

Instituto de Fisiología
Facultad de Medicina de Barcelona
(Prof. J. Jiménez Vargas)

Alteraciones hepáticas en la ligadura experimental del colédoco

A. Balcells-Gorina y P. Nogués Ribas

(Recibido para publicar el 12 de agosto de 1954)

Muy discutida ha sido y es la existencia de cirrosis colostáticas puras [Naunyn (14), Rolleston (17) y otros], admitida por Fiessinger, Minkowski y Rössle (6). Incluso muchos niegan la posibilidad de las «cirrosis biliares» en conjunto [Eppinger (5)]. Hay que reconocer que, por lo que respecta al primer punto, son muy cuestionables la mayoría de los casos que los clínicos aportan como probatorios, pues las obstrucciones calculosas de larga duración, únicas que son capaces de determinar, son precisamente de supervivencia prolongada en tanto en cuanto presentan intermitencias o por lo menos fases en que la obstrucción no es completa: ya se comprende la facilidad de infecciones enterógenas ascendentes que complican a la larga el cuadro, si es que inicialmente no fuera ya mixto—colecistitis patente y litiasis—tan frecuente en clínica. O sea, dicho con otras palabras, no puede descartarse que las supuestas cirrosis colostáticas sean, en realidad, cirrosis colangíticas o, por lo menos, «colostático-colangíticas» [Jiménez-Díaz (9)].

Por lo que hace a las pruebas experimentales aducidas, las de la era preaséptica pueden también descartarse, pero aún las experiencias con ligadura practicada en rigurosa asepsia son, según el parecer de Rössle, impugnables, ya que no se han tenido en cuenta las posibles infecciones hematógenas al no vigilar la asepsia durante la observación post-operatoria.

A pesar de esta última objeción, tan autorizada por el prestigio del que la ha formulado, hemos creído de interés estudiar

las observaciones en perros en los que se interrumpió experimentalmente y con las máximas garantías de asepsia, el flujo biliar al intestino. La posibilidad de una infección hepática post-operatoria por vía hematógena es ciertamente innegable pero creemos que tal posibilidad existe siempre, aun extremando los cuidados y de tenerla demasiado en cuenta, deberíamos invalidar la inmensa mayoría de las conclusiones de la vivisección en general.

Una y otra vez, desde las clásicas de Charcot y Gombault (3), se han repetido este tipo de experiencias en distintas especies animales, pero ni los hallazgos han sido uniformes ni su interpretación concordante. Fiessinger y Roudowska dicen haber provocado cirrosis anulares típicas superponibles a la de Laënnec. Eppinger, por el contrario, afirma categóricamente que los intentos de provocar experimentalmente cirrosis por ligadura del colédoco han fracasado; aunque se puedan determinar pequeñas necrosis, el mesénquima nunca está lesionado y los pequeños acúmulos de tejido conectivo corresponderían a tejido apelmazado pero «jamás se descubren proliferaciones del tejido conjuntivo ni regeneraciones de las vías biliares». MacMaster y Rous niegan igualmente la presentación de verdadera reacción conectiva, calificando el cuadro histológico como de «hidrohepatosis».

Una serie de autores, sin embargo, (Ogata, Janowski, Rous y Larrimore, Josselin de Jong, MacMahon, Lawrence y Maddok, etc.) dicen haber comprobado verdadera hiperplasia fibrosa en estos casos. También, entre nosotros, Rocha y Artigas (22).

Por otra parte Rous y Larrimore (19) encuentran diversidad de lesiones según el nivel de la obstrucción: fibrosis estrellada y perilobulillar en la ligadura del colédoco y fibrosis intralobulillar si es una rama la ligada.

Así las cosas, nuestras experiencias han sido hechas sin prejuicio alguno y sin el propósito de provocar la supuesta cirrosis pues entre otras cosas la supervivencia es forzosamente corta: se trataba solamente de comprobar las modificaciones iniciales de la estructura hepática por el hecho de la simple obstrucción.

Métodos

En seis perros se practicó — con las condiciones usuales de asepsia en las intervenciones quirúrgicas — doble ligadura del colédoco con sección del mismo entre las dos ligaduras y apartamiento de los extremos.

La ictericia acólica desencadenada servía de prueba post-operatoria de la colostasis absoluta, ratificada por otra parte al final de la observación por la comprobación post-mortem de la impermeabilidad de la ligadura.

Los animales fueron sacrificados en distintas fechas a partir de la obstrucción y antes se recogieron biopsias de tejido hepático.

Resultados

PERRO 1. — Biopsia verificada a los 34 días de la obstrucción.

Examen histológico: canalículos biliares dilatados. Las trabéculas pierden su arquitectura cerca de la zona centro lobulillar. Zona suprahepática con abundante pigmento y algunas células degeneradas. Células de Kupffer con pigmento, pequeños nódulos inflamatorios. No existe vacuolización y los vasos son permeables y bien aparentes. No hay reacción conjuntiva ni perihepatitis. (Profesor doctor Ferrer de la Riva.) En la autopsia plastrón de adherencias. Vías biliares dilatadas. No hay comunicación duodenal. Ascitis abundante (2 litros) teñida por el pigmento biliar.

PERRO 2. — Biopsia verificada a los 42 días de la ligadura.

Examen histológico: Vacuolización extraordinaria periportal. Hiperplasia en los espacios porta en pequeñas zonas. Infiltración de elementos histiocitarios. Abundante pigmento centrolobulillar. Manguito alrededor de la vena centrolobulillar. Cirrosis discreta (doctor Ferrer). En la autopsia vías biliares dilatadas sin comunicación duodenal. No existe ascitis.

PERRO 3. — Biopsia verificada a los 55 días de la ligadura.

Examen histológico: Desorganización trabecular. Núcleos alterados. Zonas centrolobulillares con abundante pigmento. Células de Kupffer cargadas de pigmento. Dilatación de los canalículos biliares. Ligeramente hiperplasia conectiva. No hay reacción en la cápsula (doctor Ferrer). En la autopsia hígado ligeramente reducido de tamaño y granuloso. No existe permeabilidad al duodeno. Vesícula retraída. Ascitis (2 ½ litros) y edemas.

PERRO 4. — Biopsia practicada a los 72 días de la ligadura.

Examen histológico: todas las células grandes y vacuoladas pero en menor grado las vecinas a los espacios porta. Ligeramente hiperplasia conectiva de células del conducto biliar en dichos espacios porta. Abundante pigmento biliar alrededor de la vena centrolobulillar. Algunas células de Kupffer cargadas de pigmento. Canalículos biliares dilatados. Vasos comprimidos, exangües. No existe reacción capsular (doctor Ferrer). En la autopsia vías biliares muy dilatadas sin comunicación duodenal. No existe ascitis.

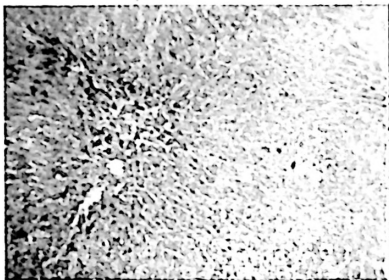


Fig. 1. — Estasis biliar con formación de trombos biliares en el centro de un lobulillo (perro 1).



Fig. 2. — Proliferación de tejido fibroso perilobulillar y disociación trabecular centrolobulillar (perro 2)

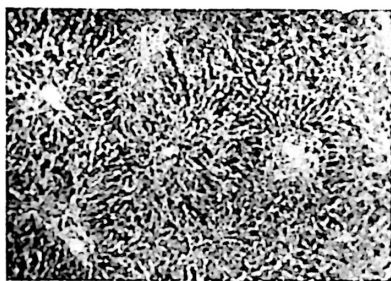


Fig. 3. — Infiltración celular en la periferia de los lobulillos y espacios porta. Hiperplasia reticular y dilatación de sinusoides (perro 5)

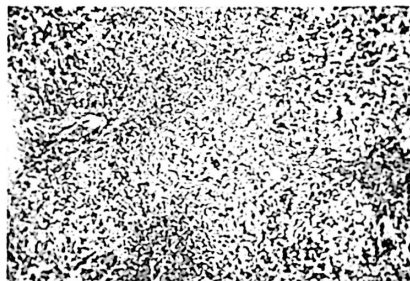


Fig. 4. — Degeneración en forma de grandes células claras (perro 6)

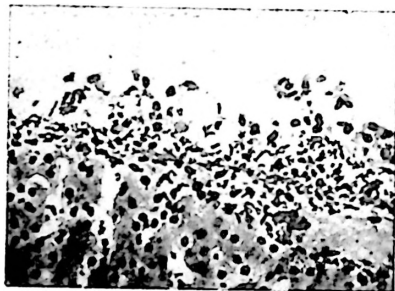


Fig. 5. — Infiltración polinuclear e histiocitaria subcapsular (perro 6)

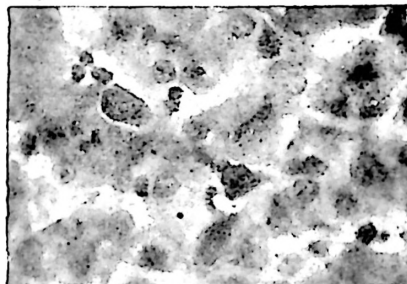


Fig. 6. — Trombos biliares con capilares biliares dilatados (perro 6)

PERRO 5.— Biopsia verificada a los 15 días de la ligadura.

Examen histológico: Las trabéculas hepáticas presentan anisocromia manifiesta en sus elementos (basofilia más o menos acentuada). Presencia discreta de microvacuolas. En algunos puntos aparente hipertrofia celular con reducción de los espacios vasculares, en forma de islotes en los espacios porta o sin aparente localización células procedentes de una hiperplasia de elementos histiocitarios. Entre ellos pequeñas sufusiones hemáticas con fagocitosis de los hematíes y liberación de pigmento férrico. Algunos capilares aparecen como obstruidos por la presencia de elementos endoteliales hiperplasiados. Cápsula de Glisson aparentemente normal (doctor Ferrer). En la autopsia adherencias en la zona de la ligadura. Escasa ascitis.

PERRO 6. — Biopsia practicada a los 11 días de la ligadura.

Examen histológico: en las trabéculas hepáticas se aprecia una degeneración microvacuolar (probablemente grasa) y en forma insular. Grandes células claras, núcleo central con pequeña cantidad de protoplasma a su alrededor, que representa una forma de degeneración indeterminada. En la cápsula de Glisson, se aprecia infiltración difusa de elementos polinucleares así como dilatación vascular. Las células endoteliales de revestimiento han sufrido un proceso de hipertrofia e hiperplasia mostrando grandes vacuolas conteniendo leucocitos en digestión más o menos avanzada. También se aprecian, en forma irregularmente repartida pero con predominio en los espacios porta, pequeñas masas de células nacidas probablemente de la multiplicación de elementos histiocitarios. En las trabéculas hepáticas, dilatación parcial de los capilares biliares y desplazamiento hacia los espacios de Disse de pigmento biliar. Trombos biliares y presencia de pigmento en las células de Kuppfer hiperplasiadas. En algunos puntos células intensamente degeneradas (doctor Ferrer). En la autopsia vías biliares dilatadas. Ascitis teñida de pigmentos.

Discusión

Entre los hallazgos consignados destacan, pues, los siguientes hechos: dilatación de los canalículos biliares que aparecen tortuosos y desgarrados en algunos puntos y trombosados en otros. Impregnación pigmentaria intersticial, especialmente en las zonas centrolobulillares. Infiltración celular, principalmente a nivel de los espacios porta, acompañada en los casos más avanzados de reacción fibroblástica intersticial alrededor de los lobulillos; en las células hepáticas, aparte de la «clarificación» fenó-

meno señalado por Hiyeda y otros, juzgado por algunos como artificio por defectuosa fijación del material antes de la tinción, registramos como más frecuentes en nuestros casos la vacuolización y signos degenerativos. La «destrabeculización» señalada por distintos autores (Jörg, Eppinger, Castex, López García, etc.) la hemos visto iniciarse en dos casos en la zona centrolobulillar.

Conviene no olvidar el hecho comprobado por una serie de investigadores de la diferente situación y características de las lesiones hepáticas según la especie animal. Hiyeda, afirma que en el conejo abundan las «Netznekrosen» mientras que en el perro se produce sobre todo la «clarificatio», lo cual indicaría según este autor una necrobiosis de las células hepáticas de clase distinta. Las del conejo reproducirían con más fidelidad, según su parecer, el cuadro de la obstrucción coledociana en el hombre. Pero, como dicen Morales Pleguezuelo y Castro Mendoza (13), hay que tener en cuenta que tanto el cobaya como el conejo son animales inadecuados para estudiar el efecto tardío de la retención biliar, ya que por ser hipersecretorios biliares sólo permiten experiencias a corto plazo, por las grandes necrosis que precozmente se originan. Los perros y gatos, en cambio, que segregan mucha menos bilis, sirven para observar los trastornos hepáticos lejanos consecutivos a la obstrucción biliar. Nuestros hallazgos no concuerdan exactamente con los puntos de vista de Hiyeda; nos remitimos a los protocolos biopsicos.

Ahora podríamos preguntarnos qué significación y trascendencia cabe atribuir a las lesiones registradas y si en realidad pueden etiquetarse de «precirróticas». Si así fuera tendríamos un argumento en favor de la posibilidad de las discutidas «cirrosis colostáticas».

Como es sabido, el criterio anatómo-patológico más autorizado para admitir una cirrosis exige la coexistencia, con carácter difuso, de tres órdenes de hechos: fenómenos de degeneración parenquimatosa, islotes de regeneración y reacción fibrosa intersticial. La «activación de los espacios porta» (Jiménez-Díaz) sería un hallazgo característico. En nuestros casos, si bien encontramos lesiones celulares y necrosis, así como infiltración histiocitaria e hiperplasia conectiva, no puede hablarse de neolobulillos ni de pseudotubulíneoformados. Rocha y Artigas, por su parte, registran «tejido hepático neoformado de arquitectura desordenada».

Que la fibrosis sea aparente y que se trate sólo de haberse destacado la trama reticular del hígado al desaparecer las células necrosadas, no puede aceptarse en nuestro caso pues es patente la hiperplasia conectiva en los espacios porta que nada tienen que ver con la estructura hepática normal.

Sea como sea no existe cirrosis constituida y a lo más podría

hablarse de fibrosis o «hepatosclerosis». Pero como dice Díaz Rubio (4), aunque tal infiltración celular portal no pueda en modo alguno considerarse como precirrótica, su presencia, junto a la activación que muestran las células de Kupffer, cargadas de pigmentos y estimuladas permanentemente por los procesos que en el resto del parénquima tienen lugar, no debe dejar de tener significación.

Puede discutirse todavía si en la patogenia de tales lesiones interviene sólo el estasis biliar o se añaden otros factores. Es indudable, que como antes hemos dicho no puede descartarse totalmente la posibilidad de la concurrencia de un factor inflamatorio por infección sobreañadida. En el hombre, es sabido que la bacteriocolia de eliminación, además de la colangitis ascendente, posibilitan la infección que surge mucho más fácilmente en la estenosis u obstrucción biliar. Y aunque hayamos logrado excluir el segundo mecanismo por la ligadura y sección del colédoco, queda en pie la eventualidad de una infección metastásica o a partir de gérmenes preexistentes en los finos canalículos intrahepáticos.

Con todo, es innegable que si, en clínica, es difícilmente admisible una colostasia pura pero es posible considerar casos en que este factor sea *predominante* [casuística de Ortiz de Landázuri e Higuera Rojas (16)], aquí con mayor razón las lesiones consignadas pueden atribuirse, sobre todo, a la obstrucción biliar persistente y sus consecuencias dinámicas: hipertensión intrahepática, trastornos trofopáticos creados por la parada biliar (Díaz Rubio), irritación biliar, anoxia (Jiménez Díaz), etc.

No entramos en discutir la patogenia de la ascitis registrada en tres de las observaciones, ni pretendemos aportarlas como prueba del desarrollo de una cirrosis: se presentaba incluso en casos sin reacción conectiva apreciable. Seguramente corresponde a la observada por Bollman en condiciones similares e interpretada como alteración del metabolismo proteínico por deficiencia alimenticia compleja; probablemente el estasis biliar intrahepático comprimiendo la circulación portal favorece también la producción de estas ascitis.

En cuanto a la existencia de las supuestas cirrosis biliares que Eppinger no admite, atribuyéndolas a una primera etapa de hepatitis patente — «ictericia catarral» — o desapercibida, nuestros cuadros lesionales tan precoces, asociándolos a los referidos por otros autores permiten afirmar por lo menos su posibilidad: el hecho de que ocurra una esclerosis patente iniciada en un caso, ya a los 42 días de la ligadura y aparezca esbozada en otros, basta aunque no sea constante para demostrar que el hígado no sufre pasivamente el estasis biliar sino que reacciona pronto su mesénquima. Y si es verdad que, como antes hemos dicho, no

pueden calificarse de cirróticos nuestros hallazgos, téngase en cuenta su precoz aparición por lo que no es de esperar hayan tenido tiempo de desarrollarse los procesos regenerativos que completen el cuadro. El hecho señalado por varios autores del desarrollo de verdaderas cirrosis — que el mismo Eppinger reconoce — en los casos de atresia congénita del colédoco (Simmel, Simmonds, Rössle) abona una vez más la importancia de la colostasis en el determinismo de cirrosis.

Ignoramos si son comparables las condiciones experimentales con las clínicas, concretamente en cuanto a los factores determinantes de este tipo de cirrosis. Ni si el «factor tiempo» decisivo en esta clase de procesos, da margen, en las enfermedades biliares humanas al desarrollo de una cirrosis clínica. Por esto no estamos autorizados a deducir conclusiones trasladables directamente a la patología humana.

Resumen

En seis perros en los que se practicó ligadura y sección del colédoco, se realizan exámenes biópsicos hepáticos a los pocos días de la obstrucción biliar. Aparte de las lesiones biliares y parenquimatosas, se registra la aparición de una hiperplasia conectiva intersticial en los espacios porta en tres de las observaciones. Se discute el papel de la colostasis en la patogenia de las llamadas cirrosis biliares.

Summary

Biosic hepatic investigations are undertaken within a few days after biliar obstruction in six dogs in which ligature and section of the colodoco had been practiced. Apart from the biliar lesions and parenquimatoses the authors observe in three instances appearance of a connective intersticial hyperplasia in the portal spaces. The part played by biliar stasis in the pathogeny of the so-called biliar cirrhosis is under discussion.

Bibliografía

- (1) BORST, M.: *Histología Patológica*. Labor, 1945.
- (2) CANÓNICO, A. M.: *Obstrucción del colédoco y descompresión del sistema biliar obstruído*. Buenos Aires, 1938.
- (3) CHARCOT y GOMBAULT: Citados por FIESSINGER.
- (4) DÍAZ RUBIO: *Patogenia y tratamiento de las cirrosis*. III Reunión de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Nutrición. Madrid, 1949.
- (5) EPPINGER, H.: *Enfermedades del hígado*. Edit. Labor. Barcelona, 1941.
- (6) FIESSINGER, N. y ROUDOWSKA, L.: Citado por FIESSINGER en T. XII, *Hígado y páncreas*, del *Tratado de Patología Médica* de SERGENT, RIBADEU-DUMAS y BOBONNEIX. Editorial Pubul. Barcelona, 1928.
- (7) HIMSWORTH, H.: *The Liver and its Diseases*. Oxford, 1947.

- (8) HIYEDA : *Experimentellen Studien über den Ikterus. Beit. pat. Anat.* **73**, 541, 1925.
- (9) JIMENEZ DÍAZ, C. : *Lecciones de Patología Médica. T. VI (Enfermedades del hígado)*. Madrid, 1948.
- (10) KARSNER, H. T. : *Morphology and pathogenesis of hepatic cirrhosis. Am. J. Clin. Path.* **13**, 569, 1943.
- (11) LÓPEZ GARCÍA : *El síndrome coledociano*. Buenos Aires, 1943.
- (12) MOON, V. H. : *Experimentelle Lebercirrhose und ihre Beziehungen zur Aetiologie der menschlichen Cirrhose. Klin. Wschr.*, **2**, 1489 y 1521, 1943.
- (13) MORALES PLEQUEZUELO, M. y CASTRO MENDOZA, H. : *Cirrosis hepática experimental. III Reunión de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Nutrición*. Madrid, 1949.
- (14) NAUNYN : *Leber Cirrhosereferat. Verh. dtsch. path. Ges.*, **59**, 1904.
- (15) OGILVIE, R. S. : *Pathological Histology*. London, 1954.
- (16) ORTIZ DE LANDÁZURI, E. : *Aportaciones a la patogenia, cuadro clínico y tratamiento de las cirrosis hepáticas*. Ponencia al I Congreso Médico del Sur. Málaga, 1950.
- (17) ROLLESTON y MCNEE : *Diseases of the Liver. Gallbladder and Bile Duct*. MacMillan and Co. London, 1929.
- (18) RÖSSLE, R. : *En Henke-Lubarsch. Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd. 5/1. Berlín, 1930.
- (19) ROUS y LARRIMORE : *J. exp. Med.* **31**, 609, 1920.
- (20) SIMMONDS : Citado por STROEBE.
- (21) STROEBE, F. : *En Enfermedades del Aparato Digestivo. T. III, 2.ª parte del Tratado de Medicina Interna de BERGMANN y STACHELIN. Labor. Barcelona*, 1943.
- (22) ROCHA, A. : *Ictericias por retención. Aspecto médico. Ponencia al II Congreso Nacional de Patología Digestiva*. Madrid, 1941.

