

63  
11209  
2el.



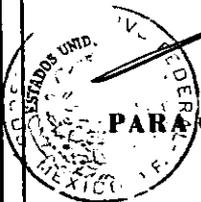
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**“UTILIDAD DE NALOXONA Y PIROXICAM EN  
EL FENOMENO DE ISQUEMIA-REPERFUSION  
HEPATICA”:**

**MODELO EXPERIMENTAL EN RATA.**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIZACIONES



*[Handwritten signature]*

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE :  
CIRUGIA GENERAL**

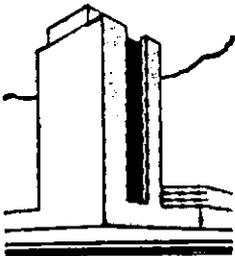
**PRESENTA**

**DR. EDUARDO ESTEBAN MONTALVO JAVE**

**TUTOR: DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA**

**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”**

266656



**MEXICO, D. F.**

**1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## PRESENTACION

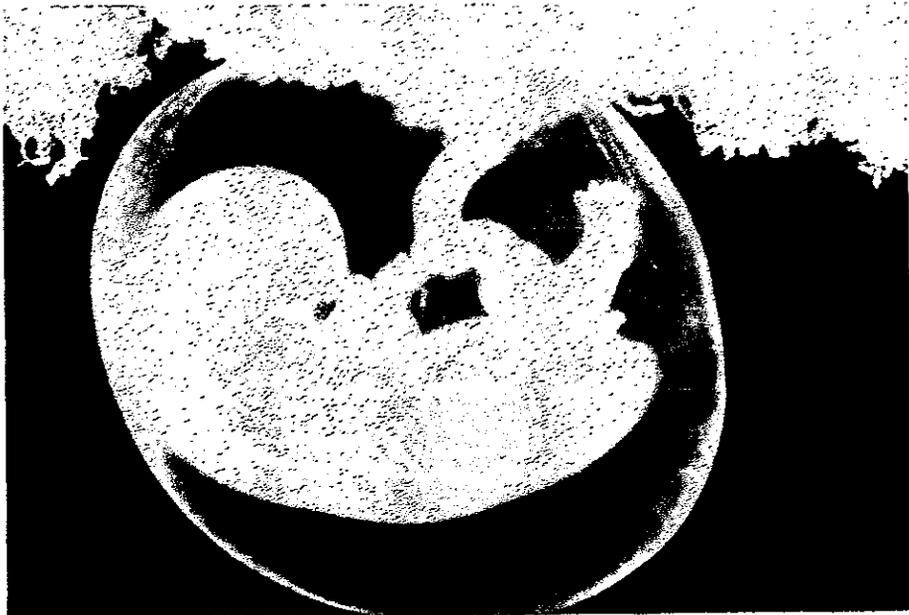
El presente trabajo de tesis, fue realizado en los años de mi residencia en la especialidad de Cirugía General, en el Hospital General de México, tomando en cuenta los antecedentes de nuestras líneas de investigación, iniciadas en el Departamento de Cirugía, de la Facultad de Medicina en la Universidad Nacional Autónoma de México, durante mis estudios de pregrado.

Con gran entusiasmo se llevó a cabo la fase experimental, en el Servicio de Cirugía Experimental, de nuestro Hospital, después de conseguir los insumos necesarios para poder iniciar la parte operativa, finalmente concluimos nuestra meta trazada, en 4 años de actualización e interés, siendo una línea de investigación original, aplicable en innumerables áreas en la medicina.

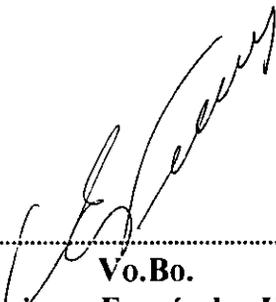
Esperando sea un paso más dentro de nuestra vida, estudiando las bases fisiológicas de la cirugía, para su aplicación futura en los pacientes.

Tuvimos el privilegio de recibir el premio Nacional en Investigación Básica, dentro del marco del congreso nacional de Cirugía General, en Acapulco, reconocimiento que nos llena de orgullo y alegría, que nos impulsa a continuar trabajando.

Gracias a Dios, por mantenernos firmes en nuestras convicciones, a pesar de las tremendas dificultades técnicas y humanas, a las cuales tuvimos que sobreponernos para salir adelante.



**Desde el inicio de la vida...**



Vo.Bo.

Dr. Enrique Fernández Hidalgo.

Profesor Titular del Curso de la  
Especialización en Cirugía General.



Vo. Bo.

Dr. Rafael R. Gutiérrez Vega.

Tutor de Tesis.

## INDICE

| <u>Tema</u>                                    | <u>Página</u> |
|--|---------------|
| Dedicatoria.....                               | 1             |
| Agradecimientos.....                           | 2             |
| Introducción.....                              | 5             |
| Historia.....                                  | 5             |
| Embriología.....                               | 7             |
| Histología.....                                | 14            |
| Anatomía.....                                  | 14            |
| Radicales Libres de Oxígeno .....              | 28            |
| Fenómeno de Isquemia Reperusión Hepática ..... | 31            |
| Planteamiento del Problema.....                | 36            |
| Justificación.....                             | 36            |
| Hipótesis.....                                 | 36            |
| Objetivos.....                                 | 37            |
| Material y Métodos.....                        | 37            |
| Estadística.....                               | 39            |
| Histopatología.....                            | 40            |
| Resultados.....                                | 43            |
| Discusión.....                                 | 61            |
| Conclusiones.....                              | 62            |
| Bibliografía.....                              | 64            |

## **DEDICATORIA**

### **A mi padre:**

Por su responsabilidad, cariño y apoyo en estos años.

Por su excelente trabajo histopatológico, que sin él, no hubiese logrado culminar mi proyecto de tesis.

### **A mi madre:**

Por su amor, dedicación y preocupación por nuestra superación personal.

Manteniéndolo el espíritu de unión familiar, entre todos nosotros.

### **A mis hermanos Gustavo y Sofia:**

Por su compañía, cariño y comprensión.

### **A mis abuelos:** Máximo Montalvo (Q.E.P.D.)

Eugenia Arenas (Q.E.P.D.)

Americo Javé.

Olga Urban.

Por sus fuertes bases morales y principios.

### **A mis tías:** Consuelo Montalvo (Q.E.P.D.)

Terencia Montalvo.

Por su cariño y cuidados desde mis primeros días de vida.

### **A mis tíos:** María Javé, Katthy Javé, Felipe Javé, Walter

Montalvo, Juvenal Cáceres, Douglas Javé,

Jesús Montalvo (QEPD).

### **A mis primos:** Pía, Christiam y Miluska Montalvo.

A Vanessa y Mónica Javé.

A Juvenal, Marco y Hans Cáceres.

A mi sobrino Pablo Ñecco Montalvo.

## AGRADECIMIENTOS.

### Al maestro Dr. Enrique Fernández Hidalgo:

Por su interés, preocupación y confianza, en mi desarrollo como residente de Cirugía General, y por el privilegio de haberme escogido dentro del selecto grupo futuros cirujanos.

### Al maestro Dr. Rafael Gutiérrez Vega:

Por sus grandes enseñanzas, por haberme fomentando, el espíritu académico, dedicación al trabajo, y responsabilidad. En la universidad, en la residencia y en mi vida personal. Gracias a su amistad y confianza, que inició con nuestros trabajos de investigación en el pregrado y, que se mantiene hasta la actualidad.

A todos los que se preocuparon, por mi formación integral como residente de Cirugía General, en el Hospital General de México:

1. Dr. José de Jesús Martínez Robles.
2. Dr. Ramón Vázquez Ortega.
3. Dr. Manuel Gallo Reynoso.
4. Dr. Erick Basurto Kuba.
5. Dr. Fernando Bernal Sahagún (Gastro).
6. Dr. Juan Miguel Abdo Francis (Gastro).
7. Dr. Miguel Del Castillo.
8. Dr. Ignacio Guzmán Mejía.
9. Dr. Francisco Galindo González.
10. Dr. Abraham Pulido Cejudo.
11. Dr. César Athie Gutiérrez.
12. Dr. Clemente Guizar.
13. Dr. Agustín Echeagaray.
14. Dr. Oscar Chapa.
15. Dr. Luis Ortega León.
16. Dr. Armando Vargas Dominguez.
17. Dr. Vicente González Ruiz.
18. Dr. Moisés Zavala.
19. Dr. Mauricio Hurtado.
20. Dr. Rafael Soto. (IMSS).
21. Dr. Jorge Cervantes (A.BC.)

**Al Dr. Thomas E. Starzl y al Dr. John Fung, por su confianza y aceptación en el privilegiado grupo de trabajo de la División de Cirugía y Trasplantes, así como del Instituto de Trasplantes de la Universidad de Pittsburgh. (U.S.A.). A los Drs. Luis Valdivia, Paulo Fontes, Ernesto Molmenti, George Blessios, Willian Hecker, George Mazariegos, Antonio Pinna, Abdul Rao y Jorge Rakela. Por brindarme la oportunidad de rotar y conocer la cirugía, dentro del marco de la investigación norteamericana.**

**A Paola Arroyo Fonseca, a mí flaca por su amor y comprensión, durante, todo éste tiempo. Deseándole lo mejor, en sus esfuerzos por concretar sus sueños.**

**A mis compañeros residentes superiores, por su apoyo y enseñanza: Alejandro Cárdenas del Olmo, Víctor De la Chica, Elsa Meza Britze, Carlofredo Rizzo Fuentes, David Ramirez, Arturo Méndez y, Eloy Guevara.**

**A mis compañeros de generación, por compartir estos años, momentos felices, difíciles y salir adelante en todo momento, siempre destacando y preocupándose por la superación académica del residente de Cirugía General: Sandra López, Mario Guzmán, Carlos Ortiz, Andrés Malo, Jaime Shalkow, Daniel Flores, Jorge Flores, Marco Torres, Ignacio Uribe, Horacio Veliz (QEPD), Kurt Rojas, Noé Gracida, Cristo Flores Padilla.**

**A mis amigos y familia quirúrgica: Jorge Landetta, Isaac Shturman, Mario Montuy, Cecilia Cú, Iván Alcalá, Luis Ramirez, Ignacio Escotto, Marco Rodríguez, Vanessa Alvarez, Antonio Villota, Raymundo Pliego, Antonio Villegas, Francisco Barrios, Tonathiu Ibarra, Rodríguez Salgado, Enrique Rodríguez Patiño, Gregorio Quintero, Iván Burgos, Conrado Traperero, Michael Hirsh. Y a todos los actuales y futuros residentes del HGM.**

**Al Departamento de Cirugía, de la Facultad de Medicina de la UNAM, a los Drs: Enrique Wintergest, Juan Hernandez Marroquín, Arturo Ortega Salgado, Rafael Valdés González, Johannes Borgtstein, Alejandro Rey, Luis Padilla y al Lic. Joaquín Barcenás.**

**Al Dr. Enrique Piña Garza, a la Dra. Dolores Martínez, al Dr. Javier Flores y a la Srta. Soledad, de AFINES. Y todos los integrantes de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM).**

**Al Dr. Juan Mier y al Dr. Miguel Angel Mercado del Comité Científico de la Asociación Mexicana de Cirugía, por el reconocimiento al primer lugar Nacional, en el marco del XXI Congreso de Cirugía General, en Acapulco, Noviembre de 1997.**

**Al Dr. José Antonio Vargas (Laboratorio ByK Gulden).**

**Al Sr. Enrique Concha y al Dr. Carlos Pietrasanta (Laboratorio Glaxo).**

**Al Dr. Raúl García Salgado (Laboratorio Senosiam),** a todos ellos por su apoyo en la asistencia de eventos científicos.

**A la Dra. Guadalupe Rojas y al Dr. Jorge Rojero,** médicos veterinarios del servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital General de México, así como a su personal de enfermería, por su colaboración técnica, en la fase experimental del trabajo de tesis.

**Al Dr. Octavio Amancio Chassín,** por su asesoría en los aspectos epidemiológicos y de estadística, del presente trabajo.

A la Dirección de Enseñanza del HGM, en especial a los **Drs. Carlos García Calderas, Eduardo de Anda Becerril, José Antonio Serrano, Rubén Burgos Vargas** y a las señoritas secretarías **Yolanda y Esperanza,** por sus atenciones y apoyo en estos años.

Al Ingeniero **Juan López,** por su experta asesoría en computación.

**Finalmente, deseo manifestar mi gran agradecimiento al Dr. José Chanes Nieto, a la Lic. Alicia Jeannetti y al Lic. Sark Vaulosky, de la Secretaría de Educación Pública, del Departamento de Relaciones Internacionales y al Dr. Alberto Cazorla, Embajador de la República del Perú, por su apoyo, para obtener el privilegio de ser Becario del Programa Latinoamericano " MUTIS ", que me permitió llevar a cabo mi residencia y finalizar mi proyecto de tesis.**

*Cirujano es el médico que logra integrar los conocimientos básicos y clínicos, con criterio y sentido humano, que tiene la gran virtud, en la técnica quirúrgica, de poder resolver las patologías de sus pacientes. Además de mantenerse actualizado y con una conducta crítica en la investigación.*

*Dr. Eduardo Esteban Montalvo Juvé. 1998.*

## **INTRODUCCION**

### **EL HIGADO.**

#### **HISTORIA**

Para los babilonios (3000-2000 a C.), el hígado fue el recurso principal que se usaba en el arte de la adivinación en astronomía y en ocasiones también para conciliar disputas importantes. En esta práctica se insertaban taquetes en modelos de arcilla del hígado, se conservó un registro de las variaciones de anatomía normal encontrada en hígados de animales sacrificados y el pronóstico general determinado por la semejanza del hígado sacrificado con el modelo. La práctica mística que todavía persiste en nuestros días en regiones de Birmania, Borneo y Uganda, establecieron la base de la comprensión de la anatomía del hígado, en las civilizaciones antiguas. (1)

Los babilonios también consideraron al hígado como el sitio de la residencia del alma, esta idea fue cambiada por los egipcios que la hicieron residir en el corazón, pero los antiguos griegos restauraron la importancia del hígado al introducir el principio de la teoría humoral en la medicina.

Hipócrates (460-377 a. C.), introdujo las cuatro sustancias básicas (fuego, agua, aire y tierra) en la vida del hombre y, estos cuatro elementos se transformaron a través de los alimentos, mediante el calor de la digestión, hacia cuatro humores del cuerpo: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla. Propuso que el alma tenía tres partes, la parte nutritiva residía en el hígado. Galeno consideró al hígado un foco de formación de calor, sangre y vasos sanguíneos. (2)

La teoría humoral, como punto central prevaleció hasta el siglo XVII. No hay lugar a dudas que el respeto de los griegos hacia el hígado se basó en parte, a su conocimiento del poder regenerativo tan prodigioso de este órgano, representado en el mito de Prometheus. (3)

Los babilonios describieron topográficamente la vesícula biliar, el ligamento falciforme, los lóbulos cuadrado y caudado, así como la anatomía de la vena porta y cava.

Los griegos realizaron una descripción más detallada de la anatomía hepática, a través Galeno, quién pensó que el sistema arterial y portal, terminaba en conexiones diminutas en las que la sangre pasaba de manera gradual hacia las venas hepáticas y la vena cava.

Posteriormente Leonardo Da Vinci, dibuja el hígado de manera sobresaliente, así como Vesalio en su descripción escrita en "*De Humani Corporis Fabrica*", Fabricio describió de manera muy precisa las venas umbilicales, portal y hepática, y la anatomía macroscópica de las vías biliares. (1)

A finales del siglo XVII, Malpighi, con un microscopio primitivo reconoció la arquitectura lobulillar del hígado, aunque no identificó los hepatocitos. En 1833, Kiernan describió la unidad hepática básica, el lobulillo hepático, cuyo centro eran las venas hepáticas, rodeadas de 5 a 6 triadas portales, también describió las triadas portales, las cuales están conformadas por una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta y un conductillo hepático, posteriormente llamados "espacios de Kiernan".

Kupffer describió sus células en 1876 y Disse su espacio perisinusoidal en 1890. En el siglo XIX, Rex dio una descripción precisa de la anatomía macroscópica del algún hígado de mamífero, seguida de una descripción semejante efectuada por Cantlie en 1897. Dividiéndolo en dos lóbulos separados por un ligamento, de manera oblicua al lecho vesicular, hacia el surco de la vena cava inferior. Más tarde confirmada por McIndoe y Counseller, en el siglo XX.

Couinaud en 1954, describe al hígado en 8 segmentos, conociéndose como la teoría francesa. En el mismo año Rappaport, desarrolló el concepto de acinos del hígado consistentes en masas romboidales de tejido hepático, en cuyos vértices más agudos se sitúan venas hepáticas centrales y en los vértices laterales, triadas hepáticas.

Se atribuye a Bernard, ser el iniciador de la comprensión de la fisiología hepática, considerando al hígado, el centro del metabolismo, basado en el desarrollo de la química inorgánica y orgánica, la bioquímica y la fisiología, así como los descubrimientos de la síntesis de la urea, el análisis y la composición de los alimentos, y finalmente en la identificación de ciertas deficiencias nutricionales, como la proteínica y de la vitamina A.

Fue en el año 1943, cuando Bernard informó, que la glándula hepática forma parte importante en el almacenamiento y producción de glucosa. En la síntesis de proteínas, vitaminas y la participación en el mecanismo de la coagulación. (3)

## **EMBRIOLOGIA**

El endodermo es la hoja blastodérmica de la cual derivan la mayoría de los elementos epiteliales de los órganos que constituyen el aparato digestivo, el aparato respiratorio y algunas glándulas endocrinas (tiroides, paratiroides, y timo).

Las capas musculares, las cubiertas serosas, el mesenterio y el tejido conjuntivo en general, de los órganos mencionados, así como la irrigación sanguínea y linfática, se originan a partir de la hoja visceral o esplácnica del mesodermo, mientras que la inervación y la presencia de ganglios nerviosos viscerales derivan del ectodermo. (6)

### **Desarrollo del Sistema Digestivo- Respiratorio:**

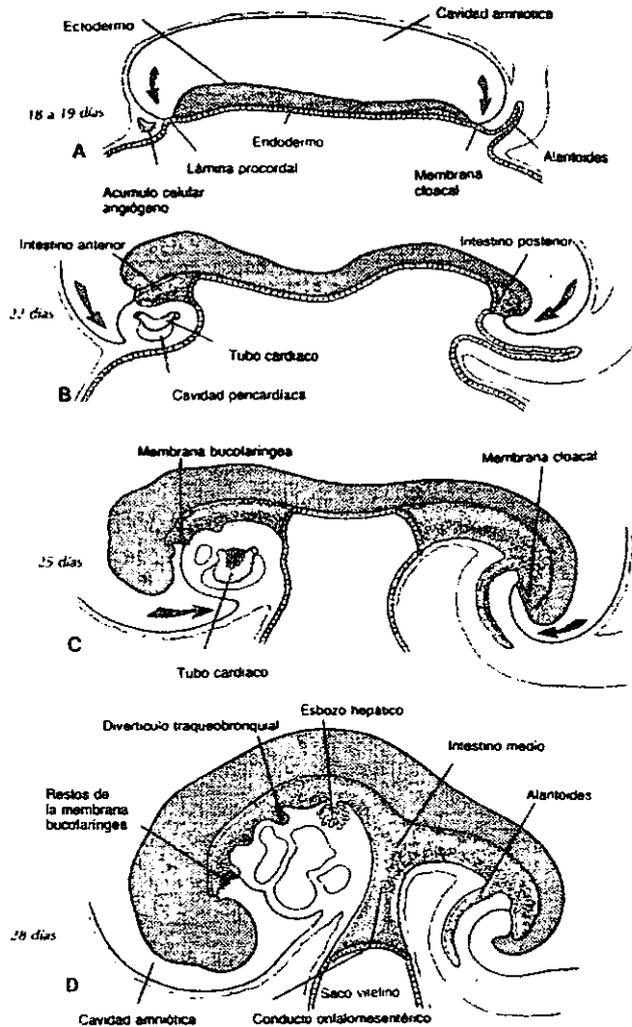
El esbozo del sistema digestivo-respiratorio aparece muy temprano en el embrión. Recién constituidas las dos hojas blastodérmicas, el ectodermo y endodermo que forman el disco embrionario, se observa que la porción del endodermo localizado en el techo del saco vitelino, se diferencia del resto; sus células se hacen ligeramente cúbicas, mientras que las que revisten el saco vitelino permanecen aplanadas. (7)

Al aparecer el mesodermo, éste se divide rápidamente en una hoja somática ó parietal y una esplácnica o visceral, el mesodermo esplácnico queda unido íntimamente al endodermo, conociéndose a esta asociación como *esplacnopleura*. Así, el intestino primitivo adquiere en esta etapa muy temprana de su desarrollo dos capas blastodérmicas: el componente endodérmico, que originará al revestimiento y los componentes epiteliales de los órganos gastrorespiratorios y, la parte mesodermal se diferenciará para formar las capas musculares y el recubrimiento conjuntivo y mesotelial en general.

Cuando el intestino primitivo recibe su refuerzo mesodérmico, el cuerpo del embrión (disco germinativo), empieza a ser delimitado en su forma. Se producen encorvaduras cefalocaudales y laterales del disco germinativo, que hacen que este se separe de las estructuras extraembrionarias, quedando por lo tanto la cavidad endodérmica dividida en una porción intraembrionaria: el intestino primitivo propiamente dicho y dos porciones extraembrionarias: el saco vitelino y el alantoides. (7)

El embrión mediante estas curvaturas, alcanza una convexidad dorsal, se forman sus paredes laterales y adquieren su forma cilíndrica, al mismo tiempo el cuerpo del embrión crece en longitud, lo que produce un estrechamiento de la relación del intestino primitivo y el saco vitelino, los que se comunican mediante el pedículo vitelino.

Las curvaturas de los extremos cefálico y caudal del embrión, producen en estas regiones 2 concavidades o depresiones revestidas externamente de ectodermo; la cefálica se denomina *estomodeum* o seno bucal y la caudal llamada *proctodeum* o seno anal. (6)



**Figura 1.**

Esquema de cortes sagitales de embriones en diversas etapas del desarrollo para mostrar el efecto de la flexión cefalocaudal y lateral sobre la posición de la cavidad revestida por endodermo. Obsérvese la formación del intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior.

- A. Embrión periodo de presomita.
- B. Embrión de 7 somitas.
- C. Embrión de 14 somitas.
- D. Al final del primer mes. Tomada de referencia bibliográfica (8).

El embrión mediante estas curvaturas, alcanza una convexidad dorsal, se forman sus paredes laterales y adquieren su forma cilíndrica, al mismo tiempo el cuerpo del embrión crece en longitud, lo que produce un estrechamiento de la relación del intestino primitivo y el saco vitelino, los que se comunican mediante el pedículo vitelino.

Las curvaturas de los extremos cefálico y caudal del embrión, producen en estas regiones 2 concavidades o depresiones revestidas externamente de ectodermo; la cefálica se denomina *estomodeum* o seno bucal y la caudal llamada *proctodeum* o seno anal. (6)

La depresión del estomodeum se hace profunda hasta que el ectodermo de su parte posterior toma contacto con el endodermo del intestino anterior. La membrana que se forma por oposición del ectodermo y el endodermo se denomina *placa oral*, la cuál poco después de constituida, al iniciarse la formación de la cara, se perfora formando la abertura del intestino. (4ta semana).

El proctodeum se relaciona con el intestino posterior, mediante la unión del ectodermo y endodermo, constituyendo la *placa anal o cloacal*, ésta se perfora en un estadio mucho más avanzado. (9na semana). (8)

El intestino primitivo queda así constituido como un tubo con 2 extremos ciegos (anterior y posterior), de forma tubular aplanada dorsoventralmente y una zona central en comunicación abierta con el saco vitelino.

Al extremo cefálico se le denomina intestino faríngeo o intestino anterior que se comunica con el saco vitelino a través del vestíbulo intestinal anterior, al extremo caudal se le conoce como intestino posterior y su comunicación con el saco vitelino se realiza mediante el vestíbulo intestinal posterior. Entre ambos se sitúa el intestino medio que se incluirá después en cuerpo del embrión, pero que permanece abierto en su parte inferior, constituyendo el techo del saco vitelino.

A medida que progresan los pliegues subcefálico y subcaudal, el intestino anterior y posterior aumentan de tamaño a expensas del intestino medio. Este último disminuye paulatinamente hasta, que sólo se comunica con el saco vitelino por un conducto, el pedículo vitelino. (8)

Por detrás de la abertura oral el intestino anterior se ensancha bastante y luego se aplanan en sentido dorsoventral para formar la *farínge primitiva*. A los lados de la farínge emergen cuatro pares de evaginaciones o divertículos en forma de bolsas a las que se les denomina *bolsas faríngeas*.

Cada bolsa faríngea está situada frente a las hendiduras que se forman en la pared lateral ventral de la cabeza del embrión denominada *surcos branquiales o faríngeos*, que quedan cerrados por oposición del endodermo de las bolsas branquiales y el ectodermo de los surcos branquiales.

De la parte media del piso de la faringe, aproximadamente a nivel de la unión del primer y segundo arco branquial, surge una evaginación endodermal que formará el esbozo de la glándula tiroides. En la región posterior a las 4tas bolsas faríngeas se hace presente un surco medio ventral, que luego se convierte en un brote tubular dispuesto en forma paralela al intestino primitivo, es el esbozo de la tráquea, que en su extremo caudal se bifurca para formar a derecha e izquierda, dos eminencias redondeadas llamadas *brotos o yemas pulmonares*. (6)

Caudalmente a la faringe el intestino primitivo se estrecha para generar el esbozo del esófago, más atrás se experimenta una dilatación local que señala al esbozo del estomago.

Después de la dilatación del estómago, se originan los esbozos del hígado, vesícula biliar y del páncreas, en la forma de tres pequeños brotes epiteliales que emergen en posición ventral y en posición dorsal, el divertículo ventral proximal se subdivide en 2 yemas, una de ellas prolifera rápidamente para formar el blastema hepático y otra yema originará el esbozo de la vesícula biliar. El páncreas se formará a partir de dos brotes: uno dorsal y el ventral distal. (9)

Al continuar el cierre del intestino medio por estrechamiento de la comunicación con el saco vitelino, el tubo intestinal crece con rapidez y se alarga, lo que permite que se produzca una curvatura del intestino relacionado con el pedículo abdominal, ésta aumenta rápidamente y forma luego un asa intestinal primitiva, que se extiende en el interior del celoma umbilical, en el ápice del asa se sitúa el pedículo vitelino (delgado y alargado), denominado también como divertículo de Meckel, que se comunica con el intestino.

El blastema o divertículo hepático crece hacia delante, inmerso en él acumulo de tejido mesodermal esplácnico denominado septum transversum, (situado entre la cavidad pericárdica y el pedículo del saco vitelino) prolifera con rapidez originando cordones celulares que prosiguen invadiendo el septum transversum. Del divertículo hepático se desprende otro crecimiento epitelial que se dirige en dirección caudo-ventral, crece en volumen en su extremo distal y luego se ahueca para esbozar la futura vesícula biliar. (7)

Al proseguir su desarrollo los cordones epiteliales hepáticos se entremezclan con las venas onfalomesentéricas o vitelinas, dando como resultado un entrecruzamiento mutuo, que origina la formación de placas celulares hepáticas de recorrido tortuoso que se anastomosan entre si y los vasos sinusoides hepáticos. En la constitución del hígado intervienen, además, el tejido mesenquimatoso del septum transversum y la hoja visceral del mesodermo: mesenterio ventral que lo recubre.

Así los componentes celulares, se derivarán de los siguientes esbozos: El parénquima hepático (placas hepáticas y los elementos conductores), es el resultado del crecimiento rápido y sucesivo de los cordones epiteliales endodermales.

Los sinusoides hepáticos a partir de porciones de las venas onfalomesentéricas o vitelinas. El tejido conjuntivo y la cápsula fibrosa (estroma) se forman del tejido mesenquimatoso del septum transversum y del mesenterio ventral respectivamente (7).

En el tejido mesenquimatoso situado entre los cordones y sinusoides hepáticos se modifican ciertos cúmulos de células para diferenciarse posteriormente en nidos celulares con función hematopoyética. Los eritrocitos, los leucocitos y plaquetas formadas en estos nidos celulares pasan al torrente circulatorio por medio de las paredes endoteliales de los sinusoides hepáticos. Por lo tanto, el hígado es considerado como un órgano vital en la formación de elementos sanguíneos celulares.

Algunos leucocitos de la sangre (monocitos) migran y se disponen entre el endotelio de los sinusoides y se diferencian en células con capacidad fagocítica (macrófagos del sistema retículo endotelial), para constituir las denominadas células de Kupffer. De los cordones epiteliales hepáticos que proliferan cuantitativamente, se originan, en sus porciones distales, los elementos celulares secretores (hepatocitos), mientras que de las porciones proximales se derivan los conductos hepáticos.

El hígado aumenta de tamaño con gran velocidad y se convierte en un órgano relativamente voluminoso, cuya manifestación externa está representada, en el embrión por el relieve o prominencia hepática. La división de los cordones hepáticos en crecimiento es muy característico y determina la arquitectura definitiva del hígado en el individuo adulto. De cada uno de los cordones primitivos se producen una serie de ramas de ángulo recto. Cada una de esas divisiones emite, a su vez, un sistema de ramas menores dispuestas radialmente. Estas ramas pequeñas radiadas se convierten en las trabéculas o placas de un lobulillo secretor del hígado y el cordón axial de células de los proviene estos, se transforma en el sistema de conductos que drenan la secreción de este lobulillo, hacia uno de los conductos principales que se comunican con el conducto común (conducto hepático). (6)

El plan básico de desarrollo de los lobulillos glandulares del hígado, adquiere relaciones mutuas con una distribución vascular igualmente característica, el ordenamiento básico puede ser considerado como una interdigitación de conductos con sus trabéculas o placas hepáticas con los vasos venosos hepáticos y sus tributarias.

El esbozo de la vesícula biliar (porción cística), prosigue su desarrollo como órgano hueco, el conducto que lo une al divertículo hepático se alarga y forma el conducto cístico, éste se reúne con el conducto del esbozo del hígado, denominado el conducto hepático, constituyendo ambos el conducto colédoco, que drena en la luz de la segunda porción del duodeno. (8)

En el embrión de 5 mm. el intestino (asa intestinal primitiva) cuelga de la pared abdominal dorsal sostenido, por un mesenterio corto y se comunica con el saco vitelino por el conducto onfalomesentérico o pedículo del saco vitelino.

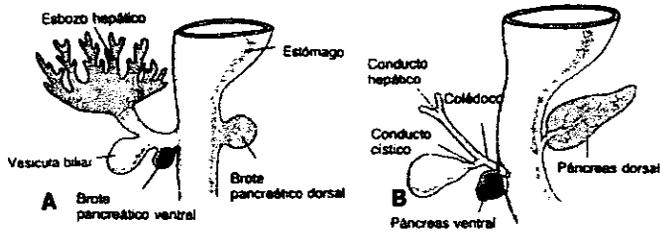


Figura 2.

Relación del esbozo hepático con los conductos biliares, cístico, la vesícula biliar y el páncreas.

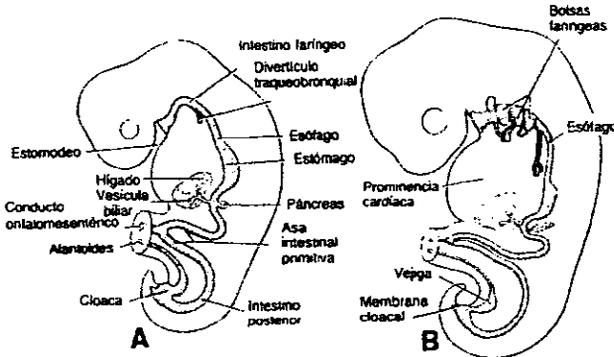


Figura 3.

Esquemas de embriones durante la cuarta (A) y quinta (B) semanas del desarrollo, para mostrar la formación del aparato gastrointestinal y los diversos derivados que se originan en la hoja germinativa endodérmica.

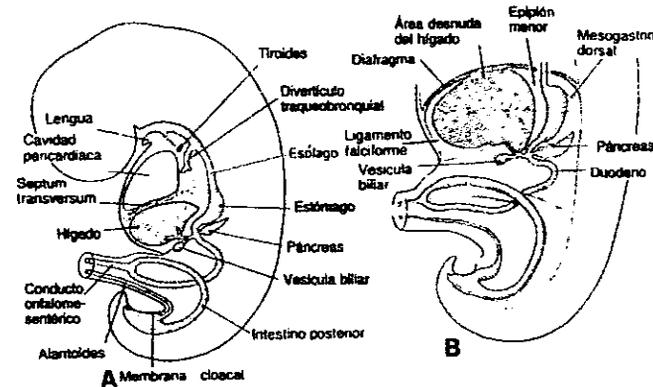


Figura 4.

A. Esquema de un embrión de 9 mm (36 días aprox.). El hígado crece caudalmente hacia la cavidad abdominal. Obsérvese la condensación del mesénquima en la zona situada entre el hígado y la cavidad pericardiaca, que presagia la formación del diafragma. B. Esquema de un embrión algo mayor. Notése el ligamento falciforme que va desde el hígado a la pared abdominal anterior y el epiplón menor entre el hígado y el intestino anterior (estómago y duodeno). El hígado está completamente rodeado de peritoneo, excepto en la zona de contacto con el diafragma, denominada área desnuda del hígado. Tomada de referencia bibliográfica (8).

En el adulto, el intestino medio comienza inmediatamente distal a la desembocadura del conducto colédoco en el duodeno y termina en la unión de los dos tercios proximales del colón transversal con el tercio distal.

En toda su extensión el intestino medio está irrigado por la arteria mesentérica superior. El desarrollo del intestino medio se caracteriza por el alargamiento rápido del intestino y el crecimiento de su mesenterio, lo cual forma el asa intestinal primitiva.

En su vértice, el asa mantiene en comunicación con el saco vitelino por medio del conducto onfalomesentérico de escaso calibre, la rama cefálica del asa se convierte en la porción distal del duodeno, el yeyuno y parte del íleon.

La rama caudal se convierte en la porción inferior del íleon, el ciego y el apéndice, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colón transversal. La unión de las ramas craneal y caudal se pueden identificar en el adulto en caso de persistir una parte del conducto onfalomesentérico en forma de divertículo ileal o de Meckel. (7)

El intestino posterior da origen al tercio distal del colon transversal, el colon descendente, sigmoideos, recto y la porción superior del conducto anal. El endodermo del intestino posterior forma asimismo el revestimiento interno de la vejiga y de la uretra.

La porción terminal del intestino posterior se dilata y forma la cloaca, cavidad revestida de endodermo que está en contacto directo con el ectodermo superficial. En la zona de contacto entre endodermo y ectodermo se forma la membrana o placa cloacal.

En una etapa posterior del desarrollo aparece un relieve transversal, el tabique urorectal, en el ángulo que forman el alantoides y el intestino posterior. Este tabique desciende gradualmente en dirección caudal y divide a la cloaca en una porción anterior, el seno urogenital primitivo y una porción posterior, el conducto ano rectal. En el embrión de siete semanas el tabique urorectal llega a la membrana cloacal, sitio en el cual se forma el perneo. La membrana cloacal se divide entonces en la membrana anal posterior y membrana urogenital anterior. (9)

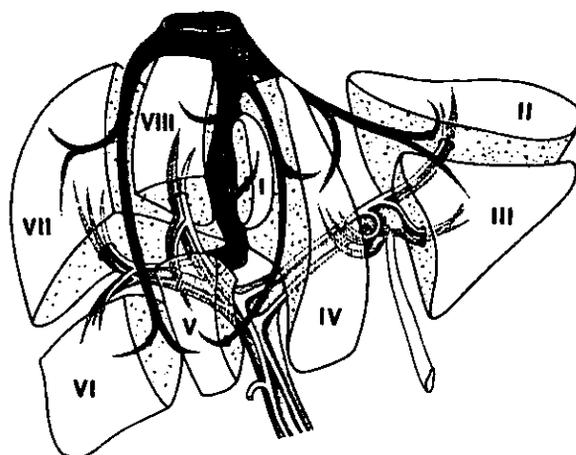
Mientras tanto, la membrana anal es rodeada por abultamientos de mesénquima y en la octava semana se advierte en el fondo de una depresión ectodérmica, llamada fosa anal o proctodeo. En la novena semana se rompe la membrana anal y el recto se comunica libremente con el exterior.

En consecuencia, la porción superior del conducto anal es de origen endodérmico y está vascularizada por la arteria del intestino posterior, la arteria mesentérica superior. El tercio inferior del conducto anal, sin embargo tiene origen ectodérmico y está irrigado por las arterias hemorroidales, ramas de la pudenda interna, la unión entre las porciones endodérmica y ectodérmica esta representada por la línea pectínea, que se encuentra inmediatamente debajo de las columnas anales. Aproximadamente a nivel de esta línea el epitelio cilíndrico se transforma en plano estratificado. (7)

## ANATOMIA E HISTOLOGIA

El hígado tiene un peso promedio de 1,500 gr., es la glándula de mayor tamaño del cuerpo. Se encuentra en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal, justamente por debajo del diafragma. Se subdivide en cuatro lóbulos, derecho, izquierdo, cuadrado y caudado. (11,25)

De acuerdo a la división vascular descrita por el Dr. Bismuth en 1982 (10), el hígado se divide en 8 segmentos de acuerdo a su irrigación, siendo el segmento I el dorsal, el II el posterior izquierdo, el III abarca el sector principal anterior izquierdo, así mismo el IV se denomina segmento anterior medio principal, el segmento V y VII abarcan el sector lateral anterior derecho, el VI y VIII el sector postero lateral derecho. Fig. 1.



**Figura 5.**

División funcional del Hígado y los segmentos de acuerdo a la nomenclatura de Couinaud. (4)

El drenaje biliar de cada sector hepático se realiza por un conducto segmentario, al cual confluyen las estructuras subsegmentarias, los sectores posteriores y anteriores del lóbulo derecho drenan al conducto hepático derecho principal, siendo el drenaje de los lóbulos mediales e izquierdos al conducto hepático principal izquierdo, los cuales se unirán para conformar el conducto hepático común. (25)

De manera similar al páncreas, el hígado cuenta con funciones tanto endocrina como exocrina, pero a diferencia del páncreas, la misma célula, el hepatocito, es la encargada de la producción exocrina del hígado, la bilis y sus numerosos productos endocrinos. Los hepatocitos convierten las sustancias nocivas, en materiales no tóxicos que se excretan en la bilis.

El hígado, con excepción de la porción retroperitoneal, está envuelto por peritoneo, que forma una cubierta de epitelio escamoso simple, denominada la cápsula de la glándula (cápsula de Glisson), que es de tejido conectivo denso de distribución irregular.

La cápsula de Glisson está unida laxamente sobre toda la circunferencia del hígado, salvo a nivel del hilio o porta hepatis, sitio en que se introduce en el hígado y forma un conducto para los vasos sanguíneos y linfáticos y conductos biliares. El hígado es un órgano extraordinario, por que sus elementos de tejido conectivo son escasos, de modo que la mayor parte del órgano consiste en células parenquimatosas uniformes llamadas hepatocitos. (14)

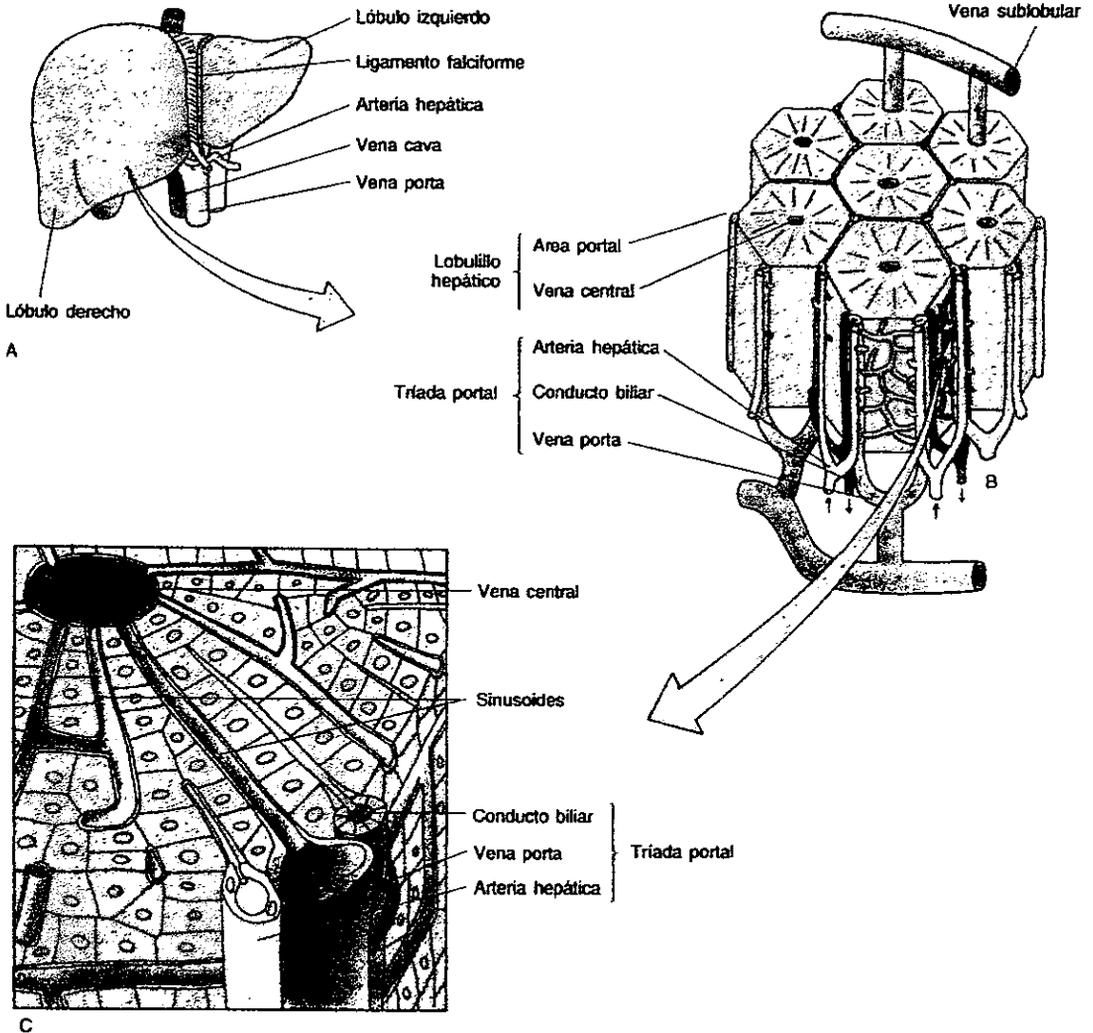
La superficie superior del hígado es convexa, en tanto que la región anterior presenta una indentación, el hilio, que se llama también porta hepatis. El hígado tiene un riego sanguíneo doble, pues recibe sangre oxigenada de las arterias hepáticas derecha e izquierda (25%) y sangre rica en nutrientes procedentes de vena porta (75%). El flujo total hepático puede ser medido mediante la cateterización de la vena hepática, usando el principio de Fick. Siendo el valor promedio de 1500 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> de la superficie corporal. Podemos utilizar de manera práctica que el flujo hepático total es de: 100 a 130 mL/min/Kg.(12,13,101)

Ambos vasos entran en el hígado a nivel del hilio. La sangre fluye por la parte superior del órgano a través de las venas hepáticas, que vacían su contenido en la vena cava inferior. La bilis sale también del hígado, a nivel del hilio por los conductos hepáticos derecho e izquierdos, que se descargan en la vesícula biliar, para su concentración y almacenamiento.

El hígado ocupa una posición relevante en el metabolismo. Todos los nutrientes que se absorben por el tubo digestivo son transportados directamente hacia este órgano por la vena porta. (101)

De manera adicional, la sangre rica en hierro proveniente del bazo se dirige, por medio de la vena porta, directamente hacia el hígado para su procesamiento. Los hepatocitos convierten una gran parte de los materiales nutritivos que llegan en productos de almacenamiento, como glucógeno, que se secreta en este caso como glucosa cuando lo requiera el cuerpo.

Los hepatocitos están distribuidos en lobulillos de forma hexagonal (lobulillos clásicos) de unos 2mm de longitud y 700 micras de diámetro. Estos lobulillos se encuentran limitados con claridad por los elementos de tejido conectivo delgados en animales como el cerdo y el camello. Sin embargo, en el ser humano sólo es posible aproximar sus límites a causa de la escasez de tejido conectivo y de la distribución estrechamente apretada de los lobulillos. En el sitio en que tres lobulillos clásicos hacen contacto entre sí, incrementan los elementos de tejido conectivo y estas regiones se conocen como áreas portales (triadas).



**Figura 6.**

**A.** Anatomía macroscópica del hígado. **B.** Lobulillos hepáticos, en los que se observan las áreas portales y la vena central. **C.** Porción del lobulillo hepático en la que se observa el área portal, las placas hepáticas, los sinusoides y los canaliculos biliares.

Tomada de la referencia 23.

Las áreas portales albergan: a) ramas de la arteria hepática, b) tributarias de la gran vena porta, c) conductos biliares interlobulillares (reconocidos por su epitelio cuboide simple) y d) vasos linfáticos. Estos vasos y los conductos siguen el eje longitudinal de cada lobulillo. (11)

Las áreas portales están aisladas del parénquima hepático, por la placa limitante, que es un manguito de hepatocitos modificados. Hay un espacio estrecho, el espacio de Moll, que separa a la placa limitante del tejido conectivo de área portal. El eje longitudinal de cada lobulillo clásico está ocupado por la vena central, rama inicial de la vena hepática, los hepatocitos se proyectan, al igual que los rayos de una rueda, desde la vena central y forman placas fenestradas anastomosantes de la célula hepáticas separadas entre sí por grandes espacios vasculares, que se conocen como sinusoides hepáticos.

Arteriolas de entrada, vénulas de entrada y ramas del plexo capilar peribiliar, perforan la placa limitante (de los hepatocitos modificados), para unirse a los sinusoides hepáticos. Conforme entra la sangre en los sinusoides su flujo se vuelve lento en grado considerable, y pasa con esta lentitud hacia la vena central. (14)

Los sinusoides hepáticos son más anchos que los capilares, y sus paredes se adaptan a las superficies de las trabéculas hepatocitarias de cada lado de las mismas, aunque están separados de las trabéculas por un estrecho espacio. Los límites de las células endoteliales no se oscurecen con la técnica de nitrato de plata, como ocurre con los capilares, y este hecho llevó a los investigadores a sugerir la posibilidad de que el endotelio constituía un sincitio. En estudios posteriores de microscopía electrónica, se estableció que la pared de los sinusoides está formada por células endoteliales individuales.

Los estudios de tipo fisiológico sobre el ritmo de eliminación de solutos de la sangre a su paso a través del hígado, así como las observaciones sobre el tamaño de las partículas coloidales, que atraviesan la pared de los sinusoides, sugirió que existían zonas de solución de continuidad en la pared, que permitían el acceso directo del plasma sanguíneo a las células hepáticas. Este hecho ha sido confirmado en las micrografías electrónicas, en las que se observa, que las células endoteliales presentan uniones celulares superpuestas típicas en algunas áreas, mientras que en otras los delgados bordes celulares pueden estar separados entre 0.1 y 0.5 nanómetros. (14)

Además, las finas porciones periféricas de las células presentan perforaciones cuyo tamaño y forma son más variables, que de los poros del endotelio de los capilares perforados de otras zonas del organismo. Estas perforaciones se suelen observar en grupos que han sido denominado "placas de tamiz". Por todo ello las paredes de los sinusoides presenta zonas de solución de continuidad entre las células y perforaciones transcelulares.

El endotelio sinusoidal muestra diferencias significativas en las especies animales. En la oveja, la cabra y el ternero, el endotelio sinusoidal muestra una evidente lámina basal y un número relativo de perforaciones. En la rata no existe lámina basal y, por lo tanto, no existe una barrera importante, para el paso de partículas marcadoras a través de la aberturas de la pared de los sinusoides. En tan sólo 30 segundos desde la inyección de dióxido de torio coloidal, las partículas electrónicamente densas se pueden observar entre la pared de los sinusoides y la superficie de las células hepáticas.

Como sólo hay una vena central en cada lobulillo, recibe sangre de cada sinusoide de dicho lobulillo y su diámetro se incrementa conforme ingresa hacia esta estructura. Al dejar la vena central, el lobulillo termina en la vena sublobulillar. Son numerosas las venas centrales que descargan su sangre en una sola vena sublobulillar, las venas sublobulillares se unen entre sí para formar las venas colectoras, que a su vez forman las venas hepáticas derecha e izquierda. (11)

Debemos recordar que el lobulillo hepático clásico, fue el primero en definirse desde el punto de vista histológico (15), por que la distribución del tejido conectivo en el hígado del cerdo proporcionó un concepto manifiesto.

En este concepto la sangre fluye, desde la periferia hacia el centro del lobulillo en la vena central. La bilis, elaborada por las células hepáticas, entra en los espacios intercelulares pequeños, los canaliculos biliares, localizados entre los hepatocitos y siguiendo la bilis un flujo hacia la periferia del lobulillo, drenan en dirección a los conductos biliares interlobulillares de las áreas portales.

El concepto de una secreción exocrina que fluye hacia la periferia del lobulillo, no resultó compatible con la situación en la mayor parte de las glándulas, en que la secreción entran en una luz central (como sucede en el caso de las acinos). Por lo tanto, los histólogos sugirieron que todos los hepatocitos, que descargan su bilis hacia un conducto biliar interlobulillar en particular constituyen un lobulillo, llamado lobulillo portal.

En los cortes histológicos el lobulillo portal se define como la región triangular cuyo centro es el área portal y cuya periferia está limitada por líneas rectas imaginarias que conectan a las tres venas centrales circundantes, que forman los tres vértices del triángulo. (16)

Una tercera conceptualización de los lobulillos hepáticos, se basa en el flujo sanguíneo desde la arteriola distributiva, y en consecuencia, en el orden en el cual los hepatocitos se degeneran después de las lesiones tóxicas o hipóxicas. Este lobulillo ovoide a romboideo se conoce como acino hepático (acino portal de Rappaport). Este se considera como tres regiones concéntricas mal definidas de parénquima hepático que rodean una arteria distributiva en el centro. (14,15,16)

La capa más externa, la zona 3, es, de las tres zonas, la más deficiente en oxígeno. La región restante se divide por igual en dos zonas (1 y 2), de las cuales la zona 1 es la que cuenta con más abundancia de oxígeno.

Las placas anastomosantes de hepatocitos, que no tienen un espesor mayor de dos células, salen a manera de rayos desde la vena central hacia la periferia del lobulillo clásico. Los espacios entre las placas de hepatocitos están ocupados por sinusoides hepáticos y la sangre que fluye por estos amplios vasos no puede hacer contacto con los hepatocitos por la presencia de una túnica endotelial compuesta por células de revestimiento de los sinusoides. (14,101)

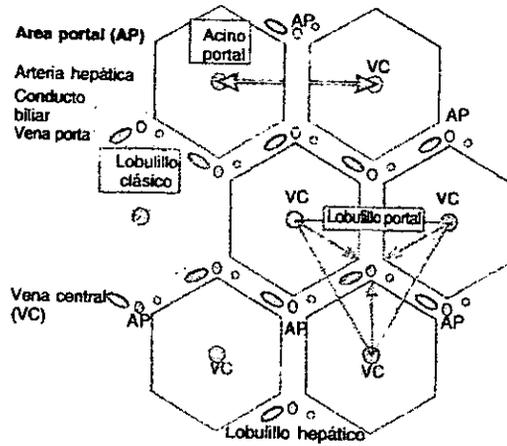


Figura 7.

Esquema de los tres tipos de lobulillos del hígado: Clásico, lobulillo portal y acino hepático. Tomada de referencia bibliográfica 23.

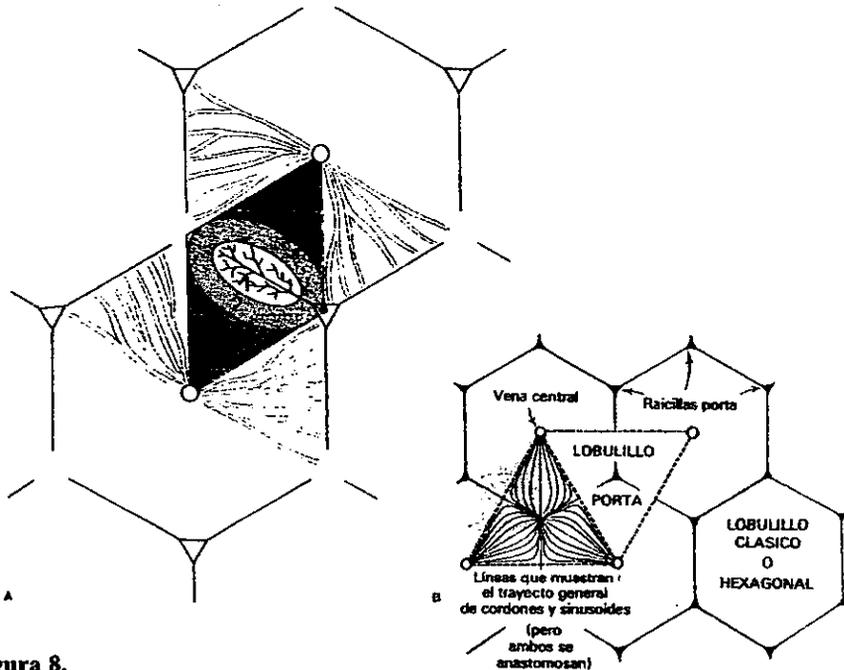


Figura 8.

Esquemas de (A) acino hepático y (B) lobulillo clásico y lobulillo porta. En A. las líneas llenas indican tres direcciones posibles en las que se extiende la "trama" vascular del acino, desde los vasos de raicilla porta. En B. El acino hepático, se muestra su relación con los lobulillos clásico y porta. Tomada de la referencia bibliográfica 17.

A menudo las células de esta túnica endotelial no hacen contacto entre si y dejan espacios de hasta 0.5 nanómetros entre ellas. Las células de revestimiento sinusoidal tienen también fenestras, que se encuentran en cúmulos, y se conocen como placas de tamiz o colador. Por lo tanto, puede dejar la luz del sinusoides con relativa facilidad, cualquier partícula que mida menos de 0.5 nanómetros de diámetro.

Los macrófagos residentes, conocidos como células de Kupffer, se relacionan con las células de revestimiento sinusoidal en los sinusoides. A menudo los fagosomas de las células de Kupffer contienen partículas y desechos celulares endocitados, en especial eritrocitos muertos, a los que están destruyendo éstas células. Las micrografías electrónicas de las células de Kupffer, ponen de manifiesto numerosas proyecciones de manera de filopodios, mitocondrias, cierto retículo endotelial rugoso y aparato de Golgi pequeño, lo mismo que abundancia de lisosomas y endosomas tardíos.

Estas células no establecen uniones intercelulares con las células vecinas, se ha sugerido que pueden ser depredadores migratorios. Las células de revestimiento sinusoidal están separadas de los hepatocitos por un espacio perisinusoidal estrecho (espacio de Disse), y el plasma que escapa de los sinusoides tienen acceso libre de espacio. Las microvellosidades de los hepatocitos ocupan gran parte del espacio de Disse; el área de la superficie extensa de las microvellosidades facilita el intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos. Es importante percatarse que los hepatocitos, no entran en contacto con la sangre; más bien el espacio de Disse actúa como compartimento intermediario entre ellos. (11)

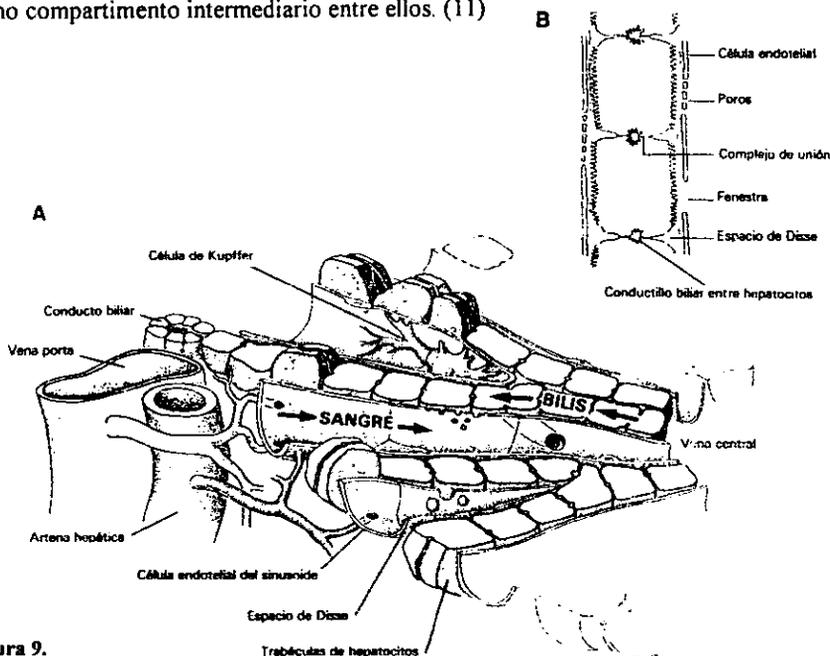


Figura 9.

A. Esquema de una porción de un lobulillo que denota la dirección de la corriente de sangre y bilis, en relación con el área porta que se señala a la izquierda. B. Esquema de la disposición espacial del endotelio de sinusoides hepáticos, hepatocitos y espacio de Disse. Tomado de la referencia bibliográfica 17.

Aunque el espacio perisinusoidal contiene fibras de colágeno del tipo III (fibras reticulares), que brindan sostén a los sinusoides, no se encuentra lámina basal. En ocasiones se observan en este espacio fibras nerviosas amielínicas y células almacenadoras de grasa, de forma estrellada (células de Ito), se cree que las células de Ito almacenan vitamina A. Se han observado en el espacio perisinusoidal del ratón y de la rata células foveolares, que manifiestan pseudópodos cortos y gránulos citoplasmáticos.

Los canaliculos biliares se anastomosan entre sí y forman túneles laberínticos entre los hepatocitos. Conforme estos canaliculos biliares llegan a la periferia de los lobulillos clásicos, se fusionan con los colangiololes, que son túbulos cortos compuestos por una combinación de hepatocitos y células cuboideas bajas. La bilis de los colangiololes entra en los conductos de Herring, ramas delgadas de los conductos biliares interlobulillares, que salen paralelos a las arteriolas y a las vénulas de entrada. Los conductos biliares interlobulillares se fusionan para formar conductos, cada vez más grandes, que por último se unen con los conductos hepáticos derecho e izquierdo. (14)

Las células epiteliales de los colangiololes, los conductos de Herring y los conductos biliares interlobulillares secretan un líquido rico en bicarbonato semejante al producido en los conductos del páncreas. La formación y la descarga de este amortiguador alcalino se encuentran bajo el control de la hormona secretina, producida por las células enteroendocrinas del duodeno. Este líquido actúa, con el líquido proveniente del páncreas, en la neutralización del quimo ácido que entra en el duodeno.

Los hepatocitos son células poligonales, de 20 a 30 micrómetros de diámetro, que están muy unidas entre sí, para formar placas anastomosantes de células hepáticas, de una a dos células de espesor.

Los hepatocitos están distribuidos de manera que cada célula no solo hace contacto con otras células, sino que, además, bordean a un espacio de Disse. Por lo tanto, se dice que el plasmalema de los hepatocitos tiene dominios laterales y dominios sinusoidales.

Las porciones laterales de la membrana del hepatocito forman espacios intercelulares laberínticos de 100 a 200 nanómetros de diámetro, llamados canaliculos biliares, que conducen a la bilis entre los hepatocitos hacia la periferia de los lobulillos clásicos, se previene la fuga al formarse fascias ocluyentes entre células hepáticas vecinas, lo que aísla a los canaliculos biliares del espacio extracelular restante.

Se proyectan microvellosidades cortas y ciegas desde el plasmalema del hepatocito hacia los canaliculos biliares, lo que incrementan las áreas de superficie por lo que se secreta la bilis. Los centros de actina de estas microvellosidades se entrelazan con la red engrosada de actina y filamentos intermedios, que refuerzan la región del plasmalema del hepatocito y que participan en la formación de los canaliculos biliares.

Las membranas celulares que forman las paredes de los canaliculos biliares ponen de manifiesto concentraciones elevadas de ATPasa de Na y K y adenilatocilasa. Los dominios laterales tienen también uniones comunicantes o de intersticio aisladas, por medio de las cuales los hepatocitos se comunican entre sí. (17)

Las porciones sinusoidales, de las membranas plasmáticas del hepatocito tienen microvellosidades, que se proyectan hacia el espacio de Disse.

Se ha calculado que estas microvellosidades, incrementan el área de superficie del dominio sinusoidal por un factor de 6, lo que facilita el intercambio de materiales entre el hepatocito y el plasma en el espacio perisinusoidal. Esta membrana plasmática es rica en receptores de glucosa 6 fosfato, ATPasa y de Na y K y de adenilatocilasa, por que es aquí donde se descargan las secreciones endocrinas del hepatocito que entran en la sangre sinusoidal y el material que se encuentra en la sangre se transporta hacia el citoplasma del hepatocito en la vecindad de los canaliculos biliares.

A causa de las grandes necesidades energéticas de los hepatocitos, cada célula contiene hasta 2000 mitocondrias. Las células cercanas a vena central (zona 3 del acino hepático) tienen casi el doble de mitocondrias, aunque considerablemente menores, que los hepatocitos del área periportal (zona 1 del acino hepático). Las células hepáticas tienen también un complemento rico en endosomas, lisosomas y peroxisomas.

El retículo endoplásmico liso (REL) de los hepatocitos, varía no solo en la región, sino también en la función. Las células de la zona 3 del acino hepático tienen una dotación mucho más rica de REL que las del área periportal. Más aún, la presencia de ciertos fármacos y toxinas en la sangre induce e incrementa el contenido de REL de las células hepáticas, por que ocurre desintoxicación dentro de las cisternas de este organito.

Los hepatocitos contienen cantidades variables de inclusiones en forma de gotitas de lípidos y glucógeno. Las gotitas de lípidos son principalmente de lipoproteínas de muy baja densidad, y son especialmente prominentes después del consumo de comida grasosa. Se encuentran depósitos de glucógeno, como acumulaciones de gránulos electrodensos de 20 a 30 nanómetros, conocidos como partículas B, en la vecindad del REL. La distribución del glucógeno varía según la localización del hepatocito. Las células hepáticas situadas en la vecindad del área portal (zona 3 del acino hepático), ponen de manifiesto grandes cúmulos de partículas B rodeadas de REL, en tanto que los hepatocitos pericentrales (zona 1 del acino hepático), manifiestan depósitos difusos de glucógeno. (14,17)

El número de estas partículas varía según el estado dietético del individuo. Son abundantes después de tomar una comida y en menor cantidad después del ayuno.

Se han descrito más de 100 funciones diferentes del hígado, efectuadas en su mayor parte por el hepatocito, cada una de ellos no sólo produce la secreción exocrina llamada bilis, sino también diversas secreciones endocrinas.

Los hepatocitos metabolizan a los productos terminales de la absorción por el tubo digestivo, los almacenan en productos de inclusión y los descargan como reacción a las señales hormonales y nerviosas. Estas células desintoxican a los fármacos y a las toxinas (y protegen al cuerpo contra sus efectos dañinos) y transfieren la IgA secretora desde el espacio de Disse hacia la bilis.

Las células de Kupffer fagocitan a las partículas extrañas transportadas por la sangre y a los eritrocitos muertos o envejecidos.

La elaboración de la bilis es de 600 a 1200 ml diarios; este líquido, constituido principalmente por agua, contiene sales biliares (ácidos biliares), gluconato de bilirrubina, fosfolípidos, lecitina, colesterol, electrólitos plasmáticos (en especial sodio y bicarbonato) e inmunoglobulina A (IgA) (26). Absorbe grasa, elimina cerca del 80 % del colesterol, lo sintetiza y excreta los productos de desecho transportados por la sangre, como la bilirrubina. (12)

La mayor parte de las sales biliares se reabsorben desde la luz del intestino delgado, entran en el hígado por la vena porta y se someten a endocitosis por los hepatocitos, tras lo cual se transportan hacia los canalículos para la descarga repetida de nuevo hacia el duodeno (reciclaje enterohepático de las sales biliares).

La proporción restante de 10 % de las sales biliares se elabora como material nuevo en el REL de los hepatocitos mediante conjugación del ácido cólico, producto del metabolismo del colesterol, con taurina (ácido taurocólico ó glicina (ácido glicocólico).

En el metabolismo de los lípidos, los quilomicrones descargados por las células superficiales de absorción del intestino delgado entran en el sistema linfático y llegan al hígado por medio de ramas de la arteria hepática. Dentro de los hepatocitos se degradan en ácidos grasos y glicerol, los ácidos grasos se desaturan de manera subsecuente y se emplean para sintetizar fosfolípidos y colesterol, o se degradan hasta acetilcoenzima A (acetil-CoA). Se combinan dos moléculas de acetil-CoA para formar ácido acetoacético, gran parte de éste ácido se convierte en ácido Beta hidroxibutírico y algo más en cetona. Fosfolípidos, colesterol y cuerpos cetónicos se almacenan en los hepatocitos hasta que éstos los descargan en el espacio de Disse. El hígado elabora lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se liberan igualmente en el espacio de Disse, en gotitas de 30 a 10 nanómetros de diámetro. (18,77)

Así mismo el hígado participa en el metabolismo de los carbohidratos y las proteínas, y mantiene concentraciones normales de glucosa en la sangre.

Efectúa esta función al transportar glucosa desde la sangre hacia los hepatocitos y almacenarla en forma de glucógeno. Si las concentraciones sanguíneas de glucosa disminuyen por debajo de lo normal, los hepatocitos hidrolizan al glucógeno (glucogenólisis) hasta glucosa y transportan a ésta hacia el espacio de Disse.

Los hepatocitos pueden sintetizar también glucosa a partir de otros azúcares (como fructosa y galactosa) o a partir de otras fuentes que no son carbohidratos (como aminoácidos), proceso que se denomina gluconeogénesis.

Una de las funciones más esenciales del hígado es al eliminar el amoníaco contenida en la sangre, al convertirlo en urea. Existen dos fuentes principales de amoníaco en el cuerpo, la desaminación de los aminoácidos por los hepatocitos y la síntesis de amoníaco por la acción bacteriana en el tubo digestivo.

El almacenamiento de vitaminas, como la vitamina A, en su mayor parte se lleva a cabo en el hígado, pero también se encuentran en cantidades importantes de Vitamina D y B12. Se ha estimado que el hígado contiene reservas vitamínicas suficientes para prevenir la deficiencia de vitamina A durante 10 meses, de vitamina D, durante cuatro meses y de la Vitamina B12 por cerca de 12 meses. (19,90)

El hígado se encarga de la degradación de hormonas y desintoxicación de fármacos y toxinas, sometiendo a endocitosis y degradación a las hormonas de las glándulas endocrinas. Las hormonas que se han sometido a endocitosis se transportan hacia los canaliculos biliares en su forma nativa, para que se digieran en la luz del tubo digestivo, o se descargan en endosomas tardíos para su degradación por las enzimas lisosómicas.

Diversos fármacos, como barbitúricos y antibióticos, lo mismo que las toxinas en general se inactivan por acción de oxidasas microsómicas de función mixta, contenidas en los hepatocitos.

Estos fármacos y estas toxinas suelen inactivarse en el REL por metilación, conjugación u oxidación. En ocasiones, ocurre desintoxicación en los peroxisomas, más que en el retículo endoplásmico liso.

La mayor parte de los anticuerpos IgA formados por las células plasmáticas, en la mucosa del tubo digestivo entran en el sistema circulatorio y se transportan hacia el hígado. Los hepatocitos elaboran complejos de IgA y componente secretorio y descargan al complejo en la bilis, que a continuación entra a la luz del duodeno. Por tanto, una gran parte de IgA luminal entra en el intestino por el colédoco como acompañante de la bilis. Las células superficiales de absorción transportan restos de la IgA luminal desde la mucosa intestinal hacia la sangre. (17)

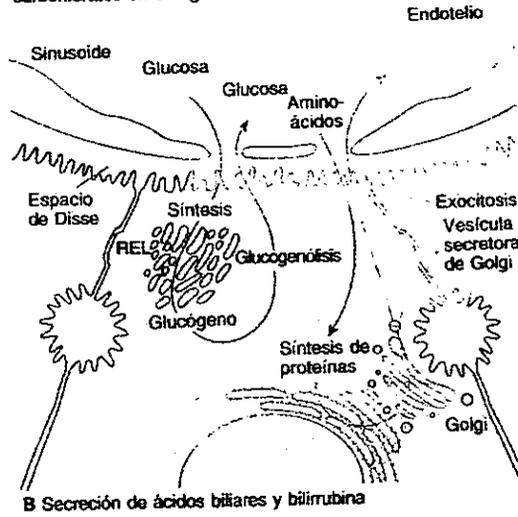
Las células de Kupffer, que se derivan de monocitos precursores, cuentan con receptores Fc, lo mismo que con receptores para el complemento, y por lo tanto pueden fagocitar a las partículas de material extraño.

Es apreciable la importancia de éstas células, porque la sangre de la vena porta contiene un número considerable de microorganismos, que entran en la sangre desde la luz del tubo digestivo. Las células de Kupffer reconocen y someten a endocitosis a por lo menos 99 % de estos microorganismos. Las células de Kupffer retiran también los desechos celulares y los eritrocitos muertos de la sangre. (14,26)

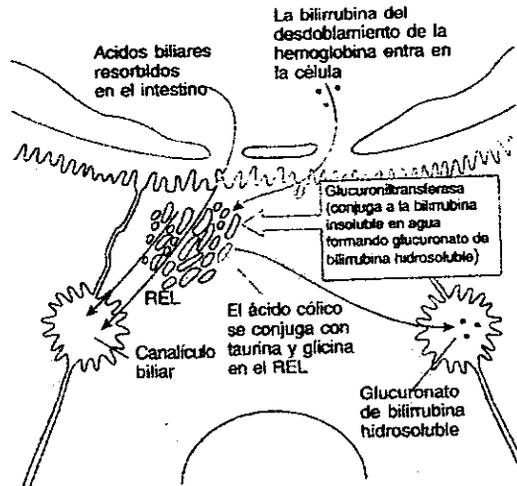
Los hepatocitos son células de vida media prolongada, que duran unos 150 días, por lo tanto, es poco frecuente encontrar figuras mitóticas. Sin embargo, si se administran fármacos hepatotóxicos ó se reseca una parte del hígado, los hepatocitos proliferan y el hígado regenera su estructura normal y su tamaño previo.

La capacidad de regeneración del hígado de los roedores es tan grande que, si se les reseca 75 % del órgano, éste se regenerará por sí mismo hasta su tamaño normal, en plazo de cuatro semanas. La capacidad de regeneración del hígado humano es mucho menor, que el de los roedores. Se ha demostrado que el mecanismo de regeneración se encuentra bajo la regulación del factor Alfa de transformación del crecimiento, el factor Beta de transformación del crecimiento, la insulina y la hematopoyetina. (12)

**A Síntesis de proteínas y almacenamiento de carbohidratos en el hígado**



**B Secreción de ácidos biliares y bilirrubina**



**Figura 10.**

**Esquemas de la función del hepatocito.**

A. Síntesis de proteínas y almacenamiento de carbohidratos.

B. Secreción de ácidos biliares y bilirrubina.

Tomada de referencia bibliográfica 23.

## RADICALES LIBRES DE OXIGENO.

### Generalidades

Los radicales libres de oxígeno, son átomos o moléculas (elementos ó compuestos) de alta reactividad, que pueden afectar negativamente a moléculas biológicamente importantes, con un electrón impar en su última órbita. (20)

El daño producido por estos radicales es químicamente equivalente al producido por una radiación ionizante. Así, durante los últimos años se ha reconocido a las lesiones tisulares debido a los radicales libres, como el mecanismo común de daño, en una amplia gama de procesos fisiopatológicos. (21,78)

Una gran variedad de procesos metabólicos derivan en la producción de radicales libres y en compuestos reactivos de oxígeno. Estos compuestos incluyen al anión superóxido ( $O_2^-$ ), al peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), al radical hidróxilo (OH) particularmente dañino y al oxígeno monovalente.

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| <b>.O-</b>  | <b>Anión radical superóxido.</b>  |
| <b>.OH2</b> | <b>Radical hidróxilo.</b>         |
| <b>ROO-</b> | <b>Radical peróxilo.</b>          |
| <b>O2</b>   | <b>Oxígeno monovalente. (*)</b>   |
| <b>H2O2</b> | <b>Peróxido de Hidrógeno. (*)</b> |

(\*) Ni el oxígeno monovalente, ni el Peróxido de hidrógeno son estrictamente radicales libres.

Al disipar su energía, los radicales libres causan reacciones químicas en cadena y durante este proceso, los componentes vitales de la célula pueden quedar irreversiblemente alterados ó destruidos. (77,78)

Los cien billones (10-11), de células del cuerpo humano están constantemente expuestas, al ataque de radicales libres de distintos orígenes. Hay una generación endógena de RLO provenientes del metabolismo normal (2.5% del oxígeno consumido). Además, distintos contaminantes ambientales y nutricionales son capaces, per se o por su interacción con los tejidos, de generar RLO. (22)

### Sitios de acción de los RLO.

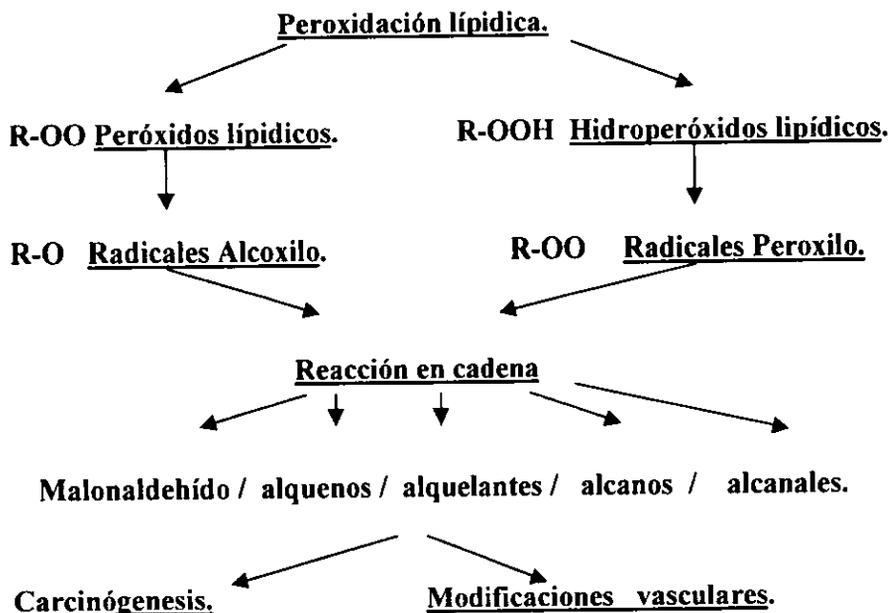
#### Intracelular

- Membranas
- Aparato Genético.
- Procesos enzimáticos.

#### Extracelular.

- Arquitectura de los tejidos.
- Moléculas inmunológicas.
- Mediadores de interacción entre células.

Las macromoléculas, tales como los ácidos nucleicos, las proteínas y los fosfolípidos poliinsaturados, constituyen blancos particularmente sensibles al ataque de los RLO. (37,38)



Como ejemplo de contaminantes tóxicos, hay gases tales como el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), que pueden reaccionar con los ácidos grasos poliinsaturados in vivo modificando, así sus características fisiológicas. Además, el monóxido de nitrógeno (NO) y el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), pueden reaccionar con el peróxido de hidrógeno para producir radicales hidróxilos. (22,32,33)

Como resultado, se piensa que los radicales libres están implicados en una serie de trastornos, que incluyen a una variedad de enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoidea, alcoholismo, lesiones hepáticas por origen tóxico, fenómenos de isquemia reperfusión, envejecimiento, etc. (18,20)

Dentro de las lesiones producidas en el organismo, se encuentran alteraciones en la fagocitosis (defensas inmunológicas), metabolismo del oxígeno celular, enzimas oxidasas, sistema P-450, hemoproteínas, peroxisomas, lesiones producidas por causas externas como herbicidas, humo de tabaco, xenobióticos, dieta, radiaciones de luz ultravioleta, contaminación ambiental, ozono, produciendo una serie de trastornos desde procesos inflamatorios, envejecimiento, lesión traumática tisular, daños por reperfusión, hipoxia, enfermedades cardiovasculares. (78)

Fuentes exógenas incluyen a los efectos de la radiación ionizante sobre las moléculas orgánicas y la degradación térmica de la materia orgánica (como la combustión del tabaco). La energía proveniente de estas fuentes puede romper uniones químicas para formar radicales. Los radicales, también producirse por reacciones redox (reducción-oxidación), que influyen la transferencia de un electrón catalizado por medio de iones metálicos o por enzimas. (23)

El Oxígeno presenta un singular problema para los organismos aeróbicos, desempeña un rol vital como el receptor terminal de electrones durante la respiración, sin embargo, debido a su naturaleza química, el oxígeno y sus metabolitos son potencialmente tóxicos. (32)

El radical hidróxilo, tiene una alta carga energética y daña a los sistemas vitales al extraer un electrón de casi todas las moléculas orgánicas cercanas. Desde hace mucho tiempo se conoce que el radical hidróxilo tiene la capacidad de romper la estructura del ADN y que gran parte del daño mutagénico, a esta molécula causado por la radiación ionizante se debe a radicales hidróxilo producidos por la interacción de fotones, con el agua de las células. (26)

Los principales procesos que llevan a la producción endógena de RLO, son la peroxidación lipídica, por su capacidad multiplicadora y a la explosión respiratoria de los macrófagos. (38)

Los lípidos de las membranas son particularmente vulnerables a la peroxidación mediada por RLO, que se produce por reacción química en cadena, llevando a extensas lesiones de la membrana celular causadas por relativamente pocos RLO desencadenantes, esto puede conducir a un incremento en la permeabilidad celular y aún a la lisis celular.

El sistema de oxidasa altamente especializado NADPH (fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida), de la superficie de la membrana de los macrófagos, cataliza la repentina reducción del oxígeno a peróxido de hidrógeno y al ion superóxido. (79) A este fenómeno, denominado "explosión respiratoria", responde al 90% del consumo de oxígeno por los neutrófilos estimulados y constituye uno de los principales mecanismos de destrucción de microorganismos por parte de los fagocitos, esto permite a la célula, aportar los agentes oxidantes necesarios para la destrucción de la celular. (23,24)

La eliminación normal de los radicales libres oxígeno reactivo de la célula es controlada, por una serie de procesos fisiológicos protectores. Las defensas primarias incluyen una serie de enzimas, tales como superóxido-dismutasa (SOD), la catalasa y glutatión-peroxidasa, que eliminan a los radicales superóxido y al peróxido de hidrógeno. (27)

Los aniones superóxido son normalmente eliminados mediante SOD, que cataliza una reacción, que lleva a la formación de  $O_2$  más  $H_2O_2$ . Este último puede ser destruido por acción de la catalasa y de la glutatión-peroxidasa.

Sin embargo, aunque el  $O_2$  y el  $H_2O_2$ , pueden ser particularmente dañinos per se, en solución acuosa a pH fisiológico, su acción combinada lleva a la formación del radical hidróxilo de alta reactividad (OH) (92), de acuerdo a la siguiente reacción:



La actividad neutralizante que ejercen los antioxidantes sobre los radicales libres, depende de su capacidad para absorber la energía de los radicales sin desencadenar efectos nocivos para los tejidos circundantes.

Existe gran cantidad de secuestradores no enzimáticos de RLO, tales como: Beta carotenos, Vitamina E, Vitamina C, Oligoelementos, Glutatión, Uratos, proteínas plasmáticas, Flavonoides, Ubiquinoles. (25,26,42,43,91), así como algunos antiinflamatorios no esteroideos. (80)

### **FENOMENO DE ISQUEMIA REPERFUSION**

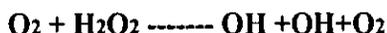
La lesión por isquemia-reperfusión hepática (IRH), se produce cuando el hígado es despojado de oxígeno y otros nutrientes. Si la célula sobrevive a esta fase, el restablecimiento del aporte de oxígeno y del flujo sanguíneo pueden llegar a producir daño celular de diferentes grados y ocasionar la muerte celular. (28).

En trabajos previamente publicados, se demostró la acción benéfica del Piroxicam al ser administrado de manera aislada durante el fenómeno de isquemia reperusión hepática (29), y del mismo modo, se observó efecto benéfico con Naloxona durante la isquemia-reperfusión del intestino delgado, por lo que decidimos probar la administración conjunta de ambos fármacos esperando observar un efecto sinérgico entre ambos fármacos protectores (56).

Durante la lesión por isquemia reperusión, se desencadenan una serie de eventos que pueden condicionar muerte celular (30). En la fase isquémica, la cual se caracteriza por la hipoxia y la consecuencia que la misma condiciona en la formación de ATP y la disfunción celular que produce (31). Sin embargo de sobrevivir la célula al periodo isquémico, puede sufrir daño durante la reperusión, de tejido previamente hipóxico, al activarse polimorfonucleares (PMN) y otras mediadores, que producen y liberan gran cantidad de elementos como los radicales libres de oxígeno (RLO) (32), eicosanoides (33,37), proteasas (34), citoquinas (35,36), etc., los cuales pueden producir más daño. que el proceso isquémico por sí mismo.

Los aniones superóxido son normalmente eliminados mediante SOD, que cataliza una reacción, que lleva a la formación de  $O_2$  más  $H_2O_2$ . Este último puede ser destruido por acción de la catalasa y de la glutatión-peroxidasa.

Sin embargo, aunque el  $O_2$  y el  $H_2O_2$ , pueden ser particularmente dañinos per se, en solución acuosa a pH fisiológico, su acción combinada lleva a la formación del radical hidróxilo de alta reactividad (OH) (92), de acuerdo a la siguiente reacción:



La actividad neutralizante que ejercen los antioxidantes sobre los radicales libres, depende de su capacidad para absorber la energía de los radicales sin desencadenar efectos nocivos para los tejidos circundantes.

Existe gran cantidad de secuestradores no enzimáticos de RLO, tales como: Beta carotenos, Vitamina E, Vitamina C, Oligoelementos, Glutatión, Uratos, proteínas plasmáticas, Flavonoides, Ubiquinolés. (25,26,42,43,91), así como algunos antiinflamatorios no esteroideos. (80)

### **FENOMENO DE ISQUEMIA REPERFUSION**

La lesión por isquemia-reperfusión hepática (IRH), se produce cuando el hígado es despojado de oxígeno y otros nutrientes. Si la célula sobrevive a esta fase, el restablecimiento del aporte de oxígeno y del flujo sanguíneo pueden llegar a producir daño celular de diferentes grados y ocasionar la muerte celular. (28).

En trabajos previamente publicados, se demostró la acción benéfica del Piroxicam al ser administrado de manera aislada durante el fenómeno de isquemia reperfusion hepática (29), y del mismo modo, se observó efecto benéfico con Naloxona durante la isquemia-reperfusión del intestino delgado, por lo que decidimos probar la administración conjunta de ambos fármacos esperando observar un efecto sinérgico entre ambos fármacos protectores (56).

Durante la lesión por isquemia reperfusion, se desencadenan una serie de eventos que pueden condicionar muerte celular (30). En la fase isquémica, la cual se caracteriza por la hipoxia y la consecuencia que la misma condiciona en la formación de ATP y la disfunción celular que produce (31). Sin embargo de sobrevivir la célula al período isquémico, puede sufrir daño durante la reperfusion, de tejido previamente hipóxico, al activarse polimorfonucleares (PMN) y otras mediadores, que producen y liberan gran cantidad de elementos como los radicales libres de oxígeno (RLO) (32), eicosanoides (33,37), proteasas (34), citoquinas (35,36), etc., los cuales pueden producir más daño, que el proceso isquémico por sí mismo.

En la mayor parte de los estudios indican que contribuyen, a la muerte celular el agotamiento de sus reservas energéticas, y el acumulamiento de metabolitos tóxicos en su interior. Es innegable, que es necesario restablecer el flujo sanguíneo para rescatar a los tejidos isquémicos, puesto que esto, permite tanto regeneración de la carga celular como la eliminación de los metabolitos tóxicos. (20,54)

Sin embargo, la reperfusión a los tejidos isquémicos produce también una sucesión de acontecimientos que, de manera paradójica, los lesionan. (55)

El concepto de que, por sí misma, la reperfusión es la principal causante de la lesión, que se observa en varios órganos, es cierto también que las intervenciones, proporcionadas en el momento de la reperfusión son tan eficaces, para atenuar el daño, como los agentes que se administran antes de la isquemia. (38)

Es necesario conocer que, aunque la reperfusión de los tejidos isquémicos, parece exacerbar la lesión microvascular parenquimatosa durante las lesiones isquémicas, este fenómeno ocurre sólo después de un periodo relativamente breve de isquemia. Al prolongarse el período isquémico, el efecto dañino de la privación del oxígeno sobre los tejidos supera el efecto de la reperfusión, lo que da por resultado necrosis tisular y muerte celular final. La observación de que la reperfusión (reoxigenación) de los tejidos isquémicos, los dio origen al concepto de que la lesión por reperfusión puede encontrarse mediada, al menos en parte, por formación de metabolitos reactivos del oxígeno. El oxígeno molecular puede aceptar en total cuatro electrones para formar agua; sin embargo, se puede reducir en pasos univalentes para generar tres especies oxidantes. (39)

La reducción univalente del oxígeno produce el anión superóxido ( $O_2^-$ ), la toxicidad celular que acompaña al superóxido puede atribuirse a su función como precursor de especies más reactivas de oxígeno. El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), se produce como resultado de la reducción bivalente de  $O_2$  ó de su dismutación. La dismutación espontánea del  $O_2$ , prosigue con rapidez en solución acuosa, por la tanto, la producción de  $O_2$  en vivo se acompaña de manera inalterable de producción de  $H_2O_2$ . La tercera especie de radical, que se deriva del oxígeno molecular es el radical hidróxilo ( $OH$ ), que se forma por interacción del  $O_2$  y el  $H_2O_2$  (reacción de Haber- Weiss), y es un agente oxidante potente. (40,92)

El resultado de la formación del radical del oxígeno es dañino para una serie completa de biomoléculas, que se encuentran en los tejidos, entre ellas los ácidos nucleicos, lípidos de las membranas celulares, enzimas y receptores. Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en la membrana son muy lábiles, al ataque del  $OH$  en un proceso que da por resultado peroxidación de los lípidos.

La peroxidación de los lípidos de la membrana puede alterar la fluidez de la misma y la distribución celular en los compartimentos, que dará por resultado la lisis celular.

Por lo tanto la peroxidación de los lípidos y la lesión de las proteínas iniciadas por el radical de oxígeno puede contribuir al trastorno de la función, ya la necrosis celulares que acompañan a la reperfusión de los tejidos isquémicos. (41,81)

Existen una serie de estudios que respaldan el uso de agentes en la reducción de oxidantes en el fenómeno de isquemia reperfusión, tal es así: dismutasa del superóxido, la catalasa, que es la enzima que cataliza la desproporción entre  $H_2O_2$  y  $H_2O$  y  $O_2$ , así como depredadores no enzimáticos como dimetilsulfóxido, dimetilurea y manitol, vitaminas, antiinflamatorios no esteroideos, etc. (45)

La xantina-oxidasa, es la enzima limitadora de la magnitud de la degradación del ácido nucleico, por medio de la cual todas las purinas se destinan a la oxidación terminal. La xantina-oxidasa (XO), tiene capacidad para generar  $H_2O_2$  y  $O_2$ , durante la oxidación de hipoxantina a xantina:



En condiciones normales, la xantina-oxidasa se encuentra en las células sanas no isquémicas, sobre todo en forma de deshidrogenasa de la xantina dependiente del  $NAD^+$  (XDH). Esta forma de la enzima emplea  $NAD^{++}$ , en vez de  $O_2$  como aceptor de electrones durante la oxidación de las purinas y no produce  $O_2$ , ni  $H_2O_2$ . (38,39,48)



La xantina deshidrogenasa se convierte en forma productora de oxidantes llamada xantina-oxidasa durante la isquemia. La conversión de xantino-deshidrogenasa en xantina-oxidasa (conversión de D en O), puede producirse por dos mecanismo:

- 1) Conversión reversible por oxidación.
- 2) Conversión irreversible por proteólisis.

La conversión desde D hasta O, durante la isquemia parece producirse a ritmos diferentes en diversos tejidos, sin embargo, el grado de conversión es proporcional a lo que dura la isquemia.

Existen dos órganos con gran capacidad para oxidar a la hipoxantina por vía de xantino-oxidasa, en el ser humano, como son la que tiene el hígado y el intestino delgado. (44)

### **Función de los leucocitos polimorfonucleares en la lesión por reperfusión.**

Otro producto potencial de metabolitos reactivos del oxígeno, en los tejidos pos-isquémicos es el leucocito polimorfonuclear (neutrófilo)(46). Los neutrófilos contienen una NADPH oxidasa que reduce al oxígeno molecular hasta el anión superóxido (77,93). Los neutrófilos activados secretan también la enzima mieloperoxidasa (MPO)(82), que cataliza la formación de ácido hipocloroso (HOCL), a partir del peróxido de hidrógeno y de los iones cloruro:



El peróxido de hidrógeno que se necesita para formar ácido hipocloroso se deriva de la dismutación espontánea del superóxido derivado de NADPH. El ácido hipocloroso es un agente oxidante y clorante potente, aproximadamente 100 veces tan reactivo como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Reacciona con rapidez con las aminas primarias (RNH<sub>2</sub>), para producir derivados N-clorados (RNHCl), que tienen equivalencias oxidantes del H<sub>2</sub>O y del HOCL. Las N-cloraminas lipófilicas son causas probables de la lesión tisular que se acompaña a la producción de HOCl. La citotoxicidad que se observa cuando hay HOCL y N cloraminas puede ser mediada por oxidación de los sulfidrilos, inactivación de la proteína hem y el citocromo y la degradación de los aminoácidos y las proteínas. (46,47)

Los neutrófilos activados pueden descargar también diversas enzimas como elastasas, colagenasas y gelatinasas, que producen daño a la célula parenquimatosa y a la microvasculatura del órgano. (37,77)

Un asunto importante que se origina en estas observaciones acerca del neutrófilo consiste en saber si la acumulación y la activación de estas células, es una causa o un efecto de la lesión por reperfusión, se han recurrido a dos criterios, para definir la función de los neutrófilos en la lesión por reperfusión: deficiencia de neutrófilos, por medio de suero anti-neutrófilo y prevención de la adherencia de estos leucocitos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra las moléculas de adherencia leucocitaria. (82,83,87)

Se ha demostrado que la administración de suero anti-neutrófilo de gato, que agota los neutrófilos circulantes a menos del 5% de la cifra control, atenúa de manera importante el incremento de la permeabilidad microvascular inducido por la reperfusión del intestino isquémico, así su utilización en tejido hepático. Estos resultados indican que los neutrófilos son los mediadores primarios de los incrementos de la permeabilidad microvascular inducidos por reperfusión. (27,84) Así mismo, también se ha demostrado que la glucoproteína de la membrana del neutrófilo CD18, desempeña una función de gran importancia en la mediación de la adherencia de los neutrófilos al endotelio microvascular. (26)

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el epitopo funcional común CDE18, inhiben quimiotaxis, agregación y adherencia a las monocapas endoteliales de neutrófilos, estos anticuerpo monoclonales (60.3, IB4) (89), se han empleado para examinar la función de adherencia de los leucocitos en la lesión microvascular y de las células parenquimatosas inducidas por la reperfusión de los tejidos isquémicos. (83,84,85)

El óxido nítrico es una sustancia biológicamente activa que producen las células endoteliales, y a la cual inactiva el superóxido, impide la adherencia de las plaquetas a las monocapas endoteliales, además, inhibe la agregación de neutrófilos in vitro, efecto potencializado por una añadidura de dismutasa del superóxido. (88) La disminución de la producción de óxido nítrico ó el aumento de la inactivación del mismo fomentaría a la adherencia leucocitaria, como el superóxido inactiva al óxido nítrico, cabría esperar que las situaciones relacionadas con el incremento de la producción de superóxido (daño por reperfusión), fomentarán la adherencia de los leucocitos y que la dismutasa del superóxido antiadherente. (49,50,51,52)

Otra actividad planteada para los radicales derivados del oxígeno, es la activación de fosfolipasa A2 y producción quimioatrayentes leucocíticos poderosos como, el leucotrieno B4 (LTB4) y al factor activador de plaquetas (PAF). (36,53)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La lesión por isquemia-reperusión es un evento que se presenta en los tejidos sometidos a la isquemia, los cuales posteriormente son reoxigenados, condicionando la formación de RLO y otros elementos nocivos para la célula. (44,60)

Este fenómeno es uno de los problemas clínicos a resolver de mayor relevancia, que se relaciona con la procuración y conservación de órganos en los procedimientos de trasplante (61), con lesiones isquémicas producidos durante intervenciones quirúrgicas, como la hepatectomía parcial, cirugía de revascularización y entidades nosológicas de frecuente presentación en la práctica médica como las úlceras de estrés, trombosis del mesenterio, infarto agudo al miocardio, procesos de envejecimiento, por mencionar algunos. (62,63,64,65,66)

Dada la importancia de estos eventos en la clínica, es necesario encontrar terapéuticas útiles, tanto en el período isquémico como en la fase de reperusión, que permitan proteger a los tejidos afectados en estas patologías, de la producción de una lesión que condicione muerte celular o disfunción orgánica.

## **JUSTIFICACION**

Debido a que la lesión por isquemia – reperusión es un evento común a una gran cantidad de entidades nosológicas, que participan sobre la evolución de los enfermos, condicionando una mayor morbi-mortalidad, es indispensable identificar nuevas alternativas terapéuticas que permitan evitar la producción de lesión tisular durante este evento.

En estudios previamente publicados se observó menos daño hepático, en un modelo experimental de isquemia-reperusión hepática (28), y en isquemia intestinal encontramos menor lesión tisular en animales tratados con Naloxona (29) y Piroxicam (56), debido a que ambos fármacos actúan de manera diferente durante el fenómeno de isquemia reperusión, es posible que se presente un efecto sinérgico entre ambos medicamentos al ser administrados de manera conjunta, durante este evento. (57,58,59)

## **HIPOTESIS**

1. **NULA:** La administración de Piroxicam y Naloxona, conjuntamente durante la lesión por isquemia – reperusión hepática, reducirá el grado de lesión producido por dicho evento.
2. **ALTERNA:** La administración conjunta de Piroxicam y Naloxona, durante la lesión por isquemia - reperusión hepática, no ofrecerá ninguna protección.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar la utilidad de Piroxicam y Naloxóna administrados conjuntamente en un modelo experimental de isquemia reperfusión hepática.
2. Estudiar la administración de Piroxicam y Naloxona antes de la isquemia y posterior a la reperfusión hepática, para identificar el momento óptimo de la administración de los fármacos mencionados.

## **METODOLOGIA**

### **1. Población y muestra:**

Se utilizaron ratas cepa Wistar, de características microbiológicas convencionales de 250 – 300 gr de peso, machos, del servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital General de México, se requirieron un total de 80 ratas, que fueron asignadas aleatoriamente en cuatro grupos de estudio, con 20 ratas en cada uno de ellos respectivamente, siendo el grupo I el control y los grupos II, III, IV los problemas.

### **2. Criterios:**

**De inclusión:** - Ratas Wistar.

- Machos.
- Peso 250 – 300 gr
- Sanas.

**Exclusión:** - Otras ratas.

- Peso menor de 250 gr ó mayor de 300 gr

**Eliminación:** - Animales que fallezcan durante el procedimiento quirúrgico.

- Animales que no sean refrigerados a su fallecimiento.
- Animales que no se les realice estudio postmortem dentro de las primeras 24 horas.

### **3. Definición de variables.**

- a) Sobrevida acumulada.
- b) Congestión vascular.
- c) Infiltrado inflamatorio.
- d) Necrosis hepática.
- e) Determinaciones de laboratorio. (Transaminasa Glutámico Oxaloacética, Transaminasa Glutámico Pirúvica, Deshidrogenasa Láctica, Acido Láctico, Bilirrubinas totales).
- f) Otros.

### **Procedimiento:**

Después de 12 horas de ayuno, manteniendo a los animales únicamente con ingesta de agua ad libitum, bajo anestesia general con Xilacina 100 mg/Kg./IM y Ketamina 100mg/kg/IM.

Se colocaron a las ratas en tabla quirúrgica en posición decúbito dorsal, fijando y separando las cuatro extremidades con tela adhesiva, con técnica aséptica se realizó incisión media longitudinal, con electrocauterio y tijera de metzembaum, hasta abordar la cavidad peritoneal, procediendo a la disección e identificación de la vena porta izquierda y arteria hepática izquierda, realizando una isquemia hepática parcial, con micropinzas vasculares, interrumpiendo el flujo de los vasos que irrigan el lóbulo mediano y lateral izquierdo, manteniendo la circulación de los lóbulos caudado y lateral derecho, para evitar la estasis esplácnica.

Se mantuvo la isquemia por 60 minutos, al término de ella, se retiraron las pinzas vasculares, para reperfundir los lóbulos isquémicos y se resecaron los lóbulos caudado y lateral derecho, para dejar al animal de investigación únicamente con el tejido sometido a isquemia reperfusión, durante el procedimiento quirúrgico, se mantuvo la hidratación del animal con solución salina isotónica tibia a 15 ml/kg./hora por vía intraperitoneal.

Se asignaron a los animales de investigación aleatoriamente en tres grupos de estudio, conformados por 20 ratas cada uno. Se aplicó la misma dosis en los grupos II, III y IV.

A las siguientes dosis:

**Piroxicam: 0.3 mg/Kg./IV por dosis.**

**Naloxona: 20 nanogramos/Kg./IV por dosis.**

Características y distribución de los grupos de estudio, fueron las siguientes:

**Grupo I:** Sin aplicación de fármacos, es el grupo CONTROL.

**Grupo II:** Aplicación de Piroxicam y Naloxona, antes al evento isquémico.

**Grupo III:** Aplicación de Piroxicam y Naloxona después de la reperfusión.

**Grupo IV:** Aplicación de Naloxona y Piroxicam antes de la isquemia y después de la reperfusión.

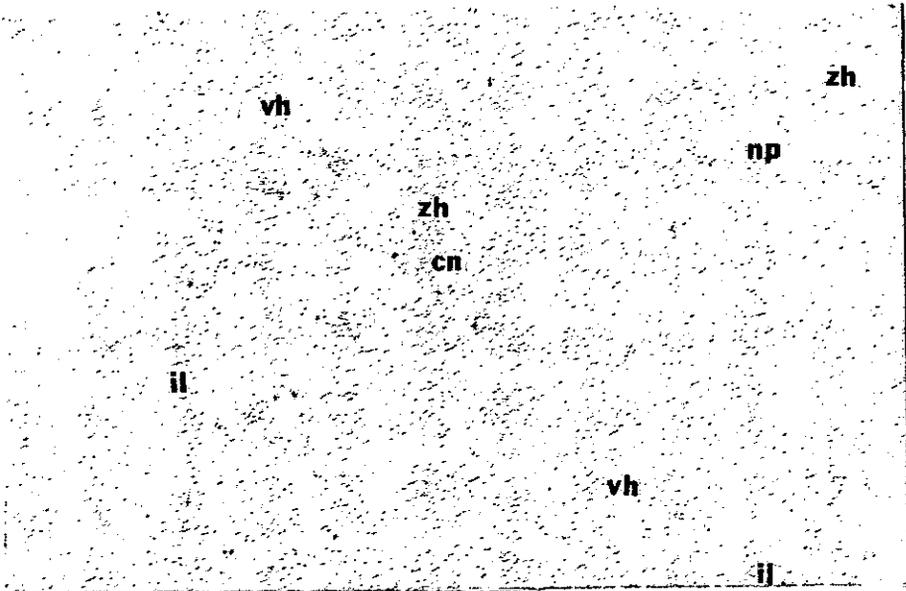
Los fármacos se administraron, la primera dosis por vía intravenosa, por vena cava inferior, las subsecuentes por vía intramuscular, cada 12 horas, por los siguientes 3 días, se mantuvieron las ratas en observación por 8 días, registrándose sobrevida acumulada, se sacrificaron los animales que sobrevivieron con sobredosis anestésica. Se les realizó estudio postmortem inmediato, enviando los lóbulos hepáticos a estudio histopatológico, con conservación/fijación (Formol 10%). Cuando falleció algún animal antes del término del periodo de observación, de la misma manera se le realizó estudio postmortem inmediato.

Además, se realizaron determinaciones de laboratorio de la vena cava inferior, en 10 ratas de cada grupo de estudio, para Deshidrogenasa Láctica (DL), Acido Láctico (AL), Bilirrubinas Totales (BT), Transaminasa Glutámico Oxaloacético (TGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP). Previo al periodo isquémico y posterior a la reperfusión.

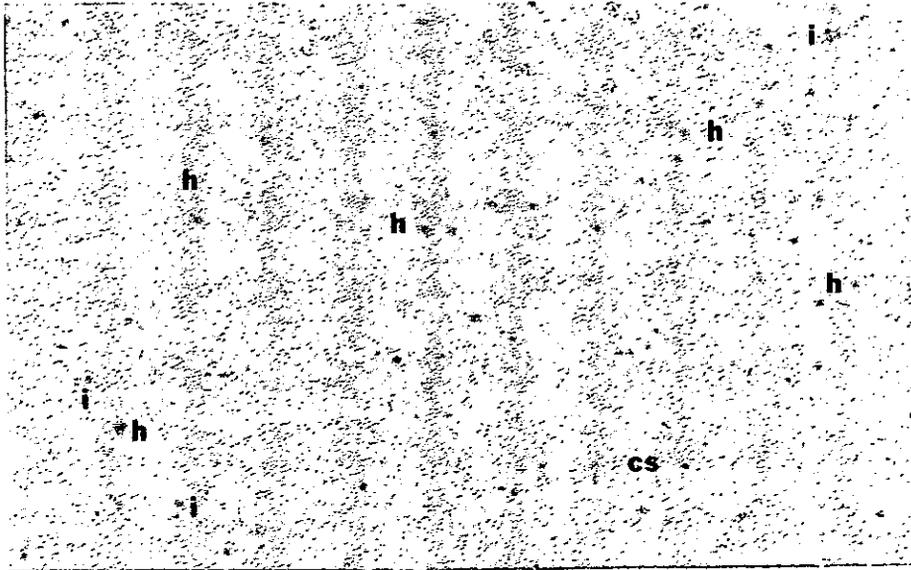
### **ESTADISTICA**

Se empleó la prueba estadística de Chi cuadrada, para todas valorar si existen diferencias entre los grupos de estudio, al identificarse que existen diferencias estadísticas, se aplicó la prueba Exacta de Fisher. Además, en las variables de laboratorio se analizaron por la prueba de T pareada, entre las determinaciones preisquemia y posreperfusión, para identificar diferencias estadísticas, con un valor de **p menor de 0.05**

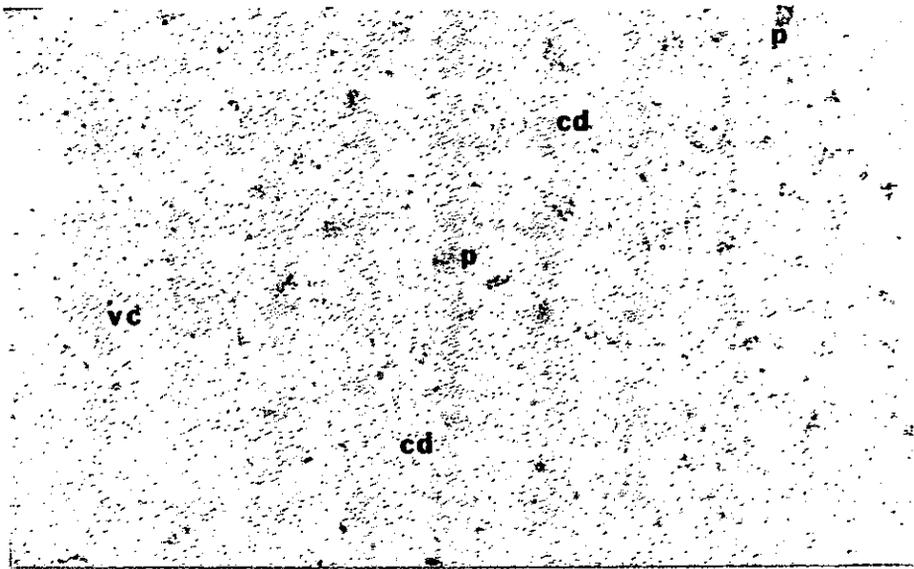
**FOTOS DEL HIGADO.**  
**REPRESENTATIVAS DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.**



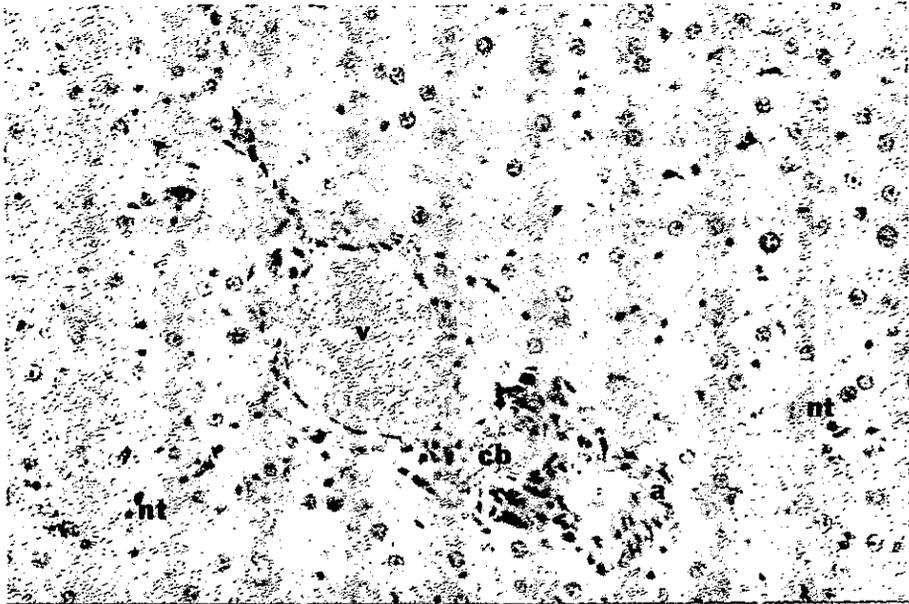
**Foto 1.** Parenquima hepático con células necrosadas (cn), infiltración leucocitaria (neutrófilos y linfocitos), vacuolización de hepatocitos (vh) (degeneración grasa). Hepatocitos con núcleos picnóticos (np), zona de hemorragia.



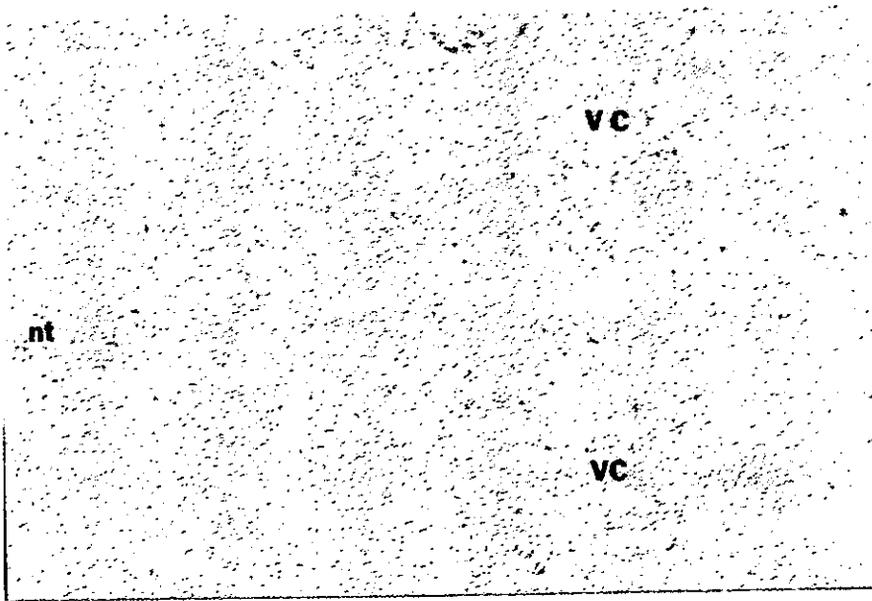
**Foto 2.** Congestión evidente de capilares sinusoides (cs), varios hepatocitos con núcleos picnóticos y acidofilia intensa del citoplasma (inicio de necrosis celular) (h), infiltración de leucocitos neutrófilos y linfocitos (i).



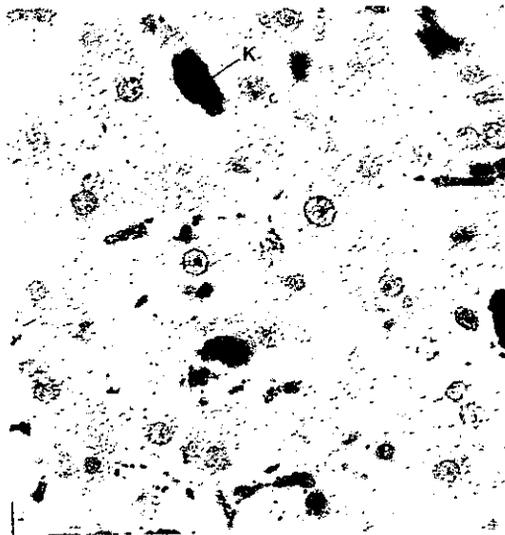
**Foto 3.** Las trabéculas hepáticas, se observan de aspecto normal, no se visualizan hepatocitos en proceso de necrosis, capilares sinusoides dilatados (cd) y llenos de pigmento pardo oscuro (p). Presencia de células fagocíticas (células de Kufpper).



**Foto 4.** Triada hepática: Vena (v), arteria (a), conductillo biliar (cb), neutrófilo (nt).



**Foto 5.** Parénquima hepático normal, se observa congestión que afecta a las venas centrololulillares (vc), escasa infiltración linfocitaria y de neutrófilos (nt).



**Foto 6.** Presencia de célula de Kpuffer.

## **RESULTADOS.**

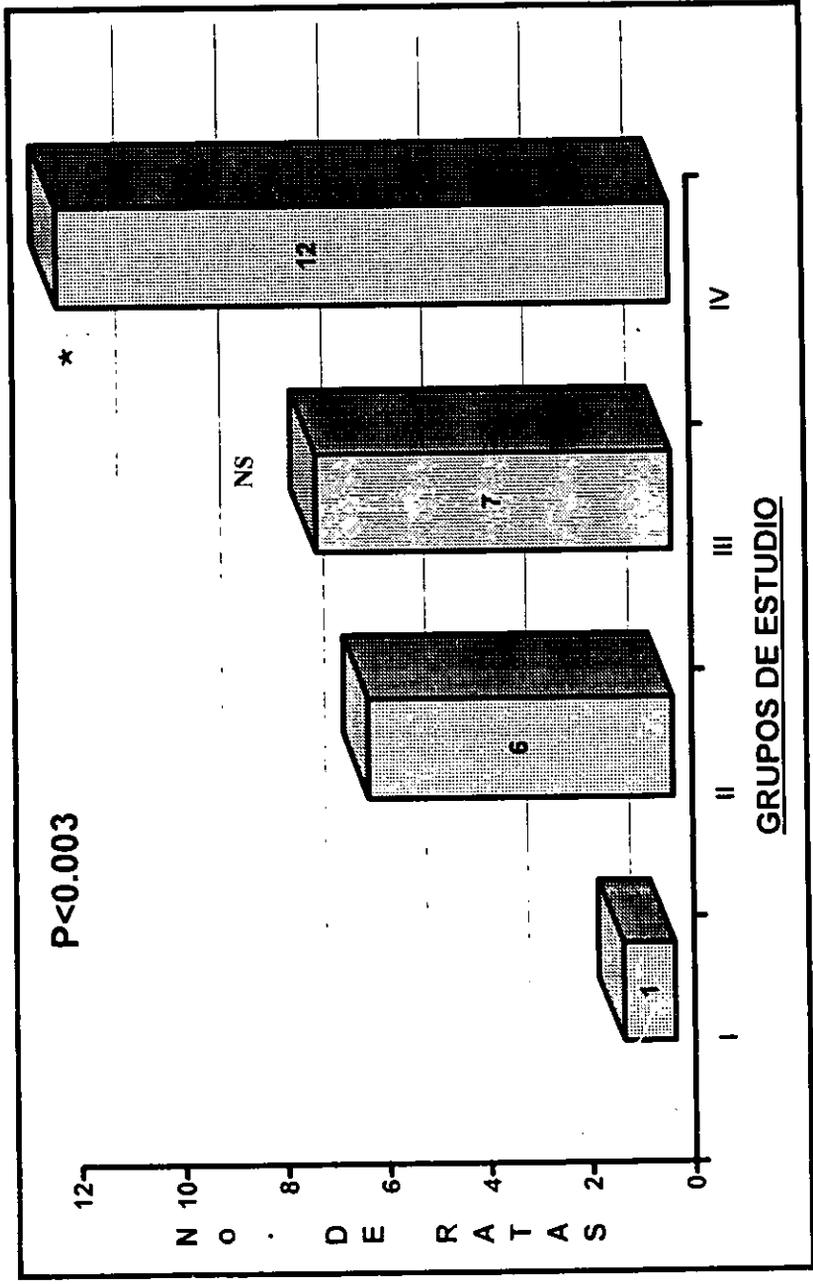
### **Análisis de resultados de los estudios histopatológicos.**

A todos los grupos se les realizó el análisis estadístico Chi cuadrada, resultando diferencias entre los grupos por lo que se aplicó, la prueba estadística de T pareada en las determinaciones de TGO, TGP, DHL, AL y BT. Para establecer las diferencias, en las muestras tomadas previas a la isquemia y posterior a la reperfusión.

Nota (Ver Tablas):   ★ = Diferencias Estadísticas.  
NS= No Significativo.

1. Se encontró en el grupo I (control), una **sobrevida acumulada** de 1/20 ratas, en el grupo II 6/20 (preisquemia), en el III de 7/20 (posreperfusión) y en el grupo IV (preisquemia y posreperfusión) de 12/20, encontrándose diferencias estadísticas significativas (DES), a favor del grupo IV, al compararse con los grupos I y II, con un valor de  $P < 0.003$ , no encontrándose DES con el grupo III. (TABLA 1.)
2. Se presentó en el grupo I, **necrosis** en 17/20 ratas estudiadas, en el grupo II 8/20, en el III 14/20 y en el IV 5/20, existiendo DES entre el grupo IV al compararse con los grupos I y III, con una  $P < 0.0004$ , no encontrándose DES al compararse con el grupo II. (Tabla 2.)
3. En relación al grupo I, se presentó un **infiltrado inflamatorio severo** en 13/20, en el II 3/20, en el III 8/20 y en el IV 0/20. Existiendo DES a favor del grupo II y IV, al compararse con los restantes grupos de estudio, con un valor de  $P < 0.008$ . (Tabla 3.)
4. Se observó en el grupo I, una **congestión severa** de 12/20 ratas, en el grupo II de 9/20, en el grupo III 11/20 y en el grupo IV 0/20, se demostró DES a favor del grupo IV al compararse con el grupo I, no hubo DES en los grupos II y III, con un valor de  $P < 0.003$ . (Tabla 4.)

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO      SOBREVIDA ACUMULADA



**TABLA 1**    NS= no significativo.  
 \* =Diferencias estadísticas

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO      NECROSIS

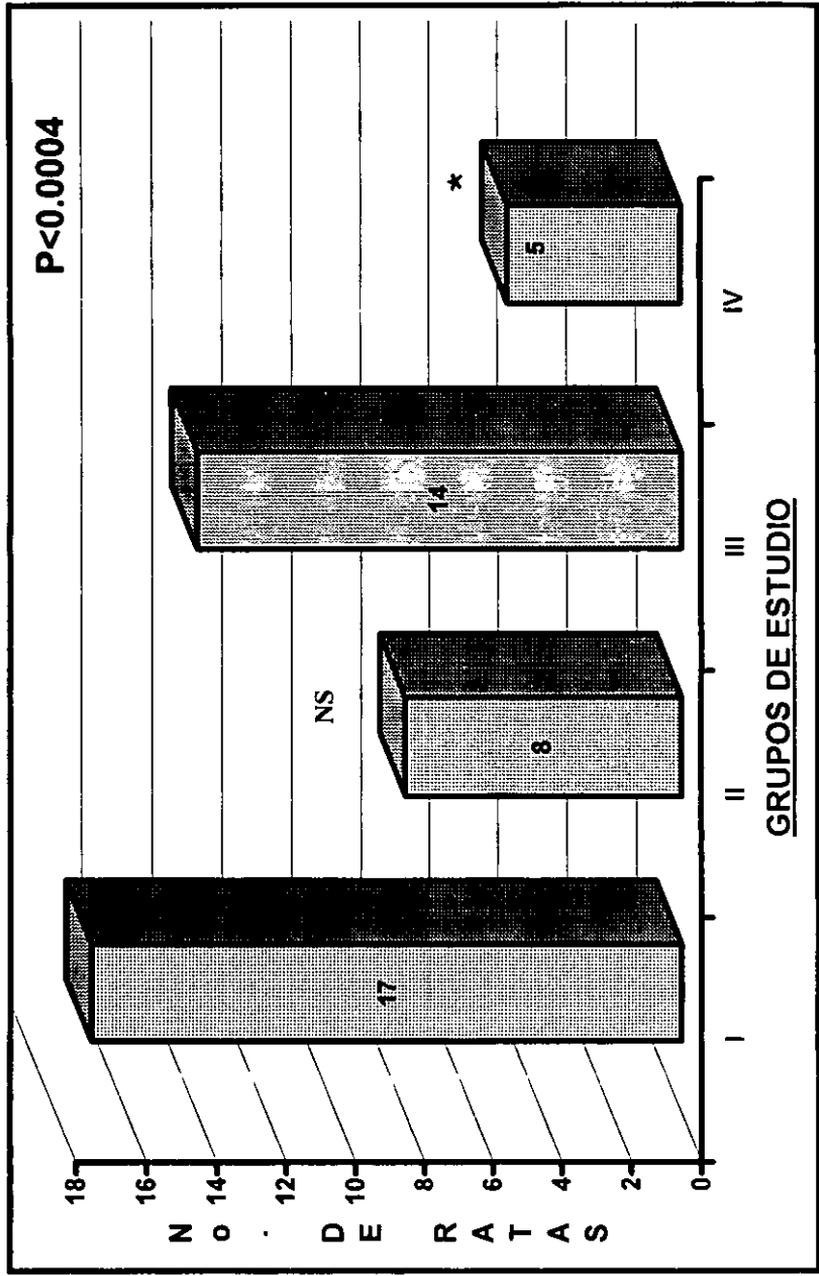


TABLA 2      NS= no significativo.      \* =Diferencias estadísticas.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO INFILTRADO INFLAMATORIO SEVERO

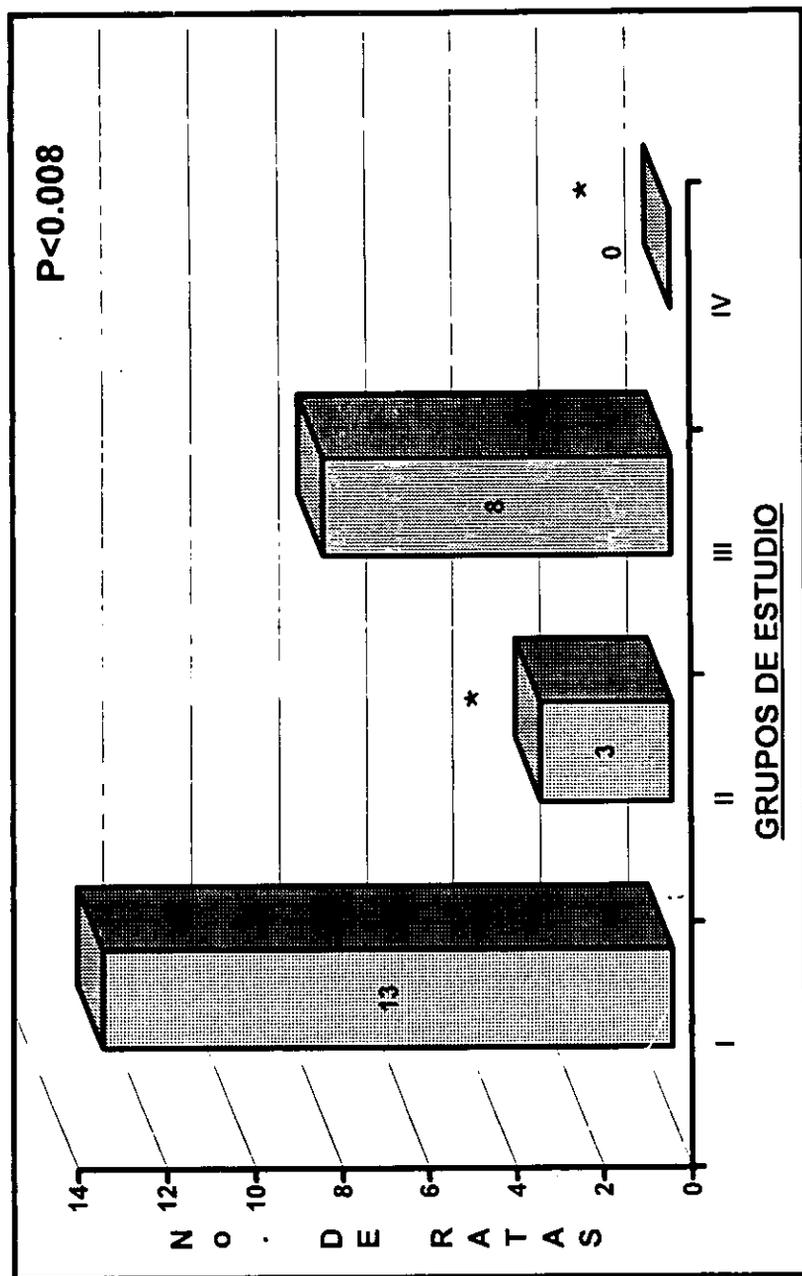


TABLA 3

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO      CONGESTION SEVERA

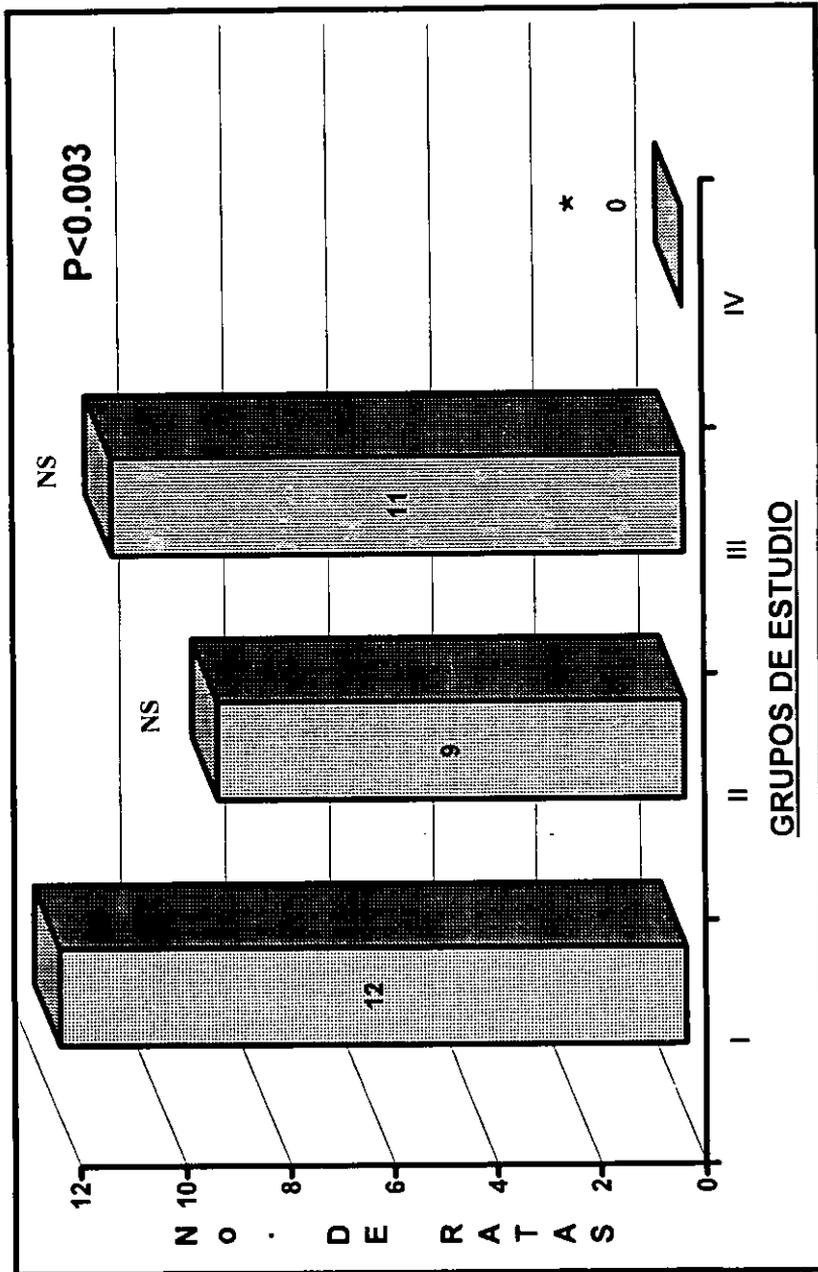


TABLA 4      NS= no significativo.

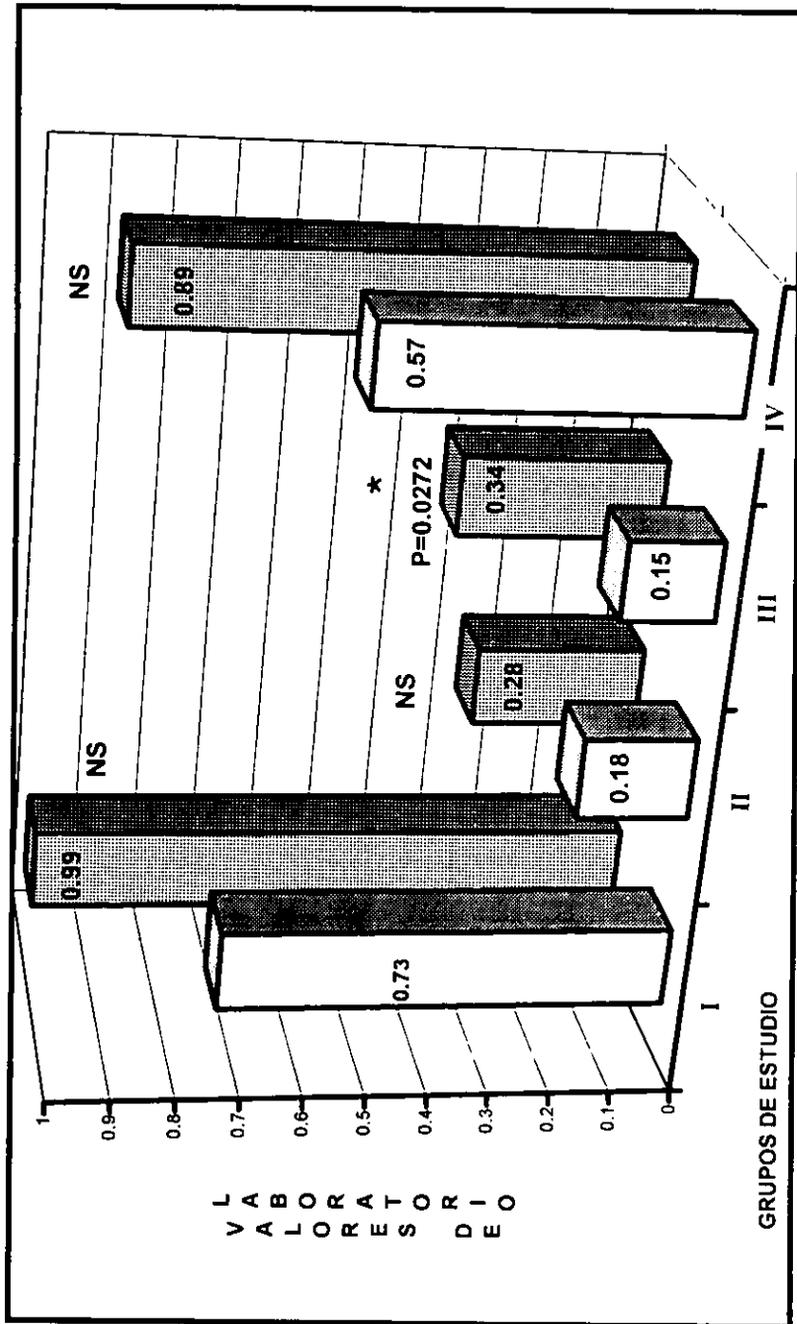
★ =Diferencias estadísticas.

### **Resultados de las muestras de laboratorio de los grupos de estudio**

A todos los grupos se les realizó el análisis estadístico Chi cuadrada, resultando diferencias entre los grupos por lo que se aplicó, la prueba estadística de T pareada en las determinaciones de TGO, TGP, DHL, AL y BT. Para establecer las diferencias, en las muestras tomadas previas a la isquemia y posterior a la reperfusión.

- ❖ Se observó DES en los valores de **BT.**, en el grupo III presentándose una mayor elevación en las cifras posreperfusión al compararse con datos preisquemia, los grupos I, II y IV, aunque no alcanzaron significancia estadística (SE). (Ver **Tabla 5. Bilirrubinas**).
  
- ❖ Se evidenció DES en los valores de **DHL.**, en los grupos I, II y III, con mayor elevación en la fase posreperfusión, en comparación con la fase preisquemica. En cambio, en el grupo IV, no se demostró SE. (Ver **Tabla 6. Deshidrogenasa Láctica**).
  
- ❖ En las determinaciones de **AL.** no se encontró DES, en ninguno de los grupo de estudio. (Ver **Tabla 7. Acido Láctico**).
  
- ❖ En las muestras de laboratorio de **TGO**, todos los grupos de estudio, mostraron DES, a favor de las determinaciones posreperfusión. (Ver **Tabla 8. Transaminasa Glutámico Oxaloacética**).
  
- ❖ Así mismo en los valores de **TGP**, se encontró una DES en todos los grupos de estudio, con aumento en el periodo posreperfusión en comparación con el preisquemico. (Ver **Tabla 9. Transaminasa Glutámico Pirúvica**).

# DETERMINACION DE BILIRRUBINA TOTAL



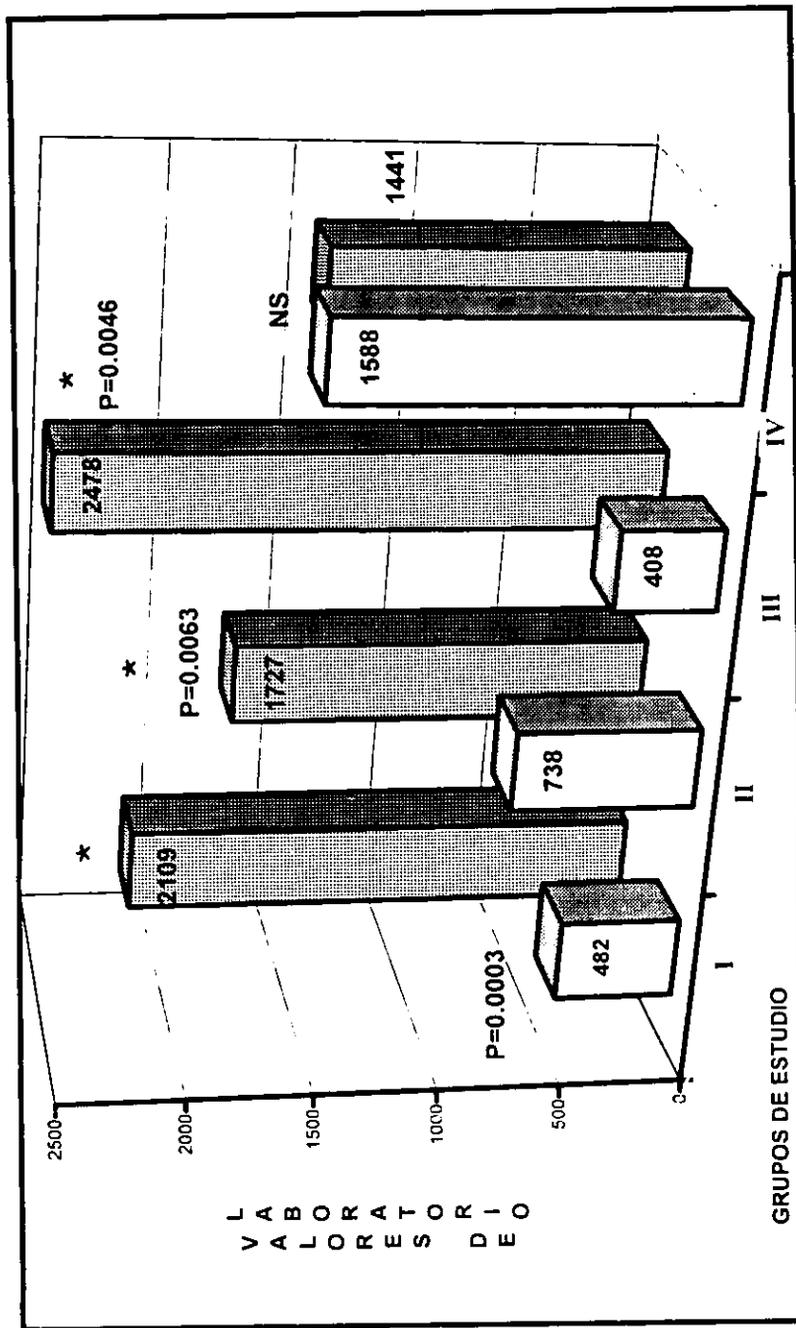
**TABLA 5. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO**

PREISQUEMIA  
 REPERFUSION

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

# DETERMINACIONES DE DESHIDROGENASA LACTICA



L A B O R A T O R I O  
V A L O R E S D I O

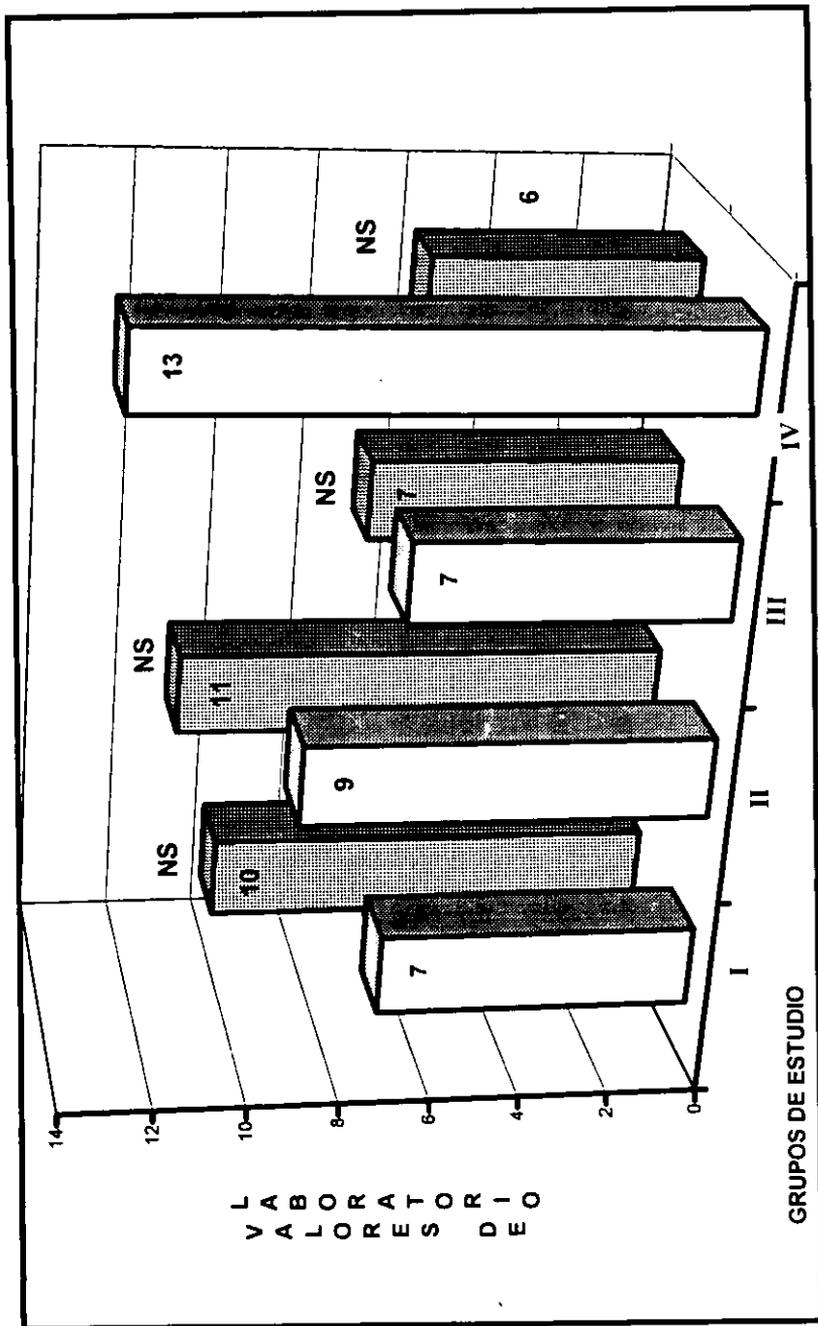
**TABLA 6. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO**

□ PREISQUEMIA  
▒ REPERFUSION

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

# DETERMINACIONES DE ACIDO LACTICO



**TABLA 7. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO**

PREISQUEMIA  
 REPERFUSION

NS= no significativo.

★ =Diferencias estadísticas.

DETERMINACIONES DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALOACETICA

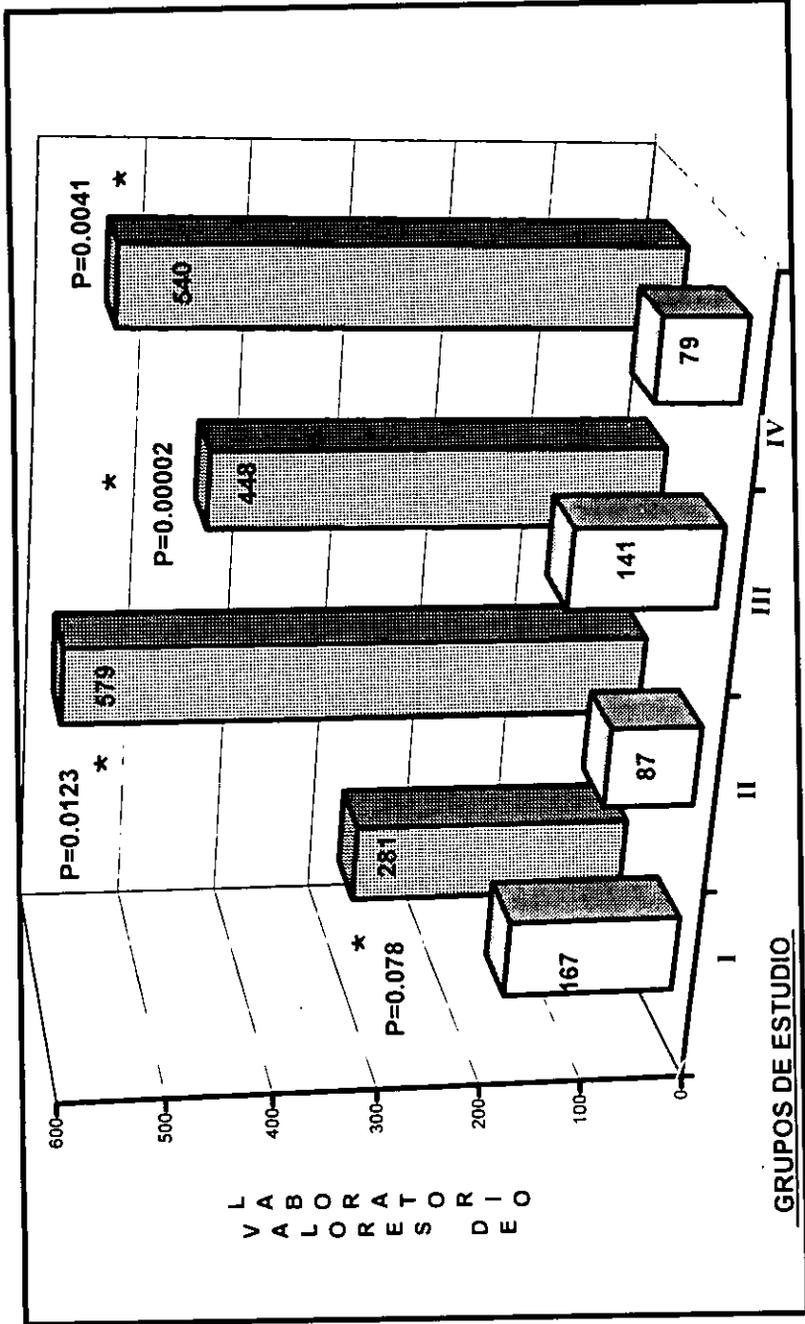
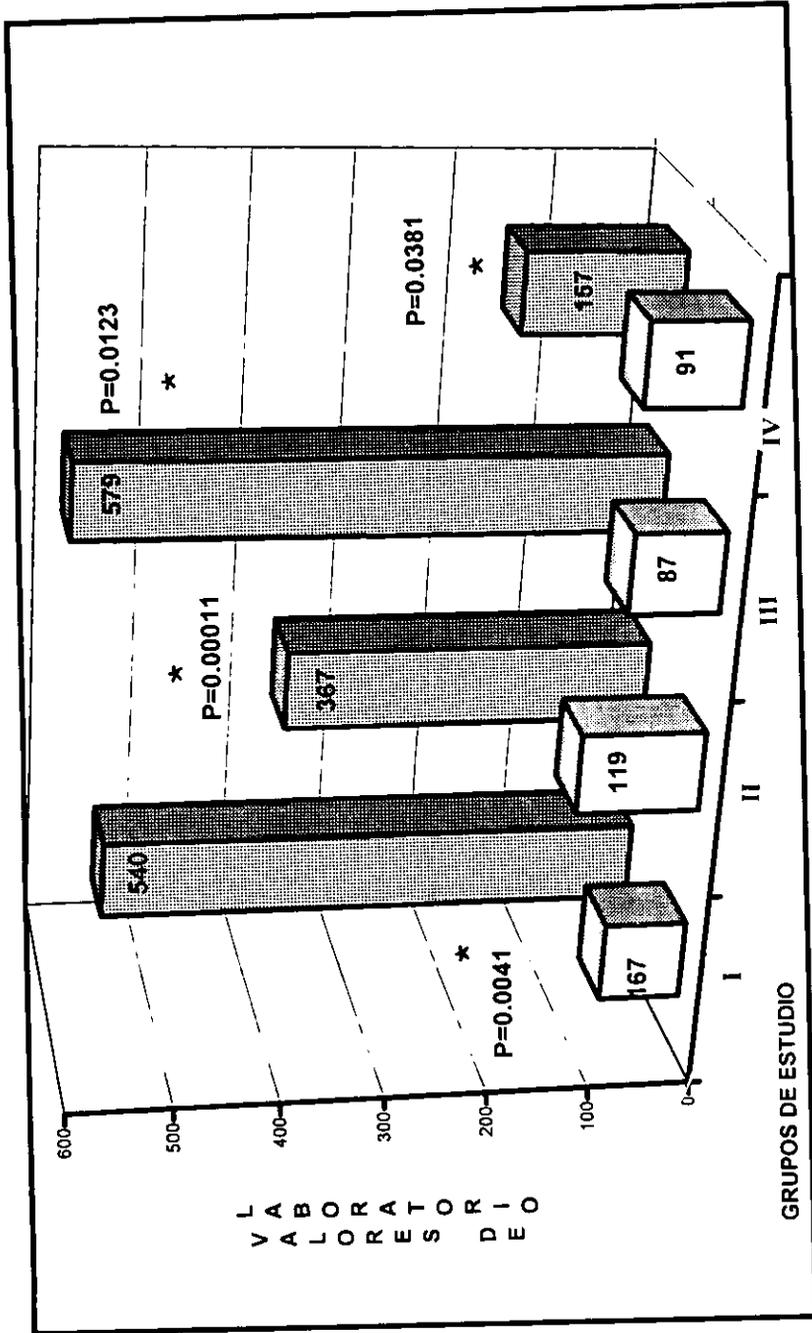


TABLA 8. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO

□ PREISQUEMIA  
 ▨ REPERFUSION

NS= no significativo.  
 \* =Diferencias estadísticas.

# DETERMINACIONES DE TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA



**TABLA 2. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO**

□ PREISQUEMIA  
 ▨ REPERFUSION

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

Para mostrar de manera integral los resultados de laboratorio, de las determinaciones por grupo, se muestra a continuación las tablas correspondientes:

- ❖ En la **Tabla 10**, representa al **grupo I**, donde se observa que existió DES en las muestras de TGO, TGP y DHL, no se encontró DES en las cifras de AL y BT.
  
- ❖ La **Tabla 11**, corresponde al **grupo II**, evidenciándose DES, en las determinaciones de TGO, TGP y DHL, no se encontró DES en las muestras de AL y BT.
  
- ❖ En el **grupo III**, se encontró DES en los resultados de TGO, TGP, DHL y BT. No existió DES en las de AL. (Ver **Tabla 12**).
  
- ❖ Por último en el **grupo IV**, se muestra las gráficas, donde es evidente las DES en las determinaciones de TGO y TGP, no se encontró DES, en las muestras de DHL, AL y BT. (Ver **Tabla 13**)

DETERMINACIONES DE LABORATORIO POR GRUPO

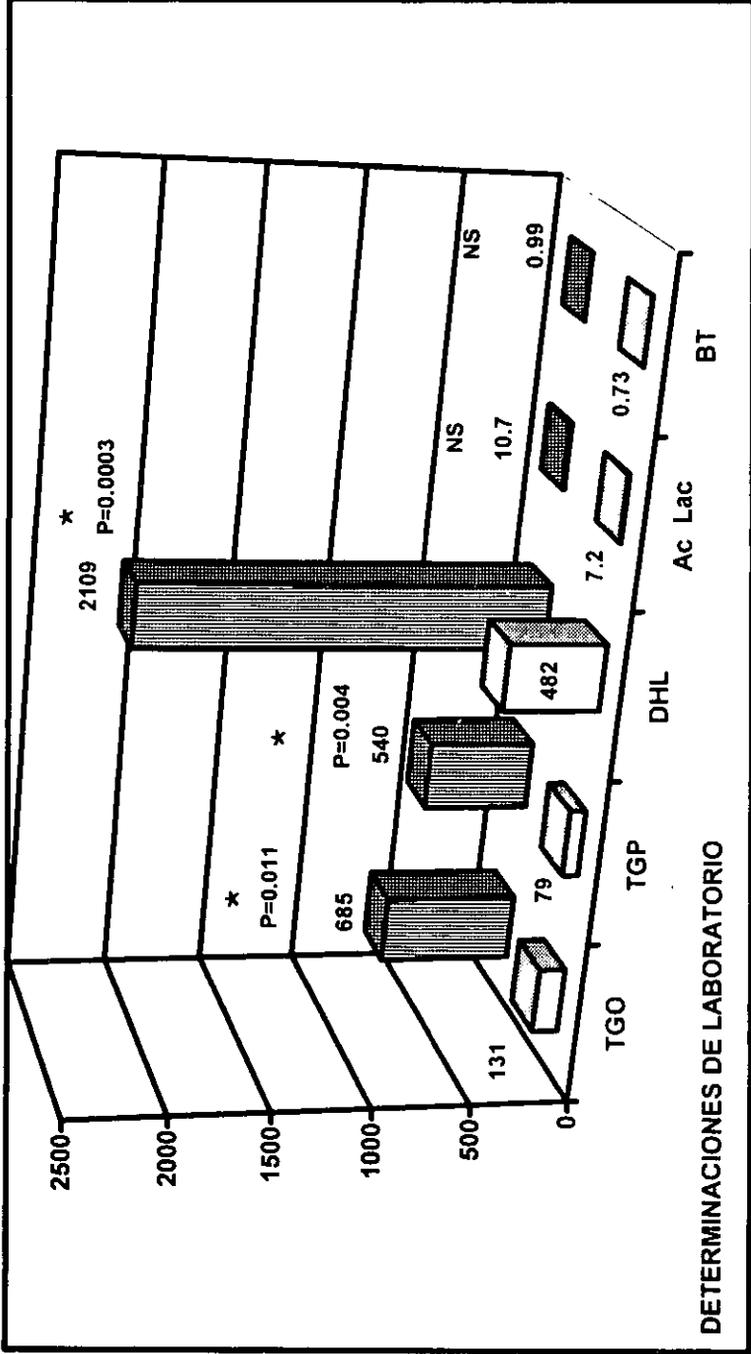


TABLA 10. GRUPO J

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

□ PREISQUEMIA  
 ▨ REPERFUSION

DETERMINACIONES DE LABORATORIO POR GRUPO

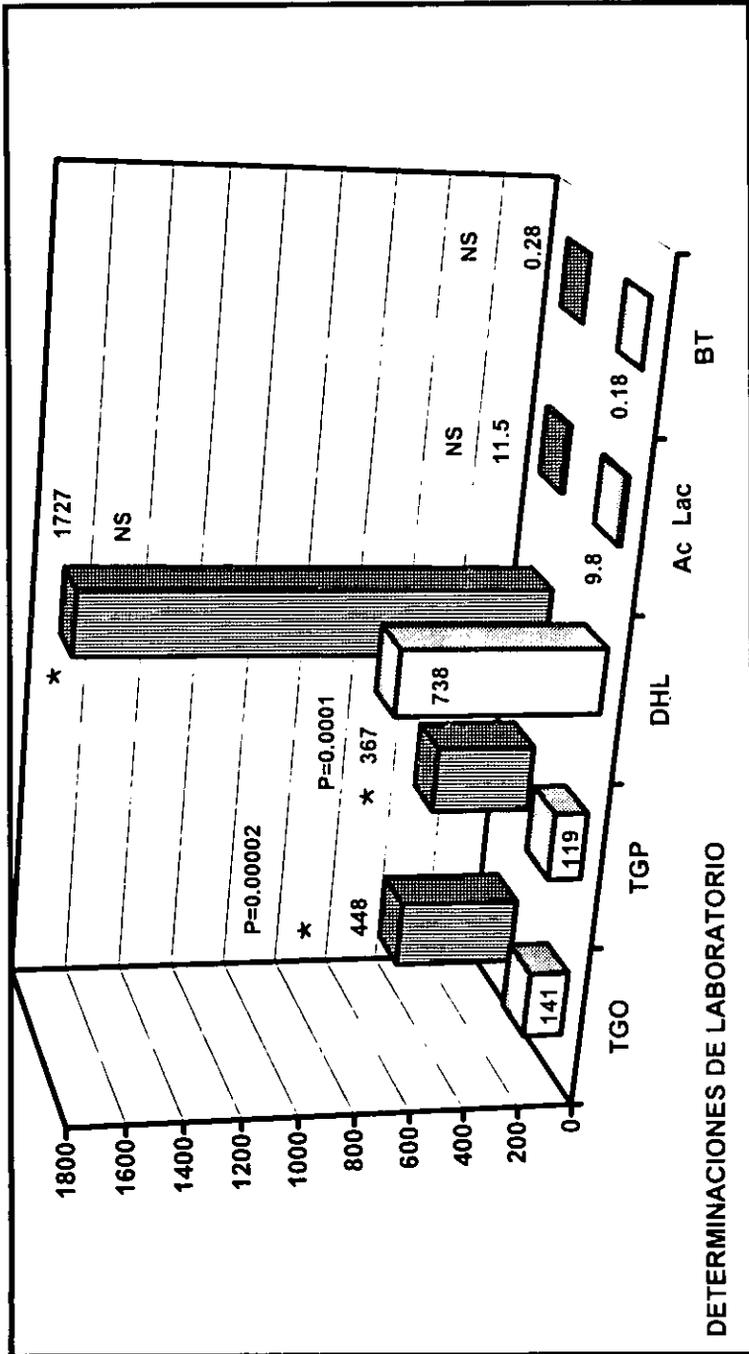


TABLA 11. GRUPO II

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

DETERMINACIONES DE LABORATORIO POR GRUPO

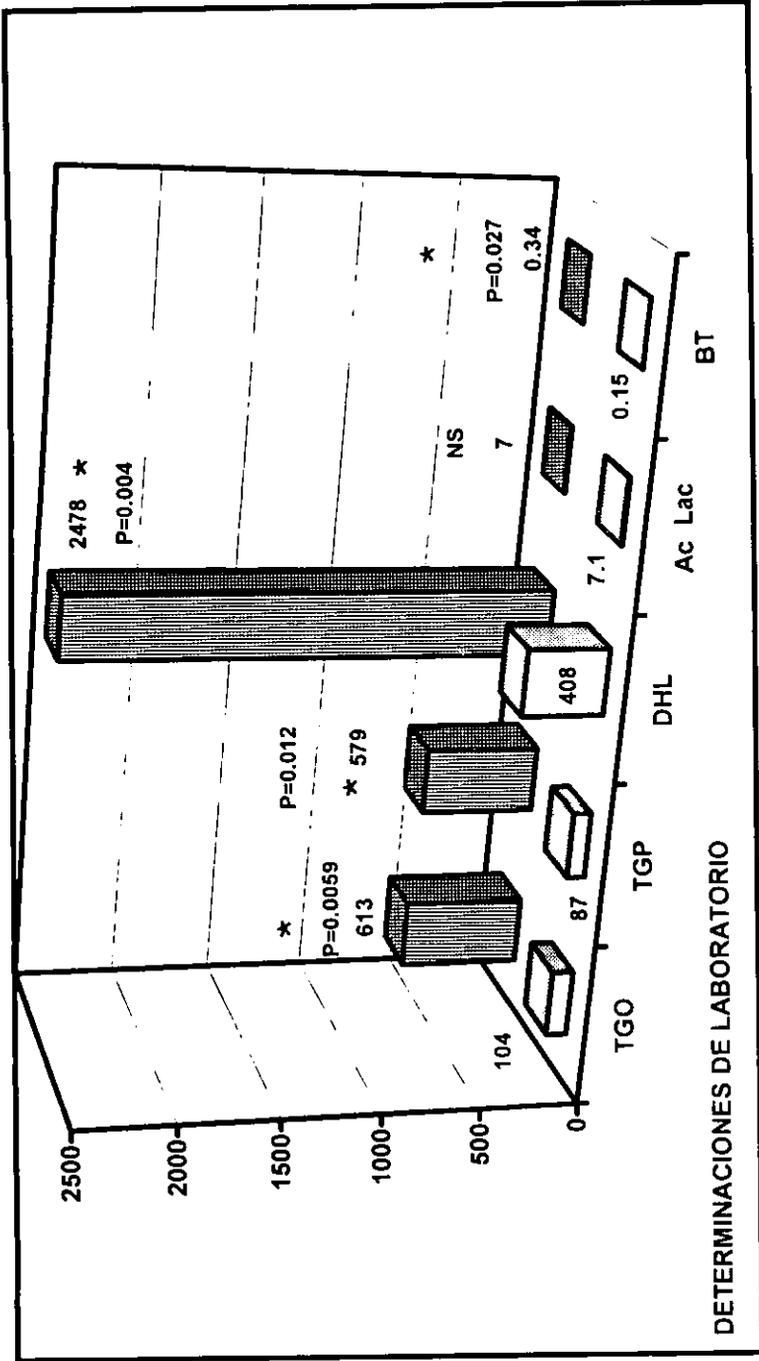


TABLA 12. GRUPO III

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

□ PREISQUEMIA  
 ▨ REPERFUSION

DETERMINACIONES DE LABORATORIO POR GRUPO

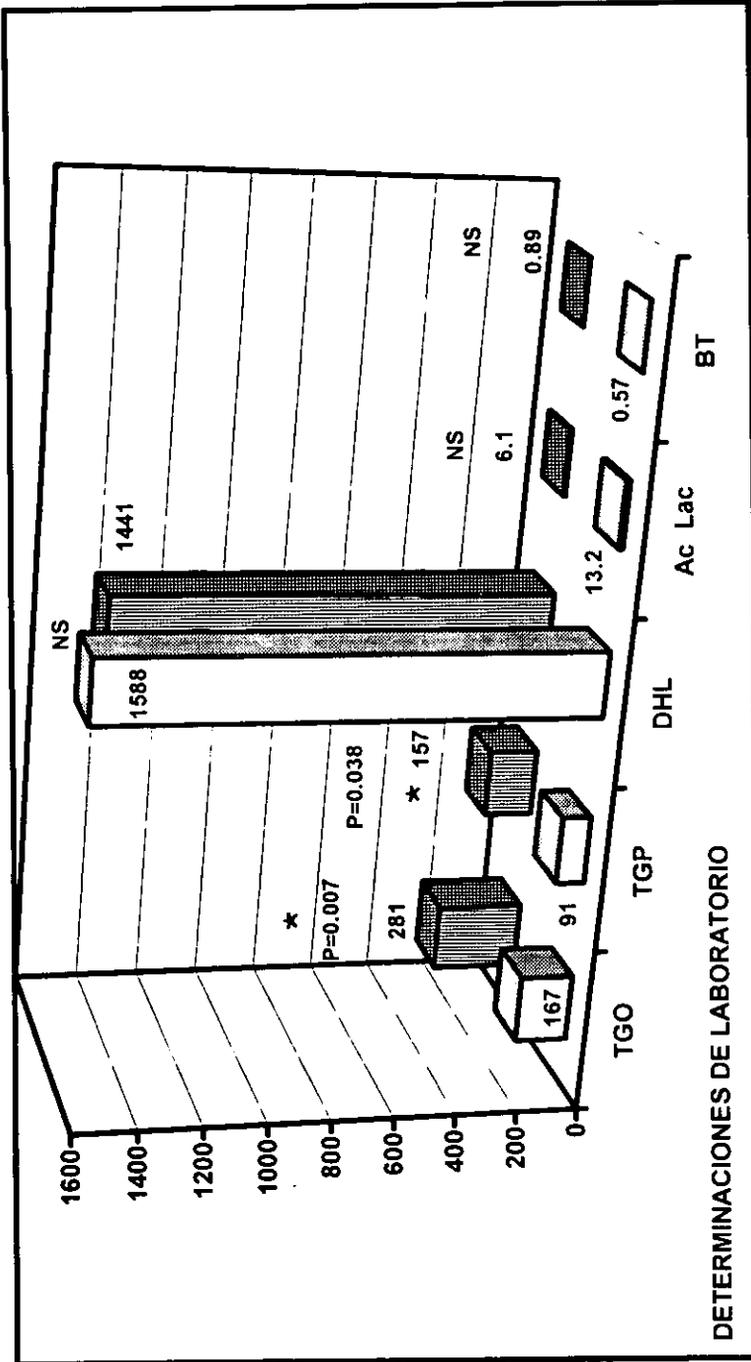


TABLA 13. GRUPO IV

NS= no significativo.

\* =Diferencias estadísticas.

PREISQUEMIA  
 REPERFUSION

Se muestran a continuación de manera detallada los valores de laboratorio, de cada determinación, por grupo de estudio, con la media y desviación estandar.

### GRUPO A.

| <u>VARIABLE</u> | <u># MUESTRAS</u> | <u>MEDIA</u> | <u>DESVIACION STD</u> |
|-----------------|-------------------|--------------|-----------------------|
| TGO PRE ISQ     | 10                | 131.30       | 44.13                 |
| TGO POS REP     | 10                | 685.90       | 572.58                |
| TGP PRE ISQ     | 10                | 79.20        | 19.14                 |
| TGP POS REP     | 10                | 540.00       | 386.33                |
| DHL PRE ISQ     | 10                | 482.60       | 210.87                |
| DHL POS REP     | 10                | 2109.00      | 929.13                |
| BT PRE ISQ      | 10                | 0.7330       | 0.2484                |
| BT POS REP      | 10                | 0.9950       | 0.2467                |
| AL PRE ISQ      | 10                | 7.220        | 8.303                 |
| AL POS REP      | 10                | 10.780       | 14.901                |

### GRUPO B.

| <u>VARIABLE</u> | <u># MUESTRAS</u> | <u>MEDIA</u> | <u>DESVIACION STD</u> |
|-----------------|-------------------|--------------|-----------------------|
| TGO PRE ISQ     | 10                | 141.18       | 26.61                 |
| TGO POS REP     | 10                | 448.45       | 138.39                |
| TGP PRE ISQ     | 10                | 119.54       | 34.69                 |
| TGP POS REP     | 10                | 367.90       | 163.02                |
| DHL PRE ISQ     | 10                | 738.90       | 492.36                |
| DHL POS REP     | 10                | 1727.81      | 711.36                |
| BT PRE ISQ      | 10                | 0.1890       | 0.0622                |
| BT POS REP      | 10                | 0.2854       | 0.1845                |
| AL PRE ISQ      | 10                | 9.827        | 7.2069                |
| AL POS REP      | 10                | 11.581       | 7.8150                |

### GRUPO C.

| <u>VARIABLE</u> | <u># MUESTRAS</u> | <u>MEDIA</u> | <u>DESVIACION STD</u> |
|-----------------|-------------------|--------------|-----------------------|
| TGO PRE ISQ     | 10                | 104.89       | 20.19                 |
| TGO POS REP     | 10                | 613.00       | 419.24                |
| TGP PRE ISQ     | 10                | 87.77        | 26.57                 |
| TGP POS REP     | 10                | 579.22       | 481.39                |
| DHL PRE ISQ     | 10                | 408.11       | 286.09                |
| DHL POS REP     | 10                | 2478.30      | 1632.00               |
| BT PRE ISQ      | 10                | 0.1567       | 0.0296                |
| BT POS REP      | 10                | 0.3489       | 0.2303                |
| AL PRE ISQ      | 10                | 7.1556       | 7.6751                |
| AL POS REP      | 10                | 7.0778       | 5.9602                |

### GRUPO D.

| <u>VARIABLE</u> | <u># MUESTRAS</u> | <u>MEDIA</u> | <u>DESVIACION STD</u> |
|-----------------|-------------------|--------------|-----------------------|
| TGO PRE ISQ     | 10                | 167.40       | 56.45                 |
| TGO POS REP     | 10                | 281.00       | 129.76                |
| TGP PRE ISQ     | 10                | 91.80        | 51.54                 |
| TGP POS REP     | 10                | 157.10       | 107.28                |
| DHL PRE ISQ     | 10                | 1588.80      | 672.66                |
| DHL POS REP     | 10                | 1441.40      | 616.85                |
| BT PRE ISQ      | 10                | 0.5780       | 0.3528                |
| BT POS REP      | 10                | 0.8980       | 0.4239                |
| AL PRE ISQ      | 10                | 13.22        | 16.39                 |
| AL POS REP      | 10                | 6.10         | 4.70                  |

## DISCUSION.

Se observó efecto protector de Naloxona y Piroxicam, durante el fenómeno de Isquemia-Reperfusión, cuando fueron administrados conjuntamente, previo al evento isquémico e inmediatamente posterior a la reperfusión en el tejido hepático, con una notoria sobrevida mayor en los grupos problema, comparados con el control, se registró en el grupo IV, que 12 ratas de las 20, sobrevivieron a este fenómeno, demostrándose una menor lesión histológica.

En base a nuestra experiencia, en trabajos previos, el tiempo de isquemia de 60 minutos, es el límite tolerable para recuperar la viabilidad del tejido hepático hipóxico, aunque se han planteado la posibilidad de un fenómeno de anoxia intermitente, con mayor tiempo total de isquemia, y menor daño histológico (67,68,73), sin embargo, la duración del período isquémico, se relaciona con el grado de lesión que se produce, conocemos que la producción de Adenosina Trifosfato, disminuye en un 36%, posterior a 30 minutos de isquemia, retornando a valores normales en su producción al reoxigenar el tejido sin producirse alteraciones en la función o viabilidad hepática. Cuando el fenómeno de IRH, se prolonga por más tiempo, el daño histológico puede ser irreversible (29,18). Ocasionando, además, daño vascular, participando activamente el óxido nítrico (ON), que es un derivado de L-arginina, mediador biológico en la respuesta inflamatoria y neuroendocrina al estrés (53), demostrando una disminución de ON, por los RLO, ocasionando disfunción del órgano, y en transplantes de corazón y pulmón se ha demostrado su actividad en el rechazo de los mismos. (69,70)

La Naloxona, en la clínica dentro del área de anestesiología como antagonista de los opiáceos, se conoce el mecanismo por el cual inhibe la generación de RLO, por inhibición del radical O<sub>2</sub>, bloqueando las vías de su formación como son: el sistema de xantina oxidasa y el oxidativo NADPH. (57,59,71,72)

Se han utilizado las soluciones, de preservación de órganos, como la solución de preservación EuroCollins y de la Universidad de Wisconsin, demostrándose menor daño en el fenómeno de IRH, con la solución de Wisconsin, la cual contiene Alopurinol (86), reconocido secuestrador de RLO, bloqueando la vía de xantina oxidasa, (74) evidenciando una disminución del edema, disminución de la acidosis y producción de RLO, al lapso de 18 horas postreperfusión del hígado. (75)

De manera experimental, se han utilizado aumentar la producción de adenosina, con la aplicación de nucleótido activadores como el R75231, en modelos, de dos horas de isquemia, sabemos que la isquemia hepática ocasiona degradación progresiva de ATP, provocando la acumulación de purinas en los tejidos isquémicos. La adenosina una de los intermediarios de esta cascada, se ha involucrado en varias acciones biológicas como aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación, inhibición de RLO, supresión de la activación de neutrófilos y prevención de la agregación plaquetaria, sin embargo, la adenosina es rápidamente desaminada en inosina durante la isquemia y transportada fuera de la célula en la fase de reperfusión. (76)

En estudios realizados en trasplante de intestino delgado, se ha demostrado elevación de RLO y aumento en la infiltración de neutrófilos dentro de las primeras 2 horas después del evento posreperusión, apoyando nuestro fundamento de utilizar alternativas terapéuticas dentro de este período, para atenuar la lesión por IRH. (45)

Es necesario seguir conociendo las diversas funciones y actividades del neutrófilo y células inflamatorias, así como las citoquinas, el factor de necrosis tumoral, interleucinas, activación de complemento, óxido nítrico, y demás mediadores para entender los mecanismos de interacción en el fenómeno de IRH. (98,99, 100)

### CONCLUSIONES:

1. En el grupo IV se observó una **sobrevida acumulada**, diferencias estadísticamente significativas (DES), al compararlo con el grupo control (I) y el grupo preisquemia (II). No existió DES, al compararse el grupo preisquemia – posreperusión (IV), con el grupo posreperusión (III).
2. Se evidenció menor presencia de **necrosis severa** en el grupo IV, con DES al compararse con el grupo I y el grupo III. No existió DES al compararse el grupo IV con el grupo II.
3. El **infiltrado inflamatorio severo**, estuvo ausente en todos los animales de investigación del grupo IV con DES al compararlo con el grupo I y el grupo III. No existió DES, al compararse el grupo IV, con el grupo II.
4. La presencia de **congestión severa**, estuvo ausente en el grupo IV, con DES al compararlo con el grupo I.
5. Se observó DES en los valores de **Bilirrubinas Totales**, en el grupo III presentándose una mayor elevación en el período posreperusión, al compararse con el preisquemia, así mismo se evidenció una mayor elevación en las cifras posreperusión en los grupos de I, II y IV, aunque no tuvieron significancia estadística (SE).

6. Se evidenció DES en los valores de **DHL** en los grupos I, II y III, con un mayor aumento en la fase posreperusión, no existiendo DES, en el grupo IV.
7. En las determinaciones de **Acido Láctico** no se encontró DES, en ninguno de los grupo de estudio, en el período preisquemia y posreperusión.
8. Las muestras de laboratorio de **TGO**, en todos los grupos de estudio mostraron DES, se encontró una mayor elevación, en el período posreperusión.
9. Así mismo en los valores de **TGP**, se encontró una DES en todos los grupos de estudio, con aumento en el período posreperusión en comparación con el preisquemico.
10. De acuerdo con los resultados obtenidos el grupo IV, fue el que se observó mejores resultados en sobrevida y las variables histopatológicas, se evidencia que los fármacos administrados (**Naloxona y Piroxicam**), proporcionan un efecto protector durante la lesión por IRH, cuando se aplica antes de la isquemia y después de la reperusión de manera simultánea.
11. Es necesario, continuar trabajando en la realización de protocolos de investigación, para evaluar su posible aplicación clínica.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Chen TS, Chen PS: Understanding the Liver, A History. Westport, CT, Greenwood Press, 1984.
2. Meyers WC, Jones Rs: Development of liver and biliary surgery. In Meyers WC y Jones RS (Eds): Textbook of Liver and Biliary Surgery. Philaladelphia, J.B. Lippincott Company, 1990.
3. Cahill KM. Platonic concepts of hepatology. Arch Intern Med. 1963;11:819.
4. Couinaud C: Controlled Hepatectomies and Exposure of Intrahepatic Bile Ducts. In: Anatomical and Technical Study. Paris, C Couinaud, 1981.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH and cols. Evolution of liver transplantation. Hepatology 2:614, 1982.
6. Sadler T.W. Medical Embriology of Langman's. 7/th Edition Willians and Wilkins, USA. 1995;pp.253-263.
7. Carlson B.M. Human Embriology and Developmental Biology. Mosby. 1994;pp.309-318.
8. Sadler T.W. Embriología Médica de Langman. Editorial Médica Panamericana. Willians y Wilkins. 5ta Edición, México 1985;pp.240-248.
9. Carlson B.M. Embriología Básica de Patten. Editorial Interamericana McGraw Hill. 5ta edición. México, 1990;pp.309-312.
10. Bismuth H: Surgical anatomy and anatomycal surgery of the Liver. Wordl J. Surg 1982;6:2.
11. Sherlock S: Diseases of the Liver and Biliary System, 6 th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1981.
12. Schwartz S. Pnciples of Surgery. Sixth Edition. Mc Graw Hill. USA. 1994. pp1319-35.
13. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ: Major hepatic resection under total vascular exclusion. Ann Surg 210:13, 1989.
14. Fawcett D.W. Histología. Editorial Interamericana McGraw Hill. 12 va Edición. México, 1995;pp.713-748.

15. Rappaport AM: The structural and functional units in the human liver (liver acinus). *Anat Rec*, 130:673, 1958.
16. Rappaport AM. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res.*, 6:212, 1973
17. Cormack DH. *Histología de Ham*. Editorial Harla. Novena Edición – México. 1988;pp.641-660.
18. Agustin A., Rodríguez MD., Wayne W., et al. Liver viability after ischemia-reperfusion. *Arch Surg*. 1992; 126: 767-772.
19. Watson RR., Leonard TK. Selenium and Vitamins A, E and C: nutrients with cancer prevention properties. *J. Am. Diet. Assoc.* 1986;86:505-510.
20. Reilly PM., Bulkley GB. Tissue by free radical and other toxic oxygen metabolites. *Brit. J. Surg.* 1990;77:1324-25.
21. Diplock A. Antioxidant nutrients and disease prevention: An Overview. *AM. J. Clic. Nutra.* 1991;53:189S-93S.
22. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem. Cell Biol.* 1989; 68:989-998.
23. Gartner LP, Hiatt JL. *Histología. Texto y Atlas*. Primera Edición. Mc Graw Hill. México. 1997,366-376.
24. Testut L., Latarjet A. *Tratado de Anatomía Humana*. 4ta Edición. Salvat Editores México. Tomo IV., 1968 pp.569-95
25. Roitt I., Brostoff, Mall D. *Inmunología*. 3era Edición. Mason-Salvat.,Capítulo 1. 1994.
26. Susuki M., Asako H., Kubes P, et al Neutrophil-derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules *Microvasc. Res.* 1991,42:125-138.
27. Zimmerman BJ., Granger DN. Reperfusion-induced leukocyte infiltration: Role of elastase. *Am. J. Physiol.* 1990;259:H390.
28. Gutierrez-Vega R., López MH., Alcántara VA., Amancio CO., Montalvo-Javé E, Olvera NR, Rodríguez BA., Landetta GJ Prevención de la lesión por isquemia-reperusión hepática en animales tratados con Piroxicam. *Modelo Experimental en Rata. Revista Médica del Hospital General de México. Sep.* 1994,57:102-109.
29. Gutiérrez Vega R., Toledo Pereyra L. Acute mesenteric small bowel ischemia in rat. *Transplantation* 1990, 49(1):830-833

30. Kunno H., Lowe PH., Hardinson WG., Migal K., Nakamura S., Baba S. Breakdown of hepatic tight junctions during reoxygenation. *Transplantation* 1992; 53(6): 1211-1214.
31. Gramas P., Liu GL., Wood K., Floyd RA. Anoxia/Reoxygenation induces hydroxyl free radical formation in brain microvessel. *Free Radical Bio Med.* 1993; 14:553-557.
32. Susuki S., Toledo-Pereyra LH., Rodriguez FJ. Neutrophil infiltration as an important factor in ischemia-reperfusion injury. Modulating effects of FK506 and cyclosporine. *Transplantation.* 1993; 55(6):1265-1272.
33. Patel A., Kaleya NR. Intestinal ischemia, pathophysiology of mesenteric Ischemia. *Surg. Clin. North. Amer.* 1992; 72(1):31.
34. Pretto EA. Reperfusion injury of the Liver. *Transplantation Proceedings.* 1991; 23(3):1912-1914.
35. Jaesche H., Fartonn A. Neutrophils and Kupffer cells induced oxidant stress and Ischemia-Reperfusion injury in rat liver. *Amer. J. Physiol.* 1991; 260:365.
36. Andus T., Bauer J., Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991; 13:364-75.
37. Fletcher JR., Eicosanoids. Critical Agents in the physiological process and cellular injury. *Arch. Surg.* 1993; 107: 526-45.
38. Fridovich I. The Biology of oxygen radicals. *Science.* 1978; 201:875-80.
39. Kirschner RE., Fantini GA. Role of iron and oxygen derived free radicals in ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Coll. Surg.* 1994;179: 104-117.
40. Blaszczyk J., Kedziora j., Luciak M., Sibinska E., Trznadel K., Pawlicki L. Effect of morphine and naloxone on oxidative metabolism during experimental renal ischemia and reperfusion. *Exp. Nephrol.* 1994;2:364-70.
41. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol. Scand. Suppl* 1986;548:9.
42. Henning SM., et al. Glutathione blood levels and other oxidant defense indices in men fed diets low in vitamin C. *J. Nutr.* 1991;121:1969-1975.
43. Rimm EB., et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1450-1456.

44. Southard JH., March DC., Mc Anulty JF., Belzer FO. Oxygen derived free radicals damage in organ preservation. activity of superoxide dismutase and xanthine oxidase. *Surgery* 1987;101: 566-70.
45. Cicalese L., Caranesi P., Nalesnik MA., Borle AB., Schraut WH. Oxygen free radical content and neutrophils infiltration are important determinants in mucosal injury after rat small bowel transplantation. *Transplantation*. 1996; 62(2):162-166.
46. Malech HL., Gallin JI. Neutrophils in human diseases. *N.Engl. J. Med.* 1987; 317:687-94.
47. Weiss SJ., Mechanism of disease. Tissue destruction by neutrophils. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:365-76.
48. Parks DA., Granger DN. Ischemia-induced vascular changes. Role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am. J. Physiol.* 1983;245:G285.
49. Kanaho Y., Nakai Y., Katoh T., Nozawa Y. The phosphatase inhibitor 2,3-diphosphoglycerate interferes with phospholipase D activation in rabbit peritoneal neutrophils. *J. Bio. Chem.* 1993;268:1292-97.
50. Matsushima K., Oppenheim JJ. Interleukin gamma and MC AF novel inflammatory cytokines induces by IL-1 and TNF. *Cytokine*. 1989;1:2-13.
51. Billiar T. Nitric Oxide . Novel Biology with clinical Relevance. *Ann. Surg.* 1995;221(4):339-349.
52. Rodeberg DA., Chaet MS., Bass RC., Arkovitz MS., Garcia VF. Nitric Oxide: An Overview. *Am. J. Surg.* 1995;170:292-303.
53. Nanji AA., Greenberg SS., Tahan SR. et al. Nitric Oxide Production in Experimental alcoholic Liver Disease in the rat: Role in Protection from injury. *Gastroenterology*. 1995;109:899-907.
54. Pincemall et al. Evidence of oxygen free radical formations. *Free. Rad. Biol. Med.* 1993;15:343-48.
55. Welboun CBR., Goldman G., Paterson IS. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: Central Role of Neutrophils. *Bit. J. Sur.* 1991;78:65.
56. Gutierrez-Vega R., Lazos OM., Amancio CO.,Montalvo-Javé E., Landetta GJ., Ortega SA., Fernandez RE. Efecto protector de Naloxona y Piroxicam durante la lesión por isquemia-reperusión en el intestino delgado. *Revista Médica del Hospital General de México*. Vol 57;2 Abril-Junio 1994. pp. 60-67.

57. Simpkins CO., Alalima ST., Tate EA. Inhibition by naloxone of neutrophil superoxidase release. A potentially useful antiinflammatory effect. *Cir Shock*. 1986;20: 181-91.
58. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 1988;255:H1269.
59. Ricevuti G., Mazzone A., Pasotti D., Marcoli., De Ponti F., Lechini D. Interaction between naloxone and morphine in modifying superoxide generation from human granulocytes. *Inmunophar Immunotox.* 1992;14:415-21.
60. Korthius RJ., Smith JK., Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *Am. J. Physiol.* 1989;256:H315.
61. Starzl TE., Marchioro TL., Von Kaulla KNV., et al. Homotransplantation of the Liver in humans. *Surg. Gyn. and Obst.* 1963;117(6):659-676.
62. Ralb H., Khoschorur G., Petek W. Antioxidant Vitamin treatment on lipid peroxidation and limb swelling after revascularization operations. *World J. Surg.* 1995;19:738-744.
63. Angstadt J, Jarrel B et al. Surgical management of severe liver trauma: A Role for liver transplantation. *J Trauma*. 1989; 29:606.
64. Feliciano DV, Mattox KJ, Jordan GLjr: Intrabdominal packing for control of hepatic hemorrhage. A reappraisal. *J Trauma*. 1980; 21:285.
65. Starzl TE, Bell RH, et al. Hepatic trisegmentectomy and other liver resection. *Surg Gynecol Obstet*. 1975; 141:429.
66. Cain BS., Meldrum DR., Selzman CH., et al. Surgical implications of vascular endothelial physiology. *Surgery*. 1997;122:516-26.
67. Marabayashi S. Dohi K., Sumimoto K., Oku J., Ochi K., Kawasaki T. Changes in Activity of Oxygen free radical Scavengers and in levels of endogenous antioxidants during hepatic ischemia and subsequent reperfusion. *Trans. Proc.* 1989;21(1):1317-1318.
68. Younes M., Wagner H., Strubelt O. Enhancement of acute ethanol hepatotoxicity under conditions of low oxygen supply and ischemia/reperfusion. *Bicos. Pharm.* 1989;38(20):3573-3581.
69. Arai M., Mochida S., Ohno A., Fujiwara K. Blood coagulation in the hepatic sinusoids as a contributing factor in liver injury following, orthotopic liver transplantation in rat. *Transplantation*. 1996;62(10):1398-1401.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

70. Poli G., Parola M. Oxidative Damage and Fibrogenesis. *Free. Rad. Bio. Med.* 1997;22(1/2):287-305.
71. Damon M., Chavis C., Le Doucen C., Blotman F., Pauler C. Reactive oxygen species released by human blood neutrophils Piroxicam-treated healthy subjects. *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine.* 1990 Edited By I. Emerit et al.;265-269.
72. Fiedl HP., Smith DJ., Till GO., Thomson PD., Louis DS., Ward PA. Ischemia-Reperfusion in humans. Apperance of xanthine Oxidase Activity. *Am. J. Pathol.* 1990;136(3):491-495.
73. Gasbarrini A., Colantoni A., Di Campli C., et al. Intermitent anoxia reduces oxygen free radicals formation during reoxygenation in rat hepatocytes. *Free Rad. Biol. Med.* 1997;23(7):1067-1072.
74. Castillo M., Toledo Pereyra LH., et al. Effective timing of allopurinol administration in the ischemic liver. *Transplantation.* 1989;47(4):727-731.
75. Sumimoto K., Matsura T., Oku J., Fukuda Y., Yamada K., Dohi K. Protective effect of UW solution on postischemic injury in rat liver. *Transplantation.* 1996;62(10):1391-1398.
76. Todo S., Zhu Y., Zhang S., et al. Attenuation of ischemic liver injury by augmentation of endogenous adenosine. *Transplantation.* 1997;63(2):217-223.
77. Simpson R., Alon R., Kobzik L., et al. Neutrophil and Nonneutrophil mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann. Surg.* 1993;218(4):444-454.
78. Pacifici RE., Davies KLA. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress. The free radical theory of ageing revisited. *Gerontology.* 1991;37:166-180.
79. Tauber Al. Protein Kinase C and the activation of neutrophils NADPH-oxidase. *Blood.* 1987;69:711-720.
80. Meade EA., Smith WL., DeWitt DL. Differential inhibitions of prostaglandin endoperoxidase syntethase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non steroidal antinflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* 1993; 268:6610-14.
81. Granger Dn., Hollwarth ME., Parks Da. Ischemia-reperfusion injury: Role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol. Scand. Supp* 1989;548:47.
82. Hernandez La., Grishman MB., Twohig B, et al. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion induced microvascular injury. *Am. J. Physiol.* 1987;253:H699.
83. Granger DN., Benoit JN., Susuki M, et al. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol.* 1989;257:G683.

84. Perry MA., Wadhwa SS. Gradual reintroduction of oxygen reduces reperfusion injury in cat stomach. *Am J Physiol.* 1988;254:G366.
85. Susuki M., Inauen W., Kviety PR, et al. Superoxide mediates reperfusion-induced leukocytes-endothelial cell interactions. *Am. J. Physiol.* 1989;257:H1740.
86. Zimmerman BJ., Paras DA., Grishman MB, et al. Allopurinol does not enhance antioxidant properties of extracellular fluid. *Am. J. Physiol.* 1988;255:H202.
87. Zimmerman BJ., Grishman MB., Granger DN. Role of oxidants in ischemia-reperfusion-induced granulocyte infiltration. *Am. J. Physiol.* 1990;258:G185.
88. Meneghini R. Iron Homeostasis, oxidative stress and DNA damage. *Free Rad. Med. Biol.* 1997;23(5):783-792.
89. Marubayashi S., Oshiro Y., Maeda T., et al. Protective effect of monoclonal antibodies to adhesion molecules on rat liver-reperfusion injury. *Surgery.* 1997;122:45-52.
90. Bendich A., Phillips M Tengerdy RP. in *Antioxidant nutrients and immune functions. Advances in experimental Medicine and Biology.* 1988;262:5-33.
91. Matsuda T., Tanaka H., Reyes HN., et al. Antioxidant Therapy using High dose Vitamin C: reduction of postburn resuscitation fluid volume requirement. *World J. Surg.* 1995;19:287-291.
92. Lloyd RV., Hanna PM., Mason RP. The Origin of the hydroxyl radical oxygen in the fenton reaction. *Free Rad. Bio. Med.* 1997;22(5):885-888.
93. McLeod LL., Sevanian A. Lipid Peroxidation and modification of lipid composition in an endothelial cell model of ischemia and reperfusion. *Free Rad. Bio. Med.* 1997;23(4):680-694.
94. Tanaka H., Zhu Y., Zhang S., Ishizaki N., Bong Jin M., Azuma T., Lee R., Starzl T., Todo S. J. Liver and Small bowel. *Experimental Review. Am. Coll. Surg.* 1997;184:389-96.
95. Garcia-Criado FJ., Palma-Vargas JM., et al. Tracolimus (FK506) down-regulates free radical tissue levels, serum cytokines and neutrophil infiltration after severe liver ischemia. *Transplantation.* 1997;64(4):594-598.
96. Ishizaki N., Zhu y., Zhang S., et al. Comparison of various lazaroid compounds for protection against ischemia liver injury. *Transplantation.* 1997;63(2):202-208.
97. Peng XX., Currin RT., Thurman RG., Lemaster JJ. Protection by pentoxifyline against normothermic liver ischemia-reperfusion in rats. *Transplantation.* 1995;59(11):1537-1541.

98. Yang KD and Hill HR. Assessment of Neutrophil function. In Rich RR., Clinical Immunology. Principles and Practice. Vol II. Mosby USA. Pp.2141-2156.
99. Toledo -Pereyra LH., Susuki S. Neutrophils, cytokines and adhesion molecules in hepatic ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Surg*. 1994; 179(6):758-762.
100. Jaeschke H. Pathophysiology of hepatic ischemia-reprfusion injury: The role of complement activation. *Gastroenterology*. 1994;107(2):583-586.
101. Greenfield LJ. Hepatic Physiology. In *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Second Edition. Edited by Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1997:943-67.