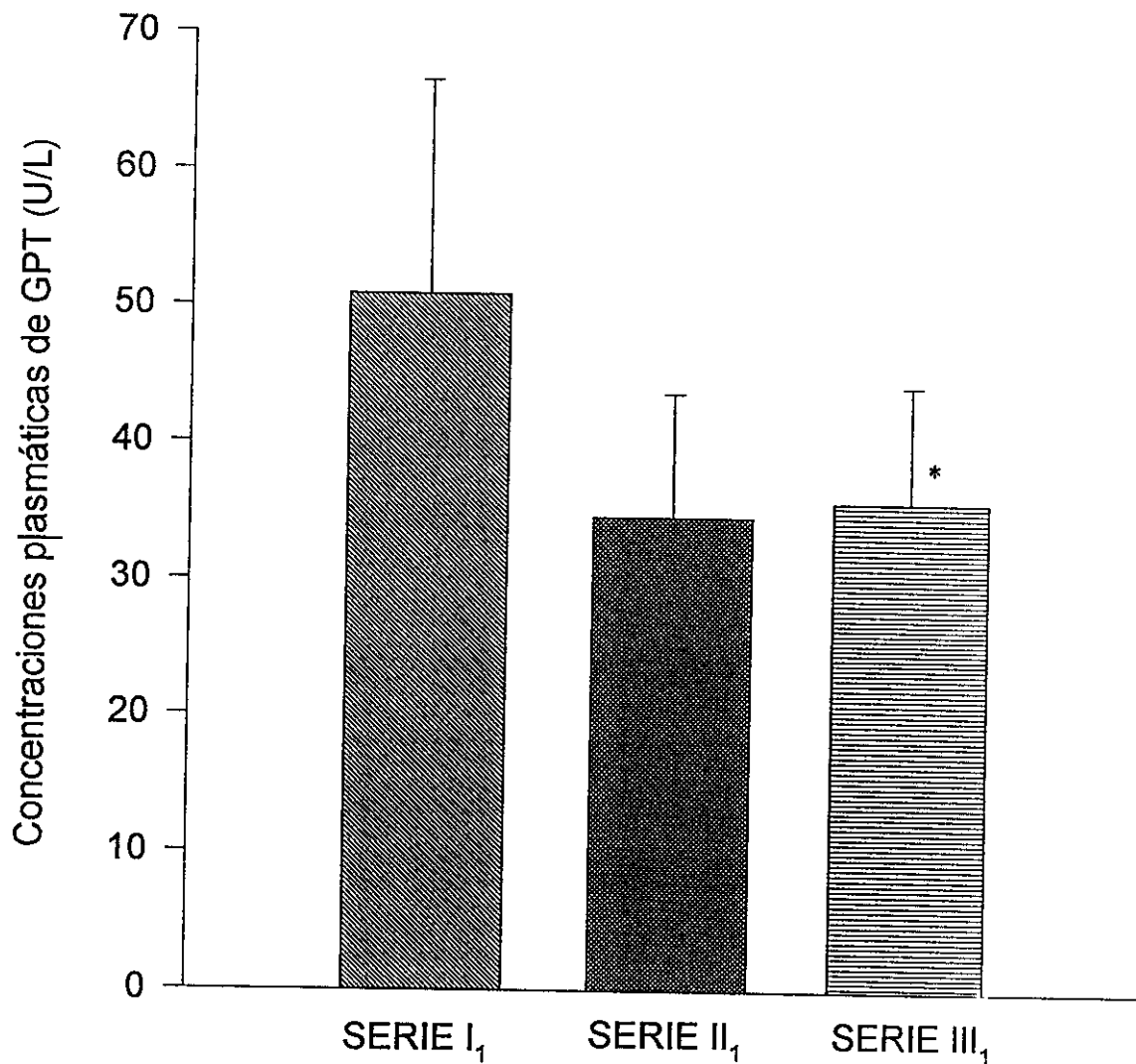


FIGURA 29

Concentraciones plasmáticas de Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT) en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₁ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

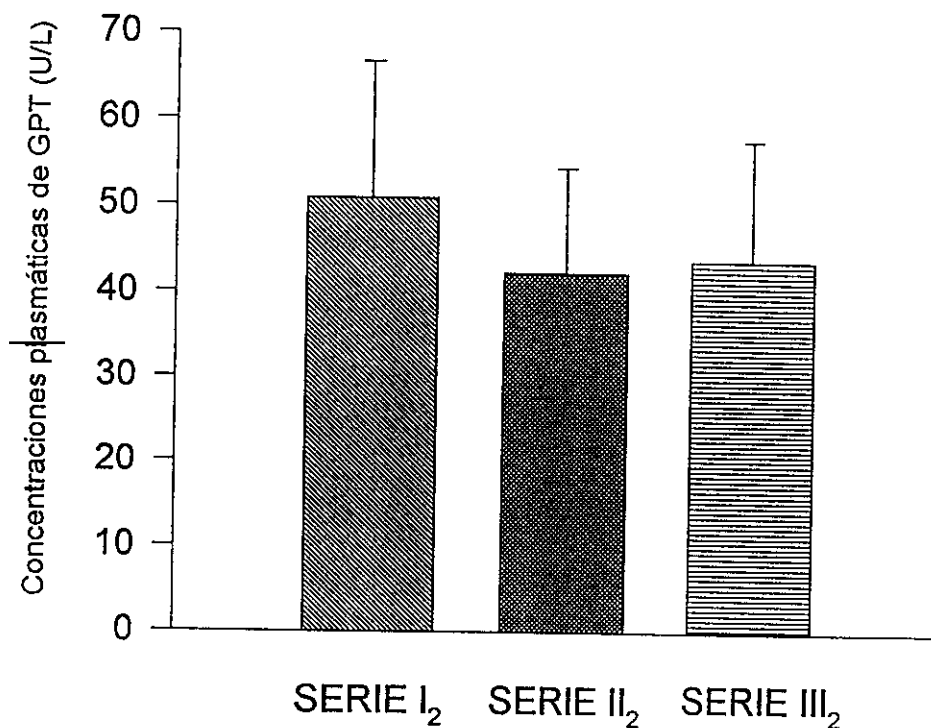


FIGURA 30

Concentraciones plasmáticas de Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT) en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

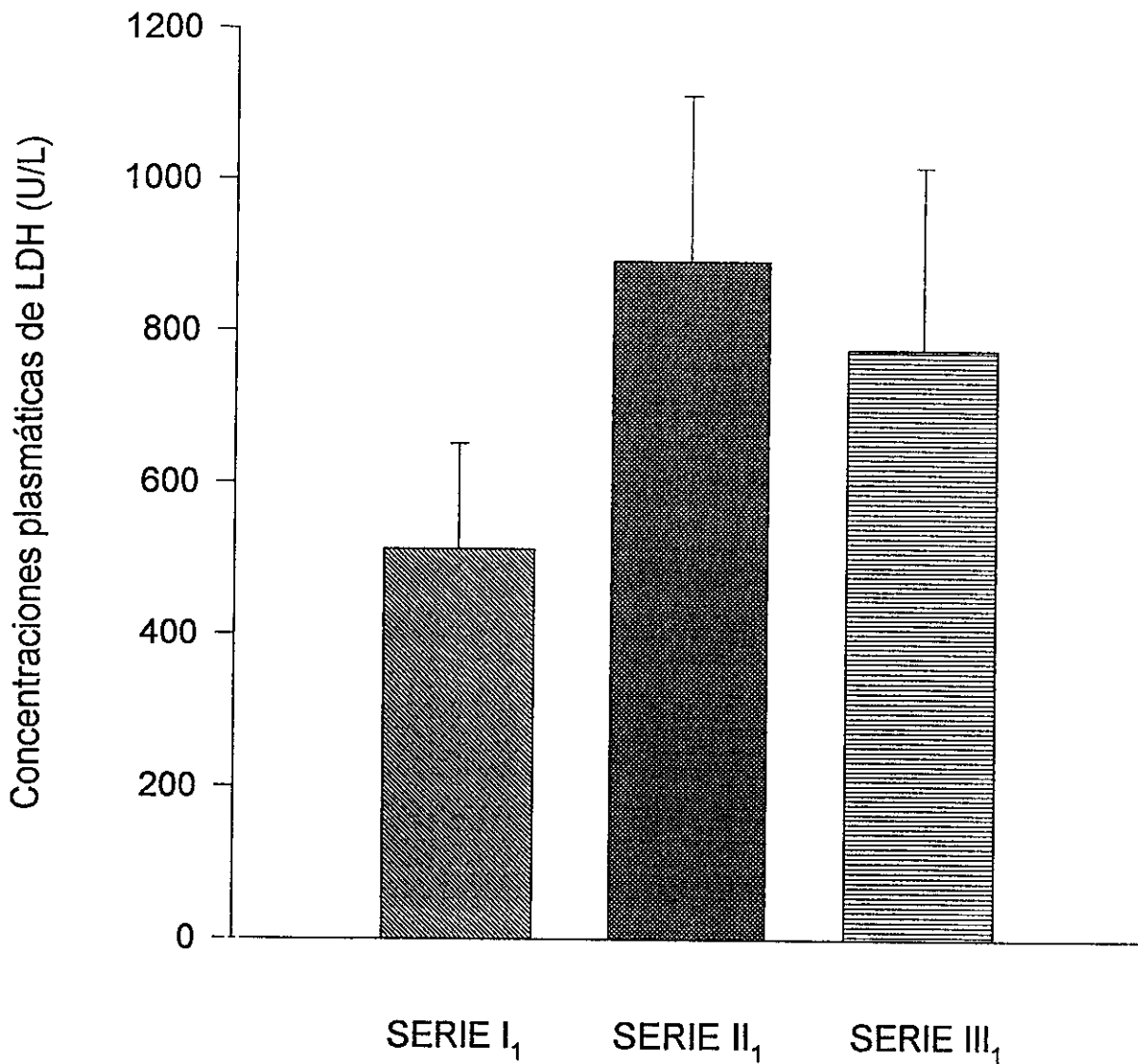


FIGURA 31

Concentraciones plasmáticas de Lactato Dehidrogenasa (LDH) en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

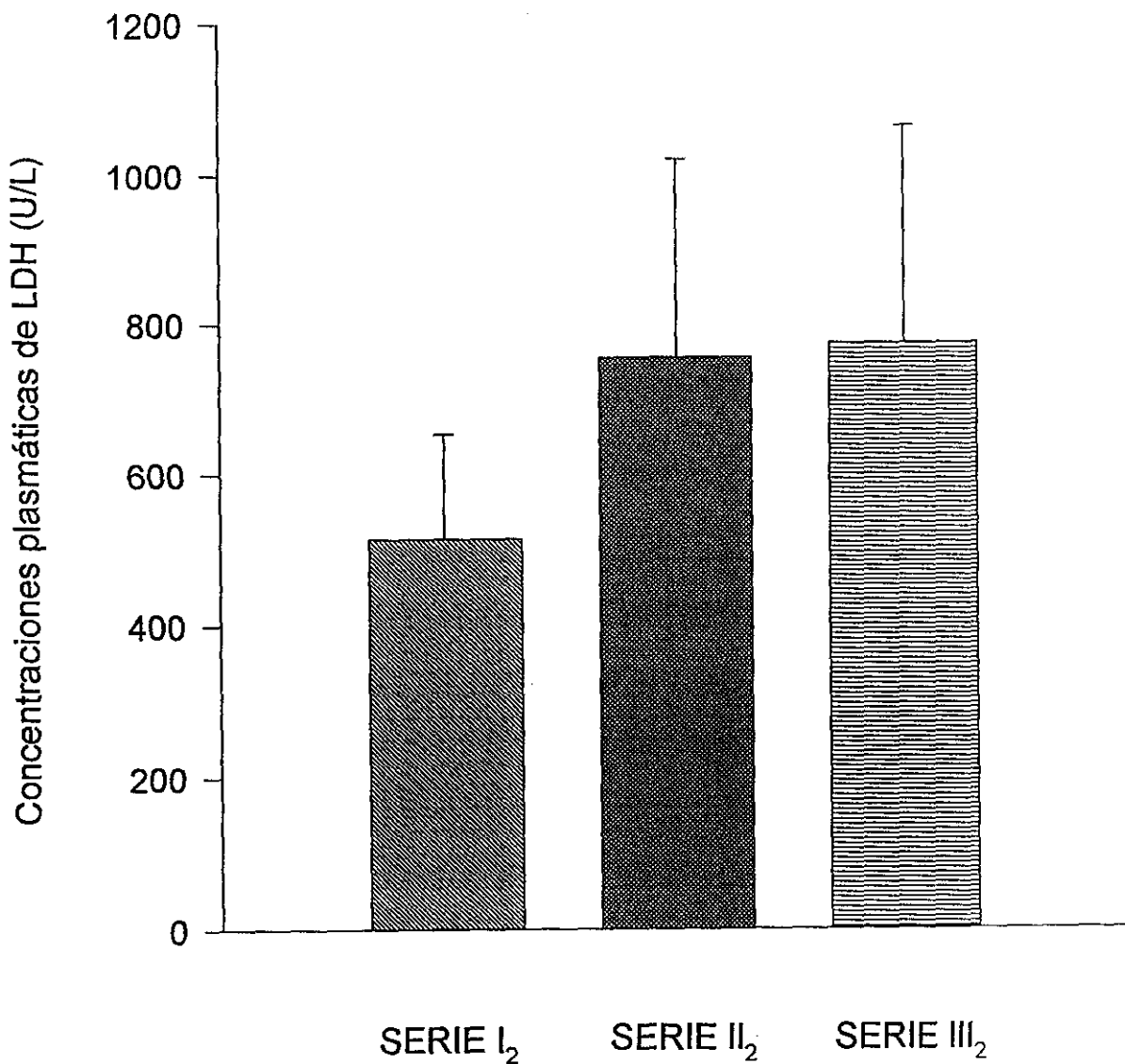


FIGURA 32

Concentraciones plasmáticas de Lactato Dehidrogenasa (LDH) en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

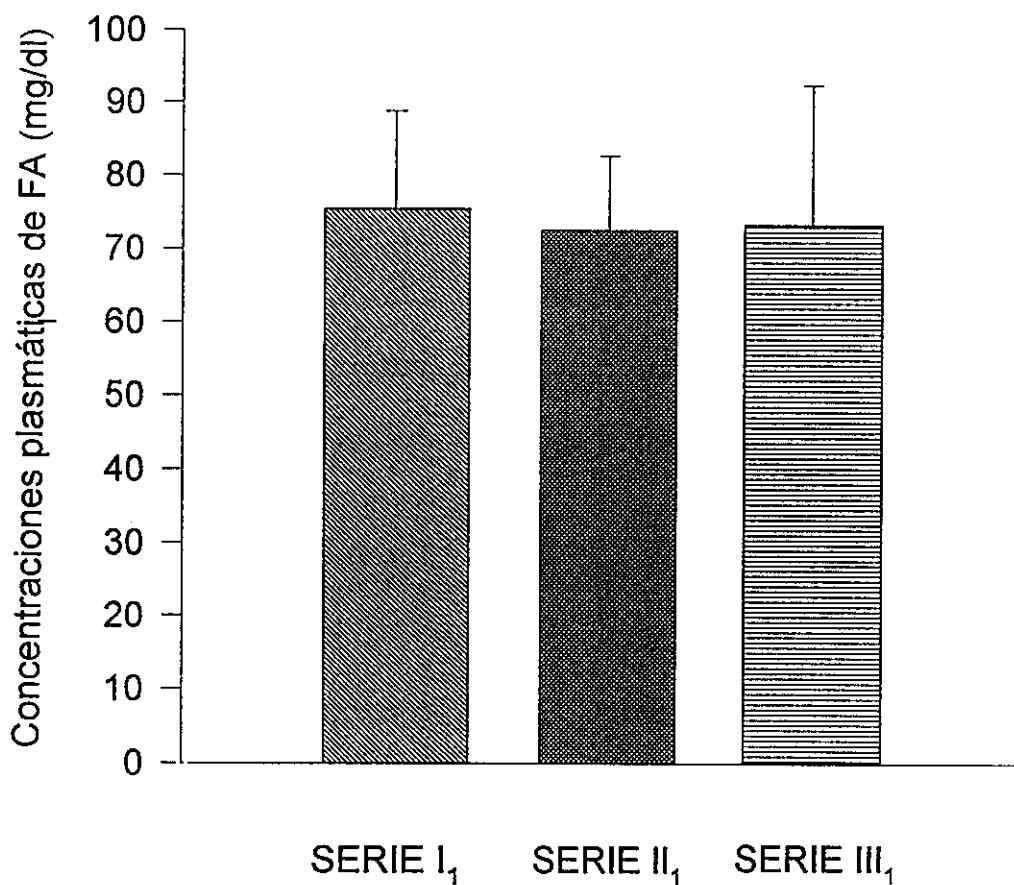


FIGURA 33

Concentraciones plasmáticas de Fosfatasa Alcalina (FA) en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

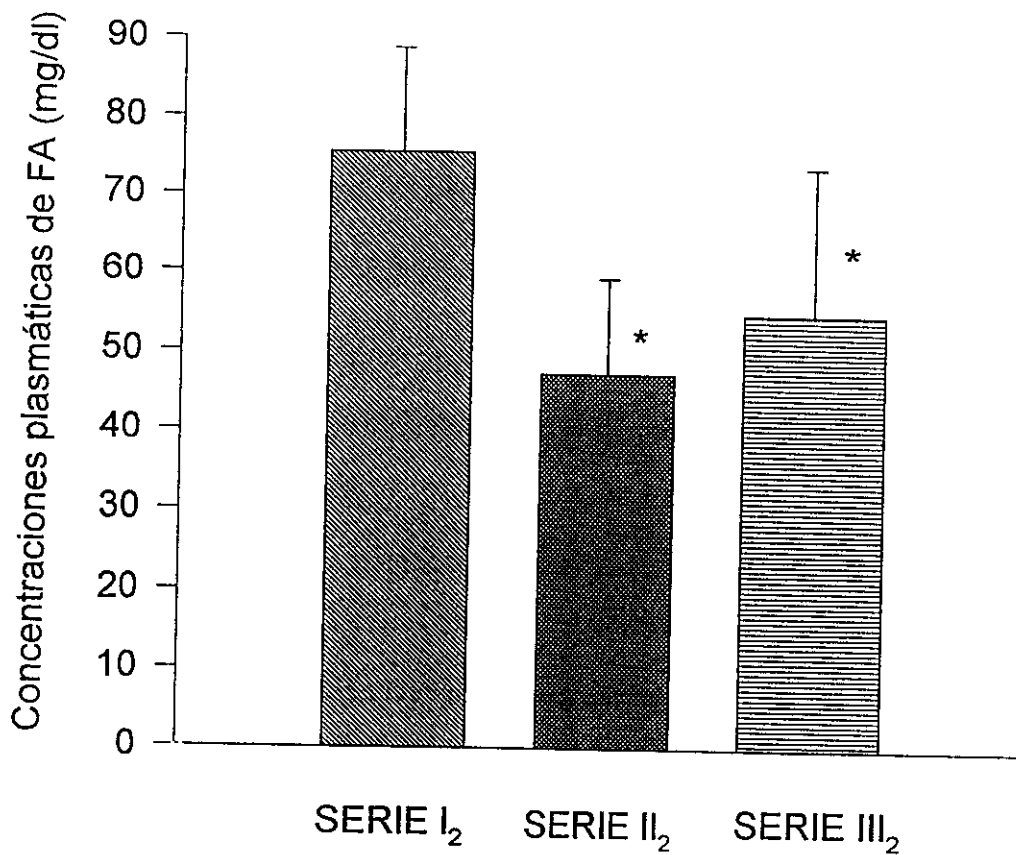


FIGURA 34

Concentraciones plasmáticas de Fosfatasa Alcalina (FA) en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₂ (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

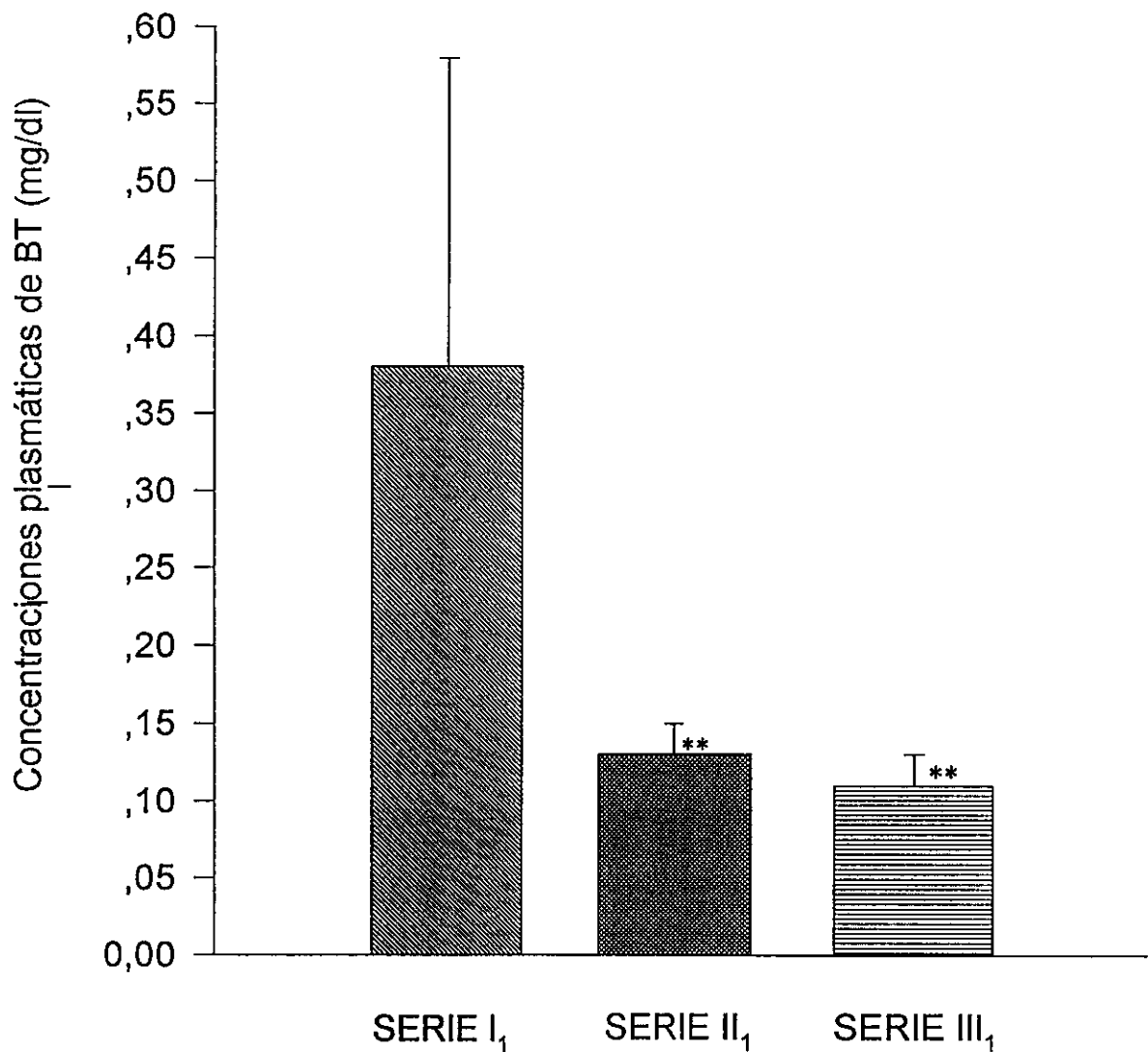


FIGURA 35

Concentraciones plasmáticas de Bilirrubina Total (BT) en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₁ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

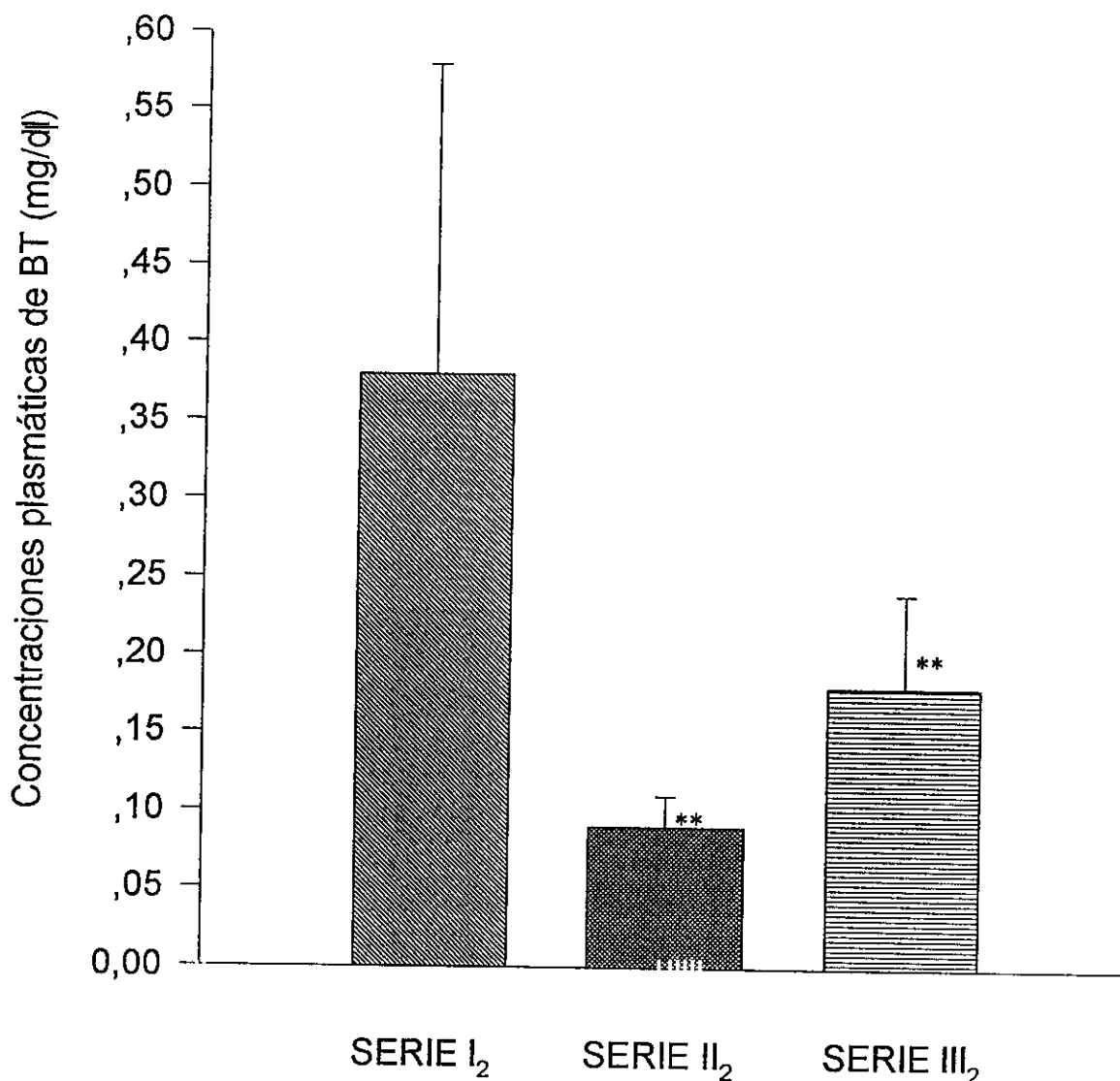


FIGURA 36

Concentraciones plasmáticas de Bilirrubina Total (BT) en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₂ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

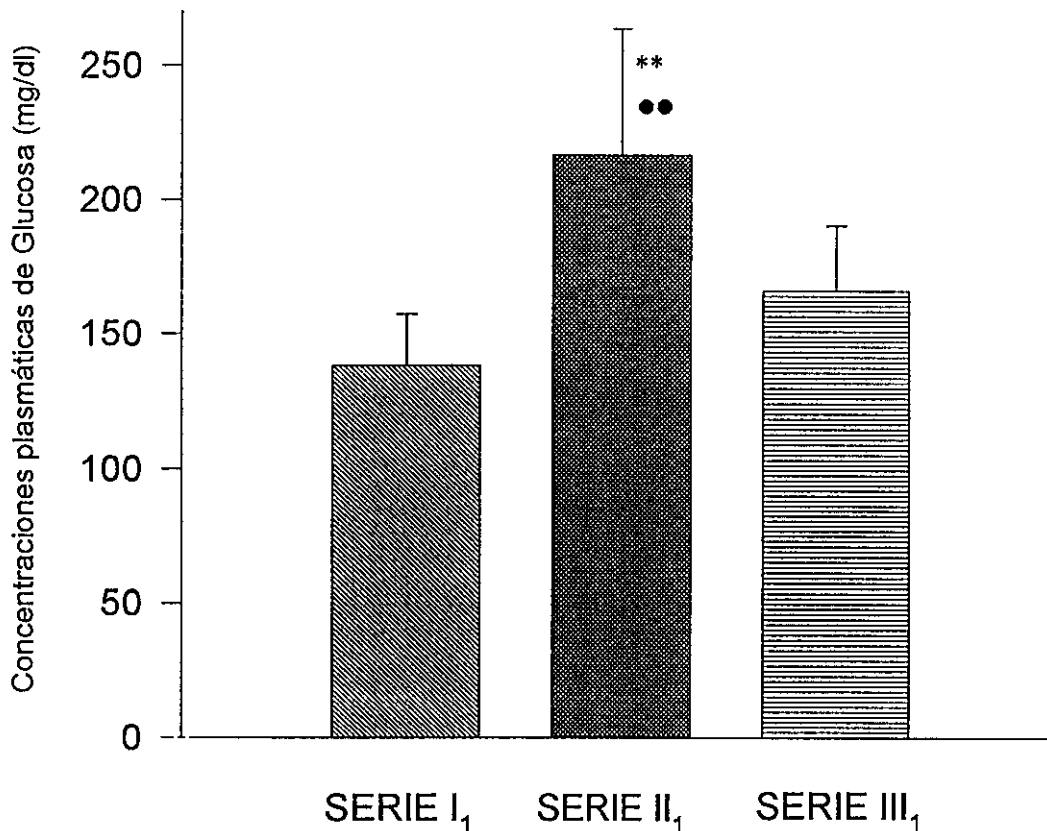


FIGURA 37

Concentraciones plasmáticas de Glucosa en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₁ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

Valor ES respecto a la Serie III₁ (●p<0.05;●●p<0.01;●●●p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

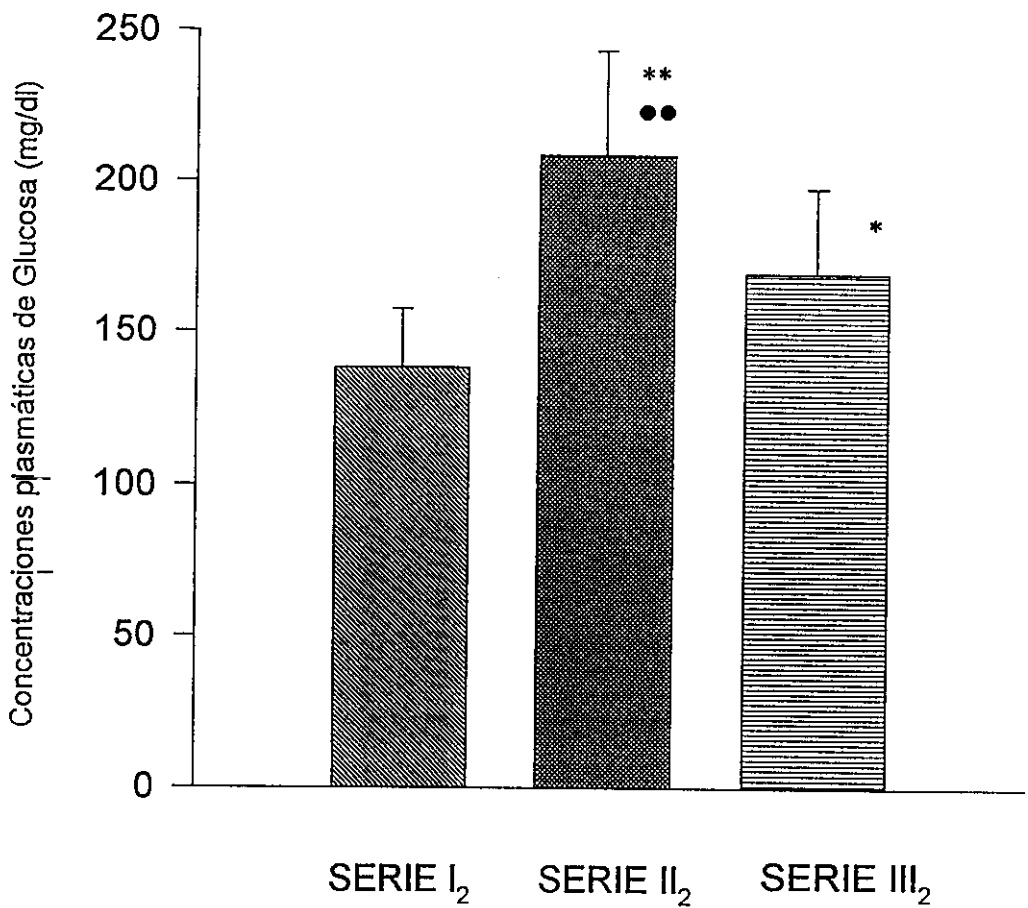


FIGURA 38

Concentraciones plasmáticas de Glucosa en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₂ (*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)

Valor ES respecto a la Serie III₂ (●p<0.05;●●p<0.01;●●●p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

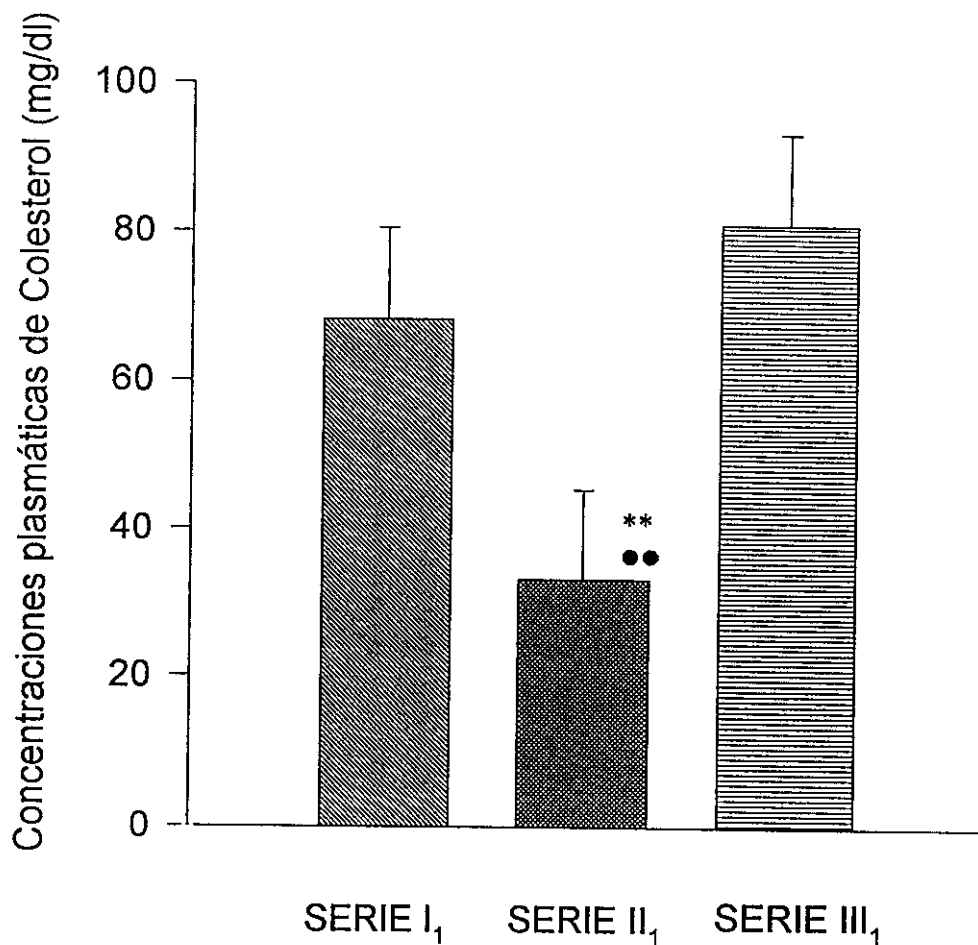


FIGURA 39

Concentraciones plasmáticas de Colesterol en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie I₁ (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001)

Valor ES respecto a la Serie III₁ (●p<0.05; ●●p<0.01; ●●●p<0.001)

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

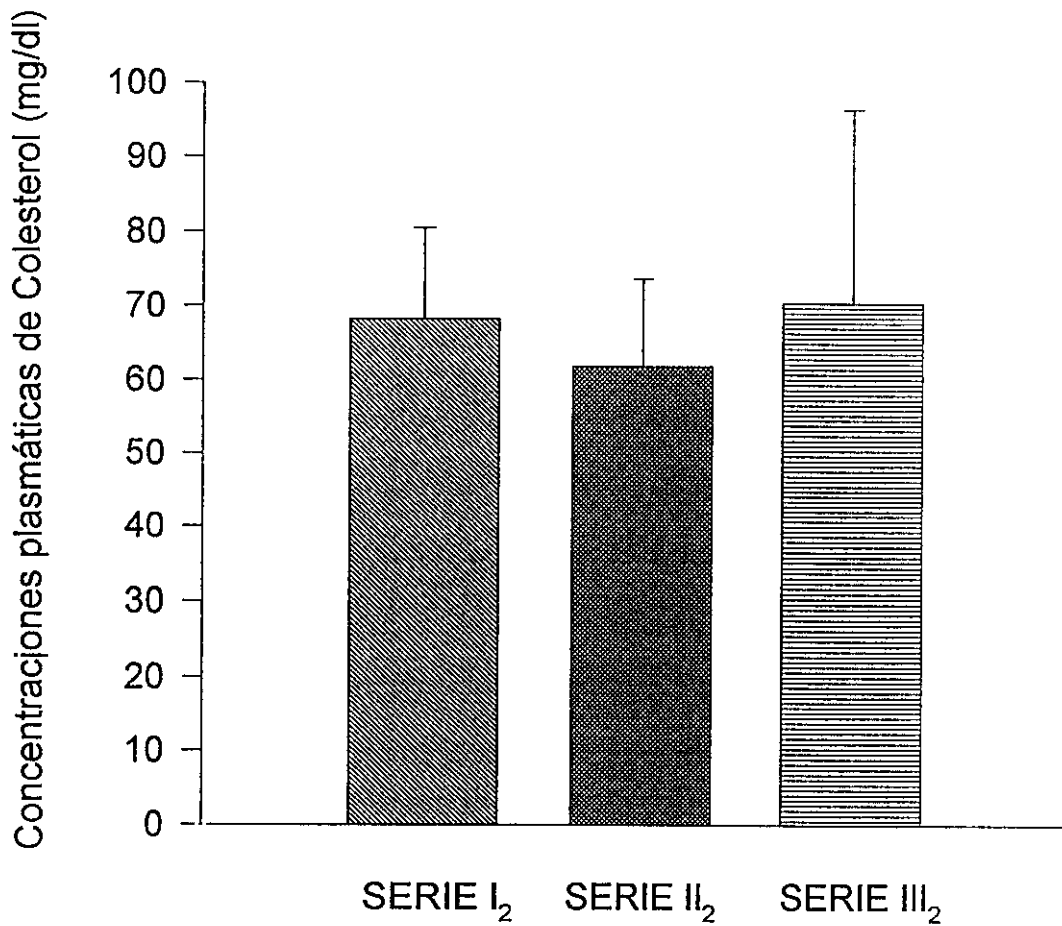


FIGURA 40

Concentraciones plasmáticas de Colesterol en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

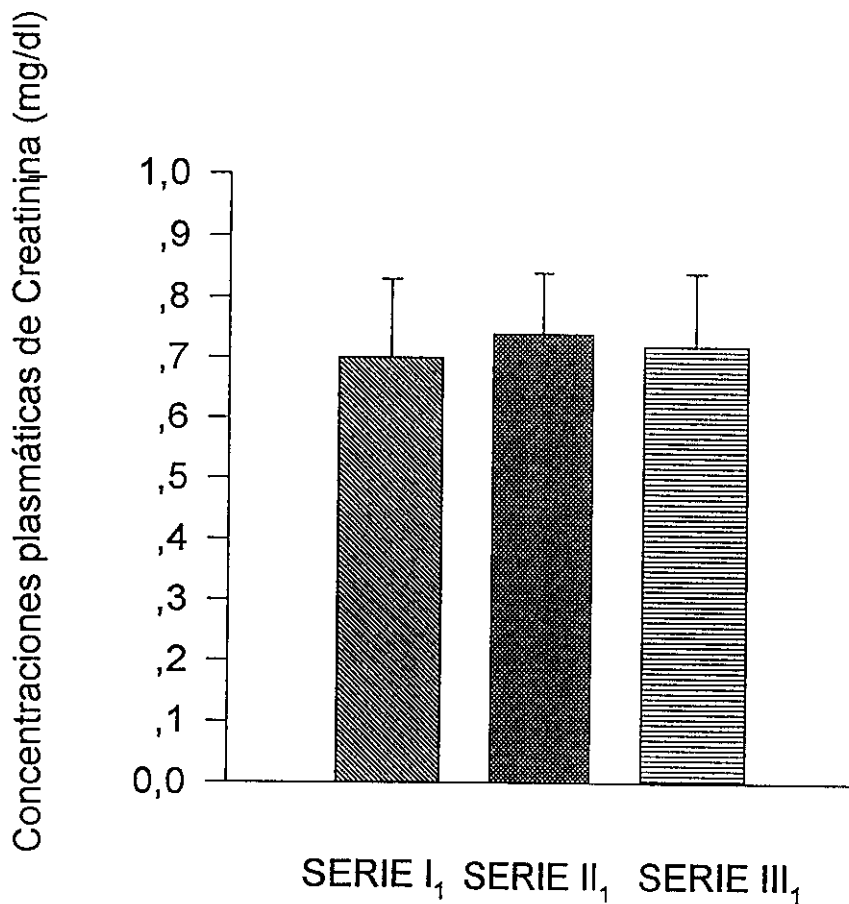


FIGURA 41

Concentraciones plasmáticas de Creatinina en Ratas Control (SERIE I₁), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₁) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₁), sacrificadas a los 15 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

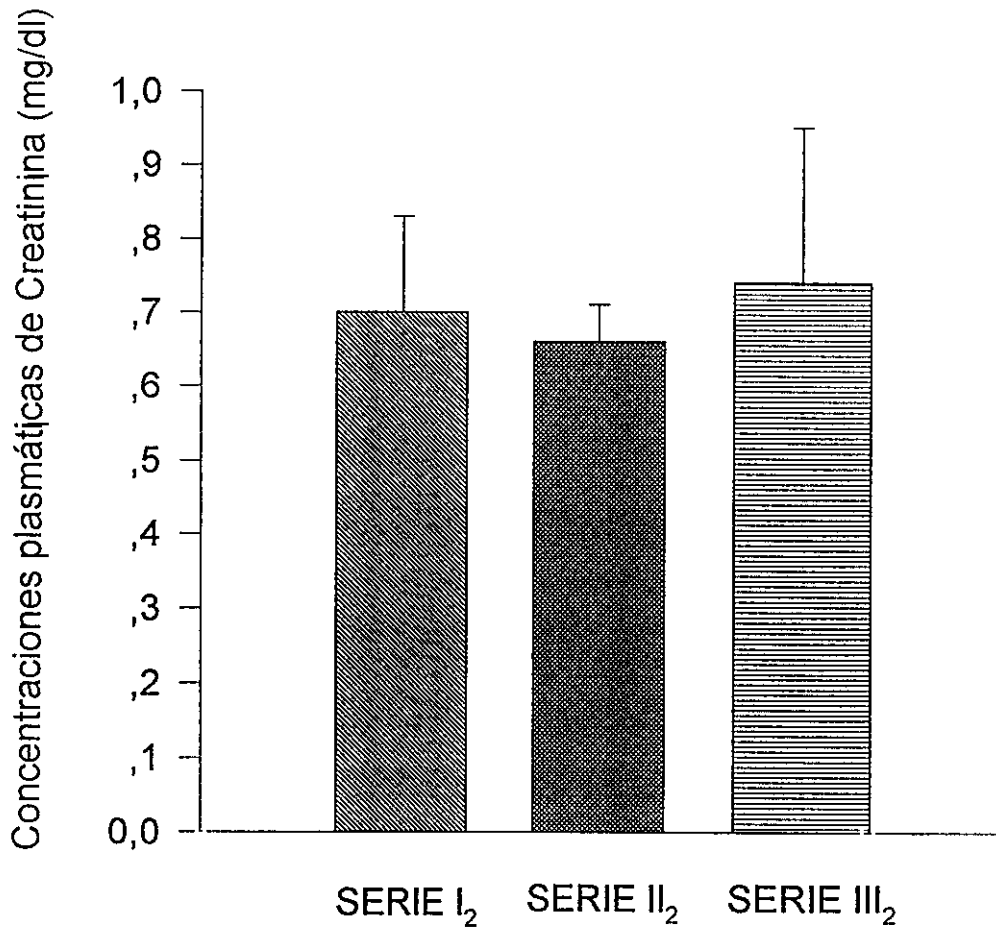


FIGURA 42

Concentraciones plasmáticas de Creatinina en Ratas Control (SERIE I₂), en Ratas con EVCI-SH 14G (SERIE II₂) y en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE III₂), sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 14G y 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 14G y 16G (2,0 y 1,7 mm de diámetro externo).

6. VALORES DE CATECOLAMINAS.

6.A. PLASMATICOS.

Con objeto de estudiar las modificaciones en los valores plasmáticos de las catecolaminas inducidas por una ligadura estenosis de la VCI-SH con un fiador calibre 16G en un grupo de 38 ratas , de peso corporal similar, se hicieron seis Series:

1. Ratas Control (Serie V).
2. Ratas Control tratadas con Pargilina de manera aguda (100 mg/kg los dos últimos días antes del sacrificio) (Serie VII).
3. Ratas Control tratadas con Pargilina de manera crónica (10 mg/kg los 15 últimos días antes del sacrificio) (Serie IX).
4. Ratas operadas (estenosis de la VCI-SH con fiador calibre 16G) (Serie VI).
5. Ratas operadas tratadas con Pargilina de manera aguda (Serie VIII).
6. Ratas operadas tratadas con Pargilina de manera crónica (Serie X).

Se determinó la Noradrenalina (NA), la Dopamina (DA), y la Adrenalina (AD). Sus valores quedan reflejados en la tabla X.

6.A.1. NORADRENALINA.

En todas las Series estudiadas, salvo en la de las ratas operadas y a su vez tratadas de manera aguda con Pargilina (Serie VIII), cuyo valor fue $(45,44 \pm 16,44)$ se aprecia un incremento en los valores plasmáticos de noradrenalina (NA) respecto de los valores control (Serie V). El valor máximo $(86,60 \pm 42,34)$ corresponde a la Serie de las ratas operadas (Serie VI). En ningún

caso se apreció significación estadística. Los resultados de la NA sérica quedan reflejados en la Figura 43.

6.A.2. ADRENALINA.

Respecto de las ratas control (Serie V) se aprecia un incremento de su valor en todos las Series, salvo en la del grupo de las ratas operadas que a su vez fueron tratadas de manera aguda con pargilina (Serie VIII), cuyo valor fue $(70,45 \pm 34,89)$. Los máximos valores pertenecen a las ratas control que a su vez han sido tratadas de manera aguda con pargilina (Serie VII), cuyo valor fue $(132,51 \pm 45,5)$ y a las ratas operadas que también fueron tratadas de manera crónica con pargilina (Serie X), cuyo valor fue $(131,46 \pm 92,64)$. En ningún caso se observó significación estadística.

Los resultados de la adrenalina sérica se objetivan en la Figura 44.

6.A.3. DOPAMINA.

En todas las Series estudiadas se aprecia un incremento en los valores plasmáticos de dopamina (DA) respecto de los valores control (Serie V). Los valores máximos corresponden a las ratas control que fueron tratadas de manera aguda con pargilina (Serie VII), cuyo valor fue $(4,04 \pm 1,39)$ y a las ratas operadas que fueron tratadas de manera aguda con pargilina (Serie VIII), cuyo valor fue $(4,43 \pm 1,85)$. Dichos valores máximos tuvieron una significación estadística ($p < 0.01$) al compararlos con los valores de las cuatro Series restantes.

Los resultados quedan evidenciados en la Figura 45.

TABLA X

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE NORADRENALINA (NA; pg/microL), ADRENALINA (AD; pg/microL) Y DOPAMINA (DA; pg/microL) EN RATAS CONTROL (SERIE V), EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE VI), EN RATAS CONTROL TRATADAS CON PARGILINA (100 mg/kg/día/2/días)(SERIE VII), EN RATAS CON EVCI-SH 16G TRATADAS CON PARGILINA (100 mg/kg/día/2 días)(SERIE VIII), EN RATAS CONTROL TRATADAS CON PARGILINA (10 mg/kg/día/15 días)(SERIE IX) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G TRATADAS CON PARGILINA (10mg/kg/día/15 días)(SERIE X) SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	NA (pg/microL)	AD (pg/microL)	DA (pg/micro/L)
SERIE V	53,59 ± 22,60 (n=8)	81,40 ± 28,14 (n=9)	* • 2,08 ± 0,72 (n=8)
SERIE VI	86,60 ± 42,34 (n=7)	99,43 ± 56,84 (n=7)	* • 2,36 ± 0,93 (n=8)
SERIE VII	81,97 ± 44,70 (n=4)	132,51 ± 45,5 (n=4)	4,04 ± 1,39 (n=4)
SERIE VIII	45,44 ± 16,44 (n=5)	70,45 ± 34,89 (n=5)	4,43 ± 1,85 (n=4)
SERIE IX	61,32 ± 18,9 (n=4)	112,49 ± 37,83 (n=5)	* • 2,47 ± 0,79 (n=5)
SERIE X	69,82 ± 25,91 (n=4)	131,46 ± 92,64 (n=5)	* 2,25 ± 0,67 (n=5)

EVCI-SH 16G: ratas con ligadura estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p < 0,05: valor ES respecto de la Serie VIII; • p < 0,05: valor ES respecto de la serie VII.

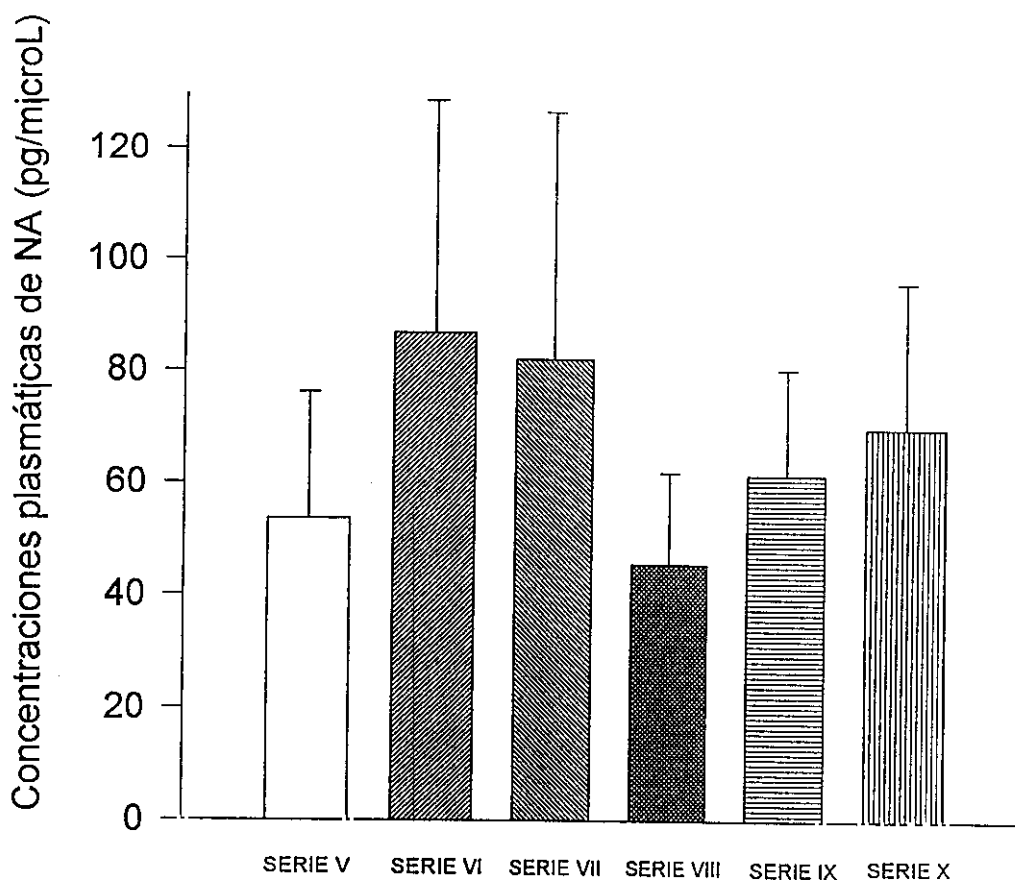


FIGURA 43

Concentraciones plasmáticas de Noradrenalina (NA) en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

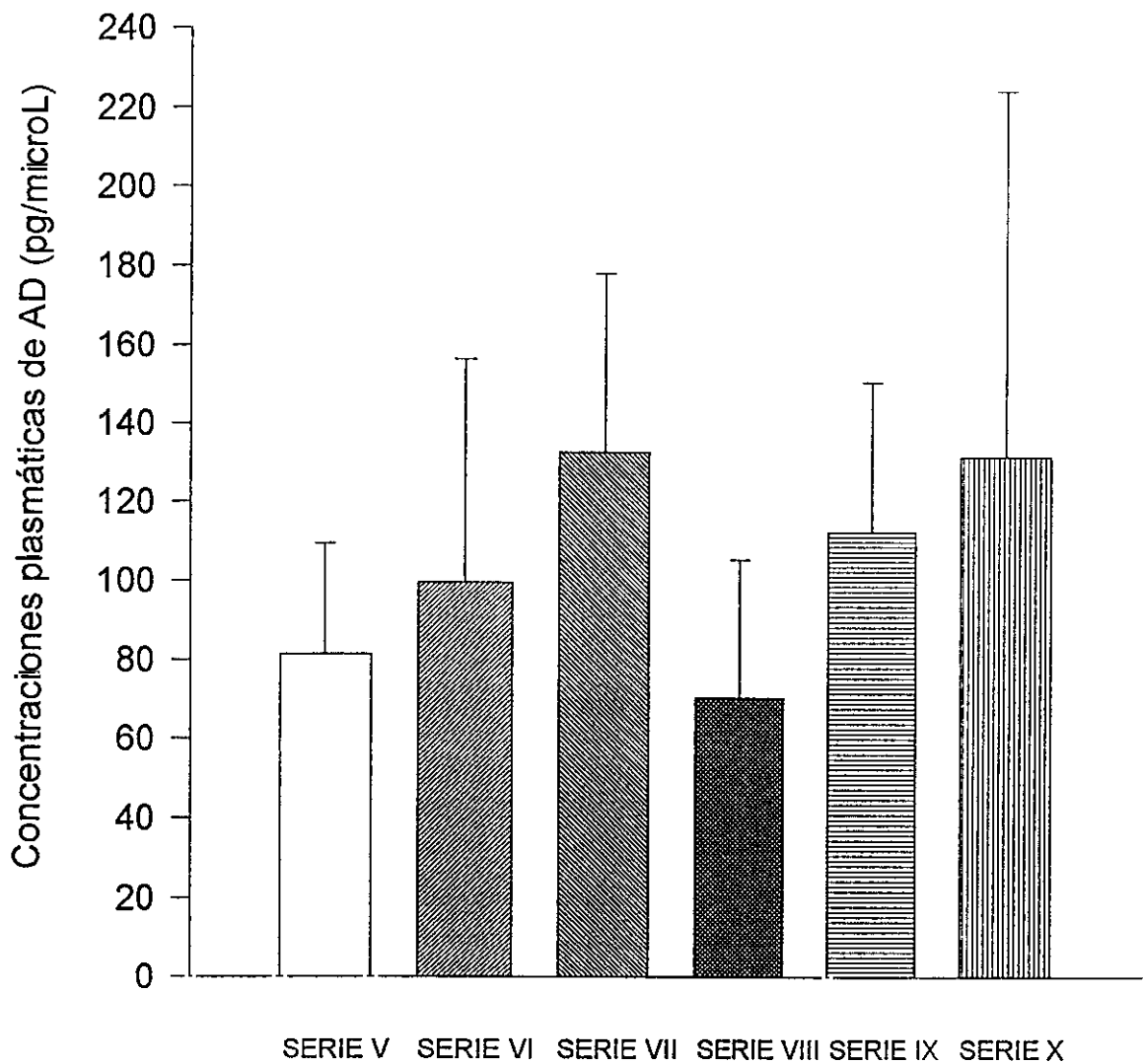


FIGURA 44

Concentraciones plasmáticas de Adrenalina (AD) en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

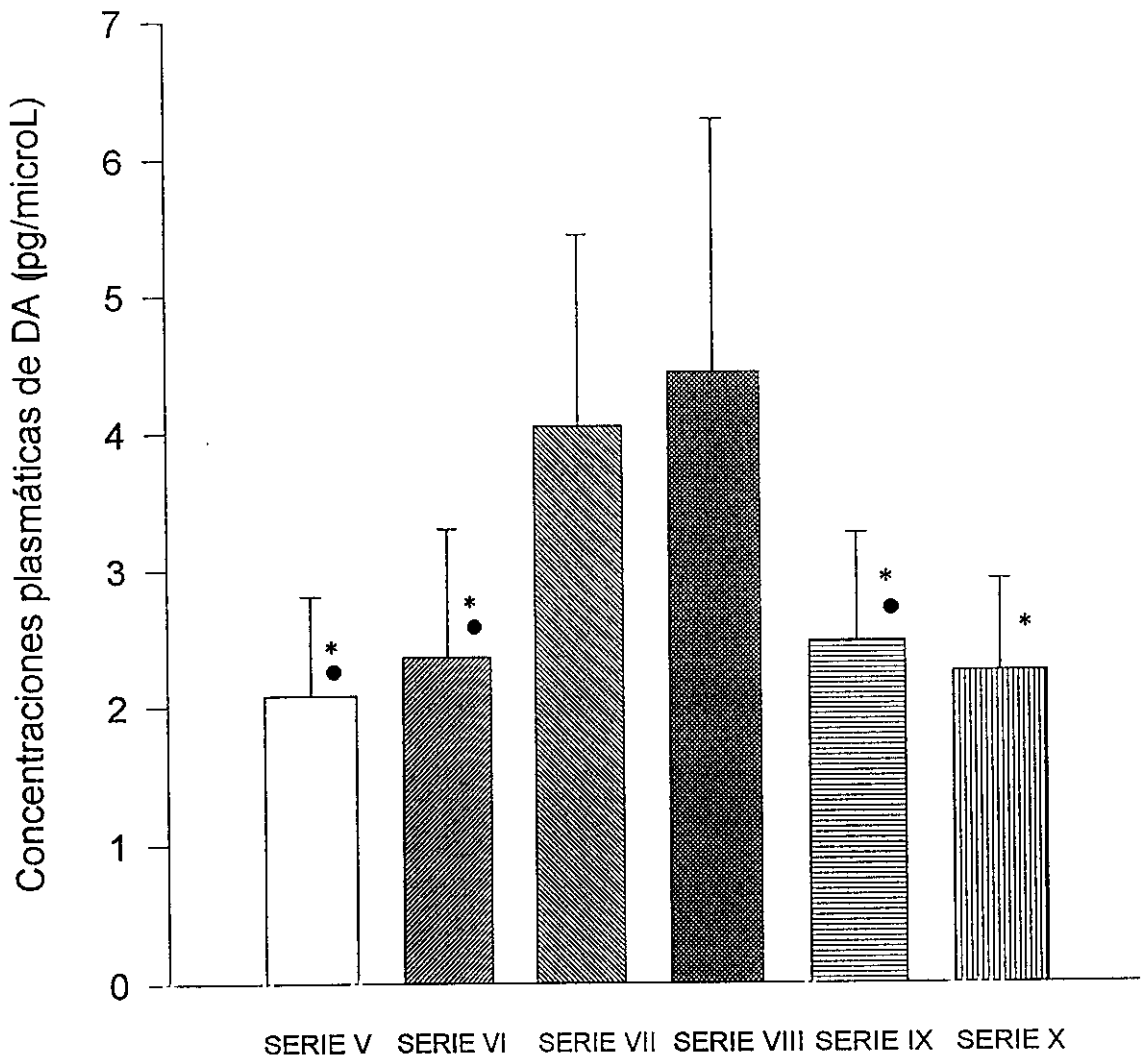


FIGURA 45

Concentraciones plasmáticas de Dopamina (DA) en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

6.B. CEREBRALES.

Con objeto de estudiar las modificaciones en los valores cerebrales de las monoaminas inducidas por una estenosis de la VCI-SH con un fiador calibre 16G en un grupo de 38 ratas, todas ellas de peso corporal similar, se hicieron las seis mismas Series que en el caso de las catecolaminas plasmáticas.

Se determinan valores de NA, AD, DA y serotonina (5-Ht) en dos regiones cerebrales: núcleo caudado (Tabla XI) e hipotálamo (tabla XII).

6.B.1. NORADRENALINA EN NUCLEO CAUDADO.

En todas las Series estudiadas se apreció un incremento de NA en el núcleo caudado respecto de los valores control (Serie V). En el grupo de ratas operadas (Serie VI) el aumento fue mínimo ($0,26 \pm 0,07$). El aumento en los otros cuatro grupos respecto de las ratas control, cuyo valor fue ($0,23 \pm 0,04$), sí presentó significación estadística ($p < 0.05$).

Sus valores quedan reflejados en la Figura 46.

6.B.2. NORADRENALINA EN HIPOTALAMO.

En todas las Series estudiadas se apreció un incremento de NA en el hipotálamo con respecto de los valores control (Serie V). El aumento menor fue en la Serie de las ratas operadas (Serie VI), cuyo valor fue ($1,79 \pm 0,37$) y en la Serie de ratas operadas tratadas a su vez con pargilina de manera crónica (Serie X), cuyo valor fue ($2,17 \pm 0,7$). El aumento respecto de las ratas control en las otras tres Series sí presentó significación estadística ($p < 0.05$).

Sus valores quedan representados en la Figura 47.

6.B.3. ADRENALINA EN NUCLEO CAUDADO.

Solamente se apreció un incremento de la AD en el núcleo caudado respecto de las ratas control (Serie V) en la Serie de las ratas operadas (Serie VI), cuyo valor fue $(1,56 \pm 1,36)$, aunque sin significación estadística. El descenso en los valores de las otras cuatro Series, tuvo una significación estadística respecto del incremento del valor en la Serie de las ratas operadas ($p < 0.05$).

Sus valores se expresan en la Figura 48.

6.B.4. ADRENALINA EN HIPOTALAMO.

Sus valores apenas sí sufrieron variaciones respecto de las ratas control (Serie V), excepto en la Serie de las ratas control tratadas de manera crónica con pargilina (Serie IX), cuyo valor fue $(0,05 \pm 0,02)$ y en la Serie de las ratas operadas tratadas de manera crónica con pargilina (Serie X), cuyo valor fue $(0,01 \pm 0,006)$, donde sí hubo una franca disminución con significación estadística ($p < 0.05$).

Los valores se aprecian en la Figura 49.

6.B.5. DOPAMINA EN NUCLEO CAUDADO.

Con respecto a las ratas control (Serie V), todas las Series presentaron un incremento en sus cifras de DA en el núcleo caudado, aunque en las dos Series (control y operadas) tratadas con pargilina de manera aguda (Series VII y VIII), cuyos valores fueron $(12,13 \pm 2,44$ y $26,71 \pm 5,73)$, dicho aumento sí presentó una importante significación estadística.

Sus valores se observan en la Figura 50.

6.B.6. DOPAMINA EN HIPOTALAMO.

Todas las Series, salvo las ratas pertenecientes a la Serie X (ratas operadas y tratadas con pargilina de manera crónica), cuyo valor fue $(0,67 \pm 0,13)$, presentaron un aumento en los valores con respecto a las ratas control (Serie V). El descenso que se observó en esta Serie es ligero y no presentó significación estadística. Como en el caso anterior, fueron las Series VII y VIII (ratas control y ratas operadas tratadas a su vez con pargilina de manera aguda), cuyos valores fueron $(1,73 \pm 0,44)$ y $(1,32 \pm 0,10)$, donde el incremento del valor fue notable, y donde presentó significación estadística ($p < 0.05$).

Los valores quedan representados en la Figura 51.

6.B.7. SEROTONINA EN NUCLEO CAUDADO.

Todas las Series presentaron un incremento de 5-Ht en el núcleo caudado respecto de las ratas control (Serie V). La única Serie cuyo incremento no presentó significación estadística fue el de las ratas operadas (Serie VI), cuyo valor fue $(0,37 \pm 0,07)$.

Sus valores se muestran en la Figura 52.

6.B.8. SEROTONINA EN HIPOTALAMO.

Todas las Series presentaron de nuevo un incremento de 5-Ht en el hipotálamo respecto de los valores control (Serie V). Las dos únicas Series cuyo incremento no presentó significación estadística fueron la VI y la X (ratas operadas y ratas operadas tratadas con pargilina de manera crónica), cuyos valores fueron $(0,59 \pm 0,20)$ y $(0,79 \pm 0,22)$.

Sus valores se observan en la Figura 53.

TABLA XI

CONCENTRACIONES DE NORADRENALINA (NA; ng/mg), ADRENALINA (AD; ng/mg), DOPAMINA (DA; ng/mg) Y SEROTONINA (5-Ht; ng/mg) EN NUCLEO CAUDADO EN RATAS CONTROL (SERIE V), EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE VI), EN RATAS CONTROL TRATADAS CON PARGILINA (100 mg/kg/día/2 días)(SERIE VII), EN RATAS CON EVCI-SH 16G TRATADAS CON PARGILINA (100 mg/kg/día/2 días) (SERIE VIII), EN RATAS CONTROL TRATADAS CON PARGILINA (10 mg/kg/día/15 días)(SERIE IX) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G TRATADAS CON PARGILINA (10 mg/kg/día/15 días)(SERIE X) SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	NA (ng/mg)	AD (ng/mg)	DA (ng/mg)	5-HTT (ng/mg)
SERIE V	* • ▼ 0,23 ± 0,04 (n=10)	* ▼ 1,31 ± 1,14 (n=6)	* • 2,41 ± 0,88 (n=6)	* • ▼ ○ 0,30 ± 0,05 (n=10)
SERIE VI	* • ▼ 0,26 ± 0,07 (n=8)	* • ▼ ○ 1,56 ± 1,36 (n=6)	* • 2,52 ± 1,09 (n=4)	* • ▼ 0,37 ± 0,07 (n=7)
SERIE VII	0,59 ± 0,23 (n=5)	0,05 ± 0,01 (n=5)	* 12,13 ± 2,44 (n=4)	1,07 ± 0,10 (n=4)
SERIE VIII	0,56 ± 0,23 (n=5)	0,08 ± 0,02 (n=5)	26,71 ± 5,73 (n=4)	1,21 ± 0,30 (n=5)
SERIE IX	0,51 ± 0,19 (n=5)	0,20 ± 0,05 (n=5)	* • 2,9 ± 1,12 (n=5)	* • 0,66 ± 0,11 (n=5)
SERIE X	0,4 ± 0,12 (n=5)	0,05 ± 0,01 (n=4)	* • 3,15 ± 1,19 (n=5)	* • ■ 0,59 ± 0,12 (n=5)

EVCI-SH 16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p< 0,05: valor ES respecto de la Serie VIII; • p< 0,05: valor ES respecto de la Serie VII.

▼ p< 0,05: valor ES respecto de la Serie IX; ■ p< 0,05: valor ES respecto de la Serie VI.

○ p< 0,05: valor ES respecto de la Serie X.

TABLA XII

CONCENTRACIONES DE NORADRENALINA (NA; ng/mg), ADRENALINA (AD; ng/mg), DOPAMINA (DA; ng/mg) Y SEROTONINA (5-Ht; ng/mg) EN HIPOTALAMO EN RATAS CONTROL (SERIE V), EN RATAS CON EVCI-SH 16G (SERIE VI), EN RATAS CONTROL TRATADAS CON PARGILINA (100 mg/kg/día/2 días)(SERIE VII), EN RATAS CON EVCI-SH 16G TRATADAS CON PARGILINA (100 mg/kg/día/2 días)(SERIE VIII), EN RATAS CONTROL TRATADAS CON PARGILINA (10 mg/kg/día/15 días)(SERIE IX) Y EN RATAS CON EVCI-SH 16G TRATADAS CON PARGILINA (10 mg/kg/día/15 días) SACRIFICADAS A LOS 30 DIAS DEL POSTOPERATORIO (P.O.).

	NA (ng/mg)	AD (ng/mg)	DA (ng/mg)	5-HT (ng/mg)
SERIE V	* • ▽ 1,65 ± 0,42 (n=10)	▽ ○ 0,28 ± 0,24 (n=10)	* • 0,79 ± 0,12 (n=10)	* • ▽ 0,55 ± 0,14 (n=10)
SERIE VI	* • ▽ 1,79 ± 0,37 (n=8)	○ 0,20 ± 0-14 (n=8)	* • 0,82 ± 0,24 (n=5)	* • ▽ 0,59 ± 0,20 (n=8)
SERIE VII	3,32 ± 0,31 (n=5)	0,26 ± 0,07 (n=5)	1,73 ± 0,44 (n=5)	* 1,87 ± 0,24 (n=5)
SERIE VIII	3,76 ± 0,43 (n=5)	0,28 ± 0,06 (n=5)	• 1,32 ± 0,10 (n=5)	2,29 ± 0,4 (n=5)
SERIE IX	2,84 ± 1,67 (n=5)	0,05 ± 0,02 (n=5)	* • 0,81 ± 0,18 (n=4)	* • 1,18 ± 0,31 (n=5)
SERIE X	* • 2,17 ± 0,7 (n=5)	0,01 ± 0,006 (n=4)	* • 0,67 ± 0,13 (n=5)	* • ▽ 0,79 ± 0,22 (n=5)

EVCI-SH 16G: ratas con ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador de calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

* p< 0,05: valor ES respecto de la Serie VIII; • p< 0,05: valor ES respecto de la Serie VII.

▽ p< 0,05: valor ES respecto de la Serie IX; ○ p< 0,05: valor ES respecto de la Serie X.

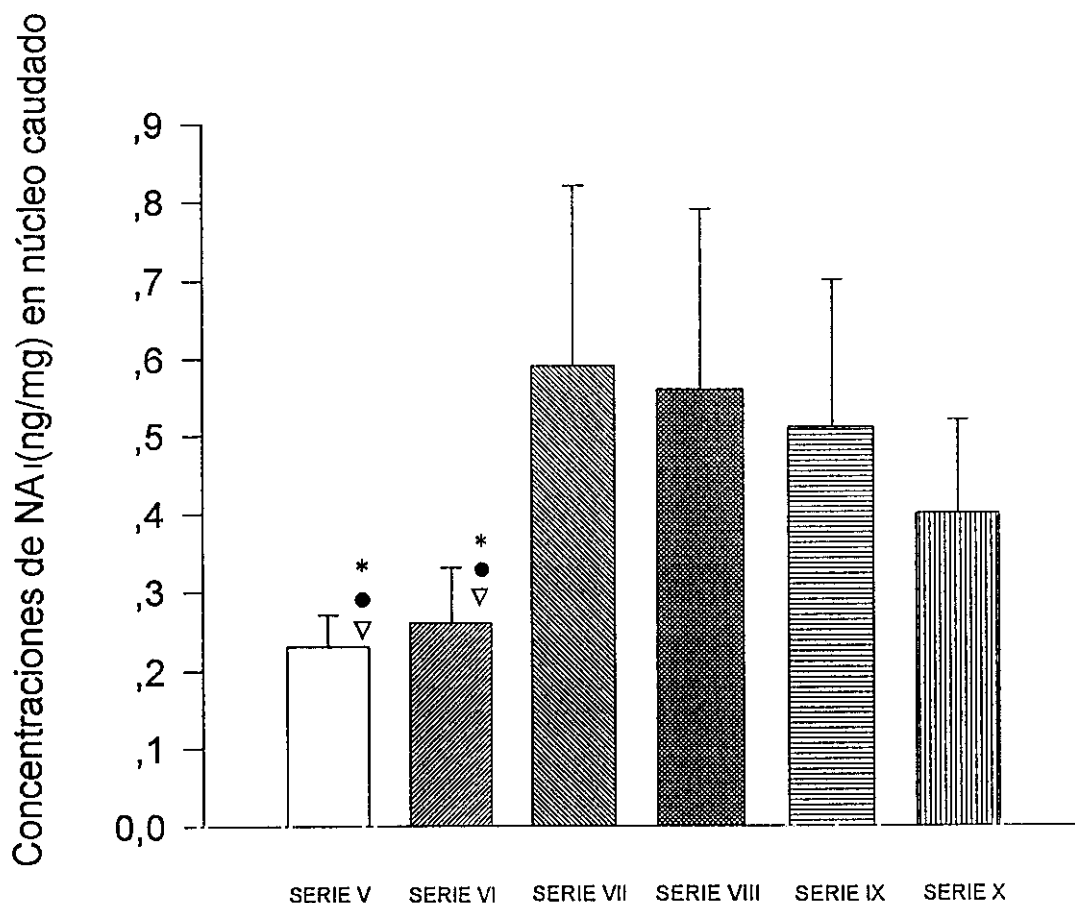


FIGURA 46

Concentraciones de Noradrenalina (NA) en núcleo caudado en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie IX (▽ $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

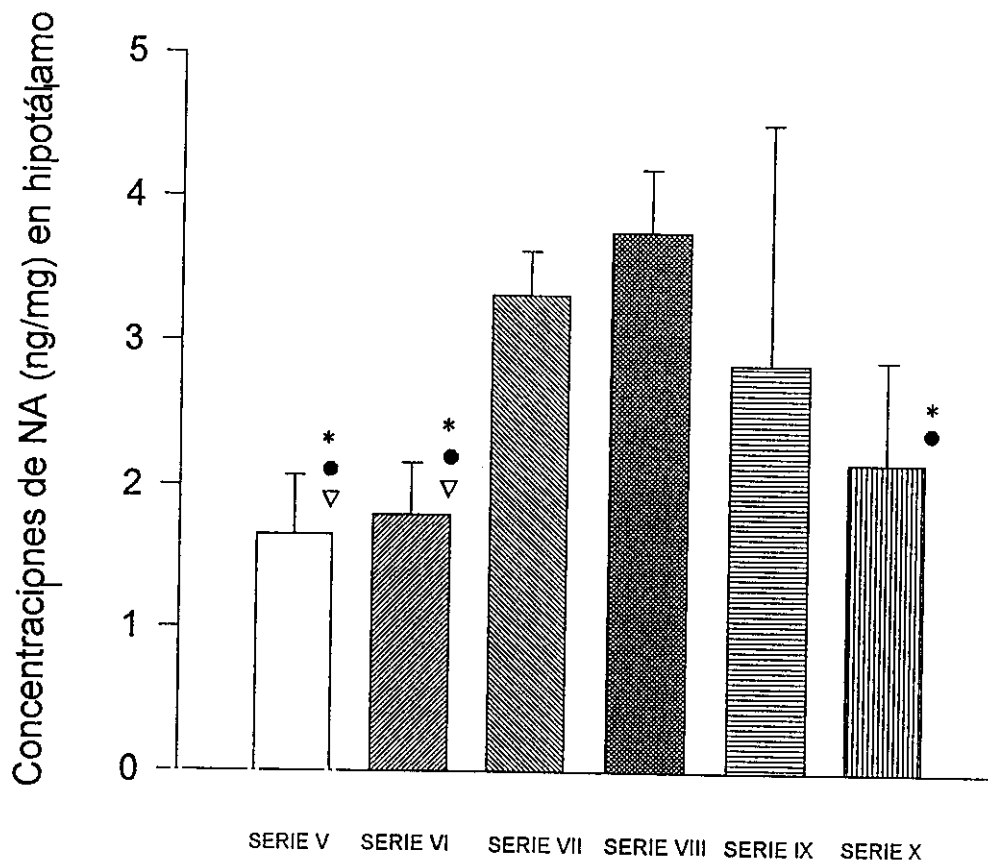


FIGURA 47

Concentraciones de Noradrenalina (NA) en Hipotálamo en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie IX (▽ $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

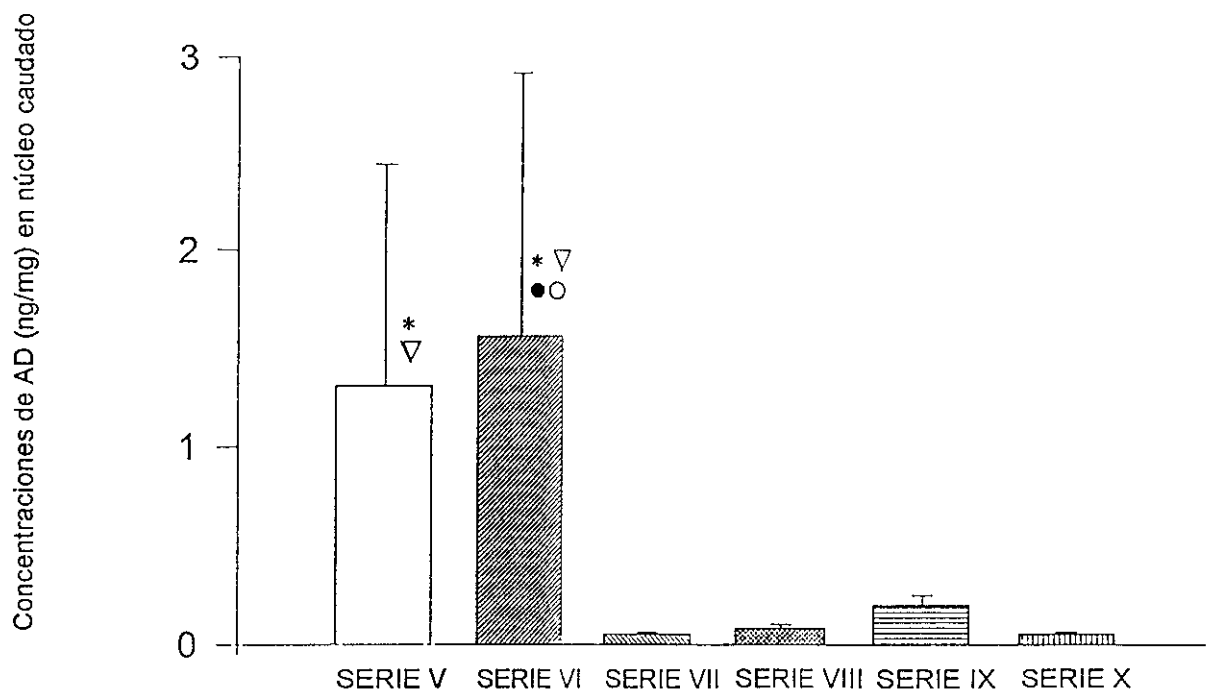


FIGURA 48

Concentraciones de Adrenalina (AD) en núcleo caudado en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie IX (∇ $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie X (○ $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

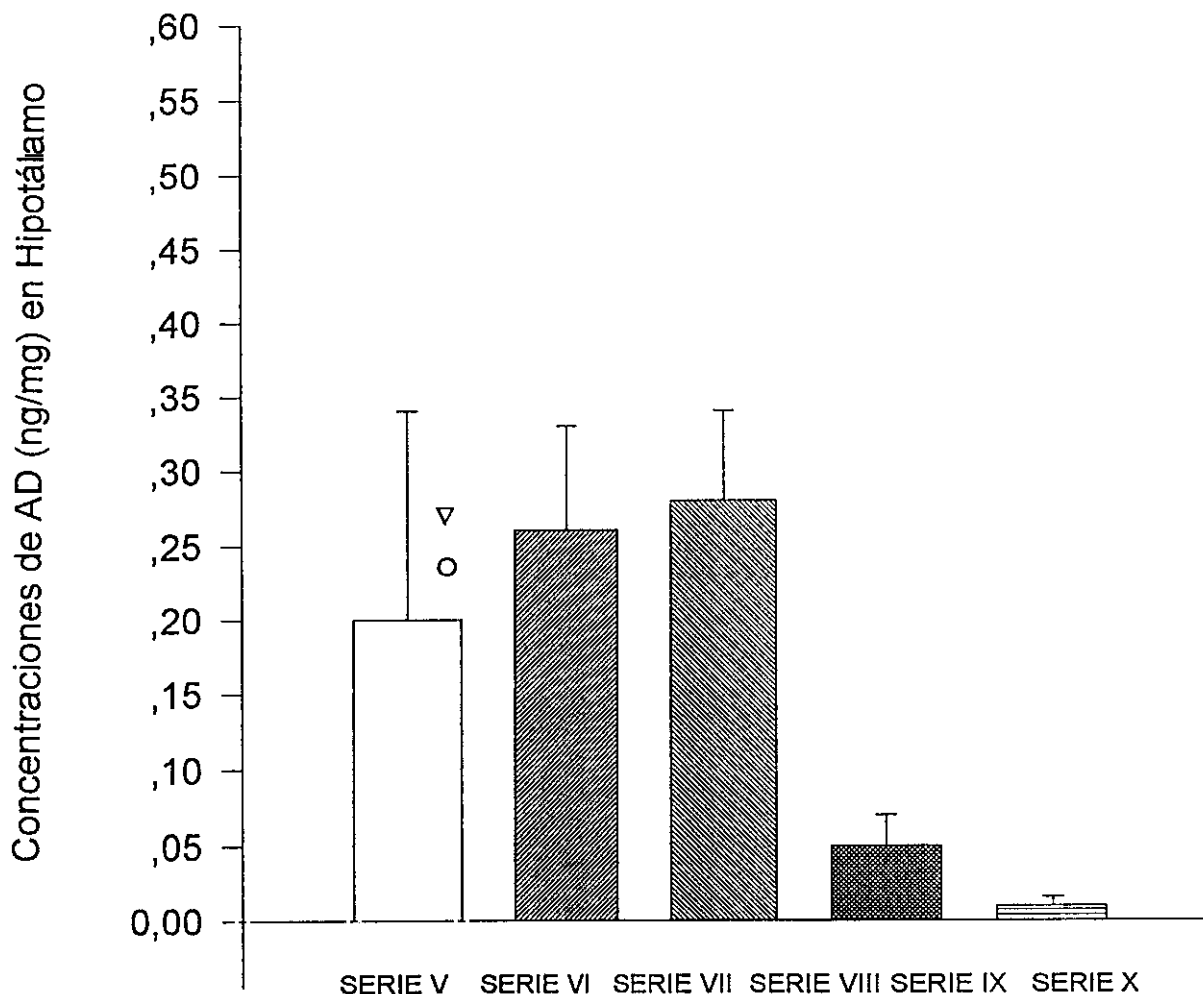


FIGURA 49

Concentraciones de Adrenalina (AD) en hipotálamo en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie IX ($\nabla p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie X ($\circ p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

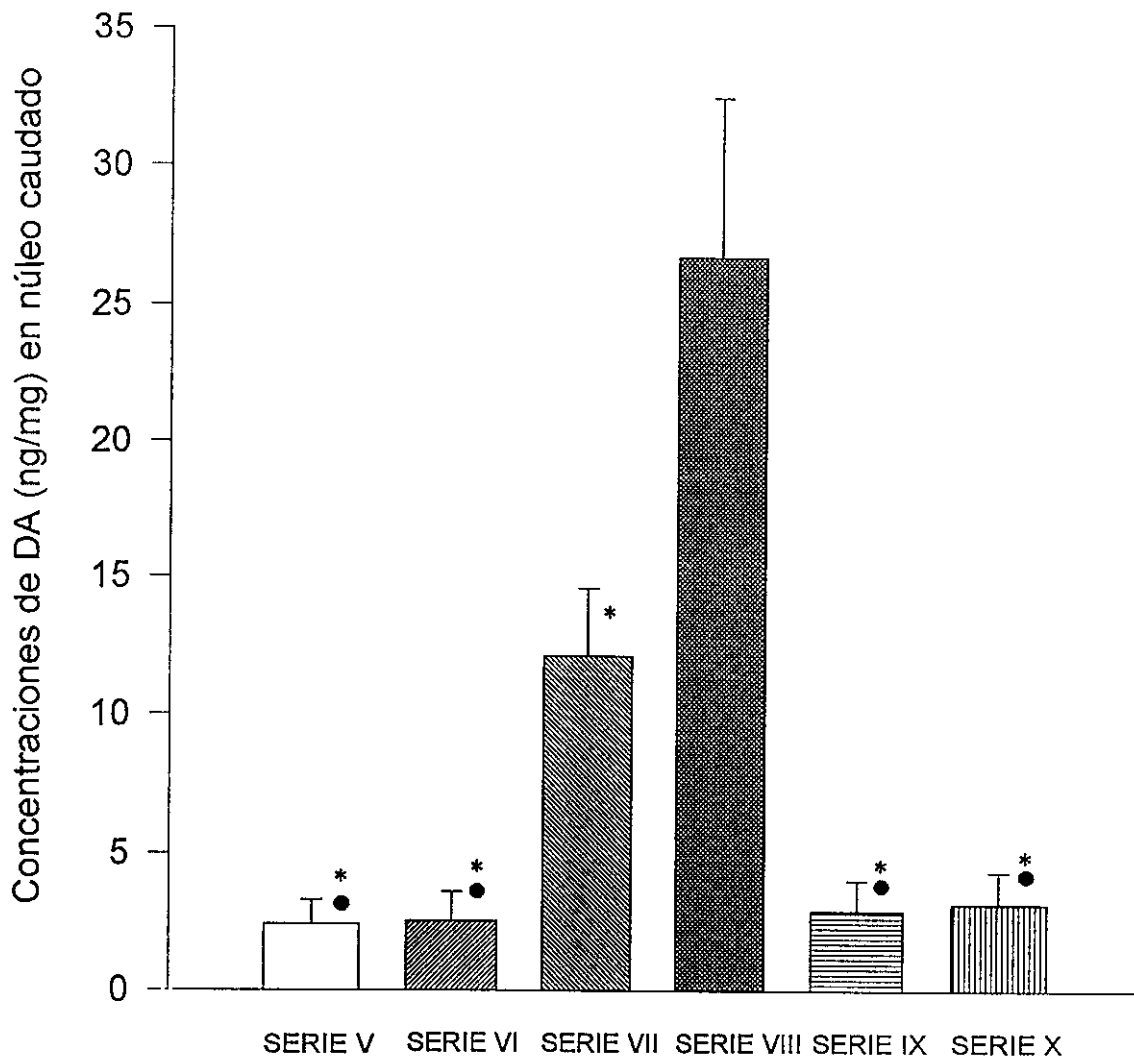


FIGURA 50

Concentraciones de Dopamina (DA) en núcleo caudado en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)
 Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

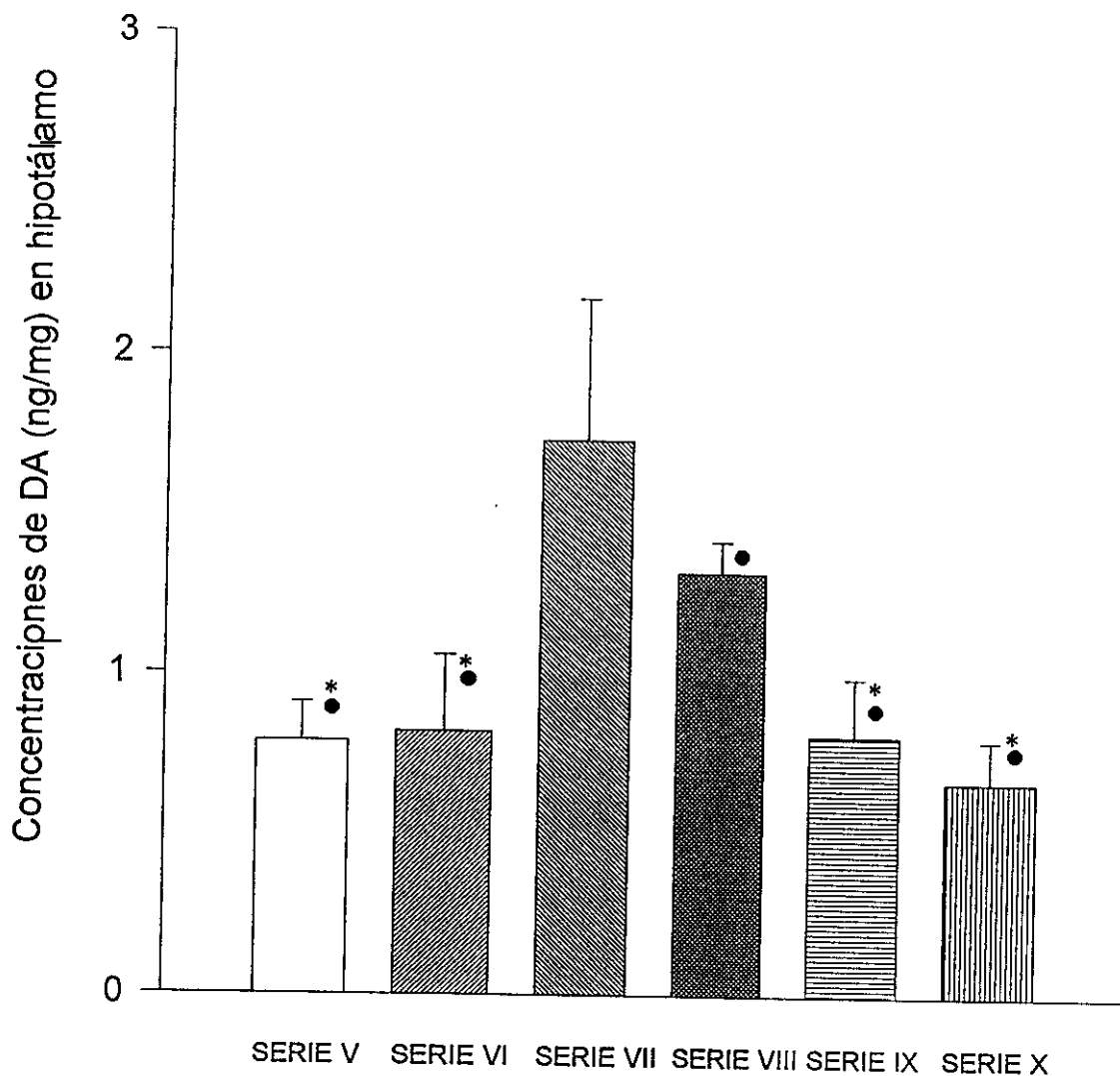


FIGURA 51

Concentraciones de Dopamina (DA) en hipotálamo en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

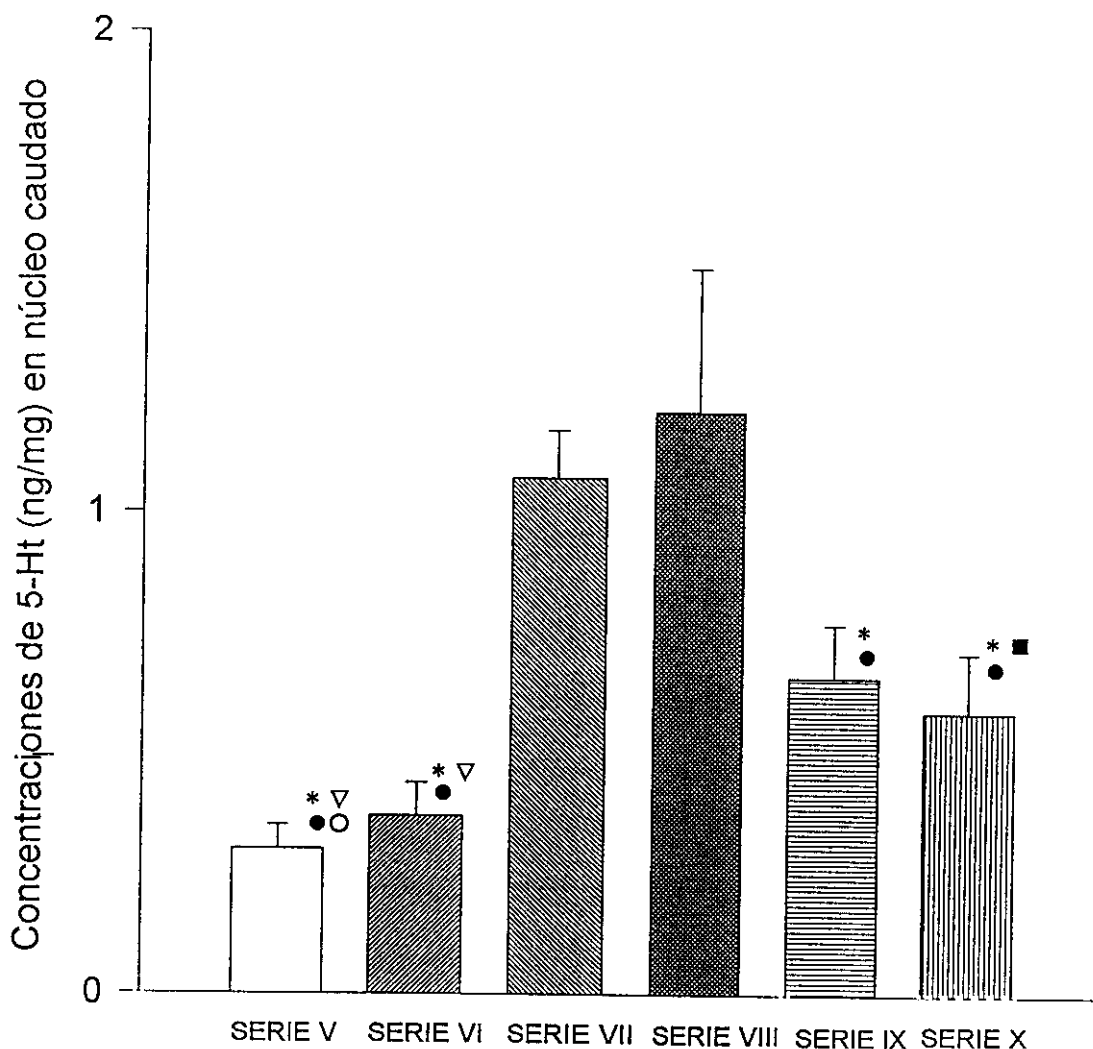


FIGURA 52

Concentraciones de Serotonina (5-Ht) en núcleo caudado en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (*p<0.05)

Valor ES respecto a la Serie VII (●p<0.05)

Valor ES respecto a la Serie IX (▽p<0.05)

Valor ES respecto a la Serie VI (■p<0.05)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

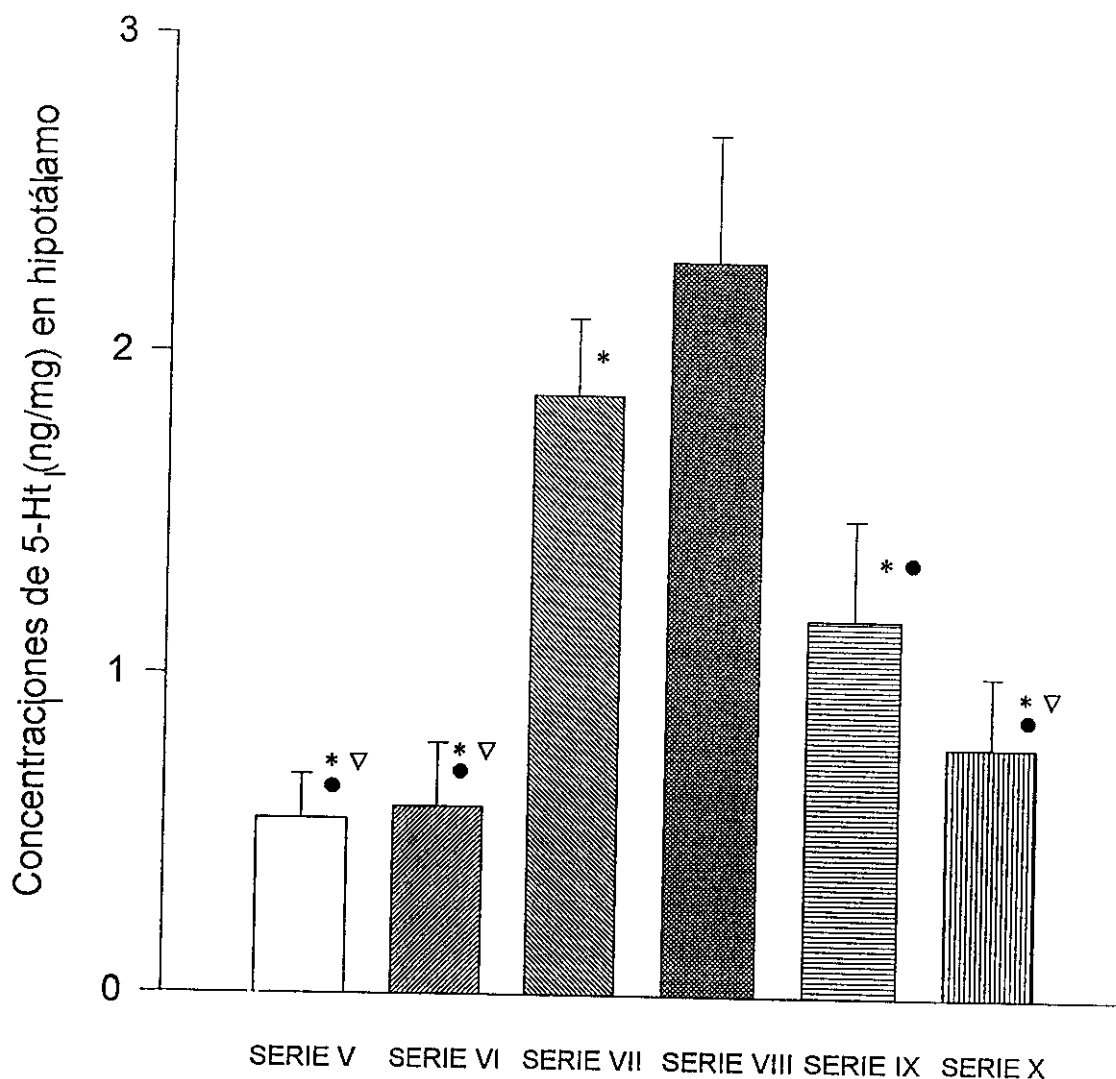


FIGURA 53

Concentraciones de Serotonina (5-Ht) en hipotálamo en Ratas Control (SERIE V), en Ratas con EVCI-SH 16G (SERIE VI), en Ratas Control tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VII), en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (100 mg/Kg/día/2 días) (SERIE VIII), en Ratas Control tratadas con Pargilina (10 mg/Kg/día/15 días) (SERIE IX) y en Ratas con EVCI-SH 16G tratadas con Pargilina (10 mg/kg/día/15 días) (SERIE X) sacrificadas a los 30 días de p.o.

Valor ES respecto a la Serie VIII (* $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie VII (● $p < 0.05$)

Valor ES respecto a la Serie IX (▽ $p < 0.05$)

EVCI-SH 16G: Estenosis de la vena cava inferior suprahepática usando un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo).

7. ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS.

Las alteraciones histológicas hepáticas e intestinales en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH-16G a los 15 y 30 días de p.o. fueron similares entre sí. Así, se encontró en:

7.A. HIGADO.

La arquitectura hepática se encontró siempre conservada, tampoco existieron alteraciones a nivel de la cápsula.

El parénquima hepático no presentaba alteraciones morfológicas importantes, con conservación de la trama reticulínica. Los hepatocitos pericentrales presentaban escasa nitidez con zonas borrosas en el límite entre núcleo y citoplasma. Existía también, marcada granulación citoplasmática que pudiera corresponder a la presencia de megamitocondrias, reflejo de un aumento del metabolismo oxidativo celular. La confirmación sobre su presencia precisa el estudio con microscopio electrónico, aspecto que no ha sido realizado. No se encontraron hepatocitos con degeneración grasa o deplección de glucógeno. Se encontraron células de Kupffer cargadas de pigmento formólico, característica que se aprecia cuando existe congestión vascular.

En algunas muestras se observó dilatación de las sinusoides en la proximidad de la vena central, aunque este hallazgo no estaba presente en todas las zonas pericentrales.

En los espacios porta no se encontraron alteraciones significativas sin que existiera edema, infiltrado linfocitario o de células inflamatorias. Ninguna de las estructuras del espacio porta presentaron alteraciones en su morfología.

Las venas centrolobulillares están dilatadas con un importante engrosamiento de su pared, principalmente en las venas centrales de mayor tamaño. En la proximidad de la vena central se encontraron áreas de necrosis hemorrágica, de extensión limitada al área 3 del acino y que no contactaban entre sí (Figura 54).

7.B. DUODENO Y YEYUNO.

A los 30 días de p.o., se evidencia en el meso del duodeno y del yeyuno un aumento en el calibre de los vasos tanto arteriales como venosos.

A nivel de la vellosidades, se encontró atrofia de las duodenales con signos de duodenitis. En el resto de las capas (muscularis mucosae, submucosa, muscular circular y longitudinal) no se encontraron alteraciones morfológicas.

Cuando la ligadura-estenosis de la VCI-SH se realizó con fiador 18G (1,4 mm de diámetro externo), a los 30 días de p.o., se origina una supresión de las vellosidades duodenales y congestión crónica del yeyuno con vellosidades engrosadas, así como infiltración por células inflamatorias de la lámina propia.

7.C. COLON.

La ligadura-estenosis de la VCI-SH con un fiador 16G (1,7 mm de diámetro externo) origina a nivel del colon un aumento en el calibre de los vasos, sin alteraciones morfológicas en las diferentes capas intestinales. Por el contrario la estenosis con fiador 18G determina la presencia de edema crónico e infiltrado de células inflamatorias.

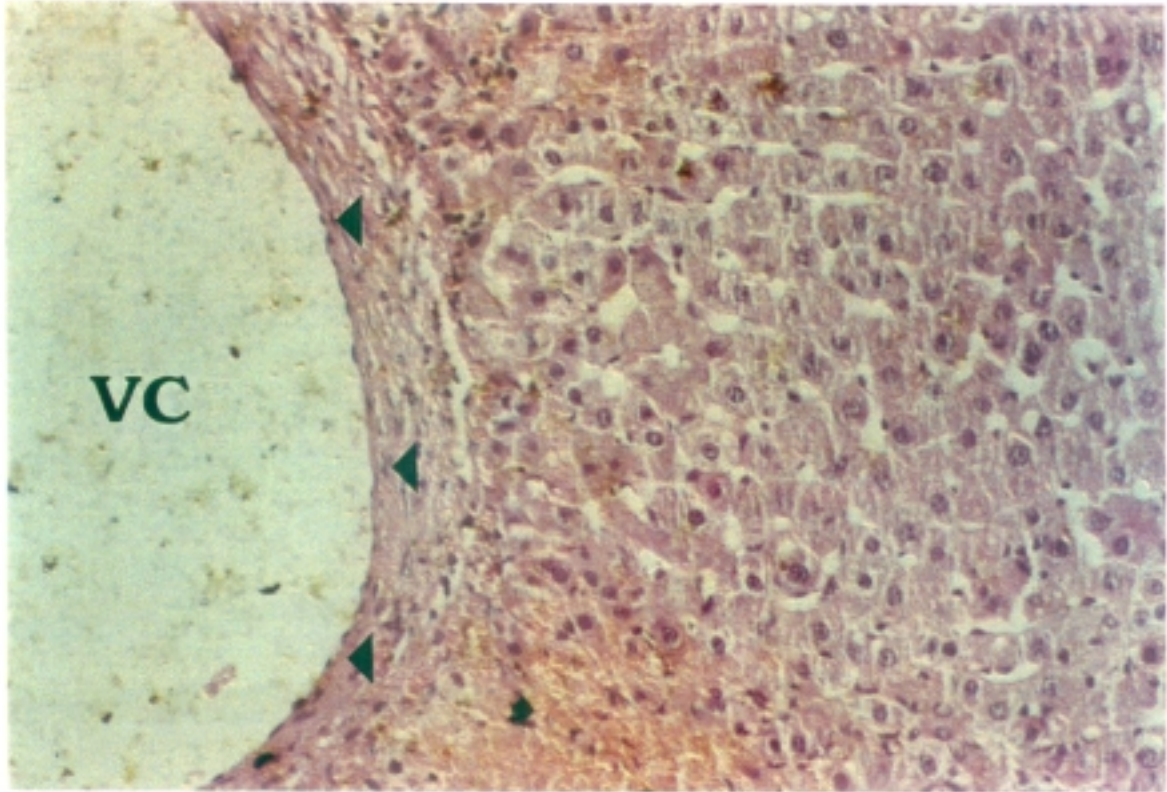


FIGURA 54

FIGURA 54.

Imagen histológica en la que se aprecia dilatación de la vena centrolobulillar (V.C.) y engrosamiento de su pared (↔). En la proximidad de la vena central se observan áreas de necrosis hemorrágicas (◆) (20 aumentos).

8. RESULTADOS RADIOLOGICOS.

En las esplenoportografías, independientemente del calibre del que se tratara la estenosis, no se apreciaron vasos de circulación colateral periesofágica ni suprarrenal. Se aprecia sin embargo, una dilatación portal que va perdiéndose conforme vamos progresando hacia las tres ramas (vena mesentérica superior, vena mesentérica inferior y esplénica) que la constituyen (Figura 55 a).

En las cavografías, además de objetivarse la estrechez y la dilatación preestenótica (Figura 55 b), se apreció una gran derivación del contraste hacia la cava superior y la vena ácigos, desde las venas lumbares y suprarrenales derechas.



FIGURA 55 a



FIGURA 55 b

FIGURA 55.

- a- Esplenoportografía donde se aprecia dilatación de la vena porta y de sus ramas.

- b- Cavografía donde se objetiva la estrechez y la dilatación preestenótica en la vena cava inferior suprahepática.

5. DISCUSSION

1. ESTUDIO DEL MODELO EXPERIMENTAL DE HIGADO DE ESTASIS EN LA RATA.

En el presente trabajo se ha aplicado una técnica quirúrgica en la rata con la finalidad de obtener un modelo experimental de hígado de éstasis. Dicha técnica se fundamenta en la ligadura estenosante de la vena cava inferior suprahepática (VCI-SH) que produce un éstasis venoso en el territorio que drena la vena cava inferior así como en la circulación esplácnica, ya que ambos son confluentes en sentido distal a la citada estenosis. Por lo tanto al éstasis hepático se asocia el éstasis de vena cava inferior, y por esta razón este modelo experimental no permite obtener resultados que puedan ser extrapolados a la patología oclusiva de las venas lobulares o segmentarias hepáticas que en el ser humano produce el denominado síndrome de Budd Chiari (Budd, 1857; Chiari, 1899). Esta limitación no resta valor al modelo experimental para el estudio del hígado de éstasis ya que éste puede ser producido por cualquier factor etiológico que origine un bloqueo parcial o total del drenaje sinusoidal, como por ejemplo una cardiopatía aguda o crónica (Sherlock, 1974).

El hallazgo de más difícil explicación en el modelo experimental que se ha estudiado, es el mecanismo compensador de la hipertensión portal que produce la estenosis de la VCI-SH. En la rata, si se produce hipertensión portal prehepática, se desarrollan colaterales portosistémicas que pueden ser de dos tipos. La primera en producirse es la denominada esplenorrenal, y con posterioridad la periesofágica (Canty y cols., 1980; Landa y cols., 1988). Similar evolución de la circulación colateral portosistémica se ha demostrado en el trasplante heterotópico parcial de hígado en la rata (Lorente y cols., 1993). En este caso se transplanta el denominado hígado inferior de la rata, que está constituido por el lóbulo caudado (LC), el proceso caudado

(PC) y el lóbulo lateral derecho (LLD), que tan solo recibe vascularización portal. Puesto que el trasplante es isogénico, no se puede atribuir a la agresión inmunológica del injerto la patología que presenta, la cual se caracteriza por la proliferación biliar progresiva asociada a la atrofia del trasplante a los 90 días de evolución postoperatoria. Quizás la isquemia arterial del injerto y la competencia funcional que establece el hígado propio del receptor, sean los factores que condicionen dicha evolución. Sin embargo, este modelo experimental de isotrasplante heterotópico parcial sirve para demostrar el desarrollo gradual de tres tipos de circulación colateral. El primero se constata a los 30 días del postoperatorio y consiste en venas que tienen su origen en la vena porta donante y se dirigen hacia el hígado propio del receptor. Se consigue así la revascularización portal del hígado propio del receptor, que por lo tanto, puede competir funcionalmente con el injerto ya que a la vascularización arterial que poseía se asocia la vascularización portal. A los 60 días del trasplante se demuestra la existencia de circulación colateral portosistémica de tipo esplenorrenal. Y por último, a los 90 días se asocia el tipo de circulación colateral portosistémica paraesofágica (Lorente, 1987; Lorente y cols., 1993).

Por el contrario, en el modelo experimental de hígado de éstasis que se ha estudiado, se demostró un aumento progresivo del peso hepático, si bien a los 30 días del postoperatorio, el hígado normaliza su peso y no existe circulación colateral portosistémica, ni de tipo esplenorrenal, ni de tipo paraesofágica. Sin embargo es característico apreciar una dilatación de la microcirculación esplácnica, que permite sospechar, que constituye un nuevo tipo de circulación colateral portosistémica. Este tipo de circulación colateral portosistémica se podría denominar "intestinal" y su significado se desconoce. Aunque si se puede considerar la hipótesis,

que su instauración inhibe el desarrollo de los tipos de circulación colateral esplenorrenal y paraesofágica. Uno de los factores que podrían influir en la instauración de este nuevo tipo de circulación colateral portosistémica en la rata, sería la existencia de una inversión del flujo hepático condicionado por la estenosis de la VCI-SH.

En este caso, el flujo venoso sistémico en su tránsito retrógrado hepático o suprahepático-portal invertiría el sentido del metabolismo hepático en su unidad funcional, siendo perfundidas en primer término el área III de Rappaport y en último lugar el área I de Rappaport. La hipotética inversión del flujo sanguíneo hepático en este modelo de hígado de éstasis, implicaría que factores de procedencia hepática influirían en el metabolismo y función intestinal condicionando quizás el desarrollo del tipo de circulación colateral antes citado (Groot-huis y cols., 1985).

La perfusión retrógrada del hígado aislado con solución salina o con sangre homóloga se ha efectuado utilizando hígados de perro, mono, gato y rata. En hígado de perro, fueron Baek y Rossler en 1926 los que realizaron la perfusión inversa hepática a través de las venas hepáticas y con drenaje por la vena porta y la arteria hepática. Este tipo de preparación experimental fue sugerida por primera vez para su uso clínico por Jacobescu y cols. en 1967 ya que evitaría disecar el pedículo hepático en la realización de hepatectomías. En realidad esta técnica de perfusión, también sería aplicable en la obtención de hígados donantes para su posterior trasplante, ya que al obviarse la manipulación de las estructuras vasculares y biliares hiliares, se reducirían las alteraciones metabólicas hepáticas y sistémicas que tal disección produce. Otras posibilidades terapéuticas se han descrito con esta técnica. Por ejemplo, se ha demostrado que el hígado de cerdo perfundido "in vitro" retrógradamente con sangre humana es

capaz de producir bilis, depurar amonio y sintetizar urea, por un periodo de cinco horas (Dornelas Camara Neto, 1978).

En el modelo de hígado de éstasis en la rata descrito en el presente trabajo, se precisan futuros estudios para demostrar las características de la inversión del flujo que parece producirse. De su existencia parece ser prueba indirecta los hallazgos que por histología óptica se han obtenido al estudiar el intestino delgado de estos animales, entre los que destaca la dilatación e incremento en la densidad de los plexos venosos parietales sin que exista ni hepatomegalia ni circulación colateral portosistémica de tipo esplenorrenal y paraesofágica.

Este mecanismo compensatorio intestinal de la hipertensión portal secundario al hígado de éstasis en la rata, será objeto de estudios posteriores. Respecto de la existencia de hipertensión portal se puede comprobar utilizando la técnica de la trasposición subcutánea del bazo. Esta técnica fue descrita por Omokawa y cols. en 1991 para facilitar la hepatectomía total en la rata. Los autores proponen la escarificación de la superficie del bazo que se coloca en situación subcutánea para producir una circulación colateral portosistémica. Así es posible efectuar la hepatectomía total a las dos semanas de la trasposición subcutánea del bazo sin que el animal fallezca por hipertensión portal. De forma similar es bien tolerada la isquemia hepática y la ligadura portal (Omokawa y cols., 1991). En el modelo de hígado de éstasis, si en el mismo tiempo quirúrgico se realiza la estenosis de la VCI-SH y la trasposición subcutánea del bazo, se comprueba el desarrollo de una circulación colateral portosistémica, a través del bazo, como se objetiva por esplenoportografías y portografías realizadas, lo que demuestra la existencia de hipertensión portal en los primeros estadios evolutivos. No se ha estudiado la influencia que este tipo de circulación

colateral tiene en el modelo de hígado de éstasis, aunque se debe suponer que sería de interés establecer la interrelación existente entre la circulación colateral portosistémica a través del bazo subcutáneo y la propuesta circulación colateral portosistémica "intestinal".

En la rata pues, se debe considerar que la hipertensión portal según sea prehepática, intrahepática o posthepática, tiene características diferentes como lo demuestra los diferentes tipos de circulación colateral portosistémica que se producen en cada caso. Que en la evolución postoperatoria del hígado de éstasis no se desarrolle circulación colateral portosistémica espleno-renal y paraesofágica, es un hecho muy significativo y de gran interés. En primer término, porque permite considerar a este modelo experimental como fundamental para estudiar los mecanismos etiopatogénicos implicados en la producción de los distintos tipos de circulación colateral portosistémica. En segundo lugar, se puede formular una hipótesis para futuros trabajos de investigación que es muy atractiva ya que se podría sintetizar en una idea: cada tipo de circulación colateral portosistémica posee unos mecanismos etiopatogénicos específicos. Esta especificidad podría estar determinada o protagonizada por el tipo y características de la insuficiencia hepática. Por último, no se debe menospreciar otro aspecto que esta hipótesis de trabajo puede brindar respecto de la profilaxis de los distintos tipos de circulación portosistémica, y en particular de las varices esofágicas. El conocimiento de su etiopatogenia es el mejor método para llegar a la puesta a punto de actitudes de prevención de esta complicación de la hipertensión portal, que no se debe olvidar, es una de las causas principales de mortalidad en los enfermos con insuficiencia hepática crónica y que por esta razón condiciona de forma fundamental la cirugía de la hipertensión portal (Durán, 1993; Chandler, 1993; Orozco y

cols., 1994).

Asimismo es de interés relacionar las alteraciones histológicas intestinales en las ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH, con la patología de la pared gástrica que se asocia a hipertensión portal en el ser humano. Para describir tales lesiones se han propuesto términos como "gastropatía congestiva" y "gastropatía hipertensiva portal" (Smarth y cols., 1991). Aunque un requisito fundamental para que se desarrolle una gastropatía hipertensiva portal es la existencia previa de hipertensión portal, se desconoce su mecanismo de producción. Paner y cols.(1992), consideran que el grado de hipertensión portal no se correlaciona con la magnitud de las lesiones gástricas, ésto es ni con el flujo sanguíneo gástrico ni con la severidad endoscópica de la patología gástrica. Los autores concluyen que existe un estado circulatorio hiperdinámico en los pacientes cirróticos estudiados, pero no una situación "congestiva", razón por la que se debe ser cuidadoso al utilizar el término gastropatía congestiva. En realidad la gastropatía hipertensiva portal no se correlaciona ni con el tamaño de las varices esofágicas ni con el grado de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh, por lo tanto no hay correlación entre la vascularización gástrica y el grado de insuficiencia hepática o el grado de hipertensión portal, razón por la que se deben estudiar otros mecanismos fisiopatológicos que sean los causantes de este tipo de gastropatía. Si la circulación hiperdinámica no es la causa fundamental de la gastropatía congestiva, otros factores como son los péptidos gastrointestinales vasodilatadores, los factores relajantes derivados del endotelio o una reducida sensibilidad vascular a sustancias vasoconstrictoras, deben ser investigados (Albillos y cols., 1993).

Sin embargo se debe ser cauto al valorar los resultados obtenidos por un grupo de investigadores, ya que sus

conclusiones no tienen porqué ser excluyentes de otras emitidas con anterioridad por otros autores. En particular y respecto de la gastropatía congestiva, el hecho de que la circulación hiperdinámica no sea su causa fundamental, no implica que no participe en su patogenia. Así Bretagne y cols.(1993), relacionan la severidad de los cambios en la mucosa gástrica de pacientes cirróticos con el grado de circulación hiperquinética y como los autores anteriormente citados, no pueden demostrar que la intensidad de la gastropatía congestiva se pueda relacionar con el grado de hipertensión portal ni con el grado de insuficiencia hepática.

Las alteraciones histológicas intestinales de las ratas con hígado de éstasis, podrían constituir un medio para aportar nuevos conocimientos a los mecanismos fisiopatológicos implicados en las alteraciones vasculares del tracto gastrointestinal asociadas a hipertensión portal, ya que en estos animales se compensa a los 30 días de evolución postoperatoria la insuficiencia hepática que produce la estenosis aguda de la VCI-SH, y la inexistencia de los tipos clásicos de circulación colateral portosistémica, impiden considerar la existencia de un grado severo de hipertensión portal. Por lo tanto las alteraciones intestinales son independientes del grado de hipertensión portal o insuficiencia hepática, aunque coexisten con hiperactividad simpática periférica. Estos resultados son contrarios a los publicados por Bretagne y cols. (1993), ya que los pacientes cirróticos estudiados no presentan incrementos plasmáticos de noradrenalina o adrenalina. Se podría pues concluir, que cada tipo de insuficiencia hepática posee unas características diferenciales cuyo conocimiento supondría la posibilidad de efectuar tratamientos específicos según su etiología.

El estudio de la anatomía de las estructuras vasculares y biliares del hígado de la rata Wistar, es fundamental para lograr un modelo experimental de síndrome de

Budd-Chiari, osea una patología oclusiva de las venas lobulares o de las venas segmentarias (Rensing y cols., 1984). Cuando el hígado de éstasis lo produce la patología obstructiva del sistema venoso eferente hepático, su localización anatómica pueden ser las venas centrales, las venas sublobulares, las venas segmentarias y las venas lobulares, ésto es las venas que drenan lobulillos, segmentos, sectores o lóbulos hepáticos respectivamente. En el hígado de la rata los lóbulos que se han descrito por Higgins y Anderson (1931) son el lóbulo lateral derecho (LLD), el lóbulo medio (LM), el lóbulo lateral izquierdo (LLI) y el lóbulo caudado (LC). A su vez el LLD se divide por una fisura transversal en dos partes, una superior (LLDS) y otra inferior (LLDI). Otra fisura divide el LM en dos partes, una mayor a la derecha o LMD y otra menor a la izquierda o LMI. Por último el LC está dividido por una fisura horizontal en dos partes, una superior o LCS y otra inferior o LCI. Hay también que considerar una zona de parénquima situada entre el LLD y LC, que se ha denominado proceso caudado (PC). El PC tiene una forma triangular con una base dirigida al LLD y un vértice hacia el LC (Lorente y cols., 1993). Si se realiza un estudio de anatomía comparada entre el hígado humano y el hígado de rata, se comprueba que en el hígado humano tan solo existen dos lóbulos, uno derecho y otro izquierdo de menor volumen. Por el contrario el hígado de rata posee cuatro lóbulos. La anatomía funcional de ambos hígados puede facilitar dicho estudio comparativo. Así en el hígado humano, y según Couinaud (1957), el estudio de la anatomía funcional permite la descripción de una segmentación hepática basada en la distribución de los pedículos portales y la localización de las venas hepáticas. Las tres venas hepáticas principales dividen al hígado en cuatro sectores, y cada uno de estos sectores recibe un pedículo portal. Existe una alternancia entre las venas hepáticas y los pedículos portales, ésto es, están

interdigitados. Los cuatro sectores individualizados por las tres venas hepáticas son llamados sectores portales ya que están vascularizados por pedículos portales independientes. El trayecto de las tres venas hepáticas, marca la situación de las cisuras llamadas portales, en tanto que las cisuras que contienen los pedículos portales se denominan cisuras hepáticas (Bismouth, 1982). La cisura hepática principal o línea de CANTLIE, divide al hígado en dos partes, una derecha o hígado derecho y una izquierda o hígado izquierdo. A su vez el hígado derecho se divide en dos sectores, el sector anteromedial y el sector posterolateral. El sector anteromedial está formado por los segmentos V y VIII, y el sector posterolateral lo constituyen los segmentos VI y VII. El hígado izquierdo también se divide en dos sectores, el anterior, formado por los segmentos IV y III, y el sector posterior, que sólo posee un segmento, el II. Por último el lóbulo de Spigel o segmento I es autónomo, y está formado por el lóbulo caudado (LC) a la izquierda, y el proceso caudado (PC) a la derecha. La vascularización arterio-portal y el drenaje biliar del LC se efectúa por ramas secundarias o de segundo orden que tienen su origen en las ramas izquierdas de la vena porta, arteria hepática y colédoco, éste es el conducto hepático principal izquierdo. Respecto del PC su vascularización arterio-portal y drenaje biliar se efectúa por ramas de segundo orden con origen o drenaje en las ramas derechas de la vena porta, arteria hepática y el conducto hepático principal derecho.

En el hígado de rata, se observa una diferencia anatómica muy importante que es la coincidencia entre los pedículos venosos y portales, de tal forma que cada sector o zona del parénquima hepático tiene su propio pedículo portal y su propio pedículo venoso. Esta diferencia con el hígado humano, replantea la formulación de una anatomía comparada. Es posible que esta diferencia se fundamente en que en el hígado humano

desaparecen lóbulos, sectores y segmentos, que existen en el hígado de la rata. En el hígado humano no existe el LLD, y tampoco el LC, con las características propias que tiene este lóbulo en la rata.

En este caso el segmento I del hígado humano, equivale al PC del hígado de la rata, que a su vez se divide en una porción izquierda o LC propiamente dicho y una porción derecha o PC propiamente dicho. Esta inclusión se fundamenta en que el LC y el PC tienen una vascularización arterio-portal y un drenaje biliar, que de forma habitual, está representado por ramas de segundo orden, con origen o drenaje en las ramas de primer orden de LLD (el PC propiamente dicho) o del LC (el LC propiamente dicho).

La inexistencia en el hígado humano del LLD y del LC de la rata, permite suponer que en este animal el LMD se corresponde con los segmentos V, VI, VII y VIII del hígado humano, aunque en su porción izquierda, se debe considerar localizado el segmento IV. El LMI de la rata correspondería al segmento III del humano, y por último una drástica reducción del volumen del LLI de la rata estaría representado en el hígado humano por el segmento II. Por lo tanto si se pretendiera realizar un modelo de síndrome de Budd Chiari en la rata, es preciso extirpar el LLD y el LC, y someter a estenosis las venas del hígado superior constituido por el LM y el LLI. La porción derecha del LMD tiene un drenaje venoso independiente al resto de este lóbulo, la cual por su escaso calibre puede ser ligada (Lorente y cols., 1993). El LMI y el LLI drenan en un tronco común que puede ser estenosado por ligadura ya que su trayecto es extraparenquimatoso. Por último la vena que drena el resto del LMD debe ser estenosada. En este modelo experimental, la estenosis de las venas del hígado superior produciría el gran aumento de tamaño del segmento I ya que sería la única porción del parénquima hepático con drenaje venoso libre a la vena cava inferior intrahepática por múltiples y

pequeñas venas. Por esta razón, los resultados obtenidos sí podrían extrapolarse con las reservas propias a que todo modelo experimental obliga, al ser humano.

2. HIPERACTIVIDAD SIMPATICA PERIFERICA EN RATAS CON HIGADO DE ESTASIS.

Las ratas con hígado de éstasis presentan a los 30 días del postoperatorio un incremento de las concentraciones plasmáticas de dopamina (DA), y en menor intensidad de noradrenalina (NA) y adrenalina (AD), respecto de ratas control. Estos resultados podrían reflejar la existencia de una hiperactividad simpática periférica, secundaria a insuficiencia hepática y de características similares a la que se demuestra en ratas con anastomosis portocava término-lateral (APCTL). Así en ratas con shunt porto cava se ha comprobado la existencia de un incremento en las concentraciones de AD en glándulas suprarrenales y de NA en conducto deferente a los 30 días de la intervención, que se asocia al aumento de ácido vanilmandélico (VMA) suprarrenal (De Pedro y cols., 1985). Esta hiperactividad adrenérgica periférica se desarrollaría de forma paulatina post-shunt porto cava durante el primer mes del postoperatorio, y podría constituir la respuesta simpática a la deficitaria vasoconstricción sistémica que por ejemplo ocurre en piel y músculo estriado en la insuficiencia hepática crónica. Esta defectuosa vasoconstricción podría ser causada por un bloqueo alfa adrenérgico parcial, quizás secundario a un mecanismo competitivo con falsos neurotransmisores a nivel de receptores alfa, o a una disminución de la concentración de receptores alfa (De Pedro y cols., 1985). Asimismo las ratas con shunt porto cava presentan una llamativa intolerancia a las situaciones que produzcan una disminución de la volemia, como son el tratamiento con diuréticos, la deshidratación y la hemorragia (Arias, 1981).

Esta sensibilidad a situaciones hipovolémicas podría reflejar una insuficiencia del sistema nervioso simpático periférico que impediría se produjese una respuesta

vasoconstrictora periférica apropiada para compensar la disminución de la presión arterial sistémica. Es interesante a este respecto constatar, que las ratas con shunt portocava sufren una disminución de la respuesta de los valores de la presión arterial tras la administración de NA intravenosa respecto de ratas normales o control. Esta reducción de la respuesta se ha valorado en un 36% aproximadamente y se ha atribuido a una desensibilización de los receptores postsinápticos, a un bloqueo parcial por falsos neurotransmisores a nivel postsináptico, a una estimulación de los receptores presinápticos o bien a un descenso del número de receptores. Sin embargo la disminución de la respuesta en los valores de la presión arterial tras la administración de fentolamina en ratas con shunt porto cava, permite considerar que una de las razones de la hiperactividad simpática periférica puede ser el bloqueo parcial alfa₁ adrenérgico existente. Así en ratas con anastomosis porto cava, a los 30 días del postoperatorio, se determinó la presión arterial por cateterización carotídea, y su respuesta a la administración intravenosa de NA, a dosis crecientes de 1, 2, 5 y 10 microgramos, así como de AD (1, 2, 5 y 10 microgramos). Por último se repitió el experimento previa administración de fentolamina, un fármaco bloqueante alfa-adrenérgico, a dosis de 80 microgramos/Kg, comprobándose que el efecto hipertensor de la NA es menor en ratas con shunt porto cava respecto de ratas control. También el efecto hipotensor de AD es mayor en ratas con shunt porto cava a dosis de 5 y 10 microgramos respecto de las controles, y el efecto hipotensor de AD tras haber administrado fentolamina es similar al encontrado como respuesta a la perfusión intravenosa de AD (Arias, J.L. y cols., 1987). La hiperactividad nerviosa simpática ha sido demostrada también en la clínica humana en pacientes cirróticos que presentaban una elevada concentración plasmática de NA, no atribuible al déficit de su catabolismo hepático (Ring Larsen y cols.,

1982).

Las concentraciones plasmáticas de NA aumentan en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada, lo que es indicativo de que dicha situación favorece o aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (Henriksen y cols., 1984). Asimismo, el incremento plasmático de DA, NA y AD en ratas con hígado de éstasis tiene el mismo significado, y por esta razón se considera que existe una hiperactividad simpática periférica, así como una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, siendo ambos unos mecanismos de compensación o respuesta orgánica a la disminución de la presión arterial sistémica. Ya que las catecolaminas son metabolizadas por el hígado, su elevación plasmática se podría atribuir a la insuficiencia hepática. Sin embargo el grado de insuficiencia hepática, en estos animales no se correlaciona con el correspondiente de hiperactividad simpática periférica, porque no existen aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de enzimas de origen hepático. Por esta razón es improbable que el catabolismo hepático de las catecolaminas sea responsable del incremento plasmático de catecolaminas. Ante estos resultados se considera que el incremento plasmático de NA en la insuficiencia hepática crónica refleja el aumento de su producción a nivel sináptico postgangliónico (Henriksen y cols., 1984), en cuyo caso el incremento plasmático de catecolaminas en las ratas con hígado de éstasis, no tiene porqué asociarse al grado de insuficiencia hepática. En estos animales tras la estenosis de la VCI-SH se produce un aumento del peso hepático, que se normaliza a los 30 días del postoperatorio. Esta normalización del peso hepático podría asociarse a la reducción del grado de insuficiencia hepática y sin embargo no implica que se normalicen las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. Por lo tanto este modelo experimental, puede ser más apropiado para estudiar los mecanismos productores

de hiperactividad simpática periférica, que los habituales de insuficiencia hepática crónica, así cirrosis o anastomosis porto cava término-lateral.

Se plantea así una de las conclusiones más importantes de este trabajo experimental, que radica en demostrar la existencia de hiperactividad simpática periférica, sin que coexista un grado severo de insuficiencia hepática. El factor o factores etilógicos, así como el mecanismo productor de la citada alteración del sistema simpático periférico son en la actualidad desconocidos, pero si existe una respuesta neurológica orgánica, deben incidir causas que la provoquen.

La respuesta del sistema nervioso periférico simpático, que se caracteriza por la hiperactividad en este modelo experimental, se sospecha que se acompaña de una respuesta anómala del sistema endocrino. Así en la insuficiencia hepática crónica se ha descrito la expansión de la volemia con aumento de la secreción de aldosterona, por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Arroyo y cols., 1979), con valores muy variables del factor atrial natriurético, a pesar de que en ratas cirróticas sin ascitis existe aumento del ARN mensajero de dicho factor en aurícula, lo que supone un aumento de la síntesis de dicho péptido (Morgan y cols., 1992; Sebastián Domingo y cols., 1994).

Esta alteración en el funcionalismo simpático puede verse implicada en la fisiopatología de algunos signos clínicos de insuficiencia hepática crónica, como son las telangiectasias, eritema palmar y la acropaquia, que en esencia reproducen un estado circulatorio hiperquinético (Murray y cols., 1958), el cual también se ha implicado en la etiopatogenia del síndrome hepatorenal, la encefalopatía portosistémica y la ascitis (Ring Larsen y cols., 1982).

No se puede excluir que falsos neurotransmisores como octopamina y feniletilaminas estén implicados por mecanismo competitivo en esta deficitaria respuesta

presora vascular periférica a catecolaminas, aunque sería necesario también estudiar la repercusión que la insuficiencia hepática tiene en la concentración de receptores alfa adrenérgicos. Sin embargo aunque la circulación hiperkinética en la insuficiencia hepática crónica es generalizada y no regional, los diferentes órganos de la economía la toleran de manera diferente, como también diferentes son las repercusiones funcionales sobre la economía según el órgano que resulta preferentemente afectado. Por ejemplo una disfunción microcirculatoria en el tejido cerebral, con alteración en el funcionalismo de la barrera hematoencefálica, o una disfunción microcirculatoria renal, con repercusión sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, ocasiona un déficit funcional orgánico de mayor gravedad y repercusión sobre el resto de la economía que el originado por la insuficiencia microcirculatoria en el tejido muscular o en la piel. Por la misma razón en el hígado de éstasis existiría un precario estado hemodinámico por la insuficiencia hepática que se produce, con tendencia a la hipotensión, que probablemente también se podría atribuir a un bloqueo alfa adrenérgico vascular periférico, que se compensaría entre otros mecanismos por el aumento del turnover periférico de catecolaminas (Lorente, 1983; Henriksen y cols., 1984).

La regulación hipotalámica del sistema cardiovascular (Hilton, 1966) es también otro factor implicado en la etiopatogenia de la insuficiencia vascular periférica en ratas con shunt porto cava, dadas las alteraciones de las concentraciones hipotalámicas de catecolaminas que han sido demostradas (Arias y cols., 1982). Similar etiología se puede atribuir a las alteraciones simpáticas periféricas en las ratas con hígado de éstasis, las cuales no son sólo una respuesta al estado hiperdinámico periférico que caracteriza a la insuficiencia hepática, sino que crean un estado de precariedad fácilmente descompensado por situaciones patológicas que se asocian

a hipovolemia, como son los tratamientos inadecuados con diuréticos, las hemorragias, la cirugía o el trauma.

El estado de shock sería por tanto de mayor gravedad en las ratas con hígado de éstasis respecto de las ratas control, en primer lugar porque la patología microcirculatoria que caracteriza al shock es difícilmente reversible dado su efecto sumatorio a la existencia propia de la insuficiencia hepática crónica, y en segundo lugar porque la respuesta neuroendocrina al trauma no es tan efectiva como en individuos normales.

Por último queda por demostrar si existe un estado hipercatabólico que agrave las consecuencias del shock, haciendo más difícil la obtención de un balance nitrogenado positivo, y por tanto la obtención de valores normales en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos aromáticos, en particular fenilalanina, triptófano y tirosina, que son a su vez precursores plasmáticos de las aminas biógenas NA, DA, AD y serotonina (5-Ht).

La alteración de las concentraciones de catecolaminas plasmáticas en ratas con ligadura-estenosis de la VCI-SH o hígado de éstasis, a los 30 días de evolución postoperatoria, implicaría como se ha mencionado con anterioridad un estado de compensación precaria. Así la administración aguda de pargilina produce una intensa disminución de las concentraciones de NA y AD, asociado al incremento de DA. Pargilina es un fármaco bloqueante de las monoaminooxidasas (MAO) tipo A. La MAO es una enzima que convierte las catecolaminas en sus correspondientes aldehidos, los cuales se pueden metabolizar por oxidación a sus correspondientes ácidos. A manera de partículas se encuentran unidas a proteínas en las membranas mitocondriales, si bien una parcial localización microsomal no puede ser excluida. Son consideradas enzimas intraneuronales, aunque aparecen en abundancia extraneuronamente, desempeñando sin embargo, un papel importante en el metabolismo de las catecolaminas.

En la rata como en el humano, se encuentran al menos

dos subtipos diferentes de MAO: tipo A y tipo B; basándose las diferencias entre ambas, en su especificidad por el sustrato y en su sensibilidad a la inhibición por inhibidores selectivos (Johnston, 1968).

El tipo A tiene por sustrato NA y 5-Ht, y su inhibidor es por ejemplo la clorgilina o la pargilina. El tipo B tiene por sustrato B-feniletilaminas y bencilaminas, y su inhibidor es el deprenil. Los dos subtipos de MAO presentan diferente distribución en tejidos animales y humanos, lo que sugiere distintas funciones fisiológicas que aún no han sido aclaradas (Saura y cols., 1992), si bien las MAO sirven en esencia, para regular la biosíntesis de NA controlando la cantidad de DA disponible para el enzima dopamina beta hidroxilasa (DBOH) (Balde-sarini, 1986).

Puesto que existen dos tipos de MAO, tipo A y tipo B, los inhibidores de MAO (IMAO) son clasificados, dependiendo del enzima que selectivamente inhiben.

El efecto producido por las IMAO depende de muchos factores, entre ellos del neurotransmisor y la duración del tratamiento. En los tratamientos de corta duración (Celada y cols., 1993; Finberg y cols., 1993) se produce en ratas control un aumento de los neurotransmisores, y en tratamientos crónicos, este efecto disminuye, debido a que se desencadenan mecanismos compensadores como son: la disminución del número de receptores (Minneman y cols., 1979; Levant y cols., 1993; Olmos y cols., 1993), la estimulación de receptores presinápticos que supone una disminución indirecta en la liberación del neurotransmisor (Colzi y cols., 1993), y la acumulación de falsos neurotransmisores en las terminaciones nerviosas simpáticas.

La pargilina o bencilmetilpropargilamina produce efectos antidepresivos, debido a ser un IMAO tipo A, que actúa sin potenciar los efectos de las catecolaminas exógenas, aunque sin embargo provocan un incremento de los niveles hísticos de NA, bloqueando el mecanismo

intraneuronal de su metabolismo por las MAO. Así los IMAO dificultan la liberación de NA en terminaciones nerviosas simpáticas. Esta dificultad en su liberación periférica es máxima en las ratas con hígado de éstasis respecto a ratas control, lo que provoca su deplección periférica, con las graves consecuencias que esta insuficiencia catecolaminérgica puede ocasionar, máxime cuando el animal con hígado de éstasis normalmente está acostumbrado a mantener concentraciones elevadas tanto de NA como de AD en plasma. Por el contrario, si la administración de pargilina es crónica, se produce una adaptación de los animales con hígado de éstasis que consiguen así reducir las concentraciones plasmáticas de DA, en tanto que aumentan las propias de NA y AD. Por lo tanto los hallazgos más significativos se producen cuando el tratamiento con pargilina de los animales es agudo.

Se ha descrito que los IMAO dificultan la liberación de NA en las terminaciones nerviosas simpáticas, pero principalmente se les considera simpaticolíticos porque producen acumulación de falsos neurotransmisores en las terminaciones nerviosas del sistema simpático. Estos falsos neurotransmisores adrenérgicos son aminos que se almacenan en las terminaciones nerviosas simpáticas o del sistema simpático y son liberadas como respuesta a estímulos simpáticos. Como los falsos neurotransmisores son agonistas más débiles que la NA, la respuesta fisiológica entonces es menor. Por lo tanto cuando se administra pargilina ya de forma aguda o crónica se puede considerar que la deficiencia noradrenérgica es suplida por falsos neurotransmisores, máxime en un animal con insuficiencia hepática con desarrollo de circulación colateral portosistémica.

Entre los falsos neurotransmisores destaca la tiramina y todos ellos son recogidos en terminaciones nerviosas simpáticas, donde sufren betahidroxilación y posterior acumulación como falsos neurotransmisores. Este es

el caso de la betahidroxitiramina o de la octopamina. Gradualmente se va produciendo entonces una dilución de los almacenes de NA con los falsos neurotransmisores, lo que trae consigo dilución de la cantidad de NA liberada como respuesta a impulsos nerviosos simpáticos. Por esta razón en el presente trabajo experimental sería de interés valorar la respuesta de la presión arterial a diversos estímulos entre ellos farmacológicos, tras el tratamiento crónico con pargilina, en ratas con hígado de éstasis y controles, con el objeto de demostrar la existencia de una disminución de la respuesta adrenérgica, en la que pudieran estar implicados falsos neurotransmisores.

La serotonina (5-Ht) también tiene como única vía efectiva de metabolismo continuado la desaminación mediante la MAO tipo A, enzima de idénticas características a la que cataboliza a la NA. Así todo también se han descrito enzimas en hígado y cerebro que pueden catabolizar la 5-Ht sin desaminación, a través de la formación de un éster-5-sulfato. La situación respecto de la síntesis de 5-Ht no es igual que para las catecolaminas, osea la 5-Ht no influye sobre las cifras de la actividad en la etapa de su hidroxilación. Cuando el catabolismo de 5-Ht está bloqueado por IMAO tipo A, como por ejemplo con pargilina, las concentraciones tisulares de 5-Ht aumentan progresivamente hasta cifras que pueden ser triples de su valor control. Este efecto lo hemos demostrado en el sistema nervioso central del modelo experimental que estudiamos, sin embargo desconocemos su efecto periférico y por lo tanto el tipo de interrelación que se podría establecer entre catecolaminas y 5-Ht.

Por lo tanto los efectos de la pargilina son diferentes según el tratamiento sea agudo o crónico en las ratas con hígado de éstasis. El incremento de DA post-tratamiento agudo, puede reflejar la existencia de un aumento de su turnover en ratas con hígado de éstasis,

en tanto que el incremento de NA y AD post-tratamiento crónico, respecto de animales control igualmente tratados, podría representar una respuesta compensadora con el objeto de mantener el estado de hiperactividad simpática periférica. Esta respuesta compensadora es sólo propia del modelo experimental estudiado, puesto que es en el único caso en que la administración aguda de pargilina produce una brusca disminución de NA y AD plasmáticas, en tanto que en ratas control se produce su aumento.

3. ENCEFALOPATIA EN RATAS CON HIGADO DE ESTASIS

Las alteraciones en las concentraciones cerebrales de aminas biógenas, en ratas con ligadura estenosante de VCI-SH, permite considerar la existencia de una encefalopatía en este modelo experimental de insuficiencia hepática crónica. Sus características principales son el aumento de NA en hipotálamo y caudado, asociado a la depleción hipotalámica de AD. Respecto de las concentraciones de 5-Ht, en ambas áreas cerebrales se observa un discreto aumento. Por lo tanto en el tipo de encefalopatía hepática que se produce, predomina el incremento de las aminas biógenas tanto en un área noradrenérgica, el hipotálamo, como en un área dopaminérgica, el núcleo caudado.

En modelos de encefalopatía hepática experimental de instauración brusca, se ha encontrado depleción de NA y DA en el sistema nervioso central (SNC) (Fischer y Baldessarini, 1971). Este hallazgo constituye el argumento principal para considerar como hipótesis que una de las características fundamentales de la encefalopatía hepática (EH) era la alteración de la neurotransmisión por depleción catecolaminérgica. Sin embargo este tipo de EH de instauración rápida o aguda, si bien puede suponer un modelo experimental de interés para aplicar sus resultados a la clínica humana de la EH aguda, no puede ser admitido como modelo para que sus resultados sean extrapolables a la EH crónica, ni a la EH aguda sobre crónica.

La encefalopatía que se produce en la rata con hígado de éstasis a los 30 días de evolución postoperatoria, podría ser considerada como crónica. De forma similar se ha denominado a la EH, que se produce en la rata a los 30 días de realizarse una anastomosis porto cava término-lateral (Arias, J y cols., 1985). Por lo tanto ambos modelos experimentales de encefalopatía no son superpo-

nibles a los descritos por otros autores, en modelos que se deben de considerar de EH aguda (Dodsworth y cols., 1974; Fischer y Baldessarini, 1971; Tyce y Owen, 1978).

Ya que en ratas con anastomosis porto cava se ha demostrado que las concentraciones cerebrales y periféricas de catecolaminas y 5-Ht, varían según el periodo o estadio del postoperatorio en que sean estudiadas (Arias y cols., 1985), se debe asumir que todo tipo de EH crónica experimental es un proceso evolutivo, con una serie de estadios que representan sucesivos cambios del metabolismo cerebral cuyo significado íntimo se desconoce. Esto no excluye que cada periodo evolutivo tenga unas características propias y por esta razón la encefalopatía que se produce a los 30 días de evolución del hígado de éstasis en la rata, se ha comparado con un periodo evolutivo similar en ratas con encefalopatía portosistémica producida por anastomosis portocava. En estas últimas existe un aumento de DA en áreas noradrenérgicas (amígdala) y dopaminérgicas (olfatorio y caudado), pero las concentraciones de NA varían según el área estudiada. Así existen concentraciones normales de NA en amígdala y caudado, en tanto que en el hipotálamo y olfatorio disminuyen sus concentraciones respecto animales control. Por último se produce un incremento de 5-Ht en bulbo puente (Arias y cols., 1985; Arias y cols., 1982; López Sánchez y cols., 1985). Ya que en estos animales existe un incremento plasmático de fenilalanina y tirosina, que son aminoácidos precursores de catecolaminas, se podría sospechar que las concentraciones elevadas de estos aminoácidos en el plasma aumentaría su disponibilidad cerebral para la síntesis de DA.

Por esta razón se ha descrito que en la encefalopatía portosistémica experimental existe un aumento del turnover de DA, en particular en áreas dopaminérgicas, como son el núcleo caudado y olfatorio (López Sánchez y cols., 1984). Sin embargo, el incremento cerebral de DA

no se asocia al correspondiente incremento de las concentraciones de NA en ninguna de las áreas cerebrales antes mencionadas. Estos resultados se podrían explicar bien por la existencia de una inhibición de la enzima dopamina beta hidroxilasa (DBOH) y/o el acúmulo, en esta fase de la encefalopatía, de falsos neurotransmisores (López Sánchez y cols., 1984).

Otro hallazgo de interés, lo constituye la disminución de las concentraciones cerebrales de ácido homovanílico (HVA), en amígdala, olfatorio y caudado a los 30 días del shunt porto cava. El HVA es un catabolito de la DA, por lo tanto sus reducidas concentraciones podrían reflejar una disminución del catabolismo de esta catecolamina, cuyo resultado sería el aumento de su concentración en las citadas áreas del SNC (Arias y cols., 1985).

Por el contrario en ratas con hígado de éstasis a los 30 días de evolución, no existe depleción noradrenérgica ni en hipotálamo ni en caudado, razón por lo que no sería admisible en este tipo de encefalopatía considerar como mecanismo etiopatogénico, la teoría de los falsos neurotransmisores descrita por Fischer y Baldessarini (1971), según la cual neurotransmisores falsos como octopamina, desplazarían a los neurotransmisores verdaderos como la NA en el SNC. El hecho de que estas ratas presenten depleción hipotalámica de AD, no invalida lo expuesto, ya que en el núcleo caudado las concentraciones de este neurotransmisor está aumentada, y por lo tanto no es posible generalizar dicho mecanismo etiopatogénico. Sería de interés en este modelo experimental estudiar en el futuro las concentraciones plasmáticas y cerebrales de los aminoácidos precursores de catecolaminas, como son fenilalanina y tirosina, así como los productos derivados de la degradación de DA y NA, como son los ácidos dihidroxifenilacético (DOPAC), homovanílico (HVA), propios de DA, y los ácidos dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG) y vanilmandélico (VMA), propios de NA.

Respecto del incremento de 5-Ht en caudado e hipotálamo de las ratas con hígado de éstasis, se podría considerar la existencia de un aumento del turnover de 5-Ht cerebral en este tipo de encefalopatía, similar al descrito en la encefalopatía porto sistémica experimental (López Sánchez y cols., 1985).

La alteración del metabolismo del triptófano en el SNC de ratas con anastomosis porto cava se ha descrito como un factor etiopatogénico de la encefalopatía portosistémica (Baldessarini y Fischer, 1973). A las cuatro semanas de realizada una anastomosis porto cava término-lateral en la rata se ha demostrado un incremento de triptófano, 5-Ht y su metabolito, el ácido 5 hidroxindolacético (5HIAA) en diferentes regiones cerebrales (Curzon y cols., 1975; Rigoti y cols., 1982), siendo progresivo el aumento en las concentraciones de 5-Ht en bulbo-puente durante el primer mes del postoperatorio (Arias y cols., 1980).

Por estos resultados se ha supuesto que el acúmulo de triptófano en SNC además de alteraciones anatomopatológicas (Bucci y cols., 1982), produciría un aumento de la síntesis de 5-Ht cerebral y que esta amina biógena sería responsable de las alteraciones neurológicas propias de la encefalopatía portosistémica (Bengtsson y cols., 1988), ya por su acción como neurotransmisor inhibitorio o por el desplazamiento de DA que produciría por mecanismo competitivo (Curzon y cols., 1975).

En las ratas con hígado de éstasis, las concentraciones elevadas de DA, no permiten considerar como válido este último mecanismo y es dudoso que se pueda mantener en la encefalopatía portosistémica experimental, ya que el incremento de 5-Ht en bulbo puente no se correlaciona con las concentraciones de DA en dicha región cerebral. Sin embargo es posible que el aumento del turnover de la DA se asocie al propio de la 5-Ht. De hecho el tratamiento con L-Dopa de ratas con shunt porto cava aumenta las concentraciones de DA en núcleo caudado e hipotálamo

mo, pero reduce las concentraciones de 5-Ht en bulbo puente (Arias y cols., 1982). Puesto que las concentraciones de 5-Ht no han sido determinadas por los citados autores en núcleo caudado ni hipotálamo, no se puede concluir que exista una relación entre las concentraciones de DA y 5-Ht en ambas áreas cerebrales. Por el contrario en el presente trabajo experimental utilizando ratas con hígado de éstasis, se ha podido comprobar que a los 30 días de evolución existe tanto en caudado como en hipotálamo un aumento de las concentraciones de DA y 5-Ht. Se podría considerar según estos resultados, que en las dos regiones cerebrales se asocia el aumento de turnover de DA y de 5-Ht. Esta hipótesis la refuerza el hecho de que el tratamiento agudo con un IMAO tipo A como es la pargilina, aumenta las concentraciones tanto de DA como de 5-Ht en el núcleo caudado respecto de ratas control.

Estos hallazgos respecto de las concentraciones de aminas biógenas en ratas con estenosis de la VCI-SH, así como su respuesta a la administración durante 48 horas de pargilina, demuestran que la encefalopatía que se produce tiene sus propias características, las cuales son diferentes a las descritas en la encefalopatía portosistémica secundaria a shunt porto cava en la rata.

En ratas con shunt porto cava a los 15 días del postoperatorio, la administración de 100 microgramos/Kg de pargilina vía intraperitoneal en las 24 horas previas al sacrificio, no consigue que las concentraciones de DA alcancen las propias de ratas control en tubérculo olfatorio, núcleo estriado, amígdala e hipotálamo (Alsasua y cols., 1982).

Estas diferencias es lógico atribuir las a las diferencias existentes entre ambos modelos experimentales. En las ratas con anastomosis porto cava término-lateral, la sangre portal es derivada a la circulación sistémica y el by-pass hepático repercute de forma directa en el SNC. Sin embargo nuestra hipótesis de trabajo en las

ratas con estenosis de la VCI-SH se fundamenta en la existencia de una circulación colateral de tipo intestinal, asociada a una inversión del flujo hepático. En este supuesto, existe un metabolismo hepático, que aunque deficiente es superior al propio de ratas con shunt porto cava quirúrgico. Por lo tanto no se puede excluir que en las ratas con estenosis de la VCI-SH, la encefalopatía tenga un componente etiopatogénico atribuible a la existencia de circulación portosistémica, sin embargo la posibilidad de que se asocie una inversión del flujo hepático, aporta a este modelo experimental un mecanismo funcional de compensación de la insuficiencia hepática.

Si se considera que el aumento de las concentraciones de 5-Ht en SNC agrava la encefalopatía hepática, es lógico atribuir un efecto perjudicial al tratamiento con pargilina en el modelo experimental que se ha estudiado. En la encefalopatía portosistémica experimental se consideró que el tratamiento con L-Dopa sería beneficioso porque se había demostrado que aumentaba las concentraciones de catecolaminas cerebrales (Alsasua y cols., 1982), y por lo tanto se inhibía la síntesis de 5-Ht (Goldstein y Frenkel, 1971). Esta fue la principal razón por la que la L-Dopa se utilizó en el tratamiento del coma hepático en la clínica humana (Parkes y cols., 1970; Stefanini y Hetherington, 1972), aunque su efecto beneficioso se apreció que era mas bien debido a su acción periférica y no a su acción central.

Sin embargo el efecto de la pargilina, en las concentraciones cerebrales de 5-Ht, depende de la duración del tratamiento. En las ratas con estenosis suprahepática, su administración durante 48 horas produce un ostensible incremento de 5-Ht tanto en hipotálamo como en caudado, pero si el tratamiento se prolonga durante 15 días, se observa que dicho efecto es de menor intensidad en ambas áreas cerebrales. Si se correlacionan las variaciones de las concentraciones de 5-Ht, secundarias al tratamiento agudo con pargilina, con las variaciones correspondien-

tes de AD, se observa que son diferentes en hipotálamo, respecto al núcleo caudado. La intensa depleción que se produce en este último no se produce en el primero. Por el contrario el tratamiento durante 15 días con pargilina ocasiona una depleción de AD en ambas regiones cerebrales. Si se considera que el incremento de la síntesis de catecolaminas disminuye la síntesis de 5-Ht, el tratamiento con pargilina ya agudo o crónico no ocasiona dicho efecto, o bien anula dicho efecto. El incremento de NA no se asocia a una disminución de 5-Ht, aunque si a una drástica reducción de AD, siendo este efecto similar en animales control y con estenosis de la VCI-SH.

La existencia en estos últimos de una depleción hipotalámica de AD, se correlaciona con el aumento de sus concentraciones plasmáticas. Quizás en el estudio de las acciones periféricas de AD, y las propias de esta catecolamina en el hipotálamo, ayude a comprender mejor la fisiopatología de este modelo experimental, y en particular las relaciones que se establecen entre el SNC y el periférico.

Los efectos tanto de la intervención quirúrgica, que provoca un éstasis hepático, como del tratamiento con pargilina conducen a resultados que son difíciles de explicar debido a la enorme complejidad del SNC y de los efectos de los neurotransmisores. No se puede descartar el efecto de otros neurotransmisores no catecolaminérgicos que interaccionan con las catecolaminas y la 5-Ht y cuyas alteraciones también han sido descritas en otros modelos experimentales de insuficiencia hepática (Campollo y cols., 1992; Minuk, 1993).

También se debe considerar que los efectos de las MAO son complejos debido a que su distribución varía de unas áreas cerebrales a otras (Saura y cols., 1992) e incluso se han encontrado niveles elevados en células gliales (Colxi y cols., 1993). Las acciones farmacológicas de los IMAO también son diferentes según el área cerebral,

debido a que presentan distinta difusión por los tejidos cerebrales y en algunas áreas el acceso es más difícil y por lo tanto su efecto será menor (Colxi y cols., 1993) o mayor (Finberg y cols., 1993).

Las alteraciones bioquímicas descritas en el SNC de ratas con ligadura estenosis de la VCI-SH a los 30 días de evolución postoperatoria, demuestran pues, la existencia de una encefalopatía hepática, cuyas características no son equiparables a las propias de la encefalopatía portosistémica. Posteriores estudios son necesarios para demostrar cuales son los mecanismos fisiopatológicos diferenciales en los que radica la distinta respuesta del metabolismo cerebral de las aminas biógenas.

En ratas con anastomosis porto cava término-lateral (APCTL), las alteraciones del metabolismo cerebral de las aminas biógenas, se atribuyen a la patología del metabolismo oxidativo cerebral secundario a la insuficiencia hepática crónica. En estos animales el cerebro es más sensible a los disturbios metabólicos, que en ratas normales no causarían graves alteraciones de su función, y por esta razón la encefalopatía portosistémica, es una patología con múltiples grados de expresión, que varía desde un estado subclínico, en el cual no hay síntomas clínicos evidentes, al coma hepático irreversible, dependiendo de los factores desencadenantes y predisponentes que incidan o tengan repercusión en el SNC. Comprender la evolución de la encefalopatía hepática crónica ha sido uno de los objetivos más codiciados por múltiples equipos de investigación, y así uno de los aspectos estudiados ha sido el metabolismo cerebral, cuantificado por el consumo de oxígeno y de glucosa (Fazekas y cols., 1956; Nieto y cols., 1980; Aller y cols., 1985). Ya a los siete días de APCTL se produce una disminución del consumo de oxígeno y glucosa cerebral (Nieto y cols., 1980) que persiste a los 30 días de evolución, aunque es más intensa en corteza cerebral que

en bulbo-protuberancia (Aller y cols., 1985).

Por lo tanto la afectación es diferente según el área cerebral considerada, aunque esta alteración del metabolismo oxidativo con independencia de su intensidad se considera que constituye el sustrato biológico para que el SNC sea más susceptible a ulteriores cambios metabólicos. En esencia, existiría una disminución del metabolismo energético por alteración de la glicolisis cerebral que se refleja en el incremento de la relación glucosa 6 fosfato/fructosa 1-6 difosfato (Hindfelt y cols., 1984) y que produce una reducción del 25% en el consumo de glucosa en la mayoría de las regiones cerebrales (Mans y cols., 1983). Sin embargo la reducción en la utilización cerebral de glucosa puede ser causa de la encefalopatía o tan solo reflejar una demanda energética reducida. Esta duda parece haber sido resuelta por Hindfelt (1984) quien ha demostrado que la característica de la encefalopatía portosistémica en la rata es la existencia de una disminución de las necesidades energéticas. En este caso es lógico que mínimas alteraciones metabólicas causen una depresión de la función cerebral, porque el aumento de la demanda oxidativa que se produce no puede ser compensada por un tejido que posee una reducida reserva de glucosa, así como de su utilización para la obtención de energía. En conclusión la disminución del consumo de glucosa refleja una disminución de la demanda energética por el tejido cerebral, que por esta causa reduce su función y no tolera, o lo hace con dificultad, alteraciones metabólicas, que en situaciones fisiológicas pueden ser compensadas por el tejido cerebral sin ocasionar patología funcional u orgánica.

Sin embargo aunque exista una disminución del consumo de oxígeno y glucosa cerebral generalizada, se ha citado con anterioridad que existen diferencias según las regiones consideradas del SNC, en ratas con APCTL. Si cada región cerebral tiene una respuesta diferente respecto del consumo de oxígeno y glucosa en la encefala-

lopatía portosistémica experimental, se puede mantener la hipótesis de la existencia de diferencias regionales del metabolismo oxidativo en la encefalopatía de ratas con hígado de éstasis, en cuyo caso, las diferentes alteraciones en las concentraciones de aminas biógenas en hipotálamo y caudado dependerían no sólo de sus características como áreas noradrenérgica y dopaminérgica respectivamente, sino que también se debe valorar el grado o la intensidad en la reducción de su capacidad para el consumo de oxígeno y glucosa.

Por las razones expuestas, se puede considerar que la encefalopatía que presentan las ratas con hígado de éstasis tiene caracteres diferenciales respecto de la que se produce en la misma especie animal tras realizar una APCTL. Puesto que la encefalopatía portosistémica en la rata ha sido objeto de intenso estudio durante las tres últimas décadas, los resultados obtenidos constituyen una referencia de gran importancia para ser comparados con los que en el futuro se consigan en la encefalopatía por hígado de éstasis. Quizás este estudio comparativo, no sólo sirva para definir las características propias de esta última sino también para profundizar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes a ambos tipos de encefalopatía hepática.

6. CONCLUSIONES

1. La ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática con un fiador calibre 16G (1,7 mm de diámetro externo) en ratas con peso corporal comprendido entre 200 y 240 g, permite obtener un modelo experimental de hígado de éstasis.

2. El tipo de hipertensión portal que produce la estenosis de la vena cava inferior suprahepática, no ocasiona ninguno de los tipos de circulación colateral portosistémica que se han descrito en la hipertensión portal prehepática en la rata, denominadas esplenorrenal y paraesofágica. Las alteraciones histológicas de la microcirculación venosa intestinal son compatibles con la existencia de un nuevo tipo de circulación colateral portosistémica denominada "intestinal", en cuya etiopatogenia se podría implicar la inversión del flujo sanguíneo hepático.

3. En el presente modelo experimental de hígado de éstasis, se aprecian vasos de circulación colateral que a través de la vena suprarrenal derecha conectan con vasos diafragmáticos. Estos vasos diafragmáticos, alcanzan a su vez venas intercostales y ramas de la vena cava superior, derivando la sangre del territorio infrahepático directamente al territorio central.

4. A los 30 días de evolución postoperatoria, las ratas con hígado de éstasis presentan un incremento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, que refleja la existencia de una hiperactividad simpática periférica.

5. En ratas con hígado de éstasis, la administración de

pargilina durante 48 horas (100 mg/kg/día) reduce las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina, por el contrario si el tratamiento con dicho fármaco se continúa durante 15 días (10 mg/kg/día), sus concentraciones son similares a las propias de animales control igualmente tratados. Esta diferente respuesta según el tratamiento sea agudo o crónico implica la existencia de un mecanismo de compensación a largo plazo inducido por el fármaco.

6. La hiperactividad simpática periférica no se asocia a un grado severo de insuficiencia hepática.

7. Los animales con hígado de éstasis, cursan con un tipo de encefalopatía hepática que se caracteriza por un incremento estadísticamente significativo de la concentración de dopamina en núcleo caudado tras el tratamiento agudo (48 horas) con pargilina, respecto de ratas control con el mismo tratamiento. Futuros estudios son necesarios para cerciorar el incremento del turnover de dopamina en esta región cerebral.

8. Otra característica de la encefalopatía hepática en ratas con hígado de éstasis, lo constituye el incremento estadísticamente significativo de serotonina hipotalámica post-tratamiento agudo (48 horas) con pargilina, respecto de controles igualmente tratadas. Por el contrario el tratamiento crónico (15 días) reduce significativamente las concentraciones de dicha amina biógena respecto de animales control. Similares variaciones se producen en las concentraciones hipotalámicas de noradrenalina y adrenalina si bien los resultados, no son estadísticamente significativos.

9. La encefalopatía que produce el hígado de éstasis en la rata, no cursa con disminución de aminas biógenas en hipotálamo y núcleo caudado. Por el contrario, las concentraciones de noradrenalina, dopamina, adrenalina y serotonina son iguales o superiores a las correspondientes a ratas control, lo que excluye la hipótesis propuesta por Fisher y Baldessarini en la encefalopatía hepática, respecto de la existencia de una deplección cerebral catecolaminérgica por el acúmulo de falsos neurotransmisores.

10. Las concentraciones plasmáticas y cerebrales de aminas biógenas en ratas con hígado de éstasis y sus variaciones secundarias a la administración de pargilina, son diferentes a las descritas en ratas con anastomosis porto-cava término-lateral. Estas diferencias son cualitativas y cuantitativas.

Diferenciar los mecanismos etiopatogénicos entre ambos modelos experimentales, podría constituir el fundamento científico para instaurar tratamientos específicos, dependiendo del tipo de insuficiencia hepática.

7. BIBLIOGRAFIA

Abergel, A., Braillón, A., Gaudin, C., Kleber, G., Lebrech, D.: Persistence of a hyperdynamic circulation in cirrhotic rats following removal of the sympathetic nervous system. *Gastroenterology*. 102: 656-692, 1992.

Addis, T., Pool, J., Lew, W.: The rate of protein formation in the organs and tissues of the body. *J. Biol. Chem.* 116: 343-352, 1963.

Agustí, A., Roca, J., Bosch, J., Rodríguez-Roisin, R.: The lungs in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 10: 251-257, 1990.

Albillos, A., Colombato, L.A., Groszmann, R.J.: Expansion of the sodium space in pre-hepatic portal hypertension: further support for the peripheral vasodilation hypothesis of sodium retention (Abstract). *Hepatology*. 12: 854. 1990.

Albillos, A., Colombato, L.A.: Octeotride ameliorates vasodilatation and sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology*. 104: 575-579, 1993.

Alsasua, A., Arias, J., López-Sánchez, M.L., Estebanez, E., Arias, J.I., García de Jalón, P.D., Durán, H.: Concentración de aminas biógenas en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico de ratas con shunt portocava y sus variaciones tras la administración de levodopa y pargilina. *Arch. Farmacol. Toxicol.* 8: 83-92, 1982.

Alsasua, A., Arias, J., López-Sánchez, M.L., Estebanez, E., Arias, J.I., García de Jalón, P.D., Durán, H.: Variaciones en los niveles de catecolaminas en distintas áreas del sistema nervioso central de ratas con shunt porto-cava tras la administración de pargilina. *Cir.*

Esp. 36: 303-305, 1982.

Aller, M.A., Lorente, L., Tovar, J., Rodríguez, J., Betriu, L., Ortega, L., Arias, J.: Colestasis extrahepática. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 283-316, 1993.

Aller, M.A., Arias, J.L., Menéndez, A., García, J.L., Arias, J., Estebanez, E., Arias, J.I., Alsasua, A., Durán, M., Alvarez, M., Durán, H.: Disminución del consumo de oxígeno y obstrucción por megacariocitos en córtex cerebral de ratas con shunt porto-cava. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 67: 491-500, 1985.

Aller, M.A.: Variaciones del consumo de oxígeno en cerebro e hígado de ratas con anastomosis porto-cava. Estudio del efecto del fármaco Suloctidil_R. Tesina de licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 1983.

Anton, A.H., Sayre, D.F.: A study of the factors affecting the aluminium oxide-trihidroxiyndole procedures for the analysis of catecholamines. J. Pharmacol. Exp. Ther. 138: 360-375, 1962.

Arias J.: Catecolaminas cerebrales en el déficit hepático en un nuevo modelo experimental de anastomosis porto-cava. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 1978.

Arias, J.L., Alsasua, A., Aller, M.A., Lorente, L., Alonso, M.S., Begega, A., García-Moreno, L.M., Arias, J.: The metabolism of biogenic amines in experimental portosystemic encephalopathy. A bibliographic review. Res. Surg. 5: 150-153, 1993.

Arias, J., Alsasua, A., López-Sánchez, M., Estebáñez, M., Durán, M.: Incremento de serotonina en sistema nervioso central de ratas con shunt porto-cava. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 58: 11-14, 1980.

Arias, J., Alsasua, A., Estebanez, E., López, M., Arias, J.I., Durán, M., De Diego, P., Durán, H.: Encefalopatía portosistémica experimental: valores de noradrenalina, dopamina y ácido homovanílico en sistema nervioso central de ratas a los 15, 30 y 60 días de una anastomosis porto-cava término-lateral. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 61: 105-112, 1982.

Arias, J., Andrés-Trelles, F., Alsasua, A.: Técnica simplificada de producción de anastomosis porto-cava en la rata como modelo experimental. Arch. Farmacol. Toxicol. 3: 205-214, 1977.

Arias, J.: Encefalopatía portosistémica experimental. Serie Universitaria. Fundación Juan March. 1: 145-151, 1981.

Arias, J., Alsasua, A., Aller, M.A., Arias, J.L., Lorente, L., Alonso, M.S., Durán, M.C.: Insuficiencia hepática por anastomosis porto-cava término-lateral. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 239-254, 1993.

Arias, J., Menéndez, A., López, C. y cols.: Estudio morfométrico del núcleo caudado de ratas a los 3 y 4 meses del shunt porto-cava. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 67: 123-128, 1985.

Arias, J., Alsasua, A., Estebanez, E. y cols.: Variación en los niveles de aminas biógenas en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico de ratas con

anastomosis porto-cava tras la administración de levo Dopa. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 61:195-201, 1982.

Arroyo, V.: Ascitis. En: Medicina Interna. Farreras, V., Rozman, C. Ed. Doyma, Barcelona, Vol. 2: 283-288, 1988.

Arroyo, V., Rimola, A., Gaya, J., Rodés, J.: Prostaglandins and renal function in cirrhosis. En: Progress in liver diseases. Popper, H., Schaffner, S. Ed. Grune and Stratton Inc., N.Y., pp: 505-524, 1986.

Arroyo, V., Bosch, J.: Renin, aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis. Eur. J. Clin. Invest. 9: 69-73, 1979.

Baer, R., Rossler, R.: Beitrage zur pharmakologie des lebergegabe. Mitteilung: uber die abhangigkeit des histaminwirkung von des Durchströmung srichtung. Archives zur Experimentals Pathologie und Pharmakologie. Berlín, 119: 204-221, 1926.

Baggentoss, A.H., Caín, J.C.: Further studies on the lymphatic vessels at the hilus of the liver of man: their relation to ascites. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 32: 615-628, 1957.

Baker, H.N.G., Burger, H.G., De Kretser, D.M.: A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. Q. J. Med. 45: 145-152, 1976.

Baldessarini, R.J.: Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman, A., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. Ed. Panamericana, Madrid, pp: 378-431, 1986.

Baldessarini, R.J., Fischer, J.F.: Serotonine metabolism

in rat brain after surgical diversion of the portal venous circulation. *Nature (New Biol.)*. 245: 25-27, 1973.

Baraldi, M., Zeneroli, E., Ventura, E. y cols.: Super-sensivity of benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy due to fulminant hepatic failure in the rat: reversal by a benzodiazepine antagonist. *Clin. Sci.* 67: 167-175, 1984.

Baraldi, M., Zeneroli, M.L.: Experimental hepatic encephalopathy: changes in the binding of GABA. *Science*. 216: 427-429, 1982.

Basile, A.S., Gammal, S.H., Mullen, K.D.: Differential responsiveness of cerebellar Purkinje neurons to GABA and benzodiazepine receptor ligands in a animal model of hepatic encephalopathy. *J. Neurosci.* 8: 2414-2421, 1988.

Basile, A.S., Hugher, R.D., Harrison, P.M.: Elevated brain concentrations of 14-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.* 325: 473-478, 1991.

Basset, M.L., Mullen, K.D., Skolnick, P., Jones, E.A.: Amelioration of hepatic encephalopathy by pharmacological antagonist of the GABA-benzodiazepine receptors complex in a rabbit model of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 93: 1069-1077, 1987.

Bean, W.B.: *Vascular spiders and related lesions of the skin*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1959.

Bengmark, S., Berjesson, B., Joelsson, B., Lunderquist, A., Sigsted, B.: Subcutaneous trasposition of the spleen: a method for treatment of complications in portal hipertension?. *Ann. Surg.* 189: 75-83, 1979.

Bengtsson, F., Nobin, A., Falek, B., Gage, F.D., Jeppsson, B.: Effect of oral branched chain aminoacides on behaviour and brain serotonin metabolism in porto-caval shunted rats. *World J. Surg.* 12: 246-254, 1988.

Benhamou, J.P., Sarles, H.: Foie, pancreas, voies biliaires. *La pathologie medicale de Pasteur Vallery-Radot.* Hamburger, J., Lhermitte, F. Fascicule 5, 2^a Ed. Octobre, 1976.

Benhamou, J.P., Rueff, B., Sicol, C.: Sever hepatic failure: a critical study of current therapy. En: *Liver and drugs.* Orlandi, F., Jezequel, A.M. Ed. Academic Press, New York, 1972.

Bennett, H.S., Baggentoss, A.H., Butt, H.R.: The testis, breast, and prostate of men who die of cirrhosis of the liver. *Am. J. Clin. Pathol.* 20: 814-825, 1950.

Benoit, J.N., Granger, D.N.: Splanchnic hemodynamics in chronic portal venous hypertension. *Semin. Liver Dis.* 6: 287-298, 1986.

Benoit, J.N., Womock, W.A., Hernández, L.: Forward and backward flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology.* 89: 1092-1096, 1985.

Bergeron, M., Reader, T.A., Layrargner, P., Butterworth, R.F.: Monoamines and metabolites in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Met. Brain Dis.* 4: 169-176, 1989.

Berk, P.D., Popper, H.: Fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* 69: 349-400, 1978.

Best, H., Huntsman, M.E., Ridout, J.M.: The lipotropic

effect of protein. *Nature*. 135: 821-827, 1935.

Bismouth, H., Benhamou, J.P., Lataste, J.: L'anastomose porto-cava experimentale chez le rat. Normal technique et resultats preliminaires. *Presse Med*. 71: 1859-1861, 1963.

Bismuth, H., Sherlock, D.J.: Portosystemic shunting versus liver transplantation for the Budd Chiari syndrome. *Ann. Surg*. 214: 581-589, 1991.

Bismuth, H.: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J. Surg*. 6: 3-9, 1982.

Blanchart, A., Rodríguez-Puyol, D., Santos, J.C., Hernando, L., López-Novoa, J.M.: Effect of chronic and progressive hepatic outflow blockade on renal function in rats. *J. Lab. Clin. Med*. 109: 718-723, 1987.

Blitzer, B.L., Waggoner, J.G., Jones, E.A.: A model of fulminant hepatic failure in the rabbit. *Gastroenterology*. 74: 664-671, 1978.

Boland, E.W., Willis, F.A.: Changes in the liver produced by chronic passive congestion. *Arch. Intern. Med*. 62: 723-741, 1938.

Bolardi, L., Gaiani, S., Bassi, S., Zironi, G., Bonino, F., Brunetto, M., Barbara, L.: Diagnosis of Budd Chiari syndrome by pulsed doppler ultrasound. *Gastroenterology*. 100: 1324-1331, 1991.

Bolton, C., Bernard, W.G.: The pathological occurrences in the liver in experimental venous stagration. *J. Pathol. Bact*. 34: 701-709, 1929.

Bosch, J.: Effect of pharmacological agents on portal

hypertension: a hemodynamic appraisal. Clin. Gastroenterol. 14: 169-183, 1985.

Bosch, J.: Hipertensión portal. En: Medicina interna. Farreras V., Rozman, C. Ed. Doyma, Barcelona, Vol. 2: 272-283, 1988.

Bosch, J., Arroyo, V., Betriu, A.: Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. Gastroenterology. 78: 92-99, 1980.

Bosch, J., Navasa, M., García-Pagón, J.C.: Portal hypertension. Med. Clin. North Am. 73: 931-953, 1989.

Bosch, J., Pizcueta, P.: Pathophysiology of portal hypertension. Gastroenterol. Clin. North Am. 21: 1-14, 1992.

Bradley, S.E.: The circulation and the liver. Gastroenterology. 44: 403-409, 1963.

Braude, S., Gimson, A.E., Williams, R.: Progress in the management of fulminant hepatic failure. Intensive Care Med. 7: 101-103, 1981.

Bretagne, J.F., Guyader, D., Darnault, P., Raoul, J.L., Siproudhis, L., De Malezieu, N., Gosselin, M.: Relationship between gastric mucosal changes and hemodynamic patterns in alcoholic cirrhosis. A prospective study. Gastroenterol. Clin. Biol. 17: 636-642, 1993.

Bruix, J., Bosch, J., Jiménez, J., Mastai, R., Arderiv, M.T., Kravetz, D., Piera, C., Rodés, J.: Alteraciones hemodinámicas en ratas con hipertensión portal intrahepática y hepática. Gastroenterol. Hepatol. 7: 131-135, 1984.

Bucci, L., Ioppolo, A., Chiavarelli, R., Bigotti, A.: The central nervous system toxicity of long term oral administration of L-tryptophan to porto-caval shunted rats. Br. J. Exp. Pathol. 63: 235-241, 1982.

Budd, G.: On diseases of the liver, 3ª Edición. Ed. Blanchard and Lea, Filadelfia, 1857.

Buscher, H.P., Miltenberger, C., Mc Nelly, S., Gerok, W.: The histoautoradiographic localization of taurocholate in rat liver after bile ducto ligation. J. Hepatol. 8: 181-191, 1989.

Butterworth, R.F., Lavoie, J., Giguere, J.F.: Cerebral GABA-ergic and glutamatoergic function in hepatic encephalopathy. Neurochem. Pathol. 6: 131-144, 1987.

Cacoub, P., Piette, J.C., Wechsler, B. y cols.: Leiomyosarcome of the inferior cava vein. Experience with 7 patients and literature review. Medicine (Baltimore). 70: 293-306, 1991.

Cameron, J.L., Maddrey, N.C.: Mesoatrial shunt: a new treatment for the Budd Chiari syndrome. Ann. Surg. 187: 402-406, 1978.

Cangiano, P., Cangiano, J., James, J.H.: Brain microvessels take up large neutral aminoacids in exchange with glutamine. Cooperative role of sodium dependent and sodium independent systems. J. Biol. Chem. 258: 8949-8954, 1983.

Canty, T.G., Jaureguizar, E., Fernández-Cruz, L.: Experimental portal hypertension in the rat. J. Pediatr. Surg. 15: 819-826, 1980.

Carmena-Villarta, H.: Patología general. Tomo I. Capítu-

lo VII. Ed. Toray, S.A. Barcelona, 1974.

Caroli, J., Ribet, A., Paraf, A.: Précis des maladies du foie du pancreas et des voies biliaires. Masson et Cia. Editems. 120, Boulevard Saint Germain Paris VI, 1975.

Castaing, D., Houssin, D., Bismuth, H.: Partial hepatectomies. En: Hepatic and portal surgery in the rat. Castain, D., Houssin, D., Bismuth, H. Ed. Masson, Paris. 11: 67-101, 1980.

Cathala, J.: Pierre Teissier (1864-1932) Bull. Acad. Nat. Med. (Par) 143: 644-655, 1-8 Dic., 1959. Prog. Med. (Par) 87: 469-473, 1959.

Celada, P., Artigas, F.: Monoaminoxidase inhibitors increase preferentially extracellular serotonin in the midbrain raphe nucleus. A brain microdialysis study in the awake rat. Naunyn-Schneideberg's Arch. Pharmacol. 347: 583-590, 1993.

Cello, J.P., Grendell, J.H.: The liver in systemic conditions. En: Hepatology a text book of liver disease. Zakim, D., Boyer, T. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Vol.2: 1411-1437, 1990.

Colombato, L.A., Albillos, A., Groszmann, R.J.: Temporal relationship of peripheral vasodilation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal hypertensive rats. Hepatology. 15: 323-328, 1991.

Colzi, A., D'Agostini, F., Cesura, A.M., Borroni, E., Da Prada, M.: Monoaminoxidase-A inhibitors and dopamine metabolism in rat caudatus: evidence that an increased cytosolic level of dopamine displaces reversibly monoaminoxidase-A inhibitors in vivo. J. Pharmacol. Exp. Ther. 265: 103-111, 1993.

Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.M.: The biochemical basis of neuropharmacology. Third Ed. New York, Oxford University Press, pp: 216-243, 1978.

Couinaud, C., Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Masson. Paris, 1957.

Cross, F.S, Raffucci, F.L., Toon, R.W., Wangenstein, O.H.: Effect of complete hepatic vein ligation on portal pressures and ascites formation in dogs with porto-caval shunts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82: 505-509, 1953.

Cuilleret, G., Pomier, G., Pons, F.: Changes in brain catecholamines levels in human cirrhotic hepatic encephalopathy. Gut. 21: 565-569, 1980.

Curzon, G., Knott, P.J., Murray Lion, J.M., Record, C.O., Williams, R.: Disturbed brain tryptophan metabolism in hepatic coma. Lancet. pp: 1093-1098, 1975.

Curzon, G., Knott, P.J.: Environmental, toxicological and related aspects of tryptophan metabolism with particular references to the central nervous system. CRC. Critical Reviews in toxicology. 5: 145-187, 1977.

Challenger, F., Walshe, J.M.: Fetor hepaticus. Lancet 1: 1239-1246, 1955.

Chamuleau, R.A.F.M., Deutz, N.E.P., De Haan, J.G., Van Gool, J.: Correlation between electroencephalographic and biochemical indices in acute hepatic encephalopathy in rats. J. Hepatol. 4: 299-306, 1987.

Chandler, J.C.: The history of the surgical treatment of portal hypertension. Arch. Surg. 128: 925-940, 1993.

Chiari, H.: Ueber die selbetständige phlebites oblite-

rans der hauptstämme der venae hepaticae als ftodesursache. Beitr. Pathol. Anat. 26: 1-18, 1899.

Darnis, F.: Insuffisance hepatique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Tomo I, 7013, R 10, pp: 1-4, 1967.

De Pedro, J.A., Estebanez, E., Alsasua, A., López, M.L., Rodríguez, J., Arias, J.I., Brandau, D., Aller, M.A., Lorente, L., Arias, J., Durán, H.: Aminas biógneas en sistema nervioso central y periférico de ratas con shunt portocava término-lateral. JARPYO S.A. Madrid, pp: 215-223, 1985.

Deiss, A., Lynch, R., Lee, G., Cortwright, G.: Long term therapy of Wilson's disease. Ann. Intern. Med. 75: 57-65, 1971.

Dodsworth, J.M., James, J.H., Cummings, H.C., Fischer, J.E.: Depletion of brain noradrenaline in acute hepatic coma. Surgery. 75: 811-820, 1974.

Dornelas Camara Neto, R.: Fígado de porco perfundido in vitro via reversa com sangue humano. Estudo de parâmetros físicos das perfusões da produção de bile, da depuração de amônia e formação de ureia. Tesis Doctoral. Centro de Ciencias de Saude. Universidad Federal de Pernambuco, Brasil, 1978.

Dunn, G.D., Hayes, P., Breen, K.S.: The liver in congestive heart failure: a review. Am. J. Med. Sci. 265: 174-189, 1973.

Durán, H.: Hipertensión portal. En: Tratado de patología y clínica quirúrgicas. Durán, H., Arcelus, I., García-Sancho, L., González-Hermoso, F., Alvarez, J., Fernández, L., Méndez, J. Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana, Madrid, pp: 2696-2744, 1993.

Durán, H.: Tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal. XIV Congreso Nacional de Cirugía. Las Palmas. Septiembre, 1978.

Eck, W.: Kvooprosu o perevyazkie vorotnois veni, Predvaritelnoye soobshtshjenye (ligature of the portal vein). Voen. Med. J. St. Petersburg. 130: 1-2, 1877.

Ede, R.J., Williams, R.: Hepatic encephalopathy and cerebral edema. En: Seminars in liver disease. Williams, R. Ed. Thieme, Inc. New York, Vol. 6, Nº 2: 107-133, 1986.

Ehrlich, M., Plum, F., Duffy, T.E.: Blood and brain ammonia concentrations after porto-caval anastomosis effects of acute ammonia loading. J. Neurochem. 34: 1538-1542, 1980.

Eisenberg, S., Madison, L., Sensebach, W.: Cerebral hemodynamic and metabolic studies in patients with congestive heart failure. Circulation. 21: 704-709, 1960.

Engelhom, A., Piery, Y., Favarger, P.: The fate of alimentary cholesterol in the rat and in the rabbit. Rev. Esp. Fisiol. 15: 153-157, 1959.

Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten. Viena Springer, 1937.

Epstein, M.: Pathogenesis of renal sodium handling in cirrhosis. A reappraisal. Am. J. Nephrol. 3: 297-309, 1983.

Epstein, M.: Derangements of renal water handling in liver disease. Gastroenterology. 89: 1415-1425, 1985.

Fazekas, J.F., Ticktin, H.E., Ehrmantrant, W.R., Almon, R.W.: Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. *Am. J. Med.* 21: 843-849, 1956.

Ferenci, P.: Pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Hepatology. Gastroenterol.* 38: 371-376, 1991.

Fernstrom, J.D., Nurtham, R.J.: Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral aminoacids. *Science.* 178: 414-416, 1972.

Finberg, J.P.M., Pacak, K., Kopin, I.J., Goldstein, D.S.: Chronic inhibition of monoaminooxidase type A increases noradrenaline release in rat frontal cortex. *Naunyn-Schniedeberg's Arch. Pharmacol.* 347: 500-505, 1993.

Fingerote, R.J., Bain, V.G.: Fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* 88: 1000-1010, 1993.

Fischer, J.E., Baldessarini, R.J.: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet.* 2: 75-80, 1971.

FrancaVilla, A., Di Leo, A., Eagon, P.K.: Effect of spironolactone and potassium canrenoate on cytosolic and nuclear androgen and estrogen receptors of rat liver. *Gastroenterology.* 93: 681-686, 1987.

Fraser, C.L., Arieff, A.I.: Medical progress. Hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 131: 869-873, 1985.

Freese, A., Swartz, K.J., During, M.J., Mantin, J.B.: Kynurine metabolites of tryptophan: implications for neurologic diseases. *Neurology.* 40: 691-695, 1990.

Friedman, A.C., Ramchondani, P., Black, M., Caroline, D.F., Radecki, P., Heeger, P.: Magnetic resonance image

diagnosis of Budd Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 91: 1289-1295, 1986.

Galvao-Teles, A., Monteiro, E., Gavales, J.S.: Gonadal consequences of alcohol abuse: lessons from the liver. *Hepatology*. 6: 135-140, 1986.

Gea-Rodríguez, F., Moneu, J., Anguita, M., Iñiguez, J., Girón, J.: Corazón e hígado. *Clínica cardiovascular*. 2: 256-262, 1984.

Gimson, A.E., O'Grady, J., Ede, R.J.: Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology*. 6: 288-294, 1986.

Gjedde, A., Lockwood, A.H., Duffy, T.E., Plum, F.: Cerebral blood flow and metabolism in chronically hyperammonemic rats: effect of an acute ammonia challenge. *Ann. Neurol*. 3: 325-330, 1978.

Goldstein, M., Frenkel, N.: Inhibition of serotonin synthesis by dopa and other catecholamines. *Nature (New Biol.)*. 233: 179-180, 1971.

Grippon, P., Le Poncin-Laffite, M., Boschat, M.: Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan. *Hepatology*. 6: 682-686, 1986.

Groothuis, G.M.M., Hardank, M.S., Meijer, D.K.: Hepatobiliary transport of drugs: do periportal and perivenous hepatocytes perform the same job?. *TIPS (Ang)*. 322-327, 1985.

Groszmann, R.J., Bosch, J., Grace, N.D. y cols.: Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a vari-

- ceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 99: 1401-1407, 1990.
- Gubbins, G., Moritz, T. y cols.: *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. *Am. J. Gastroenterol.* 88: 1906-1910, 1993.
- Gumucio, J.J., Miller, D.L.: Functional implications of liver cell heterogeneity. *Gastroenterology*. 80: 393-403, 1981.
- Halff, G., Todo, S., Tzakist, A.G., Gordon, R.D., Stanzl, T.E.: Liver transplantation for Budd Chiari syndrome. *Ann. Surg.* 211: 43-49, 1990.
- Halvorsen, J.F., Myking, A.O.: Prehepatic portal hypertension in the rat. Immediate and long term effects on portal vein and aortic pressure of a graded portal vein stenosis, followed by occlusion of the portal vein and spleno renal collaterals. *Eur. Surg. Res.* 11: 89, 1979.
- Hammond, V.A., Johnston, D.G.: A semiautomated assay for plasma catecholamines using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin. Chem. Acta.* 137: 87-93, 1984.
- Hasselgren, P.O.: Prevention and treatment of ischaemia of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 164: 187-196, 1987.
- Hennecke, A.M., Wiechert, P.: Seizure and the dose of L-glutamic acid in rats. *Epilepsia.* 11: 327-331, 1970.
- Henriksen, J.H., Ring-Larsen, H., Christensen, J.: Sympathetic nervous activity in cirrhosis. A survey of plasma catecholamines studies. *J. Hepatol.* 1: 55-65, 1984.

Henriksen, J.H., Ring-Larsen, H., Kanstrup, I.L., Christensen, J.: Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis. *Gut*. 25: 1034-1043, 1984.

Higgins, G.M., Anderson, R.M.: Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Patol. Lab. Med.* 12: 186-202, 1931.

Hilton, S.M.: Hypothalamic regulation of the cardiovascular system. *Br. Med. Bull.* 22: 243-260, 1966.

Himsworth, R.L.: Effect of adrenaline and insuline upon the oxygen consumption of hyperthyroid rats. *Nature (Lond.)*. 185: 694. 1960.

Hindfelt, B., Plum, F., Duffy, T.E.: Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with porto-caval and shunts. *J. Clin. Invest.* 59: 386-396, 1977.

Hindfelt, B.: Effect of sustained portal-systemic shunting on glycolytic and citric-acid cycle intermediate in the rat brain. *Eur. J. Clin. Invest.* 14: 334-338, 1984.

Hockesstedt, K., Korsbaek, C., Lehto, V.P.: Liver hilus dearterilization. A histological and electron microscopic study in the dog. *Ann. Chir. Gynec.* 68: 23-32, 1979.

Holmberg, J.T., Henderstrom, E., Ihse, I.: A method to prevent recanalization of the transected bile duct in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 20: 428-432, 1985.

Holmin, T., Johannson, H., Siesjö, B.K.: Effects on cerebral energy state of arterial hypotension in rats with porto-caval anastomosis. *Acta Physiol. Scand.* 90: 345-357, 1974.

Howden, B., Jablenski, P., Grossman, H., Marshal, V.C.: The importance of the hepatic artery in rat liver transplantation. *Transplantation.* 47: 428-431, 1989.

Jacobescu, M., Raudulescu, J.M., Nazarian, P.A., Alexandru, S.S.: La perfusion extracorporelle continue du foie de chien: methode et resultats. *Revue Internationale d'Hepatology.* 17: 99-128, 1967.

Jacobsen, K.R. y cols.: Liver function and blood flow in normal man during infusion of vasopresin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 24: 279-284, 1969.

James, J.H., Escourrou, J., Fischer, J.: Blood brain neutral aminoacid transport activity is increased after porto-caval anastomosis. *Science.* 200: 1395-1397, 1978.

James, J., Ziporo, V., Jeppsson, B., Fischer, J.E.: Hyperammonemia, plasma aminoacid imbalance, and blood brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 2: 772-775, 1979.

Johnston, J.P.: Some observations upon a new inhibitor of monoaminooxidase in human brain. *Biochem. Pharmacol.* 17: 1285-1297, 1968.

Jones, E.A., Schaffer, D.F.: Fulminant hepatic failure. *En: Hepatology a text book of liver disease.* Zakim, D., Boyer, T. Ed. W.B. Saunders, Filadelfia, Vol.1: 460-492, 1990.

Kawano, K., Kim, G.I., Kaketani, K., Kobayashi, M.: The

beneficial effect of cyclosporine on liver ischaemia in rats. *Transplantation*. 48: 759-764, 1989.

Kennedy, J., Parbhoo, S.P., Mc Gillirray, B., Sherlock, S.: Effect of extracorporeal liver perfusion on the electroencephalogram of patients in coma due to acute liver failure. *Quart. J. Med.* 42: 549-561, 1973.

Khuroo, M.S., Datta, D.V.: Budd Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am. J. Med.* 68: 113-121, 1988.

Klein, A.S., Sitzmann, J.V., Coleman, J., Herlans, F.H., Cameron, J.L.: Current management of the Budd Chiari syndrome. *Ann. Surg.* 212: 144-149, 1990.

Knudsen, G.M., Poulsen, H.E., Poulsen, O.B.: Blood brain barrier permeability in galactosamine induced hepatic encephalopathy. No evidence for increased GABA transport. *J. Hepatol.* 6: 187-192, 1988.

Korthius, R.J., Benoit, J.M. y cols.: Humoral factors may mediate increased rat hindquarter blood flow in portal hypertension. *Am. J. Physiol.* 249: 827-833, 1985.

Kountouras, J., Billing, B.H., Scheuer, P.J.: Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. *Br. J. Exp. Pathol.* 65: 305-311, 1984.

Kyu, M.H., Cavanagh, J.B.: Some effects of porto-caval anastomosis in the male rat. *Br. J. Exp. Pathol.* 51: 217-227, 1970.

Landa, J.I., Arias, J., Torres, A., Jover, J., Gómez, M., Calleja, J., Ortega, L., Suárez, A., Moreno, E.,

Balibrea, J.L.: Modelo experimental de hipertensión portal crónica. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 73: 131-138, 1988.

Langnas, A.W., Sorrell, M.F.: The Budd Chiari syndrome: a therapeutic gordian knot?. Semin. Liver. Dis. 13: 352-359, 1993.

Larcher, V.F., Wyke, R.J., Mavat A.P.: Bacterial and fungal infection in children with fulminant hepatic failure: possible role of opsonization and complement deficiency. Gut. 23: 1037-1043, 1982.

Lee, S.H., Fisher, B.: Porto-caval shunt in the rat. Surgery. 50: 668-672, 1961.

Levant, B., Grigoriadis, D.E., De Souza, E.B.: Monoaminooxidase inhibitors inhibit 4-quinpirole binding sites in rat striatal membranes. Eur. J. Pharmacol. 246: 171-178, 1993.

Lockwood, A.H., Ginsberg, M.D., Rhoades, H.M., Gutiérrez, M.T.: Cerebral glucose metabolism after porto-caval shunting in the rat. Pattern of metabolism and implications for the pathogenesis of hepatic encephalopathy. J. Clin. Invest. 78: 123-131, 1986.

López-Sánchez, M.L., Alsasua, A., Arias, J., Estebanez, E., Valenzuela, C., Aller, M.A., Arias, J.I., García de Jalón, P.D., Durán, H.: Metabolismo de la serotonina en bulbo puente de ratas a los 7, 15 y 30 días de una anastomosis porto-cava término-lateral. Cir. Esp. 39: 78-81, 1985.

López-Sánchez, M.L., Alsasua, A., Arias, J., Estebanez, E., Durán, M., Brandau, D., García de Jalón, P.D., Durán, H.: Alteraciones en el metabolismo de catecolami-

nas en sistema nervioso central y periférico de ratas a los 7, 15 y 30 días de una anastomosis porto-cava término-lateral. Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 66: 465-472, 1984.

Lorente, L.: Patología biliar post-trasplante experimental de hígado. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1987.

Lorente, L., Arias, J., Aller, M.A., Durán, H.: Anatomía hepática. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 41-95, 1993.

Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, G., Arias, J.I., Trobo, J.I., Durán, M.C., Arias, J.: Hepatectomías. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 329-355, 1993.

Lorente, L.: Valoración farmacológica de la actividad simpática periférica en ratas con anastomosis porto-cava término-lateral. Tesina de licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1983.

Lorente, L., Aller, M.A., Alonso, M.S., Rodríguez, J., Durán, H.J., Arias, J.: Isquemia arterial. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 317-328, 1993.

Lorente, L., Trobo, J.I., Rodríguez, J.: Hipertensión portal prehepática. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 265-274, 1993.

Lorente, L., Alonso, M.S., Aller, M.A., Durán, L., Muñiz, E., Rodríguez, J., Arias, J.: Influencia de la vascularización arterial y portal. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, L., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 221-238, 1993.

Lorente, L., Arias, J., Trobo, J.I.: Transplante heterotópico de hígado. En: Cirugía hepática experimental. Arias, J., Lorente, M., Aller, M.A., Rodríguez, J., Alonso, M.S., Trobo, J.I., Durán, H. Ed. Kronos, Zaragoza, pp: 371-377, 1993.

Mans, A.M., Biebuyck, J.F., Shelly, K., Hawkins, R.A.: Regional blood brain barrier permeability to aminoacid after porto-caval anastomosis. J. Neurochem. 38: 705-717, 1982.

Mans, A.M., Biebuyck, J.F., Davis, D.W., Bryan, R.M., Hawkins, R.A.: Regional cerebral glucose utilization in rats with portocaval anastomosis. J. Neurochem. 40: 986-991, 1983.

Mariani, A., Spadoni, M.A., Tomassi, G.: Effect of protein depletion on aminoacid activating enzymes of rat liver. Nature. 199: 378-386, 1963.

Mc Lean, E.K., Hill, R.: Portal hypertension in acute experimental veno-occlusive disease of the liver in rats. Br. J. Exp. Pathol. 50: 37-41, 1979.

Mc Donald, G.B., Shorma, P., Mathews, D.E., Shulman, H.M., Thomas, E.D.: Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. Hepatology. 4: 116-122, 1984.

Meehan, F.P.: Total hepatectomy in the rat. Am. J.

Physiol. 179: 282-284, 1954.

Minneman, K.P., Dibner, M.D., Wolfe, B.B., Molinoff, P.B.: Beta 1 and Beta 2 adrenergic receptors in rat cerebral cortex are independently regulated. Science. 304: 866-868, 1979.

Morgan, T.R., Morgan, K. y cols.: Atrial natriuretic factor in experimental cirrhosis in rats. Gastroenterology. 102: 1356-1382, 1992.

Moritz, M.J., Janell, B.E.: Heterotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation. 50: 524-526, 1990.

Moroni, F., Riggio, O., Carla, V.: Hepatic encephalopathy: lack of changes of GABA content in plasma and cerebro-spinal fluid. Hepatology. 7: 816-820, 1987.

Moroni, F., Lombardi, G., Moneti, G., Cortesini, C.: The release and neosynthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy. J. Neurochem. 40: 850-854, 1983.

Murray, J.F., Sherlock, S.: Circulatory changes in chronic liver disease. Am. J. Med. 24: 358-367, 1958.

Nieto, C., Arias, J., Alsasua, A., García de Jalón, P.D.: Changes in brain oxidative metabolism in rats with porto-caval shunt. Experientia. 36: 1403-1404, 1980.

O'Grady, J.G., Alexander, G.J., Hayllar, K.M. y cols.: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 115: 1111-1112, 1989.

O'Grady, J.G., Langley, P.G., Isola, L.M.: Coagulopathy of fulminant hepatic failure. Semin. Liver. Dis. 2: 159-

163, 1986.

Olmos, G., Gabilondo, A.M., Miralles, A., Escriba, P.V., García-Sevilla, J.A.: Chronic treatment with the monoaminooxidase inhibitors clorgyline and pargyline down regulates non adrenoceptor 4-idapoxan binding sites in the rat brain. *Br. J. Pharmacol.* 108: 597-603, 1993.

Omokawa, S., Asanuma, Y., Koyama, K.: Evaluation of hemodynamics and hepatic mitochondrial function extrahepatic portal obstruction in the rat. *World J. Surg.* 14: 247-254, 1990.

Omokawa, S., Arai, Y., Hiroyecki, S., Furuya, T., Sato, T., Shirayama, K., Ito, M., Asamura, Y., Koyama, K.: A simple experimental model of total hepatectomy, hepatic ischaemia and extrahepatic portal obstruction in rats using splenic transposition. *Jpn. J. Surg.* 21: 50-56, 1991.

Orloff, M.J., Girard, B.: Long term results of treatment of Budd Chiari syndrome by side to side porto-caval shunt. *Surg. Gynecol. Obstet.* 168: 33-41, 1989.

Orloff, M.J., Snyder, G.B.: Experimental ascites I: production of ascites by gradual occlusion of the hepatic veins with an internal vena caval canula. *Surgery.* 50: 789-797, 1961.

Orloff, M.J., Baddeley, R.M., Ross, T.H., Nutting, R.O., Thomas, H.S., Halosz, N.A., Sloop, R.D.: Experimental ascites V: production of hepatic outflow block and ascites with a hepatic vein choker. *Ann. Surg.* 161: 258-262, 1965.

Orloff, M.J., Wall, M.H., Hickman, E.B., Spitz, B.R.: Experimental ascites III: production of ascites by

direct ligation of hepatic veins. *Surgery*. 54: 627-639, 1963.

Orozco, H., Juárez, F.: Sugiura procedure outside Japan: the Mexican experience. *Am. J. Surg.* 152: 539-542, 1986.

Osler, W.: Case of obliteration of inferior cava vein with stenosis of orificies of hepatic veins. *J. Anat. Physiol.* 13: 291-304, 1879.

Panes, J., Bordas, J.M., Pique, J.M. y cols.: Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology*. 103: 1875-1882, 1992.

Paredes, P., Visa, J.: La anastomosis porto-cava en la rata. *Rev. Quir. Esp.* 1: 244-250, 1974.

Parkes, J.D., Sharpstone, P., Williams, R.: Levodopa in hepatic coma. *Lancet*. 2: 1341-1343, 1970.

Pereira, L., Langley, P.G., Hafllar, K.M.: Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure. Relation to other prognosis factors. *Gut*. 33: 98-102, 1992.

Persson, B.G., Novin, A., Ahren, B., Jeppsson, B., Manssou, B., Bengmark, S.: Repeated hepatic ischemia as a treatment for carcinoid liver metastases. *World J. Surg.* 13: 307-312, 1989.

Peterson, C.H., Gignere, J.F., Cotman, C.N., Butterworth, R.F.: Selective loss of N-methyl-D-aspartate sensitive L(3H) glutamate binding sites in rat brain following porto-caval anastomosis. *J. Neurochem.* 55: 386-390, 1990.

Piery, Y., Guyon-Gellin, G.: A propose of a dealbuminized total liver extract injectable intravenously in the treatment of chronic hepatopathics. *Therapeutique (PAR)* 35: 941-943, 1959.

Pirovino, M., Linder, R., Boss, C.: Cutaneous spider naevi in liver cirrhosis: capillary, microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr.* 66: 298-302, 1988.

Pizcueta, M.P., Piqué, J.M., Bosch, J.: Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 105: 184-190, 1992.

Pizcueta, M.P., Casamitjana, R., Bosch, J.: Decreased systemic vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats. Role of hyperglucagonism. *Am. J. Physiol.* 258: 191-195, 1990.

Plaitakis, A., Berl, S., Yahr, D.M.: Abnormal glutamate metabolism in an adult-onset degenerative neurological disorder. *Science.* 216: 193-196, 1982.

Pons, A.P.: *Tubo digestivo, hígado y vías biliares, páncreas, peritoneo y diafragma. Tratado de patología y clínicas médicas. Tomo I. Salvat Editores, S.A. 5ª Ed., 1971.*

Popper, H., Schaffner, F.: Laboratory diagnosis of liver disease coordinated use of histological and biochemical observations. *JAMA* 150: 1367-1372, 1952.

Popper, H., Sznato, P.B.: Fatty liver with hepatic failure in alcoholics. *Mount Sinai J. Med. N.Y.* 24: 1121-1131, 1957.

Porter, L.E., Elm, M.S., Van Thiel, D.H.: Hepatic estrogen receptor in human liver disease. *Gastroenterology*. 92: 735-745, 1987.

Posner, M.C., Burt, M.E., Stone, M.D., Lihan, B., Warren, R.S., Vydellingum, N.A., Brennan, M.F.: A model of reversible obstructive jaundice in the rat. *J. Surg. Res.* 48: 204-210, 1990.

Pozza, G., Sechi, G.C., Ghidoni, A.: *Recenti progressi nella diagnosi e terapia delle malattie del fegato*. Palermo, 1963.

Putnam, C.N., Porter, K.A. y cols.: Liver transplantation for the Budd Chiari syndrome. *JAMA*. 236: 1142, 1976.

Rakela, J., Perkins, J.D., Gross, J.B. y cols.: Acute hepatic failure: the emerging role of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 64: 724-728, 1989.

Record, C.O., Buxton, B., Chase, R.A. y cols.: Plasma and brain aminoacids in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 6: 387-394, 1976.

Record, C.O., Chase, R.A., Alberti, R.G.: Disturbances in glucose metabolism in patients with liver damage due to paracetamol overdose. *Clin. Sci. Mol. Med.* 49: 473-479, 1975.

Redeker, A.G., Yamahiro, H.S.: Controlled trial of exchange transfusion therapy in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1: 3-6, 1973.

Rensing, U., Wimmer, B., Lesch, R., Wenz, W.: Budd-Chiari-Stuart-Bras syndrome: clinical, sonographic and

radiological examinations in occlusive disease of hepatic veins.: *Hepatogastroenterol.* 31: 218-226, 1984.

Richman, S.M., Delman, A.J., Grob, D.: Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. *Am. J. Med.* 30: 211-225, 1961.

Rigotti, P., Zanchin, G., Vassarelli, P., Bettineschi, F., Dussini, N., Battistin, L.: Cerebral aminoacid levels and transport after porto-caval shunt in the rat. Effects of liver arterialization. *J. Surg. Res.* 33: 415-422, 1982.

Ring-Larsen, H., Hesse, B., Henriksen, J.H., Christensen, J.: Sympatetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology.* 2: 304-311, 1982.

Ring-Larsen, H., Palazzo, U.: Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types and prognosis. *Gut.* 22: 585-591, 1981.

River, C., France, S.A.: *Tablas de experimentación animal.* Imprimerie Elbeurienne a Elbeng, 1975.

Rodríguez, J.: *Animales de experimentación. Anestesia.* En: *Trasplante experimental de órganos.* Arias, J., Aller, M.A., Lorente, L., Rodríguez, J., De Pedro, J.A., Brandau, D., Durán, H. Ed. Garsi, Madrid, 65:65-68, 1989.

Roy, S., Layrorgnes, P., Butterworth, R.F., Huet, P.M.: Hepatic encephalopathy in cirrhotic and porto-caval shunted dogs: lack of changes in brain GABA uptake,

brain GABA levels, brain glutamic acid decarboxilase activity and brain postsynaptic GABA receptors. *Hepatology*. 8: 845-849, 1988.

Rozga, J.R., Jeppsson, B., Bengmark, S., Demetriou, A.A.: A simple two stages technique of total hepatectomy in the rat. *J. Surg. Res.* 52: 46-49, 1992.

Rozga, J., Jeppsson, B., Hagerstrand, I., Bengmark, S.: Acute portal vein stenosis. *Acta Chir. Scand.* 151: 125-131, 1985.

Sarna, G.S., Bradbury, M.W.B., Cremes, J.E., Lai, J.C.K., Teal, H.M.: Brain metabolism and specific transport at the blood brain barrier after portocaval anastomosis in the rat. *Brain Res.* 160: 69-83, 1979.

Saura, J., Kettler, R., Da Prada, M., Richards, J.G.: Quantitative enzyme radioautography with 4-Ro 41-1049 and 4-Ro 19-6327 in vitro: localization and abundance of monoaminooxidase-A and monoaminooxidase-B in central nervous system and peripheral organs of rats, and in human brain. *J. Neurosci.* 12: 1977-1999, 1992.

Schaffer, D.F.: Fulminant hepatic failure. En: *Recent advances in hepatology*. Thomas, H.C., Jones, E.A. Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, Vol. 2: 127-146, 1986.

Schaffer, D.F., Jones, E.A.: Hepatic encephalopathy and the GABA neurotransmitter system. *Lancet* 1: 18-20, 1982.

Schaffner, F., Bachini, F., Hutterer, P.G., Scharnbeck, H.H., Sarkozi, L., Denk, H., Popper, H.: Mechanism of colestasis 4. Structural and biochemical changes in the liver and serum in rats after bile duct ligation. *Gastroenterology*. 60: 888-897, 1971.

Schimker, J.: Adaptative characteristics of urea cycle enzymes in the rat. *J. Biol. Chem.* 237: 459-463, 1962.

Schrier, R.W., Arroyo, V., Bernardi, M.: Pheripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 8: 1151-1157, 1988.

Sebastián, J.J., Barrao, F., Esteva, F., Leña, G., Arroyo, M., Serrano, T.: Efectos de la expansión de la volemia sobre el factor auricular natriurético y el eje renina-angiotensina-aldosterona en la cirrosis experimental. *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.* 85: 261-266, 1994.

Sherlock, S. Classification of functional aspects of portal hypertension. *Am. J. Surg.* 127: 121-128, 1974.

Sherlock, S.: Vasodilation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut.* 31: 365-367, 1990.

Sherlock, S.: Encefalopatía hepática. *Brit. J. Hosp. Med. (Ed. esp.).* 8: 1791-1799, 1977.

Sherlock, S.: The liver in the heart failure. *Br. Heart J.* 13: 273-277, 1952.

Sherlock, S.: The hepatic artery and hepatic veins: the liver in circulatory failure. En: *Diseases of the liver and byliary system.* Sherlock, S. Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp: 208-229, 1989.

Sherlock, S.: Hepatocellular failure. En : *Diseases of the liver and byliary system.* Sherlock, S. Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp: 80-94, 1989.

Sherlock, S.: Enfermedades del hígado y del sistema biliar. 5ª Ed. en castellano. Editorial Beta S.R.L. Buenos Aires, 1976.

Sikulen, E., Groszmann, R.J.: Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am. J. Physiol.* 250: 205-212, 1986.

Silk, D.B., Hanid, M.A., Trewby, P.W.: Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane hemodialysis. *Lancet*, 2: 1-3, 1977.

Smarth, H.L., Trigger, D.R.: Clinical features, pathophysiology and relevance of portal hypertensive gastropathy. *Endoscopy*. 23: 224-228, 1991.

Smedide, A. y cols.: Influence of delta infection and severity of hepatitis B. *Lancet*. 2: 945-947, 1982.

Sparano, J. y cols.: Treatment of the Budd Chiari syndrome with percutaneous transluminal angioplasty: case report and review of the literature. *Am. J. Med.* 82: 821-828, 1987.

Spellberg, M.A., Chaikoff, R.H.: Saluteric and toxic effects of amphenone in a patient with cirrhosis and ascites. *Ana. Arch. Intern. Med.* 104: 396-409, 1959.

Stampfl, D.A., Muñoz, S.J., Moritz, M.J.: Heterotopic liver transplantation for fulminant Wilson's disease. *Gastroenterology*. 99: 1834-1836, 1990.

Stanley, N.W., Salisbury, B.G., Mc Henry, L.C.: Effect of liver failure on the response of ventilation and cerebral circulation to carbon dioxide in man and in the goat. *Clin. Sci. Mol. Med.* 49: 157-169, 1975.

Stanley, N.W., Kelsen, S.G., Chermiak, N.S.: Effect of liver failure on the ventilatory response to hypoxia in man and in the goat. Clin. Sci. Mol. Med. 50: 25-35, 1976.

Steenberger, W., Beyls, J., Vermynen, J., Fevery, J., Marchal, G., Desmet, V., Groote, J.: Lupus anticoagulant and thrombosis of the hepatic veins (Budd Chiari syndrome). Report of three patients and review of the literature. J. Hepatol. 3: 87-94, 1986.

Stefanini, M., Hethenhton, E.N.: Levodopa in hepatic failure. JAMA. 220: 1247-1248, 1972.

Summerskill, W.H.J., Davidson, E.A., Sherlock, S., Steiner, R.E.: The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal circulation. Q. J. Med. 25: 245-254, 1956.

Tanove, K., Kitano, S., Hashizume, M., Wada, H., Sugimaki, K.: A rat model of esophageal varices. Hepatology. 13: 353-358, 1991.

Tavill, A.S., Wood, E.S., Kreel, L. y cols.: The Budd Chiari syndrome: correlation between hepatic scintigraphy and the clinical, radiological and pathological findings in 19 cases of hepatic venous outflow obstruction. Gastroenterology. 68: 509-578, 1975.

Terblanche, J., Van Hoorn-Hickman, R.: The prevention of peptic ulceration by highly selective vagotomy in a new peptic ulcer experimental model: the bile duct-ligated pig. Surgery. 84: 206-211, 1978.

Terés, J.: Insuficiencia hepática aguda grave y encefalopatía hepática. En: Medicina Interna. Farreras, V., Rozman, C. Ed. Doyma, Barcelona, Vol. I: 308-314, 1988.

Thorn, G.N., Armstrong, S.H.Jr., Davenport, V.D.: Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation XXXI. The use of concentrated human serum albumin solution in the treatment of hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 25: 304-311, 1946.

Trewby, P.W., Williams, R.: Pathophysiology of hypotension in patients with fulminant hepatic failure. *Gut.* 18: 1021-1026, 1977.

Trey, C., Davidson, C.S.: The management of fulminant hepatic failure. En: *Progress in liver diseases*. Popper, H., Schaffer, F. Ed. Grune and Stratton, New York, 3: 282-298, 1970.

Tyce, G.M., Owen, C.A.: Dopamine and noradrenaline in brain of hepatectomized rats. *Life Sci.* 22: 781-785, 1978.

Trey, C.: The fulminant hepatic failure surveillance study. En: *Liver*. Saunders, S.J., Terblanche, J. Ed. Pitman Medical, London, 1973.

Valla, D., Casadevall, W., Lacombe, C.: Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis: a prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med.* 103: 329-334, 1985.

Valla, D., Le Monizne, G., Poynard, T., Zucman, N., Rueff, B., Benhamou, J.P.: Risk of hepatic vein thrombosis in recent use of oral contraceptives: a case control study. *Gastroenterology.* 90: 807-811, 1986.

Vallance, P., Moncada, S.: Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide?. *Lancet.* 1: 776-779,

1991.

Victor, M., Adams, R.D., Cole, M.: The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine*. Baltimore, 44: 345-396, 1965.

Villa, L.: L'insufficienza epatica. Rel. 56^o Congr. Soc. Ital. Med. Int. Ed. Pazzi. Roma, 1955.

Walshe, J.M.: Disturbances of aminoacid metabolism following liver injury. *Q. J. Med.* 22: 483-505, 1953.

Walter, H.: Does minor hepatic insufficiency exist?. *Presse Med.* 68: 1041-1043, 1960.

Wallach, H.F., Popper, H.: Central necrosis of the liver. *Arch. Pathol.* 49: 33-38, 1950.

Ware, A.J.: The liver when the heart fails. *Gastroenterology*. 74: 627-628, 1978.

Weisiger, R.A.: Oxygen radical, and ischaemic tissue injury. *Gastroenterology*. 90: 494-496, 1986.

Weissenborn, K.: Recent developments in the pathophysiology and treatment of hepatic encephalopathy. *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* 6: 609-630, 1992.

Welbourn, C.R., Goldman, G., Paterson, I.S., Valeri, C.R., Shepro, D., Hechtman, H.B.: Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br. J. Surg.* 78: 651-655, 1991.

West, M., Gelb, D., Pillz, C.G.: Serum enzymes in disease VII: significance of abnormal serum enzyme levels in cardiac failure. *Am. J. Med. Sci.* 241: 350-357, 1961.

Wintrobe, M.M.: Blood dyscrasias. *Am. J. Nurs.* 60: 496-500, 1960.

Zaki, A.E., Wardle, E.W., Canalese, J.: Potential toxins of acute liver failure and their effects on blood-brain barrier permeability. *Experientia.* 39: 988-991, 1983.

Zeneroli, M.L., Penne, A., Pavinello, G. y cols.: Comparative evaluation of visual evoked potentials in experimental hepatic encephalopathy and in pharmacological induced coma-like states in rat. *Life Sci.* 28: 1507-1515, 1981.

Zeneroli, M.L.: Hepatic encephalopathy. Experimental studies in a rat model of fulminant hepatic failure. *J. Hepatol.* 1: 301-312, 1985.

Zieve, L.: Role of synergism in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. En: *Hepatic encephalopathy in chronic liver failure.* Capocaccia, L., Fischer, J.E., Rossi-Fannelli, F. Ed. Plenum Publishing Corporation, New York, pp: 15-23, 1984.

Zieve, L.: Pathogenesis of hepatic coma. *Arch. Int. Med.* 118: 211-223, 1966.

Zieve, L., Olsen, R.L.: Can hepatic coma be caused by a reduction of brain noradrenaline or dopamine?. *Gut.* 18: 688-691, 1977.

Zieve, L.: Historical remarks and recent trends in hepatic encephalopathy. En: *Progress in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange.* Bengtsson, F., Jeppson, B., Alnidal, T., Vilstrup, H. Ed. CRC Press, Boca Ratón, pp: 3-8, 1991.

Zieve, F.J., Zieve, L., Doizaki, W.H., Gilsolorf, R.B.:

Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma: implications for hepatic coma. J. Pharmacol. Exp. Ther. 191: 10-16, 1974.