

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

**INCIDENCIA DE HEPATOPATIA
ASINTOMATICA EN UN AREA DE SEVILLA**

Autor: M^a Luisa Comesaña Viera

Sevilla, Abril 1.990

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 19 89 a 19 90

Folio 88 vta

Número 177

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de Medicina, el aspirante levó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: Tratamiento de la hipertensión arterial en el ser humano

Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de APTO "CON LAUDE" por unanimidad

Granada 27 de Junio de 19 90

EL PRESIDENTE.

El Secretario del Tribunal.

Fdo.:

J. R. V. S.

J. R. V. S.

Fdo.:

J. R. V. S.

José de Benavides

EL VOCAL.

EL VOCAL.

EL VOCAL.

Fdo.:

R. Sánchez

Fdo.:

Antonio José Pérez

Fdo.:

Manuel José Pérez

FIRMA DEL GRAGUANDO.

[Firma]

UNIVERSIDAD DE GRANADA,
FACULTAD DE MEDICINA

Compulsado y conformé
con el original.

Granada 20 de 9 19 90

EL FUNCIONARIO



Don Francisco Peña Angulo, Profesor titular de Hepatología y Clínica Médicas II de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Certifica que D^a María Luisa Comesaña Viera, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi dirección el trabajo: "Incidencia de Hepatopatía asintomática en un área de Sevilla" con el que opta al grado de Doctor. Que ha finalizado dicho trabajo con todo aprovechamiento habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para ser juzgado.

Granada, Abril 1.990

Fdo. Prof. Dr. J.F. Peña Angulo

Don José Aguilar Reina, Profesor asociado de Medicina y Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Certifica que D^a María Luisa Comesaña Viera, licenciada en Medicina y Cirugía ha recogido en este Servicio de Aparato Digestivo bajo mi dirección el material y los datos incluidos en el trabajo "Incidencias de hepatopatía asintomática en su área de Sevilla" con el que opta al grado de Doctor. Que dicho trabajo ha sido revisado, estando conforme con su presentación para ser juzgado.

Sevilla, Abril 1.990

Fdo. Prof. Dr. J. Aguilar Reina

AGRADECIMIENTOS

Al profesor D. Juan Francisco Peña Angulo por haberme dado la oportunidad de hacer bajo su dirección este trabajo, que supone un paso importante dentro de mi carrera profesional y por que con su aliento constante me ha ayudado a profundizar en la investigación de la Patología Digestiva.

Al profesor D. José Aguilar Reina por haber guiado mis pasos en la elaboración del mismo y por la inestimable ayuda que me ha prestado.

A todos los miembros del Servicio de Aparato Digestivo del H.U. Virgén del Rocío de Sevilla sin cuyo que hacer diario, meticulado y concienzudo, habrá sido imposible la elaboración de este trabajo.

A las Bibliotecas del H.U. Virgén del Rocío de Sevilla, de Hospital Clínico Universitario de Sevilla y del Colegio Oficial de Médicos de Sevilla por las facilidades que me dieron para la obtención del apoyo bibliográfico.

A mis Padres

INDICE

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	7
1. Hepatopatía Asintomática	8
2. Etiología en las hepatopatías	9
- Hepatopatía alcohólica	9
- Hepatopatía de origen vírico	16
Hepatitis B	25
Portador asintomático del HBsAg	32
- Hepatopatías por drogas	35
- Hepatopatía secundaria a diabetes y obesidad	40
3. Clínica en las hepatopatías	41
4. Pruebas de laboratorios	44
5. Exploración radiológica Gammagrafía hepática	53
6. Ecografía hepática	56
7. Laparoscopia	58
8. Biopsia hepática	66
9. Tipos de lesiones hepáticas	69
II. PROPOSITO	81
III. MATERIAL Y METODOS	84
IV. RESULTADOS	89
V. DISCUSION	145
VI. CONCLUSIONES	186
VII. BIBLIOGRAFIA	192

INTRODUCCION

HEPATOPATIA ASINTOMATICA

El hígado se lesiona como consecuencia de procesos ubicados primariamente a nivel de este órgano ó bien de forma secundaria a procesos que tienen lugar en otros puntos del organismo. Su reserva funcional es muy grande; se ha comprobado, (según los estudios de Simpson y Finckh en 1963), que en animales de laboratorio es suficiente con un 10% del parénquima hepático para mantener la funcionalidad normal de este órgano. En el ser humano esta reserva determina que tenga que ocurrir una lesión extensa para que se manifieste clinicamente por signos de insuficiencia hepática.

Las enfermedades que pueden afectar al hígado pueden ser: Metabólicas, Neoplásicas, Inflamatorias, Vasculares, Tóxicas, Secundarias a obstrucción de la vía biliar, etc. Todos los procesos que disminuyen la reserva funcional hepática tienden a producir sintomatología clínica similar. También pueden todos estos procesos cursar de forma asintomática y a ellos se refiere nuestro estudio.

Consideramos que los pacientes con enfermedad hepática asintomática son aquellos en los que aparecen uno ó varios de los siguientes datos:

En exploraciones de rutina o en el seno de enfermedades que no implican al hígado encontramos estigmas cutáneos, hepato y esplenomegalia al examen físico, movilización de enzimas hepáticas o datos analíticos relacionables con hepatopatías y alteraciones radiológicas o ecográficas. La histología hepática en estos enfermos abarca desde los cambios mínimos y la esteatosis hasta la cirrosis y el hepatocarcinoma. Etiológicamente estos enfermos guardan alguna relación con la ingesta habitual de alcohol, el contacto o la infección propiamente dicha por el virus de la Hepatitis B y el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos como agentes causales.

ETIOLOGIA EN LAS HEPATOPATIAS

Como ya hemos dicho, a propósito del individuo con patología hepática asintomática, los agentes causales del daño son el alcoholismo, la infección por virus que engloba al virus A, virus B y virus no A no B; las drogas, la obesidad mórbida y los trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Analizaremos uno a uno a estos agentes.

D) HEPATOPATIA ALCOHOLICA

El Hígado es un órgano susceptible de dañarse con los efectos del alcohol por ser en nuestra economía donde se metaboliza. Las etapas que sigue la lesión de este órgano son: Esteatosis hepática, hepatitis alcohólica en sus versiones tanto aguda

como crónica, y por último la cirrosis hepática. De ellas, la esteatosis es la más frecuente; la hepatitis y la cirrosis pueden presentarse conjuntamente o por separado.

La hepatitis alcohólica puede presentarse por abuso en el consumo de alcohol (una cantidad del mismo que va desde los 80 gramos diarios), sin embargo algunos autores como Popper han demostrado la existencia de cirrosis sin que previamente haya habido hepatitis. El mecanismo íntimo de la cirrosis no es aún conocido, pero hay indicios de un efecto estimulante de la fibrogénesis y de la síntesis de colágeno tipo I y III por parte del alcohol.

En estudios de Sato y Nouchi en 1986, se midieron por RIE los péptidos de procolágeno III y Fab en suero de pacientes alcohólicos una semana tras la retirada del consumo de alcohol y sólo el radioinmunoensayo de procolágeno III (fragmento Fab) discriminaba entre el hígado graso simplemente y la fibrosis hepática perivenular en un significativo número de sujetos.

Es importante señalar también el excesivo depósito de hierro en el parénquima secundario al consumo de alcohol, lo cual se atribuye al alto contenido en este metal de algunas bebidas alcohólicas.

La cirrosis hepática alcohólica puede evolucionar de forma completamente asintomática especialmente en estadios tempranos, dificultándose de esta forma el diagnóstico. Cuando entra en un periodo avanzado es cuando ofrece una

sintomatología clara sobre todo si a causa de la hipertensión portal se producen varices esofágicas con hemorragia secundaria o comienzan a aparecer signos de encefalopatía, tendencia a la hemorragia generalizada, ascitis, así como otros signos entre los cuales cabe señalar la ginecomastia, disminución de la potencia sexual, etc.

Clínica

La esteatosis hepática es habitualmente subclínica. Puede sospecharse por la existencia de una hepatomegalia, lisa, blanda y habitualmente poco o nada dolorosa.

Formas muy pronunciadas de esteatosis pueden originar una clínica muy llamativa y, ocasionalmente, presentarse como una ictericia pseudoquirúrgica (E. Lissen y cols.).

Excepcionalmente se describen en los trabajos al respecto de French SW y cols.⁵ y Randall⁶ y cols. muertes súbitas presumiblemente vinculadas a embolismos pulmonares grasos, hipoglucemia, hipersensibilidad adrenérgica o abstinencia alcohólica.

La fibrosis hepática en sí misma no es determinante de sintomatología para el paciente. La fibrosis perivenosa cuando es intensa puede ocluir venas centrales provocando así hipertensión portal.

Al parecer, tanto la fibrosis perivenular como la pericelular pueden servir como índice de progresión a formas más severas de hepatopatía alcohólica crónica como la cirrosis.

La hepatitis alcohólica se acompaña de manifestaciones clínicas variables que van desde pacientes anictéricos y asintomáticos hasta otros con insuficiencia hepática severa, ictericia, encefalopatía y ascitis. Puede aparecer tras un periodo de intensificación de la ingesta crónica habitual y se caracteriza por afectación del estado general, fiebre por infección bacteriana concomitante, ictericia, hepatomegalia, estigmas de hepatopatía crónica y desnutrición. Según el grado de lesión hepática puede haber hipertensión portal, varices esofágicas y ascitis.

La cirrosis hepática alcohólica en poco se distingue de la ocasionada por otras etiologías, salvo por la presencia de alteraciones propias ligadas al alcoholismo como la hipertrofia parotídea, retracción palmar de Dupuytren, etc.

Exploración

En la exploración física podemos encontrar un abanico de signos que varían desde los estigmas periféricos como la hipertrofia parotídea, contracción palmar de Dupuytren, acropaquias, etc, ginecomastia, atrofia testicular, desórdenes mentales como la celotimia, asterixis ó flapping trémor previos a una encefalopatía etc. Muy

frecuentemente aparece también hepatomegalia con un hígado irregular en fases precoces y pequeño y duro en las más avanzadas. Espinoza y cols.⁹ en Marzo de 1987 en un estudio prospectivo sobre síntomas clínicos de 50 pacientes alcohólicos encontraron que un 40% presentaba cirrosis alcohólica, un 28% tenía enfermedad hepática alcohólica no cirrótica y un 32% no presentaba alteración física o bioquímica alguna. En un intento de conocer las características físicas que diferencian a estos tres subtipos de pacientes concluyen que son importantes tres variables: arañas vasculares, esplenomegalia y circulación colateral; ya que son los síntomas que con significación estadística aparecen con mayor frecuencia en la cirrosis hepática de etiología alcohólica.

Estudio Analítico

En cuanto a los datos de laboratorio cabe destacar que la bilirrubina puede estar normal o algo elevada alternativamente. La retención de BSP es moderadamente alta. Las transaminasas no suelen encontrarse por encima de 200 mU/ml. La relación GOT/GPT > 2 es muy característica de la hepatitis alcohólica. En la electroforesis encontramos una hipoalbuminemia con intensa elevación de las globulinas beta y gamma. Los trabajos de Amano y cols.¹⁰ en Julio de 1988 concluyen que el depósito de Ig A en el hígado no es específico de la enfermedad alcohólica pero puede reflejar la reducción del metabolismo hepático debido al daño de este órgano. Van de Wiel y cols. llegan al resultado siguiente: los elevados valores de Ig A sérica

aparecen en la hepatitis y en la cirrosis sin diferencias significativas entre enfermos alcohólicos y no alcohólicos, sin embargo la Ig A se eleva específicamente en la fibrosis y en la esteatosis de origen alcohólico. También Delacroix, Van de Wiele¹¹ y cols. concluyen que los depósitos continuos de Ig A sobre los sinusoides hepáticos no son un reflejo pasivo de los cambios producidos en la Ig A circulante pero puede representar un efecto distinto del alcohol en el hígado relacionado con el papel de la Ig A en el metabolismo de este órgano. Del mismo modo, Goldin y cols.¹² demostraron que el depósito de Ig A en el sinusoides hepático es un marcador sensible y específico de la enfermedad hepática causada por el alcohol y que dicha especificidad queda parcialmente mermada cuando se trata de una enfermedad alcohólica que únicamente produce cambios grasos en el parénquima hepático. Van de Wiele¹¹ en estudios realizados en 1986 pone de manifiesto que la Ig A depositada en el hígado tiene un componente fundamental que es la Ig A₁. Wegener y cols.¹³ demuestran en ese mismo año que las concentraciones séricas de inmunoglobulinas Ig G, Ig M, Ig A, especialmente de esta última, no se relacionan con la etiología de una hepatopatía sino con el grado de la misma.

El Colesterol sérico permanece normal. El Test de Tolerancia Oral a la Glucosa ofrece una respuesta hiperglucémica como concluyen Iturriaga y cols.¹⁴, debido a una resistencia periférica a la insulina, pues están libres de cetoacidosis y de complicaciones vasculares.

La colinesterasa está descendida tanto más cuanto peor sea la situación hepática. El hierro sérico está aumentado generalmente, con disminución de la transferrina, pero nunca por debajo de una capacidad de fijación de 200 gammas, lo que es característico de la hemocromatosis primaria. Irving y cols.¹⁵ concluyen a este respecto que el sinergismo observado entre el hierro y el alcohol con respecto a la peroxidación hepática de lípidos y la biosíntesis de colágeno, ofrece una posible explicación de la temprana aparición de fibrosis y cirrosis en pacientes con depósito de hierro que presentan un excesivo consumo de alcohol.

Diagnóstico

El diagnóstico de la lesión y de que su etiología sea alcohólica es difícil de hacer, habiendo para lo cual que recurrir a la anamnesis. A veces para ello se requiere un consumo de grandes cantidades de alcohol durante varios años. La analítica puede tener su valor aunque con limitaciones, la gamma-GT fetal y del adulto suelen estar elevadas como indican los trabajos de Wattson y cols.¹⁶ en 1986 de identificación de abuso de alcohol y alcoholismo con parámetros biológicos. Otras exploraciones encaminadas a determinar el diagnóstico son la laparoscopia y la biopsia, en especial para conocer el grado de la hepatopatía.

La evolución y pronóstico dependen en parte de la predisposición para eliminar la ingesta continua de alcohol. Marbet y Cols.¹⁷ en 1987 en un seguimiento de alcohólicos crónicos sin cirrosis establecida estudian la influencia del alcohol en la

producción de la fibrosis y el significado pronóstico de las características histológicas concluyendo que existe una relación lineal entre el consumo de alcohol y desarrollo de fibrosis, pero existen también factores inmunológicos que contribuyen en algunos pacientes a la progresión de la fibrosis. Galambos y cols.¹⁸ concluyen en 1982 que pueden existir dos tipos de hepatitis alcohólica, una crónica persistente que no progresa a cirrosis pese a que se reanude la ingesta de alcohol y una hepatitis crónica agresiva que puede progresar a cirrosis se continúe ó no bebiendo.

Tratamiento

Consiste en la abstinencia absoluta del consumo de alcohol y la dieta de alto contenido calórico procurando evitar la obesidad. Estudios de Badawy¹⁹ en 1985 ponen de manifiesto la importancia de las alteraciones nutricionales unidas al consumo habitual de alcohol para provocar un efecto hepatotóxico.

II) HEPATOPATIAS DE ORIGEN VIRICO

Dentro de esta categoría podemos diferenciar las debidas a virus A, virus B y virus no A no B; aunque existen una gran variedad de virus causantes también de hepatitis tales como los herpesvirus, adenovirus, enterovirus, arbovirus, arenavirus, etc.

1) Hepatopatía por virus A:

El HVA es un virus RNA perteneciente posiblemente al grupo de los picornavirus cuyo periodo de incubación es de 30 a 40 días, se disemina por contacto (por la vía fecal-oral muy frecuentemente) y ocasiona con frecuencia epidemias. Origina un cuadro leve que mejora tras 6 u 8 semanas y generalmente sin dejar lesiones residuales. La mortalidad es baja, según Sherlock²⁰ inferior al 1%. El periodo contaminante de la sangre termina cuando lo hace el periodo de incubación, pues a partir de entonces no se hallan antígenos de virus A en la sangre sino anticuerpos antiHAV. El antígeno sigue aislándose en bilis, hígado y heces, pues pasa desde el citoplasma del hepatocito a la bilis y de ésta al intestino para formar parte de las heces, que son altamente contaminantes. Durante la incubación el antígeno es secretado mediante el procedimiento anterior desapareciendo en 2/3 de los casos al presentarse los síntomas y prácticamente tras una semana desde la aparición de la ictericia.

En ese momento aparecen los anti-HAV que inicialmente son de tipo Ig M. Los anti-HAV de tipo Ig G son significativos desde un estado posthepatítico. Los de tipo Ig M desaparecen tras dos meses del comienzo de la enfermedad.

2) Hepatopatía por virus B:

El HBV produce aproximadamente un 60% de las hepatitis agudas según Rubinson y cols.²¹. Se describen en él, el Antígeno Australia (descubierto por Blumberg en la década de los sesenta) y hallado por David Dane y cols. en 1970 en el suero de enfermos con hepatitis en forma de partículas esféricas de doble cubierta y 42 nm de diámetro y con un núcleo y una cubierta que fueron denominadas en su honor, "Partícula Dane". Junto a ellas, en el suero de esos pacientes se encuentran otras dos partículas esféricas de tamaño variable, pequeñas, que no contienen DNA ni RNA y que parecen un exceso de componente del antígeno de superficie HBsAg y que aglutinan al añadir suero con Anti-HBsAg. También se describe el HBcAg ó Antígeno Central ó del core que contiene doble cadena de DNA y actividad polimerasa. Este core atraviesa la membrana nuclear externa del hepatocito y se recubre de una cubierta lipoproteica formando la "Partícula Dane". Da lugar a la formación de un anticuerpo, el anti-HBc el cuál aparece en el acmé de la enfermedad coincidiendo con los títulos más elevados de HBsAg y la mayor actividad DNA polimerasa. El AntiHBc puede permanecer indefinidamente en el suero del enfermo. Se puede demostrar su clase y se sabe que el antiHBc-Ig M indica existencia de infección vírica reciente y el AntiHBc-Ig G infección antigua.

El HBeAg fué descubierto por Magnius y Epsmark en 1972. Está en el núcleo y citoplasma de los hepatocitos infectados. Hay una gran correlación entre su presencia la tasa sérica de DNA viral y el grado de infectividad del virus. En 1977 se señaló que se trata de un dímero de la Ig G y tiene las propiedades físico-químicas e inmunológicas de una Ig G, principalmente de la clase Ig G₄.

También se ha señalado que el HBeAg se relaciona con una de las cinco isoenzimas de la LDH, concretamente con la LDH₅. Su Lai y cols.²² han estudiado la diversidad virológica, histopatológica y el pronóstico de la seroconversión de la hepatitis B antígeno e positiva en anti-e positiva en infecciones crónicas por virus B y concluyen que hay replicación presente después de la seroconversión HBeAg.

El HBsAg tiene una serie de subtipos a base de ciertos determinantes, uno de los cuales es común, el a, y varias combinaciones de diversos subdeterminantes llamados d, y, w, r. Los cuatros subtipos son adw, adr, ayw y ayr: que son específicos de los distintos genotipos del virus B. Su utilidad es únicamente epidemiológica y no están en relación con la infectividad ni tampoco con la gravedad de la enfermedad que producen.

El antígeno de superficie es detectable en el suero a las pocas semanas desde el contacto con el virus B, antes del comienzo de la enfermedad, siendo su título más alto cuánto mayor es la sintomatología y más intensa la elevación enzimática. Suele

desaparecer con la enfermedad pero cerca del 5% persiste en sangre durante mucho tiempo y el enfermo se convierte en portador del virus. La aparición de AntiHBs ocurre durante la fase de convalecencia, cuando ha desaparecido el HBsAg, permanece a títulos bajos durante mucho tiempo y confiere inmunidad específica al individuo. La presencia de AntiHBs es indicativa de antigua infección curada por HBV.

3) Hepatopatía por virus no A no B:

El virus no A no B produce aproximadamente un 20% de las hepatitis agudas (Rubinson y cols.)²¹ y es el sustrato de un 40% aproximadamente de las hepatitis fulminantes.²³ No se conocen las características del virus pero parece ser que se trata de un virus con unas características epidemiológicas similares a las del HBV, aunque con un periodo de incubación más corto. Las partículas víricas aisladas del suero de los infectados se parecen a las del HBV, poseyendo DNA Y DNA- polimerasa. Se han descubierto dos antígenos en el hígado y la sangre de personas y monos infectados por sangre y productos sanguíneos, por lo que se admite que la mayoría de las hepatitis postransfusionales de hoy en los centros solventes se deben a virus no A no B en suero de enfermos convalecientes de la infección; sin embargo se trata de un virus menos inmunogénico que el VHB.

La frecuencia elevada de hepatitis crónica HBsAg negativo en drogadictos sugiere que los virus no A no B ocupen un importante lugar en la etiología de las enfermedades del hígado en estos colectivos. El antecedente de haber recibido transfusiones de sangre hasta en el 40% de los pacientes con hepatitis crónica HBsAg negativo evoca la posible etiología vírica en una elevada proporción de pacientes con hepatitis crónica.

Virus Delta

El Virus D ó Agente Delta es un virus defectivo que precisa del VHB para su replicación. Por ello sólo puede producirse infección delta cuando ambos virus penetren simultáneamente ó cuando el VHD se transmita a un portador previo del VHB (sobreinfección). En la mayoría de las ocasiones la infección ocasiona una hepatitis aguda que da paso a una infección delta crónica. La infección delta crónica causa lesiones de hepatitis crónica casi siempre activa y no se han documentado portadores sanos del VHD.

El diagnóstico de la infección crónica por el VHD se basa en la demostración de títulos elevados de anticuerpos anti-HD y en muchos casos cursa con anticuerpos anti-delta de clase Ig M y antígeno delta en tejido hepático, pero es difícil de demostrar el antígeno delta en suero.

Recientemente se han obtenido por ingeniería genética fragmentos de DNA complementario con el RNA del VHD que, convenientemente marcados, pueden ser utilizados como sonda en procedimientos de hibridación molecular. Esta técnica permite identificar RNA del VHD en el suero de muchos pacientes con infección crónica delta.

La drogadicción intravenosa constituye el vehículo más común para la difusión de la infección y en áreas no endémicas la mayoría de los pacientes con infección delta son drogadictos.

La transmisión se efectúa por los mismos mecanismos que el virus B, percutáneo o mucoso.

Virus C

Más del 90% de las hepatitis postransfusionales se atribuyen al virus no A no B, y este virus provoca una gran proporción de casos de hepatitis en pacientes con exposición frecuente a contacto parenteral como los hemofílicos, drogadictos y pacientes con hemodiálisis, y más del 25% de casos de hepatitis esporádica en individuos sin exposición percutánea obvia según estudios de Alter y cols.²⁴

Investigadores de la corporación Chiron de California han hallado un agente no A no B designado como virus de la hepatitis C. El aislamiento de este virus ha dado lugar a la detección de anticuerpos específicos antiHVC. Evaluando muestras de suero en casos de infección postransfusional no A no B de tipo agudo y crónico, se confirma que el virus C es el mayor agente causal de infección no A no B.

J. Esteban y cols.²⁵ estudiando pacientes con alto riesgo de infección como los drogadictos, hemodializados y hemofílicos encuentran que un 85% de pacientes con hepatitis postransfusional no A no B tienen antiHVC, así como el 62% de pacientes con hepatitis crónica o cirrosis con historia de transfusión sanguínea, 70% de los hemofílicos tratados con reposición sanguínea, 70% de los drogadictos y 20% de los hemodializados.

Entre pacientes sin exposición parenteral a sangre que sufren hepatopatía se detecta antiHVC en el 30% de pacientes con cirrosis criptogénica, alcohólica o cirrosis biliar primaria y 44% de los que padecen hepatitis crónica activa.

Entre sujetos sanos sin factores de riesgo para padecer hepatitis la prevalencia de antiHVC es del 1.2%, según los mismos autores.

Patogenia de la infección vírica

Aún no está bien aclarada. Diferentes virus pueden ocasionar lesión hepática. Se describen varias formas de daño:

a) Efecto citopático directo.- Es el mecanismo achacable al virus A de la hepatitis, parecido a aquel por el que otros muchos virus causan lesión celular. Sin embargo hay pruebas en contra de dicho mecanismo, por ejemplo la existencia de un periodo de incubación largo o la existencia de replicación viral durante la incubación.

b) La infección latente con existencia de respuesta inmune.-

El virus se encuentra en el interior del hepatocito mientras éste último conserva su integridad funcional. Trás la fase de incubación se inicia una respuesta inmunitaria del huesped contra antígenos producidos en la superficie del hepatocito infectado por el virus. La lesión del hepatocito es debida a la interacción de anticuerpos con la fijación de complemento que ocasiona una lisis celular por acción citotóxica directa o por mediación de los linfocitos T.²⁶

c) Otro mecanismo posible es aquel en el que una parte del DNA del virus se integra dentro del genoma de la célula huésped.

Al replicarse este DNA puede dirigir la formación de antígenos que crean una respuesta inmune, afirmación que se encuentra en consonancia con los estudios a este respecto de Harrison TJ, Anderson y cols. en 1986.²⁷

Hepatitis B.-

El VHB puede transmitirse por diversos fluidos biológicos, pues se halla presente en la sangre de los sujetos infectados, en la saliva, esperma y flujo vaginal. No se ha detectado en orina ni en heces por lo que se excluye el mecanismo fecal-oral.

De acuerdo con las circunstancias que favorecen la difusión del VHB se han establecido los siguientes mecanismos de transmisión:

a) Parenteral:

Es la adquisición del virus en los receptores de la sangre o sus derivados o en personas que hayan sufrido inoculación parenteral con material contaminado con la sangre de individuos infectados. Debido a la eliminación de los portadores de HBsAg de los bancos de sangre, el mecanismo fundamental de propagación no es la transfusión, sino el uso compartido de agujas y jeringuillas por parte de los drogadictos, el tatuaje y la acupuntura con instrumentos no esterilizados y las inoculaciones del personal sanitario de forma accidental.

b) Transmisión sexual:

Frecuente en individuos con gran promiscuidad sexual, sobre todo homosexuales masculinos, prostitutas y cónyuges de individuos con hepatitis B.

c) Transmisión vertical:

Consiste en la infección en el momento del parto en recién nacidos de madres portadoras de VHB por contacto de la sangre de la madre con las mucosas del bebé. Más frecuente en madres HBeAg positivas.

d) Transmisión parenteral inaparente:

En un grupo de los pacientes con hepatitis B no logra determinarse un mecanismo de infección parenteral por lo que se considera que se haya adquirido por inoculación inaparente a través de pequeñas heridas en la piel producidas por peine, maquinillas de afeitar u otros objetos de aseo personal compartidos con sujetos portadores del virus.

La penetración del virus en el organismo y la infección no determina siempre idéntica respuesta. La mayor parte de los infectados desarrollan una hepatitis aguda, caracterizada por un largo periodo de incubación, por la aparición en sangre del HBsAg como primer marcador, luego aparece el HBeAg antes del inicio de los

síntomas y de la elevación de las transaminasas. Con la aparición del malestar, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho e ictericia aumentan rápidamente las transaminasas y el HBsAg alcanza su más alto título. A las cuatro ó seis semanas tiende a la curación, pues en el 90% de casos se trata de una enfermedad autolimitada. Conforme avanza la evolución, los antígenos tienden a desaparecer y el HBeAg es el primero en hacerlo. Al disminuir las enzimas hepáticas se efectúa la depuración del antígeno y aparecen anticuerpos específicos. También el HBsAg puede desaparecer. Durante la convalecencia aparece el Anti-HBs, lo cuál se considera un signo de recuperación, pues la infección ya ha desaparecido. El AntiHBe tiene un comportamiento distinto, pues se manifiesta durante la fase aguda de la hepatitis y aumenta su título conforme avanza la enfermedad. Tiene valor epidemiológico y es el primer anticuerpo que aparece. A continuación se manifiesta el antiHBe que es el menos fidedigno de todos ellos. El último en manifestarse es el AntiHBs. Hasta un 10% de pacientes conservan el antígeno de superficie positivo de por vida convirtiéndose en portadores crónicos y posibles fuentes de transmisión de la enfermedad.

Debido a factores no bien conocidos, de probable origen genético o inmunológico los humanos tenemos un espectro variable de respuestas a la infección:

- 1) **La hepatitis aguda** que acabamos de describir.

2) **La infección asintomática** sin ningún defecto hepático, producción transitoria de HBsAg y desarrollo de un título suficientemente protector de Anti-HBs. El nuevo contacto con el virus hace que aumente el título de los anticuerpos.

3) **Infección asintomática** con poca ó nula lesión hepática pero con producción persistente de HBsAg, mínima ó ninguna síntesis de AntiHBs y mínima ó ninguna respuesta inmunológica al HBsAg. Se trata de portadores crónicos de HBV y dada su importancia, en especial con relación a nuestro estudio, nos detendremos en ellos más adelante. Las complicaciones o riesgos que encierra el ser portador crónico son: La posibilidad de desarrollar hepatitis crónica activa y cirrosis, desarrollo de hepatocarcinoma y desarrollo de trastornos inmunológicos como la panarteritis nodosa y la glomerulonefritis crónica.

4) **Hepatitis crónica** que puede ser de tipo persistente ó activa. Ambas pueden tener origen en una hepatitis aguda o tener un comienzo insidioso que lleva a una cirrosis postnecrótica. Su patogenia es muy compleja, y en algunos aspectos desconocida. Se cree que en un principio los linfocitos T reaccionarían con el antígeno viral y posteriormente, por un déficit funcional de los linfocitos supresores se originaría la activación de los linfocitos B. los cuales formarían anticuerpos contra las proteínas de la membrana del hepatocito lo que mantendría las lesiones hepáticas en actividad hasta la génesis de la hepatopatía crónica. Sobre la relación de la hepatitis B y el hepatocarcinoma existen varias interpretaciones.

Unas apuntan a que el HBV sea el carcinógeno o cocarcinógeno y su acción depende de la persistencia en el hepatocito.

5) Hepatitis B asociada a panarteritis nodosa comunicada por Gocke y cols. en 1970. Los enfermos tenían producción persistente de antígeno y anticuerpo tipo HBsAg y HBcAg. Se desarrollan complejos antígeno-anticuerpo que se ligan y activan al complemento produciendo lesión tisular al depositarse sobre el sistema vascular. La infección por HBV se ha asociado a glomerulonefritis membranosa, polimialgia reumática y Síndrome de Gianetti-Crosti, y los responsables de estos cuadros son vasculitis por inmunocomplejos. Muchos de ellos se acompañan de hepatitis pero otros evolucionan aisladamente sin acompañarse ni siquiera de hepatomegalia.

Algunas de estas manifestaciones pueden presentarse en hepatitis por HBV y hepatitis por otros virus no B, pudiendo representar una persistencia anormal de la respuesta usual del huésped que aparece en la hepatitis aguda.

Formas clínicas de hepatitis.-

La hepatitis aguda puede presentarse como hepatitis anictérica o síndrome posthepatítico.

1) Hepatitis anictérica.-

Suele iniciarse en forma insidiosa con febrícula, anorexia, astenia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Suele pasar inadvertida y tiene interés epidemiológico, pues explica la existencia de una proporción importante de inmunizados en determinadas comunidades y el hallazgo de hepatopatías crónicas silentes. Únicamente se descubren si en la etapa sintomática se determinan las transaminasas.

2) Hepatitis aguda icterica habitual.-

Es una forma de presentación de la hepatitis aguda cuya clinica ya hemos comentado. También puede aparecer en forma de hepatitis recidivante en la que el cuadro clínico se repite completamente ó solo hay alteración bioquímica y es frecuente que ocurra en los pacientes tratados con corticoides, ingesta importante de alcohol.

3) Hepatitis prolongada.-

En ella los síntomas y trastornos bioquímicos persisten durante varios meses en lugar de las seis u ocho semanas de una hepatitis aguda. Clínica y biológicamente no se diferencia de la hepatitis crónica. En la histología faltan todos los signos de

agresividad, por lo que se debe realizar biopsia para diferenciarlas. Una persistencia de HBsAg mayor de trece semanas en suero, debe hacer sospechar la existencia de cronicidad.

4) Hepatitis colostática aguda.-

Comienza bruscamente con ictericia y prurito, elevación del colesterol y ácidos biliares y ha de diferenciarse de la ictericia obstructiva secundaria o coledocitis o tumor de las vías biliares mediante ecografía.

5) Hepatitis aguda fulminante o fallo hepático agudo.-

El paciente presenta en principio evolución favorable de su hepatitis y a las dos o tres semanas comienza con postración, náuseas, vómitos, signos de insuficiencia hepatocelular, ascitis, ictericia progresiva, hemorragias cutáneomucosas, encefalopatía y coma; además de aumentar la esplenomegalia y disminuir la hepatomegalia. Es frecuente la evolución hacia síndrome hepatorenal o fallo renal agudo. El pronóstico es muy malo.

6) Síndrome posthepatítico.-

Es una situación que dura varios meses tras padecer una hepatitis aguda. Se caracteriza por anorexia, fatigabilidad, dispepsia, meteorismo, intolerancia a las grasas

y dolor en hipocondrio derecho; mientras existe una analítica y biopsia hepática dentro de la normalidad.

Portador asintomático de HBsAg.-

Su importancia es hoy notable, tanto por su significación numérica como por sus peculiares características. En estudios de julio de 1976, Lissen y cols.²⁸ ponen de manifiesto analizando a un grupo de donantes voluntarios los problemas etiopatogénicos, clínicos y epidemiológicos de este colectivo.

El estado de portador sano se define como aquel individuo que se caracteriza por la ausencia de síntomas y signos clínicos y bioquímicos (salvo la presencia en sangre de positividad al HBsAg), con histología hepática normal o hallazgos mínimos (hepatocitos esmerilados, polimorfismo celular, esteatosis hepática, hepatitis focal mínima y/o hepatitis reactiva inespecífica)²⁹.

Es mucha la literatura existente acerca de los portadores asintomáticos. El status hepático de aparente salud en los portadores de hepatitis B es controvertido y mientras algunos como Singleton³⁰ y cols. y Ricci³¹ y cols. encuentran que en sus grupos estudiados dichos portadores sufren daño hepático, otros como Reinicke³² indican que el portador sano tiene histología hepática normal. Todos ellos concluyen, sin embargo, que no es frecuente en estos individuos la existencia de enfermedad hepática severa, irreversible o agresiva.

De lo anteriormente dicho se concluye que el estado de portador parece depender del huésped y su prevalencia se modifica con el origen étnico, el sexo y la edad del sujeto en cuestión. Ellos encuentran que hay una gran mayoría de individuos que proceden de países mediterráneos y de Oriente, que este estado es tres veces más común en hombres que en mujeres y la mayoría no se sobrepasa la edad de 30 años. Las lesiones hepáticas más frecuentemente encontradas, según estudios de Ricci y De Bac³¹ es la hepatitis mínima silente y con microscopio electrónico tras una tinción de acetato-uranio se encuentran unas partículas virus-like en el interior de los hepatocitos que se han identificado como el virus de la hepatitis. Junto a la hepatitis mínima algunos autores han encontrado también una hepatitis persistente o hepatitis crónica. Barker³³, sin embargo, no evidencia daño hepático alguno en estudios similares hechos en los donantes de sangre daneses.

Existen estudios, como los de Anderson y Murray-Lyon³⁴ sobre la aparición dentro de los infectados de portadores asintomáticos. Para estos autores aproximadamente un 10% de pacientes infectados se cronifica. La mayor tendencia a cronificarse aparece en las infecciones de la infancia y en las hepatitis de mediana intensidad, por existencia de alteraciones en la respuesta inmune mediada por células ocurrida durante la infección o en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. El estado de portador sano no necesariamente dura toda la vida y 1-2% al año pierden el antígeno y se seroconvierten a AntiHBs³⁵. En la mayoría de estos pacientes la infección por hepatitis B ha sido eliminada, en otras el antígeno puede volverse indetectable en el suero por métodos normales aunque lo sea con métodos

inmunológicos; la mayoría de estos pacientes tienen títulos altos de anticuerpos circulantes AntiHBc. El uso de Ig M antiHBc puede evaluarse en estos pacientes con hepatitis aguda prolongada, pues ellos pueden convertirse en portadores crónicos. De forma similar, la ausencia de Ig M AntiHBc cuando un paciente se encuentra HBsAg (+) sugiere que la infección no es reciente y que puede llegar a ser un portador crónico.³⁶

La gran mayoría de donantes asintomáticos que son portadores crónicos de HBsAg tienen test normales de función hepática. La histología hepática ha sido estudiada en varias ocasiones en series de portadores crónicos con función hepática normal y en la gran mayoría de los casos la apariencia es normal o muestra sólo cambios mínimos. Alrededor del 10-15% tiene hepatitis crónica persistente y solo algún paciente ocasional tiene hepatitis crónica activa. Asimismo es excepcional la progresión de hepatitis crónica persistente a cirrosis. En contraposición estos individuos tienen mayor riesgo que el resto de la población para desarrollar carcinoma hepatocelular.³⁷ Una proporción de portadores tiene tests anormales de función hepática y la biopsia en ellos muestra desde cambios mínimos hasta hepatitis crónica persistente, activa o cirrosis y no es posible predecir el daño hepático basándose en el título de HBsAg, el status HBeAg/AntiHBe o los niveles de replicación viral.

III) HEPATOPATIAS POR DROGAS

Desde hace años es conocido que los fármacos y ciertos productos pueden dañar al hígado aisladamente o junto con otros órganos de la economía. Se incluyen entre ellos los tóxicos industriales, péptidos cíclicos tóxicos y agentes farmacológicos. Las reacciones a estos agentes se pueden asociar en dos grandes grupos:

- a) Aquél en el que la hepatotoxicidad depende de la acción directa del tóxico y de su dosis.
- b) Otro en que la toxicidad se debe a reacciones de hipersensibilidad o indiosinercasia al producto.

El hepatocito es el lugar de detoxicación de drogas y productos exógenos mediante la oxidación, reducción, hidrólisis o conjugación mediante las enzimas del retículo endoplásmico. Hay sustancias como el fenobarbital que estimulan la metabolización hepática y sustancias que pueden alterar el metabolismo de los hepatocitos e incluso provocar su destrucción.

Hepatotoxicidad directa

Las drogas que actúan por este mecanismo lo hacen, como ya hemos comentado, en relación a la dosis administrada. En estas reacciones dosis/dependientes lo más característico es la producción de una reacción predecible y reproducible en

cualquier caso, al darla en hombres o animales; la gravedad de la misma es directamente proporcional a la dosis, las manifestaciones clínicas aparecen tras un intervalo casi nunca mayor de 48 h, los datos de laboratorio son compatibles con la existencia de una lesión hepatocelular y en la biopsia hepática hay signos de necrosis zonal centrolobulillar, puede existir asimismo evidencia de toxicidad en otros órganos de la economía. Entre los productos que provocan este tipo de lesión se encuentran: Tetracloruro de Carbono, Tricloroetileno, Fósforo Amarillo, Amanita Faloides, Drogas Citotóxicas y Paracetamol.

Hepatotoxicidad por hipersensibilidad

Se caracteriza por producir lesión hepática sólo en algunos individuos expuestos a la droga, no producir lesión si se administran a animales, no existir relación entre la dosis administrada y el efecto producido, no ser predecible la duración del intervalo entre la administración y la aparición de los síntomas y pueden aparecer otros signos de hipersensibilidad como eosinofilia, rash cutáneo, fiebre y artralgias.

Las formas de reacción hepática a los tóxicos son fundamentalmente dos: en forma de necrosis y hepatitis o en forma de colestasis. Más raramente en forma de esteatosis. Las lesiones inflamatorias son como las de las hepatitis víricas en clínica, laboratorio, e incluso biopsia. En la colestasis lo característico es la presencia de una intensa ictericia acompañada de prurito, heces acólicas sin urobilinógeno en la orina y con gran elevación de la fosfatasa alcalina sérica. Algunos preparados como la

metiltestosterona pueden tener efecto tóxico directo además de provocar reacciones de hipersensibilidad; la presencia en la biopsia hepática de dilatación de los conductillos biliares con aplanamiento o pérdida de las micro vellosidades con defectuosa eliminación de bromosulfotaleína y bilirrubina hacen pensar en un proceso tóxico como lo demuestran los estudios al respecto de Sherlock y cols.

La administración de paracetamol a dosis que alcancen en sangre los 300 µgr/ml, que vienen a ser unos 15 gramos de producto dan lugar a la producción de una necrosis hepática. El mecanismo patogénico parece ser debido a una toxicidad hepática de un metabolito del citocromo P₄₅₀ que se liga a macromoléculas vitales de la célula hepática. La toxicidad puede aumentar por acción de un inductor hepático como el fenobarbital. El metabolito en cuestión se inactiva por el glutatión hepático, de forma que si está disminuido ese glutatión se produce la necrosis hepática. Anatómicamente se aprecia necrosis lobulillar central que se inicia entre 4 y 12 horas y alcanza su máximo a los 4 ó 6 días de la ingesta masiva.

El halotano produce desde una leve y subclínica alteración de la función hepática hasta una hepatitis fulminante. Afortunadamente la frecuencia de la reacción hipersensible es baja. Aunque una cuarta parte de los enfermos la presentan tras la primera puesta en contacto, se ha establecido una relación con las aplicaciones múltiples. El cuadro es de una hepatitis con ictericia, acolia, coluria, astenia y otros datos bioquímicos de la hepatitis. En la histología se consigue descartar lesiones hepáticas por sepsis o shock en el postoperatorio. En su evolución puede aparecer

una cirrosis cuando se repiten los brotes hepáticos. Cousins y cols.³⁸ en 1987 en un estudio randomizado sobre el metabolismo y la hepatotoxicidad del halotano en humanos comparado con euflurano y meperidina, concluyen que la reducción del metabolismo del halotano ocurre rutinariamente en pacientes que son anestesiados con este producto en condiciones de normoxia y que esta es la causa del aclaramiento con antipirina que tiene lugar tras la anestesia.

Parece que existe una cierta predisposición genética a la aparición de colostasis tras la toma de medicamentos. La mayoría de los enfermos lo presentan en el 1º ó 2º ciclo. Consiste en malestar general, náuseas, vómitos, y anorexia seguidos de un cuadro de hepatitis colostática. El pronóstico en este caso es bueno.

Rigas, Rosenfeld, y cols.³⁹ describen asimismo la hepatotoxicidad de la amiodarona que puede causar daño por hipersensibilidad y por efecto tóxico directo. La presencia de depósitos fosfolípidicos en cuerpos lisosomales puede ayudar a diferenciar la toxicidad secundaria con amiodarona de la debida a otras causas de esteatosis hepática como el alcoholismo.

El ketoconazol ha sido recientemente reconocido como causa de daño hepático. La incidencia de lesión sintomática en hígado y potencialmente seria parece ser muy baja, quizás uno de cada 15000 individuos expuestos el mecanismo patogénico parece ser de idiosincrasia metabólica aunque la hipersensibilidad no ha sido completamente desechada en algunos casos⁴⁰. La incidencia de elevación de

transaminasas mediana, reversible y asintomática se ha estimado en un 5-10% según los trabajos al respecto de J.H. Lewis y cols.⁴¹.

El maleato de perhexilina, una droga usada en el tratamiento de angor pectoris, también se reconoce como una sustancia capaz de producir daño hepático. Las lesiones histológicas a las que da lugar son parecidas a las que aparecen en pacientes con enfermedad alcohólica crónica. Los hepatocitos sufren un depósito de fosfolípidos y ultraestructuralmente existen numerosos lisosomas aumentados de tamaño conteniendo en su interior figuras mieloides. Los estudios de Peyssayre, Bichare y cols.⁴² demuestran a este respecto que el maleato de perhexilina puede provocar lesiones parecidas a las de la hepatopatía alcohólica y cambios histoquímicos y ultraestructurales que recuerdan a las fosfolipidosis.

La amiodarona es un benzofurano que contiene yodo, con potentes propiedades antiarrítmicas, con efecto probado en arritmias supraventriculares y ventriculares. Tanto ella como su metabolito la N-desmetilamiodarona se miden en sangre durante semanas y meses tras el cese de la terapia. Su toxicidad hepática no ha sido aún bien definida. Produce mediana elevación en los valores séricos de las aminotransferasas en pacientes tratados, pero se han biopsiado pocos de ellos. Según trabajos de Simon y cols.⁴³ que describen los daños hepáticos por este fármaco como la hepatitis alcohólica aguda, con fibrosis y proliferación de conductillos biliares. Sherlock y cols.⁴⁴ en estudios al respecto hacen las mismas descripciones.

Debe considerarse la posibilidad de una causa yatrogénica en cualquier paciente que presente inicialmente un patrón clínico de patología hepatobiliar. En ausencia de factores que apoyen una hepatitis vírica genuína es probable que la causa radique en el tratamiento farmacológico que esté haciendo paralelamente.

La ingestión de un fármaco a dosis terapéuticas puede producir hepatopatía en pacientes que toman por ej. alcohol u otra sustancia capaz de aumentar la producción de metabolitos hepatotóxicos mediante la inducción enzimática.

IV - HEPATOPATIA SECUNDARIA A DIABETES Y OBESIDAD

La obesidad y los problemas que ella acarrea son más prevalentes ahora que nunca en el mundo desarrollado. Se ha descrito en la literatura que la obesidad puede producir daño hepático severo. Hay investigadores que consideran que el hígado graso es secundario a la diabetes del adulto y a la obesidad y que no suele llevar a la producción de una cirrosis. Según Hornboll y cols.⁴⁵ los cambios grasos en el hígado son un indicativo común de enfermedad hepática primaria. Es bien conocido que esos cambios grasos pueden ocurrir también en otras condiciones. También la diabetes mellitus y la edad se ha considerado que influyen en la aparición de hígado graso.

Los trabajos de Berkowitz en 1964⁴⁶ demuestran que los pacientes obesos tienen frecuentemente tests anormales de función hepática y en la biopsia los cambios histológicos más comúnmente encontrados son: los grados diferentes de infiltración grasa y evidencia de cirrosis sobreañadida en una pequeña proporción de enfermos. Trás la reducción de peso, prueba este autor que los estudios de función hepática se normalizan salvo en pacientes con alcoholismo crónico añadido al sobrepeso.

La intolerancia a la glucosa en estos pacientes obesos se debe a la alteración hepática (frecuentemente esteatosis)⁵¹.

A la misma conclusión llegan Charuzi y cols.⁴⁷ y Adler y cols.⁴⁸ que aseguran que todos los cambios morfológicos que se observan en la hepatitis alcohólica pueden ser vistos en un grupo de pacientes obesos con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática. Las hepatopatías que con más frecuencia se ven en estos enfermos son: esteatosis, hepatitis grasa, fibrosis grasa y cirrosis grasa.

CLINICA EN LAS HEPATOPATIAS

Los trastornos hepáticos llevan a la producción de una serie de signos y síntomas clínicos de los cuales los dos síndromes fisiopatológicos que con más frecuencia se ven son la ictericia y la insuficiencia hepática.

Ictericia: Aunque un aumento de la cifra de bilirrubina por encima de 1.2 mg/100 ml en sangre es anormal, solo es visible la ictericia cuando la hiperbilirrubina supera los 2-3 mg/100 ml de suero. Como la bilirrubina tiene afinidad por las fibras elásticas es muy visible en la esclerótica, donde abundan estas fibras. El nivel de hiperbilirrubinemia es determinante de la intensidad de la ictericia. Puede deberse a: aumento de producción de bilirrubina, escasa captación por las células hepáticas, trastornos de conjugación con el glucurónido, y trastornos de excrección de la bilis a nivel de canalículos y vías biliares.

Insuficiencia hepática. La ictericia no es característica del mismo pero casi siempre suele acompañarlo. Se caracteriza por alteraciones de personalidad, confusión mental que puede ir desde la letargia ligera hasta el coma, la asterixis que forman parte de la llamada encefalopatía metabólica.

Con la disminución de la inactivación de las hormonas esteroideas (fundamentalmente los estrógenos), se origina con frecuencia hipogonadismo, pérdida de la libido y ginecomastia en el varón. El eritema palmar y las telangiectasias no tienen origen bien definido. Muchos pacientes presentan un olor característico llamado fétor hepático. La orina suele tener color intenso y con frecuencia se origina insuficiencia renal dando lugar a un síndrome hepatorenal cuya fisiopatología no es aún bien conocida. No hay correlación entre el nivel de hiperbilirrubinemia o la pigmentación biliar correspondiente de células epiteliales tubulares renales o cilindros biliares en los túbulos. En ocasiones se explica la aparición de insuficiencia hepática

y renal que puede observarse por intoxicación por tetracloruro de carbono o intoxicaciones por metales pesados que lesionan simultáneamente a ambos órganos. Parece ser que de forma contribuyente actúan los desequilibrios de electrolitos y los secuestros de sangre de la red esplénica con vasoconstricción renal.

En ocasiones la insuficiencia hepática se presenta en forma de hiperpirexia extrema. El trastorno de la síntesis de proteína puede originar hipoalbuminemia, hipoglobulinemia e hipoprotobinemia y éstas a su vez, la causa de diátesis hemorrágica. Debido a la dificultad para sintetizar proteínas puede haber valores elevados de aminoácidos en sangre y la dificultad para convertir el amoníaco en urea tiene como consecuencia aumento de las concentraciones de amoníaco y disminución de la uremia. Algunos investigadores relacionan la encefalopatía metabólica con los valores elevados en la amoniemia, pero este punto se encuentra en discusión puesto que no son paralelos la gravedad de la encefalopatía y los valores en sangre del amoníaco.

Las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos pueden manifestarse como hipoglucemia resultante de la reserva inadecuada de glucógeno o en casos raros hiperglucemia pasajera con incapacidad del hígado lesionado para absorber y almacenar excesos de glucosa en la sangre.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La exploración del estado de las células hepáticas se lleva a cabo con métodos analíticos que tienen como objetivo fundamental detectar si hay necrosis celular y apreciar su extensión cuando existe, medir la capacidad de síntesis de proteínas y conocer el grado de participación en el metabolismo de las sustancias endógenas: bilirrubina, hidratos de carbono, grasas y amoníaco; y exógenas como los colorantes y la galactosa.

Las transaminasas glutaminopirúvicas (GPT) y glutamino oxalacéticas (GOT) son enzimas intracelulares presentes en la mayoría de los tejidos especialmente en el hígado cuya actividad plasmática refleja la liberación de enzimas consecutiva al recambio celular fisiológico o lesión celular. Una elevación de las transaminasas séricas sólo se aceptaría como evidencia de necrosis hepatocelular una vez que se han excluido otras causas posibles extrahepáticas como infarto de miocardio, pancreatitis aguda, miopatía, ejercicio físico intenso, etc.

Aunque el nivel sérico de estas enzimas constituye un buen índice de la extensión de la lesión celular, no existe correlación absoluta entre la actividad enzimática y el grado de lesión histológica sobretodo en las hepatopatías crónicas y en las lesiones alcohólicas. Incluso en esta última enfermedad puede haber grave lesión histológica con normalidad enzimática.

Es admitido por algunos autores que una transaminasemia superior a 500 U se debe a hepatitis vírica, hepatitis tóxica o lesión isquémica aguda (hepatitis isquémica) y que transaminasas inferiores a 500 U cursan con los siguientes procesos: hepatitis crónica, cirrosis, fase de regresión de la hepatitis aguda, colestasis, tumor hepático o hepatitis alcohólica.

Los valores séricos dependen del método empleado en su determinación. El cociente GOT/GPT en el individuo normal suele ser de 1.3. En casi todas las enfermedades hepáticas agudas o crónicas el índice GOT/GPT es inferior a 1 mientras que es superior a 2 en más de 3/4 partes de pacientes con hepatopatía alcohólica. La razón de esta diferencia puede ser útil en el reconocimiento de la etiología de una hepatopatía. La hepatitis alcohólica presenta una escasa elevación de la GPT porque el contenido intracelular de aquella enzima está reducido quizás a consecuencia del déficit de fosfato de piridoxina propio del alcoholismo el cual es un cofactor para la síntesis de GPT.

Existen otras enzimas indicadoras de necrosis celular como la ornitil carbamil-transferasa, glutamato deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa y sorbitol deshidrogenasa pero su determinación no posee ninguna ventaja sobre las transaminasas.

La Albúmina sérica y protrombina son dos proteínas que se sintetizan exclusivamente en el hígado por lo que su concentración en plasma refleja la

capacidad funcional de las células hepáticas. Para su adecuada valoración se debe tener en cuenta: la albúmina tiene una vida media larga, de unos 20 días lo que explica que no se observe hipoalbuminemia en lesiones hepáticas agudas. De otro lado, los valores plasmáticos bajos de albúmina pueden no ser debidos únicamente a una síntesis reducida por hepatopatía crónica grave sino también a pérdidas urinarias como en el síndrome nefrótico o en la malnutrición.

La determinación de los factores de coagulación dependientes de la vit.K, sintetizados todos ellos por el hígado tiene mayor interés diagnóstico ya que su vida media es muy corta (menor de 4 días) y la disminución de su síntesis lleva consigo una disminución de la actividad plasmática. Si se excluyen las causas extrahepáticas de disminución de la tasa de protrombina se reconoce un daño hepático y tanto en hepatopatías agudas como crónicas se considera a este un signo de mal pronóstico.

Las lesiones hepatocelulares agudas y crónicas pueden interferir en las distintas secuencias del metabolismo de la bilirrubina por lo tanto es frecuente observar hiperbilirrubinemia con elevación variable de las fracciones libre y conjugada. La bilirrubinemia normal es inferior a 1 mg/dl y la fracción directa no sobrepasa los 0.3 mg/dl. La elevación de la fracción no conjugada puede deberse a aumento en la producción de bilirrubina o a un trastorno en su captación por el hepatocito. El ejercicio violento, embarazo, abuso de alcohol, insuficiente ingesta calórica, etc., pueden provocar aumento en la bilirrubina conjugada sin que ello implique daño hepático. Por el contrario una elevación de la bilirrubina conjugada indica un

trastorno de la función excretora hepática. La hiperbilirrubinemia mixta se observa en procesos como hepatitis, cirrosis donde se alteran simultáneamente varios mecanismos de catabolismo de este pigmento en el hepatocito.

La bromosulfaleína (BSF) es un colorante extraído enteramente del plasma por el hígado tras su inyección intravenosa y sigue una vía metabólica similar a la de la bilirrubina: captación, transporte intracitoplásmico, conjugación con glutatión y excreción biliar.

Una retención de BSF superior a la considerada como normal (menos del 8%) a los 45 minutos constituye un buen indicador de lesión celular hepática. La retención de BSF puede ser mayor de lo normal en circunstancias como ayuno, anemia, fiebre, obesidad, toma de andrógenos o estrógenos y está constantemente elevada en pacientes ictericos.

Hay otras pruebas que poseen mayor sensibilidad como el aclaramiento del colorante inyectado en dosis única en el que se calcula el porcentaje de BSF que es extraído del plasma por el hígado a intervalos sucesivos y la medición del transporte máximo (Tm) y la capacidad de almacenamiento (S) del colorante, calculado después de la infusión continua de BSF a diferentes velocidades.

El aclaramiento hepático de la galactosa expresado en forma de $t^{1/2}$ (tiempo medio), es decir el tiempo que se precisa para reducir a la mitad la concentración

plasmática de la galactosa; tiene gran interés como estimación de la masa hepática funcionante ya que depende de la actividad metabólica de las células hepáticas.

La elevación de la amonemia constituye un marcador biológico de la encefalopatía hepática, aunque se desconoce el mecanismo a través del cual el amoniaco es causante de la misma. Su determinación posee un valor relativo porque no es superior al examen clínico para el diagnóstico y seguimiento de una encefalopatía.

Mayor sensibilidad pero mucha mayor complejidad posee la determinación de la síntesis máxima de urea, la cual es función específica de los hepatocitos y puede constituir un elemento de utilidad pronóstica en el riesgo a desarrollar una encefalopatía en un paciente cirrótico candidato a anastomosis portosistémica.

Recientemente se ha considerado que la capacidad hepática de metabolizar ciertos fármacos constituye una prueba útil para conocer el estado de la función hepática. Uno de los fármacos utilizados es la aminopirina puesto que su absorción intestinal es completa tras su administración oral, se distribuye homogéneamente en el agua corporal y sufre una metabolización hepática mediante desmetilación. Cuando se administra marcada con Carbono 14 la recuperación del $^{14}\text{CO}_2$ espirado da una estimación de la función microsomal e indirectamente de la masa hepática funcionante según los estudios de Galizzi, Long y cols.⁴⁹. Actualmente se ha demostrado que existe una excelente correlación entre los resultados de la prueba

del aliento con aminopirina-¹⁴C expresados en porcentaje de ¹⁴CO₂ espirado a las 2 horas de iniciada la prueba, y otras pruebas clásicas que miden la síntesis hepatocelular (albúmina y protrombina) y la función de la capacidad excretora celular (retención de la BSF a los 45 minutos). Esta prueba tiene interés especial en el seguimiento de los pacientes con hepatitis crónica activa o pacientes alcohólicos crónicos con la misión de comprobar la progresión hacia la cirrosis hepática.

Las gammaglobulinas son inmunoglobulinas formadas por las células plasmáticas como respuesta a una estimulación antigénica. Aumentan en las hepatopatías crónicas como consecuencia del defecto fagocitario de las células de kupffer que reducen la inactivación de antígenos bacterianos y de otra naturaleza, según los trabajos hechos por Triger y cols. en 1973₃₀.

Parece ser que la determinación de las inmunoglobulinas proporciona cierta información sobre la etiología de las hepatopatías. Así, la Ig M es propia de la cirrosis biliar primaria, la Ig A de la cirrosis alcohólica y la Ig G de la cirrosis posthepatítica y criptogénica.

La elevación de la fosfatasa alcalina es un índice claro de colestasis y en ausencia de hiperbilirrubinemia es indicativa de lesión infiltrativa hepática tumoral, quística o granulomatosa que afecta focalmente la función excretora del hígado o de una cirrosis biliar primaria como concluye Kaplan en sus estudios sobre el tema en 1972₅₁. Se debe siempre excluir el origen óseo, placentario o hematológico de

esta enzima y es aún más fácil determinar simultáneamente la gammaglutamyl-transpeptidasa o la 5-nucleotidasa que se eleva asimismo en los estados de colestasis.

Los niveles altos de fosfatasa alcalina en la colestasis suelen ser la consecuencia de un aumento en su síntesis en las células hepáticas pero no son indicativos de su etiología ni tampoco del nivel del obstáculo al flujo biliar.

Los anticuerpos antimitocondriales son Ac no organoespecíficos dirigidos contra las mitocondrias; aparecen en un pequeño número de enfermedades crónicas del hígado pero se presentan en más del 95% de pacientes con cirrosis biliar primaria, de ahí su interés en el diagnóstico de esta enfermedad demostrado por Domiach y cols⁵², en sus estudios de 1974.

Marcadores de Virus de la Hepatitis.-

Para la infección por virus A, la aguda o muy reciente se caracteriza por la positividad de anticuerpos contra el HVA tipo Ig M, mientras que la asociación de Ac tipo Ig G e Ig M indican infección pasada antigua si estos últimos son negativos.

La serología para el HBV es más compleja. En hepatopatía aguda y crónica por virus B se detecta el antígeno de superficie (HBsAg) el cual, como ya dijimos, también aparece en los portadores sanos. Otro antígeno de importancia es el Ag e; su positividad indica que el virus se está replicando activamente por lo que este antígeno se detecta en las fases iniciales de la hepatitis aguda y en los primeros meses o años de la infección crónica, por lo que la contagiosidad de los individuos HBeAg positivos es alta y se correlaciona con los niveles séricos de DNA vírico. La positividad de anticuerpo anti-HBe indica que la actividad replicativa del virus es escasa o nula, por lo que la contagiosidad es reducida. Este anticuerpo suele positizarse en el inicio de la convalecencia tras una hepatitis aguda y en fases tardías de la infección crónica. El anticuerpo contra el antígeno del core, antiHBe se encuentra en la práctica totalidad de los individuos con infección actual, en cuyos casos coexiste con el HBsAg, o pasada, coincidiendo entonces con la positividad de anti-HBs. La positividad del anti-HBe aislado es más difícil. Generalmente corresponde a una infección pasada que tiene un título bajo de anti-HBs, pero también puede detectarse a título alto en casos poco frecuentes de infección B que cursen con negatividad de HBsAg en suero.

Existe también un método de detección de antiHBe tipo Ig M, el cual es positivo para la hepatitis B aguda o reciente y es útil para asegurar el origen B de una hepatitis aguda en un HBsAg positivo, descartando la posibilidad de que se trate de una infección por virus no A no B en el portador de antígeno Australia, como se deduce de los trabajos de Deinhardt y cols..

La alfa-fetoproteína es una proteína fetal que deja de ser sintetizada por el hígado tras el nacimiento y reaparece en el plasma tras diversas situaciones patológicas. Por radioinmunoanálisis su valor plasmático no es superior a 20ng/dl. En enfermedades hepáticas agudas y crónicas del hígado puede estar elevado sin superar los 500 μ gr/l niveles superiores a 500 ngr/dl son exclusivos del carcinoma hepatocelular según los estudios de Alpert y cols.⁵³. La limitación de esta prueba es que sólo un 60% de carcinomas hepatocelulares se asocian a una síntesis elevada de esta proteína fetal, y su negatividad, pues, no excluye el diagnóstico.

La gammaglutamil-transpeptidasa es una enzima transferasa que cataliza la transferencia de grupos glutamil-transpeptidos a otros péptidos aceptores. Se localiza en riñón, hígado, páncreas, intestino delgado y corazón. En el hígado la GGT se halla en los microsomas, membranas del hepatocito, fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares. Los valores séricos normales son de 4 a 18 U/l en mujeres y de 6 a 28 en varones. Se eleva en casi todas las enfermedades hepáticas, por lo que su especificidad es muy escasa. Sus mejores elevaciones ocurren en procesos tumorales, colestasis y hepatitis alcohólica.

En individuos alcohólicos sin enfermedad hepática, la GGT está constantemente elevada debido al aumento de la actividad enzimática microsomal que induce el alcohol. Desciende hasta normalizarse en 6-8 semanas de abstinencia y se eleva de nuevo al volver a beber; de ahí su utilidad en el seguimiento de enfermos alcohólicos sometidos a deshabituación. Pueden observarse elevaciones de la GGT en individuos

no alcohólicos expuestos a tóxicos industriales o fármacos que dan lugar a inducción de las enzimas microsomales, como demuestran los trabajos de Grune y Stratton en el 76.

Exploración Radiológica. Gammagrafía.-

La radiología simple de abdomen proporciona datos esenciales para el diagnóstico de las enfermedades hepatobiliares.

El hígado no es usualmente visible con rayos X debido a su consistencia blanda aunque su borde inferior puede ser visible sobretodo si existe una distensión gaseosa del ángulo hepático del colón.

En casos de hepatomegalia se aprecia el borde inferior del hígado por debajo de la última costilla. Otras alteraciones visibles en radiografía son la elevación del diafragma derecho y el desplazamiento hacia abajo del ángulo hepático del colón y del riñón derecho.

Cuando existe aumento de tamaño del bazo, el borde inferior del mismo aparece por debajo de la última costilla, el ángulo esplénico del colón está rechazado hacia abajo y el gas de la cámara gástrica suele estar ausente.

Las calcificaciones presentes sobre el área hepática pueden tener su localización en hígado, vesícula biliar, vena porta, arterias hepáticas, área subfrénica, base del hilio hepático o pared abdominal. Las causas más frecuentes de calcificaciones intrahepáticas son granulomas brucelares hialinizados, angiomas, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y metástasis de carcinoma ovárico.

En la zona de la vesícula biliar puede haber cálculos radiopacos, calcificación de la pared vesicular y bilis cálcica. Los cálculos biliares suponen la causa más frecuente de calcificaciones visibles radiográficamente sobre el hipocondrio derecho en rayos X simple de abdomen.

El gas en el área hepática puede estar localizado en el parénquima hepático, en la porta o en el árbol biliar. El gas situado en el interior del parénquima hepático puede deberse a lesiones traumáticas penetrantes en el hígado o a abscesos que pueden contener niveles hidroaéreos.

Es infrecuente observar la presencia de gas en el sistema venoso portal. Aparece en casos de isquemia intestinal, sobre todo infarto venoso mesentérico como demuestran Liebman y cols.⁵⁴.

El gas alcanza el sistema biliar por incompetencia del esfínter de Oddi, anastomosis quirúrgicas biliodigestivas, fistulas biliointestinales etc. La presencia de gas en vías biliares asociada a cuadro de oclusión intestinal sugiere ileo biliar.

La presencia de ascitis libre puede detectarse por la separación de las asas adyacentes de intestino en la región centroabdominal. Volúmenes reducidos de ascitis, no detectables apenas por percusión abdominal pueden identificarse por la presencia de un borde nítido situado en la margen del peritoneo parietal en ambos flancos del abdomen, en una placa tomada en posición de decúbito supino.

En la gammagrafía hepática el isótopo más utilizado es el Tc^{99m} que posee una vida media de 6 horas con lo que se radia minimamente al paciente.

La gammagrafía está indicada en todo paciente en que se sospecha hepatopatía crónica y en la sospecha de lesiones ocupantes de espacio. Es especialmente útil en el diagnóstico de los hemangiomas y en el diagnóstico diferencial entre los adenomas y la hiperplasia nodular focal. En la vía biliar tiene importancia el estudio de malformaciones congénitas y en las colecistitis.

En pacientes con cirrosis hepática puede verse una hipertrofia del lóbulo derecho junto hipertrofia del lóbulo izquierdo el cual se prolonga hacia la izquierda con una imagen del bazo hipertrófico e hipercaptante. También se encuentran alteraciones difusas en la captación en pacientes con hepatitis aguda o crónica, alcohólica, en la infiltración linfomatosa difusa y en las micrometástasis.

Las lesiones ocupantes de espacio de tamaño superior a 2 cm aparecen como zonas frías, defectos circunscritos de captación o amputación de parte de un lóbulo

hepático. Las metástasis hepáticas y el carcinoma primitivo de hígado se manifiestan por zonas de hipocaptación o amputación de tamaño y número variable.

La no observación de zonas frías o hipocaptantes no permite la exclusión de un proceso infiltrativo.

El diagnóstico de carcinoma primitivo de hígado suele ser difícil, ya que el asentar generalmente sobre un hígado cirrótico pueden existir defectos de captación debidos a áreas de colapso del parénquima, a nódulos de regeneración difíciles de distinguir del proceso infiltrativo. La utilización en un 2º tiempo de Ga^{67} que es captado por las células tumorales permite el diagnóstico diferencial.

Otra causa frecuente de lesiones frías es el quiste hidatídico, tan frecuente en nuestro país. También los hemangiomas adoptan esta misma morfología. Algunos defectos de captación y amputaciones pueden ser debidos a la compresión por parte de otros órganos.

Ecografía.-

El hígado normal posee una ecoestructura homogénea observándose una mayor ecogenicidad en las zonas periportales. La ecoestructura depende de la cantidad de grasa y colágeno que existe en el parénquima. También se valora su tamaño y la lisura de sus bordes, los cuales aparecen irregulares en pacientes con cirrosis o con

hígado tumoral. La vía biliar intrahepática no se visualiza en condiciones normales; la vesícula biliar se representa como una estructura piriforme de paredes lisas libre de ecos en su interior debido a su contenido líquido.

Entre sus indicaciones están: diagnóstico diferencial de las lesiones hepáticas focales; quistes, absesos, neoplasias, punción aspirativa dirigida a la obtención de material para estudio microbiológico y citología, valoración de pacientes con hepatopatías difusas; estudios de las hepatomegalias; diagnóstico de los pacientes ictericos y de las sospechas de patología vesicular, seguimiento de las lesiones previamente identificadas (absesos, respuesta de metástasis a la poliquimioterapia); valoración de las masas abdominales y su relación con el hígado; valoración de lesiones de vecindad (masas renales, absesos subfrénicos); determinación de la existencia de ascitis; estudio del árbol portal y de las anastomosis portosistémicas; estudio de las venas suprahepáticas en las sospechas de enfermedad de Budd-Chiari etc. La obtención de imágenes diagnósticas está limitada por la obesidad de los pacientes y la existencia de meteorismo. La ascitis, debido a que las asas flotan en el líquido impide la exploración del retroperitoneo y del colédoco pero no suele dificultar la observación del hígado y la vesícula biliar.

En pacientes con esteatosis y fibrosis hay aumento difuso de la ecogeneidad. En la cirrosis hepática evolucionada se altera fundamentalmente el contorno y las alteraciones del parénquima pueden ser mínimas pues los nódulos de regeneración ofrecen una ecoestructura similar al parénquima normal. Los quistes suelen dar

imágenes con pocos ecos y los procesos neoformativos son lesiones ecogénicas focales. Las lesiones calcificadas dan lugar a imágenes con ecos muy intensos con una sombra posterior y es frecuente identificarlos con quistes hidiatídicos calcificados.

Pueden diagnosticarse igualmente trombosis en las venas suprahepáticas o dilatación en caso de obstáculo en su drenaje a nivel de la cava; la vena porta está aumentada de tamaño en caos de hipertensión portal pudiendo valorarse la existencia de colaterales. Las anastomosis portocava o esplenorrenal pueden ser estudiadas mediante este sistema para ver su permeabilidad.

Las dilataciones a nivel de la vía biliar tales como obstrucción permiten ser detectadas ecográficamente pudiendo conocerse también el lugar exacto donde tiene lugar la misma.

Las alteraciones de la vesícula biliar tales como el hidrops, tamaño vesicular, y estado de la pared de este órgano son facilmente estudiables mediante ecografía y se admite que mediante ultrasonidos se puede realizar el diagnóstico del 97% de las colelitiasis en los pacientes afectados, según estudios de Schwerek and cols.⁵⁵

Laparoscopia y Biopsia.-

La laparoscopia y la biopsia hepática son los dos métodos de exploración morfológica del hígado más usados con fines diagnósticos, usados aisladamente o asociados.

Según autores como Hernández Guio⁵⁶, Dagnini⁵⁷ o Bordas⁵⁸ la biopsia tiene mayor utilidad en el diagnóstico de las hepatopatías difusas, mientras que la laparoscopia está especialmente indicada cuando se sospecha que las alteraciones de la superficie del hígado tengan gran expresividad diagnóstica, ya sean lesiones focales o de patología de otros órganos abdominales.

La hepatomegalia e hipertransaminemia de naturaleza no aclarada, la mayoría corresponde a hepatopatías difusas que pueden catalogarse mediante datos clínicos o por biopsia a ciegas, la laparoscopia permite obviar el posible error de muestra en el estudio anatomopatológico. Tienen gran interés los casos de cirrosis macronodular cuya etiología con frecuencia es posthepática pero que puede corresponder a fases avanzadas en la evolución de una cirrosis de otra etiología (ej. la alcohólica o la hemocromatótica).

Entre las hepatopatías difusas que pueden beneficiarse de la práctica de laparoscopia asociada a biopsia podemos citar la hepatitis alcohólica (que en la clínica puede simular un tumor como describen Brugera⁵⁸ y cols. en su trabajo "Hepatitis alcohólica aguda pseudotumoral") y la fibrosis hepática congénita en la que permite hacer biopsia dirigida.

Por el contrario en la hepatitis crónica y en el hígado de sobrecarga (esteatosis, hemocromatosis, amiloidosis...), la laparoscopia proporciona imágenes características pero no aporta ventajas diagnósticas respecto a la biopsia realizada a ciegas⁵⁹.

Cuando se sospecha un hígado de estásis o alteraciones vasculares del parénquima hepático la laparoscopia sólo permite obtener el diagnóstico en muchos casos mediante la observación y evalúa con precisión el riesgo que implicará obtener una biopsia a la vez que reduce el riesgo al poder detectar precozmente la aparición de complicaciones como Lidner y cols.⁶⁰ ponen de manifiesto en sus trabajos.

En la sospecha de parasitosis hepáticas que se manifiestan normalmente como hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho y de forma menos constante con síndrome febril. Las alteraciones bioquímicas, la anamnesis, ecografía y gammagrafía permiten sospechar o establecer el diagnóstico pero la laparoscopia es fundamental para el mismo porque permite observar cambios macroscópicos específicos de algunas de ellas u obtener muestras de las zonas más alteradas que suelen ser las que aportan los datos anatomopatológicos más característicos para el diagnóstico de la enfermedad.

Una ventaja fundamental de este método diagnóstico es que permite la obtención de múltiples especímenes de parénquima con el mínimo riesgo.

La sospecha de afección tumoral del hígado o de metástasis peritoneales es una indicación específica de laparoscopia después de la realización de una exploración ecográfica. La observación de la superficie hepática y de las paredes de la cavidad peritoneal permite diagnosticar la presencia de un tumor maligno que afecta al hígado en un 70% de los casos y la asociación de laparoscopia y biopsia hepática única o

múltiple permite subir este porcentaje hasta un 90%. La peritoneoscopia permite dirigir la aguja de biopsia a las masas tumorales y evaluar con precisión el lugar de menor riesgo para la punción, según el aspecto del tumor y de la vascularización de la cápsula de Glisson que lo recubre. Con ella se evita la punción de nódulos umbilicados, cuya histopatología puede ser difícil de definir pues el fragmento suele ser estar constituido por tejido necrótico, y evita la punción directa de masas demasiado vascularizadas a las que la forma de acceder es a través de parénquima sano siendo el riesgo muy inferior. Otra ventaja de asociar laparoscopia y biopsia es acceder al resto de la cavidad peritoneal y evaluar posibles lesiones extrahepáticas de las que también puede obtenerse biopsia.

Algunos datos macroscópicos permiten orientar la naturaleza y procedencia del tumor hepático con bastante precisión. La mayoría de los tumores que asientan sobre una cirrosis hepática son carcinomas primitivos de hígado. Los angiomas y tumores vasculares presentan una imagen característica y en otros casos la localización de las masas tumorales sugieren su procedencia histológica.

Las alteraciones de la superficie hepática no son suficientemente expresivas en otros casos pero la observación del resto de la cavidad puede dar los datos necesarios para establecer el órgano donde asienta la tumoración primitiva: intestino grueso, cuerpo y cola de páncreas, origen ginecológico como demuestran Meyer-Burg y cols.⁶

La mayor parte de las ictericias pueden diagnosticarse correctamente con métodos clínicos, radiológicos y ecográficos y certificarse mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pero en algunas situaciones necesitan de la colaboración de la laparoscopia, la cual hace unos años tuvo un papel primordial en el diagnóstico de las ictericias pero hoy está relegada frente a otros métodos más precisos.

La utilidad de este método al diagnosticar las ictericias se basa en la observación de la vesícula biliar, superficie hepática, y el resto de la cavidad peritoneal.

Una vesícula tensa o con adherencias y la presencia de canales linfáticos dilatados en la superficie hepática o masas en la región biliar son suficientes para establecer el diagnóstico. La superficie del hígado permite saber sobre la existencia de una hepatopatía crónica o de metástasis. De todas formas resulta más completo el diagnóstico si se asocia una colangiografía percutánea con aguja fina que pondría de manifiesto si existe una obstrucción y caso de que exista cual es su naturaleza. La observación de la permeabilidad de la vía biliar permitirá obtener una o varias biopsias hepáticas sin riesgo, independientemente de los valores de la bilirrubina plasmática.

El hígado debido a su situación en la circulación sistémica es un órgano que con frecuencia es asiento de metástasis. Estadísticas de que el 30% de todos los tumores cursan con afección del hígado, y hasta 50% de los tumores del tracto digestivo son

las realizadas por Sherlock en 1975⁶². La eficacia de la laparoscopia para detectar los implantes tumorales en el hígado hace que, esta técnica de exploración se utilice para evaluar la participación hepática y del peritoneo en un proceso tumoral ya diagnosticado. Ej. en los linfomas se usa la laparoscopia asociada a la obtención de biopsias múltiples. Es útil en sí misma cuando demuestra la existencia de masas tumorales pero caso que no lo haga permite decidir donde se puede biopsiar con un riesgo mínimo obteniendo material que proporcione una adecuada información histopatológica.

Normalmente los datos clínicos y bioquímicos son suficientes a la hora de catalogar una ascitis, pero a veces hay que llegar hasta la obtención de citología del líquido ascítico y observación del peritoneo mediante laparoscopia con obtención de muestras de esta serosa si es preciso. Permite esta técnica diferenciar masas tumorales, procesos inflamatorios o vasculares que orientan respecto a la etiología del proceso.

La observación de la superficie hepática y la localización de los signos de hipertensión portal en la cavidad abdominal permiten diferenciar la hipertensión portal intra o extrahepática y dentro de las primeras las que se deben a cirrosis hepática, hepatopatía alcohólica, fibrosis hepática, amiloidosis o procesos tumorales o quísticos; como demuestran Lenzi y cols.⁶³ en sus trabajos sobre laparoscopia y sus aplicaciones diagnósticas.

En los politraumatismos graves permite esta técnica valorar el estado de las vísceras intraperitoneales diagnosticando con precocidad las posibles roturas viscerales que exigen actuación prioritaria. Es éste junto con el diagnóstico de un hemoperitoneo unos casos de aplicación de esta técnica de forma urgente.⁶⁴

La ventaja de la laparoscopia está en poder obtener el diagnóstico del hígado sin puncionarlo y en afirmar que la muestra obtenida en la punción (si hay que hacerla) es representativa pero hay cierta limitación por parte del observador, que en un grupo de enfermos con cambios en la superficie hepática puede afirmar que se trata de una hepatopatía difusa pero sin conocer cuál es su naturaleza. Este problema puede solucionarse con la obtención de biopsias que si bien por un lado aclaran la naturaleza de la lesión, por otro aumentan notablemente el riesgo de la exploración.

Desde el punto de vista técnico la laparoscopia necesita más tiempo para su realización que la biopsia, que puede estar hecha en unos cinco minutos mientras que la laparoscopia necesita más de veinte minutos para completar la observación del hígado, vías biliares y estructuras intraperitoneales, y exige una preparación más cuidadosa. Las molestias que le proporcionan al paciente son prácticamente similares pues aunque la biopsia es muy breve en su realización, las molestias posteriores son equiparables a las de una laparoscopia de corta duración.

Complicaciones.-

Se diferencian varios tipos de complicaciones según las distintas etapas en la realización de la laparoscopia y la existencia de asociación o no de otras técnicas de diagnóstico. Puede producirse con el neumoperitoneo, con la introducción del trocar del laparoscopio o con la realización de biopsia, ya sea hepática o de otras estructuras; como dejan patente en sus investigaciones sobre indicaciones y complicaciones de la laparoscopia Andrew y cols.⁶⁴ y sobre la laparoscopia ginecológica Horwitz y cols.⁶⁵. En la realización del neumoperitoneo puede provocarse la entrada en esas sigmoideas, por ejemplo, obligando a suspender la exploración y manteniendo al paciente en observación.

La introducción del trocar es más peligrosa pero hay descritas menos complicaciones acerca de ella. Algunas complicaciones se describen como: entrada del trocar en un asa intestinal, en un quiste urinario de un riñón poliquístico, o en una vesícula biliar colocada anormalmente baja.

La práctica de la biopsia puede dar lugar a la provocación de un hemoperitoneo, peritonitis biliar, punciones de quistes hidatídicos con apariencia pseudotumoral etc.

Biopsia Hepática.-

Consiste en un procedimiento indispensable para establecer el diagnóstico definitivo de la mayoría de las enfermedades del hígado.

Es útil en el seguimiento de pacientes hepáticos para comprobar el grado de respuesta al tratamiento y puede utilizarse para conocer la extensión o la repercusión en el hígado de algunas enfermedades sistémicas.

Normalmente se usan para realizarla diversos tipos de agujas diseñadas para la punción percutánea a ciegas o bajo control laparoscópico, y son necesarias la colaboración del paciente y unas pruebas de coagulación normal o con escasa alteración. Cuando la punción no pudiera realizarse por alteración importante en la coagulación, puede obtenerse por vía transyugular tras la cateterización de la vena suprahepática introduciendo por este catéter un sistema de aspiración provisto de una aguja la cuál se introduce en el parénquima hepático.

La indicación más frecuente de la biopsia hepática es la confirmación de un diagnóstico exacto en un paciente en el que la historia clínica, la exploración y el exámen bioquímico indican que existe una hepatopatía y no puede precisarse su naturaleza.

Indicaciones.-

La observación de una hipertransaminemia moderada de forma prolongada (más de 6 meses), es un motivo para la indicación de la biopsia hepática, la cual puede revelar los cambios histológicos de una hepatitis aguda que se está resolviendo, una hepatitis crónica o una cirrosis.

Las hepatomegalias; a veces su falta de manifestación clínica o la pobreza de las alteraciones biológicas que produce no permite que se llegue a un diagnóstico. En estos casos la biopsia hepática puede demostrar que existe un acúmulo de materiales en las células hepáticas produciendo una esteatosis, una amiloidosis u otra enfermedad de depósito. Ante cuadros de hígado tumoral que cursa con hepatomegalía irregular, elevación de las enzimas de colestasis y defectos en la gammagrafía hepática, la punción-biopsia permite establecer si es debido a un tumor primario hepático o a una metástasis, y en este último caso sugerir el origen de la tumoración primitiva.

Ante casos de ictericia, la punción-biopsia solo se justifica cuando se ha excluido una colestasis obstructiva tras hacer exploraciones instrumentales en la vía biliar principal. Podemos encontrar desde simple depósito de pigmento en el parénquima hepático hasta hepatitis alcohólica, hepatitis vírica aguda, hepatitis tóxica o cirrosis biliar primaria.

La biopsia juega también un papel decisivo en la valoración clínica de pacientes alcohólicos. Según estadísticas de Bruguera y cols.⁶⁶ en más de un 75% de alcohólicos asintomáticos se descubre por punción-biopsia datos histológicos de hepatopatía alcohólica.

El diagnóstico de una hemocromatosis o de enfermedad de Wilson puede hacerse por las alteraciones serológicas que en ellas se producen pero a veces es necesaria la punciónbiopsia para llevar a cabo una determinación de la concentración de diversos metales en el tejido hepático.

Ante casos de fiebre de origen desconocido, cuando los exámenes habituales no han permitido alcanzar el diagnóstico tras una semana de hospitalización en un paciente con síndrome febril de más de tres semanas de evolución se debe realizar punción-biopsia hepática. En un 25 a un 30% de casos según Bruguera y cols.⁶⁶ se ven alteraciones morfológicas que usualmente son granulomas que permiten establecer el diagnóstico etiológico de la fiebre.

La eficacia del tratamiento inmunosupresor en la hepatitis crónica autoinmune activa se puede valorar por la remisión de los síntomas clínicos de enfermedad y las alteraciones biológicas que se producen. La desaparición del infiltrado inflamatorio portal y de la necrosis parcelar periférica de la biopsia hepática se considera un signo de remisión. Aparte del valor diagnóstico, la biopsia hepática tiene valor para determinar el pronóstico de la enfermedad.

Inconvenientes.-

A la hora de su realización la biopsia hepática cuenta con una serie de inconvenientes debido en primer lugar a la distribución en el hígado de las alteraciones histológicas de una enfermedad, por lo que puede que el espécimen obtenido no sea significativo y en segundo lugar porque hay lesiones hepáticas cuyas manifestaciones hepáticas cuentan con escasas diferencias entre sí. También ha de tenerse en cuenta que no es una exploración desprovista de riesgos a pesar de que su morbilidad es muy baja.

Tipos de lesiones hepáticas.-

Dentro de las alteraciones que histológicamente pueden observarse en el hígado caben destacar:

1) Esteatosis.- Consiste en un acúmulo de grasa visible en las células hepáticas que tiene su origen muchas de las veces en el alcoholismo crónico o en estados hiperlipémicos.

Este trastorno es reversible pero puede ir seguido de cicatriz grave e irreversible del hígado constituyéndose así una cirrosis. La grasa puede acumularse en cantidad mínima y no descubrirse macroscópicamente o en cantidades masivas provocando una hepatomegalia hasta que el órgano pese 5-6 kg.

La esteatosis hepática constituye la primera etapa en la afectación del hígado secundaria en consumo de alcohol. Las gotas de grasa depositadas en el hepatocito acaban por llenar el citoplasma provocando el desplazamiento del núcleo hacia la periferia. El aumento del número y tamaño de las vacuolas de grasa lleva a la producción de una rotura de la membrana celular y a la formación de los llamados quistes grasos. La esteatosis hepática microscópica suele aparecer de tres a diez días tras la ingesta si se observa el fragmento de tejido hepático al microscopio óptico, pero si se observa al microscopio electrónico aparecen alteraciones desde el primer día tras una dosis completa de alcohol, que es la que supone un 46% de las calorías totales ingeridas por el individuo diariamente. En este caso las alteraciones se sitúan en las mitocondrias provocando cambios a nivel de las crestas de estos organulos y en las membranas con inclusiones parahialinas a nivel de la matriz.

No se producen generalmente signos inflamatorios y los espacios porta suelen ser normales. En el 40% de las esteatosis hepáticas hay alteraciones a nivel de las venas centrales de los lobulillos hepáticos, que reciben el nombre de "**Esclerosis Hialina Central**". A esta alteración se considera como un paso previo de las lesiones hepáticas graves secundarias al consumo de alcohol, siempre que se continúe con una ingesta considerable del mismo. Si se elimina el consumo de alcohol estas lesiones pueden ser reversibles en días o semanas.

2) Hepatitis Alcohólica.- Puede ser el paso siguiente del desarrollo de una esteatosis alcohólica.

Constituye junto con la cirrosis una de las mayores complicaciones del alcoholismo pudiendo llevar al fracaso hepático. Se caracteriza por la presencia de hepatocitos balonados, degeneración y necrosis del hepatocito que suele comenzar en la zona centrolobulillar o también en la zona periportal con infiltrados polinucleares. En todos los casos de hepatitis alcohólica existe una esclerosis hialina central como brotes de necrosis previa.

Entre un 10-30% de los alcohólicos (según las diferentes series estudiadas), se encuentra la "Hialina Alcohólica ó Cuerpos de Mallory" que no son patogénomónicos como antes se pensaba y que son debidos a proteínas de naturaleza fibrilar que proceden de los microtúbulos encargados del transporte y secrección del hepatocito. Al igual que en la hepatitis crónica existe necrosis en sacabocados con bastante frecuencia así como infiltrados linfocitarios que podrían jugar un papel en la patogenia de la hepatitis. En aproximadamente un 45% de casos existe infiltración hepática focal viendose los linfocitos entre los hepatocitos y situados en el centro de éstos.

Los linfocitos en sangre periférica de los enfermos con hepatitis alcohólica se deben a la presencia de hialina alcohólica con aumento de la liberación del factor inhibidor de la migración. Sí los linfocitos T juegan algún papel en la propagación de la lesión celular, su acción podría explicar por qué el pronóstico a la larga de la hepatitis alcohólica y la supervivencia de los enfermos es mediana a pesar de que se produzca la erradicación del consumo de alcohol.

3) Fibrosis Alcohólica.- Se trata de una fibrosis parenquimatosa difusa que se considera consecuencia de la hepatitis alcohólica teniendo generalmente como predecesora a la esclerosis hialina. Se realiza una modificación fibrosa de las células hepáticas faltando los pseudolóbulos propios de la cirrosis.

4) Hepatitis Vírica Aguda.- Existe en ella una lesión celular generalizada que es mayor en las áreas centrolobulillares, hay proliferación de los elementos linfoides portales y las células de Kupffer, hay peso de células inflamatorias a través de la placa limitante y el recubrimiento del sinusoides. Las alteraciones regenerativas se deben a la desorganización de la estructura en cordones del hígado al proliferar células globulosas de una forma caprichosa. También es de destacar la degeneración de los hepatocitos con balonización, picnocirosis y necrosis acidófila, regeneración hepatocelular con figuras mitóticas y polimorfismo celular del hepatocito.

5) Hepatitis Crónica Persistente.- En ella existe inflamación prolongada del parénquima hepático de más de seis meses de duración asociada a infección viral por HBsAg, ileitis terminal, infección por salmonella o por entamoeba histolítica.

En la morfología del hígado existe una estructura lobulillar conservada, limitándose la inflamación a los espacios porta que están ensanchados e infiltrados por células de tipo histiocitario, linfocitario o células plasmáticas, polimorfonucleares, eosinófilos o neutrófilos. En el parénquima puede haber signos residuales de la hepatitis previa, moderada esteatosis y necrosis focales hepatocelulares aisladas.

Ocasionalmente hay tabiques delgados desde las zonas portaes pero sin signos de actividad.

6) Hepatitis Crónica Activa.- Se caracteriza porque presenta alteraciones inflamatorias en el parénquima hepático. Los espacios porta están densamente infiltrados por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas que sobrepasan la limitante de los hepatocitos y rodean a células aisladas. Estas zonas son sustituidas por tejido fibroso, se producen puentes fibrosos portocentrales que envuelven las células parenquimatosas y los conductos biliares. Las zonas de necrosis se pueden acompañar de colapso de la trama de reticulina produciéndose así una fibrosis pasiva.

Existe evidencia de regeneración hepática con formación de rosetas o hepatocitos binucleados, engrosamiento de las placas de hepatocitos y pseudolóbulos regenerativos. Como estas alteraciones tienen lugar en placas de tejido hepático y con una distribución difusa, es difícil de diagnosticar el espécimen de tejido obtenido por la biopsia hepática a ciegas.

Casí en la mitad de los casos existe conjuntamente con la necrosis, la lesión característica de la cirrosis hepática activa o inactiva. En las áreas periportaes se descubren los llamados "Cuerpos de Councilman" que representan simplemente células necróticas. También es posible observar la proliferación de células de Kupffer y la existencia de éxtasis biliar pericentral o perilobular.

7) **Hepatitis Crónica Lobulillar.**- Consiste en una alteración morfológica en la cual se aprecia durante más de seis meses una histología de hepatitis aguda que puede prolongarse incluso años después del comienzo. En las fases de brotes de hepatitis como viral se aprecia necrosis y degeneración hepatocelular pericentral con infiltración de células inflamatorias y proliferación de las de Kupffer. Los espacios porta están poco alterados y se conserva intacta la arquitectura hepática.

8) **Cirrosis Hepática.**- La cirrosis de origen alcohólico es una cirrosis grasa, micronodular, con nódulos y tabiques uniformes en su tamaño y distribución, y que afecta difusamente al órgano.

Recientemente se ha comprobado que algunos alcohólicos presentan una forma más irregular que se asemeja a la postnecrótica. Los nódulos en la cirrosis inicial carecen de la arquitectura lobulillar, son nódulos monolobulillares, de tamaño y contornos regulares. Cuando estos nódulos alcanzan un tamaño mayor se hacen irregulares y pueden presentar asimismo relobulizaciones caracterizadas por trayectos portales pequeños e hipoplásicos y excesivos canales venosos eferentes siendo entonces los nódulos multilobulillares indistinguibles de los que siguen a las hepatitis víricas o postnecróticas. En los países más avanzados ésta suele ser la forma de cirrosis más frecuente observada en alcohólicos. En la cirrosis alcohólica no suelen apreciarse tabiques conjuntivos secundarios en colapso masivo sin embargo este colapso puede aparecer por inflamación y necrosis persistente habiendo en esas áreas disposiciones irregulares de los trayectos portales y de los vasos.

La mayoría de los tabiques resultan de formación fibrosa activa y existe a la par de un incremento del colágeno, aumento de los polisacáridos ácidos en el borde de los septos.

La presencia de células inflamatorias en los tabiques es un signo inconfundible de actividad en estos tipos de cirrosis.

Existe asimismo un depósito excesivo de hierro en el parénquima, lo que se achaca al alto contenido en este metal de algunas bebidas alcohólicas, y como complicación importante, además de esta hemocromatosis secundaria, se encuentra el desarrollo de un carcinoma hepático primario que según las series estudiadas puede verse en un 12-15% de los casos.

Cirrosis Macronódular.- En ella existe una desorganización completa de la arquitectura hepática con formación de nódulos hepatocelulares y fibrosis. En la periferia de los nódulos de regeneración están los sinusoides hepáticos por los cuales pasa la sangre de los espacios porta a las venas linfáticas. La sangre portal es pues, desviada por fuera del parénquima funcional por lo que puede producirse una insuficiencia vascular en el centro de los nódulos. Los nódulos regenerativos son núcleos de tejido hepático que muestran morfológicamente signos de crecimiento caracterizados por láminas de células hepáticas de distinto espesor.

Pueden formar parte de un lóbulo sin poseer su arquitectura o mostrar verdaderos tractos portales y canales centrales. El grado de regeneración en esos nódulos puede ser diverso y es especialmente intenso en sus límites. Al aumentar de tamaño presionan sobre las estructuras vecinas sobre todo sobre venas tributarias de la hepática que no están rodeadas de conjuntivo y sobre los linfáticos provocando interferencias en el drenaje venoso y linfático del hígado dando así lugar a una hipertensión portal postsinusoidal. Este obstáculo en la evacuación linfática es un componente para la producción de ascitis en la cirrosis hepática. Los nódulos son asiento de degeneración maligna para la cuál el hígado cirrótico está especialmente predispuesto y que constituye la forma de evolución de un porcentaje de enfermos de alrededor del 15%.

10) Cirrosis Biliar Primaria.- Se trata de un proceso poco conocido. Se ha atribuido a infección viral con participación principalmente de conductos biliares. En alguna ocasión se ha discutido su validez y no puede identificarse HAA en la mayoría de estos pacientes. En forma alternativa se supone la existencia de una causa inmunológica. Se han identificado complejos inmunes que contienen principalmente Ig M, linfocitos transformados y células plasmáticas en las zonas portales en algunos casos de cirrosis biliar primaria según Fox y cols.⁶⁷ Se han identificado anticuerpos antimitocondriales en el suero de algunos pacientes (Doniach y cols en 1966)⁶⁸. No se conoce la causa por la que los anticuerpos solamente lesionan al hígado. A pesar de la presencia de anticuerpos humorales, se cree que la mayor parte de las lesiones inmunológicas dependen de una respuesta inmune mediada por células, por lo tanto

se ha considerado que esta forma de cirrosis biliar sería un trastorno autoinmune según Doniach y cols. en 1970⁶⁹. Sin embargo hay que admitir que las lesiones inmunológicas todavía son pocas y su interpretación es discutible. Con menor énfasis se ha sugerido también que exista una colestasis de tipo medicamentosa pero no desarrolla lesión periportal y cirrosis.

Histológicamente se caracteriza por la regularidad de las cicatrices periportales que se extienden saliendo de las triadas portales vecinas y establecen conexiones entre ellas, lesiones en los conductos y conductillos biliares, proliferación y regeneración dentro de la cicatriz, intensa infiltración leucocitaria en las cicatrices.

10) Enfermedad de Wilson.- Consiste en un trastorno innato del metabolismo del cobre caracterizado por lesión hepática y daño cerebral, también denominada degeneración hepato-lenticular. La herencia es recesiva autonómica por lo que se manifiesta en homocigotos en la 2º ó 3º década de la vida. El defecto consiste en una síntesis inadecuada de ceruloplasmina, proteína plasmática que fija el cobre. En pacientes con esta enfermedad, el cobre absorbido de la dieta no se une a esta proteína sino que forma uniones muy laxas con la albúmina de las cuales se suelta para depositarse en hígado, ganglios basales, corteza cerebral, córnea y riñón. En el ojo el cobre se localiza sobre la membrana de Descemet y da lugar a la formación del anillo corneal de Kaysher-Fleischer, que es patogenomónico.

En etapas primeras de la enfermedad se observa necrosis hepatocelular acompañada de formación de inclusiones hialinas acidófilas parecidas a las del hígado del alcohólico (Levi y cols. 1967)⁷⁰. La cicatrización se produce tras la etapa de necrosis, puede originar trabéculas muy finas parecidas a las de la cirrosis posthepatítica o amplias zonas masivas de colapso que sugieren cirrosis postnecrótica. Los estudios con microscopio electrónico demuestran acúmulos de cobre en los lisosomas de los hepatocitos, así como anomalías mitocondriales según Goldfisher y cols. en 1968⁷¹.

11) Hemocromatosis.- En la cirrosis pigmentaria se asocia con un tipo de cicatrización fibrosa muy similar a la observada en etapas moderadamente avanzadas del alcoholismo. El color pardo achocolatado del órgano hace que esta forma de cirrosis sea bien diferenciable de las demás.

Las tinciones especiales para hierro revelan depósitos de hemosiderina en grandes cantidades en los hígados afectos. El pigmento se descubre no solamente en el citoplasma del hepatocito sino también en las células de kupffer, el epitelio de los conductos biliares y las cicatrices.

Las manifestaciones clínicas en estos pacientes provienen no sólo de la cirrosis hepática sino de la diabetes que tan frecuentemente aparece en estos pacientes. La cirrosis pigmentaria junto con la cicatrización postnecrótica constituyen los dos antecedentes más frecuentes en la etiología del hepatocarcinoma.

12) **Hepatocarcinoma.**- Se trata de una lesión histológica que asienta en un 80% de ocasiones en hígados cirróticos según Sherlock y cols.(1972)⁷².

Macroscópicamente este tumor puede aparecer en el hígado como: tumor másivo solitario, a veces monolobular, muchos nódulos esparcidos por la viscera de forma semejante a como se distribuyen las metástasis o como una variante difusa infiltrante en la cuál resulta difícil el diagnóstico diferencial con la cirrosis. Las tres formas descritas suelen provocar hepatomegalia con aumento de tamaño generalmente asimétrico. Pueden invadir las venas hepáticas causando el síndrome de Budd-Chiari, o invadir la cava e incluso el hemicardio derecho.

Desde el punto de vista histológico las células del hepatocarcinoma guardan mayor o menor semejanza con los hepatocitos según la diferenciación del tumor. En los bien diferenciados las células tienden a formar cordones a veces separados por sinusoides, y elaboran bilis. En los menos diferenciados existen células gigantes, anaplásicas, con citoplasma abundante y muchos núcleos en división mitótica.

Los caracteres clínicos más frecuentes de estas neoplasias son: hepatomegalia irregular, febrícula, sucesión de síntomas de cirrosis subyacentes, pérdida de peso, líquido ascítico generalmente sanguinolento, pérdida de peso, trastornos gastrointestinales y debilidad intensa. Puede haber hipoglucemia por disminución de las reservas de glucógeno al sustituirse el tejido hepático por tejido tumoral. Es frecuente, en un 50-75% de pacientes, según Smith en 1970⁷³, la elevación en suero

de la alfa-feto proteína que se produce durante la vida fetal en personas sanas y queda reprimida en el nacimiento. En pacientes con hepatocarcinoma pudiera representar mutaciones genéticas en células cancerosas que permiten la producción de esta sustancia.

PROPOSITO

Como ya vimos al hablar de la clínica de algunas hepatopatías que incluían la esteatosis, hepatitis, cirrosis..., algunas de ellas cursan sin sintomatología clínica. Con motivo de las mismas realizamos este estudio para aclarar su etiología y conocer sus patrones bioquímicos e histológicos y así saber cuál es la incidencia en nuestro medio de las hepatopatías asintomáticas.

Conocido es de todos que cada vez es mayor el número de estudios endoscópicos y biópsicos en enfermos que o bien no presentan sintomatología alguna o presentan síntomas no relacionados con enfermedad hepática.

Hay pocos estudios a este respecto y los que existen se han hecho sobre los portadores crónicos asintomáticos de virus de la hepatitis B o sobre pacientes con ingesta abusiva de alcohol. Aparte de estos agentes etiológicos hemos de considerar que existen fármacos con capacidad hepatotóxica que bien puede ser directa mediante relación dosis/efecto o por hipersensibilidad individual al fármaco. También se ha comprobado daño hepático ligado a obesidad y/o a diabetes pero a este respecto la literatura es aún escasa.

Ludwig⁷⁴ y Galambos⁷⁵ comprueban que en estudios necrópsicos el 40% de las cirrosis pueden pasar inadvertidas por falta de sintomatología clínica y que hasta un 20% de ellas son descubiertas mediante un examen de rutina o en el diagnóstico de una enfermedad que no se localiza en el hígado.

Nuestro propósito es saber qué tanto por ciento de hepatopatía asintomática existe en nuestro medio. Para ello hemos estudiado a pacientes que se han biopsiado por presentar clínica no relacionada con enfermedad hepática y a individuos asintomáticos examinados en revisiones de rutina en las que se ha encontrado un hallazgo de laboratorio o un dato de exploración clínica que orientaba hacia la existencia de daño hepático.

Hemos recogido el tipo de lesión histológica que presentaba cada uno de estos pacientes y en ellas hemos encontrado una gama tan diversa que se extiende desde los cambios mínimos por inducción enzimática hasta el hepatocarcinoma, pasando por entidades como la esteatosis hepática, la hepatitis de diversa etiología o la cirrosis.

También hemos investigado la posible etiología de estos daños hepáticos, encontrando como causas fundamentales el alcoholismo, la infección por virus, la ingesta de drogas potencialmente hepatóxicas, el sobrepeso y los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, con el objeto de recomendar alguna medida al respecto a la vista del daño anteriormente citado.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio fueron revisados el total de biopsias hepáticas realizadas mediante laparoscopia u obtenidas a ciegas en la Sección de Hepatología del Servicio de Digestivo del Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla, durante los cinco últimos años y seleccionamos aquellas que les fueron realizadas a pacientes que no presentaban antecedentes de sintomatología relacionada con enfermedad hepática. El número total de enfermos que presentaba esta condición fue de 215, lo que suponía un 14.9% respecto del total de las biopsias realizadas en el transcurso de esos años (1434 biopsias en total).

Los criterios seguidos para seleccionar a los enfermos fueron los siguientes:

- 1) Ausencia de antecedentes de enfermedad hepática excepto en aquellos pacientes con hepatitis considerada resuelta al menos un año antes.

- 2) Individuos cuyo diagnóstico final no fuera sospechoso de afectar al hígado de forma simultánea o secundaria como por ejemplo en enfermedades neoplásicas, multisistémicas, etc.

- 3) Ausencia de antecedentes de drogadicción, transfusiones y enfermedades hematológicas como la hemofilia.

4) Ausencia de diagnóstico previo de la diabetes aunque se incluyeron en el estudio a aquellos que presentaron cifras elevadas de glucemia basal en los controles analíticos previos a la biopsia.

5) Biopsias realizadas al menos seis meses después de mantener los datos orientativos de enfermedad hepática.

De los 215 pacientes seleccionados, 152 eran del sexo masculino, lo que suponía un 70.69% y 63 del femenino que suponía un porcentaje del 29.3%. La media de edad fue de 45.2 ± 14 años.

En estos pacientes analizamos en primer lugar el motivo inicial del hallazgo, quedando los individuos divididos en dos grupos:

a) Los pacientes que en el curso de una revisión rutinaria, como un chequeo médico o una revisión en su empresa de trabajo, presentaron algún dato físico o analítico de hepatopatía.

b) Aquellos que estaban siendo estudiados por presentar sintomatología digestiva o extradigestiva, no relacionados con enfermedad hepática, que mostraron algún dato físico o analítico sugestivo de hepatopatía.

También se indagó sobre la existencia de posibles factores etiológicos tales como el consumo de alcohol superior a 80 gramos/día durante más de un año, positividad para los marcadores del virus B de la hepatitis, antecedentes de haber padecido hepatitis previa, consumo habitual de fármacos, sobrepeso y obesidad, contacto con enfermos con hepatitis, intervenciones quirúrgicas previas, extracciones dentarias etc. como los más destacables.

Se analizó, asimismo, cuál o cuales fueron las alteraciones que motivaron el estudio hepático para conocer si en estos enfermos lo primero que aparecía alterado era la analítica, o signos físicos como la hepatomegalia, esplenomegalia, estigmas cutáneos, hallazgos patológicos en exploraciones radiográficas, ecográficas, etc.

Apartir de la obtención de este dato alterado, se realizó en estos enfermos un estudio que comprendía: estudio hematológico completo, transaminasas, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, CES (Colinesterasa), proteínas totales, proteinograma, serología completa para el virus B de la hepatitis, alfa-fetoproteína, además de examen físico completo donde se señaló la existencia o no de hepatomegalia, esplenomegalia, estigmas cutáneos de hepatopatía o presencia de ascitis. Asimismo se realizó estudio esofágico para descartar la existencia de varices esofágicas. En los casos en que se consideró necesario se determinaron anticuerpos, sideremia, cupremia, cupruria y tasa sérica de alfa₁-antitripsina.

Se practicó ecografía abdominal para concluir el estudio.

También se cuantificó el tiempo transcurrido entre el hallazgo inicial y el momento en que se realizó el estudio mediante biopsia.

Por último se recogió el diagnóstico anatomopatológico emitido tras la biopsia y el diagnóstico final al que se llegó tras el estudio. La laparoscopia se realizó en todos los casos en que las condiciones físicas del enfermo lo permitieron, y en el curso de la misma se tomó biopsia dirigida de las zonas más significativas con equipo de Richard Wolf. En el resto de los casos se realizó biopsia a ciegas con aguja de Tru-cut. Las muestras obtenidas mediante biopsia fueron teñidas con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, amilasa PAS, azul de Prusia, y técnica de reticulina y posteriormente observadas al microscopio óptico para emitir los diagnósticos. En los casos en que se consideró oportuno se realizaron otras técnicas de tinción. Al sospechar infección por virus B se realizó tinción con orceína, y con técnicas de histoquímica se llevaron a cabo marcadores HBsAg y antígeno core (HBcAg).

RESULTADOS

1) Motivo de la primera consulta.

1) Revisión rutina..... 61 casos... (28.77%)

2) Sintomatología digestiva..... 83 casos... (38.60%)

a) Dispepsia inespecífica.....	19 casos
b) Patología péptica.....	16 casos
c) Molestias en hipocondrio dcho.....	15 casos
d) Molestia abdominal difusa.....	14 casos
e) Alteración hábito intestinal.....	12 casos
f) Hemorr. diges. alta no varicosa.....	4 casos
g) Pancreatitis.....	2 casos
h) Rectorragias.....	1 casos

3) Sintomatología extradigestiva.... 71 casos...(33%)

a) Sintomatología locomotora.....	12 casos
b) Astenia y Sind. constitucional.....	11 casos
c) Alt. hematológicas (anemia).....	11 casos
d) Sint. de caracter funcional.....	7 casos
e) Sint. otorrinolaringológica (epistaxis, vértigo).....	6 casos
f) Sint. dermat.(rosácea, liquen).....	5 casos
g) Alteraciones endocrinas.....	4 casos
h) Hipertensión Arterial.....	4 casos
i) Sint. respiratoria.....	3 casos
j) Sint. Cardiológica.....	3 casos
k) Sint. Sistema nervioso.....	3 casos
l) Sint. renal.....	3 casos

TABLA I

II) Alteración que motiva el estudio

1) Hipertransaminemia.....	117 casos (70.7%)
* Elevación GOT y GPT.....	109
* Elevación GPT.....	5
* Elevación GOT.....	3
2) Hepatomegalia.....	61 casos (28.3%)
3) Marcadores Virus B.....	12 casos (5.58%)
4) Estigmas cutáneos.....	9 casos (4.1%)
5) Esplenomegalia.....	6 casos (2.79%)
6) Bilirrubinemia Total Elevada.....	4 casos (1.86%)
7) Gammaglobulina Elevada.....	4 casos (1.86%)
8) Otros Datos.....	2 casos (0.9%)

TABLA II

III) Datos Obtenidos en el Estudio (1)

1) GPT elevada.....	178 casos (82%)
2) GOT elevada.....	162 casos (75%)
3) Hepatomegalia.....	108 casos (50%)
4) Fosfatasa Alcalina elevada.....	50 casos (23.2%)
5) Gammaglobulina elevada.....	47 casos (21.8%)
6) HBsAg.....	44 casos (20%)
7) Hipercolesterolemia.....	5 casos (2%)
8) AntiHBc.....	32 casos (14.8%)
9) Estigmas Cutáneos.....	26 casos (12%)
10) Hiperglucemia.....	25 casos (11.6%)
11) Esplenomegalia.....	20 casos (9%)
12) Obesidad.....	19 casos (8.8%)
13) VSG elevada.....	18 casos (8.3%)
14) Gamma GT elevada.....	18 casos (8.3%)
15) Hiperbilirrubinemia T/D elevada.....	16 casos (7.4%)
16) HBeAg positivo.....	9 casos (4.1%)
17) Varices Esofágicas.....	8 casos (3.7%)
18) Hipoalbuminemia.....	5 casos (2%)
19) Hipercolesterolemia.....	5 casos (2%)
20) AntiHBe.....	35 casos (16.2%)
21) Alfafetoproteína.....	5 casos (2%)
22) Sideremia elevada.....	3 casos (1.3%)
23) Ascitis.....	2 casos (0.09%)
24) AMA.....	1 casos (0.04%)

TABLA III

(1) Los porcentajes van referidos al total de pacientes estudiados. 215 es el 100%.

IV) Factores Etiológicos

1) Consumo de Alcohol.....	84 casos (39%)
2) Hepatitis previa.....	27 casos (12.5%)
3) Toma de Medicamentos.....	14 casos (6%)
a) Antirreumáticos.....	4 casos
b) Anticonceptivos.....	3 casos
c) Antibióticos.....	2 casos
d) Antihipertensivos.....	1 casos
e) Antiarrítmicos.....	1 casos
4) Otros Factores.....	19 casos (8.8%)
a) Tto parent.con mat.no desech.....	5 casos
b) Interv. Quirúrgicas Múlt.....	5 casos
c) Extracciones Dentarias.....	2 casos
5) No se halló ningún factor relacionable con hepatopatía.....	71 casos (24%)

TABLA IV

V) Diagnósticos de Laparoscopia y biopsia

1) Cirrosis Hepática.....	71 casos (33%)
2) Esteatosis Hepática.....	31 casos (14.4%)
3) Hepatitis Reactiva Inespecífica.....	26 casos (12%)
4) Hepatitis Crónica Persistente.....	23 casos (10.6%)
5) Hepatitis Crónica Lobulillar.....	14 casos (6.5%)
6) Hepatopatía Crónica Alcohólica.....	12 casos (5.5%)
7) Histol. Normal o Cambios Mínimos.....	12 casos (5.5%)
8) Hepatitis en Resolución.....	10 casos (4.6%)
9) Hepatitis Crónica Activa.....	8 casos (3.7%)
10) Fibrosis Hepática.....	5 casos (2%)
11) Cirrosis + Hepatocarcinoma.....	3 casos (1.3%)

TABLA V

CIRROSIS - 71 casos

1) Factores Etiológicos en Cirróticos

1) Alcoholismo.....	19 casos (26.7%)
2) No conocida.....	10 casos (14%)
3) Virus de Hepatitis B.....	8 casos (11.2%)
4) Hepatitis previa.....	7 casos (9.8%)
5) Alcoholismo + Infección VHB.....	7 casos (9.8%)
6) Alcoholismo + Hiperglucemia.....	6 casos (8.4%)
7) Hiperglucemia.....	3 casos (4.2%)
8) Hiperglucemia + Infecc. VHB.....	3 casos (4.2%)
9) Intervenciones Quirúrgicas.....	2 casos (2.8%)
10) Hiperglucemia + Obesidad.....	2 casos (2.8%)
11) Medicamentos.....	1 casos (1.4%)
12) AMA.....	1 casos (1.4%)
13) Alcoholismo + Obesidad.....	1 casos (1.4%)
14) Hipergluc. + Alcoh. + Infecc. VHB.....	1 casos (1.4%)

TARLA VI

II) Motivo de 1ª Consulta en Cirróticos

1) Reconocimiento de Rutina.....	13 casos (18%)
2) Sintomatología Extradigestiva.....	31 casos (43%)
3) Sintomatología Digestiva.....	28 casos (38.8%)
a) Patología Péptica.....	11 casos
b) Dipepsia.....	6 casos
c) Molestias Abdominales.....	4 casos
d) Molestias Hipocond. Dcho.....	4 casos
e) Alteración Hábito Intest.....	3 casos

TABLA VII

III) Alteración que motiva el estudio en Cirróticos

1) Hipertransaminasemia.....	41 caso (56.9%)
2) Hepatomegalia.....	19 casos (26.3%)
3) Hipertransaminasemia + Hepatomeg.....	7 casos (9.7%)
4) Otros Factores.....	5 casos (6.9%)

TABLA VIII

IV) Datos Obtenidos en el estudio en Cirróticos

1) Elevación GOT.....	60 casos (83.3%)
2) Elevación GPT.....	58 casos (80.5%)
3) Hepatomegalia.....	51 casos (70.8%)
4) Marcadores VHB.....	29 casos (40.2%)
5) Elevación Fosfatasa Alcalina.....	27 casos (37.5%)
6) Hipergammaglobulinemia.....	22 casos (30.5%)
7) Hiperglucemia.....	14 casos (19.4%)
8) Estigmas Cutáneos.....	12 casos (16.6%)
9) Elevación VSG.....	12 casos (16.6%)
10) Esplenomegalia.....	9 casos (12.5%)
11) Hiperbilirrubinemia.....	8 casos (11.1%)
12) Elevación Gamma - GT.....	8 casos (11.1%)
13) Alfafetoproteína.....	7 casos (9.7%)
14) Existencia Varices Esofágicas.....	6 casos (8.3%)

TABLA IX

ESTEATOSIS - 31 casos

1) Factores etiológicos en esteatosis

1) Alcoholismo.....	14 casos (45.1%)
2) Hiperglucemia.....	5 casos (16.1%)
3) Medicamentos.....	5 casos (16.1%)
4) Obesidad.....	4 casos (12.9%)
5) Marcadores.....	2 casos (6.4%)
6) Hepatitis previa.....	1 casos (3.2%)

TABLA X

II) Motivo 1ª Consulta en Esteatosis

1) Sintomatología Extradigestiva.....	12 casos (38.8%)
2) Sintomatología Digestiva.....	11 casos (35.4%)
3) Reconocimiento de Rutina.....	8 casos (25.7%)

TABLA XI

III) Alteración que motivó el estudio

1) Hipertransaminasemia.....	20 casos (64.5%)
2) Hepatomegalia.....	7 casos (22.5%)
3) Hipertransaminasemia + hepatomeg.....	4 casos (12.9%)

TABLA XII

IV) Datos Obtenidos en el estudio en Esteatosis

1) Elevación de GPT.....	26 casos (83.8%)
2) Elevación de GOT.....	23 casos (74.2%)
3) Hepatomegalia.....	16 casos (51.6%)
4) Hipercolesterolemia.....	4 casos (12.9%)
5) Marcadores V.H.B.....	4 casos (12.9%)
6) Elevación Fosfatasa Alcalina.....	3 casos (9.6%)
7) Estigmas Cutáneos.....	2 casos (6.4%)
8) Elevación VSG.....	2 casos (6.4%)
9) Elevación Gamma - GT.....	2 casos (6.4%)
10) Esplenomegalia.....	1 casos (3.2%)
11) Elevación Gamma - Globulina.....	1 casos (3.2%)

TABLA XIII

HEPATITIS REACTIVA INESPECIFICA - 26 casos

1) Factores Etiológicos en la Hepatitis Reactiva

1) Marcadores V.H.B.....	8 casos (30.7%)
2) Alcoholismo.....	7 casos (26.9%)
3) Causa no Conocida.....	7 casos (26.9%)
4) Hiperglucemia.....	3 casos (11.5%)
5) Medicamentos.....	1 casos (3%)

TABLA XIV

II) Motivo 1ª Consulta en Hepatitis Reactiva

1) Sintomatología Digestiva.....	12 casos (46%)
2) Reconocimiento de Rutina.....	8 casos (30.7%)
3) Sintomatología Extradigestiva.....	6 casos (23%)

TABLA XV

III) Alteración que motivó el estudio en la H. Reactiva

1) Hipertransaminasemia.....	16 casos (61.5%)
2) Hepatomegalia.....	6 casos (23%)
3) Hipertransaminasemia + marcad. VHB.....	3 casos (11.5%)
4) Hipertransaminasemia + Hepatomeg.....	1 casos (3%)

TABLA XVI

IV) Datos obtenidos en el estudio en Hepatitis Reactiva

1) Elevación de GPT.....	21 casos (80.7%)
2) Elevación de GOT.....	19 casos (73%)
3) Hepatomegalia.....	12 casos (46.1%)
4) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	7 casos (26.9%)
5) Marcadores VHB.....	7 casos (26.9%)
6) Hipergammaglobulinemia.....	4 casos (15.3%)
7) Elevación VSG.....	3 casos (11.5%)
8) Elevación de Gamma - GT.....	2 casos (7.7%)
9) Esplenomegalia.....	2 casos (7.7%)

TABLA XVII

HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE (HCP) - 23 Casos

1) Factores etiológicos en la HCP

1) Marcadores de VHB.....	12 casos (52.17%)
2) Alcoholismo.....	2 casos (8.69%)
3) Hepatitis previa.....	2 casos (8.69%)
4) Alcoholismo + infección VHB.....	2 casos (8.69%)
5) Medicamentos.....	2 casos (8.69%)
6) Medicamentos + infección VHB.....	2 casos (8.69%)
7) Hiperglucemia + infección VHB.....	1 casos (4.34%)
8) Hiperglucemia.....	1 casos (4.34%)

TABLA XVIII

II) Motivo 1ª Consulta en HCP

1) Sintomatología digestiva.....	12 casos (52.1%)
a) Patología Péptica.....	5 casos
b) Molestia Abdominal Difusa.....	2 casos
c) Molestia en H.derecho.....	1 casos
2) Reconocimiento de rutina.....	8 casos (34.7%)
3) Sintomatología Extradigestiva.....	4 casos (17.3%)

TABLA XIX

III) Alteración que motivó el estudio en HCP

1) Hipertransaminasemia.....	19 casos (82.6%)
2) Hipertransaminasemia + Hepatomeg.....	3 casos (13%)
3) Otros.....	1 casos (4.3%)

TABLA XX

IV) Datos obtenidos en el estudio en la HCP

1) Elevación de GPT.....	21 casos (91.2%)
2) Elevación de GOT.....	18 casos (78.2%)
3) Marcadores VHB.....	14 casos (60.8%)
4) Hepatomegalia.....	6 casos (26%)
5) Hipergammaglobulinemia.....	5 casos (21.7%)
6) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	3 casos (13%)
7) Esplenomegalia.....	2 casos (8.6%)
8) Estigmas Periféricos.....	1 casos (4.3%)
9) Hiperglucemia.....	1 casos (4.3%)
10) Elevación de VSG.....	1 casos (4.3%)

TABLA XXI

HEPATITIS CRONICA LOBULILLAR - 14 CASOS

1) Factores Etiológicos en la Hepatitis Crónica Lobulillar

1) Marcadores de VHB.....	6 casos (42.8%)
2) Hepatitis Previa.....	4 casos (28.5%)
3) Alcoholismo + Hepatitis Previa.....	2 casos (14.2%)
4) Medicamentos.....	1 casos (7.1%)
5) Causa no Conocida.....	1 casos (7.1%)

TABLA XXII

II) Motivo de 1ª Consulta en Hepatitis Crónica Lobulillar

1) Reconocimiento de Rutina.....	8 casos (57.1%)
2) Sintomatología Digestiva.....	3 casos (21.4%)
3) Sintomatología Extradigestiva.....	3 casos (21.4%)

TABLA XXIII

III) Alteración que motivó el estudio en Hepatitis Crónica Lobulillar.

1) Hipertransaminasemia.....	12 casos (85.7%)
2) Hepatomegalia.....	1 casos (7%)
3) Hipertransaminasemia + Hepatomeg.....	1 casos (7%)

TABLA XXIV

IV) Datos obtenidos en el estudio en la Hepatitis Crónica Lobulillar.

1) Elevación de GPT.....	14 casos (100%)
2) Elevación de GOT.....	13 casos (92.8%)
3) Marcadores de VHB.....	8 casos (57.1%)
4) Hepatomegalia.....	3 casos (21.4%)
5) Hipergammaglobulinemia.....	3 casos (21.4%)
6) Estigmas Cutáneos.....	2 casos (14%)
7) Elevación de Gamma-GT.....	1 casos (7%)

TABLA XXV

CAMBIOS MINIMOS O HISTOLOGIA NORMAL - 12 casos

1) Factores etiológicos en los cambios mínimos

1) Alcoholismo.....	4 casos (33.3%)
2) Causa no conocida.....	4 casos (33.3%)
3) Marcadores de VHB.....	1 casos (8.3%)
4) Hepatitis previa + Alcoholismo.....	1 casos (8.3%)
5) Hiperglucemia + Alcoholismo.....	1 casos (8.3%)
6) Medicamentos.....	1 casos (8.3%)

TABLA XXVI

II) Motivo de 1ª Consulta en Cambios Mínimos

1) Sintomatología Digestiva.....	6 casos (50%)
2) Sintomatología Extradigestiva.....	5 casos (41.6%)
3) Reconocimiento de Rutina.....	1 casos (8%)

TABLA XXVII

III) Alteración que motivó el estudio en cambios mínimos

1) Hipertransaminasemia.....	8 casos (66.6%)
2) Hepatomegalia.....	4 casos (33.3%)

TABLA XXVIII

IV) Datos obtenidos en el estudio en los cambios mínimos

1) Elevación de la GPT.....	8 casos (66.6%)
2) Hepatomegalia.....	5 casos (41.6%)
3) Elevación de GOT.....	4 casos (33.3%)
4) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	4 casos (33.3%)
5) Hipergammaglobulinemia.....	3 casos (25%)
6) Estigmas Periféricos.....	1 casos (8%)
7) Elevación de Gamma - GT.....	1 casos (8%)
8) Marcadores de VHB.....	1 casos (8%)

TABLA XXIX

HEPATOPATIA CRONICA ALCOHOLICA - 12 casos

1) Factores etiológicos en hepatopatía crónica alcohólica

1) Alcoholismo.....	9 casos (75%)
2) No conocida.....	2 casos (16.6%)
3) Hiperglucemia + Alcoholismo.....	1 casos (8.3%)

TABLA XXX

II) Motivo de 1ª Consulta en Hepatopatía Crónica Alcohólica

1) Sintomatología Extradigestiva.....	5 casos (41.6%)
2) Sintomatología Digestiva.....	4 casos (33.3%)
a) Dispepsia.....	3 casos
b) Molestia H.Dcho.....	1 casos
3) Reconocimiento de Rutina.....	3 casos (25%)

TABLA XXXI

III) Alteración que motivó el estudio en Hepatopatía Crónica Alcohólica

1) Hepatomegalia.....	6 casos (50%)
2) Hipertransaminasemia.....	5 casos (41.6%)
3) Hipertransaminasemia + Hepatomeg.....	1 casos (8.3%)

TABLA XXXII

IV) Datos obtenidos en el estudio en la Hepatopatía Crónica Alcohólica

1) Elevación de GOT.....	10 casos (83.3%)
2) Hepatomegalia.....	9 casos (75%)
3) Elevación de GPT.....	8 casos (66.6%)
4) Estigmas Cutáneos.....	4 casos (33.3%)
5) Hipergammaglobulinemia.....	3 casos (25%)
6) Elevación de Gamma - GT.....	2 casos (16.6%)
7) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	2 casos (16.6%)

TABLA XXXIII

HEPATITIS EN RESOLUCION - 10 casos

1) Factores etiológicos en la Hepatitis en Resolución

1) Alcoholismo.....	5 casos (50%)
2) Causa no Conocida.....	3 casos (20%)
3) Hepatitis Previa.....	2 casos (20%)

TABLA XXXIV

II) Motivo de 1ª Consulta en Hepatitis en Resolución

1) Reconocimiento de Rutina.....	7 casos (70%)
2) Sintomatología Extradigestiva.....	2 casos (20%)
3) Sintomatología Digestiva.....	1 casos (10%)

TABLA XXXV

III) Alteración que motivó el estudio en la Hepatitis en Resolución

1) Hipertransaminasemia.....	9 casos (90%)
2) Hepatomegalia.....	1 casos (10%)

TABLA XXXVI

IV) Datos Obtenidos en el estudio en Hepatitis en Resolución

1) Elevación de GPT.....	8 casos (80%)
2) Elevación de GOT.....	8 casos (80%)
3) Hepatomegalia.....	4 casos (40%)
4) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	2 casos (20%)
5) Marcadores de VHB.....	2 casos (20%)

TABLA XXXVII

HEPATITIS CRONICA ACTIVA (H.C.A) - 8 Casos

1) Factores etiológicos en la H.C.A.

1) Alcoholismo.....	3 casos (37.5%)
2) Causa no Conocida.....	2 casos (25%)
3) Hepatitis Previa.....	2 casos (25%)
4) Obesidad.....	1 casos (12.5%)

TABLA XXXVIII

II) Motivo de 1ª Consulta en H.C.A.

1) Sintomatología Extradigestiva.....	5 casos (62.5%)
2) Sintomatología Digestiva.....	2 casos (25%)
a) Dispepsia	
b) Molestia en H.Dcho	
3) Reconocimiento de Rutina.....	1 casos (12.5%)

TABLA XXXIX

III) Alteración que motivó el estudio en H.C.A.

1) Hipertransaminasemia.....	7 casos (87.5%)
2) Hipertransaminasemia + Hepatomeg.....	1 casos (12.5%)

TABLA XL

IV) Datos obtenidos en el estudio en H.C.A.

1) Elevación de GPT.....	6 casos (75%)
2) Elevación de GOT.....	6 casos (75%)
3) Hepatomegalia.....	5 casos (62.5%)
4) Hipergammaglobulinemia.....	3 casos (37.5%)
5) Marcadores de VHB.....	1 casos (12.5%)
6) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	1 casos (12.5%)

TABLA XLI

FIBROSIS HEPATICA - 5 casos

1) Factores etiológicos en la fibrosis Hepática

1) Causa no Conocida.....	2 casos (40%)
2) Marcadores de VHB.....	1 casos (20%)
3) Hiperglucemia.....	1 casos (20%)
4) Medicamentos.....	1 casos (20%)

TABLA XLII

II) Motivo de 1ª Consulta en Fibrosis Hepática

1) Sintomatología Digestiva.....	3 casos (60%)
2) Sintomatología Extradigestiva.....	1 casos (20%)
3) Reconocimiento de Rutina.....	1 casos (20%)

TABLA XLIII

III) Alteración que motivó el estudio en Fibrosis Hepática

1) Hipertransaminasemia.....	3 casos (60%)
2) Hepatomegalia.....	2 casos (40%)

TABLA XLIV

IV) Datos obtenidos en el estudio en Fibrosis Hepática

1) Hepatomegalia.....	2 casos (40%)
2) Esplenomegalia.....	2 casos (40%)
3) Elevación de GOT.....	2 casos (40%)
4) Elevación de GPT.....	2 casos (40%)
5) Elevación de Fosfatasa Alcalina.....	2 casos (40%)
6) Marcadores de VHB.....	1 casos (20%)

TABLA XLV

RELACION EDAD/HISTOLOGIA

1) Menores de 20 años	13 casos
a) Hepatitis crónica persistente	5 casos (38%)
b) Histología normal	3 casos (23%)
c) Cirrosis	2 casos (15,3%)
d) Hepatitis crónica Lobulillar	2 casos (15,3%)
e) Hepatitis reactiva inespecífica	1 caso (7,6%)

TABLA XLVII

2) Entre 20 y 40 años	65 casos
a) Esteatosis	15 casos (23%)
b) Hepatitis reactiva inespecífica	1 caso (16,9%)
c) Cirrosis	11 casos (16,9%)
d) HCP	9 casos (13,8%)
e) Hepatitis crónica Lobulillar	8 casos (12,3%)
f) Hepatitis en resolución	4 casos (6%)
g) Hepatopía alcohólica	2 casos (3%)
h) Histología normal	2 casos (3%)
i) HCA	2 casos (3%)
j) Fibrosis	1 caso (1,5%)

TABLA XLVIII

3) Entre 40 y 60 años	105 casos
a) Cirrosis	43 casos (40,9%)
b) Esteatosis	14 casos (13,3%)
c) HCP	9 casos (8,5%)
d) Hepatitis reactiva inespecífica	8 casos (7,6%)
e) Hepatopía alcohólica	8 casos (7,6%)
f) Histología normal	7 casos (5,7%)
g) HCA	6 casos (5,7%)
h) Hepatitis en resolución	3 casos (2,8%)
i) Fibrosis	3 casos (2,8%)
j) Hepatitis crónica Lobulillar	3 casos (2,8%)

TABLA XLIX

4) Mayores de 60 años	32 casos
a) Cirrosis	13 casos (40,6%)
b) Hepatitis reactiva inespecífica	6 casos (18,7%)
c) Hepatocarcinoma + cirrosis	3 casos (9,3%)
d) Fibrosis	2 casos (6,2%)
e) Hepatopía alcohólica	2 casos (6,2%)
f) Hepatitis en resolución	2 casos (6,2%)
g) Esteatosis	1 caso (3,1%)
h) Histología normal	1 caso (5,7%)
i) Hepatitis crónica Lobulillar	1 caso (3,1%)

TABLA L

RELACION EDAD/FACTORES ETIOLOGICOS

1) Menores de 20 años	13 casos
a) VHB	9 casos (69%)
b) No conocida	3 casos (23%)
c) Obesidad	1 caso (7.6%)

TABLA LI

2) Entre 20 y 40 años	65 casos
a) Virus B	26 casos (40%)
b) Alcohol	13 casos (20%)
c) No conocida	8 casos (12.3%)
d) Alcohol + VHB	7 casos (10.7%)
e) Obesidad	5 casos (7.6%)
f) Alcohol + medicamentos	2 casos (3%)
g) Hiperglucemia	2 casos (3%)
h) Hiperglucemia + VHB	1 caso (1.5%)
i) Alcohol + Obesidad	1 caso (1.5%)

TABLA LII

3) Entre 40 y 60 años	105 casos
a) Alcohol	37 casos (35'2%)
b) VHB	18 casos (17'1%)
c) No conocida	18 casos (17'1%)
d) Alcohol + Hiperglucemia	9 casos (8'5%)
e) Alcohol + VHB	6 casos (5'7%)
f) Otras causas	6 casos (5'7%)
g) Hiperglucemia	5 casos (4'7%)
h) Medicamentos	4 casos (3'8%)
i) Obesidad	2 casos (1'9%)

TABLA LIII

4) Mayores de 60 años	32 casos
a) Alcohol	10 casos (31'2%)
b) No conocida	10 casos (31'2%)
c) VHB	6 casos (16'6%)
d) Hiperglucemia	3 casos (9'3%)
e) Medicamentos	1 caso (3'1%)
f) Alcohol + VHB	1 caso (3'1%)
g) Obesidad	1 caso (3'1%)

TABLA LIV

RELACION EDAD/SEXO

1) Menores de 20 años	Proporción 3'3:1
a) Varones	10 casos (76'9%)
b) Hembras	3 casos (23%)
2) Entre 20 y 40 años	Proporción 3'3:1
a) Varones	50 casos (76'9%)
b) Hembras	15 casos (23%)
3) Entre 40 y 60 años	Proporción 2'5:1
a) Varones	76 casos (72'3%)
b) Hembras	29 casos (27'6%)
4) Mayores de 60 años	Proporción 1'5:1
a) Varones	19 casos (59'3%)
b) Hembras	13 casos (40'6%)

TABLA LV

DISCUSSION

En el presente estudio se consideran, 215 casos de pacientes sin sintomatología alguna o con síntomas de origen extradigestivo o incluso digestivo (pero no en relación con el sistema hepatobiliar), a los que se les practica laparoscopia y/o biopsia hepática, en la que los diagnósticos anatomopatológicos varían desde la morfología normal, cambios mínimos o hepatitis en resolución hasta la hepatitis crónica activa, cirrosis e incluso hepatocarcinomas en el seno de un hígado cirrótico.

El 38.6% de enfermos (83 casos) consultan por sintomatología de origen digestivo entre la que cabe destacar la dispepsia inespecífica, que aparece en un 22.9% de enfermos (19 casos) y la patología péptica que supone un porcentaje del 18.8% (16 casos). Con una frecuencia similar a esta última se encuentran también las molestias a nivel de hipocondrio derecho, molestia abdominal difusa, y las alteraciones del hábito intestinal.

Mucho más raramente consultaron por hemorragia digestiva alta no varicosa, o por rectorragias y alguno de ellos presentó una pancreatitis como manifestación clínica (TABLA I).

La sintomatología de origen extradigestivo apareció con una frecuencia del 33% aproximadamente. Estos enfermos mostraron síntomas relacionados con el aparato locomotor, principalmente problemas de tipo reumatológico como la artrosis, y con una frecuencia algo menor, anemia y síndrome constitucional suponiendo estos grupos unos porcentajes entre el 5.5% y el 1.2%. El resto acudieron por presentar

sintomatología funcional, epistaxis, vértigos, lesiones dermatológicas como el liquen o el acné rosácea e hipertensión arterial (TABLA I).

Un 28.37% del total de enfermos no presentó sintomatología alguna, y en una revisión de rutina hecha por su médico o su empresa se les descubrió la alteración que llevó a la realización de laparoscopia y/o biopsia (TABLA I).

En cuanto al sexo de los pacientes estudiados, encontramos que un 70.7% fueron hombres (152 casos) y un 29.3% fueron mujeres (63 casos). Relación 5:2.

La edad de los individuos que presentaron patología asintomática fue variada, oscilando entre 7 y 76 años ($x=45.12\pm 14$).

En estudios sobre cirrosis asintomática hechos por Surgen y Ludwig la media de edad es de 65 años, una edad que supera a la de los pacientes que sufren cirrosis con manifestaciones clínicas, y está por encima de lo hallado por nosotros.

La alteración ya fuera clínica, hematológica, bioquímica o serológica que motivó el estudio hepático con mayor frecuencia fue la hipertrasaminasemia, suponiendo un 70.7% del total de los enfermos (177 casos). Se siguió de hepatomegalia con un porcentaje de aparición del 28.3% (61 casos), seguida de la presencia de marcadores serológicos del virus de la hepatitis B (VHB) con un 5.5% y de los estigmas

periféricos de hepatopatía con un 4.1%. Con frecuencias que no superaron el 3% se encontró hiperbilirrubinemia total y directa, esplenomegalia e hipergammaglobulinemia. (Tabla II). En la literatura no existen referencias valorables en relación a estos parámetros en hepatopatías asintomáticas, aunque Ricketts y cols. estiman en un 46% la frecuencia de aparición de esplenomegalia.

A los 215 pacientes del estudio, una vez conocida la existencia de este dato indicativo de enfermedad hepática, les fue realizado un estudio completo que terminó en las laparoscopias y/o biopsias que se han revisado para la realización de este trabajo. Los datos que arrojó dicho estudio fueron los siguientes: en 82% de pacientes se encontró elevación de la enzima GPT y en 75% la GOT. Parece ser que este dato está en consonancia con el hecho de que el factor etiológico más frecuentemente constatado en nuestro grupo fue el consumo excesivo de alcohol, el cual se asocia a elevación de los niveles séricos de transaminasas y para algunos investigadores como Bruguera y cols.⁶ es la GPT la que más frecuentemente se eleva en pacientes con hepatopatía alcohólica (ellos hablan de un porcentaje de elevación de GPT en el 50% de los enfermos de su serie con hepatopatía alcohólica).

En el 75% se encontró elevada la GOT (162 casos). Con una frecuencia del 50% se halló hepatomegalia y en el 23.2% elevación de la fosfatasa alcalina. La cifra de gamma globulina estaba elevada en el 21.8%. En un 20% de enfermos se detectó en sangre el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAG).

De todo ello se deduce que en pacientes asintomáticos, la sospecha de enfermedad hepática se manifiesta como elevación de las transaminasas, aumento de tamaño del hígado, elevación de la fosfatasa alcalina e hipergamma globulinemia y que dicho daño puede abarcar desde cuadros banales hasta cuadros como la hepatitis crónica activa, la cirrosis o el hepatocarcinoma. Asimismo la determinación de marcadores de virus B de la hepatitis aporta con frecuencia un dato sugerente sobre la etiología del daño.

En menos del 10% se encontraron estigmas cutáneos de hepatopatía, hiperglucemia, esplenomegalia, obesidad, elevación de VSG, y de gamma-GT o hiperbilirrubinemia. En menos del 5% de los pacientes existía hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, elevación de alfafetoproteína, sideremia alta o ascitis (Tabla III).

El abandono del Test de Retención de BSP ha supuesto la pérdida de una prueba de función hepática global que nos ha impedido usar este test como screening en la detección de enfermedades hepáticas crónicas latentes como proponen Surgen y cols. Teniendo en cuenta que esta situación parece que será definitiva, es preciso establecer el valor de otras pruebas como el Verde de indociamina, la cafeína, ácidos biliares, aminopirina etc. para detectar este tipo de enfermedades hepáticas.

Respecto a los factores etiológicos de las hepatopatías, el más frecuentemente detectado fue el consumo de alcohol superior a 80 gr./día, que llegó a suponer un 39% del total. En un 12.5% de enfermos se constató la existencia de hepatitis

previa, un 6% afirmó estar tomando medicamentos como los antirreumáticos, anticonceptivos, antibióticos, antihipertensivos o antiarrítmicos. Menos del 10% habían experimentado tratamiento parenteral con material no desechable o se habían sometido a intervenciones quirúrgicas múltiples.

En el 33% restante no se logró atribuir la causalidad de la hepatopatía y entre los antecedentes del paciente no se contaba ninguno de los anteriormente citados.

Es planteable preguntarse si realmente en todos estos 71 casos no existía factor etiológico conocido o en alguno de ellos no se ocultaron por parte del enfermo datos que frecuentemente se consideran socialmente reprobables, lo que supone una característica común a este tipo de estudios.

Así, pues, tras esta consideración se puede concluir que los factores etiológicos más importantes para el desarrollo de las hepatopatías que nos ocupan son el consumo de alcohol y la infección por el virus de la hepatitis B. Sólo en un 6% de enfermos se pudo establecer la ingesta habitual de algún medicamento potencialmente hepatotóxico.

Estudios recientes de Schoene y cols.⁷⁷ sobre metabolismo de fármacos en hígados sanos y enfermos han demostrado qué enzimas intervienen en dichos procesos y como en los hígados dañados no tiene por qué estar disminuida la actividad del sistema microsomal para el metabolismo de fármacos. Los pacientes en el presente

estudio tenían como antecedente el tratamiento con fármacos del grupo de los antihipertensivos, Ketoconazol, antirreumáticos, benzodiazepinas, antiarrítmicos como la amiodarona, rifampicina, antivertiginosos, disulfiram y anticonceptivos, y dichos fármacos estuvieron implicados presuntamente en la producción de cuadros anatomopatológicos entre los que se cuentan: la esteatosis, cirrosis, hepatitis reactiva inespecífica, hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica lobulillar, fibrosis hepática y cambios mínimos.

La producción de tumores benignos como el adenoma se ha relacionado con el consumo de anticonceptivos orales, sobre todo cuando se supera la cifra de 4 años tomando dichos fármacos. La toma de anticonceptivos se asocia muy raramente con la aparición de hepatocarcinoma, aunque si durante más de 8 años se consume, el riesgo de padecer un hepatocarcinoma es 4.4 veces mayor al de la población general⁸. En nuestro estudio se relacionaron con el consumo de anticonceptivos cuadros como la esteatosis y la hepatitis reactiva inespecífica.

Los antiarrítmicos constituyeron un tipo de fármacos frecuentemente consumidos por nuestro grupo de pacientes, en especial la amiodarona, que apareció como posible factor etiológico en los cambios mínimos y la hepatitis crónica lobulillar. Simon, Manley y cols.⁴³ ponen de manifiesto que la administración prolongada de esta sustancia provoca un daño hepático que en ocasiones no se ha verificado mediante biopsia pero que serológicamente da lugar a una elevación persistente de las aminotransferasas.

El Ketoconazol fué un fármaco también implicado en cuadros como la cirrosis o la fibrosis hepática. Según A.H.Lewis y cols.⁴¹ el consumo de este fármaco puede provocar daño hepatocelular por un mecanismo presumiblemente de hipersensibilidad de incidencia baja (afectando 1/15000 expuestos) y con una dosis de 200 mg/día que se considera una dosis terapéutica.

El mecanismo de producción del daño hepático en los cuadros anatomopatológicos encontrados en nuestro estudio escapa a nuestros objetivos, algunos autores como Sheila Sherlock afirman que la hepatotoxicidad directa (es decir la que depende de la dosis administrada y está en relación con los metabolitos) es relativamente frecuente e incluye a fármacos como el paracetamol, tetracloruro de carbono, halotano y valproato.

Asímismo, las reacciones de hipersensibilidad que no son dependientes de la dosis administrada y en las que pueden afectarse otros órganos de la economía además del hígado, pueden observarse con fármacos como las sulfamidas, sulfosalacina, timetoprim-sulfametosazol, quinidina, di fenilhidantoína, alopurinol y fármacos antitiroideos.

Diagnósticos Anatómo-patológicos

Dentro de los cuadros encontrados en los pacientes a los que se biopsió y se hizo laparoscopia sin presentar sintomatología relacionada con malfunción hepática,

el más frecuente fué la cirrosis que apareció en 71 personas, suponiendo un 33% del total de los estudiados. Este porcentaje resulta muy elevado teniendo en cuenta que estudiamos enfermos asintomáticos, aunque en las necropsias hechas por Ludwig y cols. presentan un porcentaje de cirrosis asintomática que alcanza el 40%.

Siguiendo en frecuencia a la cirrosis, se encontró esteatosis hepática en 14.4% de casos (31 casos). El tercer hallazgo fué la hepatitis reactiva con el 12% (26 casos). Hepatitis crónica persistente apareció en 10.6% de los individuos (23 casos). El 6.5% presentó hepatitis crónica lobulillar (14 casos), doce pacientes tenían hepatopatía crónica alcohólica (un 5.5% del total). El 3.7% padecía hepatitis crónica activa (8 casos). El 2% fibrosis hepática inactiva (5 casos) y en 3 enfermos se diagnosticó hepatocarcinoma en el seno de hígados cirróticos (apenas un 1.3% del total de casos). Un 5.5% de pacientes presentó histología hepática normal o alteración poco significativa bajo el nombre de cambios mínimos (Tabla V).

Cabe destacar que en los hallazgos anatomopatológicos obtenidos un 78% de los casos constituían entidades crónicas bien definidas, de las que un 55% tienen mal pronóstico pues en este grupo se incluyen la cirrosis, el hepatocarcinoma, hepatopatía crónica alcohólica o la hepatitis crónica activa. Sólo un 21.1% de nuestros enfermos presentó histológicamente cuadros banales en los que se incluyó la hepatitis aguda en resolución o los cambios mínimos.

CIRROSIS HEPATICA

Al estudiar nuestro grupo de enfermos cirróticos, vemos que los factores etiológicos implicados en ella son, en orden de frecuencia: el alcoholismo que estaba presente en un 26.7% de dichos individuos. En un 14% de pacientes no se encontró factor alguno relacionable con la aparición de cirrosis, en 11.2% de casos existía positividad serológica para el virus de la hepatitis B, un 9.8% de enfermos había sufrido una hepatitis previa y dicho dato contaba como tal en la anamnesis, un 4.2% presentaba hiperglucemias mantenidas, un 1.4% de pacientes había tomado medicamentos que presuntamente podían haber causado el daño hepático. (Tabla VI).

Concluimos, pues que el alcoholismo es el factor etiológico más frecuente, suponiéndose como desencadenante en el 26.7% de cirróticos asintomáticos. Es un dato llamativo el que un 4.2% de nuestros enfermos presentaron hiperglucemia mantenida sin tratarse de pacientes diabéticos diagnosticados, y pudiera considerarse esta elevación de la glucosa como un factor relacionado con daño hepático. Kaplan y cols. estudiando pacientes obesos que presentaban con frecuencia esteatosis hepática afirman que este daño hepático puede provocar en estos individuos hiperglucemias mantenidas. Otros autores como Garceau y cols. consideran que la etiología alcohólica puede suponer el 60% de la cirrosis, seguida de otras causas como la hepatitis, la cirrosis biliar, o las asociadas a enfermedades de depósito. (Tabla VI).

De los individuos que histológicamente padecían una cirrosis hepática, el 81.9% presentó alguna sintomatología, y de ellos el 43% consultó por causa extradigestiva y el restante 38.8% por síntomas de origen digestivo entre los que cabe destacar la patología péptica como el más frecuente, seguido de la dispepsia inespecífica, molestias abdominales, molestias a nivel del hipocondrio derecho y alteraciones en el hábito intestinal. (Tabla VII).

El hallazgo que indujo a la sospecha de la existencia de un daño hepático en ellos fué, por orden de frecuencia: la hipertransaminasemia que la presentó un 56.9% de pacientes, seguida de hepatomegalia con un 26.3% y más raramente por la asociación de hipertransaminasemia y hepatomegalia, que constituyó un grupo que abarcaba el 9.7% de los pacientes estudiados. El restante 5.9% mostró alteración de otros test de bioquímica hepática o hallazgos de exploración física. (Tabla VIII).

A estos enfermos, el resto de las pruebas complementarias realizadas previamente a la laparoscopia y biopsia arrojó los siguientes resultados: el 83.3% de enfermos tenía elevada la GOT, el 80.5% tenía elevada la GPT, se vió hepatomegalia en la exploración física en un 70.8% de ellos, el 40.2% tenía marcadores positivos en sangre para el virus de la hepatitis B, 37.5% presentó niveles elevados de fosfatasa alcalina, 30.5% tenía hipergammaglobulinemia, en 19.4% de ellos existía hiperglucemia sin que tuvieran diabetes mellitus diagnosticada previamente, el 16.6% presentó estigmas cutáneos sugestivos de hepatopatía e igual número de ellos tuvo elevada la VSG.

En porcentajes inferiores al 13% se encontró la existencia de esplenomegalia, hiperbilirrubinemia, elevación de alfa-fetoproteína o varices esofágicas. Es notable destacar que pese a que casi un 30% de los individuos de este grupo eran alcohólicos, sólo se encontró elevada la gamma-GT en un 11% del total. (Tabla IX).

Ludwig y cols.⁷⁴ en un estudio sobre cirrosis hepática latente encuentran que las causas identificables de la enfermedad eran alcoholismo crónico, existencia de hepatitis previa y muy raramente en casos de hemocromatosis o colitis ulcerosa; el 40% de estos individuos eran obesos. En el grupo de cirróticos estudiados por este autor se encontró elevación de GOT, bilirrubina total y directa y fosfatas alcalina. El dato clínico más frecuente fue la existencia de esplenomegalia, dato que no está en consonancia con lo obtenido en el presente estudio (menos de un 13% de nuestros enfermos presentan este hallazgo).

Espinoza y cols.⁷⁵ también encuentran al estudiar un grupo de enfermos con cirrosis de origen alcohólico hasta un 75% de pacientes con hepatomegalia y 65% de pacientes con ictericia y estigmas de hepatopatía.

No se cuantificó en nuestro estudio niveles de inmuno globulina a todos los pacientes. Es importante señalar que se suelen encontrar valores elevados de Ig A en suero de pacientes con cirrosis hepática independientemente de que sean o no alcohólicos, y que cuando se trata de cambios histopatológicos menos severos como la esteatosis o la fibrosis, la concentración elevada de Ig A orienta hacia origen

alcohólico. Estudios de Van de Wiel y cols.^{80, 81} o Tsianos y cols.⁸² ponen de manifiesto las aseveraciones citadas previamente, pero no hemos podido compararlas con las derivadas de nuestros trabajos ya que no encontramos cuantificado el valor de esta inmunoglobulina en los enfermos que revisamos.

ESTEATOSIS HEPATICA

Siguiendo en frecuencia a la cirrosis se encontraron un número de 31 casos de esteatosis hepática, lo que suponía un porcentaje del 14.4% respecto del total.

Los factores etiológicos fueron: el alcoholismo, presente en el 45.1% de los enfermos con esta lesión histológica. El 16% de estos enfermos tenían hiperglucemia mantenidas, otro 16% consumía medicamentos y el 12.9% restante eran obesos. Los trabajos de Adler y cols.⁴⁸ sobre pacientes con esteatosis hepática ponen de relieve que casi un 28% de ellos eran obesos, que las mujeres predominaban sobre los hombres con una proporción de 22:7, que un 34% de estos individuos tenía historia personal y/o familiar de diabetes. Es asimismo importante señalar que estos autores encuentran que la toma de medicamentos es también un factor desencadenante de esteatosis hepática y señalan entre ellos a la alfa-metil dopa, los antidiabéticos orales y algunos diuréticos. (Tabla X).

Hornboll y cols.⁴⁵ ponen de manifiesto en un estudio sobre pacientes con esteatosis que el grado de depósito de grasa en el hígado se correlaciona de forma directa con el grado de obesidad. Asimismo el consumo excesivo de alcohol es un agente que provoca la aparición de cambios grasos en el hígado y que también la diabetes ha de considerarse como factor desencadenante según Charuzi y cols.⁴⁷

El motivo por el cual consultaron estos pacientes fue: Un 38.8% acudió al médico por presentar sintomatología de tipo extradigestivo, el 35.4% acudió por sintomatología digestiva de origen no hepático, el 25.7% restante lo constituyeron individuos que al someterse a un reconocimiento de rutina se les descubrió una alteración clínica o analítica sugestiva de hepatopatía. (Tabla XI).

La alteración encontrada en estos individuos, y que provocó el estudio hepático que se les realizó fue en un 64.5% la existencia de hipertransaminasemia, seguida de hepatomegalia la cual apareció en 22.5% de individuos.

En el 12.9% restante los enfermos presentaron hepatomegalia más hipertransaminasemia como dato que hizo sospechar la existencia de daño hepático. (Tabla XII).

Para Adler y cols.⁴⁸ la hepatomegalia aparece en el 55% de pacientes con esteatosis y un 87% de estos individuos tienen anormalidad en test hepáticos como la GOT, GPT y fosfatasa alcalina. También destacan el hecho de que la GPT es una

enzima que en pacientes obesos aparece elevada con una mayor frecuencia que la GOT y ellos concluyen que esta primera enzima quizá tenga una mayor sensibilidad para detectar daño hepático en pacientes obesos. En los datos obtenidos en los enfermos de nuestra revisión encontramos, en consonancia con lo dicho anteriormente, una elevación de GPT en 83.8% del total de los enfermos estudiados, elevación de GOT en 74.2%, hepatomegalia en 51.6% (para Adler, la frecuencia de hepatomegalia está en 55%), hiperlipemia en 12.9% y con la misma frecuencia infección por el virus de la hepatitis B. Se observó elevación de la fosfatasa alcalina en un 9.6%, un 6.4% de pacientes tenía estigmas cutáneos de hepatopatía e igual número de individuos presentaba elevación de VSG o gamma-GT.

Con frecuencia de alrededor del 3% se encontró esplenomegalia e hipergammaglobulinemia. (Tabla XIII).

Cabe señalar la existencia de un porcentaje de individuos de casi el 13% que asociaban presencia de cambios grasos en el hígado con obesidad. Berkowitz y cols.⁷⁶ ponen de manifiesto que asociados a la obesidad se producen una serie de cambios a nivel hepático consistente en la vacuolización grasa del parénquima y que estos cambios tienen carácter reversible y tienden a desaparecer con la reducción de peso por parte del paciente.

Por su parte, Hultzer¹² y cols.⁸³ demuestran mediante estudio hepático completo hecho a individuos con elevación persistente de las transaminasas, que la esteatosis aparece en un 64% de los individuos estudiados y que como factores desencadenantes también se cuentan la diabetes, la obesidad y el abuso del alcohol.

Charuzi y cols.⁴⁷ también constatan que se producen alteraciones histológicas en el hígado de todas aquellos sujetos que presentan obesidad mórbida.

Parece haber acuerdo en que el factor etiológico más frecuente en la aparición de esteatosis hepática es el consumo habitual de cantidades considerables de alcohol. Al estudiar ácidos grasos en la sangre de individuos con alcoholismo se aprecia un incremento en los lípidos plasmáticos de aquellos sujetos que consumen alcohol, así como en los pacientes obesos. Además de producir hiperlipemia, estos dos factores son responsables de la vacuolización⁸⁴.

HEPATITIS REACTIVA INESPECIFICA

Trás los grupos de enfermos con cirrosis y esteatosis, en tercer lugar se sitúan un grupo de 26 casos de hepatitis reactiva inespecífica, lo que supone un 12% del total de individuos revisados. Histológicamente se caracteriza por hinchazón hepatocelular difusa con infiltrado linfocitario, hiperplasia de las células de Kupffer, zonas de necrosis celular, zonas de regeneración de la célula hepática y reacción

reticulo-endotelial a nivel del espacio porta. Los factores implicados en la aparición de esta lesión fueron:

El 30.7% de los pacientes había tenido contacto con el VHB, un 26.9% eran consumidores habituales de alcohol, otro 26.9% no presentaba ningún factor al que poder achacar la etiología de la lesión hepática, 11.55% de pacientes presentó hiperglucemias mantenidas y uno de los individuos de este grupo consumía medicamentos de forma habitual (fármacos para el tratamiento de un síndrome vertiginoso). (Tabla XIV).

Del total de los pacientes de este grupo, 69.2% presentaron alguna sintomatología no hepática, de la que 46% fue de origen extradigestivo y un 23% de origen digestivo (fundamentalmente dispepsia inespecífica, molestias en hipocondrio derecho o patología péptica). El 30.7% restante no presentó síntoma alguno, fué en un reconocimiento de rutina donde se vió el dato que hizo sospechar la existencia de su hepatopatía. (Tabla XV).

La alteración que motivó el estudio hepático fué la elevación de las transaminasas, que estuvo presente en un 71.5% de casos, 23% presentó hepatomegalia como primer síntoma y 11.5% asociaba hipertransaminasemia y marcadores para VHB y un 3% tenía hipertransaminasemia y hepatomegalia. (tabla XVI).

Los datos obtenidos en el estudio completo en estos enfermos fueron una elevación de GPT en 80.7% de casos, elevación de GOT en 73%, hepatomegalia en 46.1%, elevación de fosfatasa alcalina en 26.9% y con igual frecuencia, positividad para los marcadores de virus B en sangre. Con una frecuencia inferior al 15% se encontró hipergamma globulinemia, elevación de VSG y gamma-GT y esplenomegalia.

Vemos, pues, que la hepatitis reactiva inespecífica aparece en unos pacientes que han entrado en contacto con el virus B de la hepatitis y que con una frecuencia del 30% presentan positividad para los marcadores serológicos de dicho virus, existiendo un buen número de ellos que son portadores de HBsAg.

Singleton y cols.³⁰ enfatizan que la mayoría de los individuos con Antígeno Australia positivo padecen un daño hepático. Las lesiones que se pueden observar en estos enfermos se limitan a pequeñas áreas de inflamación con infiltración de linfocitos o monocitos e hiperplasia endotelial. Estas zonas de hepatocitos pueden sufrir regresión, pueden presentar vacuolización en su interior pero no necrosis. Estas alteraciones suponen una hepatitis mínima silente que histológicamente se encuentra a poca distancia de la hepatitis reactiva inespecífica que nos ocupa.

Los trabajos de Jerome B. Simón^{85, 86, 87} en Canadá sobre portadores aparentemente sanos de HBsAg indican que con frecuencia estos enfermos padecen enfermedad hepática subclínica. El espectro de hepatopatías encontrado en estos sujetos abarca desde la hepatitis reactiva o focal através de la inflamación lobular

activa característica de la hepatitis aguda viral o hepatitis crónica persistente y finalmente a hepatitis crónica agresiva. Este grupo de 26 individuos presentó en casi 1 de cada 3 casos positividad serológica para el virus de la hepatitis B y menos de un 20% de ellos era portador de HBsAg.

Singleton y cols.³⁰ hicieron biopsia hepática a donantes HBsAg positivos que se encontraban asintomáticos e igualmente se pudieron observar diagnósticos histológicos que van desde los cuadros banales hasta la cirrosis postnecrótica inactiva. Sin embargo estudios similares hechos en Dinamarca por Reinicke y cols.³² demuestran que los individuos asintomáticos con Antígeno Australia positivo en sangre presentan histología hepática normal o una mínima infiltración grasa del parénquima. Parece ser que el portador asintomático de HBsAg puede presentar diversos grados de enfermedad. Aquellos portadores con test normales de función hepática al tomarseles biopsia del tejido hepático presentan cambios mínimos o un hígado de apariencia normal. Alrededor del 10-15% de enfermos desarrolla una hepatitis crónica persistente y sólo algún paciente de manera ocasional tiene cirrosis o hepatitis crónica activa.

Cuando los portadores presentan tests anormales de función hepática la biopsia presenta desde cambios mínimos a hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa y cirrosis con bastante frecuencia. Se concluye, pues, que no puede predecirse el grado de daño hepático de un individuo basándose en los tests de función hepática, título de HBsAg, status HBeAg/AntiHBe o niveles de replicación viral. Todos estos datos se desprenden de los estudios de Anderson y cols.³⁴ sobre pacientes portadores

de HBsAg. Nuestro grupo de enfermos con hepatitis reactiva presentó en una frecuencia cercana al 30%, evidencia de contacto con el virus B de la hepatitis, siendo dicho contacto el factor etiológico al que con mayor frecuencia se atribuyó la enfermedad.

Los estudios al respecto de Ronald Koretz y cols.⁸⁸ están en consonancia de igual manera con los resultados encontrados por nosotros. En pacientes HBsAg positivo, cuando las transaminasas (fundamentalmente la GPT) son normales, la frecuencia de enfermedad hepática significativa como cirrosis o hepatitis crónica activa, no supera el 2%. Estos mismos pacientes, portadores asintomáticos, cuando presentan elevación de las transaminasas tienen una frecuencia de enfermedad hepática severa que llega hasta un 19%. Concluyen los autores antes mencionados, que a los portadores crónicos de HBsAg que no son drogadictos parenterales pueden seguirse con los valores de GPT únicamente y que a todo el que presente valores anormales de esta enzima se debe biopsiar. Si las transaminasas son normales, argumentan que el individuo no debe biopsiarse, pues no se justifica ni el riesgo ni la carestía que supone una biopsia.

HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE

Un 10.6% del total de pacientes estudiados presentó datos histológicos de hepatitis crónica persistente.

Esta lesión consiste en la existencia de infiltrados inflamatorios en el espacio porta sin alteración de la membrana limitante. En los lobulillos pueden observarse algunas necrosis celulares aisladas.

Los factores etiológicos que parecen tomar parte en el desarrollo de esta enfermedad fueron: La infección por virus de la hepatitis B en un 52% de los casos, y casi un 10% de individuos había tenido hepatitis previamente en algún momento de su vida. Otro grupo similar eran consumidores habituales de alcohol. Un 8.7% de pacientes ingerían alcohol de forma habitual a la vez que presentaban evidencia de contacto con el virus de la hepatitis B. Con frecuencias inferiores al 4.5% existía un grupo de individuos que presentaban infección por el virus de la hepatitis B unido a hiperglucemias mantenidas, ó únicamente hiperglucemias.

Estos pacientes fueron sometidos a estudio hepático por los siguientes motivos: Un 52.1% presentó sintomatología de algún tipo no relacionada con hepatopatía. El 34.7% tuvo síntomas de origen digestivo, en general de tipo péptico, seguida de dolorimiento abdominal difuso y molestias en hipocondrio derecho. El 17% restante presentó patología de origen extradigestivo. En 47.8% de individuos el signo sugestivo de hepatopatía se encontró en una exploración de rutina.

La primera alteración hepática que se observó en estos individuos fué, en el 82.6% de casos, la existencia de una hipertransaminasemia. En 13% de ellos hubo

hepatomegalia asociada a hipertransaminasemia y el 4% restante presentó otros tipos diversos de alteraciones analíticas o físicas.

El estudio completo hepático arrojó los siguientes datos: 91.2% presentó elevación de GPT, 78.2% tenía elevada la GOT, 60.8% tuvo marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B. El 26% de ellos presentaba hepatomegalia, 21.7% hipergammaglobulinemia, 13% tenía elevada la fosfatasa alcalina. El 8.6% presentó hepatomegalia. Con una frecuencia inferior al 4.5% presentaron los pacientes hiperglucemia, elevación de VSG o estigmas cutáneos sugestivos de hepatopatía.

Feinman y cols.³⁰ en sus estudios sobre enfermos con hepatitis crónica persistente demuestran que un 80% de ellos son HBsAg positivos, que esta lesión es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres y que la alteración hepática existente consiste en una elevación de la GPT y la existencia, por lo tanto, de una hepatitis subclínica. En nuestro estudio se encuentra, asimismo, que 60% eran portadores de HBsAg y más del 90% del total de individuos presenta elevación de GPT.

Al estudiar portadores crónicos de HBsAg, J.B. Simons y cols. encuentran que estos individuos presentan tests de función hepática moderadamente alterados y que las biopsias de estos individuos mostraban caracteres histológicos de hepatitis reactiva, inflamación lobular activa típica de hepatitis viral aguda o hepatitis crónica persistente.

Eleftheriou y cols.⁹⁰, al estudiar individuos con hepatitis crónica persistente, encuentran que en 31% de individuos aparece HBeAg en sangre.

En la hepatitis crónica activa el antígeno HBeAg aparece con mayor frecuencia aún que en la H.C. persistente puesto que este antígeno se asocia a formas muy activas de enfermedad. En nuestro grupo estudiado nos encontramos asimismo, escasa presencia del sistema e: 41% de enfermos tenía positividad para HBeAg y 15.3% tenía AntiHBe positivo.

Preston y cols.⁹¹ encontraron un buen grupo de enfermos con hepatitis crónica persistente, así como hepatitis crónica activa, cirrosis o esteatosis al biopsiar pacientes hemofílicos a los que se transfundían concentrados de factor VIII y que permanecían asintomáticos. Pudieron observar que los tipos histológicos encontrados no se relacionaban ni con la historia clínica ni con las anomalías analíticas. Los marcadores del virus de la hepatitis B eran muy frecuentes pero este no era el único factor a tener en cuenta como desencadenante. En nuestro grupo de pacientes, como ya se expuso, la presencia de marcadores positivos superó el 60% y junto con ella se consideraron otros factores coadyuvantes.

El 8.69% de los individuos estudiados presentó como factor etiológico la presencia de serología positiva para el virus B junto con un consumo habitual de alcohol. Los estudios de Erice Villa y cols.⁹² para investigar la susceptibilidad de los portadores crónicos de HBsAg al efecto hepatotóxico del alcohol mediante seguimiento de dos grupos de enfermos, unos portadores de HBsAg y otros no

portadores, ambos consumiendo cantidades de alcohol entre 20 y 80 gr./día, encuentran que para una ingesta de un valor determinado el riesgo de hepatotoxicidad es mayor en portadores de Antígeno Australia que en sujetos negativos.

CAMBIOS MINIMOS O HISTOLOGIA NORMAL

Doce casos de los 215 estudiados presentó histología hepática normal o cambios mínimos en la estructura del parénquima hepático, lo que supuso un 5.5% de casos respecto del total.

Los factores etiológicos implicados en estas pequeñas modificaciones de la arquitectura hepática fueron: consumo de alcohol en 33.3% de casos, otro 33.3% de enfermos en que no se encontró factor alguno, 8.3% tuvo marcadores positivos para el virus B. Igual porcentaje mostraron grupos de pacientes alcohólicos que habían tenido hepatitis previa, alcoholismo en individuos con hiperglucemias mantenidas o consumo habitual de medicamentos.

Un 9.1% de estos individuos presentó alguna sintomatología inicialmente: 50% tuvo síntomas digestivos y 41% síntomas de origen extradigestivo. Un 9% fue incluido en el estudio tras reconocimiento de rutina.

En el estudio completo un 66.6% de individuos tuvo elevada la GPT, 41.6% hepatomegalia, 33% elevación de GOT, y fosfatasa alcalina. Un 25% tuvo hipergammaglobulinemia. Tan sólo un 8% respecto del total de este grupo estigmas cutáneos de hepatopatía, elevación de la gammaglutamil transpeptidasa y marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B.

HEPATOPATIA CRONICA ALCOHOLICA

Un número de 12 casos, que supuso una frecuencia del 5.5% (igual que los individuos que presentaron cambios mínimos en el parénquima hepático), tuvo histológicamente una hepatopatía crónica de origen alcohólico. Estudiando los factores etiológicos implicados en la misma, encontramos que el 75% de individuos tenía un consumo excesivo de alcohol, otro 8.3% consumía alcohol en exceso y tenía hiperglucemias mantenidas. El 16.6% restante manifestó no consumir alcohol y no hubo ningún otro factor al que pudiera atribuirse la lesión histológica.

El 75% de estos pacientes acudieron al médico por presentar alguna sintomatología ya fuera digestiva o de origen extradigestivo. Los de este último origen consultaban por: astenia y malestar generalizado, poliartrosis, individuos que se controlaban por haber presentado un infección por Brucella, pacientes en estudio de hipertensión arterial, etc. Las 33.3% restantes presentaron molestias de origen digestivo entre las que destacaron: dolorimiento en fosa iliaca derecha, dolorimiento en región periumbilical, dispepsia de tipo inespecifico, etc.

El 25% restante de individuos no presentó sintomatología alguna y se sospechó daño hepático al encontrar alteraciones físicas o analíticas en la realización de una revisión de rutina de su empresa o de su médico.

El dato que motivó el estudio en estos pacientes fue en primer lugar la hepatomegalia en un 50% de casos, seguida de la hipertransaminasemia en el 41.6% y en el 8.3% restante se conjugaron la presencia de hepatomegalia con la elevación de las aminotransferasas.

Al realizar el resto del estudio para conocer el grado de afectación del órgano, el examen de los datos obtenidos arrojó: Elevación de GOT en 83.3%, hepatomegalia en 75% de casos, elevación de GPT en 66.6%, estigmas cutáneos sugestivos de hepatopatía en 33.3%, hipergammaglobulinemia en 25% de casos, elevación de gamma-GT en 16.6%, e igualmente para la fosfatasa alcalina.

En los estudios de Levin y cols.⁹³ se concluye que en las hepatopatías alcohólicas existe elevación de GOT inferior a 300 U y resulta muy orientador este dato unido a la existencia de una razón GOT/GPT mayor que la unidad para sospechar la etiología del daño hepático.

La ingesta crónica de alcohol es reconocida por diversos autores como causa de hepatopatía, sin embargo existen individuos que consumen cantidades de alcohol por encima de 80 gr./día durante periodos de tiempo prolongados y presentan hepatopatías

que no son de tipo alcohólico. En un estudio de Levin y cols.⁹³ se concluye que un 20% de enfermos consumidores de alcohol presentan daño hepático con otra etiología. Para diferenciar un tipo de pacientes del otro es de ayuda la relación GOT/GPT, de manera que en los pacientes con hepatopatía no alcohólica esta razón es menor que 1 y el valor máximo de transaminasas es mayor que 300 U. Es difícil distinguir características histológicas de hepatitis viral en pacientes con hígados dañados previamente por el alcohol pero el aumento de incidencia de HBsAg y AntiHBsAg en los pacientes de dicho estudio nos sugiere que la hepatitis B puede producir necrosis focal acidofílica, hepatitis crónica activa y cirrosis postnecrótica que en estos individuos consumidores asiduos de alcohol siempre se atribuirían al abuso de este tóxico.

En el estudio hepático realizado a los pacientes tras la sospecha de daño en este órgano tampoco se constató la presencia de HBsAg ni de sus anticuerpos en la sangre de los individuos considerados.

Teniendo en cuenta las conclusiones de Levin y cols.⁹³ podemos afirmar que quizás en nuestro estudio todos los individuos que padecen enfermedad hepática alcohólica son consumidores habituales de cantidades de alcohol mayores de 80 gr./día, ya que no se constatan otros factores predisponentes pues la objeción de este autor es que no todo aquel que consume más de los 80-100 gr./día durante considerables periodos de tiempo padece alteraciones histológicas en el hígado provocadas por el alcohol.

En los enfermos de nuestro subgrupo que padecían enfermedad hepática alcohólica la aminotransferasa que con más frecuencia se elevó fué la GOT, dato que concuerda con los estudios de Levin y cols.⁹³ y con los de Cohen y cols.⁸³ que además afirman que una razón GOT/GPT > 1 no sólo indica enfermedad hepática alcohólica sino un grado de cronicidad en la misma.

En nuestro trabajo vemos como se comporta la hepatopatía crónica alcohólica asintomática en cuanto a alteraciones bioquímicas, cómo más frecuentemente se eleva y cómo existe una escasa cantidad de enfermos que presenta HBsAg en sangre o anticuerpos séricos contra el virus de la hepatitis B. Bruguera y cols. en un estudio sobre enfermedades asintomáticas en consumidores crónicos de alcohol encuentra también escasa relación con el contacto con el virus de la hepatitis B y en casi la mitad de los casos estudiados unos niveles de transaminasas (GOT y GPT) normales, así como normalidad en los niveles séricos de gammaglobulinas. Estos autores encuentran que histológicamente aparece un infiltrado inflamatorio en los espacios porta que remeda a la hepatitis crónica persistente y que se debe a daño hepático debido a consumo de alcohol persistente, aunque no se correlaciona la duración del alcoholismo con la severidad de las anormalidades histológicas (no se puede demostrar una relación causa-efecto como hizo Leibach)⁹⁴ pues el consumo diario de alcohol confesado por cada paciente se considera irreal.

En cuanto a los daños hepáticos que pueden producirse por la ingesta crónica de alcohol, en nuestro estudio nos encontramos con un porcentaje de un 5.5% de hepatopatía crónica alcohólica que podría equipararse a la hepatitis crónica persistente e incluso a la activa pero en el apartado nº 1 que incluía a los 71 enfermos con cirrosis hepática también se reconocía como factor etiológico al alcoholismo en casi un 30% de casos. Bedossa y cols.⁹⁵ encuentran en pacientes con ingesta asidua de alcohol daños hepáticos que comprenden desde la esteatosis, la fibrosis o la cirrosis hepática hasta la hepatitis aguda alcohólica sin cirrosis, la cirrosis con hepatitis aguda alcohólica y sin hepatitis aguda alcohólica y hasta el hígado normal. Respecto a la histología del hígado en consumidores habituales de alcohol por encima de 80 gr./día Matsuda y cols.⁹⁶ hacen constar la presencia de hepatocitos balonizados en la enfermedad alcohólica y no en otros tipos de hepatopatía. Dicha balonización está causada por el acúmulo de proteínas exportables al resto de la economía debido a un fallo en la polimerización microtubular, relacionada a su vez con la inhibición de la glicosilación y secreción de glicoproteínas.

En varios estudios sobre daño hepático provocado por el alcohol se pone de manifiesto una relación clara entre el pico de máxima concentración de etanol y la respuesta de las glicoproteínas. Los trabajos de Cobden y cols.⁹⁷ sobre los efectos que provoca el etanol en las glicoproteínas séricas demuestran que, en contra de las aseveraciones anteriores, no es posible predecir la severidad y reversibilidad de la enfermedad hepática en base a la respuesta de las glicoproteínas al etanol y que la

provocación mediante etanol seguida de la medida de las glicoproteínas séricas no pueden sustituir al diagnóstico histológico en ningún caso. Nuestro trabajo está en consonancia con este último debido a que se basa en una revisión retrospectiva de biopsias de pacientes sin sintomatología clínica.

Cabe también destacar el aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa que en el grupo de pacientes con hepatopatía crónica alcohólica llegó a ser del 16.6% mientras en el resto de los grupos con cirrosis, hepatitis reactiva, HCP, etc., sólo de un 6 a 8 % de los individuos con estos diagnósticos presentaban elevación de gamma-GT. (De un 6 a 8).

Ishii y cols.^{98, 99} demuestran una correlación significativa entre actividad hepática y sérica de la gamma-GT. En el microscopio óptico se encuentra una marcada actividad de gamma-GTP en el fondo de los canalículos biliares y una actividad difusa en el citoplasma de hígados de alcohólicos. En los organulos de los hepatocitos de pacientes no alcohólicos no se demostró igual actividad.

Junto con la gamma-glutamyl Transpeptidasa existen otros enzimas que tienen valor diagnóstico a la hora de considerar a pacientes consumidores habituales de alcohol. Así ocurre con la Aspartato-aminotransferasa mitocondrial, la cual según Nalpas y cols.^{100, 101} constituye verdaderamente un marcador de consumo de alcohol crónico pero no de una ingesta aguda de etanol.

En los últimos tiempos también se ha relacionado el consumo de alcohol con

la alteración de las inmunoglobulinas séricas, particularmente la Ig A, de manera que puede constituir un marcador del abuso del consumo de etanol.

Van de Wiel y cols.¹⁰² ven que los pacientes con enfermedad hepática de origen alcohólico, frecuentemente presentan elevación de la concentración de Ig A sérica y depósitos de Ig A sobre los sinusoides hepáticos no son un reflejo pasivo de los cambios en la concentración o la composición de la Ig A circulante pero pueden representar un efecto relacionado con el papel de este órgano en el metabolismo de la Ig A.

Para Delacroix y cols.¹⁰³ la presencia de depósitos de Ig A con un patrón continuo sobre los sinusoides hepáticos es específico de la enfermedad hepática alcohólica. La Ig A₁ es el mayor componente en los depósitos hepáticos de Ig A. La Ig A macromolecular es detectable solamente en una quinta parte de los casos. No se llega a saber si los depósitos hepáticos de Ig A en la enfermedad hepática son o no de origen gastrointestinal.

Por el contrario Wegener y cols.¹⁴ al estudiar el significado de las inmunoglobulinas séricas para el diagnóstico del daño hepático producido por el alcohol concluyen que las concentraciones séricas de inmunoglobulinas se relacionan con el grado y no con la etiología (alcohólica o no alcohólica) del daño hepatocelular. Al igual que Irving y cols.¹⁵ ponen de manifiesto que aunque el

alcoholismo y la enfermedad hepática alcohólica se asocian a menudo con un incremento en los depósitos hepáticos de hierro, parece ser que cuando estos depósitos son muy fuertes y abundantes es muy parecida a la hemocromatosis genética y parece existir además una concentración de hierro crítica necesaria para la inducción de una fibrosis hepática. En nuestros casos no se encontrarán depósitos férricos de especial significación.

Por último, en nuestro estudio existe un 8.3% de pacientes con intolerancia a la glucosa y consumo excesivo de alcohol que histológicamente mostaban una hepatopatía crónica de origen alcohólico. Iturriaga y cols.¹⁴ demuestran en sus estudios que la intolerancia a glucosa en pacientes alcohólicos es un hallazgo común que ocurre en presencia o ausencia de daño hepático y que en los casos de daño hepático existe también una resistencia periférica a la insulina. En aquellos que no tienen daño hepático parece estar relacionada dicha intolerancia con bajos niveles de insulina en sangre periférica.

HEPATITIS EN RESOLUCION

Diez de los 215 enfermos estudiados presentaron histológicamente una hepatitis en resolución, lo que significó un 4.6% del total.

Los factores etiológicos posiblemente implicados en este proceso fueron: la ingesta de alcohol superior a 80 gr./día en el 50% de los individuos, el 30% de ellos

no tenía ninguna causa conocida a la que se pudiera atribuir el daño hepático y el 20% restante contaba con el antecedente de haber padecido una hepatitis previa.

El 70% de estos individuos permanecía asintomático y se descubrió algún sintoma de daño hepático en la realización de un reconocimiento de rutina. En el 30% restante de pacientes existían síntomas de origen digestivo o extradigestivo que fueron desde sensación febril y escalofríos, úlcus péptico con hemorragia digestiva alta o cuadro diarreico agudo. Estos pacientes fueron sometidos a estudio hepático por encontrarse en ellos: hipertans aminasemia en el 90% de los casos, y 10% por hepatomegalia.

Los datos que arrojó el estudio hepático completo fueron: 80% de ellos tenía elevada la GPT y también 80% presentaba elevación de GOT. Sólo el 40% presentó hepatomegalia. Con una frecuencia del 20% se observó elevación de la fosfatasa alcalina y marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B.

Se resume, pues, que este cuadro benigno cursó en general sin síntomas, que en su producción estaban implicados la infección por el virus B y la ingesta crónica de cantidades importantes de etanol. Se caracterizó por niveles altos de aminotransferasas, tanto la GOT como la GPT y en menor grado se acompañó de hepatomegalia. No se encontraron pacientes con estigmas cutáneos sugestivos de hepatopatía y las alteraciones bioquímicas fueron escasas.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA

En contraposición con el cuadro histológico de hepatitis en resolución, que constituía una entidad benigna, con una frecuencia algo más baja encontramos otro cuadro anatomopatológico caracterizado por su severidad, ya que puede evolucionar a cirrosis hepática.

En nuestro estudio, 8 pacientes presentaron diagnóstico histológico de hepatitis crónica activa, lo que supuso que un 37% del total de individuos asintomáticos evaluados tiene una enfermedad hepática bien definida como entidad y con una severidad digna de tener en cuenta. Los factores etiológicos encontrados en los casos con esta afección fueron múltiples. De ellos el alcoholismo supuso un 37.5%. En uno de cada cuatro enfermos no se pudo hallar causa alguna. Un 12.5% de individuos habían tenido previamente una hepatitis aguda, otro porcentaje del 12.5% se había trasfundido y existía igual cuantía de individuos con sobrepeso.

El motivo del hallazgo de enfermedad crónica fue la presentación de sintomatología de diversa causa, de la que un 62.5% fue extradigestiva y un 25% era de tipo digestivo (fundamentalmente dispepsia inespecífica o dolor a nivel de hipocondrio derecho).

El dato que provocó la realización de un estudio hepático fué en un 87.5% la hipertransaminasemia como único dato, y en un 12.5%, la hipertransaminasemia unida a hepatomegalia.

Los datos obtenidos en el estudio de estos pacientes fueron la presencia de elevación de GOT en un 75% de ellos y elevación de GPT en una cuantía idéntica, la presencia de hepatomegalia en un 62.5%, el aumento de las gammaglobulinas en un 37.5% de casos y la presencia de marcadores del virus de la hepatitis B en un 12.5% de casos, y en general las pruebas de función hepática no estaban muy alteradas en nuestro grupo de pacientes aunque se trata de una forma de evolución severa de la que hasta un 15% puede evolucionar a cirrosis.

Los trabajos de Levine y cols.¹⁰⁶ sobre individuos asintomáticos con diagnóstico histológico de hepatitis crónica concluyen igualmente que en estos individuos podemos encontrar elevación de las transaminasas en un porcentaje alto de ellas con poca o ninguna alteración del resto de las pruebas de función hepática. Se asegura igualmente en estos trabajos que no existe relación entre la hepatitis persistente en la biopsia con la presencia de mayor o menor actividad enzimática en el suero.¹⁰⁷

En algunos sujetos seguidos por Levine y cols.¹⁰⁶ se encontró incluso una normalización histológica hepática mientras la GPT tenía valores cada vez más anormales. Demuestran, pues, estos estudios que los niveles de transaminasas pueden

fluctuar de valores normales a anormales y viceversa en pacientes con hepatitis crónica asintomática.

Nosotros sólo tenemos una biopsia de cada individuo incluido en el estudio pero un 25% de estos a pesar de tener histología hepática de lesión crónica activa, sus niveles de transaminasas séricas eran normales.¹⁰⁸

En nuestro subgrupo de individuos con hepatitis crónica activa un 12.5% presentó serología positiva para el virus de la hepatitis B consistente en la presencia en suero del antígeno de superficie. De ellos un 42% eran HBeAg positivo y el resto AntiHBe positivos. Estudios de Feinman y cols.¹⁰⁹ al respecto, sobre si la presencia de Ag e en el suero del portador de HBsAg es un factor predictor del desarrollo de enfermedad crónica, concluyen que al parecer las anomalías hepáticas después de una infección por virus B pueden persistir haya o no Ag e. Como los pacientes Anti-e positivos han tenido Ag e en algún momento de su evolución y se han seroconvertido, parece que alguna predisposición a cronificación hepática asociada al HBeAg debe existir en los periodos de persistencia larga de éste y no en los periodos cortos en los que se produce una seroconversión.

Estudios de Eleftheriov y cols.⁹⁰ al respecto, indican que la aparición de Anti-e en las formas menos activas de enfermedad crónica y en los portadores sanos con poco o ningún daño hepático indican que el Anticuerpo e se asocia a enfermedad crónica no progresiva. Parece que la presencia de Antígeno e se asocia con actividad

continúa de la enfermedad, mientras el Anti-e indica enfermedad crónica activa asintomática o portador crónico de HBsAg.

De Franchis y cols.¹¹⁰ al estudiar el valor diagnóstico y pronóstico de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis B encuentran que los portadores crónicos de HBsAg tienen el riesgo de desarrollar hepatitis crónica activa en algún momento durante su vida sobre todo si muestran pequeñas anomalías en la biopsia hepática pues se ha documentado la progresión de enfermedad hepática desde cambios inespecíficos a hepatitis crónica persistente y de ésta a hepatitis crónica activa. Basado en este estudio, la conducta del sistema engendra la duda de la validez de este marcador como índice pronóstico en la progresión anteriormente citada. El signo más fidedigno de replicación viral es el DNA-viral y que generalmente se asocia, no siempre, a HBeAg (+).¹¹¹

Como factor implicado en la etiología de la hepatitis crónica activa encontramos en nuestra serie el consumo de alcohol en forma habitual con una frecuencia del 37.5%. Trabajos al respecto de Sugimoto y cols.¹¹² al estudiar individuos japoneses con hábito alcohólico, encuentran que la hepatitis crónica activa se desarrolla en los sujetos alcohólicos con una frecuencia que asciende al 77%, mientras la hepatitis crónica activa en pacientes no alcohólicos pero expuestos a infecciones por virus, ingesta de fármacos, etc., la frecuencia de aparición es del 35%, lo que supone casi la mitad que en los consumidores habituales de alcohol.

FIBROSIS HEPATICA

La lesión histológica que apareció con menor frecuencia en los diagnósticos anatomopatológicos de nuestros pacientes fué la fibrosis hepática, que constituyó un número de 5 casos, lo que supuso una frecuencia del 2.3%.

Los factores a los que pudo atribuirse la etiología de esta lesión fueron poco concisos. Un 40% de las lesiones no pudieron relacionarse con ninguna causa conocida. Un 20% de enfermos presentó marcadores para el virus de la hepatitis B y con la misma frecuencia otros individuos presentaron hiperglucemia o la ingesta de medicamentos entre los que se contaban los antirreumáticos.

Los pacientes fueron estudiados en un 80% por presentar algún síntoma, bien de tipo digestivo como dolorimiento en hipocondrio derecho, dispepsia o síndrome seudoulceroso. El 20% restante fué descubierto en reconocimiento de rutina.

El primer dato alterado que orientó hacia la realización del estudio hepático fué la elevación de las aminotransferasas que tuvo lugar en un 60% de individuos. El restante 40% presentó hepatomegalia.

El estudio hepático completo de estos pacientes reveló con una frecuencia del 40% la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, elevación de GOT, elevación de

GPT y de fosfatasa alcalina. Sólo un 20% de individuos tenía marcadores para el virus B.

Dentro de este grupo de pacientes no constó como posible factor etiológico el consumo de alcohol aunque es cierto que en 40% de casos no encontramos factor alguno relacionable. Sotaniemi y cols.¹¹³ reconocen el proceso de fibrosis hepática como proceso derivado del consumo excesivo de alcohol en algún tipo de pacientes. De igual manera Marbet y cols.¹⁷ evalúan en pacientes alcohólicos crónicos sin cirrosis establecida la influencia del alcohol en la progresión de la fibrosis y el pronóstico de las características histológicas de la misma. Igualmente la fibrosis puede ser secuela de procesos inflamatorios previos, hepáticos o colangíticos.¹¹⁴

HEPATOCARCINOMA

Tres de nuestros 215 pacientes presentaron histológicamente hepatocarcinoma en el seno de un hígado cirrótico. Esto supuso una frecuencia del 1.39%. Se trató de 3 individuos con edades comprendidas entre los 65 y 70 años. Como factor etiológico todos presentaban el consumo abusivo de alcohol y ningún otro factor añadido que pudiera atribuirse. Dos ellos consultaron por reagudización de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el otro por astenia y dolorimiento abdominal difuso.

El hallazgo que motivó el estudio fue la existencia de hepatomegalia en todos los casos.

Al completar el estudio hepático se encontró además: elevación de GOT y GPT, aumento de la velocidad de sedimentación globular, estigmas periféricos de hepatopatía, elevación de alfa-feto-proteína y de la gamma-GT.

A pesar que los casos de hepatocarcinoma no presentaron infección por el virus B ni presencia de HBsAg en suero, es indudable el papel oncogénico de los virus como el de la hepatitis B, que se reconoce como el factor etiológico más importante de carcinoma hepático a nivel mundial según los estudios de James y cols.¹¹⁵

También se constata en numerosos trabajos que al menos en países occidentales, la cirrosis, sea cuál sea su etiología se vincula fuertemente al desarrollo de hepatocarcinoma. En un 52-66% de los tumores diagnosticados en países mediterráneos como España, el hepatocarcinoma asienta sobre un hígado con hepatopatía crónica etílica, según Popper y cols.¹¹⁶ y Johnson y cols.¹¹⁷

En áreas de alta incidencia del VHB la aparición de hepatocarcinoma es todavía más frecuente de la esperada cuando el alcoholismo se asocia como desencadenante a la infección por este virus como demuestran en sus trabajos Falkson y cols.¹¹⁸

Es de señalar que en todos los casos se encontraron niveles elevados de alfa-fetoproteína, ya que una gran proporción de hepatocarcinomas de hasta 75-80% cursan con elevación sérica de este marcador tumoral según Di Bisceglie y cols.¹¹⁹

Sin embargo, su detección no es exclusiva del carcinoma hepatocelular. Puede estar presente en otros tumores de origen embrionario, tras necrosis hepáticas masivas o brotes de intensa hepatolisis, pero en estos casos los niveles de alfa-fetoproteína son bajos. Niveles superiores a 500 ng/ml orientan fuertemente a la existencia de hepatocarcinoma. La elevación de alfa-fetoproteína suele ser precoz, y su desaparición es rápida tras la excéresis tumoral, así como las recidivas suelen ir precedidas de un incremento de su concentración sérica.

CONCLUSIONES

1.- El porcentaje de hepatopatía asintomática en el área estudiada por nosotros es de 14'9% de todas las enfermedades hepáticas diagnosticadas mediante biopsia, la proporción de hepatopatía sintomática/asintomática en estos casos es 6'6/1.

2.- De estos individuos el 28'37% no presenta sintomatología alguna y el 71'6% restante son descubiertos por estudiar algún síntoma de carácter digestivo no hepático o extradigestivo.

Dentro de los síntomas de origen digestivo los más frecuentes son la dispepsia inespecífica, patología péptica, dolorimiento en hipocondrio derecho o molestia abdominal difusa.

Dentro de los de origen extradigestivo, la sintomatología de aparato locomotor, anemia, astenia y síndrome constitucional.

3.- Las alteraciones que con mayor frecuencia aparecen en estos enfermos son la elevación de las transaminasas (70'7%) y hepatomegalia (28'3%).

No es posible establecer relación entre alteración analítica o clínica y cuadro histológico hepático para predecir el resultado de la biopsia según dichas alteraciones.

- 4.- El 78'9% de los diagnósticos anatomopatológicos corresponden a entidades bien definidas clínicamente, y de ellas 43'5% tienen mal pronóstico (cirrosis, hepatitis crónica activa, hepatopatía crónica alcohólica o hepatocarcinoma sobre cirrosis).
- 5.- Únicamente el 5'5 de estos individuos tienen histología hepática normal. El 1'4% tiene un hepatocarcinoma.
- 6.- La mayoría de las hepatitis están aún en estadios evolutivos poco avanzados, pues sólo el 3'7% presentó en el estudio varices esofágicas.
- 7.- El rango de edad de los individuos oscila entre 7 y 75 años, estando casi el 50% de ellos entre los 40 y 60 años.
- 8.- Existen diferencias en cuanto al sexo, el 70'7% son hombres y el 29'3% mujeres, y estas diferencias varían según la edad. La relación varones/hembras fué entre los menores de 40 años de 3'3:1, entre 40 y 60 años 2'5:1, y en mayores de 60 años 1'5:1. Parece, pues, que la incidencia de hepatopatía asintomática es más parecido en ambos sexos según avanza la edad.

- 9.- Los agentes etiológicos probablemente relacionados con el desarrollo de hepatopatía son el consumo de alcohol y la infección por virus de hepatitis B, y su proporción varía con la edad.

En menores de 20 años la infección por VHB supone el 69% dentro de los factores desencadenantes, no teniendo representación alguna el consumo de alcohol.

Entre los 20 y 40 años la infección por VHB supone el 40% mientras al alcoholismo supone un 20%, y en mayores de 40 años la proporción se invierte siendo el alcoholismo alrededor del 35% y la infección por virus B el 17%.

En individuos jóvenes la causa principal de hepatopatía asintomática es la infección por VHB la cual pierde importancia según avanza la edad para dejar el 1º lugar al consumo de alcohol.

- 10.- El pronóstico varía según la edad, es peor en los individuos de edad más avanzada. Los diagnósticos que suponen pronóstico desfavorable supone el 15% entre los individuos por debajo de los 20 años, el 23% para los de 20 a 40 años, el 54'2% para los de 40 a 60 años y el 56'1% para los mayores de 65 años.

- 11.- La cirrosis fue el diagnóstico más frecuente constituyendo el 33% de los individuos con hepatopatía asintomática.
- 12.- De los individuos que habían tenido contacto con el VHB un 20% era HBs Ag positivo y un 41% presentaron HBe Ag positivo, lo que se asocia con alto riesgo de diseminación del virus.
- 13.- Un 11.6% de pacientes presentaban hiperglucemias basales y sus diagnósticos histológicos fueron esteatosis y cirrosis fundamentalmente. No podemos afirmar que se trate de un factor desencadenante de dichos cuadros pero sí que tenga alguna relación como coadyuvante.
- 14.- La ingesta de medicamentos también puede mencionarse como factor relacionado con la aparición de daño hepático. Un 6% de pacientes consumía fármacos entre los que destacaron los antirreumáticos, anticonceptivos orales y antibióticos y este dato fue recogido como antecedente principalmente en los individuos con esteatosis y fibrosis hepática.

15.- Casi un 9% de los pacientes de nuestro estudio eran obesos y aunque el sobrepeso no pueda mencionarse como desencadenante directo del daño hepático, puede estar relacionado con el mismo, pues se contó como antecedente con una frecuencia considerable en los pacientes con esteatosis o hepatitis crónica activa.

BIBLIOGRAFIA

1. Simpson G.E and Finckh E.S.
"The pattern of regeneration of rat liver after repeated partial hepatectomies".
J. Path. Bact. 86: 361. 1963

2. Popper H, Orr. W.
"Current Concepts of cirrhosis".
Scand J. Gastroent. Suppl 6: 203. 1970.

3. Sato S, Nouchi T, Worner T.M, Lieber C.S.
"Liver fibrosis in alcoholics. Detection by Fab radio-immunoassay of serum procollagen II peptides".
JAMA. 1986. Sep. 19. 256 (11) P. 1.471-3.

4. Lissen E, Leal M, Guerra JM. et al.
"Coolestasis aguda alcohólica".
Rev. Clín. Esp. 1982, 165: 131-133.

5. French SW, Palmer D.S, Narod M.E.
"Noradrenergic Subsentivity of rat liver homogenates during chronic ethanol ingestion".
Res Conom. Chem. Pathol. Pharm. 1976, 13: 283-285.

6. Randall B.
"Sudden death and hepatic fatty metamorphosis".
JAMA. 1980, 243: 1723: 25

7. Nakano M, Worner T, Lieber G.S.
"Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure of histologic progression".
Gastroenterology 1.982, 83: 777-785.

8. Espinoza P, Ducot B, Pelletier G et al.
"Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease".
Dig. Dis. Sci. 1.987. Mar. 32 (3). P. 244-7.

9. Amano K, Tsukada K, Takeuchi T et al.
"Ig A deposition in alcoholic liver disease. An immunoelectron
microscopic study".
Am. S. Clin. Pathol. 1988. Jun. 89 (6). 728-34.

10. Van de Wiel A, Schuurman HJ, Kater L.
"Alcoholic liver disease: An IgA-associate disorder".
Scand J. Gastroenterol. 1987. Nov. 22 (9). P. 1025-30.

11. Van de Wiel A, Delacroix D. L. Van Hattum J.
"Characteristics of serum IgA and liver IgA deposits in alcoholic
liver disease".
Hepatology 1987. Jan-Feb. 7 (1). P. 95-99.

12. Goldin RD, Cattle S, Boylston A.W.
"IgA deposition in alcoholic liver disease".
J. Clin. Pathol. 1986. Nov. 39 (11). P. 1181-5.

13. Wegener M, Neuhausen P, Borsch G.
"Significance of serum immunoglobulins for the diagnosis of alcohol-induced liver disease".
Dtsch Med. Wochenschr 1.986. Nov. 7, 111 (45). P. 1716-20.

14. Iturriaga H, Kelly M, Bunot D, Pino M.E.
"Glucose tolerance and the insuline response in recently drinking alcoholic patients: possible effects of withdrawal".
Metabolism. 1.986. Mar. 35 (3). P. 238-43.

15. Irving M.G, Halliday J.W, Powel L.W.
"Association between alcoholism and increased hepatic iron stores".
Alcoholism (NY). 1.988. Feb. 12 (1). P.7-13.

16. Watson RR, Mohs M.E, Eskelson C.
"Identification of alcohol abuse and alcoholism with biological parameters".
Alcoholism (NY) 1.986. Aug. 10 (4). 364-85.

17. Marbet U.A., Bianchi L., Meury U.
"Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease".
J. Hepatol. 1987. Jun. 4 (3). P. 364-72.

18. Galambos J.T.
"Cirrosis hepática".
Ed. Doyma. Barcelona. 1982. Cap. 8.

19. Badawy. A.A.
"Nutrition and the biochemical pathology of the alcohol-induced liver injury".
Alcohol. Alcohol. 1985. 20 (2). P. 175-83.

20. Sherlock S.
"Long incubation (VIRUS B, HAA - associated), hepatitis.
Gut. 13: 297. 1972.

21. Rubinson W.S, Albin C.
"The structure of hepatitis B virus".
Bianchi L, Gerok W. VIRUS and the liver. Lancaster MTP Press.
1.980. 39-47.
22. Su I.J., Lai M.Y, Hsu H.C., Chen D.S.
"Diverse virological, histopathological and prognostic implications
of seroconversion from Hepatitis B virus infection".
J.Hepatol. 1.986. 3(2). P. 182-9.
23. Perillo RP, Ach R.A.
"Clinical course and chronic sequelae of hepatitis B virus infection".
Sem. liver. Dis. 1.981: 1, 15-25.
24. Alter M.J., Gerety R.J., Smallwood L.A. et al.
"Sporadic non-A non-B hepatitis frequency and epidemiology in
a urban U.S. population".
J. Infect. Dis. 1.982. 145: 886-93.

25. Esteban J.F., Viladomiv L, González A.
"Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain".
The Lancet. August. 5, 1989, P. 294-7.
26. Francis D.P., Hadler S.C., Prendergest T.J.
"Ocurrence of hepatitis A, B and non A non B in the United States".
CDC. Sentinel County Hepatitis Study
Am. J. Med. 1984, 76: 69-74.
27. Harrison T.J., Anderson M.G., Murray-Lyon I.M.
"Hepatitis B virus DNA in the hepatocyte. A series of 160 biopsies".
J. Hepatol. 1986. 2 (1). P 1-10.
28. Lissen Otero E. Andreu Kern F.
"El portador sano de Antígeno Australia (HBsAg): Problemas etiopatogénicos, clínicos y epidemiológicos".
Rev. Clin. Esp. 1977. T. 147 (4). 339-342.

29. Krugman S, Hoffnagle J.H., Gerety R.J. et al.
"Viral hepatitis tipe B. DNA polimerase activity and antibody to hepatitis B core antigen."
New. Engl. J. Med. 290. 1331. 1974.
30. Singleton J.W., Fitch R.A., Merril D. et al.
"Liver disease in the Australia-antigen-positive blood donors".
Lancet 2, 785-787. 1971.
31. Ricci G. De Bac C.
"Liver disease in the HBsAg carrier state".
Lancet. Feb. 26. 1972. P. 494.
32. Reinicke V, Dybkjaer E, Poulsen H et al.
"Study of Australia-Antigen positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology".
N. Engl. J. Med. 286: 867-870. 1972.

33. Barker LF, Murray R.
"Acquisition of hepatitis associated antigen Clinical features in
young adults".
JAMA 216, 1970-76, 1971.
34. Anderson and Murray-Lyon.
"Natural history of the BHsAg carrier".
Gut 1985, 26, 848-60.
35. Simon JB, Subhash K. Patel.
"Liver disease in Asymtomatic carriers of. hepatitis B antigen".
Gastroenterology 66: 1020-28. 1974.
36. Feinman S.V., Cooter M.D., Sinclair J.C.
"Clinical and epidemiological significance of the HBsAg
(Australia Antigen) carrier state.
Gastroenterology 68: 113-20. 1974.

37. Simó Falcó M.D., Lissen Otero E, Caraballo R.
"Estudio epidemiológico de los portadores sanos de Antígeno Australia. Análisis de su infecto-contagiosidad y mecanismo de aparición de nuevos casos".
Med. Clin. (Barcelona) 76. 161-63. 1981.
38. Cousins M.J., Gourlay g.k., Knights K.M. et al.
"A randomized prospective controlled study of the metabolism and the hepatotoxicity of halotane in humans".
Anesth. Analg. 1987. Apr. 66(4). 299-308.
39. Rigas B, Rossenfelf L.E., Barwick K.W. et al.
"Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients".
Ann Intern Med. 1986. Mar. 104 (3). 348-51.
40. Bercoff E, Berman J, Degott C et al.
"Ketoconazole-induced fulminant hepatitis".
Gut. 1985. 26: 636-38.

41. Lewis J.H., Zimmerman H.J, Benson G. et al.
"Hepatic injure associated with ketoconazole teraphy".
Gastroent. 1.984; 86: 503-13.

42. Pessayre D, Bichara M, Feldman G et al.
"Perhexiline Maleate-induced cirrhosis".
Gastroenterology 1.979, Vol 76 (1); 171-76.

43. Simon JB, Manley P.N., Brien J Fet al.
"Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease".
N. Engl. Journ. of Medicine 1.984, 311 (3). 167.

44. Sherlock S.
"Espectro de hepatotoxicidad de los fármacos ".
The Lancet (Ed. esp.) V. 10 (1). 1.987. P.29-40.

45. Hornboll P, Olsen T.S.
"Fatty changes in the liver".
Acta path. microbiol. immunol. Scand Sect. A. 90. 199-
205.1.982.
46. Berkowitz D.
"Metabolic changes associated with obesity before and after
weight reduction".
JAMA, Feb. 8, 1964. 399-403.
47. Charuzi I, Klain J, Fraser D, Goldstein J.
"A scoring system for the prediction of liver histology abnormali-
ties in the morbidly obese".
Gastroenterol. Clin. North. Am. 1987. Sep 16 (3). P. 537-39.
48. Adler M, Shaffner F.
"Fatty liver, hepatitis and cirrhosis in obese patients".
Am. J. Med. Nov. 1979, Vol. 67, P.361-67.

49. Galizzi J, Long R.G. Billing B, Sherlock S.
"Assessment of the ^{14}C aminopyrine breath test in liver disease".
Gut. 1978, 19: 40-45.
50. Triger D.R., Wright.
"Hyperglobulinaemia in liver diseases".
Lancet 1973, 1: 1494-96.
51. Kaplan M.M.
"Alkaline phosphatase".
Gastroent. 1972, 62: 452-68.
52. Doniach D, Walker G.
"Mitochondrial antibodies (M.A.)".
Gut 1974, 15: 664-668.

53. Alpert E.
"Human alpha₁ - fetoprotein"
En Okuda K, Peters RL, ed. Hepatocellular carcinoma. Londres,
John Wiley and Sons.
1976, 353-67.
54. Liebman P, Patten M, Manny J.
"Hepatic portal venous gas in adults".
Ann Surg. 1978, 187: 281-87.
55. Schwerk WB, Schmith - Moormann P.
"Ultrasonically guided fine - needle biopsies in neoplastic liver
disease".
Cytologic diagnosis an echo pattern of. lesions".
Cáncer 1981, 48: 1.467-69.
56. Hernández Guio C.
"Valor de la laparoscopia en el diagnóstico de las enfermedades
hepáticas".
Bol. Fund. Jim. Díaz. 1970. 2:5.

57. Dagnini G.

"La laparoscopia nella diagnóstica clínica":

Padova. Piccin Ed. 1978.

58. Bruguera M, Bordas JM, Rodés J.

"Atlas de laparoscopia y biopsia hepática".

Barcelona. Salvat 1976.

59. Aguilar Reina, J.

"Laparoscopia con óptica de aumento, un procedimiento de aproximación a la fisiopatología hepática".

Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1977; 5:23.

60. Lidner H.

"Laparoscopy in hepatic vein thrombosis".

Endoscopy 1977, 5: 104-106.

61. Meyer - Burg J, Ziegler V, Kristaedter HJ.
"Peritoneoscopy in carcinoma of the pancreas".
Endoscopy 1.973; 5:86.
62. Sherlock, S.
"Diseases of the liver and the biliary system".
London Blackwell 1.975, 663.
63. Lenzi, Cavassini GB, Lenzi E.
"Le laparoscopie".
Paris. Masson 1960.
64. Andreu Kern F, Beck, Creutzfeld W.
"Indicaciones, resultados y complicaciones de la exploración
laparoscópica. 1.580 casos".
Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 1.960, 18:896.

65. Horwitz T.S.
"Laparoscopy in Gynecology".
Osstet. Ginecol. Surg. 1972, 27:1.
66. Bruguera M, Bordas JM, Rodés J.
"Assymptomatic liver disease in alcoholics".
Arch. Pathol. Lab. Med. 1977, 101:644.
67. Fox R.A. et al.
"Impaired delayed hipersensitivity in primary biliary cirrhosis".
Lancet 1, 959, 1969.
68. Doniach D et al.
"Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis chronic active hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications".
Clin. Esp. Immunolog. 1: 237. 1966.

69. Doniach D et al.
"Current concepts "autoallergenic" hepatitis".
New Engl. Med. 282: 86, 1970.
70. Levi A.J. et al.
"Presymptomatic Wilson's disease".
Lancet 2, 575, 1967.
71. Goldfisher S, Sternlieb I.
"Changes in the distribution of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)".
Amer J. Path. 53: 883, 1968.
72. Sherlock, S.
"Spectrum of hepatotoxicity due to drugs".
Gut. 13: 297, 1972.

73. Smith J.B.
"Alpha-fetoprotein: occurrence in certain malignant diseases and
review of clinical application".
Med. Clin. N. Amer. 54: 797, 1970.
74. Ludwig J, Garrison Ch.O., Beggenstoss A.H.
"Latent hepatic cirrhosis".
Am Journ. Dig. Diseases. N.S. V. 15(1) 1970.
P. 7-14.
75. Galambos J.T.
"Cirrosis hepática".
Ed. Doymar Barcelona Cap. 8.
76. Bruguera M, Bordas JM, Rodes J.
"Assymptomatic liver disease in alcoholics".
Arch Pathol. Lab. Med., 1977, V. 101, 644-7.

77. Schoene B, Fleischmann RA, Renner H.
"Enzimas para el metabolismo hepática de drogas en la salud y
en la enfermedad".
Select Sum. 1972. V. 63. N° 6.
78. Nogueira J.M., Reina F, Caballero J, Márquez J.L., Muñoz E,
Aguilar Reina, J.
"Metástasis cutánea como primera manifestación del hepatocarci-
coma".
Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1987, 72: 633.
79. Aguilar Reina J, Sayago M, Gavilan F, Castro M.
"Hepatitis crónica lobulillar: Estudio clínico evolutivo y evidencia
de su progresión a heptatitis crónica activa".
Gastroenterol y Hepatol. 1984, 7: 69
80. Van de Wiel A, Van Hattum, Sc. Jorman H.J..
"Inmunoglobulin A in the diagnosis of alcoholic liver disease".
Gastroenterology. 1988. Feb. 94(2). P.457-62.

81. Van de Wiel, Valentijn RM, Schuurman H.J.
"Circulating IgA immune complexes and skin IgA deposits in
liver disease. Relation to liver histopathology".
Dig. Dis. Sci. 1988. Jun (33)-6. P. 769-84.
82. Tsianos E.B., Jalali MT, Gowenlock A.H.
"Serum isoamilases and liver disease".
J. Clin. Pathol. 1986. Apr. 39(4). P. 464-5.
83. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G.
"Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately
elevated activities of serum aminotransferases".
Scand J. Gastroenterol. 1986. Jan. 21(1). 100-13.
84. Cohen J.A., Kaplan M.M.
"SGOT/SGPT ratio in liver disease".
Gastroenterology Service. Abstract of papers.
A. 13/183.

85. Simon JB, Subhash.
"Liver disease in asymptomatic carriers of HBsAg".
Gastroenterology. 1974, Vol. 66(5). 1020-28.
86. Simon J.B., Manley P.N. et al.
"Amiodarona hepatotoxicity and alcoholic liver disease".
New. Engl. Journ. Med. Vol. 311(3).
87. Simon J.B., and Patel. S.
"Hepatic status in asymptomatic carriers of Australia antigen".
Abstracts of Papers. Jan. 1973. P. 175.
88. Koretz R.L., Lewin K.J.
"Carriers of HBsAg. Biopsy or not".
Gastroenterology 75(5). 1978. P. 860-63.

89. Feinman S.V., Cooter N, Sinclair C.
"Clinical and epidemiological significance of the HBsAg carrier state".
Gastroent. 75(5) . 1978. P. 860-65.
90. Eleftheriou N, Heathcote S, Thomas H.C.
"Incidence and clinical significance of e Antigen and Antibody in acute chronic liver disease".
Lancet Dec 13, 1975. P 1.117-73.
91. Preston F.E.
"Percutaneous liver biopsy and chronic liver disease in hemophiliacs".
Lancet Sept 16, 1978. P. 592-94.
92. Villa E, Barchi T, Grisendi A, et al.
"Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage".
Lancet. Dec. 4. 1982. P. 1.243-45.

93. Levin D.M., Baker A.L. Riddell R.H.
"Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol
consumption".
Am. Journ. of Med. March. 1.979, 66, P. 429.
94. Leibach W.K.
"Epidemiology of alcoholic disease Progress in liver diseases".
Popper H, Shaffner F. eds). N.Y.
Grune and Stratton 1.976. P. 494.
95. Bedossa P., Poynard T, Naveau S et al.
"Observer variation in assesment of liver biopsy of alcoholic
patients".
Alcoholism (NY). 1.989 Feb. 12(1). P. 173-8.
96. Matsuda Y, Takada A, Sato H. et al.
"Comparison between ballooned hepatocytes occuring in human
alcoholic and non alcoholic liver disease".
Alcoholism. (NY). 1.985. 9(4). P. 366-70.

97. Cobden, Matthewson K, Carr W.P. et al.
"Effect of ethanol challenge on serum glycoproteins in alcoholic
and non alcoholic liver disease".
Alcohol. Alcohol. 1987. 22(3). P.253-63.
98. Ishii H, Watnabe Y, Okuno F. et al.
"Alcohol induced enhancement of intestinal gamma-glutamyl
transpeptidase activity in rats and humans: a possible role in
increased serum gamma glutamyl transpeptidase in alcoholics".
Alcoholism. (NY). 1988. Feb. 12(1). P. 111-15.
99. Ishii H, Ebihara Y, Okuno F et al.
"Gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver of alcoholics
and its localization".
Alcoholism. (NY). 1986. 10(1). P.81-85.
100. Nalpas B, Berthelot P, Thiers V et al.
"Hepatitis B virus multiplication in the absence of usual
serological markers. A study of 146 chronic alcoholics".
J. Hepatol. 1985. 1(2). P. 89-97.

101. Nalpas B, Vassault A, Charpin S et al.
"Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit".
Hepatology 1986. 6(4). P. 608-14.
102. Van de Wiel A, Delacroix DL, Van Hattum J.
"Characteristics of serum IgA and liver IgA deposits in alcoholic liver disease".
Hepatology 1987 . 7(1) P. 95-9.
103. Delacroix DL, Radl I, Van Hattum J.
"Characteristics of IgA deposits in liver and skin of patients with liver disease".
Am. J. Clin. Pathol. 1986. 86(6), P. 724-30.
104. Lumen L.
"New diagnostic markers of alcohol abuse".
Hepatology 1986. Jul. 6(4). P. 742-5.

105. Gaud C., Aldershville J, Henriksen J.
"Hepatitis B and A virus antibodies in alcoholic steatosis and cirrhosis".
J. Clin. Pathol. 1.985, 35. P. 693-97.
106. Levine R.A. Rane K.L.
"Assymptomatic chronic hepatitis. Correlation between isolated serum transaminase abnormality and liver biopsy".
Gastroenterol. 1.970. Vol. 58 (3). P. 371-76.
107. Ortega Viñas M.
"Relación entre los datos bioquímicos e histológicos en el diagnóstico de actividad de las hepatitis crónicas".
Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina de Granada. Nov. 1.984.
108. Aguilar Reina J.
"Hepatitis crónica". Serie Monografía Medica.
Servicio de publicaciones de la Univers. de Sevilla. 1.974.

109. Feinman S.V. Barris b, Sinclair J.C.
"Relación entre los subtipos del HBsAg en portadores asintomáticos. origen geográfico y anormalidades hepáticas".
Lancet. Oct. 20. 1.963, 867-71.
110. De Franchis R, D'Arminio A, Vecchi M et al.
"Chronic assymptomatic HBsAg carriers: histologic abnormalities and diagnostic and prognostic value of serologic markers of the HBV".
Gastroenterology 79, 1.980. 521-27.
111. Aguilar Reina J, De la Santa J, Andrew F.
"Datos de valor pronóstico y tratamiento inmunosupresor en las hepatitis crónicas".
Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 1.973. 41:243.
112. Sugimoto M, Hatori T, Ito T, et al.
"Characteristic features of liver disease in Japanese alcoholics".
Am. J. Gastroenterol. 1.985. Dec. 80(12). P. 993-997.

113. Sotaniemi E.A., Niemelo O, Risteli L.
"Fibrotic process and drug metabolism in alcoholic liver disease".
Clin. Pharmacol. Ther. 1986. 40(1). P. 46-55.
114. Aguilar Reina J.
"¿Qué haría Vd. ante un dolor en hipocondrio derecho".
Medicina Integral 1981; 2:353.
115. James OFW.
"Primary hepatocellular cáncer".
Current opinion in Gastroenterology. 1987, 3, 563, 68.
116. Popper H.
"The relation between hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma".
Hepatogastroenterology 1986. 33:2-5.

117. Johnson P.J., Williams R.
"Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma".
J. Hepatol. 1987, 4: 140-47.
118. Falkson G, Böhrer, Adam M et al.
"Hepatitis B as a prognostic discriminant in patients with primary
liver cancer".
Cancer 1986; 57: 812-15.
119. Di Bisceglie A.M., Dusheiko GM, Paterson A.C. et al.
"Detection of alpha-fetoprotein messenger RNA in human
hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma tissue".
Br. J. Cancer 1986; 54: 779-785.