



Cirrosis biliar secundaria a coledocolitiasis de neoformación. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Carlos Alberto Fermín Contreras,* Senén López Krauletz,* Juan Gabriel Paredes Saralegui,* Andrés Jacobo Ruvalcaba,* Miguel Alejandro Arana Villeda,* Magally Arcos Zamora,* Haiko Nellen Hummell,* José Halabe Cherem*

RESUMEN

La fibrosis hepática ocurre en respuesta a diversos tipos de agresión hepática. Las causas más comunes son: hepatitis B y C y consumo de alcohol, otras causas incluyen: alteraciones inmunológicas, anomalías genéticas, esteatohepatitis no alcohólica, asociada con diabetes mellitus u otros problemas metabólicos y, por último, las afecciones que provocan colestasis crónica. La cirrosis biliar secundaria ocurre después de un largo periodo de obstrucción de las vías biliares, ya sea por cálculos o estenosis biliares. Se comunica el caso de un paciente de 64 años de edad, con datos de fibrosis hepática y antecedentes de colecistectomía. También se hace una revisión bibliográfica del abordaje diagnóstico y terapéutico de la colestasis y de la cirrosis biliar.

Palabras clave: fibrosis hepática, cirrosis biliar, coledocolitiasis.

ABSTRACT

Hepatic fibrosis occurs in response to several types of hepatic aggression. The most common causes are: hepatitis B and C and alcohol consumption, other causes include: immunological alterations, genetic abnormalities, non alcoholic steatohepatitis, associated to diabetes mellitus or other metabolic disorders and, finally, illnesses affecting chronic cholestasis. Secondary biliary cirrhosis occurs after a long period of obstruction of biliary ways, due to biliary calculus or stenosis. It is presented the case of a 64-year-old patient with signs of hepatic fibrosis and history of cholecystectomy. A bibliographic review of diagnostic and therapeutic approach of cholestasis and biliary cirrhosis is also presented.

Key words: hepatic fibrosis biliar cirrhosis, biliary calculus.

La fibrosis hepática y su estadio final, la cirrosis, representan un enorme problema de salud en todo el mundo. Dicha fibrosis ocurre en respuesta a diversos tipos de agresión hepática. Las causas más comunes son hepatitis B, C y alcohol. Otras causas incluyen: alteraciones inmuno-lógicas, anomalías genéticas, esteatohepatitis no alcohólica, asociada con diabetes mellitus u otros problemas metabólicos y, por último, las afecciones que provocan colestasis crónica.^{1,2}

La cirrosis biliar secundaria ocurre después de un largo periodo de obstrucción de las vías biliares, ya sea por cálculos o estenosis biliares.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 64 años de edad, con antecedentes de inmunización para virus de hepatitis B, tabaquismo positivo durante 30 años, a razón de cinco a seis cigarrillos al día, alcoholismo positivo desde los 20 años, de manera ocasional. Se le realizó colecistectomía laparoscópica hace cuatro años debido a colecistitis crónica litiásica; en esa ocasión el ultrasónico hepático no mostró alteraciones. Hace un año se le diagnosticó otitis crónica izquierda con miringoplastia.

Ingresó en mayo del 2002 por un padecimiento de seis meses de evolución, con pérdida de 12 kg de peso, fiebre intermitente de 39°C, diaforesis nocturna, acompañado de lumbalgia, astenia, adinamia, hiporexia y

* Medicina interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Alberto Fermín Contreras. Servicio de medicina interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, CP 06720, México, DF. Recibido: octubre, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

distensión abdominal. Refiere evacuaciones melénicas intermitentes en cantidad moderada. Asimismo, manifestó ictericia intermitente al iniciar su padecimiento actual; ésta fue el motivo de ingreso.

Al ingreso se observó: TA: 110/80 mmHg; temperatura: 39°C; FR: 20x minuto; FC: 90x minuto; peso: 71.5 kg; edad aparente, igual a la cronológica; consciente; con funciones mentales conservadas; ictericia conjuntival en la piel y las mucosas +++; sin estigmas de hepatopatía crónica; área pulmonar y cardiaca sin alteraciones; abdomen con dolor a la palpación profunda en el mesogastrio y el hipocondrio derecho; sin visceromegalias, y el resto sin alteraciones.

Los estudios de laboratorio al ingreso se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso

Parámetro	Resultado
Pruebas de función hepática	
ALT	162 U/L
AST	140U/L
FA	712 U/L
BT	8.94 mg/dL
BD	6.03 mg/dL
Bl	2.91 mg/dL
Proteínas totales	7.4 g/dL
Globulinas	3.8 g/dL
Albúmina	3.6 g/dL
DHL	350 U/L
GGT	1411 U/L
Colesterol	169 mg/dL
Tiempos de coagulación	
TP	13.4/12.4"
TTP	31.5/32.3"
Biometría hemática	
Hb	14.4 g/L
Leucocitos	4,200 cel/mm ³
Plaquetas	172,000 /mm ³
Marcadores virales	
AgSVHB	negativo
AcAgS-VHB	141.5 U/L
AclgMvsAgc-VHB	negativo
VHC	negativo

Los hallazgos en los estudios de gabinete se muestran a continuación:

Ultrasonido abdominal: esplenomegalia, heterogeneidad hepática y lobulación de sus contornos, cambios sugerentes de hepatopatía crónica, líquido libre en la cavidad abdominal.

Centellografía hepatoesplénica: glándula hepática en situación habitual, morfología conservada, tamaño aún dentro de parámetros normales, la captación es suficiente y uniforme. Bazo en situación habitual, morfología conservada, aumentada de tamaño en forma global, incrementada con distribución regular.

Tomografía axial computada de abdomen: ligera dilatación de la vía biliar intrahepática.

Panendoscopia: várices esofágicas grado I. Hernia hiatal por deslizamiento. Gastropatía portal leve.

Biopsia del antro gástrico: gastritis crónica leve, inactiva, sin atrofia, con metaplasia intestinal incompleta focal.

Biopsia del duodeno: duodenitis crónica moderada y crónica inespecífica.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): vías biliares intra y extrahepáticas dilatadas, con defecto de llenado en el interior del colédoco, medio compatible con lito de aproximadamente 1.3 cm. Por tal motivo se realizó esfinterotomía y extracción activa del lito con sonda (figura 1).

Exploración hemodinámica hepática: presión suprahepática libre de 8 mmHg y enclavada de 46 mmHg, gradiente de presión hepática elevada de 38 mmHg.

Biopsia hepática transyugular: regeneración nodular con puentes de fibrosis (figura 2).

Evolución clínica y paraclínica

Durante su estancia el paciente se mantuvo hemodinámicamente estable después de realizarle la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, con disminución gradual de la ictericia y mejoría relacionada con el ataque general. La evolución de las pruebas de función hepática durante su estancia hospitalaria y los dos meses posteriores a su egreso se muestran en las figuras 3, 4 y 5.

Durante el estudio de hemodinamia portal y toma de biopsia hepática transyugular no se observaron complicaciones. Se realizó ultrasonido hepático de control, sin hallazgo de hematoma y sin cambios en relación con el previo.

Se dio de alta del hospital 14 días después de su ingreso, con transaminasas normales, GGT y FA discretamente elevadas. Se continuó el control en la consulta externa, para vigilar la función hepática y la hipertensión portal.



Figura 1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en la que se demuestra la existencia del lito, así como la extracción activa.

La evolución de las pruebas de función hepática se muestra en el cuadro 2.

Cuadro 2 Resultados de las pruebas de función hepática

Parámetro	May-03	Jul-04
ALT	52 U/L	38 U/L
AST	46 U/L	42 U/L
FA	180 U/L	164 U/L
BT	1.27 mg/dL	1.43 mg/dL
BD	0.36 mg/dL	0.4 mg/dL
BI	0.91 mg/dL	1.0 mg/dL
Proteínas totales	7.5 g/dL	7.7 g/dL
Globulinas	3.8 g/dL	4.0 g/dL
Albúmina	3.7 g/dL	3.7 g/dL
DHL	382 U/L	
GGT	147 U/L	120 U/L
α -fetoproteína		2.10 UI/mL
Tiempos de coagulación		
TP	14.5/12.20"	14.1/12.20"
TTP	32.0/31.6"	31.4/31.1"

Los hallazgos de los estudios paraclínicos de control mostraron lo siguiente:

Ultrasonido abdominal (febrero 2004): imágenes en lóbulo hepático derecho sugerentes de nódulos de regeneración, esplenomegalia de 14.2 cm, Doppler con permeabilidad porta, con dimensión de 10 mm.

Tomografía axial computada de abdomen (julio 2004): no hubo hallazgos de lesiones hepáticas, tamaño y situación hepática normales, bazo en situación y tamaño normal.

Panendoscopia (julio 2004): várices esofágicas grado II, pangastropatía portal intensa.

COMENTARIOS

El abordaje diagnóstico en el paciente de este caso fue en relación con la ictericia, con patrón de hiperbilirrubinemia directa, fosfatasa alcalina, GGT y transaminasas alteradas, lo que sugiere patrón colestásico (figura 6). Debido a los datos que acompañaron a la colestasis: fiebre, pérdida de peso y melena intermitente, hubo que descartar los problemas neoplásicos de la vía biliar, intra y extrahepática (colangiocarcinoma, tumor de Klatskin), y de la ampolla de Vater⁴, así como las neoplasias que condicionan compresión extrínseca de la misma (cáncer de la cabeza del páncreas, adenopatías metastásicas y linfoma).⁵

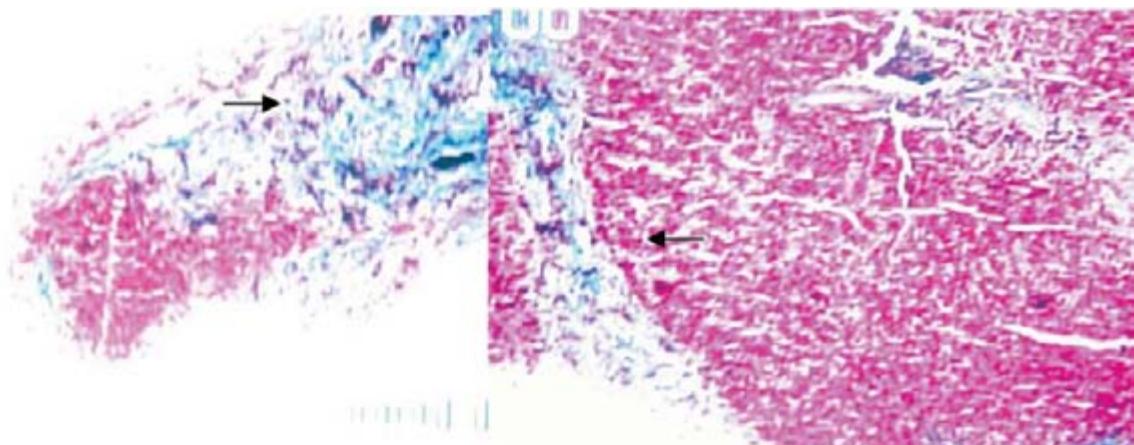


Figura 2. Biopsia hepática que muestra sitios de fibrosis.

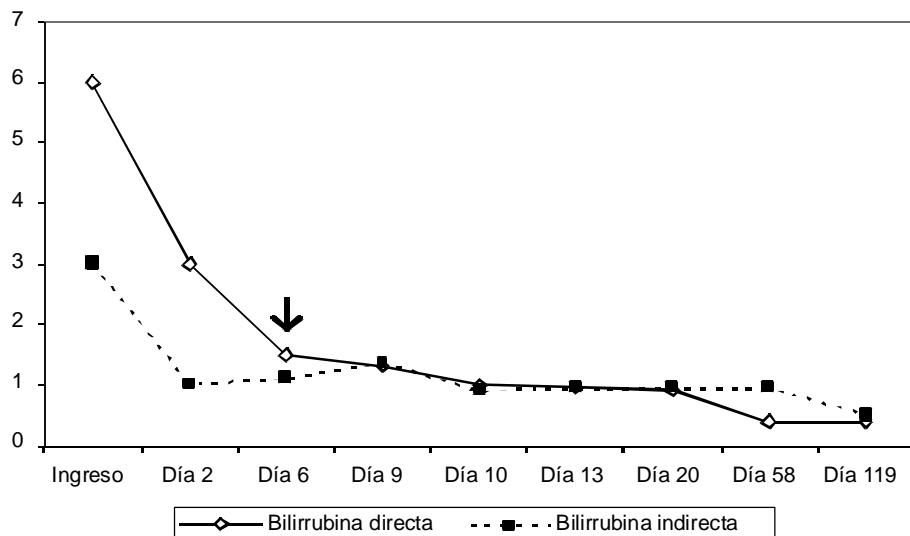


Figura 3. Evolución de las pruebas de función hepática, la flecha indica el momento en que se realizó la extracción del lito (bilirrubinas).

Luego se realizaron estudios de imagen, como: ultrasonido y tomografía axial computada de abdomen, en la cual se reportó dilatación de la vía biliar extrahepática y se descartó la posibilidad de problemas tumorales o adenomegalias.

Asimismo, por el antecedente de colecistectomía laparoscópica hacía cuatro años, había que descartar estenosis de la vía biliar. En un estudio publicado en los archivos de cirugía, Moraca y colaboradores reportaron que de 27 pacientes evaluados por lesión de la vía biliar 83% tenían colecistectomía laparoscópica previa. La lesión se documentó a partir del primer día hasta 15 años después de la intervención quirúrgica.⁶

Se le realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, en la cual se descartó la posibilidad de neoplasia en el ámpula de Vater, así como de estenosis en la vía biliar y se documentó la existencia del lito en el colédoco; este procedimiento es diagnóstico y terapéutico.

Una posibilidad latente, además de la dilatación de la vía biliar por el lito, es la colangitis ascendente, lo cual explica la fiebre recurrente del paciente.

Los litos más comunes de la vía biliar se encuentran en 8 a 16% de los pacientes con colelitiasis, los cuales son de colesterol principalmente. A los litos de neoformación de la vía biliar se les conoce como pri-

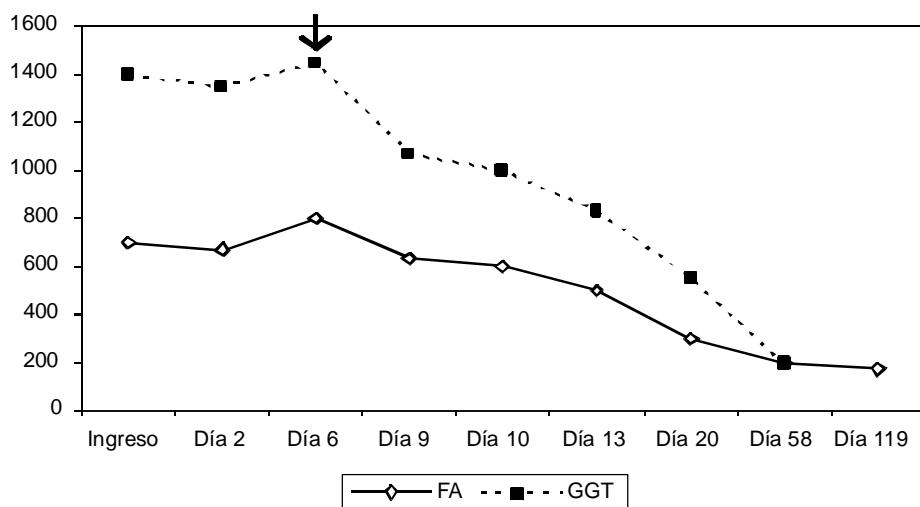


Figura 4. Evolución de las pruebas de función hepática, la flecha indica el momento en que se realizó la extracción del lito (marcadores de colestasis).

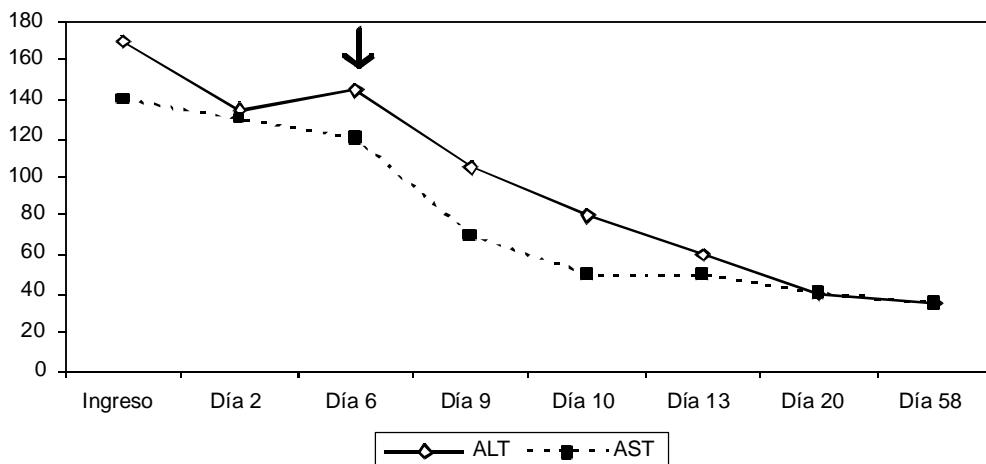


Figura 5. Evolución de las pruebas de función hepática, la flecha indica el momento en que se realizó la extracción del lito (transaminasas).

marios, los cuales aparecen sobre todo en el coléodo; éstos son litos de pigmento, cuyo componente principal es el bilirrubinato de calcio. Los litos que se descubren dos años después de la colecistectomía reciben la misma denominación. Los litos de bilirrubinato de calcio también se conocen como cálculos de tierra, porque son de color pardo y se desmoronan fácilmente; son ovoides y alargados, según el sitio donde se formaron.⁷

El Sudeste de Asia es un sitio endémico para los litos de pigmento, los cuales pueden manifestarse en la vía biliar intra o extrahepática. Se dice que hasta tres cuartas partes de la población en el este de Asia tiene este problema; en Taiwán la incidencia se incrementa

hasta en 91%, lo que condiciona secuelas, como: colangitis supurativa, septicemia, cirrosis biliar secundaria con complicaciones de hipertensión portal, sangrado por várices esofágicas, ascitis e insuficiencia hepática.^{8,9} A esta enfermedad se le conoce como colangitis piógena recurrente y también como colangiohepatitis oriental, colangitis oriental, síndrome de obstrucción biliar oriental, enfermedad por cálculos de pigmento intrahepáticos, colangitis primaria y hepatolitiasis. Los datos clínicos son cálculos recurrentes y colangitis de repetición; bioquímicamente persisten con marcadores de colestasis elevados y leucocitos durante los cuadros infecciosos agudos.¹⁰

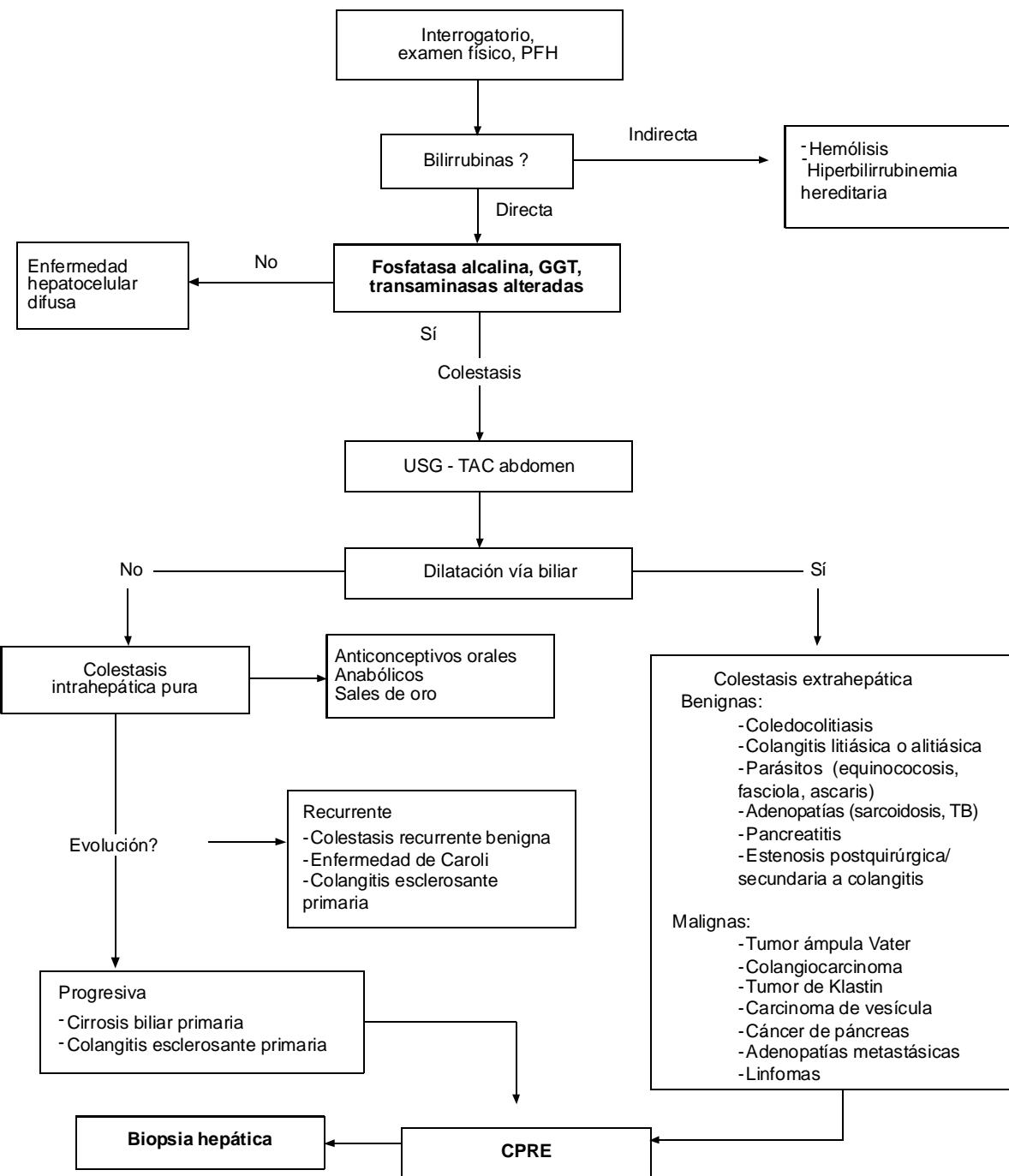


Figura 6. Algoritmo de manejo de colestasis. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Kusano y colaboradores describieron la progresión de la hepatolitiasis no tratada documentando que el intervalo de aparición de los síntomas relacionados

con esta enfermedad se encuentra entre nueve meses y siete años después del daño inicial. De 112 pacientes estudiados, 14 tuvieron complicaciones, como: absce-

sos hepáticos, colangitis de repetición, insuficiencia hepática y colangiocarcinoma en dos de ellos.¹¹

En adultos se ha estimado que la cirrosis biliar secundaria se manifiesta alrededor de siete años después de las estenosis biliares; cuatro y medio años después de la obstrucción por cálculos y en tan sólo diez meses después de una obstrucción maligna.³

Los cambios histológicos debidos a colestasis crónica han sido ampliamente estudiados de manera experimental en ratas, ligando el conducto biliar común. Este modelo experimental es el más utilizado para demostrar los cambios fisiopatológicos, y su mayor utilización se ha dado a partir de los adelantos en lo que a trasplante hepático se refiere.^{12,13}

Existen varias teorías para explicar los cambios en la función microsomal y el daño mitocondrial, así como diferentes maneras de documentarlos. Antes se decía que había inhibición competitiva de la función de los ácidos biliares, provocada por el deterioro de la fosforilación de la galactosa, lo que condiciona disminución de la eliminación de la misma. Esto por efecto de la demetilación de aminopirina, lo que, a su vez, condiciona la reducción de la síntesis del citocromo P-450 y alteraciones en la microcirculación y en la B-oxidación de la carnitina; alteraciones en el estrés oxidativo con B-hidroxibutirato y acetoacetato, lo que disminuye la cadena respiratoria e incrementa la producción de lactato.¹³⁻¹⁶ Hace poco se demostró disminución del glutatión biliar, que alteraba los ácidos biliares, e incremento de la permeabilidad vascular y que por efecto de las catecolaminas disminuye la producción de la sintetasa de óxido nítrico e incrementa la formación de radicales libres.^{12,17}

Los cambios bioquímicos que ocasiona la cirrosis se dan al inicio en el mesénquima perivascular, en particular con la activación de las células estelares hepáticas (células Ito), las células perisinusoidales y los lipocitos, lo que conforma el citoesqueleto. El daño provoca incremento de colágena I, III y IV y se agrega un efecto producido por las citocinas, las cuales son activadas principalmente por moléculas de adhesión celular (ICAM-1). El daño se extiende del mesénquima a las células de Kupffer y al endotelio, afectando así a los hepatocitos. El daño endotelial está dado por la fibronectina celular, el factor transformante de creci-

miento-B1 y el factor conectivo tisular de crecimiento, que afecta a la matriz subendotelial.

Desde el punto de vista morfológico se han identificado los siguientes cambios: a) proliferación, b) contractilidad, c) fibrogénesis, d) degradación de la matriz, e) quimiotaxis de células estelares, f) pérdida de retinoides, y g) aumento de citocinas con quimoatracción de leucocitos.¹⁸

Los cambios en la arquitectura hepática mediante fibrosis son progresivos e incrementan las bandas de colágena, lo cual afecta las estructuras vasculares y crea islas de regeneración de las células del parénquima; estos cambios son característicos de la cirrosis.¹⁹ De acuerdo con el grado de agresión, la cirrosis puede manifestarse en uno a dos años o hasta en dos a tres décadas.²⁰

Se ha demostrado que la activación de las células estelares hepáticas puede perderse por apoptosis, al ocurrir este fenómeno se facilita la degradación de la matriz de fibrosis y disminuye la expresión de precolágena. Estos cambios se han documentado como de resolución espontánea posterior al daño hepatocelular.¹⁹ También se ha señalado la reversibilidad del daño mitocondrial al recuperarse la producción de B-hidroxibutirato, lo que disminuye la B-oxidación, normaliza el metabolismo de los ácidos grasos y activa la cadena respiratoria mitocondrial, mecanismo que se ve favorecido al recuperarse la actividad de la glucógeno sintetasa y al elevarse la concentración de glucógeno hepático.^{21,22}

Desde el punto de vista clínico se han realizado diversos estudios en los que se ha documentado, mediante biopsia hepática de control, la reversibilidad de la fibrosis. Aún no se define el punto en el que la cirrosis o la fibrosis extensa es reversible.²³ Hammel y colaboradores describieron un grupo de pacientes con pancreatitis crónica en los que se documentó obstrucción biliar por lesión en el conducto biliar común y en los cuales se realizó descompresión quirúrgica de la obstrucción biliar. De 11 pacientes a los que se les dio seguimiento para realizarles biopsia luego de la resolución de la obstrucción se mostró reversibilidad en seis de ellos, en cuatro no se observó progresión de la fibrosis y solamente en uno progresó el daño, debido a reestenosis. En la biopsia inicial sólo un paciente tuvo cirrosis, pero ninguno tuvo nódulos de regeneración.²⁴

Bonis y colaboradores consideran que el estudio no es realmente significativo, ya que la muestra es pequeña, la selección de los pacientes se encuentra sesgada y la evolución de cada uno de ellos no es clara, en lo que al aspecto clínico y bioquímico se refiere.²³ Los mismos autores consideran que sí existen situaciones ya demostradas en las que la intervención terapéutica oportuna ha demostrado evitar la progresión del daño y la regresión clínica de la enfermedad con ejemplos claros, como: infección por virus de hepatitis C tratada con interferón y ribavirina, así como lamivudina para hepatitis B. Otros ejemplos de reversibilidad de la fibrosis los comentan Meretto y colaboradores en pacientes con talasemia luego del trasplante de médula ósea,²⁵ y en tres pacientes con hepatitis autoinmunitaria en reacción al tratamiento inmunosupresor.²⁶

CONCLUSIONES

Este caso demuestra que la colestasis crónica es causa evidente de cirrosis hepática, ya que cuatro años antes de realizar la colecistectomía y el ultrasonido, sin hallazgo aparente de hepatopatía, el único hallazgo fue de un lito que provocaba efecto de válvula, de ahí la intermitencia de la ictericia. Se descartaron hepatitis viral o trastornos metabólicos y el antecedente de alcoholismo no justificó este estadio.

Al extraer el lito el patrón bioquímico mejoró de manera considerable (figuras 3, 4 y 5). A su ingreso mostró datos de insuficiencia hepática en estadio Child Pugh B, dicha puntuación quizás se sobreevaluó por el estado agudo de hiperbilirrubinemia (colestasis). Después de extraer el lito las pruebas funcionales hepáticas mostraron normalización de las transaminasas y disminución de los marcadores de colestasis. Dos años después se ha mantenido en estadio Child Pugh A.

Esto lleva a la primera interrogante: ¿existe reversibilidad del daño hepático en este paciente? De acuerdo con las imágenes del ultrasonido y de la tomografía axial computada, así como de la panendoscopia de control persiste con datos de hepatopatía y francos de hipertensión portal, lo que hace evidente que no se ha dado la reversibilidad. Surge una segunda interrogante: ¿por qué? Quizás porque se le encontró en un estadio muy avanzado.²³ Sin embargo, al parecer, bioquímicamente no hay progresión de la

hepatopatía. No existe justificación clínica ni paraclinica para realizarle al paciente una nueva biopsia hepática y exponerlo a las complicaciones de la misma.

Éste persiste con marcadores para colestasis ligeramente altos, no se ha determinado porqué, si es que aún hay cierto daño en la vía biliar condicionado por un proceso obstructivo o inflamatorio. Existe un cuadro de colangitis crónica, como en la colangitis piógena de repetición, no con el cuadro tal como se describe en los pacientes asiáticos, pero tal vez sí con daño inicial que provocó proliferación bacteriana, daño epitelial, estenosis, etc. Desde el punto de vista fisiopatológico se explica que la proliferación bacteriana en la vía biliar condiciona cuadros recurrentes de colangitis; dichas bacterias producen B-glucuronidasa, lo cual desconjuga los glucorónidos solubles de bilirrubina y precipita el calcio formando el bilirrubinato de calcio. Las bacterias mayormente implicadas son *E. coli*, seguida por especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Proteus* y, con menor frecuencia, microorganismos anaerobios. Para explicar la proliferación bacteriana existen teorías que señalan el daño epitelial inicial y el proceso infeccioso primario para convertirse en un círculo vicioso de infección y lesión. Se cree que la infestación por parásitos, principalmente nemátodos, podría ser la desencadenante. *Clonorchis sinensis* es endémico en Asia y se han encontrado sus huevecillos en los litos; en Occidente (sin ser una enfermedad reconocida) se ha asociado con *Ascaris lumbricoides*. Sin embargo, hay quienes no aceptan esa teoría, considerándola sólo una coincidencia, ya que dichas infestaciones también se han encontrado en los pacientes que no manifiestan hepatolitiasis. La otra teoría es en relación con la desnutrición, ya que la dieta hipoproteínica condiciona la deficiencia relativa de B-glucuronidasa.¹⁰ Para descartar esta posibilidad es importante que, además del patrón bioquímico y de imagen, se realicen colangiografías y se evalúe el árbol biliar.

Es importante comentar que el tratamiento administrado hasta el momento es sólo propranolol, como prevención secundaria al sangrado digestivo por la hipertensión portal.

El objetivo de reportar este caso es identificar a los pacientes con antecedentes de litiasis en la vía biliar y dar atención especial después de las intervenciones

quirúrgicas. El seguimiento debe ser con marcadores de colestanosis y ultrasonido abdominal, principalmente. Hay que hacer hincapié en esto y recordar que el daño inicial puede ser asintomático o intermitente y que si no se detecta a tiempo puede terminar con daño hepático irreversible. Con los adelantos diagnósticos se espera que la cirrosis biliar secundaria sea cada vez menos frecuente.

En el paciente de este caso la vigilancia continuará ante la posibilidad de litos recidivantes, colangitis de repetición y, desde luego, por la asociación de problemas neoplásicos hepatocelulares o en la vía biliar por colestanosis crónica.²⁷

BIBLIOGRAFIA

1. Iredale J. Cirrosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ* 2003;327:143-7.
2. Dufor J-F, DeLellis R, Kaplan M. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-5.
3. Kuo-Shyang J, Shou-Chuan S, Hsein-Jar C, Bee-Fong C. Secondary biliary cirrhosis: a limiting factor in the treatment of hepatolithiasis. *Arch Surg* 1989;124:1301-5.
4. Duffy J, Hines O, Liu J, et al. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *J Gastroenterol* 2003;138:941-50.
5. Laso J. Diagnóstico diferencial en medicina interna. 1^a ed. New York: Harcourt-Brace, 1998.
6. Moraca R, Lee T, Ryan J, Traverso W. Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy. *Arch Surg* 2002;137:889-94.
7. Sabiston DC Jr. Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
8. Jeng K-S, Kuo-Shyang J, Ohta I, Fi-Sh Y. Reappraisal of the systematic management of complicated hepatolithiasis with bilateral intrahepatic biliary structures. *Arch Surg* 1996;131:141-7.
9. Yi-Yin J, Miin-Fu C, Chia-Siu W, et al. Surgical treatment of hepatolithiasis: long-term results. *Surgery* 1996;120:509-14.
10. Feldman M, Scharschmidt Slesinger M, et al. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000.
11. Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, et al. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:114-7.
12. Pastor A, Collado PS, González Gallego J. Factors influencing the inhibition of biliary glutathione efflux induced by biliary obstruction. *Life Sci* 2000;68:69-79.
13. Krähenbühl S, Krähenbühl-Glauser S, Stucki J, Gehr P, Reichen J. Stereological and functional analysis of liver mitochondria from rats with secondary biliary cirrhosis: impaired mitochondrial metabolism and increased mitochondrial content per hepatocyte. *Hepatology* 1992;15:1167-72.
14. Gross J, Reichen J, Zeltner T, Zimmermann A. The evolution of changes in quantitative liver function test in rat model of biliary cirrhosis: correlation with morphometric measurement of hepatocytes mass. *Hepatology* 1987;7(3):457-63.
15. Krähenbühl S, Brass E. Fuel homeostasis and carnitine metabolism in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:927-34.
16. Krähenbühl S, Stucki J, Reichen J. Reduced activity of the electron transport chain in liver mitochondria isolated from rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992;15:1160-6.
17. Yang W, Benjamín I, Moore K, Portmann B, Alexander B. The action of nitric oxide on hepatic haemodynamics during secondary biliary cirrhosis in the rat. *Eur J Pharmacol* 2003;461:41-48.
18. Friedman S. Molecular regulation of hepatic fibrosis: an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275(4):2247-50.
19. Iredale J, Benyon R, Pickering J. Mechanism of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. *J Clin Invest* 1998;102:538-49.
20. Corbin I, Buist R, Peeling J, et al. Hepatic 31PMRS in rat models of chronic liver disease: assessing the extent and progression of disease. *Gut* 2003;52:1046-53.
21. Krähenbühl L, Shäfer M, Krähenbühl S. Reversibility of hepatic mitochondrial damage in rats with long-term cholestasis. *J Hepatol* 1998;28:1000-7.
22. Krähenbühl L, Hagenbuch B, Berardi S, Shäfer M, Krähenbühl S. Rapid normalization of hepatic glycogen metabolism in rats with long-term bile duct ligation after biliodigestive anastomosis. *J Hepatol* 1999;31:656-63.
23. Bonis P, Friedman S, Kaplan M. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med* 2001;334:452-4.
24. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418-23.
25. Meretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of talasernia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002;136:667-72.
26. Dufor J-F, DeLellis R, Kaplan M. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-5.
27. Natarajan S, Theise N, Thung S, et al. Large-cell change of hepatocytes in cirrhosis may represent a reaction to prolonged cholestasis. *Am J Surg Pathol* 1997;21(3):312-8.