

**"Revisión anátomo-funcional y reacciones
farmacológicas del hígado en los animales de expe-
rimentación"**

Por Isidoro del Río Lozano

INDICE

I. ABSTRACTO.—II. INTRODUCCION.—III. ANATOMIA DE LOS VASOS SANGUINEOS HEPATICOS.—1. Historia. 2. Métodos. (i) Aparatos y material. (ii) Operación.—IV. ANATOMIA DE LA VENA PORTA.—1. Estudio de la anatomía de la vena porta en moldes de neopreno. 2. Discusión.—V. ANATOMIA DE LA ARTERIA HEPATICA.—1. Estudio de la anatomía de la arteria hepática en moldes de neopreno. (i) Distribución general. (ii) Distribución de la arteria hepática en el tracto portal. (iii) Distribución interna a intra-lobulillar. (iv) Drenaje de la sangre arterial. 2. Discusión.—VI. ANATOMIA DE LAS VENAS HEPATICAS.—1. Estudio de la anatomía de las venas hepáticas en moldes de neopreno. (i) Venas centrales. (ii) Venas sublobulares. (iii) Troncos hepáticos venosos. 2. Discusión.—VII. ESTUDIO SOBRE LAS FUNCIONES Y REACCIONES FARMACOLOGICAS DEL HIGADO.—1. Rutas vasculares intrahepáticas. 2. Las rutas sanguíneas de los conductos biliares. (i) Métodos (ii) Resultados. 2. Discusión.—VIII. MECANISMOS DEL TRANSPORTE DE COLORANTES POR EL HIGADO.—1. Métodos. 2. Resultados. 3. Discusión.—IX. CONCLUSIONES.—X BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

Solamente teniendo en cuenta la importancia capital del hígado en las funciones metabólicas del organismo, sería suficiente para interesarnos su estudio. Podría casi decirse que, la descripción de la fisiología hepática, equivale a una ojeada sobre la totalidad del metabolismo ya que, en mayor o menor parte, la generalidad de los procesos metabólicos se desarrollan en este órgano.

Por otra parte, el hígado actúa como órgano de almacenamiento y de barrera que desintegra los productos tóxicos originados por la putrefacción en el intestino transformándolos en combinaciones atóxicas.

Se conocen en fin, muchas de las funciones del hígado, pero la mayor parte de ellas, no se sabe cómo son realizadas. Aún no se ha demostrado, por ejemplo, que la totalidad de los componentes de la bilis sean formados en las células hepáticas (ANDREWS, 1955).

El estudio de este órgano es difícil, precisamente por el gran número de funciones que realiza.

Basándonos en los actuales conocimientos anatómicos de este órgano, se comenzó a estudiar la fisiología de los vasos sanguíneos del hígado. Pronto nos dimos cuenta de que la interpretación de algunos de los resultados era difícil y en algunos casos, imposible. Esta es la razón por la que durante algún tiempo se alteró el programa propuesto y se comenzó el estudio de la distribución intrahepática de los vasos sanguíneos para comprobar si las respuestas obtenidas por la inyección de sustancias farmacológicamente activas en los vasos aferentes hepáticos, concordaban con la estructura y distribución anatómica de los mismos.

Esto nos condujo al descubrimiento de nuevas rutas vasculares en el hígado normal de los animales de experimentación las cuales pueden tener una gran trascendencia fisiológica.

Una vez estudiada con detalle la anatomía, se volvió al estudio de la fisiología sobre una base más segura. Se estudió la distribución de la sangre por el hígado por medio de técnicas de inyección e infusión y se estudiaron también algunas acciones nerviosas sobre la circulación hepática.

La hipótesis formulada por MAEGRAITH (1958) de que en algunas circunstancias la sangre de la vena porta podría irrigar el conducto biliar, fue confirmada.

Finalmente se investigó en el hígado aislado de rata el metabolismo de la bromosulfaleína. Este colorante de propiedades similares a la bilirrubina, es almacenado y excretado preferentemente por el hígado. Se estudiaron los cambios en la extracción y liberación, que este colorante sufre por la acción de la temperatura, tóxicos, alteración de la circulación y por la obstrucción crónica del colédoco.

HISTORIA

Un órgano del tamaño del hígado, no podía pasar desapercibido a los agudos observadores de épocas antiguas. Se sabe que en la antigua Babilonia al hígado, por la forma de sus lóbulos, se le dio un gran valor profético y algo más tarde DEMOCRITO, (460-362 A. C.), le atribuyó los poderes de desear, odiar y otras pasiones. Los términos "melancolía" y "colérico" son reliquias de esta era. HEROFILO (335-280 A. C.) nos dio una idea más real de este órgano, influenciando grandemente en las creencias de posteriores investigadores, tales como GALENO y ARETEO. GALENO (130-c. 200) y ARETEO (fl. del segundo al tercer siglo), asignaron al hígado un papel primordial en la circulación sanguínea, creyendo que este órgano era el origen de todas las venas y que estaba formado por sus raíces; que en él se producía la sangunificación y el calor corporal y él mismo venía a ser como sangre coagulada.

Pasaron muchos años antes de que estas creencias fueran transformadas y sustituidas por otras más acordes con la realidad. Aunque casi universalmente se le atribuye a HARVEY (1628) el aclarar las tinieblas y errores que sobre la circulación sanguínea se cernían, hubo dos españoles que, más de ocho decenios antes, nos dieron una idea clara y segura de la circulación de la sangre: a MIGUEL SERVET (1553) y a FRANCISCO DE LA REINA (1564), se les puede considerar como precursores de HARVEY, ya que echaron por tierra la concepción galénica del hígado como centro de la circulación, para ser sustituido por el corazón.

En 1654 GLISSON demostró experimentalmente que la sangre de la vena porta pasaba a la vena cava y que no solamente irrigaba los grandes vasos hepáticos sino también los capilares. GLISSON describió la cápsula que lleva su nombre: la cápsula fibrosa del hígado que, en la región hilar, se continúa y acompaña a los vasos sanguíneos, nervios, linfáticos y conductos biliares en su curso intrahepático. Estructuras vasculares y tejido fibroso forman el armazón sobre el que asienta el parénquima. GLISSON dio gran importancia a este órgano, creyendo que actuaba a modo de filtro para la sangre.

El primer investigador que utilizó lentes de aumento para estudiar la estructura hepática fue MALPIGIO (1685) quien, por este método, describió los lobulillos exagonales del hígado en el hombre y

otras especies. MALPIGIO fue el primero en considerar al hígado como una glándula.

Las venas radicales del hígado fueron descritas por FERREIN en 1749. FERREIN también describió la distribución de la arteria hepática en el tracto portal y su continuación hasta el lobulillo. KIERNAN (1833), describió también la distribución de la arteria hepática, pero a diferencia de FERREIN manifestó que la sangre arterial sólo podría entrar en la circulación portal y llegar a los sinusoides por medio de las raíces internas de la vena porta.

BRISAUD y SABOURIN en 1884, todavía sostenían que el sistema biliar era el centro de la unidad hepática. No obstante BICHAT, en su *Anatomie Generale* (1802), formuló la hipótesis de que la naturaleza no podía haber creado un órgano tan grande para producir una secreción tan pequeña. Esto fue corroborado por CLAUDIO BERNARD en 1877, cuando estableció la importancia metabólica del hígado.

Los primeros investigadores en abordar el problema de la nivelación de la presión arterial con la venosa dentro del hígado fueron KIERNAN y GAD. KIERNAN (1833) formuló la hipótesis de que la presión arterial en el hígado era reducida al nivel de la presión portal al pasar la sangre arterial por una red capilar: la del plexo biliar. GAD (1873) en cambio sugirió que la reducción de la presión arterial se verificaba en el punto de unión de las dos circulaciones aferentes, en cuyo punto existían una especie de válvulas.

DISSE (1890) describió el espacio que lleva su nombre, el cual está situado entre las células parenquimatosas y los sinusoides. Este espacio había sido observado anteriormente por MCGUILLAVRY (1865), siendo desde entonces objeto de grandes controversias relativas a su existencia real.

Una nueva era en el estudio de este órgano puede decirse que comienza a principios de este siglo con los estudios de MALL (1906). MALL fue el primero en considerar a las últimas divisiones del tracto portal como el eje de la unidad hepática. Describió los órdenes de división de la vena porta, la distribución de la arteria hepática y la configuración del lobulillo. Asimismo, describió el espacio perilobulillar, negando la existencia de comunicaciones entre éste y los vasos linfáticos hepáticos del tracto portal.

Desde MALL hasta nuestros días el número de investigadores que han dedicado sus esfuerzos al estudio de este órgano es enorme,

especialmente en los últimos tiempos, lo que ha servido para confirmar anteriores descubrimientos y avanzar considerablemente en el conocimiento de la anatomía, fisiología y patología de este órgano. Por considerar sus obras de actualidad, estos autores y sus trabajos serán mencionados en los capítulos que tratan de sus obras.

El diagrama de la figura 1, muestra la circulación hepática estudiada por medio de moldes de neopreno de los vasos sanguíneos de hígados de perros, gatos, conejos, cobayas y ratas, cuya anatomía se describirá con todo detalle más adelante.

La complejidad de los vasos sanguíneos hepáticos de pequeño tamaño es tal, que muchos autores han publicado algunas observaciones sobre los mismos y, más tarde, han abandonado este tema para continuar su investigación en otros campos. Por consiguiente, existen numerosas publicaciones sobre la circulación hepática y una revisión histórica de las mismas ocuparía una sección demasiado larga para esta tesis. Esta es la razón por la que en la introducción de cada capítulo sólo se mencionaran trabajos que realmente hayan hecho progresar el conocimiento de la anatomía de estos vasos.

METODOS

El método usado para las inyecciones vasculares de neopreno ha sido descrito por TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN y PRICHARD (1947) para el riñón, por ANDREWS, MAEGRAITH y WEYNON (1949) para el hígado y perfeccionado para este mismo órgano por DEL RIO LOZANO (1963). A continuación se describirá en forma resumida.

APARATOS Y MATERIAL

Para la inyección se utilizó goma en estado líquido (neopreno), blanca o coloreada (el color incrementa la viscosidad). La solución para lavar la sangre del órgano estaba compuesta de 0,9 gr. de cloruro sódico y de 0,2 gr. de bicarbonato sódico por 100 c.c. de agua destilada. En ocasiones, a esta solución se le añadía 0,1 gr. de nitrato sódico con el propósito de dilatar los vasos. Las cánulas utilizadas en las venas o arterias de los pequeños animales estaban construídas de agujas hipodérmicas de acero inoxidable con la punta cortada. Estas cánulas

facilitaban el cambio del proceso de lavado al de la inyección del neopreno. En los animales grandes se utilizaron cánulas de cristal.

La presión ejercida sobre el neopreno y el reservorio de aire antes de la inyección de aquél era de 80 mm. de Hg. para la vena porta y las venas hepáticas y de 200 a 320 mm. Hg. para la arteria hepática. El conducto biliar se inyectó a una presión de 20 a 30 mm. de Hg.

El aparato de inyección consistía de un reservorio de aire de diez litros conectado con un manómetro de mercurio y con el frasco conteniendo el neopreno. Del frasco de neopreno, a su vez, sale el tubo de conducción de éste a los vasos a inyectar.

METODO OPERATIVO

Minutos antes de matar al animal, se le administró intravenosamente heparina. Muerto éste, se abrió el tórax y el abdomen insertándose una cánula en la porción torácica de la aorta. A continuación comenzó el lavado de la sangre del órgano a través de la cánula colocada en la aorta, proceso que se acelera mediante movimientos manuales del intestino. Una vez lavado el órgano, se insertaron cánulas en la vena porta, porción torácica de la vena cava y colédoco. Durante la inyección del neopreno es posible restaurar las roturas de algunos vasos empapando la zona de rotura con una solución ácida. Una vez terminada la inyección (1-3 minutos), deben ligarse los vasos inmediatamente para evitar el reflujo de neopreno. A continuación se removió el hígado y se sumergió en una solución concentrada de ácido clorhídrico hasta que el tejido hepático fue digerido (ocho días). Después de haber lavado los moldes en agua corriente, pueden observarse sumergidos en agua destilada. Los moldes pueden conservarse en una solución débil de formalina a la que se añaden unas gotas de ácido clorhídrico.

III. ANATOMIA DE LA VENA PORTA

MALL (1906), SEGALL (1923), McINDOE (1928), ELIAS (1949), ANDREWS, MAEGRAITH y WEYNON (1949) y ELIAS y PETTY (1952), describieron la distribución intrahepática de la vena porta. En general, todos estos investigadores estuvieron fundamentalmente de acuerdo con

la descripción de MALL en las formas de división de esta vena: En resumen, la vena porta cursa a lo largo del tracto portal acompañada del conducto biliar y de la arteria hepática. Se divide continuamente y MALL describió seis o siete órdenes afirmando que ninguna división es dos veces más pequeña de este orden que la rama madre. Las venas más pequeñas son las interlobulillares, las cuales suministran los sinusoides.

McINDOE (1928) afirmó que la vena porta se divide formando ángulos rectos. ANDREWS *et al.* (1949) encontraron que la vena porta frecuentemente se divide formando un ángulo oblicuo. También estuvieron en desacuerdo con MALL en los órdenes de división de la vena porta y afirmaron que las grandes ramas de este vaso pueden dividirse en otras más pequeñas de varios órdenes inferiores a ellas.

ELIAS (1949) describió las vénulas como cortas venas aferentes que partiendo de las medianas y más pequeñas ramas portales, atraviesan la cápsula de GLISSON y descargan en la red sinusoidal a la periferia del lobulillo. ELIAS describió también los sinusoides radiales que partiendo de los periportales, se dirigen a las venas centrales comunicándose frecuentemente entre sí. En los órdenes de división de la vena porta distinguió tres clases de vasos: venas portas conductoras, que no dan origen a ningún sinusoide; venas distribuidoras, que cursan a lo largo de las anteriores y por último, las vénulas, que parten de las anteriores y suministran al perénquima.

ANDREWS *et al.* (1949) describieron la red de sinusoides periportales, los cuales son mayores que los lobulillares y muy parecidos a los que se encuentran bajo la cápsula hepática.

ESTUDIO DE LA ANATOMIA DE LA VENA PORTA EN LOS MOLDES DE NEOPRENO

A pesar de las grandes variaciones que existen entre las distintas ramas de esta vena, solamente parecen existir dos clases de vasos: vasos grandes que cursan en el tracto portal y no suministran ningún sinusoide; en su curso van acompañados por la arteria hepática, conducto biliar, linfáticos y nervios y, vasos pequeños, los cuales parten de cualquier zona de las grandes ramas portales y suministran el parénquima.

Así, la vena porta se divide de tal manera que solamente vasos de pequeño tamaño pueden existir en las zonas superficiales del hígado, mientras que en su interior están representados todos los órdenes. Las venas portas de gran tamaño se dividen en ángulos que varían según su posición con respecto a la configuración del lóbulo y a su proximidad con las venas hepáticas. En general puede decirse que las grandes ramas portales próximas a la región hilar, se dividen formando un ángulo de 60 ó más grados y que en su parte final, se dividen formando ángulos menores de 60 grados. De venas portas de gran tamaño pueden partir otras pequeñas, generalmente, perpendicular a ellas. No obstante algunas de estas pequeñas venas forman un ángulo agudo con la vena madre y se dividen de nuevo antes de atravesar la lámina limitante del tracto portal y terminar en la red sinusoidal que rodea a éste.

En ocasiones, en el perro, conejo y cobaya, venas portas de pequeño tamaño, se unen con una central o sublobular de las venas hepáticas a través de un vaso tortuoso. Estas anastomosis se encuentran generalmente en los bordes del hígado (fig. 2).

En su terminación las ramificaciones de la vena porta son todas de pequeño tamaño. En esta zona la vena porta se divide lateral y terminalmente en pequeñas vénulas que, tan pronto como atraviesan la lamina limitante, forman la red sinusoidal. Las vénulas se dividen primeramente en capilares de gran tamaño, que pueden considerarse ya como sinusoides, de los que parten otros más pequeños (radiales) con dirección a las venas hepáticas. En las zonas más internas del hígado estas pequeñas vénulas que parten de las grandes ramas venosas, suministran a los sinusoides que rodean al tracto portal. (Figs. 3 y 4).

En el conejo y el cobaya, ramas terminales de la vena porta reciben a veces un capilar arterial que entra en ellas antes de dividirse para formar los sinusoides. Las pequeñas venas que suministran los sinusoides periportales, en ocasiones, no van acompañadas por la arteria hepática. La sangre arterial que suministra a estos sinusoides llega por ramas arteriales que provienen de tractos portales próximos.

DISCUSION

Los términos "grandes" y "pequeñas" venas usados anteriormente para la descripción de la anatomía de la vena porta en su curso intrahepático, pueden ser identificados con los de venas conductoras y

vénulas usados por ELIAS (1949), CHILD (1954) y POPPER y SCHAFNER (1957), siendo aceptados también por la mayor parte de los investigadores modernos. No obstante, las llamadas venas distribuidoras, no parecen pertenecer a una entidad especial. Tanto las vénulas como las venas portas de tamaño mediano, pueden formarse en cualquier parte del tracto portal indistintamente. Las venas distribuidoras de ELIAS parecen ser venas portales de tamaño pequeño y medio que no llegan a alcanzar la superficie del hígado y que están situadas generalmente, alrededor de las grandes venas portales.

En la forma de ramificarse la vena porta, se ha confirmado la descripción de ANDREWS *et al.* (1949): la división de este vaso se efectúa más a menudo en ángulos oblicuos que en rectos. Referente a los órdenes de división de la vena porta descritos por MALL (1906), con la cual la mayor parte de los investigadores están de acuerdo, SEGALL (1923), WAKIM y MANN (1942), ELIAS (1949), ELIAS y PETTY' (1952), CHID (1954), POPPER y SCHAFNER (1957), se han confirmado los estudios de ANDREWS, MAEGRAITH y WEYNON (1949); que, de una vena porta de gran tamaño, pueden partir varias pequeñas que suministran directamente los sinusoides.

Ocasionalmente se han encontrado anastomosis entre porciones terminales de la vena porta y pequeñas tributarias de las venas hepáticas en hígados aparentemente normales.

Es corriente encontrar en los moldes de neopreno de los vasos hepáticos, una constricción en el punto de unión de las raíces internas con la vena porta, creyéndose debido a la presencia de esfínteres en dicha zona. Estos esfínteres fueron descritos anteriormente por KNISELY *et al.* (1948).

IV. ANATOMIA DE LA ARTERIA HEPATICA

Los estudios sobre la distribución de la arteria hepática en el hígado, han producido más controversias que los que conciernen a la vena porta.

KIERNAN (1833) demostró la existencia de pequeñas arteriolas entre las paredes de la vena porta y rodeando los conductos biliares, pero le fue imposible identificar ramas arteriales en las proximidades del lobulillo que suministrasen a los sinusoides directamente.

La descripción de MALL (1906) de la distribución de la arteria hepática, es más completa, pero no muy clara; en el espacio portal, dice, "la arteria envía algunas ramas a los conductos biliares; estas ramas forman un plexo capilar alrededor de ellos y de aquí comunica con los capitales del lobulillo hepático. Pero la mayor parte de las ramas arteriales, acompañan a la vena porta y entran en la unidad portal, comunicando inmediatamente con los capilares; estas pequeñas arterias suministran la periferia del lobulillo... La mayor parte de la sangre arterial se distribuye igualmente por los centros de las unidades portales y se mezcla completamente con la sangre de la porta antes de alcanzar... las venas hepáticas".

Famosa es la controversia entre OLDS y STAFFORD (1930) y CAMERON y MAYES (1930) sobre la distribución de la sangre arterial en el hígado. OLDS y STAFFORD afirmaron que la sangre arterial y venosa del hígado solamente podrían mezclarse a la altura del lobulillo. Estos autores no encontraron ninguna comunicación directa que uniese las dos circulaciones aferentes del hígado en el espacio portal.

Según ellos, la sangre arterial del plexo biliar sería la única que entraría en los sinusoides directamente. Por otra parte CAMERON y MAYES afirmaron que la mezcla de la sangre arterio-venosa se verificaba en el tracto portal: la sangre arterial después de haber suministrado las estructuras del tracto portal, es recogida y vaciada en la vena porta por medio de las raíces internas de ésta. Según ellos, la arteria contribuiría muy poco al suministro de los sinusoides directamente.

McINDOE (1928) describió tres rutas para la distribución de la sangre arterial por medio de ramas: a) vaginales, que suministrarían el tracto portal; b) vasculares, que entrarían directamente en la red sinusoidal, y, c) capsulares, que se unirían con ramas arteriales originadas en la arteria mamaria, renal y subrenal a través de la cápsula hepática.

KNISELY (1939) y KENISELY, BLOCH y WARNER (1948), estudiaron la circulación hepática por medio de técnicas transiluminatorias. Estos autores describieron en el hígado de la rana anastomosis arterio-portales y ramas arteriales suministrando a los sinusoides directamente. Sin embargo, no pudieron encontrar ninguna de estas anastomosis en el hígado de mamíferos.

ELIAS (1949) y ELIAS y PETTY (1952-53), estudiaron la distribución de los vasos sanguíneos del hígado por medio de cortes histo-

lógicos, siendo sus descripciones ampliamente conocidas por sus maravillosos dibujos diagramáticos. ELIAS y ELIAS y PETTY, no describen ninguna otra anastomosis arterio-portal más que por la vía sinusoidal: "en el interior de los lobulillos y menos frecuentemente en los sinusoides de la periferia".

MANN *et al.* (1953) describieron dos clases de sinusoides independientes entre sí: arteriales, formados a partir de las últimas ramificaciones de la arteria hepática y, venosos, formados por la vena porta.

CAMERON y HOU (1962) describieron la distribución de la sangre arterial en el hígado diciendo que, la arteria hepática, cursa entre las paredes de la vena porta, el tejido conectivo de los tractos portales, linfáticos, nervios y conductos biliares. Desde esta zona algunas ramas cortas se unirían directamente con los sinusoides.

Puede apreciarse que las descripciones dadas por los más autorizados investigadores no concuerdan en las formas de distribución de la arteria en su curso intrahepático y puede que, esta controversia, haya sido originada por haberse realizado un estudio incompleto de todas las múltiples formas de división de este vaso dentro del hígado.

ESTUDIO DE LA ANATOMIA DE LA ARTERIA HEPATICA EN MOLDES DE NEOPRENO

Siendo la distribución de la arteria hepática más compleja que la de la vena porta, la anatomía de este vaso será considerada en diferentes apartados:

1. Distribución general.
2. Distribución de la arteria hepática en el tracto portal.
3. Distribución inter e intra-lobulillar.
4. Drenaje de la sangre arterial.

1. Distribución general

La arteria hepática en el hígado acompaña a los conductos biliares, linfáticos, nervios y ramas de la vena porta incluidos en la porción intrahepática de la cápsula de GLISSON. La arteria generalmente se divide antes que la vena porta y el conducto biliar y dos o más ramas arteriales pueden encontrarse en un corte transversal del tracto portal (fig. 5).

De ramas arteriales de gran tamaño parten otras que, atravesando la sustancia del hígado, forman un plexo cerrado alrededor de las venas hepáticas en su porción próxima al ostium de las mismas. Desde esta región algunas arterias de pequeño tamaño se continúan y unen con ramas de la arteria frénica. En el perro, un gran número de arterias alcanzan la superficie diafragmática del hígado uniéndose entre sí y suministrando los sinusoides de la región subcapsular. Estas arterias subcapsulares se unen a veces con ramas arteriales del diafragma y ligamento falciforme.

La arteria frecuentemente forma arcos en el tracto portal y alrededor de las venas hepáticas; también existen anastomosis arteriales en zonas profundas del hígado entre ramas arteriales de diferentes tractos portales. (Fig. 6).

2. Distribución de la arteria hepática en el tracto portal.

Se ha observado que la arteria hepática riega las estructuras del tracto portal, es decir, los conductos biliares, las paredes de la vena porta y el tejido conectivo que rodea a los linfáticos y a los nervios,

Los conductos biliares reciben una gran parte de la sangre arterial a través de un rico plexo de vasos que se internan hasta las capas más profundas de sus paredes, uniéndose profusamente entre sí, y formando una verdadera red capilar. (Figs. 6 y 7).

Las paredes de la vena porta también contienen arterias. En sus paredes, finos capilares atraviesan todas sus capas y terminan en el lumen de la misma.

Los linfáticos, nervios y el tejido conectivo de la cápsula de GLISSON son suministrados por capilares arteriales tortuosos y largos que, frecuentemente, se unen con el plexo arterial del conducto biliar y los sinusoides periportales.

En el conejo y el cobaya la arteria hepática al final del tracto portal, puede comunicarse con la vena porta de dos formas:

a) Por medio de una rama que parte del tronco principal y entra directamente en la vena.

b) "Tocando" la vena porta y, aparentemente sin dividirse, continuando para suministrar el tracto portal hasta su terminación.

En las inyecciones con neopreno de los hígados de cobayas y conejos y ocasionalmente en las de hígados de gatos, se encontró que el

material inyectado en la arteria, entraba en la vena porta cuando éstas discurrían muy juntas, no pudiendo apreciarse en este caso, una verdadera ramificación de la arteria.

3. Distribución inter e intra-lobulillar.

Por el estudio de los mencionados moldes, se ha llegado a la conclusión de que el lobulillo hepático no es fácil de delimitar basándose en las últimas divisiones de la vena porta con su complemento arterial, como lo hizo RAPPAPORT (1954) al describir el *acinus*, es decir, el eje de la unidad hepática.

En general, la arteria rodea al lobulillo, saliendo en ocasiones fuera de la lámina limitante del tracto portal, e independiente de la vena porta. Algunas ramas llegan a la superficie del hígado, pero la mayoría terminan en su parte interna, suministrando las estructuras del tracto portal y el parénquima. A su terminación varias ramas circundan el lobulillo y a la periferia del mismo se unen a los sinusoides. Otras lo hacen con la vena porta en su última porción. En general, las ramas arteriales que atraviesan la lámina limitante lo hacen en grupos de dos o tres y terminan inmediatamente fuera del tracto portal. La configuración anatómica es tal, que la existencia de sinusoides arteriales y venosos, parece ser posible. Los sinusoides de la región periportal, reciben la sangre arterial de ramas directas del tracto portal al que rodean (fig. 3). No se han visto arterias propiamente dichas dentro del lobulillo ni ramas arteriales que se comuniquen con las venas hepáticas.

4. Drenaje de la sangre arterial.

El diagrama de la fig. 8, muestra las formas de drenaje que pueden adoptar las estructuras del sistema biliar.

Aparte del parénquima, la principal región que suministra la arteria hepática es la formada por el sistema biliar: conductos biliares y vesícula.

Existen tres formas básicas de drenaje de la sangre en estas estructuras y varias combinaciones de estas formas:

a) Un vaso que cursa entre la vena porta y el plexo peribiliar. A este vaso se le ha descrito como a la raíz interna de la vena porta, pero aún no existe evidencia de la dirección en que la sangre circula en dicho vaso. El tamaño de este vaso es directamente proporcional al

del tracto portal en que se encuentra y, frecuentemente, se ramifica para irrigar los sinusoides (figs. 9, 10 y 11).

b) Un vaso que cursa entre el plexo peribiliar y los sinusoides. A éste se le ha llamado la vena radicular (FERREIN) y termina en los sinusoides que rodean al tracto portal. No parece haber duda alguna acerca de la dirección en que circula la sangre en este vaso, pudiéndosele considerar como a una vena porta de origen intrahepático (fig. 12).

c) Un vaso que cursa entre el plexo peribiliar y las venas hepáticas. Este vaso ha sido encontrado en hígados aparentemente normales de conejos, cobayas y gatos. El neopreno inyectado retrógradamente en la vena hepática puede también pasar a la porta por vía de este vaso (vena translobular), plexo venoso peribiliar y la raíz interna de la vena porta. (Figs. 13 y 14).

El drenaje de la sangre arterial del sistema biliar del hígado (vesícula biliar, conductos cístico y colédoco) en su porción extrahepática, es similar al de los conductos biliares intrahepáticos (figs. 15 y 16).

DISCUSION

La descripción dada anteriormente de la distribución intrahepática de la arteria, está de acuerdo con la mayor parte, pero no con todas las descripciones dadas por los autores mencionados en la introducción de este capítulo.

Se ha visto que los capilares arteriales suministran las paredes de la vena porta (KIERNAN, 1833) y el plexo biliar (KIERNAN, 1833; MALL, 1906, y la mayor parte de investigadores contemporáneos). También se han confirmado los hallazgos de ANDREWS *et al.* (1949) en los que se describe que la arteria hepática que cursa en el tracto portal, forma arcos y sus ramas se anastomosan entre sí. También se ha visto este fenómeno en la superficie de hígados de perros y alrededor de las grandes venas hepáticas, donde se ha descubierto un rico plexo arterial.

Las comunicaciones directas entre la vena porta y la arteria hepática descrita por KNISELY (1939) y KNISELY *et al.* (1948) en la rana, se han confirmado en los mamíferos.

Existe completo acuerdo con OLDS y STAFFORD (1930) en la forma del suministro arterial al lobulillo: los capilares arteriales lo

rodean y vierten su sangre en él. Al terminar una vena porta, lo hace dividiéndose en sinuosidades de gran tamaño los cuales están rodeados e intercalados con gran número de capilares arteriales.

El drenaje de la sangre arterial de las estructuras del sistema biliar del hígado, se ha estudiado con todo detalle. Las descripciones de ANDREWS y sus colaboradores se han confirmado y en adición se ha descrito un nuevo vaso, la vena translobular, que une el plexo biliar con las venas hepáticas.

V. ANATOMIA DE LAS VENAS HEPATICAS

El sistema eferente sanguíneo del hígado está integrado por una sola red venosa: la de las venas hepáticas. Por esta razón el estudio de estos vasos ofrece menos complicaciones que los del sistema sanguíneo aferente hepático. Puede que, debido a su simplicidad, las venas hepáticas hayan interesado al investigador menos que la arteria o la vena porta y por esto no se hayan estudiado tan ampliamente como éstas. Estas venas han interesado más a los fisiólogos y farmacólogos que a los anatómicos. No obstante, todavía existe controversia en la descripción de su morfología.

GLISSON (1854) nos dio la primera descripción verídica de la anatomía de las venas hepáticas y su distribución dentro del hígado en relación con las restantes estructuras hepáticas. KIERNAN (1833) describió a las venas hepáticas y a sus tributarias como el sistema de drenaje de la sangre del hígado, considerando a las venas centrales como el eje del lobulillo hepático. Estos conceptos son todavía válidos en nuestros días, no sin haber sido rebatidos por MALL (1906), quien propuso que la unidad del hígado debería ser orientada de tal forma que las últimas ramificaciones de la vena porta ocupasen su centro y RAPPAPORT (1954) quien propuso al acinus como eje de la unidad hepática.

MALL (1906) también describió algunas diferencias anatómicas entre la vena porta y las venas hepáticas y mencionó la existencia de anastomosis entre las pequeñas tributarias de estas últimas.

DEYSACH (1941) describió nuevas rutas de drenaje de la sangre de la vena porta en las venas centrales o sublobulares: los "sluice chan-

nels", tubos endoteliales sencillos formados por la unión de varios sinusoides.

GIBSON (1959) revisó las bases anatómicas de la acción de los esfínteres en el sistema venoso eferente hepático y estudió la anatomía microscópica de estas venas y sus raíces. En hígados aparentemente normales, describió la existencia de conductos biliares de pequeño tamaño en la capa más superficial de la adventicia de las venas hepáticas. GIBSON encontró que las venas hepáticas recibían directamente venas intercaladas (sublobulares) y venas centrales, algunas de las cuales se estrechaban en su punto de unión. No pudo confirmar la existencia de esfínteres en la unión de los sinusoides con las venas centrales ni la entrada de sinusoides en otra porción de las venas hepáticas que no fuese aquélla. Sugirió que las anastomosis entre las venas hepáticas de pequeño tamaño que se encontraban ocasionalmente bien en el interior del hígado o en su superficie, eran de origen patológico, no estando de acuerdo con las descripciones de MALL (1906) y de ELIAS y PETTY (1952).

Anastomosis intrahepáticas de tipo funcional entre la vena porta y las venas hepáticas, fueron demostradas por PRINZMETLA, ORNITZ, SIMKIN y BERMAN (1948).

A continuación se dará una descripción de la anatomía del sistema sanguíneo eferente del hígado, basado en el estudio de los moldes de neopreno de estos vasos. Muchos de los trabajos de anteriores investigadores se han confirmado, ampliándolos con nuevos descubrimientos.

ESTUDIO DE LA ANATOMIA DE LAS VENAS HEPATICAS EN MOLDES DE NEOPRENO

Se ha aplicado el término de venas hepáticas a cierto número de vasos que drenan la sangre del hígado en la vena cava. Estos vasos venosos varían en número, tamaño y posición según la especie y el individuo. En la mayor parte de las especies, no existe una porción extrahepática de estos vasos, ya que el hígado está íntimamente unido y, en muchos casos, rodea completamente a la vena cava. Las venas hepáticas se ramifican de tal manera dentro del hígado, que tributarias de todos los órdenes y tamaños se encuentran en cualquier parte del parénquima. Las raíces más pequeñas de las venas hepáticas son las venas

centrales o centrolobulillares, las cuales reciben sinusoides directamente. Las venas sublobulares, de tamaño generalmente mayor que las anteriores, pueden recibir venas centrales y sinusoides. Por último, las venas hepáticas de gran tamaño (venas lobulares), reciben venas sublobulares y centrales, pero no sinusoides.

VENAS CENTRALES

Las venas centrales son los vasos colectores hepáticos de más pequeño tamaño, pudiendo variar en forma, tamaño y posición.

En la superficie del hígado pueden adoptar una posición horizontal y paralela a la cápsula hepática o pueden cursar perpendicular a ella. Estas venas centrales se unen con las venas sublobulares formando generalmente ángulos rectos u obtusos. Las venas centrales que cursan en la superficie reciben sinusoides separados o en grupos, es decir, dos o más sinusoides se unen antes de entrar en la vena. La superficie de la vena central en contacto con la cápsula no recibe sinusoides. Frecuentemente las venas centrales en la superficie del hígado se unen por sus extremos. Dos o más de estas venas pueden encontrarse unidas de esta forma (fig. 17).

En ocasiones, una vena central en la superficie del hígado se anastomosa con una rama de la vena porta a través de un vaso tortuoso (fig. 2).

En el interior del hígado, las venas centrales se unen a las venas sublobulares o a otros troncos hepáticos de gran tamaño, generalmente en posición perpendicular a ellos. Estas venas centrales reciben sinusoides lateral y terminalmente en la forma de las cerdas de un cepillo lavador de tubos de ensayo (RINDFLEISCH, 1872).

Por último, las venas centrales varían grandemente en tamaño; en general, el calibre y longitud de las mismas es directamente proporcional al número de sinusoides que reciben. El diámetro de las mismas es mayor en el punto de unión de éstas con las venas sublobulares u otro troco hepático venoso.

VENAS SUBLOBULARES

Estos vasos no están muy bien definidos. Son, en general, de mayor tamaño que las venas centrales y pueden recibir a éstas y a sinusoides a la vez. Una vena sublobular de gran tamaño puede recibir

a la vez algunos sinusoides, venas centrales y alguna vena sublobular de pequeño tamaño. Los sinusoides que reciben estas venas son cortos y anchos, habiendo sido formados por la unión de dos o más sinusoides. Estos sinusoides parecen ser los "sluice channels" de Deysach.

Las venas sublobulares (o sublobulillares), pueden también cursar en la superficie y bordes del hígado, donde ocasionalmente se unen con una vena central o sublobular. Estas anastomosis también pueden encontrarse en las partes profundas del hígado, aunque no muy frecuentemente (fig. 18).

El plexo peribiliar también puede estar unido al sistema venoso eferente hepático por medio de la vena translobular (figs. 13 y 14).

TRONCOS HEPATICOS VENOSOS (VENAS LOBULARES)

Las venas lobulares reciben directamente venas centrales y sublobulares, pero no sinusoides. Estas grandes venas confluyen con otras mayores, las cuales conducen la sangre del hígado a la vena cava, desembocando en una región llamada ostium de las venas hepáticas. Existe una disminución proporcional en el número de venas centrales que entran directamente en las venas hepáticas, en relación con el tamaño de éstas, es decir, las venas hepáticas de mayor tamaño, reciben menor número de venas centrales. Las venas lobulares generalmente no se corresponden con la división regional del hígado y frecuentemente una vena lobular colecta sangre de dos o más lóbulos hepáticos. Cerca del ostium, las venas hepáticas están rodeadas por gran número de ramas arteriales, algunas de las cuales suministran las paredes de estas venas. Ocasionalmente, en hígados inyectados y no digeridos, se han visto tractos portales que cursan entre las paredes de las venas hepáticas al nivel del ostium y en la porción de la vena cava cercana a ellas.

DISCUSION

Se ha considerado a las venas centrales como a las unidades colectoras iniciales del hígado. Investigadores antiguos y modernos han descrito estas venas en una posición central con respecto al lobulillo y constituyendo su eje. No obstante otros sugirieron que se debía de considerar como tal, a las venas portas de pequeño tamaño, de las que salen los sinusoides.

En el presente estudio se han ratificado ambos criterios. En la superficie y zonas centrales de los hígados inyectados con neopreno a través de la vena porta y la vena hepática, pueden encontrarse dos formas de distribución:

a) Una vena central que colecta sinusoides de varios tractos portales que la rodean, y

b) Una vena porta terminal cuyos sinusoides se dirigen hacia venas centrales que están a su alrededor.

Se han encontrado anastomosis entre sí, de venas centrales y sublobulares en la superficie del hígado y, menos frecuentemente, en sus zonas internas, lo cual concuerda con las descripciones de MALL (1906) y ELIAS y PETTY (1952). Estas anastomosis fueron halladas en los hígados aparentemente normales de todas las especies examinadas, aunque se observaron variaciones individuales. Si estas anastomosis indicasen la presencia de una lesión hepática como señaló GIBSON (1959), nos conduciría a creer en la "anormalidad" del hígado normal. En otra serie de experimentos descritos en otra parte (DEL RIO LOZANO, 1963), se ha visto que estas anastomosis aumentan grandemente en número y tamaño en el hígado cirrótico biliar.

La unión directa de las circulaciones aferente y eferente del hígado, bien a través de anastomosis porto-venosas o de la vena translobular explicaría los resultados obtenidos por PRINZMETAL *et al.* (1948) al inyectar esferas de vidrio de un tamaño tres a seis veces mayor que los sinusoides en la vena porta y su recuperación en el pulmón a los tres minutos de ser inyectadas. El paso de los huevos del *Schistosoma japonicum* (de tamaño dos a tres veces mayor que los sinusoides) de las venas intestinales a la circulación general para localizarse en el pulmón y cerebro, también quedaría explicado por la presencia de estos casos.

La existencia de tractos portales de pequeño tamaño entre las paredes de las grandes venas hepáticas y la vena cava, confirma los hallazgos de GIBSON (1959). Al no encontrarse células parenquimatosas en los alrededores de estos tractos portales, nos induce a sugerir:

a) Que en períodos anteriores de la vida del animal, el parénquima ocupó esa zona, llegando a atrofiarse y a desaparecer con los años, dejando aislado el tracto portal, y

b) Que los conductos biliares pueden tener, además de la función de conducir la bilis, una función secretora, como sugirió ANDREWS (1955).

Finalmente, y por primera vez, se ha descrito un plexo arterial rodeando las grandes venas hepáticas.

VI. ESTUDIOS SOBRE LAS FUNCIONES Y REACCIONES FARMACOLOGICAS DEL HIGADO

Los estudios sobre la fisiología y función del hígado se han realizado, en su mayor parte, basándose en las reacciones farmacológicas de éste. Otros métodos de estudio han sido la observación de tejido fijado y coloreado, intentando interpretar los hallazgos anatómicos en términos de su función, y la observación del tejido *in vivo* por medio de técnicas diversas. No obstante, las técnicas más usadas universalmente, han sido las de inyección por perfusión.

Se sabe que la circulación hepática es uno de los factores que regulan la función del hígado. Esta circulación, por estar constituida por dos canales aferentes, hace más difícil el estudio de la importancia que cada uno de ellos tiene en regular la función de este órgano. El desarrollo de nuevas técnicas ha hecho posible llegar al conocimiento de alguno de estos complejos mecanismos vasculares. La literatura sobre este asunto ha sido revisada con todo detalle por BAUER, DALE, POULSSON y RICHARDS (1932), WAKIN (1944), SENEVIRATNE (1949) y BRAUER (1963).

Diferencias regionales en la distribución de la sangre en el hígado fueron descritas por STEWART (1894) en el conejo. BAUER (1906) describió las "voies courtes" como las rutas de circulación portal situadas cerca de la región hilar y las "voies longues", como a las rutas lejanas formadas por las venas portales de la periferia y bordes de los lóbulos hepáticos.

DANIEL y PRICHARD (1951), pusieron de manifiesto que existían grandes diferencias en la distribución de la sangre en el hígado. Para sus estudios en hígados de ratas, utilizaron la angiografía e inyecciones de zorostrasto como medio de contraste.

La intermitencia de la circulación de la sangre en los sinusoides, fue descrita por WAKIN y MANN (1942), SENEVIRATNE (1949) y

NAKATA, LEONG y BRAUER (1950), utilizando para sus estudios la técnica de transiluminación del tejido hepático *in vivo*. Sin embargo MAEGRAITH (1958), utilizando métodos similares, describió la circulación sinusoidal como "continua y muy rápida".

Las reacciones vasculares del hígado han sido estudiadas por varios métodos: a) Por la perfusión del órgano aislado; b) Por experimentos *in situ* en el animal vivo, y c) Por la observación con el microscopio de regiones periféricas usando técnicas transiluminatorias.

La perfusión del hígado aislado se ha usado para investigar las reacciones vasculares del hígado por gran número de farmacólogos y fisiólogos. MAUTNER y PICK (1915) encontraron que, la adrenalina producía la constricción de los sinusoides, disminuyendo la corriente sanguínea del hígado y reduciendo su volumen. BAUER *et al.* (1932) estudiaron la acción de la adrenalina, acetilcolina e histamina en los vasos hepáticos y encontraron que la adrenalina contraía la arteria hepática y vena porta y dilatava las venas hepáticas. La histamina tenía un efecto constrictor sobre las últimas porciones de las venas hepáticas. No llegaron a conclusión alguna en los experimentos en que usaron la acetilcolina.

ANDREWS y MAEGRAITH (1951) perfeccionaron la técnica de la perfusión del hígado y fueron los primeros en descubrir que el mantenimiento continuo de la oxigenación del hígado durante el traslado de éste desde el cuerpo del animal al aparato de perfusión, influenciaba grandemente las respuestas farmacológicas del órgano.

ANDREWS HECKER y MAEGRAITH (1956), demostraron que la arteria hepática y la vena porta, se contraían por la acción de la adrenalina y por la estimulación de los nervios del simpático.

Experimentos realizados sobre el órgano *in situ*, han dado resultados más variables, probablemente debido a la influencia de reflejos y reacciones humores. SZILAGYI, KOSCAR y KESZTYUS (1955) revisaron la literatura sobre estos experimentos. Estos autores en experimentos realizados en perros, encontraron que se necesitaban cantidades mucho más pequeñas de acetilcolina, noradrenalina y adrenalina para producir igual efecto en la circulación general cuando estas sustancias se inyectaban en la vena safena que cuando se hacía en la vena porta o arteria hepática. También notaron que la acetilcolina se destruía con mayor rapidez cuando se inyectaba en la vena porta que cuando se realizaba la inyección en la arteria hepática.

LOEFLE y NORDMAN (1925) SENEVIRATNE (1949) y MAEGRAITH (1958) observaron el estrechamiento de los sinusoides después de la inyección intraportal de adrenalina. Para sus trabajos utilizaron técnicas transiluminatorias.

Según MARKOWITZ, RAPPAPORT y SCOTT (1949) la arteria hepática aporta un 20-30 por ciento a la circulación sanguínea total del hígado. La principal función de la arteria hepática es la de suministrar al hígado con sangre oxigenada, siendo similar a cualquier otra arteria en lo que se refiere a su presión y a la saturación de oxígeno. Esta función, según POPPER y SCHAFFNER (1957) se reduciría a suministrar oxígeno a las células parenquimatosas. No obstante MAEGRAITH (1958) es de la opinión de KIERNAN (1833), de que la principal función de este vaso es la de irrigar el plexo biliar. MAEGRAITH afirmó que, el hecho de que la obstrucción de la arteria hepática produzca efectos mínimos en los conductos biliares, indicaba "la existencia de una circulación alternativa desde la vena porta que sería adecuada, al menos, para el mantenimiento del tejido". POPPER y JEFFERSON (1955) no notaron cambio alguno en la secreción de bilis después de haber ligado la arteria hepática o la vena porta, concluyendo que, la sangre de la arteria o de la vena, no es imprescindible para la formación de la bilis.

La obstrucción completa y crónica de la arteria hepática causa necrosis centrolobulillar y, finalmente, la muerte. No obstante, la consecuencia de esta operación, depende del sitio en el que se verifique la obstrucción, puesto que este vaso posee un gran poder de regeneración, formándose rápidamente ramas colaterales por las que se restaura con gran rapidez la corriente sanguínea arterial del hígado (MARKOWITZ y RAPPAPORT, 1951).

Estos son, en resumen, los principales problemas que los investigadores han intentado resolver en los últimos tiempos. Pero, todavía hoy, la mayor parte de las funciones específicas de esta complicada circulación hepática, siguen sin conocerse. Así, si anatómicamente se ha demostrado que en individuos normales la sangre arterial se distribuye por el plexo biliar y que alcanza el lobulillo, se desconocen las circunstancias en las que lo hace. Intermitencia de la corriente sanguínea en el hígado normal por corto tiempo, no produce lesiones apreciables ni duraderas. En cambio, la obstrucción o desviación crónica de esta corriente intencionadamente o por causas patológicas, puede cau-

sar graves trastornos e incluso, la muerte. Se sabe que en las cirrosis biliares, la arteria hepática incrementa grandemente el suministro de sangre oxigenada al hígado, pero se desconocen los mecanismos que regulan estos cambios.

Con el fin de aclarar algunos puntos oscuros en la circulación hepática, se hicieron experimentos en perros, gatos, conejos y cobayas, para estudiar las rutas que siguen la sangre arterial y venosa a través del hígado. Los resultados obtenidos y su discusión, han sido descritos recientemente por el autor en colaboración con el Profesor ANDREWS. No obstante, por continuidad de la descripción del sistema sanguíneo del hígado, se cree conveniente el mencionar los resultados en forma resumida.

RUTAS VASCULARES INTRAHEPATICAS

Por medio de inyecciones de acetilcolina, adrenalina y noradrenalina en el sistema venoso aferente hepático, ANDREWS y DEL RIO LOZANO (1963) demostraron que la sangre arterial y la portal siguen diferentes rutas para llegar a la circulación general.

Injectando separadamente estas sustancias en la vena porta, arteria hepática y vena femoral, puede obtenerse una indicación de la cantidad de las mismas que entra en la circulación general, por el efecto producido en la presión arterial. A pesar de las variaciones en especies e individuos, se llegó a la conclusión de que eran necesarias cantidades mayores de acetilcolina en la vena porta que en la arteria hepática, para producir el mismo efecto en la presión arterial. En perros, la proporción era de diez a uno y en gatos de cuatro a uno. En el conejo, las diferencias entre las rutas de administración fueron aún más marcadas que en el perro.

Con adrenalina y noradrenalina las diferencias fueron menores: de doce a uno en el conejo, de dos a uno en el perro y no se encontró diferencia alguna en el gato.

Después del enfriamiento o sección de los nervios hepáticos, las diferencias existentes entre las diferentes rutas de administración de las mencionadas sustancias, aumentaron en todos los animales. El bloqueo ganglionar con bromuro de hexametonium, igualó, en todas las especies e individuos, los efectos que sobre la presión arterial pro-

duce las inyecciones de acetilcolina, adrenalina y noradrenalina en la circulación periférica, vena porta y arteria hepática.

La estimulación de los nervios del sistema simpático entre el plexo solar y el hígado, alteró también la proporción en la dosis de la sustancia administrada.

En conclusión se dedujo que la vena porta y la arteria hepática pueden, en algunas circunstancias, utilizar diferentes rutas (de desigual longitud) para llegar a la circulación general, y que estas rutas están bajo el control del sistema nervioso autónomo.

LAS RUTAS SANGUINEAS DE LOS CONDUCTOS BILIARES

En la primera parte de esta tesis, se ha descrito a los conductos biliares como estructuras muy vascularizadas. El plexo biliar recibe directamente una gran parte, puede que la mayor, de la sangre arterial del hígado. También se describieron las relaciones vasculares de este plexo capilar con la vena porta, los sinusoides y con las venas hepáticas. Los experimentos realizados por MAEGRAITH (1958) en los que la obstrucción de la arteria hepática no producía lesiones de importancia en los conductos biliares, por la posible existencia de una corriente sanguínea de la vena porta hacia éstos, nos indujo a la realización de los experimentos que se describen a continuación, con el fin de averiguar si la sangre de la vena porta puede, en algún caso, irrigar este plexo.

MÉTODOS

Se realizaron experimentos en perros y conejos. A los perros se les anestesió con nembutal o cloralosa y a los conejos con nembutal, uretano y éter asociados debidamente. En el quimógrafo se registraron la presión arterial y la excreción biliar.

Después de haber hecho una incisión a lo largo de la línea blanca, se ligó el conducto cístico y se insertó una cánula en el colédoco. Asimismo, se insertaron cánulas en la arteria hepato-duodenal y en una tributaria de la vena mesentérica superior, con el fin de realizar inyecciones arteriales y portales respectivamente. Los experimentos con-

sistieron en la inyección de una sustancia farmacológicamente activa dentro de la circulación arterial o venosa del hígado, registrando simultáneamente los cambios producidos en la excreción de bilis y las alteraciones en la presión arterial periférica. En algunos experimentos se aisló la rama nerviosa hepática procedente del plexo solar y se seccionó.

RESULTADOS

En algunos experimentos, las dosis de adrenalina, noradrenalina y acetilcolina inyectadas en la vena porta y la arteria hepática, eran lo suficientemente grandes para producir una alteración en la presión arterial periférica. En cambio en otros, se usaron dosis mucho más pequeñas, las cuales no modificaban en absoluto tal presión, pero alteraban la excreción de bilis. La excreción biliar se registró bien con una presión negativa o siendo aquella excretada contra una presión de 10 a 15 cm. de H₂O.

La inyección de acetilcolina en dosis lo suficientemente grandes para producir una alteración en la presión arterial periférica, originó un aumento rápido y temporal en la excreción de bilis, siempre que ésta era excretada contra una presión más alta de la normal. La inyección de acetilcolina en la arteria hepática produjo un flujo mayor que la misma dosis inyectada en la vena porta. Si la bilis era excretada libremente, la inyección de acetilcolina en la vena porta producía un efecto muy pequeño o nulo en el flujo de bilis.

Dosis de 3-7 . µg. de acetilcolina en la arteria hepática y de 7-15 µg en la vena porta, las cuales no producían cambio alguno en la presión arterial, incrementaban grandemente el flujo de bilis cuando ésta era excretada contra una presión positiva, oponiendo una resistencia a la excreción de la misma. Este rápido incremento era seguido por un período de recuperación, durante el cual, la bilis no fluía en absoluto por la cánula, pero el volumen total durante un período de 2-3 minutos, era igual al volumen obtenido durante el mismo período en condiciones normales. En cambio, si la excreción de bilis se verificaba con una presión negativa, solamente se obtenía respuestas positivas de excreción después de las inyecciones arteriales de acetilcolina.

Estas respuestas del aumento momentáneo del flujo de bilis obtenidas por las inyecciones de acetilcolina, se alteraban por la acción de la adrenalina o noradrenalina. Si se hacía una infusión continua de noradrenalina o adrenalina en la arteria hepática (4 μ g./min.), la cual no producía un efecto apreciable en la circulación general, la inyección de acetilcolina en la misma arteria hepática aún producía un pequeño efecto sobre el flujo de bilis pero, en las mismas circunstancias, la inyección intraportal de acetilcolina, incluso de grandes dosis, no producía alteración del ritmo de excreción de bilis.

La escisión de los nervios hepáticos y el bloqueo del sistema simpático, redujeron las diferencias en las respuestas originadas por las diferentes rutas de administración de la acetilcolina. Al igual que en experimentos anteriores, la cantidad de bilis excretada por el hígado durante el período de inyección no se alteró: el volumen total por minuto, era el mismo que en el período de reposo.

Se sugiere, por consiguiente, que el incremento en la excreción de bilis producido por la inyección de acetilcolina en la circulación hepática, es debido a una constricción de los conductos biliares y no a un efecto de dilatación de la arteria o de estimulación de la secreción de bilis.

Parece ser que, la infusión de noradrenalina o adrenalina en la arteria hepática, altera las rutas circulatorias en asociación con los conductos biliares, produciendo, probablemente, una constricción de las raíces internas de la vena porta.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el estudio de la circulación sanguínea en los conductos biliares y los descritos por ANDREWS y DEL RIO LOZANO (1963), están en completo acuerdo con los descubrimientos anatómicos descritos en capítulos anteriores.

La existencia de una vena translobular explicaría el paso de la sangre arterial a través del hígado por una ruta más corta que a través de los sinusoides. La vena translobular, la vena porta radicular, los sinusoides, las anastomosis porto-venosas y, probablemente, la raíz interna de la vena porta, unen la circulación aferente del hígado con las venas hepáticas y, por medio de éstas, con la circulación general. Las observaciones experimentales reseñadas arriba muestran que la sangre

arterial o portal puede tomar preferentemente alguna de estas rutas, las cuales pueden ser modificadas por acción nerviosa.

La sangre arterial del hígado puede alcanzar la circulación general por tres caminos distintos: uno, corto y dos largos. El camino más corto sería a través de la vena translobular, por donde la sangre pasaría por el hígado sin atravesar la red sinusoidal. Esto explicaría el diferente efecto que las inyecciones de acetilcolina, adrenalina y noradrenalina en la arteria y vena porta, producen en la presión arterial periférica (ANDREWS y DEL RIO LOZANO, 1960, 1963). Las "voies courtes" descritas por BAUER (1906) y la circulación restringida de la región hilar del hígado demostrada por DANIEL y PRICHARD (1951), quedaría explicada por la existencia de estas venas translobulares. En el hígado cirrótico biliar, estas venas aumentan en número y tamaño.

Las rutas largas para el drenaje de la sangre de origen arterial del plexo y vesícula biliares, son las venas radiculares y las raíces internas de la vena porta. La vena radicular, en su forma más sencilla, llevaría directamente a los sinusoides la sangre de origen arterial del plexo biliar. Las raíces internas de la vena porta, podrían recoger también sangre venosa del plexo biliar y llevarla a la vena porta. No obstante, de acuerdo con MAEGRAITH (1958) y basándonos en los experimentos descritos anteriormente puede afirmarse que, en determinadas circunstancias, la sangre de la vena porta puede irrigar el plexo biliar a través de estos vasos.

Finalmente, la última ruta por la cual la sangre de la arteria hepática pasaría a la circulación general, sería por las ramas arteriales que partiendo de las hepáticas irrigan estructuras extrahepáticas. De la superficie del hígado en el perro, de la vesícula biliar en el cobayo y de la región del ostium de las venas hepáticas en el conejo, parten ramas arteriales que se continúan con otras extrahepáticas. Estas ramas arteriales se desarrollan rápidamente en casos de obstrucción del colédoco o de la arteria hepática.

Por último, la sangre de la vena porta puede evitar la circulación sinusoidal, pasando por las anastomosis directas entre la vena porta y venas hepáticas. También puede hacerlo por vía de sus raíces internas, plexo peribiliar y vena translobular.

Las anastomosis porto-venosas en hígados de animales aparentemente sanos, descritas por vez primera en este trabajo, se hipertrofian grandemente en las cirrosis biliares.

VII. MECANISMOS DEL TRANSPORTE DE COLORANTES POR EL HIGADO

La bromosulfaleína (tetrabromofenolsulfonato sódico y en forma abreviada BSP) es un colorante soluble en agua el cual, a causa de ser excretado preferentemente por el hígado, ha sido usado durante muchos años para detectar enfermedades de este órgano. ROSENTHAL (1925) fue el primero en emplear este colorante como indicador de la función hepática. La capacidad del hígado para eliminar colorantes con la bilis, se conocía ya a mediados del siglo pasado, creyéndose que las células de KUPFFER participaban en el metabolismo del colorante. Aunque esto es un hecho para algunos como el azul tripan, otros como el rosa de bengala, la fluoresceína y la bromosulfaleína, son incorporados preferentemente por las células hepáticas y vertidos directamente a la bilis.

La incorporación de una sustancia por el hígado está influenciada por su estructura química, su potencial eléctrico y su tamaño molecular. También existe cierta competencia en la eliminación de colorantes (MENDELOFF, KRAMER, INGELFINGER y BRADLEY (1949) y una interferencia con la eliminación de sales biliares (ANDREWS y RICHARDS, 1950), y ciertos detergentes. Alteraciones de la circulación a través del lobulillo hepático, alteran el transporte del colorante a la célula hepática y su excreción con la bilis. Un hecho similar ocurre cuando existen lesiones de las células del parénquima.

No se han podido explicar todos los factores que regulan la desaparición de la bromosulfaleína de la circulación. Con el fin de detectar una disfunción hepática, suelen inyectarse 5 mg/kg. intravenosamente. Si 30 minutos más tarde se encuentra en la sangre más de un 5-10 por ciento, puede asegurarse que existe una insuficiencia hepática.

KREBS (1959), demostró por medio de la cromatografía la transformación de la BSP en el proceso de excreción por el hígado. ANDREWS y RICHARDS (1960) demostraron que la BSP se une a la porción de albúmina de las proteínas plasmáticas antes de ser almacenada por el hígado. ANDREWS y DEL RIO LOZANO (1961) demostraron en el hígado de ratas perfundido, que existe un equilibrio entre la concentración de colorante en las células hepáticas y el colorante que circula por los sinusoides. BRAUER y PESSOTTI (1949) determinaron la cantidad de

BSP que era incorporada por cortes de hígado y por hígados perfundidos de ratas.

Utilizando métodos similares a los usados por BRAUER y PESSOTTI (1949), se han realizado estudios para determinar en el hígado de rata perfundido, el almacenamiento y liberación de BSP, y las alteraciones que estos procesos sufren por la acción de agentes químicos o físicos o por causas patológicas.

METODOS

Las ratas fueron anestesiadas con éter. Se les abrió las cavidades abdominal y torácica y se insertó una cánula de acero inoxidable en la vena porta. Inmediatamente comenzó la perfusión con una solución de Ringer-Locke, y se hizo una incisión en el corazón para permitir el escape del líquido. A continuación se insertó una cánula de plástico (politeno) de 10-15 cm. de longitud en la porción torácica de la vena cava y se ató una ligadura alrededor de ésta en la porción abdominal inmediatamente caudal al hígado. Cuando las perfusiones no se realizaban a la temperatura del laboratorio, el hígado se separaba del animal (sin detener la perfusión) y se colocaba sobre una placa cóncava y perforada de plástico fino, que a su vez se situaba encima de un embudo colector, el cual estaba sumergido en un baño de agua cuya temperatura podía ser regulada.

Cuando se investigaba la absorción de BSP por el hígado, al líquido de perfusión se le añadía 0,5 a 2 mg. de BSP por 100 ml., obteniéndose muestras a intervalos de 3-5 minutos de la cánula colocada en la vena cava. Si lo que se quería investigar era la cantidad de colorante liberada por el hígado, bien se inyectaba el colorante (8-12 mg.) mediante una jeringuilla en la corriente del líquido de perfusión por espacio de cinco minutos, o la inyección se realizaba en vivo (vena femoral), diez minutos antes de comenzar la perfusión del órgano.

Las perfusiones se realizaron a un ritmo de 1,0 a 1,5 ml. por gramo de hígado, por minuto.

En algunos experimentos al líquido de perfusión se le añadió cianuro sódico, quedando éste en concentración de 10^{-5} . En otros experimentos se alteró la temperatura de perfusión. Los cambios de temperatura parecían alterar el tono de los vasos hepáticos, apreciándose gran-

des fluctuaciones en la corriente cuando el hígado se mantenía perfundido a presión constante. Por no ser posible determinar la importancia de las modificaciones vasculares, se decidió mantener constante el ritmo de perfusión.

La composición de la solución de Ringer-Locke era la siguiente: cloruro sódico 0,85 gr., cloruro potásico 0,042 gr., cloruro cálcico 0,025 gr., bicarbonato sódico 0,020 gr. agua destilada hasta 100 ml. La bromosulfaleína se obtenía en ampollas en solución de 50 mg./ml.

La estimación de la bromosulfaleína se hizo por medio de un colorímetro Spectronic-20, después de haber llevado la solución de las muestras a un pH de 13-14 con una solución concentrada de hidróxido sódico.

RESULTADOS

El sistema venoso del hígado fue lavado con la solución de Ringer-Locke durante un período de diez minutos, cambiándose entonces éste por la solución conteniendo la bromosulfaleína. El lavado del órgano influye en la extracción o liberación del colorante, puede que por la presencia de proteína, como se verá más adelante. Si el conducto biliar se obstruía al tiempo de comenzar la perfusión, el colorante aparecía en la cánula de salida a los diez minutos, en cambio si se dejaba libre, la bromosulfaleína no aparecía en las venas hepáticas hasta veinte minutos después de haber comenzado la perfusión del mismo. Una vez que el colorante aparecía en la circulación eferente, la concentración de éste aumentaba progresivamente, siendo retenido del 60 al 80 por ciento del colorante en su paso a través del hígado. La concentración del colorante en la cánula de salida no fue nunca superior al 85 por ciento de la concentración del mismo en el líquido de perfusión.

La adición al líquido de perfusión de cianuro sódico ($\text{CN}^- \cdot \text{MX}10^{-4-5}$), no modificó, ni el tiempo de aparición del colorante en la cánula de salida ni el ritmo de absorción de éste por el hígado en cualquier otro momento de la perfusión del mismo. (Fig. 19).

Si la perfusión se realizaba a la temperatura del laboratorio, o si se disminuía ésta en un momento dado, la absorción de BSP dismi-

nuía considerablemente, apareciendo en corto tiempo signos de saturación del órgano con el colorante.

La alteración del ritmo de perfusión de dos a cuatro veces del normal, no modifica las proporciones de extracción del colorante por el hígado, dependiendo exclusivamente (a temperatura constante) de la concentración de colorante en el líquido de perfusión. Así, tanto si la perfusión se realizaba a una velocidad de 5 ml/min. como a 20 ml./min., el hígado extraería el 50 por ciento del colorante del líquido de perfusión.

La adición del plasma al líquido de perfusión disminuyó el poder de extracción de colorante por el hígado. Esto es debido, probablemente, a la unión del colorante con la molécula de proteína, lo que hace más difícil que el colorante sea metabolizado por el hígado.

En otra serie de experimentos se obtuvo una solución de Ringer-Locke y bromosulfaleína del flujo de un hígado de rata en perfusión. A continuación se hizo otra solución de BSP procedente de la ampolla y de Ringer-Locke, de concentración igual a la primera. Con estas dos soluciones se perfundió otro hígado de rata en forma alternativa. Se vio que el colorante de la solución que había pasado por otro hígado, era extraído por el hígado con mayor dificultad que el colorante fresco procedente de la ampolla (fig. 20), comportándose aquél, de una manera similar a las soluciones de Ringer-Locke y BSP a las que se añadió proteína.

Se obtuvieron también soluciones de BSP en Ringer-Locke que habían pasado por hígados de ratas a las cuales se les había obstruido el colédoco 8-12 días antes. Estas soluciones se utilizaron en la perfusión de hígados normales juntamente con soluciones frescas de BSP procedente de la ampolla y de la misma concentración que aquéllas y con soluciones procedentes de la perfusión de hígados normales de ratas. Se observó, que existían grandes diferencias en la extracción de colorante por el mismo hígado de las tres soluciones presentadas a él. El colorante de la solución procedente de la perfusión de un hígado normal, era absorbido pobremente por el hígado, mientras que de la solución procedente del hígado cirrótico, aquél extraía cantidades, sólo ligeramente inferiores, que cuando se perfundía con BSP procedente de la ampolla en la solución de Ringer-Locke (fig. 21).

En la perfusión de hígados cirróticos con BSP y Ringer-Locke se observó que estos hígados extraían cantidades menores de colorante

que los hígados normales cuando la perfusión se realizaba a 37°C, pero que las curvas de extracción se igualaban si la temperatura de perfusión se reducía a 19°C, reduciéndose asimismo la cantidad de colorante extraída por el hígado. (Fig. 22).

Cuando se investigó la liberación de bromosulfaleína por el hígado, se inyectó el colorante, bien en vida o en la corriente del líquido de perfusión, (una dosis de 8-10 mg. de BSP), realizándose la perfusión con la solución de Ringer-Locke.

A una temperatura y ritmo de perfusión constante, la liberación de BSP almacenada por el hígado es liberada con el líquido de perfusión en cantidades decrecientes que disminuyen exponencialmente con el tiempo. El cambio del ritmo de perfusión o de la temperatura, alteran la liberación del colorante. Aumentando el ritmo de perfusión, disminuye la concentración de colorante en el flujo. Disminuyendo la temperatura, también disminuye la cantidad de colorante del flujo y la del liberado por el hígado.

La adición de proteína al líquido de perfusión produce la liberación de grandes cantidades de colorante. Si se inyectaban cantidades pequeñas de plasma en la corriente de perfusión, éstas producían la liberación intermitente del colorante.

La adición de fluoruro o cianuro sódico no modificó el ritmo de extracción del colorante por el líquido de perfusión.

DISCUSION

Se han estudiado algunos factores que pudieran influenciar el metabolismo de un colorante que, biológicamente, se comporta como uno de los componentes de la bilis: la bilirrubina. La bromosulfaleína (BSP) ha sido estudiada extensamente como indicador de la función hepática, llegando estas pruebas a ser muy útiles para la clínica pero, como dijimos anteriormente, se desconocen muchos de los factores que afectan la absorción y eliminación de este colorante por el hígado. Probables factores son:

1. La presentación del colorante en el sitio adecuado, lo cual dependería de la distribución de la sangre por el órgano y de la cantidad de ésta que entra en él.

2. La entrada del colorante en la célula hepática, proceso que estaría influenciado por la polaridad del colorante, membranas que atraviesa (endotelio, espacio de Disse y membrana celular), unión a la molécula de proteína y otros mecanismos físicos para su incorporación a la célula hepática (OPIE, 1958).

3. Saturación.

4. Eliminación por la bilis, linfa y regurgitación en el plasma.

5. Estado del parénquima.

Parece ser que, en ausencia de otros factores vasculares, el flujo a través de los sinusoides, influencia el ritmo de extracción de BSP por el hígado. Al aumentar la cantidad de sangre que pasa directamente por el hígado, se abren rutas no utilizadas normalmente, por lo que la superficie de contacto aumenta y el colorante puede ser extraído en cantidad mayor.

No se han estudiado en el presente trabajo los mecanismos de absorción que dependen de la permeabilidad de la pared sinusoidal, espacio de Disse y membrana celular. En otros trabajos realizados en colaboración con el Profesor ANDREWS se llegó a la conclusión de que la bromosulfaleína era separada de la molécula de proteína por la membrana endotelial y metabolizada en los tres compuestos descritos por KREBS (1959) por la célula hepática. También se llegó a la conclusión de que este colorante podía pasar de la célula hepática al espacio de Disse cuando se producía una interrupción en la secreción normal de la bilis.

El hígado puede remover, en condiciones normales, cantidades enormes de BSP. No obstante, puede llegar el momento en que el órgano deja escapar cantidades iguales a las que absorbe, cuando se le presentan cantidades masivas. Pero el colorante que libera, ha sido ya transformado o metabolizado en los tres compuestos descritos por KREBS (1959) los cuales, al igual que en el hígado aislado, son reabsorbidos con mayor dificultad por el hígado.

Por último, parece ser que en el hígado cirrótico producido por la obstrucción crónica del colédoco, ha desaparecido un mecanismo que ayuda al metabolismo y la absorción de BSP por el hígado.

X. CONCLUSIONES

1. Que la división intrahepática de la vena porta se realiza de la forma descrita por ANDREWS *et al.* (1949), es decir, que de una vena porta de gran tamaño, pueden partir ramas de varios órdenes inferior a ella.

2. Que los ángulos que forma al dividirse la vena porta varían grandemente, no estando de acuerdo con la descripción de MALL (1906) quien afirmó que dicho vaso se dividía formando ángulos rectos.

3. Se han encontrado anastomosis directas entre la vena porta y las venas hepáticas en animales aparentemente normales.

4. Por vez primera se ha descrito un vaso que une el plexo biliar con las venas hepáticas. A este vaso se le ha dado el nombre de "vena translobular".

5. También por vez primera en los mamíferos se han encontrado anastomosis arterio-portales en la porción final del tracto portal.

6. En el perro, gran número de arterias cursan en la superficie del hígado suministrando esa región y continuándose con arterias de origen extrahepático.

7. La arteria hepática suministra las estructuras del tracto portal y continúa para terminar en los sinusoides de la periferia del lobulillo a los que se une.

8. Se han encontrado en el perro gran número de arterias rodeando las paredes de las venas hepáticas de gran tamaño.

9. El drenaje de la sangre arterial del sistema biliar se realiza en tres direcciones: a) hacia los sinusoides, por medio de la vena radicular de Ferrein; b) hacia la vena porta, por medio de las raíces internas de ésta; y c) hacia las venas hepáticas, por medio de la vena translobular.

10. Se ha confirmado la existencia de anastomosis entre tributarias de las venas hepáticas y a diferencia de GIBSON (1959), se cree que éstas no son de origen patológico.

11. En hígados de conejos, se han visto tractos portales que cursan entre la adventicia de las venas hepáticas y vena cava, sin que existan células parenquimales a su alrededor.

12. En estudios realizados sobre la circulación sanguínea hepática, se ha comprobado que la sangre arterial y venosa aferente siguen

distintas rutas para llegar a la circulación general y que estas rutas están bajo el control del sistema nervioso autónomo.

13. Se ha confirmado la hipótesis de MAEGRAITH (1958) de que la sangre de la vena porta puede, en algunas circunstancias, irrigar el plexo peribiliar.

14. En el hígado de rata perfundido con Ringer-Locke la absorción o liberación de bromosulfaleína no se altera por la adición de cantidades tóxicas de cianuro sódico.

15. Las temperaturas bajas o la adición de proteína al líquido de perfusión, alteran la liberación y almacenamiento de este colorante por el hígado.

16. El hígado cirrótico biliar extrae menor cantidad de colorante del líquido de perfusión que el hígado normal.

17. Reducción de la temperatura de perfusión iguala los coeficientes (reduciéndolos) de extracción de la bromosulfaleína en los hígados normales y cirróticos.

RESUMEN

Se ha estudiado con detalle la distribución anatómica de los vasos sanguíneos en hígados de perros, gatos, conejos, cobayas y ratas. Se encontraron anastomosis directas entre las venas porta y hepática en hígados aparentemente normales. Asimismo, se ha descubierto la existencia de una vena "traslobular" que comunica el plexo venoso biliar con las venas hepáticas. Se ha visto que arterias de pequeño tamaño cursan entre las paredes de la vena porta y que ramas arteriales de considerable tamaño entran en la circulación portal en la región presinusoidal. Gran cantidad de ramas de la arteria circundan los grandes troncos venosos eferentes del hígado. La arteria hepática en el perro, puede cursar sobre las zonas más superficiales del hígado y unirse a otras ramas arteriales de origen extrahepático. Tractos portales de considerable tamaño se han encontrado entre la adventicia de las venas hepáticas y de la vena cava. Es frecuente encontrar anastomosis entre tributarias de las venas hepáticas.

Por medio de inyecciones de sustancias farmacológicamente activas, se investigó la circulación sanguínea del hígado. Con los resul-

tados obtenidos se llegó a la conclusión de que existen diferentes rutas para la sangre arterial y venosa a través del hígado y que estas rutas están controladas por el sistema nervioso simpático.

En otra serie de experimentos se ha demostrado que, en perros y conejos, la sangre de la vena porta puede, en algunas circunstancias, irrigar los conductos biliares a través de las raíces internas de la vena porta, las cuales se contraen por la acción de la noradrenalina.

Finalmente se investigó la extracción y liberación de bromosulfaleína por el hígado perfundido de ratas. Se utilizaron animales normales y otros a los que días antes se les había obstruido el colédoco. La adición al líquido de perfusión de una sustancia citotóxica (cianuro) no alteró el metabolismo del colorante. La adición de proteína modificó, tanto la extracción como la liberación de la bromosulfaleína por el hígado. El hígado cirrótico extrae y almacena cantidades menores de colorante que el normal, no obstante, el coeficiente de extracción puede igualarse reduciendo la temperatura de perfusión.

RESUME

On a fait une étude en détail de la distribution anatomique des vaisseaux sanguins dans des foies de chiens, de chats, de lapins, de cobayes et des rats. On a trouvé des anastomoses directes entre les veines porte et hépatique dans des foies apparemment normaux. On a découvert également, l'existence d'une veine "transbulaire" qui unit le plexus veineux biliaire avec les veines hépatiques. On a vu qu'il existe des artères de petite dimension qui circulent entre les parois de la veine porte et des branches artérielles de grande dimension qui entrent dans la circulation de la veine porte et dans la région présinusoïdale. Un grand nombre de branches de l'artère entoure les grands troncs veineux efférentes du foie. L'artère hépatique du chien peut circuler sur les zones les plus superficielles du foie et s'unir à d'autres branches artérielles d'origine extrahépatique. On a trouvé des régions de dimension considérable dans la veine porte entre l'adventice des veines hépatiques et de la veine cave. On trouve fréquemment des anastomoses entre les tributaires des veines hépatiques.

Au moyen d'injections de substances pharmacologiquement actives, on a fait des recherches sur la circulation sanguine du foie. A la

vue des résultats obtenus on a conclu qu'il existe de différentes routes pour le sang artériel et veineux à travers le foie et que ces routes sont contrôlées par le système nerveux sympathique.

Dans une autre série d'expériences on a démontré que dans les chiens et dans les lapins le sang de la veine porte peut, dans certaines circonstances, irriguer les conduits biliaires à travers les racines internes de la veine porte lesquelles se contractent par l'action de la noradrénaline.

Finalement, on a fait des recherches sur l'extraction et la libération de bromosulfaleína par le foie "perfundido" de rats. On utilise des rats normaux et d'autres auxquels on avait obstrué le cholédoque quelques jours avant. L'addition d'une substance cytotoxique (cyanure) au liquide de perfusion n'altère pas le métabolisme du colorant. L'addition de protéine altère ou modifie l'extraction ainsi que la libération de la bromosulfaleína par le foie. Le foie cirrhotique extrait et emmagasine des quantités de colorant plus petites que le foie normal; cependant le coefficient d'extraction peut s'égaliser en réduisant la température de perfusion.

SUMMARY

The anatomic distribution of the blood vessels in livers of dogs, cats, rabbits, guinea-pigs and rats have been studied in detail. Direct anastomosis between the portal and hepatic venous trees have been found in apparently normal livers. It is also considered of a great importance the discovery of the "translobular vein", which joins the peribiliary plexus to the hepatic veins. It has been seen that arteries of small size run between the walls of the portal vein, and that arteries of considerable size enter the portal circulation in the portal tract. Several arterial branches form a plexus around the large hepatic venous trunks. In the dog, the hepatic artery may sprout on the liver surface and continue to anastomose with other arteries of extrahepatic structures. It was found that portal tracts of considerable size exist between the adventicia of the large hepatic veins and the thoracic portion of the vena cava. Anastomosis between tributaries of the hepatic veins were common.

By means of injection of active drugs, the hepatic circulation has been investigated. The results obtained show that there are different

pathways for the arterial and venous blood through the liver, and that these pathways are under the control of the sympathetic nervous system.

In another serie of experiments it was demonstrated that in the dog and rabbit the portal vein blood may, in some circumstances, supply the bile ducts through the internal roots of the portal vein, which are constricted by the injection of noradrenaline.

Lastly, the release and uptake of sulphobromophthalein (BSP) by the perfused rat livers, have been investigated. Normal rats and rats with the bile duct chronically obstructed were used. The addition of a citotoxic substance to the perfusing fluid did not alter the uptake or release of the dye. The addition of protein modified both, the rate of release and the uptake of sulphobromophthalein by the liver. The biliary cirrhotic liver absorbs and stores less amounts of dyes than the normal. However, the extraction coefficient is equalized by lowering the perfusing temperature.

BIBLIOGRAFIA

- ANDREWS, W. H. H. (1955).—*Lancet*, 1: 166.
- ANDREWS, W. H. H., HECKER, R. y MAEGRAITH, B. G. (1949).—*J. Physiol.*, 132: 509.
- ANDREWS, W. H. H. y MAEGRAITH, B. G. (1951).—*Ann. Trop. Med. & Parasit.*, 45: 245.
- ANDREWS, W. H. H., MAEGRAITH, B. G. y WEYNON, G. F. M. (1941).—*Ann. Trop. Med. & Parasit.* 43: 229.
- ANDREWS, W. H. H. y DEL RIO LOZANO, I. (1950).—*J. Physiol.*, 153: 31-32 P.
- ANDREWS, W. H. H. y DEL RIO LOZANO, I. (1961).—*Quart. J. Exp. Physiol.*, XLVI: 238-256.
- ANDREWS, W. H. H. y DEL RIO LOZANO, I. (1963).—*Quart. J. Exp. Physiol.*, XLVIII: 127-137.
- ANDREWS, W. H. H. y RICHADS, T. G. (1960).—*Quart. J. Exp. Physiol.*, 45: 275.
- ARETEO (fl. del segundo y tercer siglo). Citado en "History of Medicine" de C. C. Mettler. Editada por F. A. Mettler Filadelfia. "The Blakiston Company." p. 23, 1947.
- BAUER, A. (1906).—*Recherches sur las voies de la circulation sanguine intrahepatique. (Tesis).* Masson. París.

- MAUER, W., DALE, H. H. (1932), POULSSON, L. T. y RICHARDS, D. W. J. *J. Physiol.*, 74: 343.
- BERNARD, C. (1877).—*Compt. rend. Acad. de Sc.*, 84: 1.201.
- BICHAT, M. F. X. (1802).—"Anatomie Generale, appliqué a la physiologie et a la medicine" Brosson & Gambon. Paris.
- BRAUER, R. W. (1963).—*Physiol. Rev.*, 43: 115.
- BRAUER, R. W. y PESSOTTI, RITA, L. (1949).—*J. Pharmacol.*, 97: 358.
- BRISAUD, E. y SABOURIN, C. (1884).—*Arch. de Physiol. norm. et path.*, 3: 345, 444.
- CAMERON, G. R. y MAYES, B. T. (1930).—*J. Path. Bact.*, 33: 779.
- CAMERON, G. R. y HOU, P. C. (1962).—"Biliary Cirrhosis". Oliver y Boyd. Edinburgo y Londres.
- CHILD, C. G. (1954).—"The Hepatic Circulation and Portal Hypertension". W. B. Saunders Company. Filadelfia y Londres.
- DANIEL, P. M. y PRICHARD, M. M. L. (1951, a).—*J. Physiol.*, 114: 521.
- DANIEL, P. M. y PRICHARD, M. M. L. (1951, b).—*J. Physiol.*, 114: 538.
- DEMOCRITO, (460-362 a. de C.) Citado en "History of Medicine" de C. C. Mettler. Editado por F. A. Mettler. The Blakiston Company. Filadelfia, p. 13, 1947.
- DEYSACH, L. J. (1941).—*Am. J. Physiol.*, 132: 317.
- DISSE, J. (1890).—*Arch. f. Mikrosk. anat.*, 36: 203.
- ELIAS, H. (1949).—*Am J. Anat.*, 85: 379.
- ELIAS, H., y PETTY, D. (1952).—*Am. J. Anat.*, 90s 59.
- ELIAS, H. y PETTY, D. (1953).—*Anat. Rec.*, 116: 9.
- FERREIN, M. (1749).—"Hist. et Mem. de l'Acad. Roy. des Sciences", p. 489.
- GAD, J. (1873).—"Studies on the Relations of the Blood Stream of the Portal Vein to the Blood Stream in the Hepatic Artery". G. Schade. Berlin.
- GALENO (139-c. 200).—"De usu partium corporis humani". Citado en "History of Medicine" de C. C. Mettler. Editado por F. A. Mettler. The Blakiston Company. Filadelfia, p. 27, 1947.
- GIBSON, J. B. (1959).—*Brit. J. Exptl. Pathol.*, 40: 183.
- GLISSON, F.—"The hepate". Londres, 1964. También citado en "History of Medicine" de C. C. Mettler. Editado por F. A. Mettler. The blakiston Company. Filadelfia, pp. 61, 62, 63, 1947.
- HARVEY, G. (1628).—"Anatomica de Motu Cordis et sanguinis in animalibus". Francfort.
- HEROFILO (335-280 a. de C.)—Citado por Mettler, C. C. en "History of Medicine". Editado por F. A. Mettler. The Blakiston Company. Filadelfia. p. 18, 1947.

KIERNAN, F. (1833).—*Anat. Rec.* (Sect. Am. Ass. Anatomists) **73**: 69.

KNISELY, M. H., BLOCH, E. H. y WARNER, L. (1948).—"Selective Phagocytosis". K. Danske Videnskabernes Selskab, Biologiske Skrifter, **4**: 37.

KREBS, J. S. (1959).—*Am. J. Physiol.*, **197**: 292.

LOEFFLER, L. y NORDMAN, M. (1925).—*Virchows Arch.*, **257**: 119.

MAEGRAITH, B. G. (1958).—En: "Liver Function". Editado por R. W. Brauer, Am. Inst. Biol. Sci., monografía núm. 4, p. 235.

MALL, F. P. (1906).—*Am. J. Anat.*, **5**: 227.

MALPIGIO, M. (1669).—"The Hepate", en: De viscerum structura exercitatio anatomica. Londres. Citado también por CHILD, 1954.

MANN, J. D., WAKIM, K. G. y BAGGENSTOSS, A. H. (1953).—*Gastroenterology*, **25**: 540.

MARKOWITZ, J. y RAPPAPORT, A. M. (1951).—*Physiol. Rev.* **31**: 188.

MARKOWITZ, J., RAPPAPORT, A. M., y SCOTT, A. C. (1949).—*Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **70**: 305.

MENDELOFF, A. I., KRAMER, P., INGELFINGER, F. J. y BRADLEY, S. E. (1949).—*Gastroenterology*, **13**: 222.

MCGUILLAVRY, T. H. (1865).—"Zur Anatomie der Leber". *Sitzungab. Akad. Wiss. Math. Natur. Cl.*, Wien. **50**: 207.

MCINDOE, A. H. (1928).—*Arch. Path.*, **5**: 23.

NAKATA, K., LEONG, G. F. y BRAUER, R. W. (1960).—*Am. J. Physiol.*, **199**: 1181.

OLDS, J. M. y STAFFORD, E. S. (1930).—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **47**: 176.

OPIE, E. L. (1958).—En: "Liver Function", editado por R. W. Brauer, Am. Inst. Biol. Sci., monografía núm. 4, p. 141.

POPPER, H. y SCHAFFNER, F. (1957).—"Liver: Structure and Function". New York. MCGRAW-HILL BOOK CO. INC. (Blakiston Div.).

POPPER, H. L. y JEFFERSON, N. C. (1955).—*Am. J. Physiol.*, **181**: 435.

PRINZMETAL, M., ORNITZ, E. M. JR., SIMKIN, B. y BERGMAN, H. C. (1948).—*Am. J. Physiol.*, **152**: 48.

RAPPAPORT, A. M., BOROWY, Z. J., LOUGHEED, W. M. y LOTTO, W. N. (1954).—*Anat. Rec.*, **119**: 11.

REINA, F. de la (1564).—"Tratado de albeiteria". Burgoș.

RIO LOZANO, I. del (1963).—"The role of the blood and lymph vessels in the secretion of bile", Ph. D. Tesis. Londres.

RINDFLEISCH, G. E. (1872).—"Manual of Pathological Histology". Lindsay and Blakiston, Londres y Filadelfia.

ROSENTHAL, S. M. y WHITE, E. C. (1925).—*J. Am. Med. Assn.*, **84**: 112.

SEGALL, H. H. (1923).—*Surg. Gynec. & Obst.*, **37**: 152.

SENEVIRATNE, R. D. (1949).—*Quart. J. Exp. Physiol.*, **35**: 77.

SERVET, M. (1553).—"Christionismi restitutio". Ginebra.

STEWART, G. N. (1894).—*J. Physiol.*, **15**: 1.

SZILAGYI, T. L. KOCSCAR, L. y KESZTYUS, L. (1955).—*Acta Physiol. Sci. Hung.*, **8**: 405.

TRUETA, J., BARCLAY, A. E., DANIEL, P. M., FRANKLIN, K. J. y PRICHARD, M. M. L. (1947).—"Studies on the renal circulation". Blackwell Sci. Publ., Oxford.

WAKIM, K. G. (1944).—*Am. Heart. J.*, **27**: 289.

WAKIM, K. G. y MANN, F. C. (1942).—*Arch. Path.*, **33**: 198.

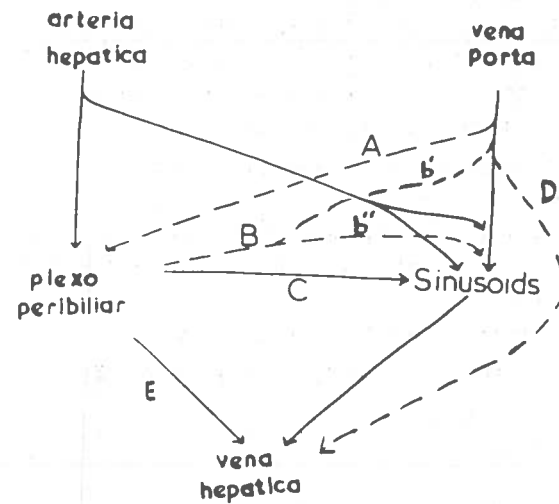


Fig. 1.—CIRCULACION HEPATICA.

A.—Raíz interna de la vena porta. B.—Raíz interna de la vena porta (b') con ramas venosas que suministran los sinusoides (b''). C.—Vena radicular de Ferrein. D.—Anastomosis porto-venosa. E.—Vena translobular.

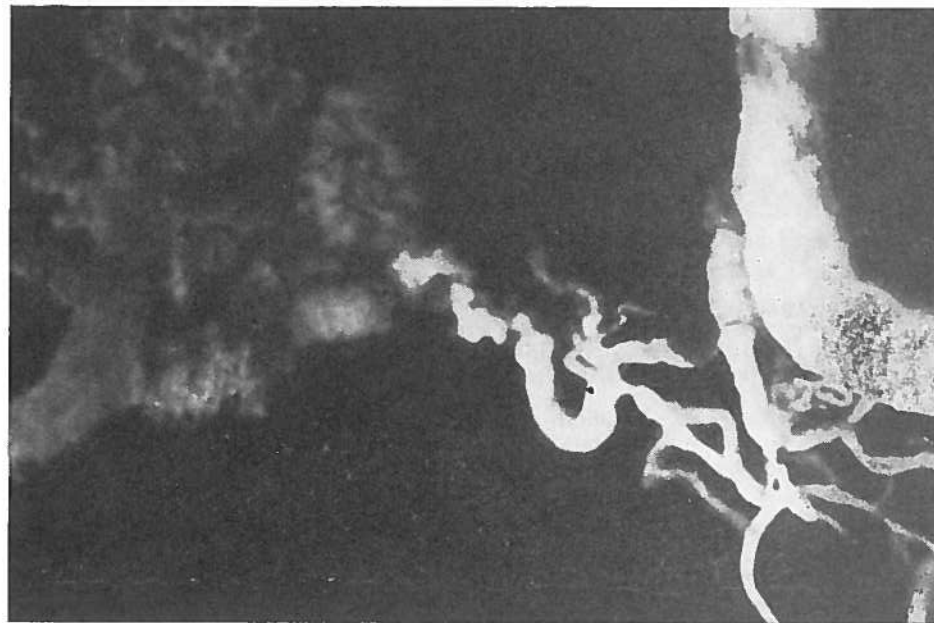


Fig. 2.—ANASTOMOSIS PORTO-VENOSA.

Hígado de conejo: Vena porta y arteria hepática inyectadas con neopreno. Una rama tributaria de la vena hepática (izquierda), ha sido inyectada a través de la vena porta (derecha), por un vaso que une las dos circulaciones sin pasar por los sinusoides.

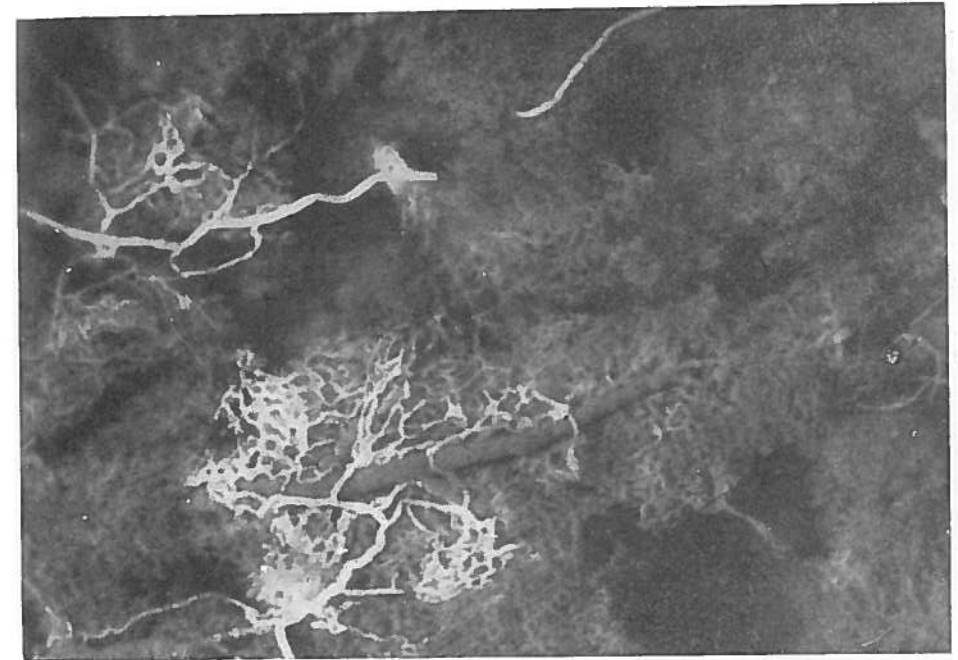


Fig. 3.—DISTRIBUCION DE LA VENA PORTA Y LA ARTERIA HEPATICA.

Hígado de conejo. Vena porta (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. Una rama de la porta ha sido removida y el espacio ocupado por ella fotografiado sobre el mismo plano. Venas portales de pequeño tamaño se dividen para formar los sinusoides de la región periportal. Una rama de la arteria hepática se divide y une a estos sinusoides. El curso principal de esta arteria es independiente del tracto portal al que suministra.



Fig. 4.—ULTIMAS DIVISIONES DE LA VENA PORTA.

Hígado de conejo. Vena porta (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. Aprecianse claramente varias formas de división de la vena porta a su terminación.

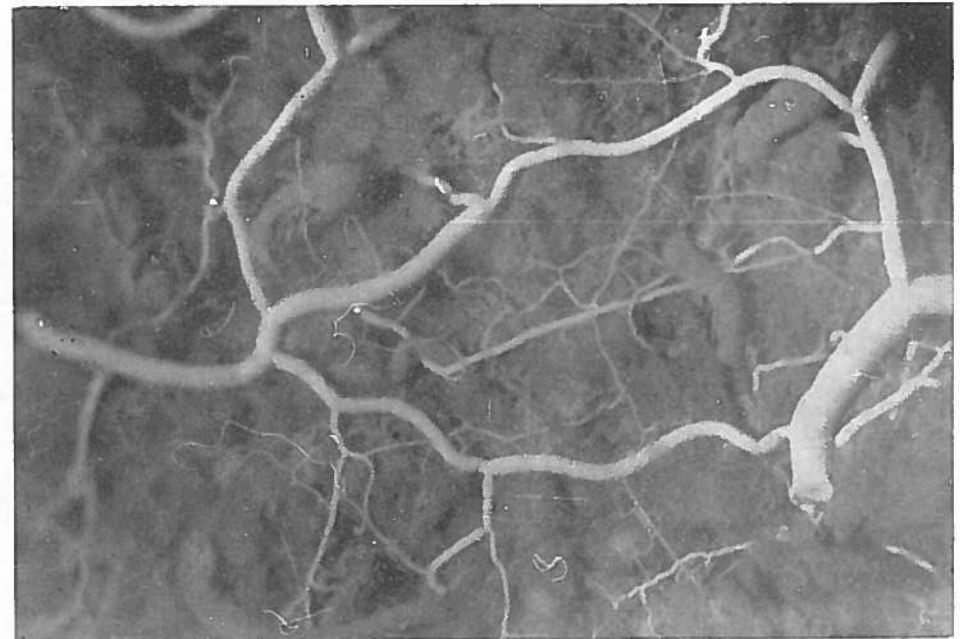


Fig. 5.—LA ARTERIA HEPATICA EN EL TRACTO PORTAL

Hígado de perro. Vena porta (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. La vena porta (de gran tamaño) y el plexo biliar han sido removidos, y las paredes del tracto portal puestas en un plano. La arteria hepática se divide en todas direcciones, uniéndose algunas de sus ramas entre sí.

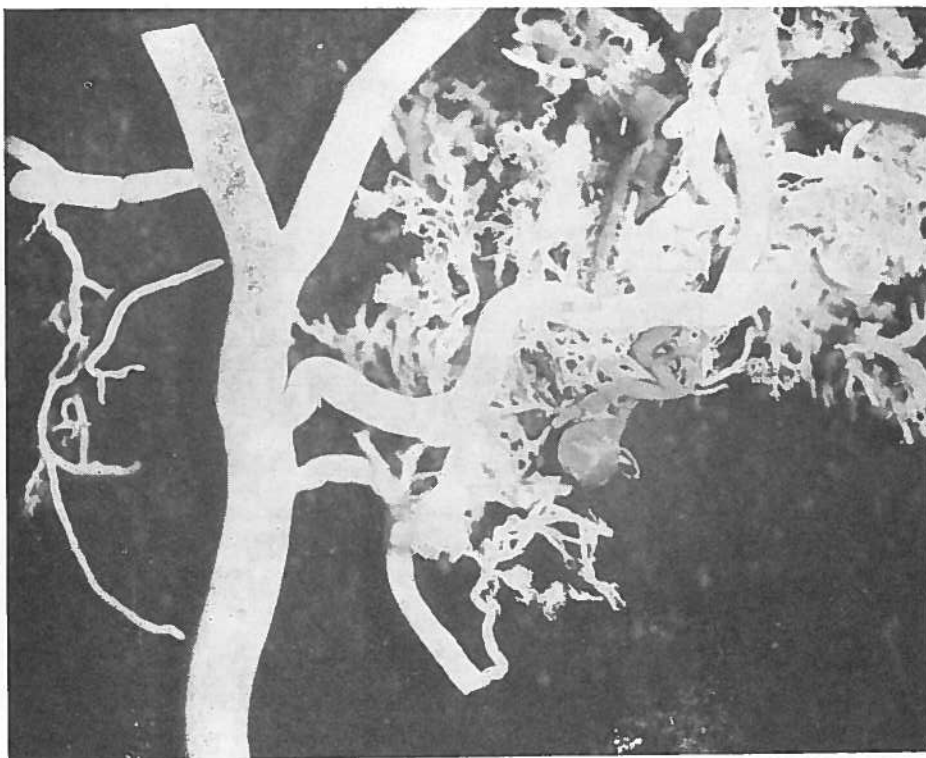


Fig. 6.—DISTRIBUCION DE LA ARTERIA HEPATICA.

Hígado de conejo. Vena porta (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. A la izquierda, dos ramas de la arteria se unen formando un arco. En el centro y hacia la derecha, una rama arterial suministra el plexo biliar.



Fig. 7.—SUMINISTRO ARTERIAL DEL SISTEMA BILIAR.

Hígado de conejo. Vena porta (clara) y arteria hepática (oscura) inyectadas con neopreno. La arteria cística cursa tortuosamente en dirección de la vesícula biliar (ángulo inferior izquierdo), supliendo a su paso estas estructuras y el parénquima. Ramas venosas del conducto cístico y de la vesícula biliar, cursan también con dirección al parénquima.

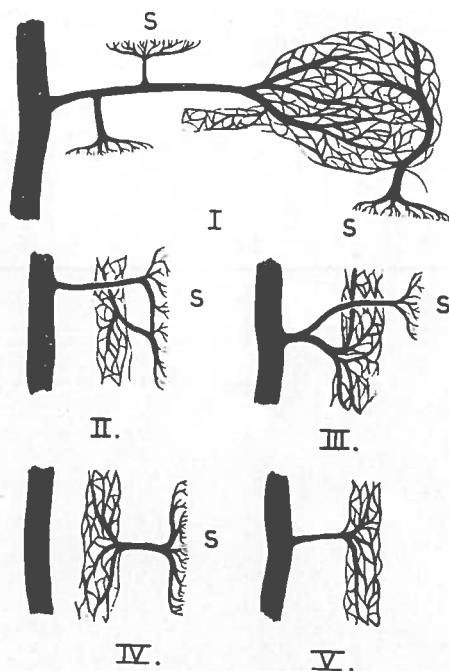


Fig. 8.—DRENAJE DE LA SANGRE DE ORIGEN ARTERIAL DEL SISTEMA BILIAR.

1.—Formas de drenaje de la sangre de la vesícula biliar. II.—Raíz interna de la vena porta y vena radicular de Ferrein asociadas. III.—Raíz interna de la vena porta. IV.—Vena radicular de Ferrein. V.—Vena translobular. (S = sinusoides).



Fig. 9.—RAIZ INTERNA DE LA VENA PORTA.

Hígado de conejo. Vena porta y conducto biliar inyectadas con neopreno. De la vena porta (izquierda), una rama venosa se une al plexo biliar (centro) que a su vez se ramifica para suministrar los sinusoides.

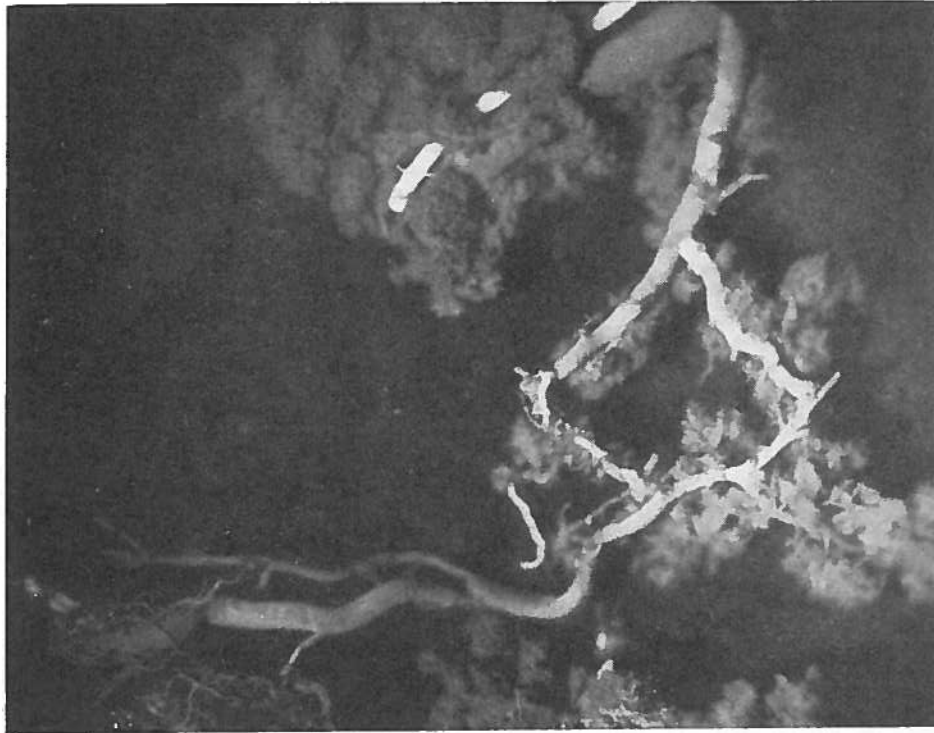


Fig. 10.—RAIZ INTERNA DE LA VENA PORTA.

Hígado de perro. Vena porta y arteria hepática inyectadas con neopreno. Una rama de la vena porta (arriba), se divide y continúa con una rama venosa de la vesícula biliar (parte inferior izquierda). De la parte media de la anastomosis, salen pequeñas venas que suministran los sinusoides.

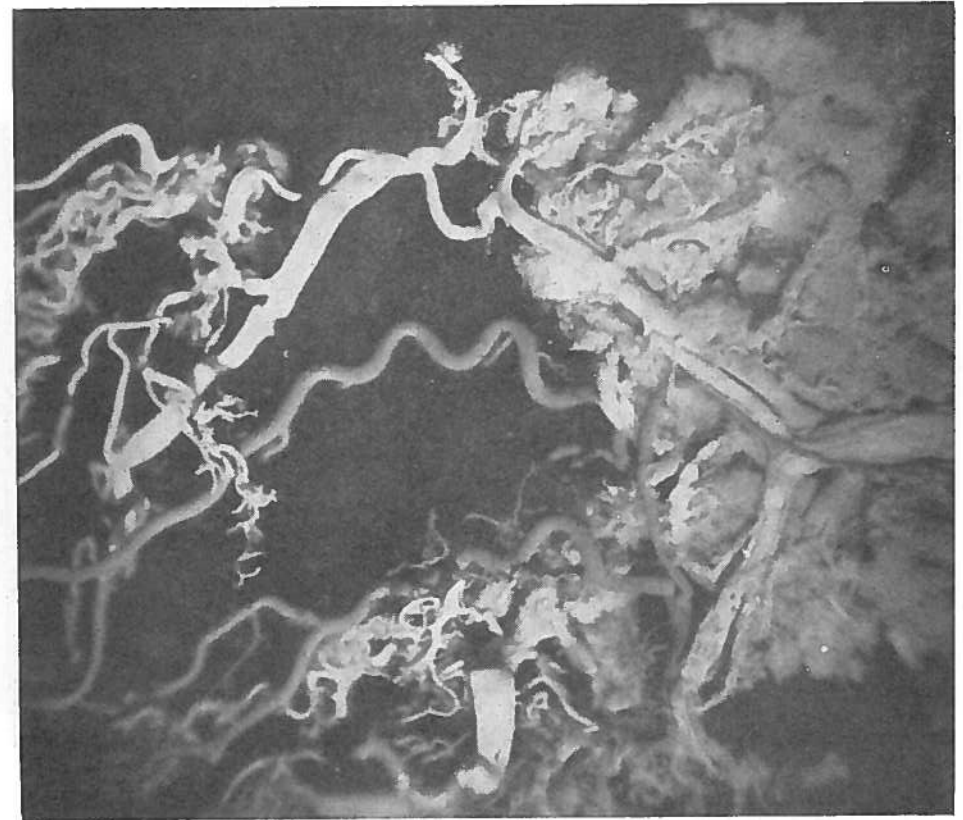


Fig. 11.—ESTRUCTURAS DEL TRACTO PORTAL Y RAIZ INTERNA DE LA VENA PORTA.

Hígado de conejo. Vena porta (clara) y arteria hepática (oscura) inyectadas con neopreno. Hacia la derecha se distinguen claramente las tres estructuras más importantes del tracto portal. Hacia la izquierda se aprecia parte del plexo de la vesícula biliar. En la parte superior, una rama venosa de la vesícula se une a una rama de la vena porta.



Fig. 12.—VENA PORTA RADICULAR DE FERREIN

Hígado de rata. Vena porta (gris) y conducto biliar (blanco) inyectados con neopreno. Del plexo biliar parte un vaso que suple directamente los sinusoides y una vena porta radicular que se une a través de la raíz interna con la vena porta.

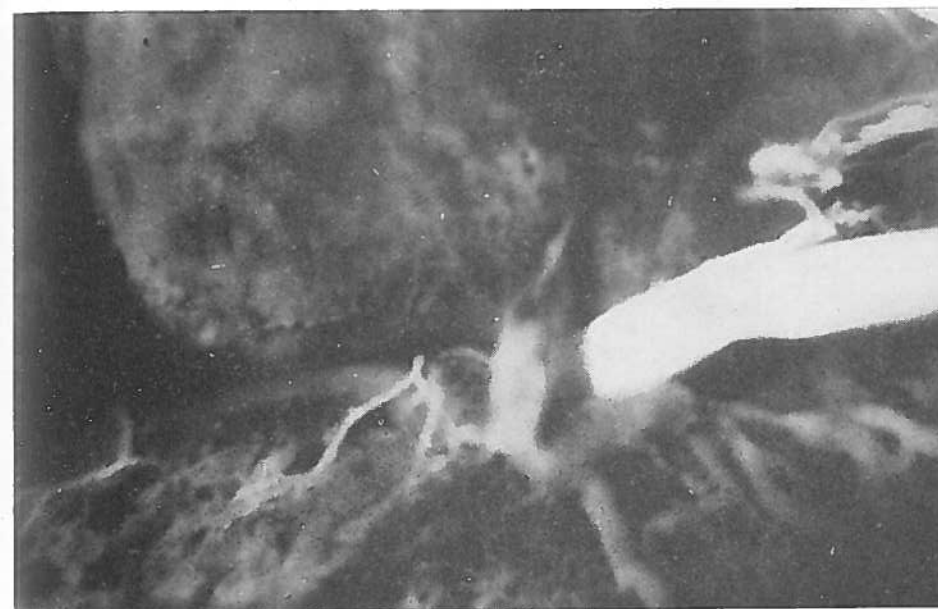


Fig. 13.—VENA TRANSLOBULAR.

Hígado de cobaya. Vena hepática (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. Del plexo biliar (mitad inferior) una rama venosa se une a una tributaria de una vena hepática (mitad superior). A esta anastomosis se le ha dado el nombre de vena translobular.

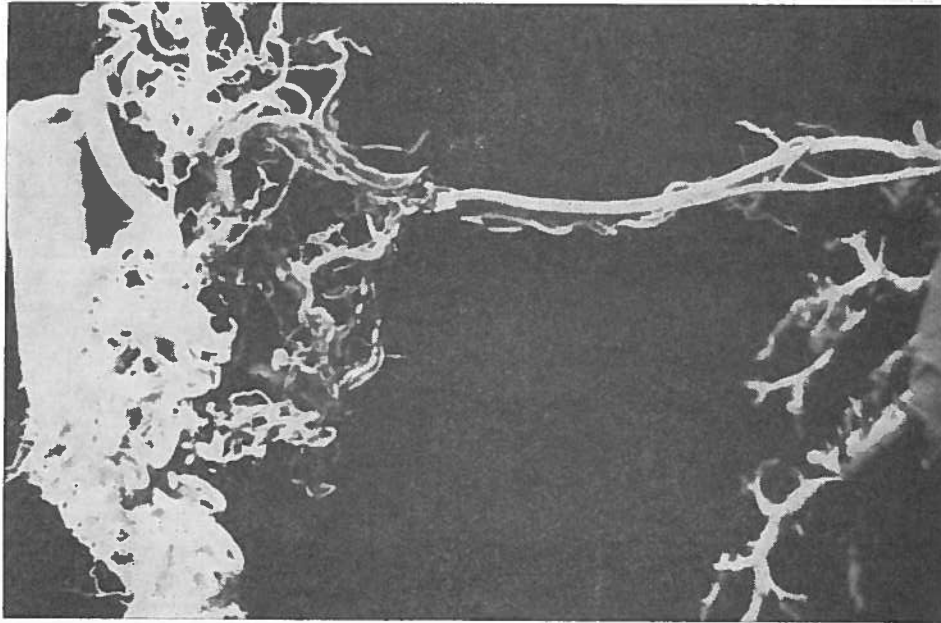


Fig. 14.—VENA TRANSLOBULAR.

Hígado de conejo. Vena hepática (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. Del plexo biliar (izquierda), una vena translobular se une a una vena tributaria de la vena hepática (derecha).

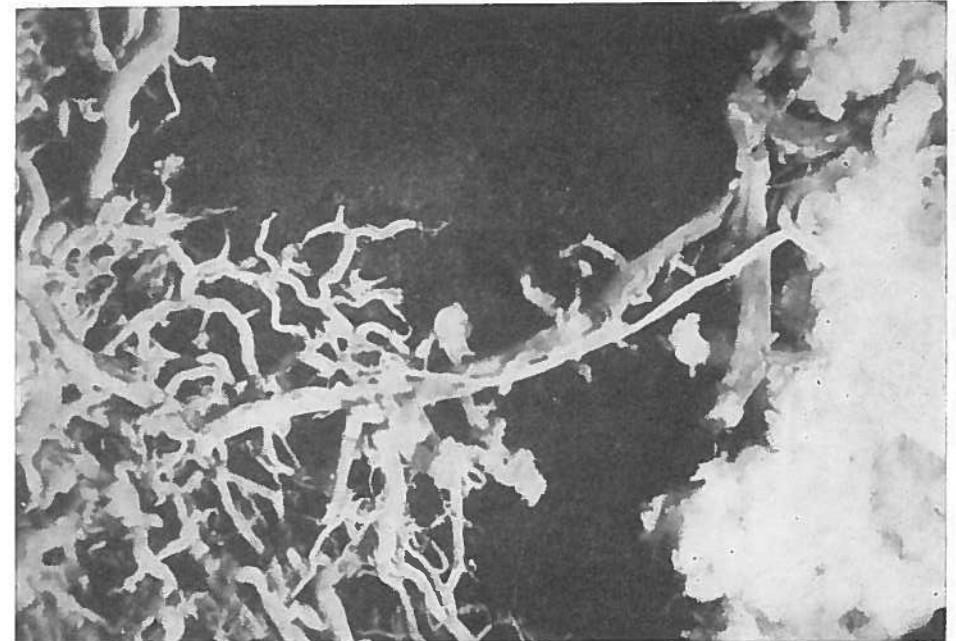


Fig. 15.—DRENAJE DE LA SANGRE DE LA VESICULA BILIAR.

Hígado de cobaya. Vena porta (gris) y arteria hepática (blanca) inyectadas con neopreno. Una rama venosa formada por el plexo biliar (izquierda) se une con una rama de la vena porta (derecha).

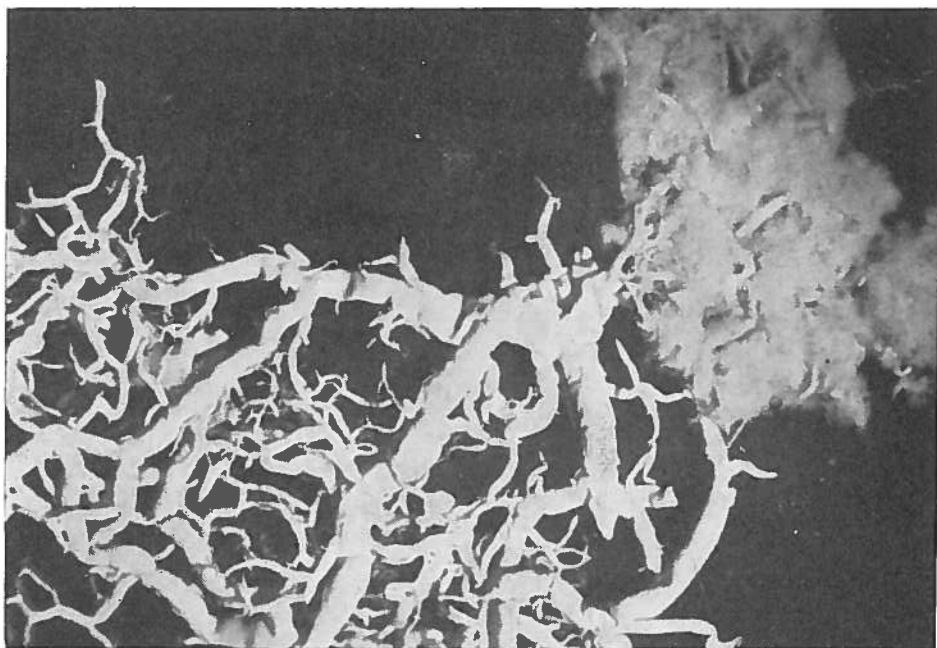


Fig. 16.—DRENAJE DE LA SANGRE DE LA VESICULA BILIAR.

Hígado de cobaya. Vena porta inyectada con neopreno. Del plexo biliar (izquierda), una vena se divide y distribuye en la red sinusoidal (centro) y otra se une a una rama de la vena porta (derecha).

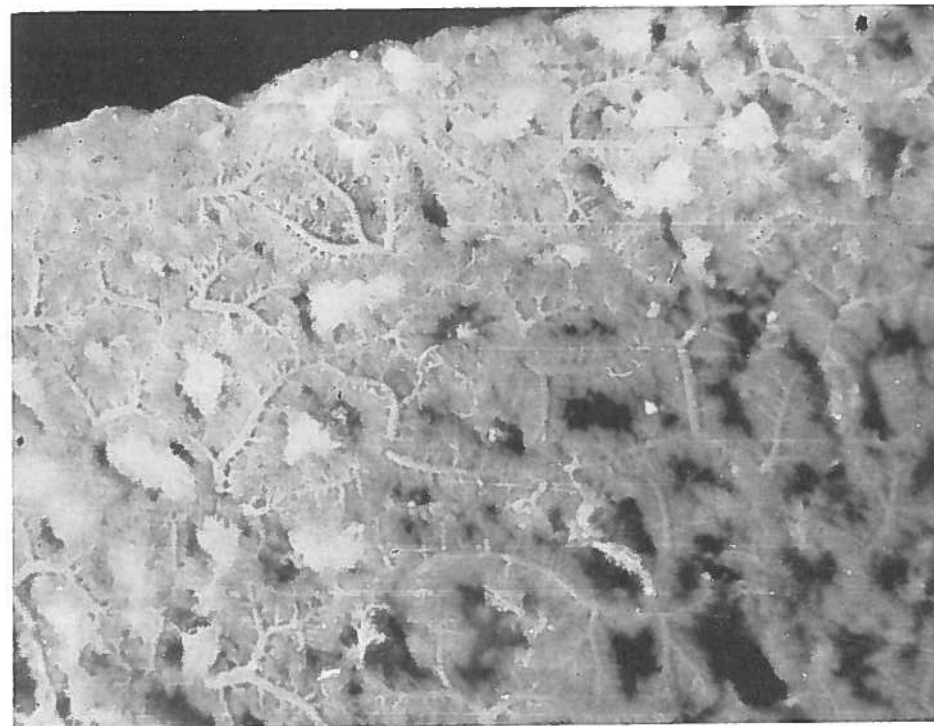


Fig. 17.—ANASTOMOSIS ENTRE TRIBUTARIAS DE LAS VENAS HEPATICAS.

Hígado de conejo. Vena porta (blanca) y vena hepática (gris) inyectadas con neopreno. Venas centrales se comunican entre sí en la superficie del hígado.



Fig. 18.—ANASTOMOSIS ENTRE TRIBUTARIAS DE LAS VENAS HEPATICAS.

Hígado de cobaya. Vena hepática inyectada con neopreno. Anastomosis entre tributarias de las venas hepáticas se encuentran, ocasionalmente, en regiones internas del hígado.

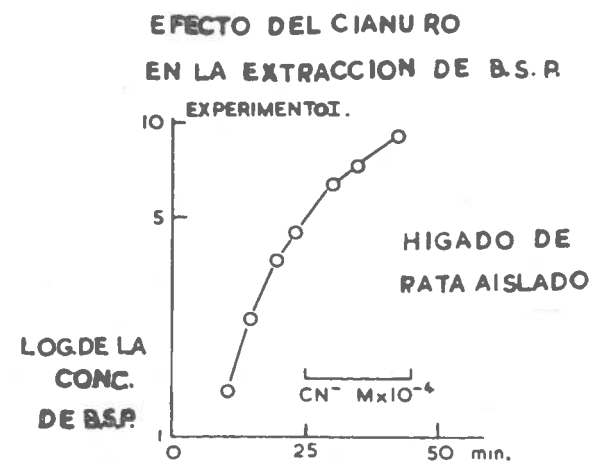


Fig. 19.—Hígado de rata perfundido a 37°C. con una solución de BSP y Ringer-Locke (2 mg. por 100 ml.) Se obstruyó el colédoco minutos antes de comenzar la perfusión. El colorante aparece en la cánula de salida a los diez minutos de perfusión, aumentando progresivamente con el tiempo. La adición de cianuro al líquido de perfusión, no parece alterar el ritmo de extracción del colorante por el hígado.

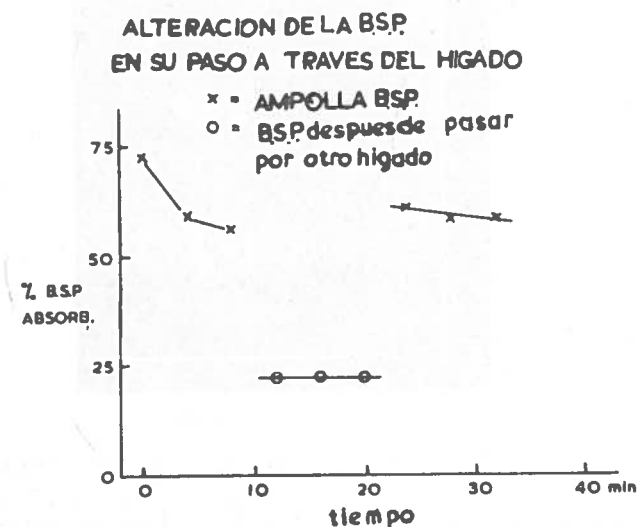


Fig. 20.—Hígado de rata perfundido alternativamente con una solución de BSP procedente de la ampolla y con otra obtenida después de haber pasado por otro hígado. El hígado extrae mayor cantidad de colorante de la primera que de la segunda.

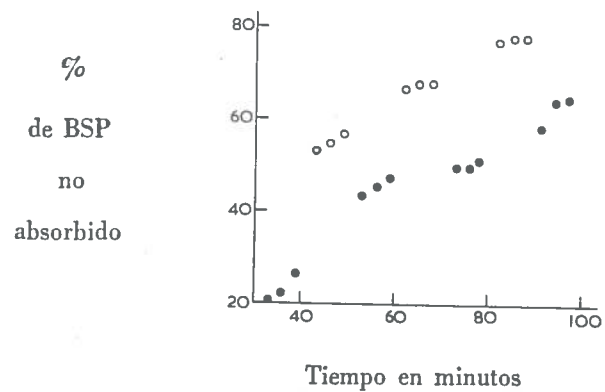


Fig. 21.—PERFUSION DEL HIGADO AISLADO DE RATA.

Higado de rata perfundido alternativamente con una solución de Ringer-Locke y BSP obtenida de la perfusión de un hígado normal (círculos blancos) y con otra obtenida de la perfusión de un hígado cirrótico (círculos negros). El hígado extrae cantidades mayores de colorante de la segunda que de la primera, comportándose el hígado ante aquélla de una manera similar a como lo hace ante soluciones de BSP procedente de la ampolla.

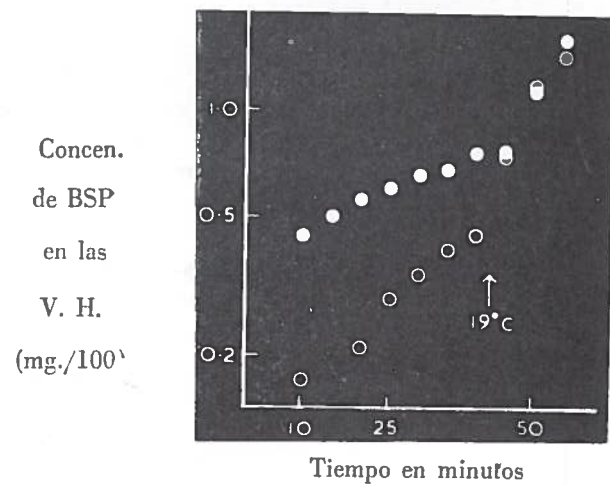


Fig. 22.—PERFUSION DEL HIGADO AISLADO DE RATA.

Higados de rata normal (círculos) y con el colédoco crónicamente obstruido (puntos blancos) perfundidos a un ritmo de 6 ml./min. con Ringer-Locke conteniendo 2 mg./100 ml. de BSP. El hígado cirrótico biliar extrae del líquido de perfusión una cantidad más pequeña de colorante que el hígado normal. La disminución de la temperatura del líquido de perfusión reduce e iguala los coeficientes de extracción del colorante de los dos hígados.