

El hígado en cirugía

William Otero, Fernando Sierra

Son tantas las funciones del hígado que en términos de sofisticación biológica sólo es ligeramente excedido por el cerebro. Juega un papel central en la regulación de múltiples procesos metabólicos, bioquímicos e inmunológicos, y su principal objetivo es regular el suministro de sustancias a la circulación sistémica e intestinos. Es un órgano crucial como mecanismo de defensa de primera línea contra las infecciones, por la acción de sus células parenquimatosas y no parenquimatosas (Kupffer, estrelladas, NKC).

El hígado es el órgano visceral más grande de la economía. En el adulto normal tiene un peso de 1400 a 1600 gramos, es relativamente más grande en el niño que en el adulto (1). Está localizado en una posición estratégica entre la circulación esplácnica y la sistémica y recibe un suministro dual de sangre, uno de la arteria hepática y otro del sistema venoso portal. Este excepcional patrón circulatorio provee aproximadamente 1500 mL de sangre/minuto. La vena porta lleva sangre del territorio esplácnico, que característicamente tiene un bajo contenido de oxígeno pero rico en sustancias recientemente absorbidas por el intestino así como también en hormonas y otros elementos que se producen en el intestino, bazo y en el páncreas (1-3). El contenido de la porta finalmente alcanzará sus ramas más pequeñas o vénulas terminales donde la sangre es vertida a los sinusoides, que es el sitio donde ocurre el intercambio entre la sangre y los hepatocitos. Los sinusoides, a diferencia de otros capilares no tienen membrana basal haciendo que la sangre esté en permanente contacto con los hepatocitos a través de poros o fenestraciones. Este singular aumento de la permeabilidad permite la difusión de la mayor parte de las proteínas sanguíneas al espacio extravascular (4). La presión sinusoidal de 6-8 mmHg, facilita que la mayoría de las proteínas que difunden hacia los sinusoides, retornen con facilidad y el resto pase al sistema

linfático. Por esta alta permeabilidad, los nutrientes pueden intercambiarse con facilidad entre la sangre y el hepatocito (4). El flujo sanguíneo a través de los sinusoides es unidireccional desde la vena porta terminal a la entrada de los sinusoides hasta las vénulas hepáticas que drenan los sinusoides hasta la vena cava inferior. De esta manera, las características de la sangre que llega a cada hepatocito son diferentes dependiendo de su distancia a la vénula portal, y trae como consecuencia, una gran heterogeneidad funcional entre los hepatocitos.

La arteria hepática lleva sangre rica en oxígeno y solutos que si no son removidos, alcanzan la circulación sistémica por las venas hepáticas. Las ramas terminales de la arteria hepática (arteriolas hepáticas terminales) desembocan en los sinusoides cerca de la vénula porta terminal, haciendo que los hepatocitos estén expuestos a sangre del territorio esplácnico y de la circulación sistémica (1-3).

La unidad histológica básica es el lóbulo hepático, el cual es aproximadamente hexagonal, organizado alrededor de las venas hepáticas centrilobulillares con cordones de hepatocitos y sinusoides que se irradian hacia afuera (1-3). La periferia del lóbulo es demarcada por 4 a 5 tractos portales que contienen canales biliares, vénulas portales, arteriolas hepáticas, linfáticos y nervios (2,3). La unidad funcional es el acino hepático, el cual es considerado como una pequeña masa parenquimatosa de tamaño y forma irregular, organizada entre dos venas centrilobulillares y cuyo eje consiste de una arteriola hepática, vénula portal, ductulo biliar o colangiolo, vasos linfáticos y nervios (3,5,6). El acino complejo es un grupo de tejido compuesto por lo menos por tres acinos simples y tres a cuatro acinos complejos forman los aglomerados acinares (4).

Con esta disposición las vénulas hepáticas se pueden considerar el centro de un lóbulo o la periferia de un acino. La conceptualización del acino como la unidad funcional del parénquima hepático es coherente con la distribución anatómica de la suplencia sanguínea y el drenaje biliar de esta pequeña área, que están juntos en la misma tríada portal, en contraste con el lóbulo hexagonal clásico en el cual el suministro de sangre proviene de ramas arteriales y portales separadas que también alimentan áreas adyacen-

William Otero, MD. Internista, Gastroenterólogo, Universidad Nacional. Epidemiólogo, Universidad del Rosario. Profesor de Gastroenterología, Universidad Nacional. Gastroenterólogo, Clínica Fundadores. Expresidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva. **Fernando Sierra, MD.** Internista, Gastroenterólogo, Universidad Nacional. Maestría, Epidemiología Clínica, Universidad Javeriana. Profesor de Gastroenterología, Universidad El Bosque. Gastroenterólogo Fundación Santa Fé. Expresidente Asociación Colombiana de Hepatología. Bogotá, D. C.

Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:230-238.

tes; el drenaje biliar se comporta de igual manera (7). Estas unidades son difíciles de observar en el hígado normal pero se hacen aparentes en situaciones patológicas como por ejemplo la hiperplasia regenerativa nodular (7).

La sangre es suministrada al acino por ramas terminales de la arteria hepática y vena porta que se interdigitan con la vena hepática a través de los sinusoides, los cuales están rodeados por columnas de hepatocitos. El flujo sanguíneo en los sinusoides es unidireccional desde los hepatocitos periportales a los centrilobulares y funcionalmente puede ser dividido en tres zonas: Zona 1, 2 y 3. Los hepatocitos de la zona 1, reciben la sangre con el más alto contenido de oxígeno, nutrientes, ciertas hormonas intestinales y del páncreas, por lo cual están adaptados a una alta actividad metabólica y oxidativa, caracterizados ultraestructuralmente por grandes mitocondrias, abundantes lisosomas y aparatos de Golgi, lo mismo que grandes linfocitos granulares, células estrelladas y terminaciones nerviosas (2,3). Entre sus múltiples actividades, se destacan la gluconeogénesis, la beta oxidación de ácidos grasos, la síntesis de urea, de colesterol, secreción biliar y catabolismo de aminoácidos. Por el contrario, son menos numerosas pero más grandes las fenestraciones (2,3). Los de la zona 3 reciben sangre con la menor concentración de oxígeno y tienen alta concentración de muchos sistemas enzimáticos de biotransformación tales como NADPH y citocromo P450 y son el lugar de detoxificación y biotransformación de muchos medicamentos y xenobióticos mediante monooxidación seguida de conjugación con ácido glucurónico o sulfurico (2,3). Por lo anterior, es una zona predispuesta a lesiones por radicales libres y hepatotoxinas. Estos hepatocitos sintetizan glutamina, remueven amonio y también producen glicólisis y lipogenesis (3,8). La heterogeneidad funcional y metabólica de los hepatocitos, según su localización dentro del acino, determina que las diferentes lesiones sean zonales según el agente agresor y esto es de gran ayuda para el patólogo (3). En la Zona 1 se produce necrosis por alil alcohol, fósforo y altas dosis de hierro (3,8,9). Los hepatocitos de la zona 2 reciben sangre con un contenido de oxígeno intermedio entre la zona 1 y 3. La toxicidad en esta zona es rara en humanos pero se ha descrito en casos de shock hipovolémico y experimentalmente en animales se ha producido con furosemida y berilio (10). La necrosis de la zona 3 es típica de la toxicidad por drogas tales como acetaminofen, amanita phalloides, pirrolizidina, halotano y tetracloruro de carbono; así mismo es vulnerable a la hipoperfusión y a la isquemia (2,3).

La heterogeneidad funcional de los hepatocitos depende tanto de su ubicación anatómica dentro del acino como de factores genéticos. Funciones meta-

bólicas tales como gluconeogénesis, glicólisis y cetogénesis son dependientes del microambiente de la sangre a lo largo del sinusoides pero para otras como el citocromo P450 depende de características genéticas (2,3). Sin embargo, aunque sus funciones, estructura y forma dependen de su ubicación anatómica, cada hepatocito individual tiene potencial para todas las funciones (1).

Además de los hepatocitos y células epiteliales de los ductos biliares, existen otras células: células sinusoidales endoteliales, células de Kupffer (macrófagos hepáticos) células estrelladas (adipocitos, células de Ito) y un linfocito especial, que es un tipo de célula asesina natural ("pit cell"). Estas células no parenquimatosas constituyen 5% del volumen hepático pero 35% de sus células. Los hepatocitos representan 65% de las células del hígado y 80% del volumen hepático (10).

Células estrelladas. También conocidas como células de Ito, lipocitos o células almacenadoras de grasa. Representan 33% de las células no parenquimatosas y 13% de todas las células del hígado, existiendo una por cada 12-20 hepatocitos (10). Están localizadas en la región periportal de los sinusoides, en estrecho contacto con las células endoteliales. Estas células contienen 95% aproximadamente de los depósitos de retinoides del cuerpo (2). Los retinoides de los alimentos son absorbidos en el intestino y transportados en forma de ésteres en los quilomicrones hacia el hígado. Son captados por los hepatocitos en los cuales se hidroliza el éster y nuevamente se forma retinol, que es transferido a la célula estrellada en donde el retinol nuevamente es re-esterificado (2). La mayor importancia de estas células deriva de su predominante papel en la patogénesis de la cicatrización y fibrogénesis hepática en diversas enfermedades hepáticas y su capacidad para promover y amplificar la respuesta inflamatoria (10-12). Diversos estímulos como citoquinas, eicosanoides, radicales libres de oxígeno, productos de peroxidación lipídica e incluso cáncer (13) promueven uno o más pasos del proceso conocido como transdiferenciación o activación (3,9,12-15). En su estado activado, son los principales fibroblastos del hígado y adquieren las siguientes características (12, 15-18):

- a) Aumentan de tamaño y se dividen más frecuentemente
- b) Aumento de la síntesis de múltiples proteínas del tejido conectivo. Esta célula activada proporciona prácticamente todos los componentes de la matrix fibrotica extracelular.
- c) Adquieren características morfológicas, contractiles y fisiológicas similares a las de los miofibroblastos. (12). En reposo, las células estrelladas secretan pequeñas cantidades de colágeno tipo III

y IV y una vez activadas, secretan fundamentalmente colágeno tipo I, pero además III, IV, VI, laminina, heparán sulfato, tenascina, fibronectina, ácido hialurónico, eritropoyetina, factor de crecimiento de hepatocitos, factor estimulante de colonias y factor de crecimiento epidérmico (2, 12-15). De los anteriores, los colágenos I y III, laminina, fibronectina y condroitin sulfato, son importantes componentes de la fibrosis hepática (11).

- d) Pérdida de sus depósitos de vitamina A
- e) Aumento de la secreción de metaloproteinasas de la matrix y de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (18)
- f) Secreción de diferentes citoquinas y de factores de crecimiento y expresión de receptores para los mismos (Tabla 1). Los genes proinflamatorios se expresan sólo cuando hay daño tisular (12). Además de su activa participación en el proceso de cicatrización, por sus propiedades contráctiles, regulan el flujo sanguíneo sinusoidal y pueden contribuir a la hipertensión portal en las enfermedades hepáticas crónicas (19)
- g) Expresión de proteínas priones celulares normales, las cuales existen en grandes cantidades principalmente en el sistema nervioso central (20,21) y también en estómago, riñones, bazo y leucocitos (22). Posiblemente la expresión de esta y otras proteínas neurales por la célula estrellada activada, se debe a su origen neuroectodérmico (23) y podría protegerla contra los niveles tóxicos de cobre como ocurre por ejemplo en la enfermedad de Wilson (21). La expresión de estos priones puede servir como un nuevo marcador de la célula estrellada activada y ayudará para el estudio del proceso de activación (23).

Células de Kupffer. Representan más de 80% de los macrófagos tisulares del cuerpo y aproximadamente 15% de las células del hígado (2). Hacen parte

de la pared sinusoidal, probablemente provienen de los monocitos circulantes (3). Para identificarlas se necesita inmunohistoquímica (3). Son más numerosas en la zona 1 y disminuyen hacia la zona 3. Esta mayor concentración en la Zona 1 aumenta la eficiencia para eliminar los microorganismos de la parte proximal del sinusoides (10-11).

Por su estratégica ubicación en el sinusoides hepático, las células de Kupffer continuamente están expuestas a la circulación sistémica y eliminan cantidades no patológicas de lipopolisacáridos derivados del intestino (24). Sin embargo, cuando hay hipoperfusión intestinal o inflamación crónica, grandes cantidades de lipopolisacáridos pasan al hígado a través de la vena porta produciendo marcados cambios morfológicos y activación de las células sinusoidales, parenquimatosas y de las células de Kupffer (25). En condiciones normales en las células endoteliales del sinusoides hepático, por la acción de una sintetasa constitutiva de ON, se producen pequeñas cantidades de ON, el cual participa en el mantenimiento del tono sinusoidal y del flujo sanguíneo a través de la microvasculatura hepática y la sintetasa inducible de ON, (presente en las células de Kupffer, células estrelladas, hepatocitos y células endoteliales del sinusoides), ha sido implicada en diversos procesos de lesión hepatocelular durante endotoxemias, lesiones por isquemia-reperfusión y por toxinas (26). Al igual que las células estrelladas y otros macrófagos, las células de Kupffer se activan por diversos mediadores biológicos, trauma o infecciones sistémicas (10). La activación desde su estado de reposo es un proceso de pasos o estímulos sucesivos (11). Post-activación, aumentan su actividad fagocítica y bactericida y secretan numerosas sustancias: interleukinas (IL-1, IL-6, IL-10, IL-18), colagenasa, fibronectina, prostaglandina E2, factor activador de plaquetas y factor de crecimiento transformante beta entre otros (27) (Tabla 2). Los diferentes productos liberados, tienen profundos efectos sobre los hepatocitos y demás células no parenquimatosas induciendo la síntesis de reactantes de fase aguda, citotoxicidad, fibrogénesis y destrucción de la matriz extracelular. La activación, al amplificar los mecanismos de defensa del huésped puede ser favorable pero también deletérea. Actualmente se considera que al fagocitar las endotoxinas, que por sí mismas no son tóxicas, la célula de Kupffer puede contribuir a la gravedad del shock y la sepsis por los cambios sistémicos y la disfunción inmune secundarios a la liberación de sus diversas sustancias y por lo tanto la modulación de su hiperactividad puede ser de utilidad en estas entidades (3,11,28,29). Cuando son expuestas a una excesiva carga fagocítica pueden sufrir de "bloqueo", estado reversible durante el cual fallan temporalmente para responder a los estímulos y facilitan las infecciones por gérmenes intestinales que normalmente serían

Tabla 1. Productos de secreción de la célula estrellada.

Citokinas

Factor de crecimiento transformante alfa y Beta, factor de crecimiento insulina-like, factor estimulante de colonias, péptido 1, quimiotáctico de monocitos, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor activador de plaquetas, óxido nítrico, endotelina 1, eritropoyetina.

Retinoides y proteínas de unión

Retinol, ésteres de retinil, proteína celular de unión de retinoide, receptor beta de ácido retinoico.

Elementos de Matrix extracelular

Colágeno I, III, IV, V, VI, laminina, ectatina, heparán, condroitin sulfato, ácido hialurónico, fibronectina, undulina, decorina, perlecano, tenascina.

Enzimas

Metaloproteinasas, inhibidor de metaloproteinasas.

Tabla 2. Productos secretorios de la célula de Kupffer.

Eicosanoides
PGE2, PGD2, PGF2alfa, Tromboxano B2 Leucotrienos C4, D4
Citokinas
Interferon alfa, beta Factor de necrosis tumoral alfa IL-1, IL-6, IL-18
Radicales libres
Anión superóxido
Componentes de matrix extracelular
Fibronectina Colagenasa
Factores de crecimiento
Factor de crecimiento transformante beta
Otros
Oxido nítrico, apolipoproteína E

eliminados (11). Este fenómeno puede ocurrir en la sepsis o en las enfermedades por complejos inmunes, aunque se desconoce hasta qué punto puede afectar el curso clínico. Con la disminución de la carga antigénica, el bloqueo es revertido espontáneamente (11).

Normalmente, la sangre de la vena porta es estéril. Cuando hay bacteremias o viremias, la eliminación de los gérmenes se debe principalmente a las células de Kupffer que de igual manera, fagocitan células envejecidas, células tumorales, parásitos y eliminan las endotoxinas que circulan durante la sepsis por Gram negativos (3, 8). Durante los estados de coagulación intravascular diseminada (CID), remueven la fibrina y las proteínas desnaturalizadas (8). En la cirrosis no sólo están disminuidas sino que además tienen menor capacidad bactericida contribuyendo a la susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones (3,8).

Las bacterias fagocitadas y no eliminadas, pueden temporalmente evitar los mecanismos de defensa y cuando muere la célula de Kupffer continúan su capacidad infecciosa (3).

Linfocitos asociados al hígado. También conocidas como células glandulares ("pit cell"), son linfocitos del tipo "célula asesina natural" (Natural Killer Cell, NKC) y como tal expresan en su superficie antígenos OX-8 pero a diferencia de las que están en la sangre, no expresan el antígeno de células T OX-19 (30). Están localizados en la superficie endotelial del sinusoides, tienen una vida media corta y son renovados por los linfocitos circulantes (8,30). No son fagocíticas y al igual que otras NKC, su principal función es controlar la aparición de tumores, la cual es aumentada por las células de Kupffer (30). También se consideran un mecanismo de defensa contra las hepatitis virales ya que destruyen los hepatocitos infectados por los virus hepatotrópicos (31). Tienen gránulos citoplasmáticos que contienen perforina, una proteína que lesiona las membranas celulares (31).

Ictericia en el post-operatorio. La ictericia y disfunción hepática que se presenta en el período post-operatorio, con frecuencia se deben a múltiples factores como anestésicos, drogas o alteraciones en el flujo sanguíneo hepático (32). La ictericia es evidente cuando la bilirrubina total es mayor de 2,5 mg% (8). Su incidencia depende del tipo de cirugía. En cirugías abdominales electivas es menor de 1% y en las cirugías mayores, especialmente de válvulas cardíacas, puede presentarse ictericia hasta en 17% de los pacientes (32-35). Puede ser leve o severa si los niveles de bilirrubina son menores o mayores de 4 mg% (68 mmol/L) respectivamente (32).

Con base en los mecanismos fisiopatológicos, puede clasificarse en tres grandes grupos: 1. Excesiva producción de bilirrubinas, 2. Lesión hepatocelular aguda o una combinación con enfermedad hepática crónica previa, 3. Debida a colestasis bien sea por alteraciones obstructivas de la vía biliar o de origen intrahepático (34) (Tabla 3).

1. Excesiva producción de bilirrubinas. En el adulto normal diariamente se producen 250 a 300 mg de bilirrubina (4,4 +/- 0,7 mg Kg), 90% de la cual proviene de la destrucción de glóbulos rojos viejos, en el sistema mononuclear fagocitario (reticuloendotelial) y el resto de la eritropoyesis ineficaz, hemólisis intravascular y del metabolismo del hem de otras fuentes como mioglobina, triptófano, pirrolasa, catalasa, citocromos y otras hemoproteínas (36,37). En 95% de los adultos sanos, el nivel de bilirrubina está entre 0,2 a 0,9 mg% (1 mg/dL equivale a 17.1 mmol/L) y casi 95% del total corresponde a la forma no conjugada, cuya concentración es directamente proporcional a su producción e indirectamente a la conjugación hepática y posterior eliminación biliar y

Tabla 3. Clasificación de ictericia posquirúrgica (Modificado de 32, 34).

1. Excesiva producción de bilirrubinas (3 semanas después de la cirugía).
Hemólisis
Enfermedad hemolítica previa
Secundaria a drogas
Producida por válvulas cardíacas mecánicas
Reabsorción de hematomas
Transfusiones
2. Enfermedad hepatocelular (dentro de 3 semanas post-cirugía)
Hepatitis
Isquémica: Shock cardiogénico o no cardiogénico, iatrogénico (ligadura arteria hepática)
Secundaria a drogas: anestésicos, otros medicamentos
Viral (Después de tres 3 semanas)
Enfermedad hepática previa
3. Colestasis
Extrahepática: Coledocolitiasis, colecistitis, pancreatitis, lesión iatrogénica (ligadura, trauma)
Intrahepática: Sepsis, colestasis post-operatoria benigna (multifactorial), Drogas (> 3 semanas de iniciadas).

La enfermedad de Gilbert si bien no cae en las categorías previas, es una causa ictericia por hiperbilirrubinemia no conjugada

renal (36). El hígado puede conjugar dos a tres veces la cantidad de bilirrubina que se produce diariamente (37). Se considera que la fracción directa detectada por la metodología de la reacción de Van den Bergh (que es la utilizada en los laboratorios), es un artificio porque normalmente no debe existir este tipo de bilirrubinas en el plasma, como se ha demostrado con la metanólisis alcalina y cromatografía de alta resolución, con las cuales menos de 3% de la bilirrubina total es directa o conjugada (37).

Existe hiperbilirrubinemia cuando la bilirrubina total es mayor de 1,5 mg% y se considera como de predominio conjugada cuando esta fracción es más de 30% del total de la bilirrubina y no conjugada cuando esta es mayor del 80-85% del total (38). Hiperbilirrubinemias mayores de 25 mg% usualmente indican enfermedad hepática severa asociada con otra causa de hiperbilirrubinemia no conjugada como hemólisis (39). En pacientes con severa hiperbilirrubinemia conjugada, hasta 60% de la bilirrubina conjugada puede unirse covalentemente a la albúmina, la cual se denomina bilirrubina delta (40). Su importancia se debe a que en esos individuos la ictericia persiste durante días o semanas a pesar de haberse aliviado la obstrucción biliar o resolverse la lesión hepática, ya que por estar unida a la albúmina no se puede excretar por el riñón y su desaparición de la sangre dependerá de la vida media de la albúmina que es 14-21 días (38). En tales casos tampoco habrá coluria.

La reabsorción de los hematomas postoperatorios es una importante causa de ictericia. Un litro de sangre extravasado a los tejidos, puede generar 5 gramos de bilirrubina, casi 20 veces su producción diaria normal (41). Las hemólisis de cualquier origen pueden producir ictericia pero la bilirrubina rara vez es mayor de 5 mg%, incluso en hemólisis severas (38). Sus causas pueden ser diversas: drogas, infecciones, Coagulación Intravascular Diseminada (CID), hemoglobinopatías, válvulas cardíacas protésicas. Otra causa de hiperbilirrubinemia no conjugada son las transfusiones múltiples. Se calcula que 10% de los glóbulos rojos de una unidad de sangre almacenada, son destruidos a las 24 horas, produciendo 7.5 gramos de hemoglobina que generan 250 mg de bilirrubina (42) y dependiendo del número de unidades transfundidas, se podrá exceder la capacidad de conjugación del hígado normal. Si hay enfermedad hepática previa, habrá ictericia con menos unidades de sangre transfundidas.

2. Lesión hepatocelular. Es la hepatitis isquémica, también conocida como infarto hepático o hepatitis por anoxia (13). Se define como una hepatitis con marcada elevación de las aminotransferasas secundaria a disminución del gasto cardíaco (43). Además de la intensa elevación de las aminotransferasas, es

característica la elevación de deshidrogenasa láctica con menores aumentos de las bilirrubinas y fosfatasa alcalina (44). Las alteraciones del perfil hepático, se recuperan rápidamente. Para la aparición de esta lesión no se necesita que el período de hipotensión o shock sea prolongado y con frecuencia sólo se notan estos episodios al leer cuidadosamente los registros de anestesia (34).

Se produce ictericia en 2% de pacientes con shock secundario a trauma mayor (45). Las causas de hipoperfusión hepática durante la cirugía incluyen todas las formas de anestesia mayor (general, epidural y espinal) las cuales pueden disminuir el flujo sanguíneo hepático por vasoconstricción esplácnica, pérdidas sanguíneas o reservas cardiovasculares previamente comprometidas (32,34). Otra causa de lesiones hepatocelulares son los medicamentos. En la historia clínica deben evaluarse todas las drogas que el paciente reciba. Si ha utilizado un medicamento durante más de seis meses, es improbable que este sea la causa de la hepatotoxicidad (34). Se debe sospechar hipersensibilidad a los medicamentos, cuando hay rash y eosinofilia (34,45). Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente, tienen mayor riesgo de descompensación en el post-operatorio. La hepatitis alcohólica se asocia con alta morbimortalidad y en cambio, el hígado graso tiene un pequeño riesgo quirúrgico (46). Los pacientes cirróticos tienen alto riesgo de descompensación con empeoramiento de la ascitis si ya está presente o aparición de la misma, insuficiencia renal, prolongación del tiempo de protrombina y encefalopatía (46). Por lo anterior, es imperativo que los pacientes con enfermedad hepática, tengan adecuada evaluación y monitoreo perioperatorio.

El halotano es el anestésico que más se ha estudiado con relación a la producción de hepatitis. Cuando ésta aparece, se caracteriza por fiebre y elevación de aminotransferasas dentro de 21 días después de la anestesia (47-48). Después de una exposición la hepatitis aparece entre 7 y 14 días y con exposiciones múltiples, en los 7 primeros días (49,50). Se puede encontrar eosinofilia en 10% de los pacientes y rash en 10-30% (34). La hepatitis fulminante es extremadamente rara y se estima que puede ocurrir entre 3,5 a 8,8 /1000000 de administración de halotano (47). Son de mal pronóstico las siguientes características: mayor de 60 años, múltiples exposiciones, ictericia de aparición rápida, bilirrubina mayor de 10 mg%, tiempo de protrombina mayor de 20 segundos (49,50). Aunque extraordinariamente rara, también se ha observado falla hepática aguda después de anestesia con metoxiflurano y otros anestésicos halogenados, con mortalidad de 10 a 40% de los casos (50).

Colestasis. Este término significa estancamiento de la bilis en el hígado o dificultad para que una

cantidad adecuada de bilis llegue al duodeno (51). Se clasifica como extrahepática cuando hay obstrucción mecánica de los conductos hepáticos principales e intra hepática cuando no se puede demostrar obstrucción y el defecto está en el hepatocito o en los ductos biliares microscópicos (51). Clínicamente hay ictericia lentamente progresiva sin alteración de la sensación de bienestar, en contraste con el malestar y deterioro físico del paciente con daño hepatocelular (51). Dependiendo de la duración del cuadro, puede haber prurito, pigmentación de la piel y esteatorrea. Bioquímicamente se caracteriza por el aumento de la bilirrubina conjugada en mayor grado que las aminotransferasas y elevación de la fosfatasa alcalina y/o gamaglutamil transpeptidasa o 5' nucleotidasa. La elevación simultánea de fosfatasa alcalina y bilirrubinas, más frecuentemente se debe a lesiones u obstrucción del tracto biliar (52). En el post-operatorio, la forma más frecuente es la colestasis intrahepática, es la "ictericia postoperatoria benigna", la cual es una lesión hepatocelular con patrón colestásico (35,53). En su etiología participan diversos factores como hipotensión, anestesia prolongada y politransfusiones (34,35). Es más frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular o hepática preexistentes (35). La ictericia generalmente se presenta entre 2 y 10 días después de una cirugía mayor (34). La bilirrubina puede alcanzar hasta 40 mg% y no hay alteraciones de la albúmina, aminotransferasas o tiempo de protrombina, como tampoco fiebre o esplenomegalia (35). Es autolimitada y no requiere tratamiento específico.

La identificación de la colestasis extrahepática se hace por estudios radiológicos no invasivos y se confirma por colangiografía. Ocasionalmente, obstrucciones no conocidas del tracto biliar, pueden ser diagnosticadas en el postoperatorio por la aparición de ictericia (34). En pacientes con obstrucción biliar extrahepática puede ocurrir aumento transitorio de las aminotransferasas a valores incluso mayores de 300 U/L, sugiriendo hepatitis, pero de manera característica se normalizan rápidamente en 24 a 48 horas (39,54). En nuestra experiencia, en algunos pacientes con coledocolitiasis, hemos visto elevaciones de aminotransferasas de 1000U/L (observaciones no publicadas).

Infeción y sepsis. Por mecanismos no completamente entendidos, durante la sepsis puede haber lesión hepática. Posiblemente participa la disminución del flujo sanguíneo como ocurre en pacientes con circulación hiperdinámica, ocasionando isquemia hepatocelular. No obstante haber mayor liberación de oxígeno al lecho espláncico durante la sepsis, existe hipermetabolismo con discrepancia entre flujo sanguíneo espláncico y una mayor demanda de oxígeno, desencadenando isquemia regional o centrilobular en el hígado (55,56).

En la sepsis la disfunción hepatocelular participa en la iniciación de la falla multiorgánica (57-59). La activación de la célula de Kupffer por las endotoxinas, es muy importante para el desarrollo de la disfunción hepatocelular (60,61). De igual manera, las alteraciones pulmonares y renales afectan al hígado (62).

La colestasis intrahepática, también puede ser una complicación de la sepsis e infecciones bacterianas extrahepáticas en ausencia de sepsis (63). Los gérmenes gram negativos, son los que más frecuentemente se han asociado con esta alteración. Incluso en ausencia de fiebre, leucocitosis u otros signos de infección, una elevación desproporcionada de la bilirrubina con relación a la fosfatasa alcalina, es un signo de alarma de una infección subyacente (63).

Las endotoxinas y lipopolisacáridos de la pared bacteriana, inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6 (63). Durante la colestasis por sepsis, hay inflamación sinusoidal y portal (64). En el hepatocito las endotoxinas alteran severamente el transporte de los aniones orgánicos en las membranas del sinusoides y del canalículo. Las endotoxinas y las citoquinas proinflamatorias IL-1B estimulan la liberación de FNT alfa, IL-8 e IL-8 por las células de Kupffer y en éstas como en las células sinusoidales y hepatocitos, aumentan la expresión de moléculas de adhesión celular como ICAM-1, así como el ligando complementario Mac-1 sobre los neutrófilos que es la integrina involucrada en la unión de estas células al ICAM-1 (65,66). Los neutrófilos unidos a la molécula ICAM-1 liberan anión superóxido, elastasa y proteasas, las cuales producen lesión hepatocelular en las membranas y disminuyen los procesos de transporte involucrados en la formación de bilis (63,64). A nivel de las células epiteliales de los ductos biliares también se aumentan la moléculas ICAM-1 y de igual manera son sometidas al ataque por los neutrófilos (66).

En los pacientes con ictericia y bacteremia histológicamente hay colestasis e hiperplasia de las células de Kupffer, infiltrado portal mononuclear, disminución de hepatocitos y esteatosis (67).

Diagnóstico diferencial de la ictericia post-operatoria

En el abordaje diagnóstico del paciente con ictericia en el postoperatorio es fundamental establecer el patrón bioquímico de la alteración hepática, así como la presentación y evolución de la enfermedad. Los resultados del perfil hepático permiten diferenciar tres patrones:

1. Lesión hepatocelular. En este caso la ictericia se acompaña de elevaciones de aminotransferasas y predominio de la bilirrubina directa, con poca aumento de la fosfatasa alcalina.

2. Ictericia colestásica. Aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina de predominio directo, con mínimas o ausentes elevaciones de las aminotransferasas. Este patrón puede ser debido más frecuentemente a la ictericia colestásica o puede ser secundario a obstrucción del conducto biliar común o ligadura del mismo. Cuando hay obstrucción biliar total, la bilirrubina aumenta aproximadamente 0,5 a 2 mg% por día hasta llegar a 20 a 30 mg%. Con frecuencia también aumentan las aminotransferasas como mencionamos previamente.
3. Ictericia hemolítica. Hay ictericia con predominio de la bilirrubina indirecta con disminución de la haptoglobina. Cuando hay lesión hepatocelular concomitante, puede encontrarse también elevación de la bilirrubina directa.

Cuando la ictericia se presenta en las primeras dos semanas del post-operatorio, con lesión hepatocelular, las causas pueden ser isquemia, anestesia o drogas. Un patrón colestático dentro de dos semanas sugiere lesión de la vía biliar, especialmente si el paciente ha sido sometido a colecistectomía, cirugía gástrica o biliar. Cuando la ictericia se presenta después de dos semanas, las causas posibles son medicamentos, nutrición parenteral e incluso hepatitis virales.

Después de establecer el patrón bioquímico que acompaña la ictericia, el estudio de imágenes de elección inicial es la ecografía abdominal, por su fácil acceso. Permite descartar masas o alteraciones morfológicas hepáticas o esplénicas, así como dilatación de la vía biliar o la existencia de litiasis. La tomografía computarizada, puede dar información adicional sobre las alteraciones sugeridas por la ecografía. Si hay dilatación de la vía biliar, la colangiografía percutánea puede ser de utilidad para establecer la etiología. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, tiene mayor riesgo y dificultad en el pos-operatorio inmediato y por lo tanto los pacientes deben ser adecuadamente seleccionados. Si no se logra determinar la etiología, será necesario laparoscopia o laparotomía.

Consecuencias de la ictericia obstructiva. Probablemente por mecanismos multifactoriales, la ictericia obstructiva, puede afectar diversos órganos y sistemas (Tabla 3). Entre las sustancias lesivas están bilirrubina, sales biliares, lípidos y endotoxinas (68).

Los ácidos biliares alteran las membranas lipídicas por sus propiedades detergentes, se ha demostrado que inhiben la actividad de la ATPasa Na-K *in vitro* y producen alteración de las membranas lisosomales (69,70)

Colecistitis acalculosa aguda (CAA)

Esta entidad se define como inflamación aguda de la vesícula biliar en ausencia de cálculos (71,72). Representa entre 2 a 12% de todos los casos de

Tabla 4. Efectos sistémicos de la Ictericia obstructiva (Modificado de 68).

Prurito, desnutrición
Susceptibilidad a las infecciones: depresión de inmunidad celular
Endotoxemia
Renales: disminución del flujo sanguíneo de la corteza renal y de la depuración de creatinina
Hiperlipidemia: Lipoproteína X, colesterol, triglicéridos
Alteraciones de la coagulación: CID, deficiencia de vitamina K, inhibición de fibrinolisis
Cardiovasculares: disminución de resistencia vascular, alteración de reflejo vasoconstrictor, bradicardia, prolongación del intervalo QT, disminución de respuesta a catecolaminas e inotópicos

colecistitis aguda en el adulto (34) y 30% en los niños (73). Es responsable de 50% a 90% de las colecistectomías realizadas en pacientes hospitalizados por trauma, quemaduras o críticamente enfermos (34,73-75). Su incidencia está aumentando probablemente por la mayor tasa de sobrevivencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los pacientes críticos con falla multiorgánica (75).

Patogénesis y factores predisponentes. La CAA con frecuencia se presenta en pacientes críticos, usualmente hospitalizados en UCI, generalmente hombres y ancianos (74). Los factores predisponentes más comunes son: quemaduras extensas, trauma, cirugías mayores, sepsis, requerimiento de ventilación mecánica y nutrición parenteral total después de 3 meses (34,74,76,77). Puede ser una complicación de cirugías de aneurismas aórticos, cirugías cardíacas o de trasplante (34,74). También ocurre en pacientes ambulatorios, con enfermedad vascular arterioesclerótica especialmente diabéticos, enfermos coronarios o con enfermedad vascular cerebral (34,73,74,78). Igualmente, se ha descrito en mujeres con partos prolongados, en pacientes con salmonellosis, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, melanoma metastásico, cáncer de seno, trasplante de médula ósea y en pacientes con VIH/SIDA, (34,75,79,80). Los microorganismos más frecuentemente asociados son *E coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterococos* (34, 74), los cuales son recuperados en 50% de los casos (74). Los pacientes con infección por VIH/SIDA y colecistitis acalculosa, frecuentemente tienen infección por gérmenes oportunistas como citomegalovirus, *Cryptosporidium*, *Salmonella enteritidis* o *Cándida albicans* (74).

La patogénesis no se conoce pero probablemente es multifactorial ya que puede ocurrir por estasis biliar por falta de contracción de la vesícula, isquemia e infección (73,75,81).

La estasis biliar produce hiperviscosidad y altera los componentes de la bilis aumentando su litogenicidad. (34,73-75). Puede ser producida por hipovolemia, reposo intestinal o nutrición parenteral total (34). El shock o la hipovolemia y la sepsis originan

vasoconstricción mesentérica e isquemia de la pared vesicular (34). Tanto la estasis biliar como la isquemia, pueden causar daño en la mucosa vesicular, predisponiéndola a la invasión por microorganismos con inflamación y daño adicional (34, 73-75). La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración además de aumentar la presión venosa hepática, aumenta la presión en el conducto biliar común, que también puede contribuir a la CAA (34).

Histológicamente, hay oclusiones arteriales sin compromiso venoso, contrastando con la colecistitis calculosa, en la cual hay dilatación arterial y extenso llenado venoso (82).

Manifestaciones clínicas. Aunque con frecuencia se informa que estos pacientes tienen dolor en hipocondrio derecho y signo de Murphy positivo, la mayoría están muy enfermos por patologías previas con múltiple sintomatología, siendo difícil identificar manifestaciones específicas del compromiso vesicular (73-75). Fiebre, leucocitosis, ictericia y alteraciones del perfil hepático, son manifestaciones inespecíficas de sepsis, infecciones y otras patologías, por lo tanto su identificación de la CAA depende de un alto índice de sospecha y el médico no debe esperar encontrar siempre los síntomas clásicos de colecistitis aguda (34, 73-75). No se debe olvidar que la sepsis puede ser causa y consecuencia de la CAA.

Al momento del diagnóstico, 50% de los pacientes ya tienen gangrena o perforación de la vesícula (75), cifra mucho más alta que en la colecistitis calculosa. La mortalidad es de 30-50% (75).

Con relación a los estudios de imágenes, la ecografía es el examen de elección (Tabla 5) (83). Si bien la tomografía tiene sensibilidad y especificidad similares al ultrasonido, puede dar mejor información en casos de obesidad, gas y distensión y además permite ver lesiones adicionales abdominales (34). La gammagrafía con IDA en pacientes críticamente enfermos tienen menor valor que en los pacientes con colecistitis calculosa, con falsos positivos de 38% debido a disminución de la producción de bilis, estasis biliar, pancreatitis y distensión vesicular (34).

Tratamiento. El tratamiento de elección es colecistectomía bien sea por laparoscopia o por cirugía abierta con antibióticos que cubran gérmenes gram negativos como *E. Coli* y *Klebsiella* y *Enterococo fecalis* (34, 73-75). Los antibióticos solos no son eficaces. Si la cirugía se realiza después de 48 horas, la morbimortalidad es de 40%, que disminuye a 8% si la intervención se realiza más precozmente (84). Si el paciente no puede ser intervenido por el alto riesgo quirúrgico, la alternativa es colecistostomía percutánea con anestesia local y guiada por ecografía (34) o mediante colangiografía endoscópica retrógrada como recientemente se ha descrito (85).

Tabla 5. Criterios Ecográficos de Colecistitis Aguda Acalculosa (Modificado de 34).

Criterios mayores	Criterios menores
Espesor de la pared > 4mm (sin hipoalbuminemia colesterosis o ascitis)	Barro biliar
Líquido pericístico o edema subseroso >8 cm O transversal	Diámetro vesicular longitudinal > 5 cm
Gas intramural	Respuesta parcial a CCK
No respuesta a CCK	

Estudio positivo: 2 criterios mayores y 1 criterio menor o 1 criterio mayor y 2 menores. Sensibilidad 92%, Especificidad 96%

Referencias

- Alexander B. The role of nitric oxide in hepatic metabolism. *Nutrition* 1998;14:376-80
- Arthur MJP, Iredale JP. Hepatic lipocytes, TIMP-1 and liver fibrosis. *J Royal Coll Phys. Lond* 1994;28:200-6
- Ayala A, O'Neill PJ, Uebele SA, et al. Mechanism of splenic immunosuppression during sepsis: Key role of Kupffer Cell mediators. *J Trauma, Inj Infect Critical Care* 1997;42:882-9
- Babb R. Acute Acalculous Colecistitis: a review. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:238-41
- Bankey PE. Hepatic regulation of systemic inflammation following acute injury. *Curr Opin Crit Care* 1996;2:280-6
- Barie P, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 1995;180:232-44
- Berg CL, Crawford JM, Gollan JL. Bilirubin metabolism and the pathophysiology of jaundice. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds): *Schiff's Diseases of the Liver*. 8Th Ed Lippincott-Raven, 1999:147-92
- Berk, PD, Noyer D. Bilirubin and hyperbilirubinemia. *Sem Liver Dis* 1994;14:325-355
- Billhartz L. Acute acalculous cholecystitis, adenomyomatosis, cholesterosis and polyps of the gallbladder. In *Gastrointestinal Disease pathophysiology/ Diagnosis/Management*. Sleisenger M, Fordtran J (Eds) Philadelphia:WB Saunders, 1993 pp 1858-68.
- Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;92:404-11
- Bunker JP. 1968 Final report of the National Halothane Study. *Anesthesiology* 1968;29:231-32
- Cowley RA, Hankins JR, Jones RT, Trump BF. Pathology and pathophysiology of the liver. In: Cowley RA, Trump BF (eds) *Pathophysiology of shock, anoxia, and ischemia*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982:285-301
- Crawford JM, Boyer JL. Clinicopathology conferences: Inflammation-induced cholestasis. *Hepatology* 1998;28:257-65
- Crawford, Jaeschke H, Essani NA, Fisher MA, et al. Release of soluble intercellular adhesion molecule 1 into bile and serum in murine endotoxin shock. *Hepatology* 1996;25:530-6
- Dahn MS, Mitchell RA, Lange P, et al. Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 1994;117:520-30
- Dahn MS. Hepatic dysfunction in the critically ill and injured. *Intensive Care World*. 1994;11:9-14
- De la Monte SM, Arcidi JM, Moore GW, et al. Midzonal necrosis as a pattern of hepatocellular injury after shock. *Gastroenterology* 1984;86:627-31
- Downard PJ, Wilson MA, Spain DA, et al. Heme oxygenase-dependent carbon monoxide production is a hepatic adaptive response to sepsis. *J Surg Res* 1997;71:7-12
- Evans C, Evans M, Pollock AV. The incidences and causes of postoperative jaundice. *Br J Anaesth* 1974;46:520-25.
- Farrel GC. Liver disease due to anesthetic agents. In *Drug-induced Liver Disease*. Churchill Livingstone, 1994:389-412
- Fisher R. Hepatobiliary associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:645-66
- Fournier JG, Escaig-Haye F, Billette DV, et al. Distribution and submicroscopic immunogold localization of cellular prion protein (Pr^{Sc}) in extracerebral tissues. *Cell Tissue Res* 1998;292:77-84
- Frazze R, Nagorney D, Mucho P. Acute acalculous cholecistitis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:163-7

24. Friedman LS, Maddrey WC. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 1987;71:453-70
25. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;328:1828-35.
26. Geerts A, Rogiers V, Sho-saiko-To. The right blend of traditional oriental medicine and liver cell biology. *Hepatology* 1999;29:282-4
27. Gibson PR, Dudley FJ. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. *Aust NZ J Med* 1984;14:822-30
28. Glen F. Acute acalculous cholecystitis. *Ann Surg* 1979;189:458-65
29. Guido M, Ruge M, Chemello L, et al. Liver stellate cells in chronic viral hepatitis: the effect of interferon therapy. *J Hepatol* 1996;24:301-7
30. Hawker F. The liver. W.B. Saunders Co, 1993; pp 1-43
31. Hawker F. The critically ill patient with abnormal liver function tests. In *Hawker F: The liver*. London: WB Saunders 1993, pp 286-323
32. Hewett AJ, Roth RA. Hepatic and extrahepatic pathobiology of bacterial lipopolysaccharides. *Pharmacol Rev* 1993;45:381-411
33. Hickman PE, Potter JM. Mortality associated with ischaemic hepatitis. *Aust NZ J Med* 1990;20:32-7
34. Higa L, Stribling RS, Martín P. Evaluation of Jaundice. In Bacon BR, Di Bisceglie AM (eds) *Liver Disease: Diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone, 2000:36-46
35. Ikeda K, Kawada N, Wang YQ, et al. Expression of cellular prion protein in activated hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 1998;153:1695-700
36. Ikeda T, Seki S, Ikeda K, et al. Clinicopathological characterization of prion: a novel marker of activated human stellate hepatic cells. *J Hepatol* 2000;33:751-7
37. Introduction: Cholestatic Liver Disease. *Sem Liv Dis* 2001;12-53
38. Johlin F, Neil G. Drainage of the gallbladder in patients with acute acalculous cholecystitis by transpapillary endoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 1993;39:645-51
39. Jonson L. The importance of early diagnosis of acute acalculous cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:197-203
40. Jonson ML, Billiar TR. Roles of nitric oxide in surgical infections and sepsis. *World J Surg* 1998;22:187-96
41. Kaplan MM. Laboratory tests. In Schiff L, Schiff UR (Eds). *Diseases of the Liver*. 7th Edit. JB Lippincott Co Philadelphia 1993 pp 108-44
42. Klion FM, Schafner F, Poper H. Hepatitis after exposure to halothane. *Ann Intern Med* 1969;71:467-77
43. Knapp P, Saltzman J, Fairchild P. Acalculous cholecystitis associated with microsporidial infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:195-6
44. Kurose LS, Miura H, Higuchi N, et al. Increased nitric oxide synthase activity as a cause of mitochondrial dysfunction in rat hepatocytes: roles for tumor necrosis factor α . *Hepatology* 1996;24:1185-92
45. Luxon BA. Anatomy and Physiology of the Liver and Biliary tree. In Bacon BR, Di Bisceglie AM, (Edit): *Liver Disease: Diagnosis and Management* Churchill Livingstone, New York 2000 pp 3-15
46. Luzón BA. Anatomy and physiology of the liver and biliary tree. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (eds). *Liver Disease, Diagnosis and management* New York, Churchill Livingstone 2000:3-15
47. Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 1999;31:1120-30
48. Matuschack GM, Rinaldo JE. Organ interactions in the adult respiratory distress syndrome during sepsis. *Chest* 1988;94:400-6
49. Mirvis S, Vannright J, Nelson A, et al. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: A comparison of nonography, scintigraphy and CT. *Am J Roentgenol* 1986;147:1171-5
50. Molina EG, Reddy KR. Postoperative jaundice. *Clin Liver Dis* 1999;3:477-88
51. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. *Med Clin North Am* 1996;80:887-906
52. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999;3:465-475
53. Nagomery, Patti MG, Pellegrini CA, Taylor MB. Acute cholecystitis. In Taylor MB (Ed) *Gastrointestinal Emergencies* 2th Ed. Baltimore Williams & Wilkins 1997 pp 257-73
54. Neuberger J, Williams R. Halothane anesthesia and liver damage. *BMJ* 1984;289:1136-39
55. Nolan JP. Endotoxin reticuloendothelial function and liver injury. *Hepatology* 1981;1:458-65
56. Nyberg LM, Pockros PJ. Postoperative Jaundice. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Schiff's Diseases of the liver*. 8Th Ed. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers 1999:599-605
57. Olaso E, Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 1998;29:836-47
58. Parkinson TM, Olson JA. Inhibitory effects of bile acids on adenosine triphosphatase, oxygen consumption, and the transport and diffusion of water soluble substances in the small intestine of the rat. *Life Sciences* 1964;3:107-12
59. Pinzani M. Hepatic stellate (ITO) cells: expanding roles for a liver specific pericyte. *J Hepatol* 1995;22:700-6
60. Rappaport AM, Wanless IR. Physioanatomic considerations. In Schiff L, Schiff ER, Eds. *Diseases of the liver*. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1993:1-41
61. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *Int Rev Physiol* 1980;21:1-63
62. Rappaport AM. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *Anatomical Record* 1958;130:673-90
63. Reynaert H, Burt A, geerts A. Prions in activated stellate cells: not a surprise after all. *J Hepatol* 2000;33:838-41
64. Roll FJ, Friedman SL. Role of sinusoidal endothelial cells, hepatic stellate cells, Kupffer cells, and pit cells in the liver. In Kaplowitz N, Ed. *Liver and Biliary Diseases* 2th ed. Baltimore Mass Williams & Wilkins 1996:33-51
65. Rosen HR, Keefe EB. Evaluation of abnormal liver enzymes, use of liver tests and the serology of viral hepatitis. In Bacon BR, Di Bisceglie AM. *Liver Disease: Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone 2000, pp:24-35
66. Sakamoto, S, Okanou T, Ito Y, et al. Intercellular adhesion molecule -1 and CD18 are involved in neutrophil adhesion and its cytotoxicity to cultured sinusoidal endothelial cells in rats *Hepatology* 1997;26:658-64
67. Sanderson RG, Ellison JH, Benson JA, et al. Jaundice following open heart surgery. *Ann Surg* 1967;165:217-24
68. Santisteban A, Bidaurrezaga J, et al. Tumor-dependent activation of rodent hepatic stellate cells during experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 1997;26:634-42
69. Savoca PE, Longo WE, Zucker KA, et al. The increasing prevalence of acalculous cholecystitis in outpatients: results of a 7-year study. *Ann Surg* 1990;211:433-7
70. Schmidt M, Hefti ML; Gattiker R, et al. Benign postoperative intrahepatic cholestasis. *N Engl J Med* 1965;272:545-52
71. Sherlock S, Dooley J. Jaundice. In Sherlock S, Dooley J (Eds). *Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford Blackwell Science, 10th Edit, 1997 pp201-15
72. Sherlock S. Overview of chronic cholestatic conditions in adults. *Clin Liv Dis* 1998;2:217-33
73. Sherlock, S, Dooley J. Anatomy and Function. In Sherlock, S, Dooley J (Eds). *Diseases of the Liver and Biliary System* Oxford, Blackwell Science 10th edition, 1997 pp 2-15
74. Smedsrod B, DeBleser P, Braed F, et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut* 1994;35:1509-16
75. Wang P, Chaudry IH. Mechanisms of hepatocellular dysfunction during hyperdynamic sepsis. *Am J Physiol* 1996;270:R927-38
76. Wanless IR. Physioanatomic Considerations in: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). *Schiff's Disease of the liver*. 8th Edition, Lippincott-Raven, Publ, Philadelphia 1999 pp 3-33
77. Warren B. Small vessel occlusion in acute acalculous cholecystitis. *Surgery* 1992;111:163-8
78. Weiss JS, Gautam A, Lauff JJ, et al. The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 1983;309:147-53
79. Weissman G. Studies of lysosomes. The effects of natural steroids and bile acids on lysosomes in vitro. *Biochemical Pharmacology* 1965;14:525-35
80. Williamson RCN. Acalculous disease of the gallbladder. *Gut* 1988;29:860-5
81. Winnock M, Garcia-Barcina M, Lukomska B, et al. Human Liver-associated lymphocytes: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10 (suppl 1): S43-46
82. Winwood PJ, Arthur MJP. Kupffer cells: their activation and role in animal models of liver injury and human liver disease. *Sem Liver Dis* 1993;13:50-9
83. Wisse E, Luo D, Vermijlen D, et al. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cell. *Sem Liver Dis* 1997;17:265-86
84. Zimmerman HJ, Fang M, Utili R, et al. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology* 1979;77:362-7
85. Zuck TF, Bensinger TA, Peck CC, et al. The in vivo survival of red blood cells stored in modified CDP with adenine: Report of a multi-institutional cooperative effort. *Transfusion* 1977;17:374-82