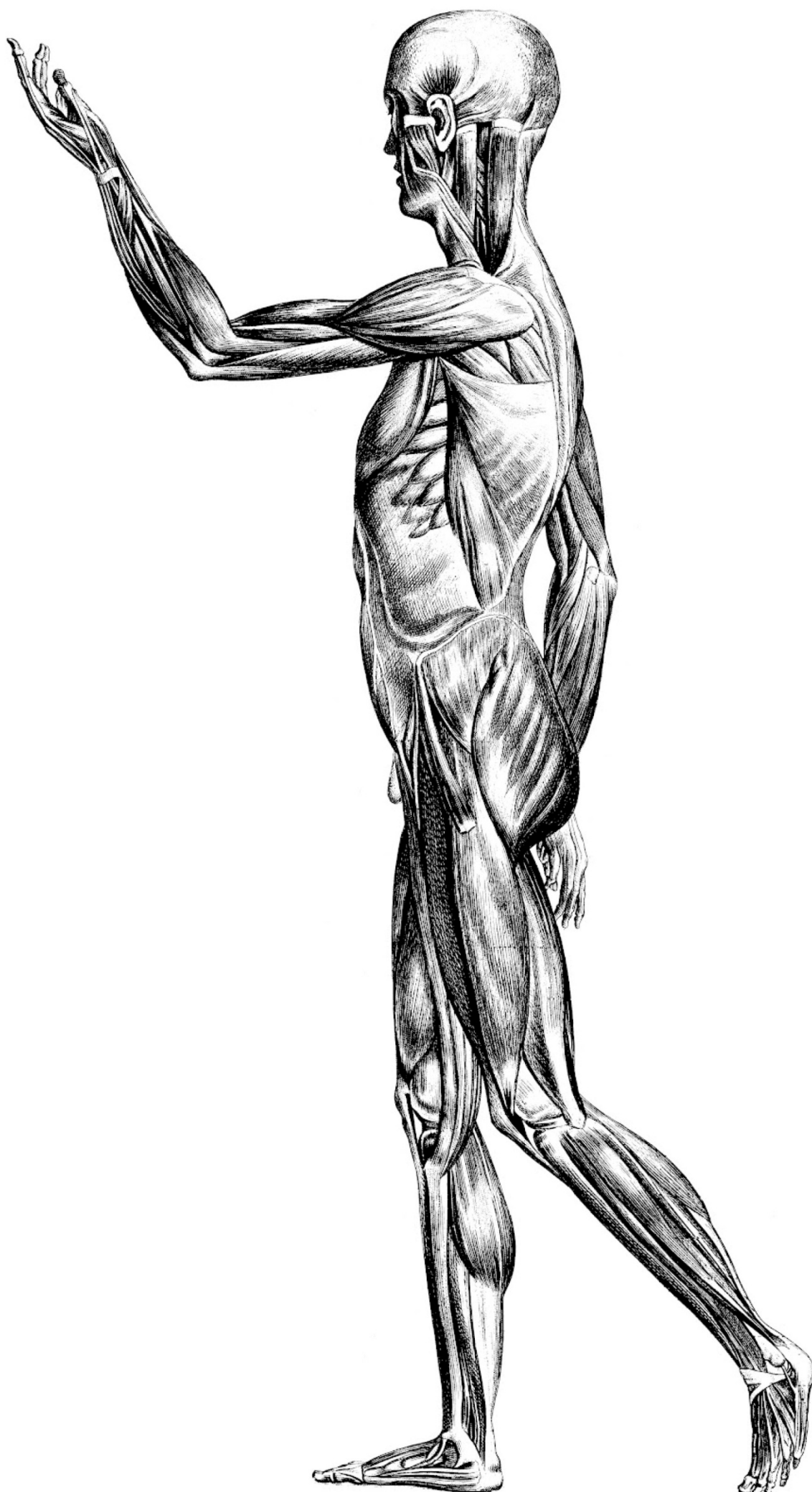




GASTROENTEROLOGÍA V HEPATOBILIAR

AULA VIRTUAL
4º NIVEL



I.	BIOLOGÍA HEPATOBILIAR. PRUEBAS DE LABORATORIO.....	1
A.	PARÁMETROS QUE DEBEN ANALIZARSE PARA EL HÍGADO.....	1
1.	GAMMAGT.....	1
2.	TransaminasaS GPT (ALT) y GOT (AST)	1
3.	Colinesterasa	2
4.	Fosfatasa alcalina (PA)	3
5.	AFP (Alfa-Feto-Proteína).....	3
B.	PARÁMETROS QUE DEBEN ANALIZARSE PARA LA VESÍCULA BILIAR.....	4
1.	Bilirubina.....	4
II.	SEMIOLÓGÍA DEL SISTEMA HEPATOBILIAR.....	5
A.	ICTERICIA	5
1.	Ictericia por bilirubina no combinada.....	5
2.	Ictericia por bilirrubina combinada	6
B.	ORINA OSCURA.....	7
C.	HECES BLANCUZCAS TIPO CEMENTO.....	7
D.	PRURITO.....	7
E.	ASCITIS.....	8
1.	Trasudado	8
2.	Exudado.....	8
F.	DOLOR HEPATOBILIAR.....	10
G.	CONGESTIÓN HEPÁTICA O HEPATOMEGALIA.....	13
1.	Congestión activa	13
2.	Congestión pasiva	13
3.	Fisiopatología	14
H.	RESUMEN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LAS ENFERMEDADES DEL HÍGADO.....	15
I.	RESUMEN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LAS ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR.....	15
III.	PATOLOGÍA MÉDICA BILIAR Y DE LOS CONDUCTOS.....	16
A.	COLELITIASIS	16
1.	Epidemiología	16
2.	Patogenia	16
3.	Factores de riesgo para el desarrollo de la litiasis biliar	18
4.	Semiología de la litiasis biliar	20
5.	Palpación vesicular.....	22
6.	Radiología de la vesícula y de la vía biliar	23
7.	Formas clínicas y tratamiento	27
B.	CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.....	33
C.	DISQUINESIA BILIAR.....	34



1. Patogenia	34
2. Diagnóstico clínico.....	34
3. Examen complementario	34
4. Tratamiento.....	34
D. DISFUNCIÓN DEL ESFÍNTER DE ODDI.....	35
1. Epidemiología	35
2. Fisiopatología	35
3. Signos clínicos.....	35
4. Exámenes complementarios	36
5. Tratamiento.....	38
E. CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR	38
1. Etiología.....	39
2. Anatomopatología.....	39
3. Clasificación.....	39
4. Signos clínicos.....	40
5. Diagnóstico.....	40
6. Evolución	41
7. Tratamiento.....	41
IV. PATOLOGÍA MÉDICA HEPÁTICA	42
A. HEPATOTOXICIDAD	42
1. Biodisponibilidad de drogas.....	44
2. Clasificación de hepatotoxicidad.....	45
3. Patogenia de la hepatotoxicidad.....	46
4. Manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad.....	47
5. Histología del daño hepático agudo por drogas	48
6. Ejemplos de hepatotoxicidad	49
7. Tratamiento del daño hepático agudo por drogas.....	53
B. HIPERTENSIÓN PORTAL	54
1. Anatomía de la vena porta.....	54
2. Recuerdo de fisiología.....	55
3. Definición.....	55
4. Etiología.....	55
5. Fisiopatología	58
6. Diagnóstico clínico.....	60
7. Diagnóstico por imágenes.....	62
8. Tratamiento.....	64
9. Pronóstico	65
C. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR	65
1. CAUSAS DE DESCOMPENSACIÓN	65
2. Signos.....	67



3. Exámenes que exploran la capacidad de transporte	68
4. Vasodilatación.....	69
5. Laboratorio.....	72
D. ENCEFALOPATÍA PORTAL.....	73
1. Fisiopatología	73
2. Manifestaciones.....	75
3. Síntomas de la encefalopatía portosistémica	76
4. Signos físicos.....	77
5. Grados	79
6. Tratamiento.....	79
E. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE	86
1. Etiología.....	86
2. Búsqueda etiológica de la insuficiencia hepática aguda	87
3. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática aguda.....	88
4. Mortalidad.....	89
5. Diagnóstico precoz	90
6. Laboratorio.....	91
7. Histología.....	92
8. Examen físico.....	94
9. Complicaciones.....	97
10. Tratamiento.....	100
11. Pronóstico	106
F. DAÑO HEPÁTICO AGUDO: HEPATITIS VIRAL	107
1. Etiología del daño hepático agudo	107
2. Formas clínicas de la hepatitis viral aguda.....	109
3. Examen físico de la hepatitis aguda viral.....	114
4. Pruebas en hepatitis viral	116
5. Características y patogenia de los virus de la hepatitis.....	120
6. Epidemiología	124
7. Pronóstico de la hepatitis viral aguda	126
8. Profilaxis de la hepatitis viral aguda	127
9. Tratamiento de la hepatitis viral aguda.....	129
G. HEPATITIS CRÓNICA.....	130
1. Colangitis esclerosante.....	132
2. Hemocromatosis.....	134
3. Déficit de α -1 antitripsina	135
4. Drogas hepatotóxicas	136
5. Enfermedad de Wilson	137
6. Síndrome hepatorenal	138
H. DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO: HEPATITIS ALCOHÓLICA	139



1. Etiología.....	139
2. Histología del daño hepático por alcohol.....	141
3. Fisiopatología del daño hepático por alcohol.....	147
4. Confirmación de la etiología alcohólica.....	150
5. Síntomas de la insuficiencia hepatocelular.....	152
6. Evaluación clínica.....	152
I. CIRROSIS.....	153
1. Epidemiología	153
2. Etiología.....	153
3. Anatomopatología.....	154
4. Fisiopatología.....	155
5. Consecuencias fisiopatológicas de las cirrosis.....	155
6. Diagnóstico.....	156
7. Complicaciones.....	158
8. Signos clínicos.....	159
9. Tratamiento.....	161
10. Enfermedad neoplásica del hígado	162



I. BIOLOGÍA HEPATOBILIAR. PRUEBAS DE LABORATORIO

A. PARÁMETROS QUE DEBEN ANALIZARSE PARA EL HÍGADO

1. GAMMAGT

La enzima gamma-transferasa está producida principalmente en el hígado y en los conductos biliares. Es el principal indicador de la sobrecarga del hígado y de la destrucción de las células hepáticas.

Los intervalos de referencia de las gammaGT (gamma-transferasas):

- Mujeres: 9-36 U/l.
- El hombre: 12-64 U/l en el suero y el plasma de personas adultas.

Los niveles de gammaGT más altos pueden ser indicativos de:

- Infección hepática aguda y crónica (hepatitis).
- Cirrosis hepática.
- Acúmulo de grasa en el hígado (debido al alcohol o a la diabetes).
- Tumores hepáticos, metástasis.
- Enfermedades de los conductos biliares (oclusión, cálculos biliares).
- Miocarditis.
- Marcador de consumo importante de bebidas alcohólicas.
- Enfermedades renales.
- Infección o cáncer del páncreas.
- Infarto.

2. TransaminasaS GPT (ALT) y GOT (AST)

Son enzimas que deterioran las secuencias de las proteínas. La Alanina amino-transferasa se conocía antes como GPT (transaminasas glutámico-pirúvicas); pero actualmente muchos laboratorios la designan por ALT. La aspartato-transferasa se conocía antes como GOT (transaminasas glutámico-oxalacéticas) y actualmente como AST. Son indicadores de enfermedades del hígado, de la vesícula biliar y del corazón. Los intervalos de referencia de GPT (ALT) y GOT (AST) son:



- Transaminasas glutámico-pirúvicas:
 - Mujeres: 10-35 U/l.
 - Hombres: 10-50 U/l.
- Transaminasas glutámico-oxalacéticas:
 - Mujeres: 10-35 U/l.
 - Hombres: 10-50 U/l en el suero y el plasma de personas adultas.

Los niveles GOT y de GPT demasiado altos sugieren:

- Afecciones hepáticas agudas y crónicas causadas por virus (también citomegalia), bacterias, parásitos.
- Hipertrofia hepática.
- Cirrosis hepática, cáncer del hígado.
- Enfermedades de los conductos biliares.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedades cardíacas.
- Enfermedades óseas y musculares (atrofia muscular, miositis).

3. Colinesterasa

Son enzimas que intervienen en el metabolismo y en la transmisión de señales en el cerebro. Son marcadores para intoxicaciones y enfermedades hepáticas y cardíacas. Los intervalos de referencia de la colinesterasa son:

- 3.500-8.500 U/l en suero y el plasma de personas adultas a partir de 40 años de edad.
- Entre los 16 y 39 años de edad los valores son inferiores.

Los niveles de colinesterasa demasiado altos son sugestivos de:

- Hipertrofia hepática.
- Alteraciones del metabolismo de los lípidos.
- Diabetes.

Los niveles de colinesterasa demasiado bajos pueden significar:

- Irritación hepática crónica.
- Graves infecciones, envenenamiento sanguíneo.
- Cirrosis hepática, disfunción hepática.
- Enfermedades intestinales crónicas.
- Envenenamiento por pesticidas.



4. Fosfatasa alcalina (PA)

Es una enzima que se encuentra en los tejidos con concentraciones especialmente altas en: hígado, conductos biliares, placenta y huesos. El paciente no debe consumir alimentos durante un período de 6 horas previas al examen y se aconseja suspender los medicamentos que pueden afectar el resultado del mismo.

Para diferenciar el lugar del tejido dañado o enfermo en el cuerpo, se debe efectuar el examen de las isoenzimas de la PA. El valor normal es de 44 a 147 UI/l (unidades internacionales por litro).

Los niveles de fosfatasa alcalina superior al valor normal puede indicar:

- Obstrucción biliar.
- Enfermedad ósea.
- Hepatitis.
- Hiperparatiroidismo.
- Leucemia.
- Enfermedades del hígado.
- Cánceres óseos osteoblásticos.
- Osteomalacia.
- Enfermedad de Paget.
- Anemia.

Niveles de fosfatasas alcalinas (hipofosfatemia) inferiores al valor normal pueden indicar:

- Desnutrición.
- Deficiencia proteínica.
- Enfermedad hepática alcohólica (hepatitis/cirrosis).
- Alcoholismo.
- Estenosis biliar.
- Neoplasia endocrina múltiple II.
- Carcinoma de células renales.

Los niveles de PA varían según la edad y el sexo. Es normal que los niños, quienes experimentan un crecimiento rápido y las mujeres embarazadas presenten elevados niveles de esta enzima.

5. AFP (Alfa-Feto-Proteína)

Los marcadores tumorales se identifican generalmente por la abreviatura CA (Cáncer Antígeno) seguida de un número. Se originan en el hígado y en el saco vitelino del feto. Aumenta con el carcinoma de células hepáticas, los tumores de las gónadas (testículos), las patologías hepáticas benignas, la cirrosis hepática, la hepatitis y el embarazo.



B. PARÁMETROS QUE DEBEN ANALIZARSE PARA LA VESÍCULA BILIAR

La vesícula biliar es el recipiente en el cual se acumulan los ácidos biliares secretados por el hígado, que van a utilizarse como jugo gástrico de reserva. Si el acceso a la vesícula está bloqueado o si la producción de ácidos biliares es débil, al comer alimentos grasos se tendrá una sensación de molestia digestiva. Los síntomas son: vómitos, opresión, náuseas y gases.

1. Bilirrubina

Para comprobar la interrelación entre el hígado, la vesícula biliar y el intestino delgado, se analiza la concentración de bilirrubina en la sangre. Esta sustancia amarillenta procede de la desnaturalización de la hemoglobina de la sangre y es eliminada con la bilis. Si su concentración en sangre es demasiado elevada, será una señal que indica que el hígado no es capaz de eliminarla, pudiendo acumularse en la piel o en los ojos.

El intervalo de referencia de la bilirrubina total es de 0.1-1.2 mg/dl (2-21 $\mu\text{mol/l}^*$) en el suero y el plasma de personas adultas.

Los niveles demasiado elevados de bilirrubina pueden indicar:

- Enfermedad de los conductos biliares, cálculos biliares.
- Destrucción de eritrocitos por venenos o anticuerpos.
- Afectación hepática aguda (hepatitis de origen viral, autoinmune o alcohólica).
- Envenenamiento hepático por setas o el medio ambiente.
- Cirrosis hepática, cáncer de hígado o del páncreas



II. SEMIOLOGÍA DEL SISTEMA HEPATOBILIAR

A. ICTERICIA

Cuando las células rojas de la sangre se mueren o se destruyen, la bilirrubina se forma a partir de la destrucción de la hemoglobina. El cuerpo no puede excretar la bilirrubina antes de que la conjugación (proceso que la vuelve soluble en el agua) de ésta no se produzca en el hígado. Después de la conjugación por las células del hígado, la bilirrubina se libera como componente de la bilis en el conducto biliar y luego pasa a la vesícula biliar para su almacenamiento temporal o es expulsada en el duodeno a través del conducto biliar común. La bilirrubina se transforma en los intestinos esencialmente en urobilinógeno. Una parte de ésta sale del cuerpo con las heces; el resto es reabsorbido después en la circulación sanguínea y es excretado en la orina por medio de las vías renales.

La ictericia es la traducción clínica de un aumento de la bilirrubina conjugada o no conjugada. La ictericia es debida a un exceso de bilirrubina en la sangre que pasa en la piel y de la esclerótica, que son coloreados en amarillo. La concentración serosa de la bilirrubina total es normalmente de 5 a 17 $\mu\text{mol/l}$. La ictericia conjuntiva aparece cuando la bilirrubina serosa sobrepasa 30 $\mu\text{mol/l}$. La ictericia cutánea es generalmente visible cuando la bilirrubina total sobrepasa 50 $\mu\text{mol/l}$.

Patogenia

- El hígado no es capaz de conjugar toda la bilirrubina que se presenta (condiciones hemolíticas como la malaria). El exceso de bilirrubina en la sangre no está combinado y no es soluble en agua; por eso no aparecerá en la orina: es el caso de la ictericia acolúrica.
- El hígado no puede excretar la bilirrubina conjugada producida por sus células. La bilirrubina conjugada pasa de nuevo a la circulación sanguínea, al ser ya soluble en agua, pasa a la orina que estará coloreada en castaña oscura (ictericia colestática extrahepática). Al no pasar al intestino, las heces serán grises, decoloradas.

La ictericia colestática extrahepática puede ser el resultado de la destrucción celular del hígado como en caso de hepatitis, de cirrosis biliar primaria o de daños por droga: esto es la colestasis intrahepática, o el resultado de la obstrucción mecánica del sistema biliar por cálculos biliares, tumor, torsión o estricción, coágulo, etc: es la colestasis extrahepática.

Hace falta preguntar siempre sobre los sujetos ictericos sobre drogas, viajes al extranjero (malaria), alcohol, contacto con gente icterica, transfusión sanguínea, conductas sexuales...

1. Ictericia por bilirubina no combinada

- Fisiopatología:
 - Destrucción excesiva de los hematíes (hemólisis).
 - Trastorno de la glicurono-conjugación de la bilirrubina.
- Etiología:
 - Hemólisis (no olvidar el origen infeccioso).



- Anomalías genéticas, esencialmente la enfermedad de Gilbert.
- Clínica:
 - La ictericia es moderada, sin prurito.
 - La orina es clara ya que solo bilirrubina combinada.
 - Hidrosoluble: puede pasar a la orina excepto en caso de hemólisis intravascular, que da una hemoglobinuria.
 - Heces de coloración muy oscura.
 - Las pruebas hepáticas, excepto la bilirrubinemia, son normales.

2. Ictericia por bilirrubina combinada

La ictericia por bilirrubina conjugada es debida a una disminución o un paro de la excreción biliar por obstáculo mecánico o disfunción del polo canalicular de los hepatocitos.

Las consecuencias semiológicas de este trastorno de la coloración son la decoloración de las heces y la coloración oscura de las orinas, proporcionales al grado de colestasis (heces blancas cemento cuando la colestasis es completa).

La clínica, la biología y las exploraciones morfológicas de los conductos biliares permiten distinguir las ictericias mecánicas secundarias a un obstáculo en los conductos biliares extrahepáticos (desobstrucción biliar rápida, quirúrgica, endoscópica o radiológica), de las colestasis intrahepáticas, cuyo tratamiento es médico.

Signos clínicos

- Prurito.
- Síndrome de colestasis.
- Orinas son muy oscuras
- Heces blancas cemento
- Reflejos cutáneos verdosos cuando la colestasis es intensa
- Aumento de las fosfatasas alcalinas, de la GGT y del colesterol total.

Examen físico

- Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Dolor provocado del hipocondrio derecho, adenopatías, y presencia de ascitis.
- Circulación venosa colateral.
- Vesícula grande.
- Tumor rectal.
- Metástasis de Douglas.
- Ganglio de Troisier.



PARA SABER MÁS

- La secuencia dolor biliar-fiebre-ictericia evoca una litiasis del conducto biliar principal.
- Melena: evoca un ampuloma bacteriano.
- Prurito antes de la ictericia evoca una compresión o una estenosis de la VBP, una cirrosis biliar primitiva.
- Alteración del estado general y adelgazamiento evocan un cáncer.
- La ocurrencia durante un embarazo (3º trimestre) evoca una colestasis gravídica, una esteatosis aguda del embarazo.

B. ORINA OSCURA

Orinas muy oscuras (color porto) son la consecuencia del exceso de bilirrubina en la sangre por bloqueo de los conductos biliares.

C. HECES BLANCUZCAS TIPO CEMENTO

La aparición de heces decoloradas es el signo de una disfunción hepato-vesicular. La bilis que no pasa normalmente al intestino implica que las heces se vuelvan blancuzcas, color cemento. El color de las heces: heces descoloradas son el testigo de un bloqueo del paso de la bilis desde el hígado hacia los intestinos (tumor, cálculo biliar), o de una falta de producción de bilis (hepatitis).

D. PRURITO

Inconstante, salvaje con lesiones de raspadura. Debido al aumento de concentración de las sales biliares en la piel, pero esto está discutido a favor de los opioides endógenos. Los ácidos biliares depositados en la piel causarían el prurito por excitación de las terminaciones nerviosas cutáneas. La concentración serosa de histamina está elevada durante las colestasis crónicas.



Prurito.

E. ASCITIS

Derrame de líquido en la cavidad peritoneal procedente de una trasudación o de una exudación a través de la serosa peritoneal.

1. Trasudado

Debido a un desequilibrio entre presión oncótica y presión hidrostática:

- Modificación de la presión hidrostática (insuficiencia cardíaca, cirrosis).
- Modificación de la presión oncótica (síndrome nefrótico, cirrosis).

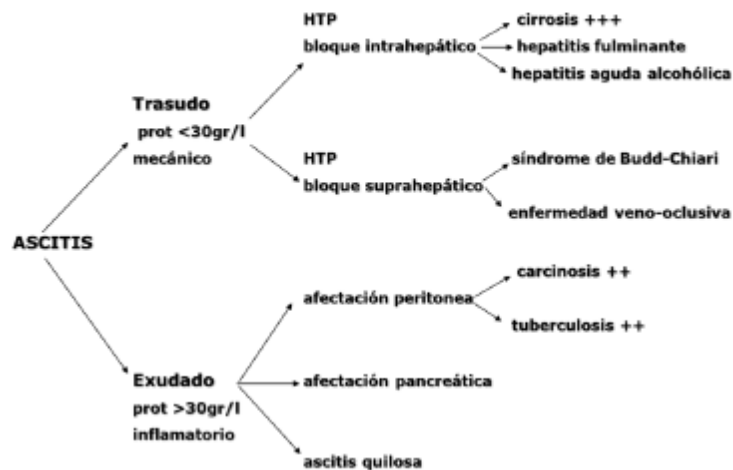
2. Exudado

Exudación a través de los vasos linfáticos entero-mesentéricos dilatado por una obstrucción (linfomas) o una hipertensión (cirrosis):

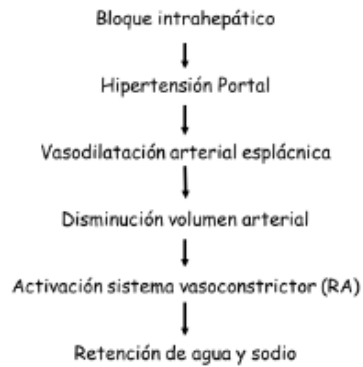
- Las ascitis ricas en proteínas (+ 25 g/l) = bloques suprahepáticos.
- Las ascitis pobres en proteínas (- 25 g/l) = bloques hepáticos e infrahepáticos.

Detectable clínicamente cuando supera 2,5 litros; es la complicación más frecuente de la cirrosis etílica. Es el gradiente de albúmina (entre la sangre y la ascitis) que refleja la presión porta: si el gradiente de albúmina es superior a 11 g/l, existe una hipertensión porta al origen de la ascitis.

Principales causas de ascitis

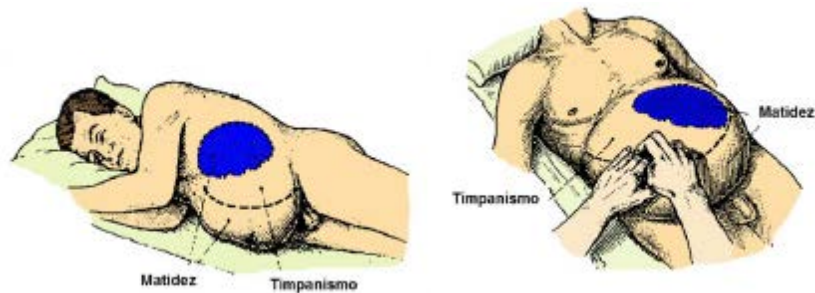


MECANISMOS DE LA ASCITIS



Diagnóstico positivo

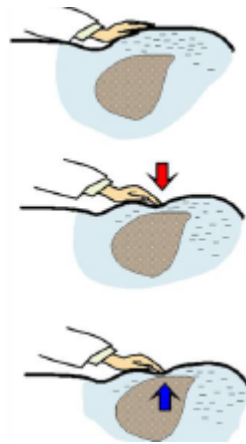
- Perímetro abdominal
- Matidez en declive, hídrica, a límite superior cóncava hacia arriba



- Signo de la oleada: transmisión transabdominal líquida de una presión contralateral



- Signo del cubito de hielo: choque en vuelta debido a la subida del hígado en el líquido de ascitis.



Punción de la ascitis



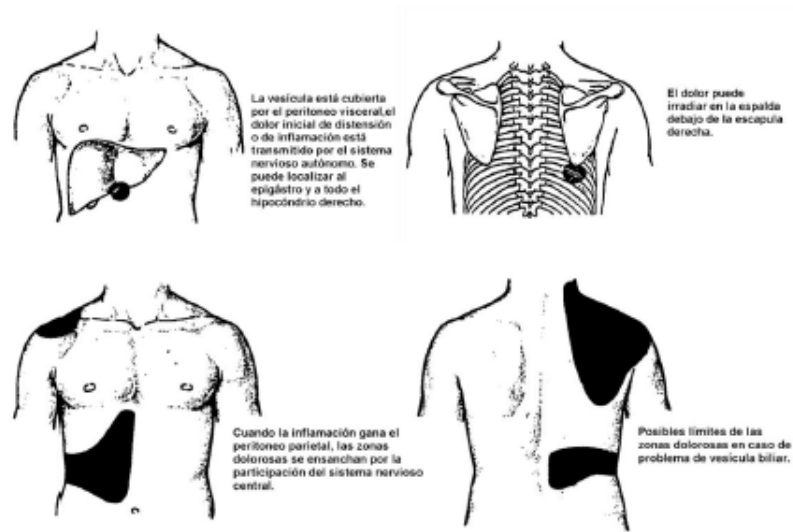
Imagen carcinoma hepático (ascitis)

F. DOLOR HEPATOBILIAR

El dolor es debido a la distensión de los conductos biliares o a la contracción de la vesícula biliar, o a la migración de un cálculo del colédoco en el duodeno mediante el esfínter de Oddi.

Localizaciones:

- Dolor ubicándose igual de a menudo en la zona epigástrica que en el hipocondrio derecho.
- Irradia por atrás hacia la escápula y el hombro derecho.
- Puede también existir un dolor que irradia en la zona lumbar.

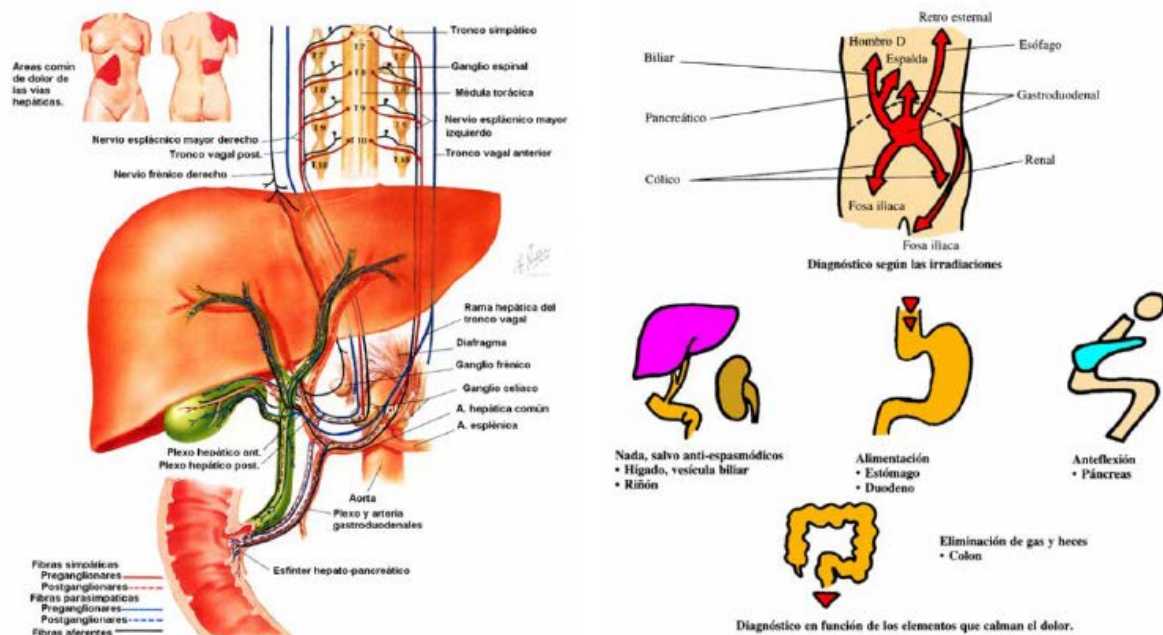


- Signo de Murphy: dolor causado a la palpación del hipocondrio derecho con inhibición respiratoria.

Características del dolor hepatobiliar:

- TIPO: no calambriforme.
- CONSTANTE: dolor severo en forma de “presión” o de “punto” que puede irradiar a distancia.
- DURACIÓN: varias horas.
- FACTORES DESENCADANTES: ausencia.
- FACTORES QUE CALMAN: no hay posición antálgica, antiespasmódicos.
- FACTORES AGRAVANTES: inspiración (inhibición respiratoria), tos
- HORARIO: ausencia (diurno o nocturno).
- PERIODICIDAD: ausencia. Dura por término medio de 1 a 4 horas, para luego desaparecer rápidamente o progresivamente.

Está en general acompañada de náuseas, de vómitos y, en 25% de los casos, de una leve elevación de la bilirrubina ($< 85 \mu\text{mol/L}$).



Órgano	Tipo de dolor	Localización
Esófago	Quemazón, constricción-opresión	Retroesternal, referida a cuello/miembros superiores
Estómago	Hambre dolorosa, malestar corroyente	Epigastrio, hipocondrio izquierdo
Duodeno	Hambre dolorosa, malestar corroyente	Epigastrio
Intestino delgado	Profunda, intermitente, calambriorme, hinchazón	Difuso, periumbilical. Ileo terminal: fosa ilíaca derecha
Colon	Profunda, intermitente, calambriorme, hinchazón	Sigmoides: cuarto inferior izquierdo. Recto = línea mediana bajo umbilical, sacro
Páncreas	Penetrante, constante	Hemi-abdomen superior irradiado en la espalda
Vesícula biliar	Cólico, intenso	Cuarto superior derecho, referido en la escápula/hombro derecho o en interescapular
Hígado	Profundo, constante	Subcostal derecho

G. CONGESTIÓN HEPÁTICA O HEPATOMEGALIA

La congestión es un aumento de la cantidad de sangre contenida en vasos que se dilatan, puede ser activa o pasiva.

1. Congestión activa

Es debida al aumento del aporte de sangre arterial (hiperemia), por vasodilatación activa de la microcirculación. Se observa: por mecanismo nervioso reflejo, en la fase inicial de una inflamación por la puesta en juego de neurotransmisores.

2. Congestión pasiva

Es la consecuencia de una estasis venosa, se acompaña de una dilatación pasiva de las venas y capilares y de una disminución del flujo sanguíneo. Hay hipoxia tisular; las células endoteliales se alteran, lo que, asociado a un aumento local de la presión hidrostática, produce un edema. Los órganos aumentan de peso.

La congestión pasiva puede ser:

- Localizada, de origen venoso, vinculada a una estasis venosa, una obliteración (trombosis), o una compresión venosa, durante la cirrosis (hipertensión porta) o por un tumor.
- Generalizada, debida a una insuficiencia cardíaca, que asocia un defecto de eyección sistólico y una disminución del flujo cardíaco.
- Anomalía circulatoria del hígado, con aumento de la resistencia al riego venoso hepático, causando:
- Una hepatomegalia congestiva,
- Una dilatación de los venillas hepáticas y de los sinusoides,
- Así como una hipoxia que afecta los hepatocitos con posibilidad de fibrosis y cirrosis (cirrosis cardíaca).
- Una insuficiencia cardíaca, que provoca un ralentecimiento del flujo sanguíneo a partir del hígado (la causa más frecuente).
- Una obstrucción de la vena cava inferior y de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari).
- Una oclusión de las pequeñas venas hepáticas (enfermedad veno-oclusiva).



CAUSAS DE HEPATOMEGALIA	CONDICIONES
Inflamación	• Hepatitis viral. • Síndrome de Torch. • Hepatitis neonatal. • Absceso hepático. • Colestasis intrahepática. • Colestasis extrahepática. • Drogas (Ionizada, metildopa, sulfamidas, propiltiouracile, etc).
Congestión	• Insuficiencia cardíaca congestiva. • Taponamiento pericárdico. • Síndrome de Budd-Chiari. • Obstrucción de la vena cava. • Enfermedad veno-oclusiva.
Enfermedades de depósitos	• Glicogenosis (Bomba, Von Gierke, etc). • Lipoidosis (Gaucher, Neimann-Pick, etc). • Mucopolisarisidosis. • Gangliosidosis. • Amiloidosis. • Deficiencia de alpha-1-antitripsina. • Enfermedad de Wilson. • Depósito de hierro. • Hígado graso secundaria a desnutrición, obesidad, fibrosis quística, diabetes mellitus, galactosemia, síndrome de Reye, drogas (etanol, esteroides, tetraciclina, ácido valproico, antineoplásicos, etc).
Infiltración celular	• Leucemias. • Linfomas. • Histiocitosis. • Metástasis. • Eritroblastosis fetal.
Hiperplasia del sistema reticulo-endotelial	• Infección extrínseca del hígado. • Septicemia. • Hepatitis granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, etc). • Tumores extrínsecos. • Hipervitaminosis A.
Tumores intrínsecos del hígado	• Hemangioblastoma. • Hamartomas. • Hepatoblastoma.
Fibrosis	• Cirrosis (infecciosa, drogas, idiopática). • Enfermedad hepática poliquística. • Fibrosis hepática congénita.

3. Fisiopatología

La regulación del flujo arterial hepático está asegurado por:

- Una autorregulación arterial miógena, caracterizada por una vasoconstricción de la arteria hepática cuando la presión arterial aumenta y por una vasodilatación cuando disminuye.



- Una regulación recíproca, caracterizada por una vasodilatación de la arteria hepática cuando el flujo sanguíneo portal disminuye y por una vasoconstricción cuando el flujo sanguíneo portal aumenta.

Los trastornos cardiocirculatorios pueden causar lesiones hepatocitarias en dos circunstancias distintas:

- Puede tratarse o de una congestión, o de un defecto de aporte de oxígeno.
- Un defecto de aporte de oxígeno al hígado puede resultar de una disminución del flujo sanguíneo hepático, de una desaturación de la sangre destinada al hígado, o de los dos al mismo tiempo.

La experiencia clínica sugiere que la necrosis masiva de los hepatocitos, a veces responsable de una insuficiencia hepática aguda, ocurre preferentemente cuando existe al mismo tiempo una congestión y una disminución del aporte de oxígeno al hígado.

H. RESUMEN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LAS ENFERMEDADES DEL HÍGADO

- Sensación de plenitud en el abdomen.
- Anorexia, náuseas y vómitos.
- Ictericia.
- Prurito, eritema.
- Orina oscura y heces blancas.
- Ascitis.
- Edema y oliguria (secreción de orina reducida con relación a la cantidad de fluidos).
- Dolor del cuadrante superior derecho del abdomen.
- Dolor del hombro derecho.
- Signos neurológicos (confusión mental, trastornos del sueño, temblor muscular, hiperreflexia, síndrome del canal carpiano bilateral).
- Palidez (cirrosis o carcinoma).

I. RESUMEN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LAS ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

- Dolor de la región superior derecha del abdomen y del epigastrio.
- Ictericia (resultado del bloqueo de los conductos biliares).
- Fiebre, temblores.
- Indigestión.
- Náuseas, vómitos.
- Intolerancia a la comida con grasa.
- Dolor súbito del medio-epigastrio irradiando al flanco o al hombro derecho (colecistitis).



III. PATOLOGÍA MÉDICA BILIAR Y DE LOS CONDUCTOS

A. COLELITIASIS

1. Epidemiología

Las principales características epidemiológicas de la enfermedad en nuestro medio son las siguientes:

- Su prevalencia es muy superior en mujeres que en hombres.
- Su frecuencia aumenta con la edad de la población, fenómeno que se observa en ambos sexos.
- Su aparición es relativamente precoz, especialmente en mujeres.
- La gran incidencia de litiasis en mujeres en edad fértil está relacionada con el número de embarazos. En nulíparas jóvenes, la enfermedad tiene una prevalencia semejante a la de los hombres de edad comparable. En cambio, la colelitiasis es mucho más frecuente en las multíparas. Este fenómeno depende del número de partos de la mujer más que de su edad.

2. Patogenia

Patogenia de los cálculos de colesterol

La bilis es una solución compuesta principalmente por lípidos (colesterol, sales biliares y fosfolípidos), proteínas, bilirrubina y electrolitos. Hace 30 años, con la aplicación de principios fisicoquímicos, se inició el avance en el conocimiento de la solubilización y transporte del colesterol biliar. Se pudo establecer que el colesterol se disuelve en estructuras micelares mixtas, donde las sales biliares y los fosfolípidos, por sus propiedades anfipáticas, orientan sus regiones polares hacia la fase acuosa manteniendo sus regiones apolares alejadas del agua, y creando un centro micelar hidrofóbico donde se disuelve el colesterol.

Un índice mayor a 100% corresponde teóricamente a una bilis sobresaturada e inestable, que tiende a la precipitación del colesterol disuelto.

Esto hace planteable la existencia de otra forma de solubilizar el colesterol biliar, descubriéndose formaciones vesiculares unilamelares de fosfolípidos que transportan una fracción importante del colesterol disuelto en la bilis. Estas vesículas se encuentran incluso en bilis insaturada, y se las ha observado con microscopía electrónica dentro del canalículo biliar.

Hoy se cree que la mayor parte del colesterol es secretado en estas vesículas de fosfolípidos-colesterol y que las sales biliares “capturan” los lípidos que las constituyen para formar las micelas mixtas. De acuerdo con esta teoría, en el ayuno predominan las vesículas sobre las micelas y en el período post-prandial sucede lo opuesto, porque se intensifica la circulación enterohepática de sales biliares.



Patogenia de la litiasis biliar

La litiasis biliar debe considerarse una enfermedad primariamente metabólica, cuya patogenia se desarrolla al menos en tres etapas secuenciales: se inicia con un defecto en la secreción de lípidos biliares que resulta en una sobre saturación biliar de colesterol, determinando una solución fisicoquímicamente inestable. Es seguida por la precipitación de cristales de colesterol; este fenómeno, llamado “nucleación”, es favorecido por factores nucleantes e inhibido por factores antinucleantes presentes en la bilis. Los cristales se asocian a otros constituyentes de la bilis (mucus, bilirrubina, calcio) y por agregación y crecimiento llegan a constituir los cálculos macroscópicos.

1) Mecanismos de la sobresaturación biliar

Este fenómeno se observa corrientemente en el ayuno, lo que se explica por las relaciones que guardan entre sí los lípidos biliares. Mientras que las secreciones de sales biliares y de fosfolípidos mantienen una relación estrecha, casi lineal, la secreción de colesterol tiende a desacoplarse, permaneciendo elevada a niveles bajos de secreción de sales biliares. Es por esto que la saturación biliar es mucho más frecuente en el ayuno que en el período post-prandial.

La bilis de pacientes litíasicos casi siempre tiene sobresaturada su capacidad solubilizante de colesterol -fenómeno inicial y necesario en la litogénesis- como resultado de un exceso del colesterol biliar y/o una deficiencia de sales biliares.

Exceso de secreción del colesterol biliar

El aumento en la secreción del colesterol biliar es el evento metabólico más frecuente en la patogenia de la litiasis biliar. Varios de los factores de riesgo para colelitiasis, como el envejecimiento, la obesidad y el uso de esteroides sexuales femeninos, actúan a través de este mecanismo patogénico.

Deficiencia en la secreción de sales biliares

Una secreción disminuida de sales biliares es el reflejo de un “pool” reducido, ya sea debido a una pérdida intestinal aumentada o a una síntesis hepática deficiente. Si bien existen modelos experimentales y condiciones clínicas (enfermedades inflamatorias intestinales, resección o “bypass” ileal) en que la interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares se asocia a la secreción de una bilis sobresaturada en colesterol y desarrollo de litiasis biliar, la mayoría de los pacientes litíasicos no presenta una pérdida fecal aumentada de sales biliares como factor preponderante de litogenicidad.

Trastorno mixto, con disminución de las sales biliares y aumento del colesterol biliar.

Este defecto se caracteriza por una altísima prevalencia de litiasis biliar asociada a obesidad.

2) Precipitación y nucleación del colesterol biliar

Si bien la sobre saturación biliar del colesterol es una condición necesaria, no es suficiente para la formación de colelitiasis; incluso se puede afirmar que la sobresaturación biliar en ayunas es una condición frecuente en la población normal. Por ello toma importancia el segundo evento en la patogenia de la litiasis biliar: la nucleación del colesterol, es decir, la salida del colesterol disuelto



desde una fase líquida hacia una fase sólida de microcristales. En los pacientes con litiasis por cálculos de colesterol, es frecuente encontrar cristales de colesterol en la bilis vesicular (obtenida por sondeo duodenal o por punción de la vesícula durante la cirugía). Si la bilis es filtrada eliminando los cristales e incubada, estos reaparecen en un plazo corto. Un tiempo de nucleación corto en la bilis vesicular es un criterio seguro para distinguir a los enfermos litíasicos de los sujetos normales.

El proceso de nucleación es un fenómeno fisicoquímico todavía insuficientemente comprendido. Mediante videomicroscopía se ha podido precisar que la cristalización del colesterol ocurre por agregación y fusión de las vesículas unilamelares que transportan el colesterol, seguida por la aparición de microcristales sólidos.

En la bilis humana se han descrito agentes pronucleantes y antinucleantes con importancia potencial en la patogenia de la litiasis biliar, pero cuyo rol no está claramente definido. Teóricamente se plantea que los pacientes litíasicos tendrían una deficiencia de factores antinucleantes y/o un exceso de factores pronucleantes, con un balance en favor de un estado de nucleación acelerada.

3) Crecimiento y agregación de los cristales de colesterol

La nucleación del colesterol es un paso necesario entre una bilis sobresaturada de colesterol y la formación de litiasis, pero la mera presencia de microcristales no explica suficientemente su agregación para constituir cálculos propiamente tales. Los mecanismos por los cuales estos cristales se agregan hasta formar cálculos, no están claramente definidos. Se ha demostrado que el calcio y la mucina biliar aumentan la velocidad de crecimiento de los cristales de colesterol in vitro y, además, podrían participar en la agregación de los mismos. En el interior de los cálculos se han encontrado glicoproteínas, postulándose que estarían estructurando una matriz que facilitaría la agregación de los cristales y el crecimiento de los cálculos.

Algunos pacientes litíasicos presentan estasis vesicular, lo que facilitaría el crecimiento y la agregación de microcristales de colesterol, constituyendo otro importante factor patogénico de la litiasis biliar. Tantas evidencias experimentales como clínicas apoyan el rol de un vaciamiento vesicular deficiente en la formación y crecimiento de los cálculos. Se ha encontrado que un subgrupo de pacientes litíasicos presenta un volumen vesicular residual (post-contracción) aumentado, con respecto a sujetos controles.

Se ha demostrado también que algunas situaciones que favorecen la aparición de cálculos (embarazo) se caracterizan por un retardo del vaciamiento vesicular y un volumen residual mayor.

3. Factores de riesgo para el desarrollo de la litiasis biliar

Se han descrito varios factores de riesgo para esta enfermedad, atribuidos fundamentalmente a alteraciones en la secreción de los lípidos biliares; sin embargo, deben considerarse también factores predisponentes que pueden influir sobre la precipitación del colesterol biliar, y el crecimiento y agregación de cristales. La edad se correlaciona positivamente con la frecuencia de colelitiasis, probablemente determinada por hipersecreción de colesterol biliar asociada al envejecimiento.



- El sexo femenino aumenta el riesgo de desarrollar litiasis, por un incremento en la saturación biliar atribuida al efecto de los estrógenos sobre el metabolismo hepático del colesterol.
- El embarazo es un factor de riesgo independiente, que aumenta con la multiparidad. Se ha descrito un aumento de la secreción y saturación biliar de colesterol, disfunción motora vesicular y detección de colelitiasis en los últimos meses de la gestación con desaparición espontánea de los cálculos en el puerperio, todos eventos que resultarían del aumento sostenido de los niveles de estrógenos y progesterona durante el embarazo y su normalización postparto.
- En relación a los esteroides sexuales, varios estudios han demostrado que la administración exógena de estrógenos incrementa la frecuencia de colelitiasis y es posible que la progesterona también constituya un factor litogénico, dado que aumenta la saturación biliar de colesterol en humanos y en animales de experimentación.
- La obesidad predispone a la enfermedad litiásica, atribuyéndose a una mayor secreción del colesterol biliar probablemente relacionado a un aumento en la síntesis corporal total del colesterol, fenómeno que revierte a la normalidad cuando los sujetos alcanzan un peso ideal.
- Mucho se ha especulado sobre el rol de la dieta como factor de riesgo de litiasis biliar. Una dieta rica en grasas y colesterol podría aumentar la secreción y la saturación biliar del colesterol, mientras que una dieta abundante en ácidos grasos insaturados y fibra tendría un efecto protector para el desarrollo de colelitiasis. Lo que ha sido demostrado categóricamente, es el efecto sobresaturante biliar inducido por el consumo de leguminosas, tanto en animales como en humanos, y que es atribuido al contenido de esteroides vegetales. Ello ha permitido identificar un factor dietético de riesgo para el desarrollo de la litiasis biliar, el que podría tener un rol en nuestra población que todavía conserva un consumo considerable de leguminosas.
- Entre las drogas que predisponen a la colelitiasis destacan algunos hipolipidemiantes como el clofibrato, que reduce los niveles plasmáticos del colesterol aumentando su secreción biliar, además de disminuir la síntesis y el pool de sales biliares, lo que crea condiciones de riesgo para el desarrollo de cálculos.
- La resección del íleon distal y la ileitis (enfermedad de Crohn) determinan un alto riesgo litogénico debido a la malabsorción de sales biliares que excede la capacidad de respuesta de la síntesis hepática, con reducción de su secreción, condicionando una bilis sobresaturada.

No existe relación entre los niveles plasmáticos de colesterol total (considerados como factor independiente de la obesidad) y la frecuencia de colelitiasis. En cambio los niveles bajos de colesterol HDL constituyen un importante factor de riesgo demostrado en estudios epidemiológicos chilenos y extranjeros.

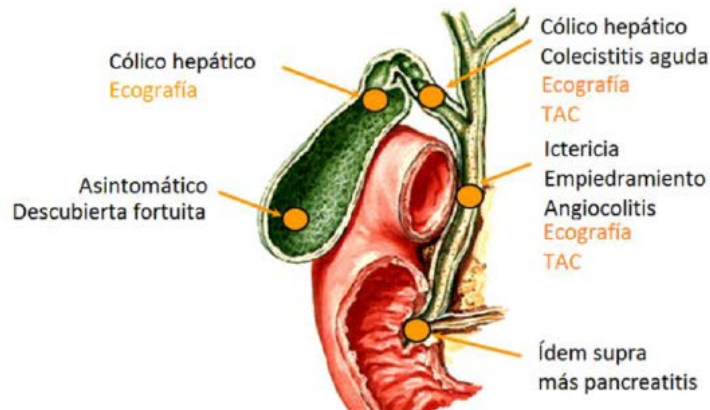
Por último, el hecho de que la colelitiasis pueda presentarse en asociación familiar y que el riesgo de colelitiasis aumente en familiares de pacientes portadores de cálculos biliares, sugiere que los defectos metabólicos involucrados en la patogenia de la enfermedad puedan ser heredados, aunque no se ha detectado aún algún marcador genético seguro.



4. Semiología de la litiasis biliar

Cólico biliar

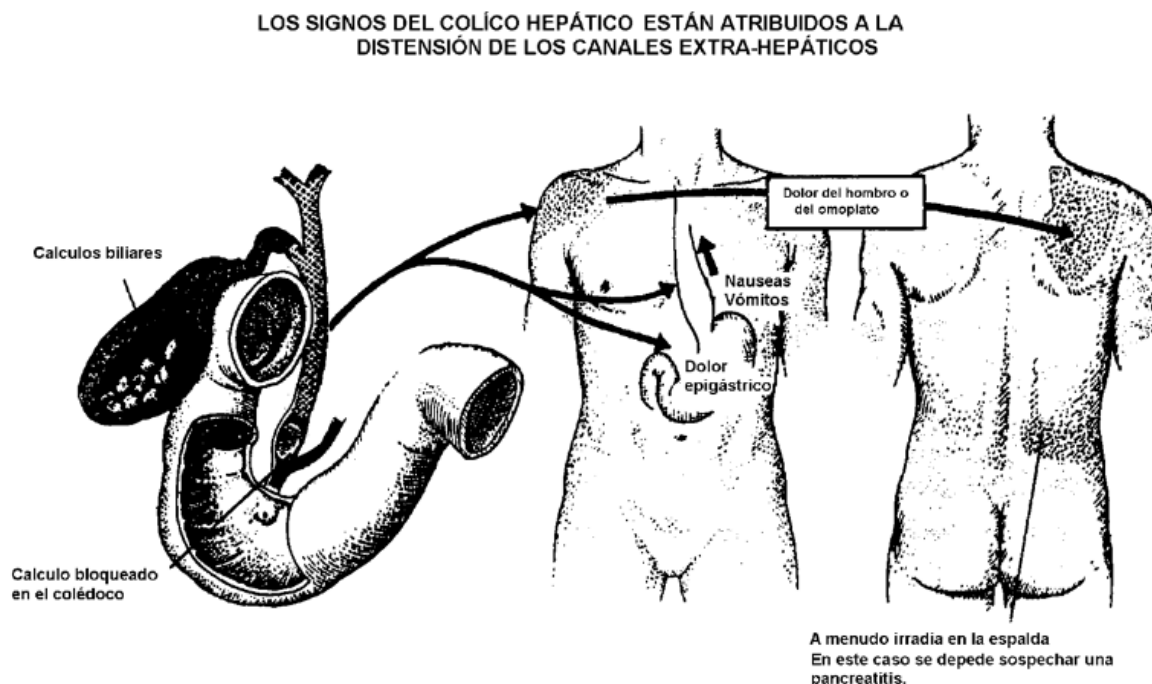
Constituye el síntoma principal de la litiasis y se presenta cuando un cálculo obstruye alguno de los puntos críticos del sistema biliar: el nacimiento del cístico o el extremo distal del colédoco. El dolor tiene su origen en la hipertensión brusca de la vesícula o de la vía biliar, aparecida como consecuencia de la oclusión del lumen.



Existen dos clases de cólicos biliares: “simple” y “complicado”. En el primer caso, la obstrucción del conducto cístico o de la vía biliar es transitoria, y cede espontáneamente o por efecto de anticolinérgicos, sin dejar secuelas. En el segundo caso, la obstrucción se prolonga y durante su curso aparecen complicaciones vasculares, inflamatorias o sépticas, que pasan a comprometer la evolución del paciente.

Habitualmente, el cólico biliar “simple” se inicia dos o tres horas después de una comida, con sensación de distensión epigástrica o de dificultad respiratoria retroxifoidea, que rápidamente se transforma en un dolor de intensidad creciente, continuo, de ubicación epigástrica y en el hipocondrio derecho. Comúnmente se irradia al dorso derecho y se acompaña de náuseas; el vómito se presenta al comienzo del cólico, es de poca cuantía y no alivia al enfermo. Este episodio de cólico simple dura de quince minutos a dos horas, y cede gradualmente en forma espontánea. También se alivia en forma rápida con antiespasmódicos por vía parenteral. El paciente puede presentar una febrícula fugaz, y dolor a la palpación del hipocondrio derecho, sin resistencia muscular. La rápida resolución del cólico simple indica que la obstrucción que le dio origen ha desaparecido espontáneamente o con la ayuda de los anticolinérgicos.

A diferencia del anterior, el cólico biliar “complicado” se caracteriza por ser mucho más prolongado (varias horas o días); sólo cede parcial y transitoriamente a los analgésicos, y recidiva de manera precoz. Con frecuencia se acompaña de vómitos intensos y rebeldes, escalofríos, fiebre o ictericia. A menudo, el dolor ocupa todo el hemiabdomen superior y se irradia en faja al dorso. El examen del abdomen puede mostrar defensa muscular involuntaria o una masa en la región vesicular. Este dolor complicado por uno o más de los signos descritos, indica que la obstrucción biliar se ha hecho permanente, y se le han agregado fenómenos de necrosis o de inflamación. Con este tipo de cólico se presentan la colecistitis aguda, la coledocolitiasis con un cálculo enclavado en el esfínter de Oddi, la fístula biliodigestiva y la pancreatitis aguda asociada a patología biliar.



Comúnmente se piensa que los cólicos biliares sólo aparecen después de comidas abundantes y muy ricas en grasas, porque se supone que ellas constituyen el mejor estímulo para la liberación de colecistoquinina. Sin embargo, en la aparición del cólico biliar el azar desempeña un papel tanto o más importante que el tipo de comidas. En varios protocolos experimentales hemos obtenido bilis de la vesícula biliar de pacientes litíasicos, provocando su vaciamiento con colecistoquinina parenteral o infusión de aminoácidos al duodeno. A pesar de estos potentes estímulos nunca hemos desencadenado un cólico biliar en los pacientes. Para que el dolor aparezca no basta con una enérgica contracción vesicular; también se requiere que un cálculo esté situado en la posición adecuada para ocluir el bacinete.

El comienzo del cólico biliar puede ser gradual o brusco. Durante su máximo, habitualmente el dolor es continuo y de intensidad uniforme. Sin embargo, en ocasiones puede presentar exacerbaciones cólicas. La localización en el epigastrio y el hipocondrio derecho, así como la irradiación dorsal, a pesar de ser las más comunes, no son exclusivas ni constantes. El cólico biliar también puede situarse en el hipocondrio izquierdo, región retroesternal baja, flancos o región periumbilical.

Dispepsia biliar

Este equívoco término se refiere a un abigarrado conjunto de síntomas que comúnmente se atribuyen erróneamente a la colelitiasis. Entre ellos están la intolerancia por alimentos ricos en grasas, la plenitud postprandial, la regurgitación, los eructos, el mal sabor, la halitosis, la lengua saburral, etc. Muchas de estas molestias probablemente se originan en trastornos motores del esófago, estómago y región piloroduodenal, y son comunes en pacientes con malos hábitos de alimentación o que sufren problemas emocionales. Nunca se ha demostrado que tengan relación con la presencia de cálculos biliares. Por el contrario, hay trabajos prospectivos realizados en

Chile y en el extranjero que han mostrado que la frecuencia de estos síntomas es la misma en los litiasicos que en la población general.

Fiebre e ictericia

En la anamnesis de los enfermos con litiasis hay dos signos que merecen particular atención: la fiebre y la ictericia.

Dos tipos de fiebre pueden guardar relación con la litiasis. El primero se presenta bruscamente, precedido por escalofríos, y se caracteriza por una crisis breve (de horas), en que se alcanzan los 39°C o más. Corrientemente, estos episodios se asocian a una coledocolitiasis y pueden constituir, por un tiempo, su única manifestación clínica. En el segundo tipo, la fiebre es prolongada, de varios días de duración y de intensidad moderada. Suele acompañar a la colecistitis aguda y sus complicaciones sépticas (absceso subfrénico).

La ictericia, precedida o acompañada por coluria, puede (al igual que la fiebre) aparecer en brotes fugaces y silenciosos, o seguir a un episodio de cólico biliar. Con menor frecuencia, la coledocolitiasis evoluciona con una ictericia más prolongada.

5. Palpación vesicular

La vesícula biliar normal no se palpa, porque su consistencia y su posición (habitualmente subhepática) no lo permiten. Si la vesícula está inflamada y se bascula el hígado levantado su borde anterior, se puede palpar el fondo vesicular, distendido y sensible (Signo de Murphy). Este signo tiene valor cuando el dolor es bien localizado y se desplaza con los cambios de posición del hígado, en decúbito lateral y de pie. En cambio, cuando la zona dolorosa es difusa y abarca toda la región subcostal derecha, se debe desconfiar del origen biliar del dolor y pensar en otras causas de dolor hepático o subhepático: hígado congestivo, hepatitis alcohólica, hepatitis viral aguda o espasmo de colon.

La palpación de una masa en la región vesicular tiene gran valor semiológico. Se distinguen tres tipos de estas masas:

- La vesícula distendida, que conserva su forma y su movilidad, y es poco sensible o indolora. En ausencia de ictericia, la vesícula distendida indica obstrucción del cístico por un cálculo enclavado; si se presenta con ictericia, indica una obstrucción biliar por un cáncer del páncreas o del colédoco distal.
- La vesícula tumoral se palpa como una masa irregular de consistencia dura, fija, asociada o no asociada a una hepatomegalia nodular; traduce la infiltración de la vesícula por un cáncer y su extensión al hígado por vecindad.
- El plastrón vesicular se palpa como una masa sensible, de límites imprecisos, y puede aparecer en el curso de una colecistitis aguda si la necrosis y la inflamación de la pared alcanzan la superficie peritoneal. Además de la vesícula (que puede hallarse distendida o atrófica), forman parte del plastrón el epiplón inflamado, colon o intestino delgado, que se adhieren a la vesícula y al borde inferior del hígado.



6. Radiología de la vesícula y de la vía biliar

Los exámenes de imágenes, obtenidas por ultrasonido o por radiología convencional, son la ayuda más importante de que dispone el clínico para el diagnóstico de la litiasis biliar y sus complicaciones.

Examen de la vesícula biliar

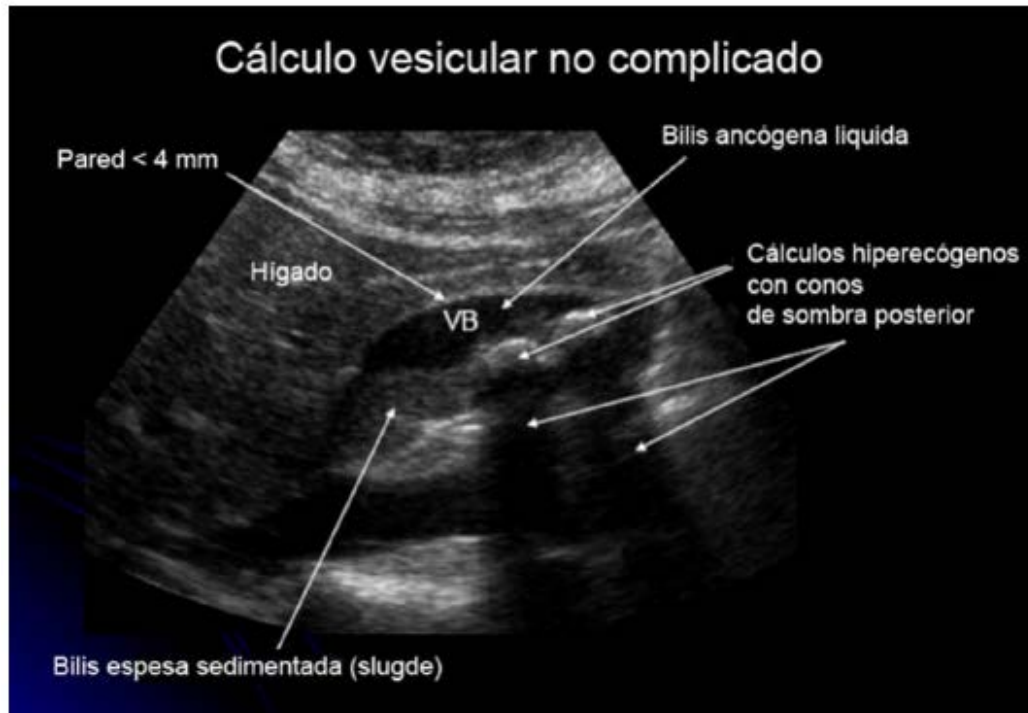
1) Radiografía

Una radiografía simple de la región vesicular puede demostrar las sombras de cálculos que contengan calcio: pero sólo un 10 por ciento de los cálculos son radiopacos. Además, otros elementos pueden ser confundidos con cálculos biliares, como son cartílagos costales calcificados, cálculos renales, o ganglios linfáticos calcificados.



2) Ecografía

La ecotomografía constituye el mejor método para explorar la vesícula biliar. Esta, por su contenido líquido y su cercanía a la pared abdominal, es fácilmente explorable por ultrasonido. Por su parte, los cálculos biliares, intensamente ecorrefrágicos, son rápidamente pesquisados en el lumen vesicular. Por ello la ecotomografía es muy sensible y específica para diagnosticar cálculos vesiculares, sin otro requisito que el paciente se encuentre en ayunas. Proporciona además información acerca del grosor de la pared vesicular, el calibre de la vía biliar principal, el tamaño y la homogeneidad del parénquima hepático.



Los posibles hallazgos de una ecografía vesicular son los siguientes:

- Vesícula normal, de pared delgada (grosor inferior a 3 mm) sin imágenes ecogénicas en su interior.
- Imágenes ecogénicas que generan una “sombra acústica” y se desplazan con los cambios de posición del paciente. Corresponden a cálculos y pueden detectarse con facilidad, incluso si son de pequeño tamaño.
- Lumen vesicular indetectable, reemplazado por una gran “sombra acústica” que corresponde a uno o varios cálculos que lo ocupan totalmente.
- El procedimiento tiene una certeza diagnóstica superior al 95%, con falsos negativos de aproximadamente 3% y falsos positivos de alrededor de 2%.

3) Tac

4) IRM colangiográfica

Técnica no invasiva para evaluar los conductos biliares intra y extrahepáticos (mejor que el US para detectar cálculos en el canal cístico pero menos buena para detectar el espesamiento de la pared de la VB)

Examen de los conductos biliares

Existen diferentes métodos para obtener imágenes de la vía biliar:



1) Ecografía:

Ante la sospecha de litiasis de vía biliar en un paciente con o sin ictericia, la ecotomografía es el procedimiento de elección para iniciar el estudio de imágenes, puesto que permite ver la vía biliar intrahepática y el conducto hepático común en el 100% de los casos. La observación del colédoco es de menor rendimiento, puesto que a menudo es dificultada por la interposición de gas del colon o del duodeno. Cualquier proceso que dificulta el vaciamiento de la vía biliar lleva habitualmente a su dilatación gradual, fenómeno que es fácilmente pesquizable por la ecografía. Si este examen demuestra un hepatocolédoco de diámetro igual o mayor a 10 mm, se puede afirmar la presencia de una obstrucción con una certeza superior al 95%. A la inversa, un conducto biliar principal fino, de diámetro igual o inferior a 5 mm, rara vez coexiste con una coledocolitiasis; pero no la descarta totalmente.

No siempre una dilatación del colédoco significa que existe una obstrucción biliar actual; es posible que los cálculos hayan obstruido temporalmente el colédoco, emigrando posteriormente al duodeno. La visualización ecográfica directa de cálculos dentro del colédoco se obtiene sólo en un 50-60% de los casos de coledocolitiasis, por la dificultad para explorar el colédoco distal, donde con frecuencia se localizan los cálculos.

Completada la exploración ecográfica es necesario precisar el sitio y la naturaleza de la obstrucción de la vía biliar mediante procedimientos radiológicos que permitan la visión directa del hepatocolédoco y de las ramas intrahepáticas de la vía biliar.

Existen dos exámenes no invasivos que consiguen este objetivo con gran sensibilidad y especificidad: la tomografía computada helicoidal con medio de contraste y la resonancia nuclear magnética. Ambos tienen la ventaja de entregar información más precisa que la ecografía, especialmente del sector distal del colédoco y del páncreas. Constituyen exámenes ideales para explorar la vía biliar antes de una colecistectomía laparoscópica.

2) Colangiografía retrógrada:

Como método alternativo de visualización se puede utilizar la colangiografía retrógrada por vía endoscópica. Introduciendo un duodenoscopio se identifica la ampolla de Vater, se procede a su canulación y se inyecta medio de contraste en el colédoco distal. Si se dispone de un equipo entrenado de endoscopistas y radiólogos, se obtiene éxito en un 80% de los casos. Entre las ventajas del procedimiento cabe mencionar la baja morbilidad y mortalidad del procedimiento, la posibilidad de explorar simultáneamente el esófago, estómago, duodeno y ampolla de Vater y de obtener una pancreatografía, examen de gran utilidad si se sospecha la existencia de una pancreatitis crónica o de un cáncer del páncreas; además, se cuenta con la posibilidad de realizar una papilotomía endoscópica y extraer cálculos del colédoco a través de ella.

La colangiografía retrógrada es un examen que requiere de personal entrenado, tiempo y necesita equipo de alto valor de reposición. Por todas estas razones constituye un examen que debe ser practicado con indicaciones muy precisas. En los últimos años este procedimiento se ha difundido a los principales hospitales del país y se utiliza con frecuencia para remover cálculos del colédoco descubiertos antes o durante una colecistectomía laparoscópica.

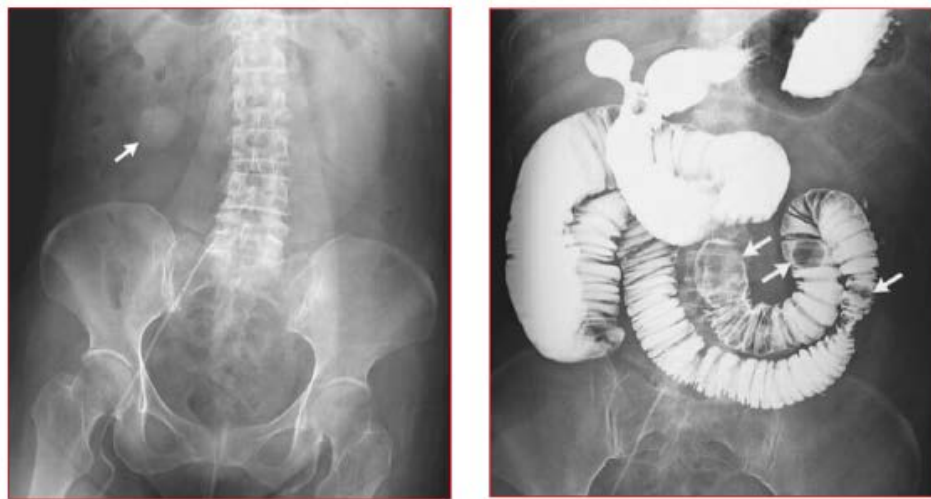


3) Colangiografía intra y post-operatoria:

La colelitiasis coexiste con una coledocolitiasis en el 5 - 10% de los casos. Muchos pacientes tienen cálculos en el colédoco sin que existan elementos clínicos, ecográficos o de laboratorio que permitan sospecharlos antes de la operación. Por ello, en toda colecistectomía es conveniente hacer una colangiografía intraoperatoria, contrastando el colédoco a través del conducto cístico (colangiografía transcística). Este examen, relativamente sencillo, reduce a un mínimo (1%) la incidencia de coledocolitiasis residual.

Radiografía de abdomen simple

Puede ser útil si se sospecha la aparición de una fístula biliodigestiva. En este caso puede aparecer gas en la vía biliar (neumobilia) asociado o no a la imagen propia de un íleo mecánico si se ha producido una obstrucción del intestino delgado distal por un cálculo ("íleo biliar").



Ileo biliar



Aerobilia

7. Formas clínicas y tratamiento

Colelitiasis asintomática

En los exámenes practicados para investigar otras patologías (especialmente en las ecografías) comúnmente se detectan cálculos vesiculares que han permanecido silentes. ¿Qué se debe aconsejar a un enfermo con colelitiasis asintomática? Durante muchos años, esta pregunta ha sido motivo de controversia y, aunque cada vez se dispone de mayor información acerca de la evolución espontánea de la enfermedad, no es suficiente aún para adoptar normas universales y taxativas.

Aunque no existe consenso universal sobre el tratamiento de la litiasis asintomática, parece recomendable que estos pacientes sean operados, porque las molestias y los riesgos de la cirugía son menores en los enfermos que se intervienen en forma electiva (cirugía laparoscópica) que en aquellos que son operados de urgencia por complicaciones que obligan a una laparotomía.

Las siguientes cifras de mortalidad y morbilidad fueron obtenidas analizando la evolución post-operatoria de 2.295 casos:

	N	% MORTALIDAD	% MORBILIDAD
Colecistectomía			
Electiva	1.485	0.27	9.6
De urgencia	446	1.57	13.5
Colecistectomía-coledocostomía			
Electiva	261	1.53	20.7
De urgencia	103	5.80	27.2

Tabla 1. Morbilidad y mortalidad operatoria en la cirugía biliar electiva y de urgencia

También se ha señalado en apoyo del tratamiento quirúrgico de los enfermos asintomáticos la alta frecuencia del cáncer vesicular en nuestro medio. Este tumor se asocia a cálculos en más del 90% de los casos, y se le encuentra in situ en el 2% de las vesículas operadas.

El tratamiento médico de la colelitiasis constituye una alternativa teórica para un pequeño grupo de pacientes asintomáticos. Como ya se señaló, los ácidos biliares desempeñan un papel fundamental en la solubilización del colesterol. El hígado sintetiza dos ácidos biliares (cólico y quenodeoxicólico (QDC)) que, conjugados con glicina o taurina, constituyen alrededor del 80% del total de sales biliares que se encuentran en la circulación enterohepática. En 1971 se propuso intentar la disolución de los cálculos vesiculares mediante la administración oral de ácidos biliares.

La vasta experiencia acumulada con este tipo de tratamiento ha mostrado que, de todos los ácidos biliares, sólo el QDC y su isómero, el ursodeoxicólico (UDC), son capaces de disolver cálculos de colesterol. Ambos son eficientemente absorbidos en el intestino delgado, captados por el hígado, conjugados o incorporados a la circulación enterohepática. Aunque a dosis terapéuticas no modifican el tamaño del pool total de ácidos biliares, ambos tienen efectos favorables sobre el



metabolismo hepático e intestinal del colesterol que conducen a una reducción de la secreción canalicular y del índice de saturación del colesterol, quedando los sistemas biliares de solubilización con capacidad disponible, lo que les permite capturar el colesterol de los cálculos y lograr su lenta disolución.

El ácido QDC presenta ocasionalmente evidencias de laboratorio de toxicidad hepática y frecuentemente produce diarrea: en cambio, el ácido UDC no tiene estos inconvenientes para su uso, por lo que prácticamente ha desplazado al anterior. Para iniciar un tratamiento con UDC se requieren las siguientes condiciones: el paciente debe ser asintomático. Si tiene exceso de peso, conviene que lo normalice, porque la obesidad dificulta la respuesta al tratamiento. Sólo se obtendrán resultados positivos si la vesícula conserva su capacidad de concentración y si los cálculos son radiotransparentes y miden menos de 15 mm. Los casos ideales, de más rápida disolución, son aquellos que presentan múltiples cálculos pequeños.

La dosis del UDC es de al menos 10 mg/kg/día. La droga carece de toxicidad y sus efectos secundarios son de muy baja frecuencia. Si durante el tratamiento el enfermo presenta cólicos biliares, debe ser operado.

El proceso de disolución de los cálculos es lento: a los dieciocho meses de iniciada la terapia, han desaparecido en el 60-70 por 100 de los casos. Si después de un año de tratamiento no se consigue respuesta, se debe interrumpir el uso de la droga. Se ha demostrado que la bilis de los pacientes cuyos cálculos han sido disueltos vuelve a sobresaturarse y la litiasis reaparece con rapidez, especialmente en los enfermos que han tenido cálculos múltiples.

La colecistectomía laparoscópica ha disminuido mucho el uso del tratamiento médico de la colelitiasis, puesto que ha reducido notablemente las molestias de la operación, el tiempo de hospitalización y su costo.

Colelitiasis sintomática simple

Constituye la forma más común de presentación clínica de la enfermedad. Se caracteriza por una historia de cólicos biliares simples, cuya frecuencia e intensidad tiende a aumentar con el paso del tiempo. El examen ecográfico verifica la presencia de cálculos. Como se ha señalado, los síntomas “dispépticos” carecen de valor diagnóstico; si son muy llamativos obligan a un estudio más detenido del paciente y al tratamiento de otras patologías digestivas, como el reflujo gastroesofágico, el colon espástico o la constipación, que a menudo coinciden por azar con la litiasis.

El tratamiento de la colelitiasis sintomática simple es la colecistectomía, único procedimiento útil para terminar con los cólicos biliares. El régimen liviano y el uso rutinario de antiespasmódicos no se han demostrado eficaces para prevenirlos. Los pacientes son intervenidos por laparoscopia y es conveniente realizarla pronto, pues una espera prolongada aumenta la probabilidad de complicaciones graves.

Colecistitis aguda

Para que se desencadenen la inflamación aguda y la necrosis se requiere el efecto combinado de la ectasia, la irritación química de la mucosa y la isquemia de la pared vesicular. El mecanismo



más común de ectasia es la obstrucción mantenida del conducto cístico por un cálculo. Conviene recordar que también puede existir ectasia en el ayuno prolongado: se han observado casos de colecistitis aguda alitiásica en pacientes mantenidos por largo tiempo con alimentación parenteral.

Se acostumbra atribuir la irritación química de la mucosa a la presencia de sales biliares concentradas, lo que parece discutible, porque la simple ligadura del cístico en animales de experimentación no desencadena el cuadro agudo, aunque la vesícula contenga sales biliares. También se ha postulado que fosfolipasas de origen vesicular o pancreático podrían atacar a las lecitinas biliares, liberando lisolecitinas capaces de destruir membranas celulares y desencadenar el fenómeno inflamatorio.



La isquemia es de gran importancia para explicar la necrosis de la pared vesicular. Contribuyen a ella la trombosis de los vasos císticos, por la compresión del bacinete, y la hipertensión que se produce en el lumen durante la obstrucción, la que también reduce el flujo sanguíneo a la mucosa.

Las bacterias encontradas en los casos infectados seguramente corresponden a la proliferación, en una cavidad cerrada, de la flora mixta de origen entérico que se encuentra en más de un tercio de los casos de colecistitis crónica litiásica.

- LA VESÍCULA SANA NO CONTIENE GÉRMESES
- COLECISTITIS CRÓNICA: CULTIVOS + EN 25 - 40% AUMENTA CON LA EDAD
- COLECISTITIS AGUDA: CULTIVOS + EN 60 - 75%
- FLORA: GEN. MIXTA
 - o AEROBIOS: E. COLI - KLEBSIELLA - E. FECALIS
 - o ANAEROBIOS: B. FRAGILIS - C. PERFRINGENS
- VÍAINFECCIÓN: ASCENDENTE

Tabla 2. Bacterias y colelitiasis.

El proceso de inflamación y necrosis compromete habitualmente todo el espesor de la pared, alcanzando hasta la serosa, en cuya superficie se produce un exudado rico en fibrina que aglutina a los órganos vecinos en torno de la vesícula enferma (plastrón vesicular). Generalmente, en este proceso adherencial participan el bulbo duodenal, el epiplón mayor, el colon y, con menor frecuencia, el colédoco y el antro gástrico.

Si la isquemia es de gran intensidad, la necrosis termina por destruir la pared vesicular y sobreviene la perforación. En casos excepcionales, este proceso es fulminante y lleva a una peritonitis biliar. En cambio, si la perforación ocurre con el plastrón ya establecido, se constituye un absceso perivesicular, que puede quedar limitado al espacio subhepático, migrar al espacio subfrénico o buscar camino hacia el tubo digestivo vecino, estableciendo una fístula biliodigestiva. De éstas, la más común es la colecistoduodenal; más raras son las fístulas colecistocolociana y colecistocolónica.

El paso de un cálculo grande al duodeno puede conducir a un íleo biliar por su atascamiento en el intestino delgado distal.

En la mayoría de los casos, la colecistitis “aguda” corresponde en realidad a una colecistitis crónica reagudizada. Los repetidos episodios de obstrucción transitoria del cístico y la presencia de los cálculos van produciendo una inflamación crónica y fibrosis de la pared vesicular, con atrofia de la mucosa. Sólo el 1-2 por 100 de los casos de inflamación aguda se presenta en una vesícula previamente sana. Ello suele suceder en el curso de una fiebre tifoidea (colecistitis tífica), o en pacientes con ectasia vesicular prolongada (alimentación parenteral).

Habitualmente, el diagnóstico de colecistitis “aguda” es sencillo. Se hace por la presencia o por el antecedente reciente de un cólico biliar complicado por fiebre persistente de intensidad moderada, defensa muscular involuntaria y palpación de una masa en la región vesicular. En caso de duda se recurre a la ecografía, que muestra la litiasis y el engrosamiento de la pared vesicular.

Un 25 por 100 de los casos de colecistitis “aguda” presentan ictericia durante su evolución: en la mayoría de ellos, el fenómeno se debe a una coledocolitiasis, o a la compresión del colédoco por un cálculo grande enclavado en el bacinete. En los pacientes en que no se encuentra una causa mecánica, se supone que la ictericia puede ser debida a una colestasis por endotoxinas bacterianas. En todo caso, una bilirrubinemia superior a 5 mg, en el curso de una colecistitis “aguda”, permite asegurar que existe una coledocolitiasis asociada.

El tratamiento de la colecistitis “aguda” es siempre quirúrgico, excepto en los raros casos en que hay contraindicación absoluta para la operación. El enfermo debe ser intervenido tan pronto como su diagnóstico sea seguro y sus condiciones generales, satisfactorias. La operación puede presentar grandes dificultades técnicas por la alteración de la anatomía, la fragilidad de los tejidos comprometidos y la coexistencia de otras complicaciones, como coledocolitiasis, pancreatitis aguda y fístulas biliodigestivas. Por ello, la cirugía de la colecistitis “aguda” requiere experiencia y prudencia, para evitar operaciones incompletas (coledocolitiasis residual, persistencia del muñón cístico) o daño quirúrgico de la vía biliar. Aun así, la morbilidad y mortalidad postoperatorias de este cuadro son considerables.



Coledocolitiasis

Entre un 5 y un 10 por 100 de los casos de colelitiasis presentan simultáneamente cálculos en el colédoco. Estudios en autopsias han demostrado que esta asociación va en aumento con la edad, alcanzando hasta un 20% en litiasicos mayores de 60 años.

Al parecer, la migración silenciosa de cálculos de la vesícula al colédoco, y de allí al duodeno, es un fenómeno relativamente común; se han encontrado cálculos biliares en las deposiciones de pacientes con colelitiasis asintomática, y no es raro que la exploración radiológica o quirúrgica de la vía biliar en un enfermo con un cuadro típico de coledocolitiasis no demuestre los cálculos, porque éstos ya pasaron al tubo digestivo. En la mayoría de los pacientes, los cálculos coledocianos se originan en la vesícula biliar: de hecho, su forma y composición son similares a las de los cálculos vesiculares. Los pequeños cálculos que migran a través del cístico siguen creciendo en el colédoco por aposición de colesterol; simultáneamente, se produce una dilatación gradual de la vía biliar que, con los años, puede llegar a un diámetro de 2 cm o más.



Con menor frecuencia, los cálculos coledocianos se originan en la misma vía biliar: ello se observa en casos de estenosis del hepático común o del colédoco, en los que se desarrollan cálculos pardos de bilirrubinato, o mixtos. Este fenómeno desaparece si se corrige la estrechez o se deriva la vía biliar dilatada al duodeno.

La forma clásica de presentación de la coledocolitiasis es la coexistencia de dolor, ictericia y fiebre. Sin embargo, esta combinación sólo se observa en un tercio de los pacientes; en la mayoría, la enfermedad se manifiesta por sólo uno o dos de estos síntomas.

Habitualmente, el cólico biliar de la coledocolitiasis es complicado, de gran intensidad, y se asocia a estado nauseoso y vómitos rebeldes. Puede prolongarse durante varias horas y, si alivia con antiespasmódicos, tiende a reaparecer precozmente. Se le puede confundir con un cólico ureteral derecho: es útil tener presente que en este caso, el paciente aparece muy inquieto, mientras que, si el dolor es de origen biliar, tiende a permanecer postrado en su cama.

La ictericia puede ser fugaz o subclínica, manifestándose sólo por una coluria transitoria. En otros casos, el enclavamiento de un cálculo en la ampolla de Vater da origen a una ictericia prolongada, que en los enfermos ancianos puede complicarse con una enfermedad tubular aguda.

La fiebre aparece en brotes aislados, precedidos por escalofríos; durante varios meses, estos episodios pueden constituir la única manifestación de la enfermedad.

Conviene insistir en que muchos enfermos con cálculos en el colédoco no tienen ningún síntoma que revele su presencia. Por ello es tan importante, durante la colecistectomía electiva o de urgencia, la cuidadosa exploración radiológica de la vía biliar. La incorporación rutinaria de este procedimiento reduce la incidencia de coledocolitiasis residual a un 1 por 100 o menos.

Si el paciente está siendo operado por vía laparoscópica, también se puede hacer la colangiografía transcística. Si se demuestra una coledocolitiasis, la solución puede ser postergada al postoperatorio, realizando una colangiografía endoscópica retrograda, esfinterotomía y extracción de los cálculos. El uso rutinario de este procedimiento en muchos hospitales del país nos ha permitido acumular una vasta experiencia. Los cálculos son removidos exitosamente en el 85-95% de los casos, con una morbilidad de 7-10% y una mortalidad menor al 2%.

Las más importantes complicaciones del procedimiento son el sangrado de la papila, la colangitis, la pancreatitis y el impacto de un cálculo en el extremo distal del colédoco, que puede obligar a una laparotomía de urgencia. La frecuencia de estos accidentes ha disminuido a medida que se acumula experiencia y se diseñan instrumentos cada vez más apropiados.

La esfinterotomía transendoscópica ha reducido las molestias de los enfermos, la duración y costo de la hospitalización y, además, ha permitido solucionar muchos casos de obstrucción biliar que, por la gravedad de su patología asociada, tienen contraindicación quirúrgica absoluta.

El seguimiento de los enfermos sometidos a esfinterotomía ha mostrado que su evolución es habitualmente buena. Solo un 7,5 por 100 de ellos presentan complicaciones de origen biliar o pancreático, y estos accidentes aparecen con mucha mayor frecuencia en los pacientes cuya vesícula biliar no ha sido operada por alguna contraindicación (colangitis aguda asociada a migración de cálculos). A pesar que la esfinterotomía establece una amplia comunicación del colédoco con el lumen del duodeno, la colangitis aguda es excepcional en los enfermos previamente colecistectomizados.

Colangitis supurada

Constituye una complicación muy grave de la litiasis biliar. Estudios bacteriológicos han demostrado que la coledocolitiasis se asocia, en un 75 por 100 de los casos, a contaminación bacteriana de la vía biliar. Habitualmente se trata de flora mixta, de origen entérico, en la que predominan los gérmenes aerobios (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), aunque también pueden existir anaerobios (*B. fragilis*, *C. perfringens*).

Mientras que no haya obstrucción, la presencia de estas bacterias no tiene consecuencias mayores; al sobrevenir el enclavamiento de un cálculo en la ampolla, suele desencadenarse una supuración coledociana aguda, que asciende por la vía biliar y se acompaña de una septicemia.

Los síntomas más frecuentes de la colangitis supurada son el dolor en el hipocondrio derecho, la ictericia y la fiebre acompañada por escalofríos. A las pocas horas de evolución aparece un compromiso hemodinámico que evoluciona hacia el shock séptico, y alteraciones de conciencia que pueden llevar al coma. Si no se procede con urgencia a descomprimir la vía biliar esta complicación es rápidamente fatal. Ello se realiza colocando un catéter nasobiliar mediante una colangiografía endoscópica, la que puede permitir simultáneamente la extracción de los cálculos.



PARA SABER MÁS

<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/booktemplate/9788475927220/files/Capitulo35.pdf>

B. CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Enfermedad progresiva de etiología desconocida caracterizada por la destrucción progresiva de los conductos de la bilis y de las células intrahepáticas del hígado. Puede tener un origen autoinmune. La presentación “clásica” es la de una mujer de edad media que se queja de prurito.

Otras características clínicas incluyen:

- Hígado y bazo agrandados.
- Hiperpigmentación de la piel.
- Ictericia por obstrucción.
- Dedos en palos de tambor.
- Hirsutismo.
- Debilidad ósea.
- Otras enfermedades autoinmunes.
- Prurito.
- Ictericia.
- Sangrado intestinal.
- Ascitis.
- Cansancio.
- Dolor posterior en el cuadrante superior derecho.
- Osteoporosis.
- Osteomalacia.
- Conjuntivitis.
- Calambres musculares.

La cirrosis severa puede dar lugar en última instancia a la insuficiencia completa del hígado manifestada como la encefalopatía hepática: (temblor, letargo y amnesia que progresa del delirium hasta el estupor, coma y muerte, riesgo del 10% de desarrollar un carcinoma celular hepático).

El tratamiento con penicilamina y colestiramina más vitamina K, los suplementos de D y A pueden ayudar a aliviar los síntomas. La muerte por insuficiencia hepática o por infección general se produce generalmente en el plazo de 10 años después del diagnóstico.



C. DISQUINESIA BILIAR

Trastorno de la motilidad caracterizado por el cólico biliar, en ausencia de cálculos biliares y de una fracción de eyección anormal de la vesícula biliar. Se traduce en un trastorno funcional de los conductos biliares causado por una disquinesia de la vesícula biliar y/o una disfunción del esfínter de Oddi, vinculado a anomalías de la motricidad biliar, modificando la circulación de la bilis, que pueden provocar trastornos digestivos y/o trastornos metabólicos.

Un dolor y la ausencia de cálculos se asocian con una inflamación atribuible a un trastorno motor, una alteración del vaciamiento de la vesícula biliar. Los pacientes a menudo han sido colecistectomizados sin mejora de la sintomatología, lo que se observa en 20% de los casos

1. Patogenia

Se produce cuando el tono de respuesta de la insuficiente vesícula biliar está, hipotónico cuando la vesícula se vacía demasiado lentamente, “vesícula perezosa”) o está hipertónico (fuertes contracciones de la vesícula biliar y la bilis está evacuada demasiado rápidamente). En algunas pacientes, el problema encuentra su origen en una disfunción del esfínter de Oddi.

Asocia dolores biliares y anomalías de evacuación de la vesícula biliar objetivables (fracción de eyección inferior a 50% sobre una escintografía biliar después inyección de colecistoquinina).

2. Diagnóstico clínico

Los pacientes presentan un dolor de tipo biliar sin signos de litiasis vesicular, ni tumor, ni otra patología objetivable.

Criterios diagnósticos:

- Episodios de dolores fijos, severos, localizados en la región epigástrica o el hipocondrio derecho.
- Duración de los episodios 30 minutos o más con intervalos indoloros.
- Uno o más episodios sintomáticos durante los 12 últimos meses.
- Dolor de intensidad constante que para las actividades diarias.
- Ausencia de anomalía anatómica que explica los síntomas.
- Puesta en evidencia de una anomalía de vaciamiento vesicular.

3. Examen complementario

En caso de ultrasonografía negativa en un balance diagnóstico de un cólico biliar, una prueba a la colecistoquinina precoz está indicada para establecer el diagnóstico de disquinesia vesicular.

4. Tratamiento

No hay tratamiento curativo



D. DISFUNCIÓN DEL ESFÍNTER DE ODDI

Trastorno de motilidad, orgánico o funcional, del esfínter de Oddi asociado a un cólico biliar. Las modificaciones patológicas ocurren sobre todo en el esfínter del CONDUCTO COLÉDOCO y más frecuentemente en el esfínter del CANAL PANCREÁTICO. La disfunción del esfínter de Oddi es un síndrome que asocia:

- Dolor biliar o pancreático.
- Perturbación del balance hepático.
- Dilatación del conducto biliar.
- Anomalía que comprende una hiperpresión basal del esfínter de Oddi medido por manometría.

1. Epidemiología

La disquinesia Oddiana de tipo biliar se encuentra en el 15% de los pacientes colecistectomizados, más en la mujer. La frecuencia de estos trastornos varía de 39 al 90% en pacientes que sufren pancreatitis sin causa encontrada.

2. Fisiopatología

Es compleja:

- Afectación esfinteriana directa por fibrosis en más de la mitad de los casos.
- Trastornos motores con ruptura del control inhibitor del tono basal del esfínter de Oddi. La CCK libre podría excitar directamente las fibras musculares de Oddi.

3. Signos clínicos

La disquinesia Oddiana puede explicar el 10 % de los dolores abdominales post-colecistectomía después de haber eliminado la hipótesis de cálculos colédocos residuales. La clínica asocia al dolor, al menos uno de los siguientes signos:

- Náuseas y vómitos.
- Dolor irradiando en la espalda, y/o la escápula derecha, y/o dolor reducido por la posición inclinada hacia delante.
- Dolor desencadenado por las comidas.
- Dolor que despierta al paciente durante la noche.

Criterios de Hogan

- Elevación de las transaminasas y de las fosfatasa alcalinas de al menos dos veces lo normal.
- Dilatación de la VBP superior a 12 mm.
- Evacuación del producto de contraste retrasada a más de 45 minutos durante la colangiografía retrógrada per-endoscópica (CPRE).



Criterios diagnósticos

- Episodios de dolor severo y fijo localizado en el epigastrio y el cuarto superior derecho asociados a los signos siguientes.
- Episodios que duran al menos 30 minutos.
- Más de un ataque durante los 12 últimos meses.
- El dolor es fijo, para las actividades diarias.
- Ningún diagnóstico clínico puede explicar la sintomatología.

4. Exámenes complementarios

El único examen que permite el diagnóstico de disquinesia Oddiana es la manometría del esfínter de Oddi:

- Aumento de la presión basal del esfínter de Oddi superior a 40 mm de mercurio
- Aumento de la presión de las ondas fásicas, más de 8 contracciones por minuto
- Respuesta paradójica a la CCK (colecistina).

El dolor está asociado al menos a una anomalía del balance biológico (Transaminasas, Fosfatasas alcalinas, bilirrubina conjugada y/o enzimas pancreáticas tipo amilasas).

La escintigrafía biliar muestra un retraso de desaparición del producto señalado del árbol biliar, o un tránsito prolongado del hilio hepático hacia el duodeno.

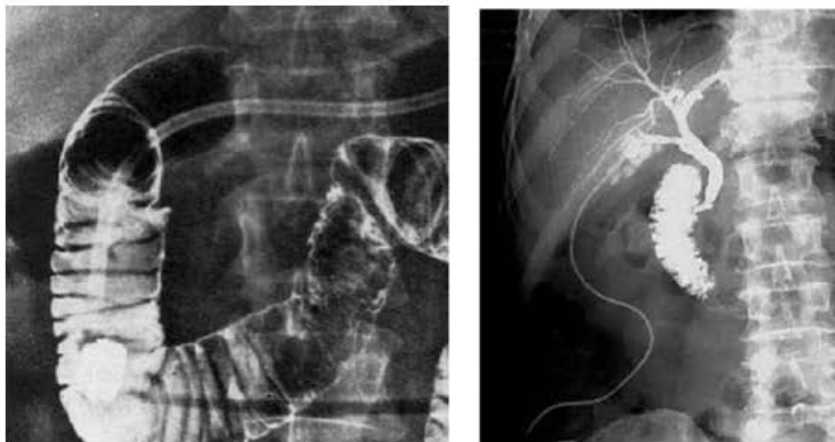
La colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica muestra una dilatación del canal hepático (>12 mm) o del canal pancreático (>5 mm) y/o un retraso de eliminación del líquido de contraste del árbol biliar (>45 minutos) o pancreático (>10 minutos).

Por el contrario, algunos exámenes son poco sensibles y poco específicos: las pruebas de provocación del dolor.

PARA SABER MÁS

Disquinesia Oddiana de tipo pancreático. Las formas severas pueden evolucionar hacia una pancreatitis para la cual ninguna causa está encontrada, las formas moderadas para las cuales el dolor de tipo pancreático está asociado a ninguna anomalía biológica y que hace evocar un dolor funcional.

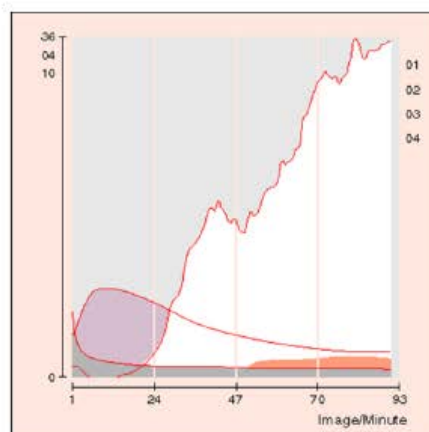




Disfunción oddiana con espasmo del 2º duodeno



Opacificación biliar por vía endoscópica. Aspecto de disfunción oddiana que evoca el diagnóstico de estenosis oddiana benigna. Asociación de los siguientes signos: neta dilatación del conducto biliar principal, aspecto del abajo colédoco en cúpula a convexidad inferior y retraso a la evacuación de los conductos biliares por el producto de contraste.



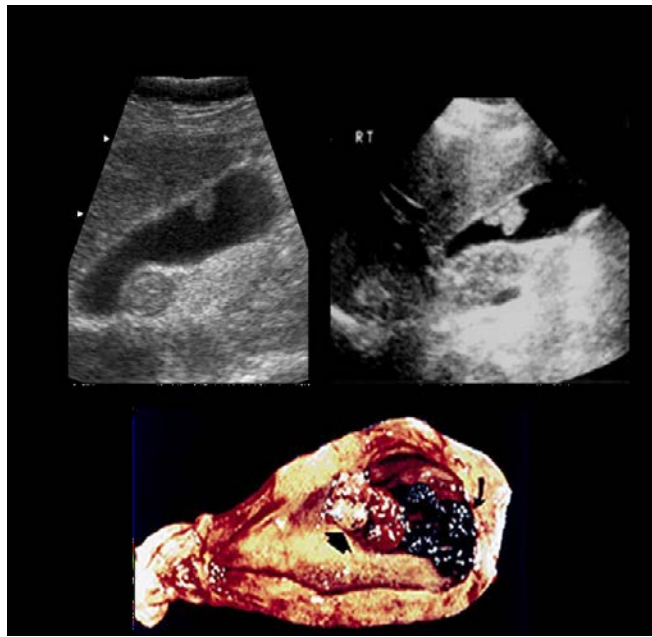
Escintigrafía biliar al 99mTc HIDA en un enfermo que presenta una disfunción oddiana. La curva superior representa la actividad coledociana. Mientras que el índice de captación hepático está normal, existe un retraso del tiempo hepático asociado a un mal vaciamiento colédoco-duodenal.

5. Tratamiento

El tratamiento medicamentoso incluye: inhibidores de los canales cálcicos, especialmente en caso de disquinesia, o toxina. La esfinterotomía endoscópica sigue siendo el tratamiento de referencia en caso de estenosis.

E. CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR

El cáncer de la vesícula biliar se desarrolla en algunos individuos a partir de un adenoma; es decir, de un tumor benigno que se transforma progresivamente en adenocarcinoma o tumor maligno. Un adenoma es un tumor que se desarrolla a costa de una glándula.



El cáncer de la vesícula biliar es tres veces más frecuente en mujeres que hombres. Se observa esencialmente después de los 70 años. En más o menos 90% de los casos el cáncer de la vesícula biliar está asociado a una litiasis de la vesícula. Suele estar mucho tiempo asintomático:

- Dolor diagnóstico pre-operatorio en solamente un 30% de los casos.
- Factores de riesgo reconocidos:
 - Litiasis vesicular (80%).
 - Colecistitis (>80%).
 - Vesícula de porcelana (cáncer en 20% de los casos).
 - Pólipo adenomatoso > 1cm.
 - Anomalía de la unión iliopancreática.
 - Colangitis esclerosante primitiva.

1. Etiología

- Litiasis vesiculares
- Colecistitis crónica (inflamación crónica de la vesícula)
- Utilización del caucho
- Estrógenos
- Algunos fármacos utilizados para disminuir la tasa de colesterol.
- Vesícula de porcelana

2. Anatomopatología

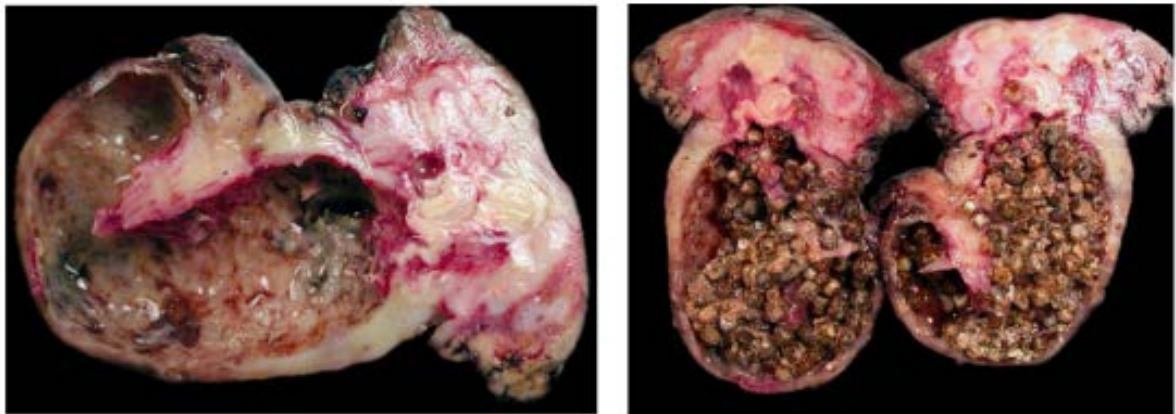
Existen 3 formas:

- Espesamiento focal o difuso
- Lesión polipoide intraluminal
- Masa subhepática que sustituye a la vesícula ++

Macroscópicamente:

- Zona vegetante o indurada
- Al extremo: masa encastrada en el hígado y fijada en los órganos vecinos, fuente de fístulas.

Microscópicamente: Adenocarcinoma casi exclusivamente.



Cáncer vesicular

3. Clasificación

- T1a: afectación de la lámina propia de la mucosa.
- T1b: afectación de la muscular.
- T2: afectación de la subserosa.

- T3: paso de la serosa:
 - Un órgano adyacente.
 - Hígado por contigüidad.
- T4:
 - Un órgano adyacente.
 - Vascular (porta o arteria hepática).

4. Signos clínicos

Los primeros síntomas aparecen tardíamente, varios meses después del principio del proceso canceroso:

- Náuseas
- Vómitos
- Dolores en el hipocondrio derecho (mitad derecha del tórax, por debajo de las costillas). Estos dolores pueden también irradiar hacia el hombro derecho.
- Anorexia (pérdida de apetito)
- Pérdida de peso
- Hipertermia (fiebre) debida a la inflamación y a la infección de los conductos biliares y de la vesícula biliar.
- Presencia de una ictericia debida a la éstasis de la bilis dentro de los canales y consecutivamente al depósito de los pigmentos biliares colorando en amarillo los tejidos del organismo.

5. Diagnóstico

Presencia de una vesícula biliar de gran tamaño que está tensa y lisa. En algunos pacientes se constata también una hepatomegalia. La ecotomografía revela una masa dentro de la vesícula biliar. Esta masa no varía cuando el paciente cambia de posición. Ultrasonidos:

- Muy difícil en las formas infiltrantes.
- Formas polipoides: Doppler.

TDM:

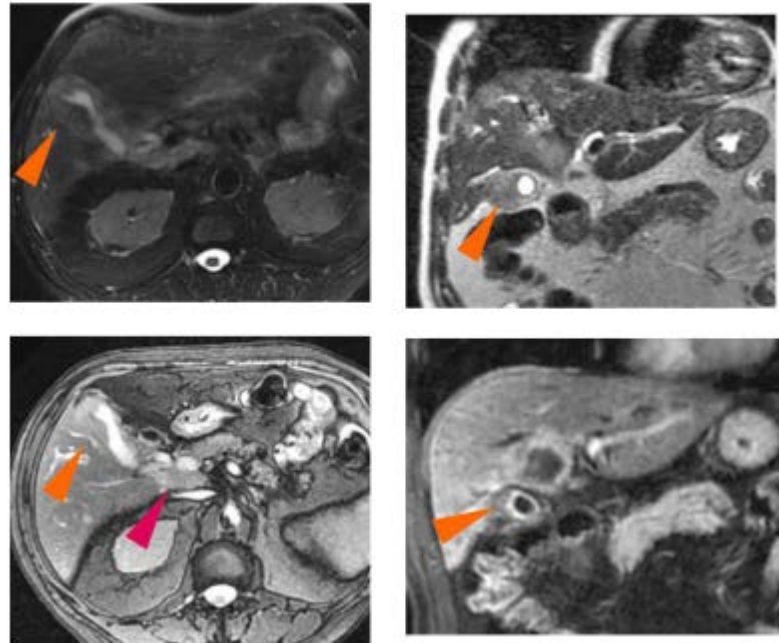
- Examen de referencia
- Invasión loco-regional (hígado, ganglios)

IRM:

- Balance completo
- Estudio canalar +++



Cáncer Vesicular: IRM



6. Evolución

El cáncer de la vesícula biliar es, a menudo, diagnosticado demasiado tarde con motivo de exámenes complementarios para litiasis biliares o colecistitis.

Después su aparición, el cáncer de la vesícula biliar tiende, bastante rápido, a extenderse al hígado, al duodeno y a los ganglios de vecindad.

7. Tratamiento

La colecistectomía es posible en muy raros casos debido al diagnóstico tardío. En ese caso el pronóstico es excelente.

Anastomosis bilio-digestiva que alivia pasajeramente al paciente.

IV. PATOLOGÍA MÉDICA HEPÁTICA

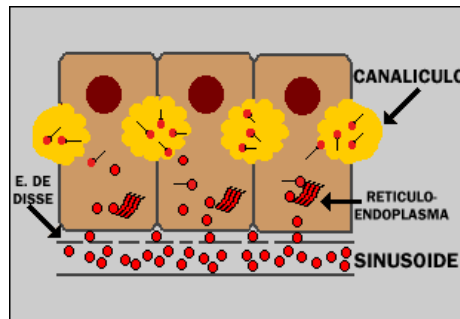
A. HEPATOTOXICIDAD

La gran mayoría de los compuestos exógenos que ingresan al organismo sufren una serie de cambios estructurales mediante diversos procesos de biotransformación. En ocasiones estos cambios estructurales pueden provocar la aparición de nuevas enfermedades.

Una cantidad creciente de estas sustancias denominadas xenobióticos, consumidas diariamente son capaces de provocar reacciones adversas. Además, con frecuencia las alteraciones se producen en el contexto de otra enfermedad que ha motivado el consumo del medicamento, lo que contribuye a dificultar el diagnóstico.

Xenobióticos son moléculas ajenas al medio interno, que ejercen su acción sobre éste modificando algunas funciones o el comportamiento biológico de organelos y que no pueden ser incorporados como estructura ni usados como fuente energética por el organismo y deben ser eliminados.

La mayor parte de los xenobióticos son liposolubles. La liposolubilidad permite su absorción por difusión pasiva a través de la membrana apical lipídica de los enterocitos. Una vez absorbidos viajan en el organismo, unidos a proteínas plasmáticas, básicamente la albúmina, o se unen al tejido graso. Los sistemas de detoxificación preferentemente hepáticos, están destinados a conferirles mayor polaridad a fin de facilitar su excreción. El hígado los modifica para aumentar su polaridad y hacerlos hidrosolubles. Las moléculas ya hidrosolubles, pueden volver al plasma y ser eliminadas por la orina o pasar a la bilis y ser eliminadas con las deposiciones.



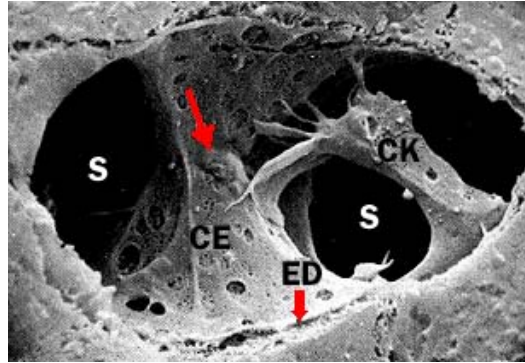
Esquema de transporte de xenobióticos al hígado. Las moléculas ingresan a través del espacio de Disse. El sistema microsomal (retículoendoplasmático) les confiere la polaridad suficiente para ser excretadas a la bilis o devueltas a la sangre.

De esta forma, la eficiencia de la eliminación de sustancias lipofílicas, depende de su conversión a sustancias polares e hidrosolubles, fenómeno que es habitualmente el factor limitante en la eliminación de las drogas desde el organismo.

Alguna de las características más significativas que permiten al hígado realizar sus tareas de biotransformación son las siguientes:

El endotelio que tapiza las sinusoides está provisto de poros o fenestraciones que permiten el pasaje de la mayor parte de las proteínas del plasma hacia el espacio de Disse. De esta forma las

moléculas se ponen en contacto directo con la membrana hepatocitaria y pueden difundir o ser transportadas activamente al interior del hepatocito.

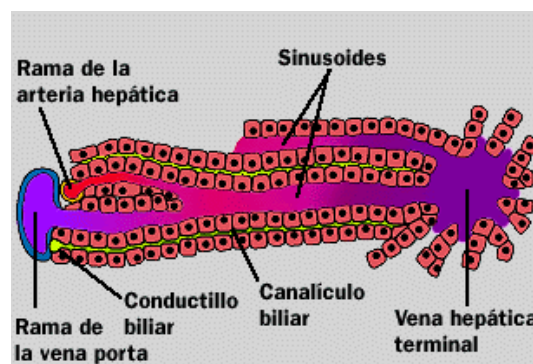


Microfotografía de barrido que muestra dos sinusoides (S), el espacio de Disse (ED) y las microvellosidades que asoman por las fenestras que dejan la célula endotelial (CE). CK es una célula de Kupffer. La flecha señala el núcleo de la célula endotelial

El hígado posee además los sistemas enzimáticos y de transporte capaces de ejercer estas funciones. En este sentido conviene tener presente que el hepatocito posee mecanismos normales para biotransformar compuestos endógenos que recibe en forma fisiológica. Estos mecanismos adaptativos son los mismos que utiliza para la metabolización de compuestos exógenos, consiguiendo pleno éxito en la mayoría de los casos. Teniendo en cuenta la gran cantidad de compuestos que entran en contacto con el organismo, las reacciones adversas a drogas constituyen una excepción.

La unidad funcional o acino hepático tiene particularidades que dependen de su estructura y que lo hacen diferente de un acino glandular habitual, ejerciendo los hepatocitos diferentes funciones según su ubicación en el acino.

Hay diferencias estructurales, de concentración de oxígeno, enzimas y organelos entre los hepatocitos, que también dependen de la zona acinar en que están ubicados.



Esquema de acino hepático. La distinta presión de oxígeno en las diversas porciones del acino, condiciona diferentes características metabólicas.

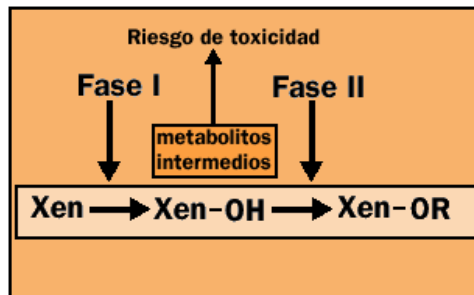
Todo esto permite explicar en parte porqué diferentes drogas afectan anatómicamente a distintas zonas del acino, de acuerdo a la concentración que alcancen potenciales metabolitos tóxicos, de

acuerdo a la mayor o menor disponibilidad de vías metabólicas específicas en una zona determinada y de acuerdo al gradiente de oxígeno que existe en el acino.

Por su ubicación geográfica entre el medio externo y el medio interno y por estar especialmente dotado para ejercer estas funciones, el hígado es órgano blanco de una gran variedad de agentes tóxicos, lo que lo expone preferentemente a presentar reacciones adversas a drogas.

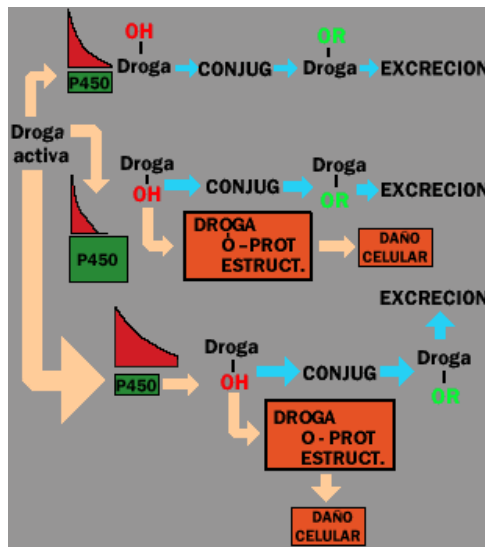
1. Biodisponibilidad de drogas

Los mecanismos de biotransformación de drogas pueden dividirse en dos grupos, que dependen de distintos procesos bioquímicos.



Esquema general de metabolismo de xenobióticos (Xen). Las fases I y II, confieren polaridad a la droga para ser excretada. Ambos fenómenos pueden ser sucesivos. Algunas drogas sólo entran en Fase II y en ellas no hay riesgo de toxicidad.

- **Reacciones de Fase I:** catalizadas por los sistemas de citocromos P450 (Cit P450) y afines, llevan a la formación de metabolitos intermedios mediante reacciones metabólicas reductivas y oxidativas. Estas permiten posteriormente la conjugación de los metabolitos intermedios formados, aumentando así su polaridad, en la llamada Fase II. Las reacciones adversas a drogas se relacionan con la presencia de metabolitos intermedios en Fase I.



Posibilidades de daño en Fase I. Arriba, metabolismo normal. Al centro, en un portador de inducción microsomal (P450), se producen metabolitos reactivos y daño celular. Abajo, con una dosis masiva, el daño se hace igualmente presente. En todos los casos la curva de desaparición plasmática (en rojo), es diferente.

Las enzimas de Cit P450 son una familia compleja de enzimas bajo control genético de la que aún desconocemos la mayor parte. Básicamente corresponden a hemoproteínas capaces de transferir electrones y son de gran importancia en las reacciones de Fase I y generación de metabolitos tóxicos reactivos. Los metabolitos generados por estas hemoproteínas son principalmente de dos tipos: electrófilos y radicales libres.

Los electrófilos son producidos por la oxidación de drogas y generan metabolitos reactivos que actúan como arilantes o alquilantes, uniéndose covalentemente a sitios nucleofílicos, ejerciendo su toxicidad a través de la formación de enlaces covalentes.

Los radicales libres que se producen por reacciones oxidativas o reductivas de los sistemas de Cit P450, pueden unirse de manera covalente a proteínas o ácidos grasos no saturados y extraen electrones de estos ácidos grasos desde fosfolípidos de membrana. Los radicales libres pueden combinarse con oxígeno y formar radicales peroxidados de ácidos grasos, que a su vez extraen un electrón del ácido graso no saturado inmediatamente adyacente. Esto trae consigo una reacción en cadena que es capaz de autopropagarse, alterando gravemente la composición de las membranas.

- **Reacciones de Fase II:** no interviene la formación de metabolitos intermedios e involucra a una gran variedad de reacciones de conjugación, donde se agregan moléculas polares tales como ácido glucourónico, sulfatos, aminoácidos y muy especialmente glutatión (GSH). El GSH juega un papel extremadamente importante por cuánto el principal sitio nucleofílico es el grupo tiol de la cisteína y en las células, el GSH es la mayor reserva de tioles. De esta forma, éste sirve como sustancia protectora ya que las GSH transferasas (una familia de enzimas en el hepatocito), catalizan la detoxificación vía conjugación de metabolitos reactivos con GSH. Así, los metabolitos electrofílicos interactúan preferentemente con el grupo tiol de GSH en vez de hacerlo con las proteínas constitutivas de membrana o enzimas, y sólo cuando éste se agota los metabolitos electrofílicos producen el daño.

2. Clasificación de hepatotoxicidad

Se distinguen dos tipos diferentes de hepatotoxicidad:

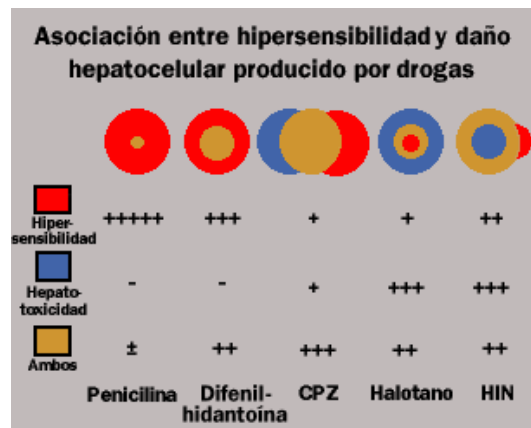
- Aquella que es intrínseca al xenobiótico mismo. Se trata de un mecanismo predecible, dosis dependiente y reproducible en el animal de experimentación.

Un ejemplo de ésta es el daño por consumo de paracetamol en dosis elevadas: cualquier persona que ingiera más de 10 gr/d de la droga en una sola dosis presentará una hepatitis grave, con insuficiencia hepática severa que llevará a la muerte en un alto porcentaje de los casos.

- Por idiosincrasia. Depende básicamente del huésped y por tanto no es predecible, no depende de la dosis y en el animal sólo se reproduce aleatoriamente. Este tipo de alteración, con frecuencia provoca además reacciones de hipersensibilidad ajenas al hígado.



Este daño es el más común y es lo que frecuentemente se conoce como reacción de hipersensibilidad. La reexposición a la droga conlleva una reacción que puede ser cada vez más intensa, debido a que los anticuerpos se forman más rápidamente y en mayor cantidad al ser nuevamente expuesta la persona al estímulo en cuestión.



En caso de Penicilina, la hipersensibilidad es muy predominante y sólo ocasionalmente y en ese contexto se produce leve daño hepático. La clorpromazina con frecuencia produce ambos tipos de daño y también por separado. Otras, dañan el hígado en forma preferente (Halotano, HIN).

Un ejemplo de este tipo de hepatotoxicidad es la producida por el halotano:

- Se trata de una circunstancia poco frecuente (1/10.000 o 20.000 anestésias).
- Se acompaña con frecuencia de fiebre y a veces de eosinofilia periférica.
- La exposición de pacientes previamente expuestos a nuevas mínimas cantidades del anestésico puede producir grave daño.
- Se han logrado identificar anticuerpos circulantes a membranas hepatocitarias en pacientes con hepatitis por halotano.
- Más del 70% de los casos de daño por el anestésico se producen en individuos previamente expuestos.

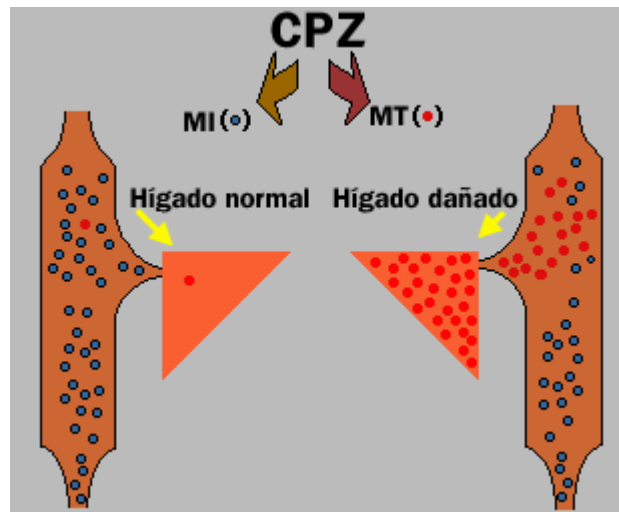
3. Patogenia de la hepatotoxicidad

A pesar de las claras diferencias teóricas entre daño provocado por propiedades intrínsecas de la droga y aquél secundario a hipersensibilidad, debe tenerse en consideración que los mecanismos mediante los cuales se ejercen ambos tipos de daño presentan algunas características comunes:

- El daño es siempre consecuencia de la alteración de estructuras, sea de la membrana celular o de organelos subcelulares, o bien secundario a la alteración directa de enzimas o transportadores vitales para la célula.
- El que un determinado xenobiótico provoque daño, dependerá de la dosis, de su forma estructural y de los mecanismos que utilice el organismo para conferirle polaridad y desembarazarse de él.

Para ello es fundamental la actividad de los Cit. P450, que corresponden a familias de genes, comprometidas en procesos fisiológicos tales como biosíntesis de esteroides y prostaglandinas. La inducción de estas familias de genes ha sido demostrada para algunos de ellos pero debemos admitir que todavía nuestro conocimiento en este campo es muy primitivo.

Es muy probable que el daño no predecible por idiosincrasia se deba a fenómenos inductivos de familias de genes todavía no caracterizadas o mal caracterizadas. Esta inducción puede ser realizada por otros xenobióticos o por dieta, poluentes ambientales etc., o por último pueden existir vías metabólicas individuales genéticamente condicionadas susceptibles a inductores del medio ambiente.



Metabolismo de clorpromazina (CPZ). La mayor parte de los individuos metaboliza el compuesto a metabolitos inertes (MI). Algunos pocos, por razones genéticas o ambientales, lo hacen a metabolitos tóxicos (MT), lo que provoca daño habitualmente colestático.

4. Manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad

El daño hepático tóxico es una situación que tiende a aumentar con el consumo creciente de medicamentos. Sus síntomas son indistinguibles de los que se presentan en un daño hepático agudo de cualquier etiología y puede adoptar cualquier forma de presentación, desde una ictericia silenciosa a una insuficiencia hepática aguda.

En ocasiones, el cuadro clínico es indistinguible del de una hepatitis viral de curso habitual. En otras, se trata de una ictericia silenciosa o de un cuadro en el que predomina el componente colestático y por último puede aparecer como un daño hepático crónico.

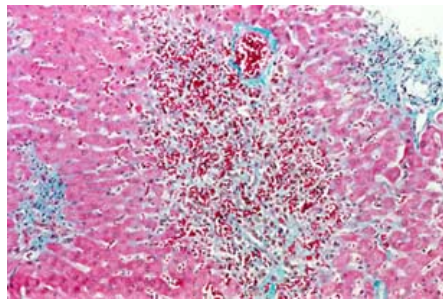
Todos estos hechos demuestran lo irrelevante que resulta referirse al cuadro clínico. Por esta razón es extremadamente importante que frente a ausencia de etiología conocida, se tenga siempre presente la posibilidad de daño tóxico y debe insistirse en el valor de la anamnesis ya que mediante una cuidadosa y exhaustiva revisión de la eventual exposición a drogas y tóxicos puede obtenerse el dato de ingesta de medicamentos, interrogando al paciente mismo o sus familiares. Con alguna frecuencia esta información es difícil de obtener.

Ocasionalmente es posible sospecharlo por el hallazgo inesperado de una eosinofilia en el hemograma o por predominio de los niveles plasmáticos de algunas enzimas. En otras oportunidades, el hallazgo de alguna manifestación de hipersensibilidad, puede ayudar puesto que la presencia de un rush urticarial u otras manifestaciones de hipersensibilidad en el contexto de uso de drogas, pueden sugerir el diagnóstico. Se debe tener presente que algunos virus pueden también provocar manifestaciones cutáneas y articulares.

5. Histología del daño hepático agudo por drogas

Las formas que adopta el daño histológico son variadas y en general inespecíficas. Las más frecuentes son las siguientes:

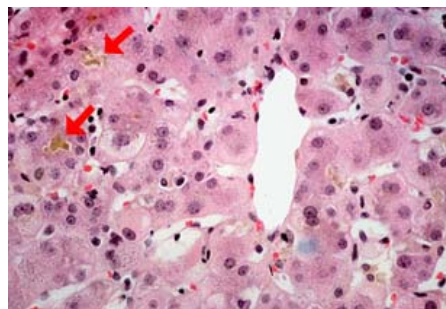
- Necrosis hepatocelular, que se produce cuando la viabilidad celular es la afectada



Necrosis isquémica post shock hipovolémico (HE). Nótese la aparición de extravasación ocupando espacio dejado por la necrosis de la zona 3.

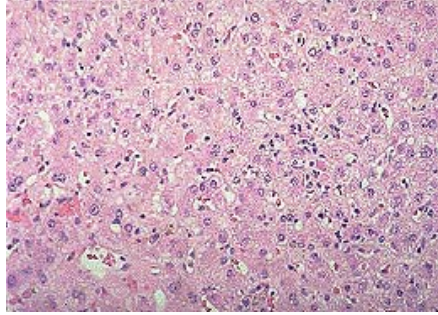
Puede comprometer diferentes zonas del acino, más comúnmente la zona tres.

- Colestasis, que puede tener poca repercusión en la histología, sólo con presencia de trombos biliares



Colestasis por estrógenos. A gran aumento se observa claramente (flechas) la presencia de trombos biliares intracanaliculares. A menudo, éstos son la única manifestación histológica de la colestasis.

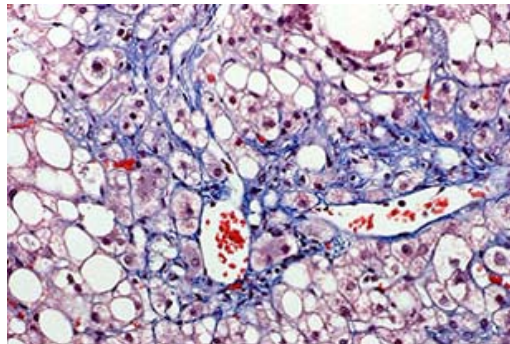
- Infiltración grasa, que habitualmente adopta la forma de grasa microvesicular y es secundaria a un trastorno del transporte de lipoproteínas.



Daño hepático agudo provocado por el uso de amiodarona. Observar la presencia de grasa, degeneración turbia y aparición de cuerpos acidófilos (Mallory), los que no son específicos de hepatitis alcohólica.

- Un hallazgo menos frecuente es la presencia de granulomas y/o la presencia de eosinófilos interlobulilares.

Tanto el halotano como la isoniacida y el paracetamol producen necrosis de la zona tres, la esteatosis microvesicular es propia del uso de tetraciclina o ácido valproico, la colestasis exudativa con componente inflamatorio portal se observa en casos de idiosincrasia por clorpromazina, en tanto que los trombos biliares con poco componente exudativo, son propios de los esteroides, particularmente de los estrogénicos.



Daño hepático por ácido valproico. En este caso, la manifestación histológica es una infiltración grasa a gota gruesa que desplaza el núcleo hepático hacia la periferia del hepatocito. Observar la aparición de algún grado mínimo de fibrosis que tiende a aislar hepatocitos (en azul)

El daño por quinidina y alopurinol se manifiesta generalmente por la presencia de granulomas. Estos ejemplos demuestran que la histología es más bien inespecífica y por lo tanto no muy útil como método de diagnóstico aunque ayuda a clasificar el daño. Puede servir en los casos en los que la responsabilidad de un fármaco no ha sido bien precisada y éste no puede ser fácilmente suprimido. También es de utilidad cuando se sospecha la instalación de un daño hepático crónico.

6. Ejemplos de hepatotoxicidad

Muchos medicamentos afectan la función hepática de diversas formas. Esto explica que en las listas de medicamentos hepatotóxicos, la misma droga puede aparecer citada varias veces. Necesariamente cualquier lista que se confeccione es incompleta.

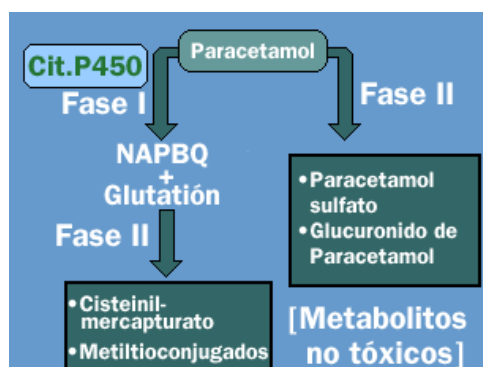


- **Halotano:** los casos de daño hepático por este compuesto ilustran la dificultad de interpretar como patogénicamente distinto el daño por hipersensibilidad o idiosincrasia, al intrínsecamente relacionado con propiedades inherentes a la droga. No parece discutible la presencia de elementos de hipersensibilidad en su mecanismo de hepatotoxicidad:
 - Se acompaña con frecuencia de fiebre y a veces de eosinofilia periférica.
 - En la primera exposición se ha descrito la frecuente aparición de febrículas, sin otras manifestaciones clínicas. No obstante, la exposición a mínimas cantidades del anestésico de pacientes previamente expuestos puede producir grave daño.
 - Se ha logrado identificar anticuerpos circulantes frente a membranas hepatocitarias en pacientes con hepatitis por halotano.
 - Más del 70% de los casos de daño por el anestésico se producen en individuos previamente expuestos.

No obstante, existe un control genético sobre la formación de metabolitos reductivos de halotano generados a nivel de citocromos P450. Esto se ha comprobado en cepas de ratas (Fischer) en las que puede lograrse un daño centrolobulillar característico mediante la administración de halotano y previa inducción con fenobarbital de sus sistemas citocromos. Este efecto no se logra en ratas Wistar o Sprague-Dawley si no se agrega además una hipoxia relativa. Es necesario señalar que no se trata de un efecto aleatorio: todas las ratas sometidas a la condición descrita desarrollan grados diversos del daño mencionado.

Esto enfatiza la importancia del rol del metabolismo reductivo en la etiología del daño por el anestésico y sugiere variabilidad genética en la formación de metabolitos hepatotóxicos. Aparentemente, se trata de una situación en que la biotransformación, mediante mecanismos reductivos genéticamente condicionados, genera una sensibilización del huésped a macromoléculas a las que el metabolito de la droga se une y sirve de hapteno.

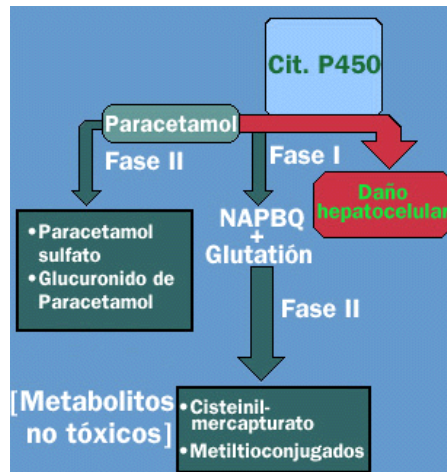
Algo similar ocurre con el daño por clorpromazina (CPZ): se conocen más de 120 metabolitos diferentes de CPZ y pocos de ellos son hepatotóxicos. Una alternativa es que el individuo tenga genéticamente más desarrollada una vía metabólica que produce el metabolito hepatotóxico.



Esquema de metabolismo normal de paracetamol. La mayor parte se metaboliza en Fase II a sulfato y glucurónico. Una pequeña parte, lo hace a metabolismo microsomal (Cit. P450) y debe conjugarse con glutatión.

La otra es que la hepatotoxicidad de CPZ provenga de la inducción exógena de alguna vía metabólica con aparición de un metabolito capaz de desencadenar la reacción de hipersensibilidad, con presencia clínica de colestasis como elemento predominante.

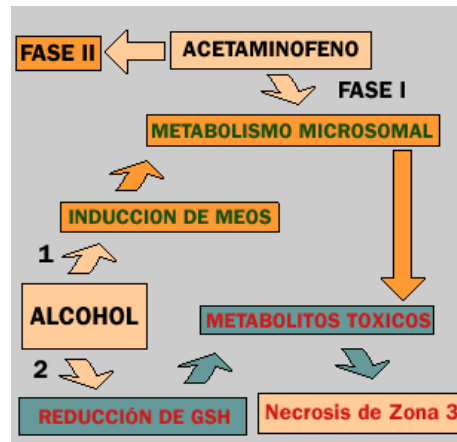
- **Paracetamol:** es uno de los medicamentos más usados por sus propiedades analgésicas y antitérmicas. Desde hace muchos años se conoce su capacidad de provocar daño hepático agudo con necrosis en la zona 3 del acino hepático. Este daño es de tipo intrínseco y se produce siempre al ingerir más de 8-10 gramos en una dosis. La dosis terapéutica es más de 10 veces menor que la tóxica en condiciones normales, de modo que el riesgo en circunstancias habituales es despreciable. Esto se explica porque en dosis bajas, la mayor parte del paracetamol se metaboliza directamente a conjugados en Fase II y sólo una pequeña proporción ingresa a reacciones de Fase I con formación de metabolitos reactivos (N-acetil parabenzoquinona).



Esquema de metabolismo anormal de paracetamol. En individuos con sus sistemas citocromos (P450) inducido, o que ingieren grandes dosis, se favorece el metabolismo microsomal y el daño se produce al agotarse el glutatión.

El glutatión desempeña un rol fundamental en la defensa del organismo frente a la aparición de los metabolitos electrofílicos, ya que los conjuga transformándolos en inertes.

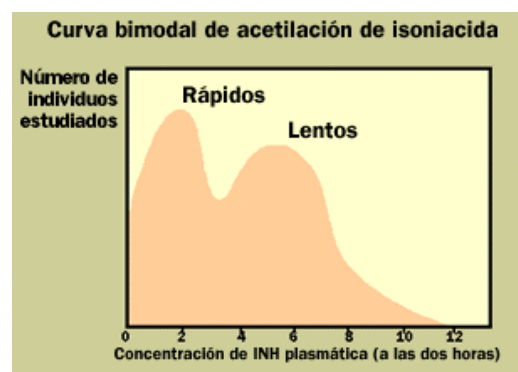
El daño se produce en dos circunstancias: a) por la ingesta de dosis masiva por error, o más frecuentemente por intento de suicidio y b) por el consumo de dosis menores, hasta de 2 gramos en una dosis. Las dosis menores provocan daño en individuos que tienen una inducción previa de su Cit P450, lo que puede ocurrir por ejemplo en alcohólicos. El etanol induce el sistema oxidante microsomal y se produce proporcionalmente una mayor probabilidad de reacciones de Fase I con formación de metabolitos reactivos. El etanol depleta los depósitos de GSH, así su disponibilidad disminuye y se favorece el daño estructural mediante la unión covalente de los metabolitos reactivos a macromoléculas.



Contribución del etanol a la necrosis hepática por paracetamol. El alcohol por una parte induce el sistema microsomal (1) favoreciendo la aparición de metabolitos de Fase I y por otra, reduce la cantidad de glutatión disponible para conjugar los metabolitos potencialmente tóxicos (2).

- **Isoniacida (ISN):** hasta un 20% de pacientes que la reciben pueden presentar inicialmente (uno a dos meses) una elevación de transaminasas inferior a 200 mU/ml, la que es transitoria en la mayor parte de ellos. La mayoría de los pacientes no presentan daño hepático, las enzimas regresan rápidamente a niveles normales y sólo el 1% presentan una hepatitis clínica.

La ISN se metaboliza a acetilhidrazina catalizada por una N-acetiltransferasa. La velocidad de acetilación es variable y en diversas poblaciones investigadas se han descrito curvas bimodales con acetiladores rápidos y acetiladores lentos.



Curva de distribución bimodal de acetilación de isoniácida (INH). La concentración plasmática de la droga varía según la capacidad de metabolización de los individuos, distribuyendo a la población en dos grupos relativamente similares en número.

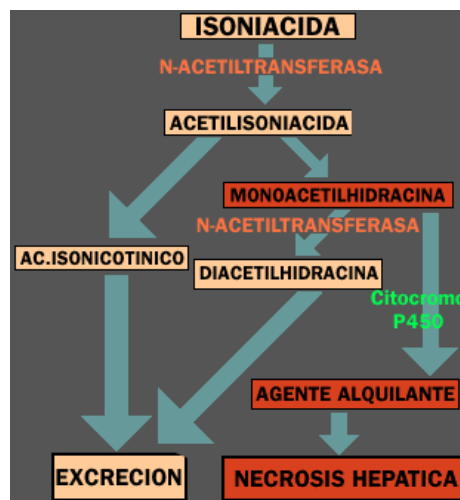
La toxicidad más común de la ISN es la polineuritis, que se ve más frecuentemente en acetiladores lentos, relacionada a un déficit de vitamina B6, por lo que ésta debe administrarse en los tratamientos largos.

Es interesante hacer notar que los acetiladores lentos tienen también mayor susceptibilidad a desarrollar lupus eritematoso inducido y espontáneo y al cáncer vesical en pacientes expuestos a bencidina.

La resistencia del bacilo de Koch no está relacionada con la velocidad de acetilación y la acetilación de PAS o sulfanilamida es realizada por otra N-acetiltransferasa que no presenta diferencias genéticas.

Por su hepatotoxicidad se ha estudiado extensamente la relación entre ISN y su velocidad de acetilación. En verdad no parece haber estricta relación entre ambos fenómenos y la capacidad hepatotóxica parece más bien relacionada con inducción de citocromos.

Si bien la presencia de monoacetilhidrazina es indispensable para la aparición del daño y su producción depende directamente de la velocidad de acetilación, una mayor concentración de monoacetilhidrazina promueve también el paso de ella a diacetilhidrazina ya que ambas reacciones son mediadas por la enzima n-acetiltransferasa y la diacetilhidrazina es muy hidrosoluble y fácilmente eliminada.



Metabolismo de isoniácida. La n-acetiltransferasa cataliza la formación tanto de mono, como de diacetilhidrazina. La posibilidad de daño se relaciona al metabolismo de la primera en el sistema microsomal (Cit. P450) que puede ser inducido por alcohol o rifampicina, entre otros.

Para que se produzca el daño parece más importante que parte de la monoacetilhidrazina siga una vía metabólica a través del sistema cit P450, con formación de metabolitos reactivos. Esto es más probable si la disponibilidad de los sistemas citocromos aumenta por inducción, como puede ocurrir con el uso concomitante de rifampicina, que es un conocido inductor de P450.

7. Tratamiento del daño hepático agudo por drogas

No existe tratamiento específico en cada caso para esta condición, con excepción de la hepatotoxicidad por paracetamol. La forma más eficaz de impedir la hepatotoxicidad es mediante la prevención cuando ésta es posible, mediante el uso racional de medicamentos y utilizando con prudencia aquellos que con mayor frecuencia producen reacciones de idiosincrasia, sobre todo ante la presencia de inductores de los sistemas citocromos.

La forma de impedir daño por paracetamol, es actuando a dos niveles:



- Se puede inhibir el Cit P450: la cimetidina se ha demostrado efectiva en este sentido, pero debe ser usada preferentemente antes de la ingesta de paracetamol.
- Se puede aportar GSH en exceso: debe administrarse N-acetilcisteína (Mucomist) que es un precursor de GSH. Se recomienda una dosis de impregnación de 140 mg/kg seguida de 70 mg/kg cada 4 horas hasta que los niveles plasmáticos de paracetamol desciendan por debajo del nivel crítico.

La n-acetil-cisteína debe administrarse en forma precoz, no más tarde de 10 horas después de la ingestión del fármaco, y si es posible antes de transcurridas 12 horas.

Es especialmente útil determinar la concentración plasmática de paracetamol y el tiempo transcurrido desde su ingestión para determinar la probabilidad y la intensidad del daño hepático eventual. Para asegurar que no va a producirse daño hepático, los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas de su ingestión deben ser inferiores a 150 ug/ml (antes no es valorable). Como la vida media plasmática del paracetamol es de aproximadamente 4 horas, sus niveles plasmáticos deberán ser inferiores a 75 ug/ml a las 8 horas y a 37,5 ug/ml a las 12 horas. Niveles superiores a 48 ug/ml a las 12 horas son de mal pronóstico.

En el resto de los casos sólo existen medidas generales útiles que deben ser adoptadas:

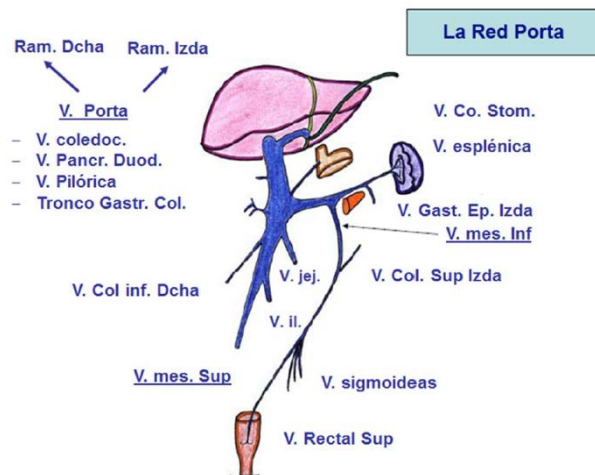
- Supresión de él o los medicamentos sospechosos.
- Evitar otras hepatotóxicas e inductores conocidos mientras persista la alteración de laboratorio.
- Búsqueda sistemática y supresión de otros potenciales inductores enzimáticos.
- Atención de los pacientes sintomáticos, de acuerdo al grado de intensidad del daño.
- Seguimiento de laboratorio, mediante los exámenes que sean pertinentes.
- La persistencia de anomalías después de seis meses puede indicar la conveniencia de una biopsia hepática.

B. HIPERTENSIÓN PORTAL

1. Anatomía de la vena porta

Nace en la unión de la vena esplénica y de la vena mesentérica superior (vena de los intestinos y del perineo) por detrás del páncreas. Recibe las venas procedentes del intestino delgado, colon, estómago, páncreas, bazo. Llegada al hígado, la vena porta se divide en dos ramas, una derecha y otra izquierda donde vierte más o menos un litro de sangre por minuto en un adulto. A este nivel los nutrientes se transforman en energía y reservas en glicógeno (asociación de larga cadena de glúcidos: azúcares) se constituyen entre otros. La rama terminal de la vena porta recibe la vena umbilical que es un remanente del feto. Recibe también a este nivel la vena que procede de la vesícula biliar: la vena cística que transporta la sangre de este órgano.



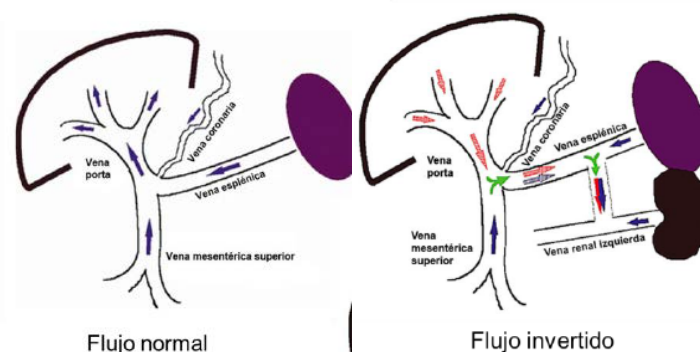


2. Recuerdo de fisiología

La aparición de glucosa en la vena porta constituye una señal mayor que influye sobre el acto alimentario y contribuye a la regulación del metabolismo glucídico. Los efectos de esta señal, propia a la vena porta, se transmiten por el sistema nervioso periférico y dependen de la innervación de la zona hepatoporta (T7 a T10). Sobre la pared porta fibras nerviosas están presentes en la íntima, e incluyen regularmente terminaciones casi al contacto de la luz.

3. Definición

La hipertensión portal es la consecuencia de un conjunto fisiopatológico secundario a un obstáculo en un nivel cualquiera del sistema venoso portal. Su definición es hemodinámica: un gradiente de presión porta superior a 15 mm de Hg o un gradiente de presión entre el territorio portal y el territorio cavo superior a 5 mm Hg. El obstáculo puede situarse a tres niveles: subhepático, intrahepático (pre/post sinusales) o suprahepático (vena suprahepática o VCI).

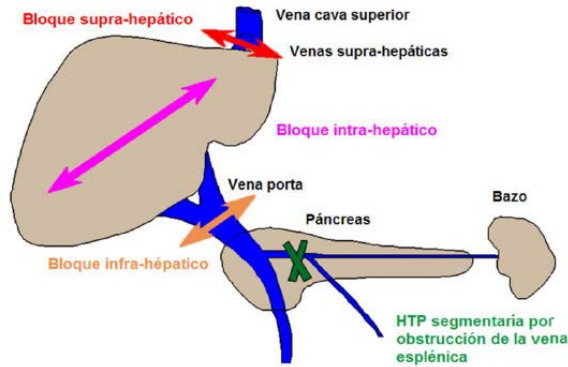


4. Etiología

Se produce un obstáculo al derrame del flujo sanguíneo del sistema porta hacia el sistema cava:

- Bloque infrahepático (vena porta).

- Bloque intrahepático (hígado).
- Bloque suprahepático (venas suprahepáticas).



HTP segmentaria

Está definida por un obstáculo sobre el trayecto de una de las raíces de la vena porta (hipertensión venosa localizada) sobre:

- La vena esplénica.
- La vena mesentérica superior.
- La confluencia espléno-mesentérica superior.
- La confluencia espléno-porta.

Su característica es el desarrollo de una derivación porto- porta, mientras que en los otros casos de HTP, la derivación es porto-cava.

Las HTP segmentarias o radicales generalmente se toleran bien pero complican los actos quirúrgicos.

Bloque infrahepático

La obstrucción porta es en general:

- Trombosis fibrino-cruórico de la vena porta (síndromes mioproliferativos).
- Infecciosa (tuberculosis).
- Trombosis tumoral de la vena porta, sobretodo el carcinoma hepatocelular.
- Compresión extrínseca (cáncer del páncreas, pseudoquistes, compresión de la vena esplénica por una pancreatitis crónica).

Resulta la formación de un cavernoma portal. La HTP segmentaria está limitada a una de las raíces de la vena porta; debida esencialmente a las patologías pancreáticas.

Bloque intrahepático

- Post-sinusoidal: Enfermedad veno-oclusiva (endoflebitis obliterante distal de las venas hepáticas).
- Sinusoidal: Cirrosis post-hepatitis, viral generalmente.
- Presinusoidal: Esquistosomiasis, cirrosis biliar primitiva y secundaria, hepatitis crónica activa, fibrosis hepática congénita, sarcoidosis y el HTP idiopática.

Bloque suprahepático

Es la obstrucción de los grandes troncos venosos suprahepáticos, ubicándose sobre la VCI subdiafragmática o sobre las venas suprahepáticas. Las principales causas son:

- La pericarditis constrictiva.
- La insuficiencia tricúspide y ventricular derecha.
- La obstrucción de la VCI.
- El síndrome de Budd-Chiari¹. El origen es fibrino-cruórico, tumoral o por compresión extrínseca.

* Cruórico = Que pertenece al cruro. Elementos cruóricos de la sangre, partes sólidas de este líquido, que, por su reunión, constituyen el coágulo.



Síndrome de BUDD-CHIARI

¹ Síndrome de Budd-Chiari: es la obstrucción de las VSH o de la VCI subdiafragmática por: una trombosis (síndrome mioproliferativo), una neoplasia, o por una compresión extrínseca. Se presenta con hepatomegalia dolorosa sin reflujo hepatoyugular y citolisis aguda con insuficiencia hepatocelular. Las imágenes hacen el diagnóstico: material ecógeno (trombo) en la luz venosa suprahepática, ascitis. TDM: confirma la obstrucción y muestra en la fase precoz un aumento heterogéneo del hígado seguido de una homogeneización a la fase tardía. Tratamiento: Etiológico, heparinoterapia, trasplante. El diagnóstico está evocado frente a una hepatomegalia dolorosa, blanda con reflujo hepatoyugular (excepto BUDD-CHIARI). Signos periféricos de insuficiencia cardíaca derecha: turgencia yugular, edemas de los miembros inferiores, oliguria. La ecografía muestra una dilatación de las cavidades cardíacas derechas y de las VSH, asociadas a una oliguria. Ascitis ricas en prótidos (+ 25 g/l)

5. Fisiopatología

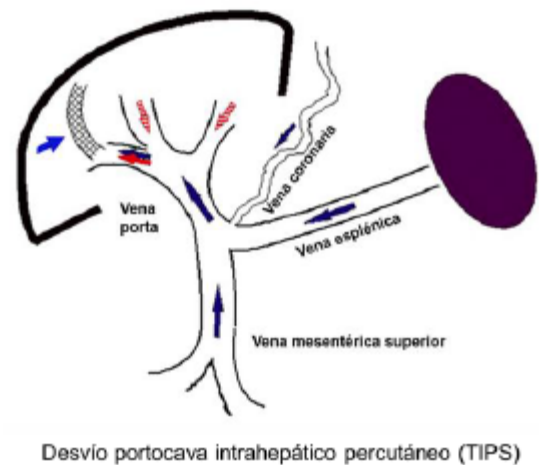
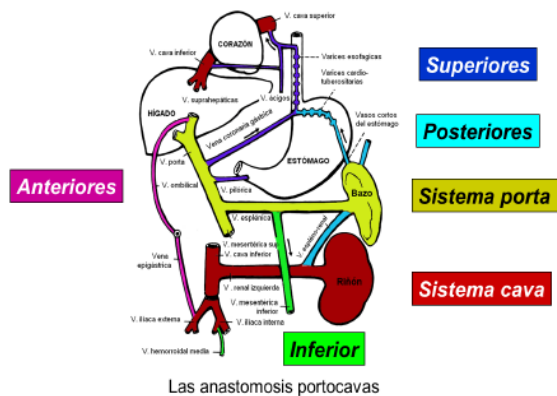
- El aumento de la presión venosa porta provoca la aparición:
- De una dilatación arriba del obstáculo.
- Red de venas colaterales para evitar el obstáculo, hacia el sistema cava por anastomosis porto-sistémicas (derivaciones hepatofugas), o hacia la cama portal más abajo del obstáculo cuando proceda (derivaciones hepatopatas).
- La elevación de la presión portal puede ser debida a 3 tipos de obstáculos, ubicándose:
 - sobre la vena porta: (bloque infrahepático).
 - En el hígado: (bloque intrahepático).
 - sobre las venas suprahepáticas: (bloque suprahepático).
- Consecuencias de la hipertensión portal
 - Esplenomegalia.
 - Desarrollo de anastomosis portocavas.
 - Ascitis.
 - Cavernoma portal en caso de trombosis porta
- El aumento de la presión portal provoca:
 - Una esplenomegalia congestiva:
 - responsable de una destrucción o de un secuestro intra-esplénico de los glóbulos rojos, plaquetas y neutrófilos: estas anomalías sanguíneas se llaman el hiperesplenismo
- De las anastomosis portocavas:
 - O resultan del aumento del flujo esplácnico que provoca la formación de vías de derivación entre el sistema portal a alta presión y los sistemas cava superior e inferior = circulación colateral y várices esofágicas.
 - La ascitis, en cuanto se encuentre asociada a una insuficiencia hepatocelular.

Mapeo de las vías de derivación

La cartografía de los desvíos es indispensable:

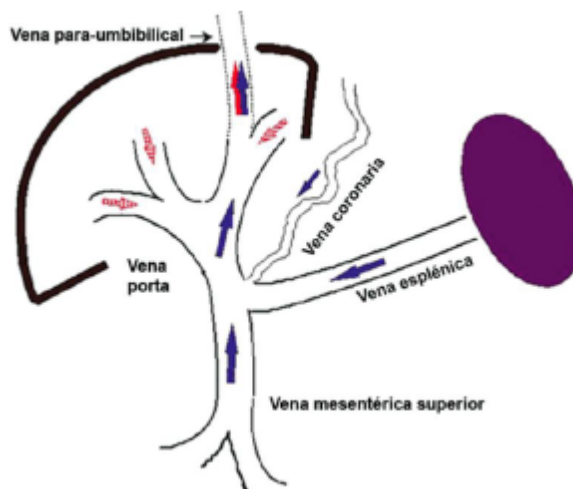
- Antes de la colocación de derivaciones porto-cava en pacientes de riesgo elevado de hemorragia digestiva.
- La evaluación de la permeabilidad y las relaciones de la vena suprahepática derecha y de la rama derecha antes de la instauración de TIPS.





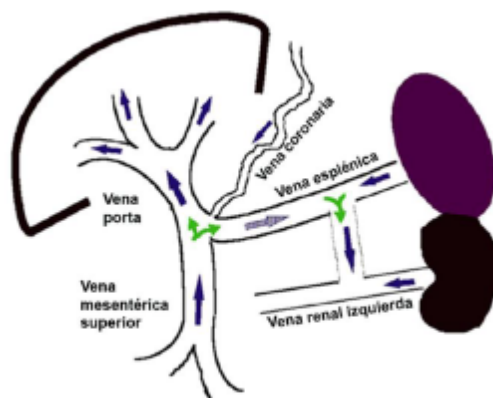
- **Vena paraumbilical**

- Nace de la rama izquierda de la vena porta, acompaña el ligamento redondo hasta la pared abdominal donde se une a las venas epigástricas (cabeza de medusa de Cruveilhier- Baumgarten) o según un trayecto varicoso supra-umbilical hacia las venas mamarias internas y la VCI.
- Esta vía de derivación se observa en todos los tipos de bloque excepto a nivel infrahepático en caso de trombosis porta izquierda.



- Manifestaciones clínicas de las anastomosis portocavas
 - Circulación venosa colateral abdominal.
 - Várices esofágicas y cardio-tuberositarias: hemorragias digestivas (hematemesis, melena).
- **La vena coronaria estomáquica.** Drena la curvatura menor del estómago y se echa en la confluencia espléno-mesentérica sobre su borde superior al origen del tronco portal. Abastece el plexo esofágico submucoso o extramucoso, estos territorios están luego drenados por la vena ácigos.

- **Las derivaciones espleno-renales.** Las anastomosis espleno-renales directas parten del hilio esplénico y/o de la cápsula esplénica, se administra hacia el polo inferior del bazo, luego mediante una red varicosa más o menos larga se incorporan a la vena renal izquierda que está aumentada en calibre.



Derivaciones espleno-renales

Las anastomosis espleno-renales indirectas o anastomosis espleno-gastro-suprarrenal-renales derivan la sangre por medio de las venas cardio-tuberositarias posteriores y de las venas gástricas hacia la vena del pilar izquierdo del diafragma para unirse a la vena suprarrenal y finalmente la vena renal izquierda.

- **Plexo venoso hemorroidal.** Es el lugar de una importante anastomosis porto-cava. Las venas rectales superiores tributarias del sistema portal se terminan en la vena mesentérica inferior. Las venas rectales medias tributarias del sistema cava se terminan en la vena ilíaca interna. Las venas rectales inferiores tributarias del sistema cava se terminan la vena pudenda interna.

La riqueza del canal anal en plexos venosos y sus anastomosis porto-cava, explican la localización y la frecuencia de la dilatación varicosa llamada hemorroides que son de norma en las hipertensiones portales (HTP).

PARA SABER MÁS

Mecanismo de las hemorroides

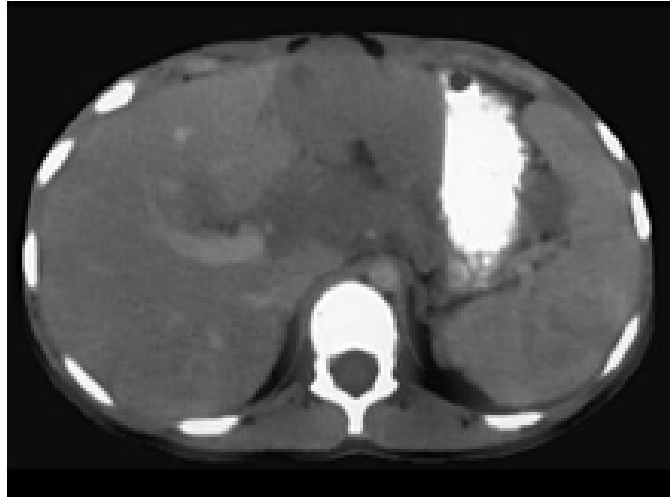
- Distensión progresiva del ligamento de Parks debida a los esfuerzos de defecación.
- Deslizamiento del plexo venoso fuera del recinto de presión esfinteriana.
- Fragilidad congénita de la pared venosa.
- Existencia de una hipertensión portal.

6. Diagnóstico clínico

- Esplenomegalia.
- Circulación colateral y várices esofágicas.
- Ascitis.



- Edemas de los miembros inferiores.
- **Esplenomegalia:** Congestiva con o sin hiperesplenismo.



- **Circulación venosa colateral abdominal:** es la visibilidad anormal de las venas subcutáneas ligadas al desarrollo de anastomosis porto-cava:
 - Se ubican generalmente en el epigastrio, entre el ombligo y el apéndice xifoides.
 - Puede tratarse de várices ectópicas en una ileostomía o de cicatrices de laparotomía.



- **Ascitis:**
 - Derrame peritoneal de líquido no hemático.
 - Se acompaña de una tomada de peso y de un desplegamiento del ombligo.

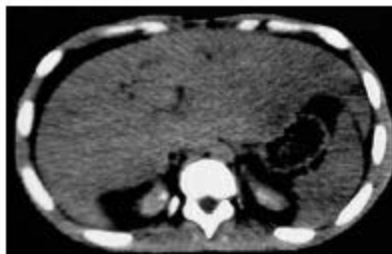


7. Diagnóstico por imágenes

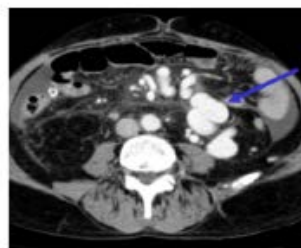
- **Ecografía + TDM**

- Ayuda al diagnóstico en caso de duda:
 - Colección líquida anecógena, móvil.
 - Localizada (en caso de débil abundancia) en la región retrohepática y el fondo de saco de Douglas.

Hipertrofia de la vena esplénica con várices esofágicas



Hepatomegalia con ascitis



Várices esofágicas vistas en corte gástrico

- Muestra signos de HTP:
 - Dimensiones del tronco porta y de sus ramas (a veces trombosado), esplenomegalia homogénea.
 - Vías de derivación portocava abdominal
- Guía al diagnóstico etiológico:
 - Búsqueda de las anomalías hepáticas y pancreáticas
- **Fibroscopia**
 - Permite la búsqueda de várices esofágicas: cordones azulados de talla variable, a nivel del 1/3 inferior del esófago:

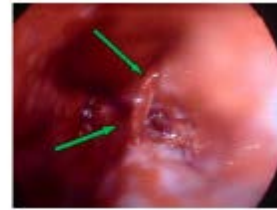
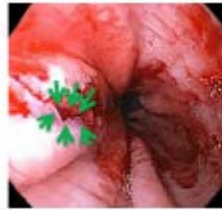


- Grado 1: pequeñas VO (-5mm) que desaparecen a la insuflación.
- Grado 2: grandes VO (+5mm) no confluyentes, no desapareciendo a la insuflación.
- Grado 3: grandes várices confluyentes permanentes.

PARA SABER MÁS

Rotura de várices esofágicas

- 2ª causa de mortalidad en el cirrótico, puede desencadenar una encefalopatía.
- Su ocurrencia debe siempre hacer discutir la indicación de un trasplante hepático.
- Generalmente exteriorizada en forma de hematemesis o melena, a veces se presenta como un cuadro de anemia aguda (síncope, disnea, astenia brutal).
- La fibroscopia +++ debe realizarse en las 6 horas:
 - o sobre un enfermo reanimado.
 - o confirma el origen varicoso de la hemorragia.
 - o puede encontrar una asociación lesional (úlceras...).
 - o permite la realización de un tratamiento (ligaduras.)

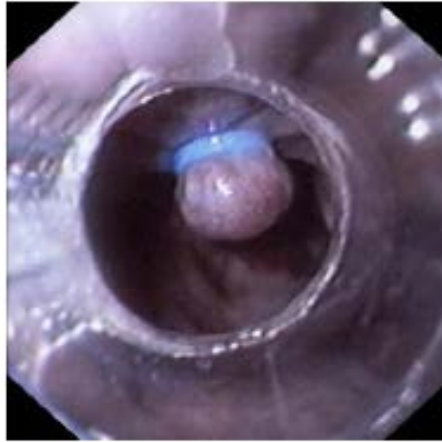


Hemorragia digestiva por ruptura de várices esofágicas

8. Tratamiento

Las metas: aliviar el enfermo, evitar las complicaciones y si están instaladas, tratarlas y si es posible tratar la etiología.

- **Tratamiento sintomático:**
 - Reglas higiénico-dietéticas:
 - Reposo en la cama durante los períodos de descompensación.
 - Restricción hidrosódica.
 - Tratamiento médico:
 - Diuréticos (aldactona, furosemida).
 - Anticoagulantes (Sintrón).
 - Beta bloqueantes (Avlocardil).
 - Tratamiento quirúrgico:
 - Derivaciones porto-sistémicas.
 - Trasplante hepático.
- **Tratamiento etiológico:**
 - Exéresis de un tumor, quimioterapia.
 - Radioterapia si el tumor no es operable.
 - Corticoide e inmunosupresores si enfermedad de sistema.
 - Anticoagulante.
- **Recomendaciones para la prevención primaria de las várices esofágicas:**
 - β - bloqueantes en primera intención (100% de acuerdo), en caso de contraindicación o efecto secundario: un derivado nitrado es posible (75% de acuerdo).
 - La ligadura endoscópica puede preverse en un enfermo de riesgo elevado hemorrágico, por ejemplo enfermo teniendo grandes várices esofágicas (60% de acuerdo).



- En caso de fracaso, desvío porto-sistémico (TIPS o quirúrgico si Child-Pugh) (75% de acuerdo).

9. Pronóstico

- Mejora.
- Tasa de supervivencia > un 85% a 10 años es alcanzada por los medios no invasivos.
- El trasplante hepático es menos utilizado desde la mejora del tratamiento endovascular percutáneo.

C. INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR

Es frecuente encontrar pacientes portadores de un daño hepático crónico que permanecen por largo tiempo sin presentar síntomas propios de la enfermedad. En algunas oportunidades, el daño hepático crónico es meramente un hallazgo frente a un examen físico de rutina, o ante alteraciones de laboratorio sugerentes. Esto ocurre porque el hígado es un órgano que posee una gran capacidad de reserva funcional y en la mayor parte de los pacientes, los síntomas aparecen al momento en que una exigencia metabólica mayor pone de manifiesto una capacidad funcional disminuida.

La insuficiencia hepatocelular es la expresión de una disminución de la capacidad funcional del hígado, que se traduce clínicamente de diversas formas. Su característica más conspicua es presentar una serie de signos y síntomas comunes que aparecen en el sujeto portador de un daño hepático crónico, independientemente de su etiología.

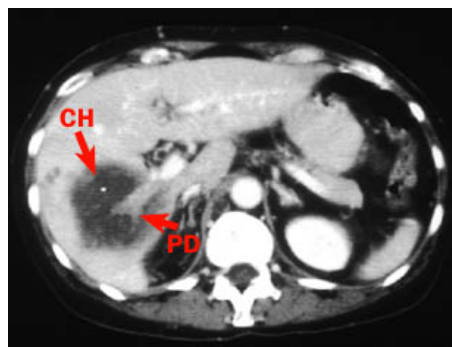
1. CAUSAS DE DESCOMPENSACIÓN

Los factores precipitantes de descompensación son muy variados e implican un desbalance entre la capacidad de reserva que disminuye y los requerimientos que aumentan. Ocasionalmente no se encuentra una causa suficiente en cuyo caso el pronóstico es en general peor, por falta de factor corregible.



Factores precipitantes de descompensación

- Consumo de alcohol. Es la causa más frecuente de descompensación en el daño hepático por alcohol. Puede ser causa de descompensación en daño hepático crónico de otra etiología.
- Uso de sedantes, es causa de desarrollo de Encefalopatía Portosistémica.
- Infección intercurrente. La alteración inmunológica propia del daño hepático crónico, favorece la aparición de infecciones, las que a su turno, descompensan el daño.
- Otras enfermedades intercurrentes, especialmente intervenciones quirúrgicas por patología no relacionada.
- Ingesta excesiva de proteínas. Desencadena episodios de encefalopatía portal, que pueden ser la causa de primera consulta.
- Además de los mencionados, existen otros, que no son comunes como factores precipitantes de descompensación en el paciente asintomático, pero que sí lo son en pacientes sintomáticos compensados.
- El uso inadecuado de diuréticos, la ausencia de evacuación intestinal regular o la diarrea y el ejercicio físico exagerado, desencadenan con frecuencia Encefalopatía portosistémica.
- Con alguna frecuencia, una peritonitis espontánea del cirrótico se manifiesta solo por la aparición de una encefalopatía portosistémica.
- El consumo de sodio, a menudo es causa de desarrollo o mantención de ascitis.
- La aparición de una hemorragia digestiva es tanto una forma de presentación de la enfermedad hepática, como un factor precipitante de descompensación. En un 50% de los casos ésta es por ruptura de várices esofágicas. En ocasiones el paciente no se percata de ella por presentarse sin hematemesis: el hallazgo de melena puede ser equivocadamente interpretado por el enfermo.
- También es necesario considerar el desarrollo de un cáncer hepático o de una trombosis portal. La aparición de un cáncer hepático primitivo es más frecuente en portadores de un daño hepático crónico, particularmente en quienes desarrollan una hepatitis crónica y/o una cirrosis secundaria a una etiología viral.



Tomografía de hígado cirrótico con un cáncer hepatocelular (CH). La flecha señala la presencia de un hallazgo frecuente: Invasión tumoral de la Vena Porta, en este caso la derecha (PD).

Motivos de consulta en el daño hepático crónico descompensado

Los motivos más frecuentes de consulta, son la ictericia siempre acompañada de coluria y la ascitis. La presencia de ascitis habitualmente está precedida por distensión abdominal y frecuentemente se asocia a edema de extremidades inferiores.

Otras formas de presentación

- Hemorragia digestiva. La causa de ella puede estar directamente relacionada a la hipertensión portal y ser secundaria a várices esofágicas, gástricas o gastropatía congestiva. Se ve favorecida por las alteraciones de la coagulación. La ingesta de antiinflamatorios no esteroideos provoca sangrado digestivo en cirróticos, con mayor frecuencia que en la población general.
- Encefalopatía portal sistémica. Los trastornos conductuales, somnolencia diurna con inversión del ritmo del sueño, incapacidad de concentración y amnesia, son síntomas de encefalopatía portal, que llevan a consultar.

2. Signos

Fetor hepático

Es un olor particular, descrito a veces como agridulce (olor a ratón) que se observa en el daño hepático crónico importante, especialmente cuando hay gran circulación colateral. Su origen es presumiblemente gastrointestinal, ya que disminuye con la evacuación intestinal o con el cambio de flora. Se ha detectado la presencia de mercaptanos en orina de pacientes con fetor. Puede derivar de la metionina, cuyo proceso de demetilación está inhibido en el daño hepático crónico.

Ictericia

Su principal razón es la incapacidad de los hepatocitos para transportar eficientemente la bilirrubina. Por ello, entrega un criterio de gravedad útil en daño hepático agudo, donde la ictericia es paralela a la extensión del daño.



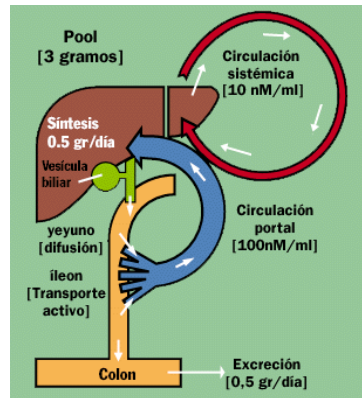
Ictericia en un cirrótico. Se aprecia mejor en la conjuntiva ocular. Nótese la presencia de una araña vascular en el tabique nasal.

3. Exámenes que exploran la capacidad de transporte

Clásicamente la bilirrubina se ha considerado un elemento de utilidad en el estudio de la evolución o en el diagnóstico del daño hepático crónico. Un alza de bilirrubina traduce una falla hepatocelular difusa siempre que ésta sea de magnitud importante. La capacidad hepatocitaria para transportar el pigmento en condiciones normales supera largamente la oferta y para que se provoque una falla detectable, se requiere una gran alteración.

Por esta razón, en el daño hepático crónico, niveles muy altos son índice de mal pronóstico. Cuando el daño difuso es de pequeña magnitud, la capacidad de transporte debe explorarse mediante medios más sensibles: básicamente se sobrecarga el hígado con aniones orgánicos, que el hígado conjuga y excreta: Bromosulfoftaleína (BSP), o verde de Indiocianina.

En los últimos años, estos exámenes han sido progresivamente reemplazados por la determinación de ácidos biliares endógenos. Estos, por tener circulación enterohepática, se encuentran en altas concentraciones en la vena porta. El manejo de los ácidos biliares por parte del hepatocito se hace con notable eficiencia.



La cantidad total de ácidos biliares (pool) se mantiene constante mediante reposición hepática de la pérdida. La proporción de ácidos biliares de la sangre portal no captada por el hígado es muy pequeña. En el daño hepático ésta es mayor y pueden detectarse aumentos de su concentración en la circulación sistémica.

La captación hepática permite que en condiciones fisiológicas el escape de ácidos biliares a la circulación sistémica sea muy escaso. Esto se traduce en diferencias de concentración de un orden de magnitud entre vena porta y sangre periférica. La concentración de ácidos biliares en sangre periférica de ayunas, puede incrementarse mediante la administración de una comida de prueba capaz de contraer la vesícula biliar.

La concentración puede elevarse así hasta 3 veces, una hora después de administrada la comida, lo que ha sido sugerido, para sensibilizar la medición. Los valores normales en ayunas son inferiores a 10 nm/ml y no superan los 20 una hora después de la comida. No parece tener ventajas significativas la determinación específica de un ácido biliar en particular. Tanto la captación como la excreción a la bilis, se realizan mediante transportadores específicos, por transporte activo y concentrativo que demanda gasto energético, que es particularmente

importante en el polo excretor. El transporte intracelular y la síntesis que es exclusivamente hepatocitaria, están cuidadosamente regulados.

Esto hace que su determinación en sangre periférica sea un examen muy sensible para detectar daño hepático crónico. En ausencia de proliferación anormal de gérmenes en el intestino delgado, una elevación de la concentración plasmática de sales biliares totales, traduce la presencia de daño hepatocelular u obstrucción del flujo biliar.

En el daño hepático crónico, cuando está presente en forma importante, habla de mal pronóstico porque indica actividad inflamatoria difusa o un daño estructural severo. A menudo la ictericia es inicialmente mínima, porque en estos pacientes existe un balance entre necrosis y regeneración y la capacidad hepática de transporte está sólo parcialmente afectada. Es mucho más común observar la presencia de coluria. El acortamiento de la supervivencia del glóbulo rojo, agrega un factor hemolítico.

4. Vasodilatación

Los pacientes con insuficiencia hepatocelular, son en general hipotensos, con aumento del débito cardíaco y del flujo esplácnico y reducción del flujo renal, especialmente cortical.). Tienen una reducción de la resistencia vascular periférica, y de la diferencia arterio-venosa de oxígeno. La circulación es hiperdinámica y recuerda a la de las fístulas arteriovenosas.

Es muy probable, que bajo la influencia de alguna sustancia vasodilatadora, se abran fístulas arteriovenosas, que normalmente permanecen cerradas. Dicha sustancia podría ser producida por el hígado dañado o producido en otro sitio e incapaz de ser metabolizada por éste. La naturaleza de la(s) sustancia(s) vasodilatadora(s) no se conoce: uno de los candidatos el ácido gama aminobutírico, GABA: se sintetiza en la mucosa intestinal y por anaerobios del intestino, es un potente neurotransmisor inhibitorio, su aclaramiento está disminuido en el daño hepático crónico y puede provocar relajación del músculo liso arteriolar. En este proceso, el óxido nítrico probablemente juega un importante papel.

Algunas prostaglandinas (E1, E2 y E12) son vasodilatadoras y se ha observado su liberación a la sangre portal en daño hepático crónico. Un signo frecuente de encontrar son las arañas vasculares y que no son patognomónicas de daño hepático crónico.



Araña vascular en el tabique nasal de un cirrótico.



Araña vascular. Se aprecia el aspecto aracniforme de los vasos y el sollevamiento del punto central.

Están relacionadas al metabolismo estrogénico y se pueden observar también durante el embarazo e incluso espontáneamente en la mujer. También en relación a las alteraciones hormonales secundarias al daño hepático, pero menos comúnmente, en el hombre puede observarse ginecomastia.



Ginecomastia en un cirrótico. En la región alta del tórax, especialmente en la región subclavicular izquierda, puede observarse la presencia de circulación colateral.

La presencia de palma hepática e hipertrofia parótida, son habituales en la insuficiencia hepatocelular. En el daño hepático crónico avanzado, la presencia de ascitis la circulación colateral producto de la hipertensión portal son un fenómeno común, no así la contractura de Dupuytren, la que sólo se observa ocasionalmente.



Palma hepática. Enrojecimiento de las eminencias tenar e hipotenar en un cirrótico. Se observa además, importante atrofia muscular.



Portador de un daño hepático crónico, con clara hipertrofia parótida.



Ascitis, circulación colateral y pérdida de masas musculares en un cirrótico. También se observa hiperpigmentación y algo de hipertrofia de la tetilla visualizada.



Observar la circulación colateral en el abdomen, además de la presencia de ascitis.



Contractura de Dupuytren. La retracción de los tendones flexores palmares impide la extensión completa de los dedos.

5. Laboratorio

- La capacidad hepática de sintetizar urea a partir de amonio está alterada. Esto se traduce por elevación de la amonemia y por disminución de la uremia. Este último hecho puede no observarse inicialmente pues la oferta catabólica de compuestos nitrogenados es de gran magnitud.
- La elevación de la amonemia, es uno de los criterios que ayuda al diagnóstico de encefalopatía portal y es útil en el diagnóstico diferencial del coma en el cirrótico.
- En todos los pacientes con daño hepático crónico, puede observarse una menor concentración de aminoácidos ramificados en relación a los aromáticos, independientemente de la presencia de encefalopatía portal.
- La capacidad de síntesis de proteínas por parte del hígado enfermo es deficiente. Esto lleva a una baja en la concentración de albúmina en el plasma (, a lo que contribuye la malnutrición y probablemente también algo de mala absorción intestinal, secundaria a los trastornos hemodinámicos del territorio esplácnico.
- La síntesis de protrombina también cae. Esto puede traducirse clínicamente en alteraciones de la coagulación y es también un elemento útil como pronóstico de la evolución de los pacientes.

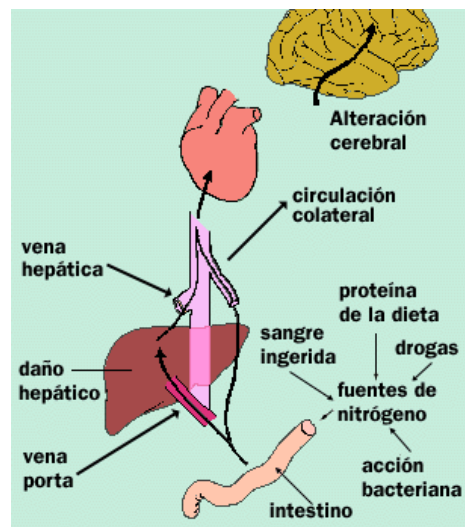
D. ENCEFALOPATÍA PORTAL

1. Fisiopatología

El que sea reversible al menos inicialmente y el compromiso cerebral difuso, sin signos de localización, confirman que se trata de una encefalopatía metabólica.

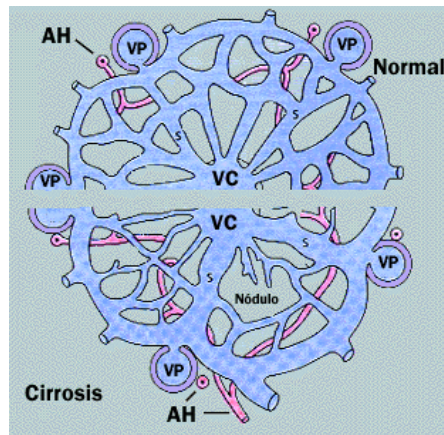
El origen de la encefalopatía metabólica está relacionado al metabolismo de compuestos nitrogenados en el tubo digestivo e inicialmente se dedujo que el amonio producto de su catabolismo era el único responsable, al eludir el paso por el hígado, gracias a la presencia de los shunts. Todo paciente en coma o precoma de origen hepático, tiene shunts que permiten el paso de la sangre portal al territorio sistémico y de allí al sistema nervioso central, sin pasar por el hígado.

Este shunt, en el caso de la insuficiencia hepática aguda se hace fundamentalmente a través del hígado, ya que los hepatocitos dañados, son incapaces de metabolizar adecuadamente los elementos traídos por la sangre portal. En el daño hepático crónico, la mayor parte del flujo puede llegar a realizarse por la llamada circulación colateral.



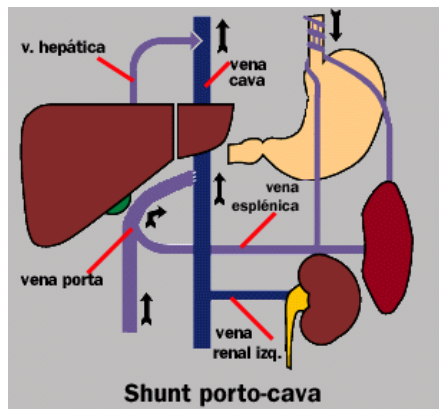
Esquema del territorio vascular en hipertensión portal. Se generan vías de comunicación entre el territorio portal y el territorio cava. Así, la sangre que proviene del tubo digestivo accede directamente al SNC, sin pasar por el hígado.

También existe en este caso shunts intrahepáticos denominadas fistulas de Eck.

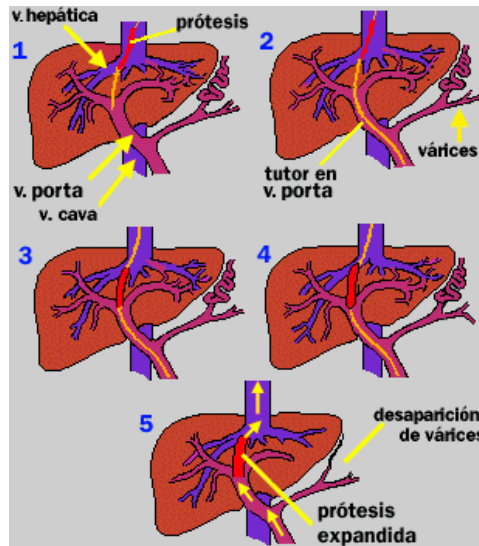


Fístulas de Eck. Normalmente (arriba), la sangre portal (VP) irriga los sinusoides (S), en forma secuencial drenándose hacia la vena central (VC). En la cirrosis (abajo), debido a los nódulos de regeneración y a la inflamación, parte de la sangre drena desde los espacios portales (VP) directamente a las vena central (VC).

La EPS es una complicación habitual en el caso de las anastomosis quirúrgicas o por TIPS.



Esquema de anastomosis tipo porto-cava, del tipo término-lateral: la vena porta se une terminalmente a un costado de la vena cava inferior, lo que logra reducir la presión en las várices.



1. La vena suprahepática se alcanza vía yugular.
2. Desde una de sus ramas se identifica una rama portal mediante un tutor.
3. Se introduce la prótesis.
4. Esta se expande in situ mediante dilatación con balón.
5. El territorio portal y el territorio de la cava inferior quedan comunicados por vía intrahepática.

TIPS.

El desarrollo de encefalopatía portal no es habitual en casos de desarrollo de circulación colateral con hígado normal (cavernomatosis portal, esquistosomiasis) y sólo se ve cuando el flujo de sangre por el shunt es muy elevado, o cuando en forma secundaria se afecta la función hepatocelular.

En la génesis de la encefalopatía portal existen 4 hipótesis dominantes:

- Neurotoxicidad del amonio.
- Acción sinérgica entre mercaptanos y amonio.
- Falsos neurotransmisores.
- Inhibición de la neurotransmisión.

2. Manifestaciones

La encefalopatía de origen hepático es difícil de sintetizar como una entidad. En la insuficiencia hepática aguda, no es sólo una encefalopatía, ya que en la práctica se trata de una hepatectomía funcional. En el daño hepático crónico, la circulación colateral y la presencia de fístulas de Eck juegan un rol muy importante, pero también es de gran trascendencia el compromiso hepatocitario. Existe la encefalopatía portal crónica, en la que los shunt portosistémicos son fundamentales y que se asocia a daño encefálico irreversible. En estos casos el daño hepatocelular puede no ser muy grave.

El cuadro clínico es complejo y difuso, afectando globalmente las funciones cerebrales. En las formas crónicas es característica su gran variabilidad sintomática.



En su diagnóstico diferencial deben considerarse las manifestaciones del compromiso del sistema nervioso central provocadas por el alcohol per se, tales como el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Este es causado por la deficiencia nutricional de tiamina, básicamente con la aparición de lesiones simétricas en la región paraventricular del tálamo e hipotálamo.

La encefalopatía de Wernicke representa la fase aguda de la lesión, en tanto que el síndrome de Korsakoff es la evolución de la lesión hacia la cronicidad.

3. Síntomas de la encefalopatía portosistémica

Trastorno de conciencia

Una de sus características más frecuentes es la inversión del ritmo del sueño. Son pacientes con movimientos espontáneos reducidos, apáticos, lentos para responder.

Un deterioro progresivo los lleva disminuir la reacción frente a estímulos ambientales, hasta que sólo reaccionan a estímulos dolorosos. Inicialmente el coma aparece como sueño normal, para progresar a una ausencia total de respuesta.

Cambios de personalidad

Se traduce en frecuentes trastornos conductuales, con irritabilidad y pérdida de interés por el medio.

Ocasionalmente por su estado de confusión mental, debido a que confunden formas y funciones de objetos similares, actúan en forma extraña (orinan o defecan en sitios no aptos, se visten inadecuadamente etc.).

En situaciones menos graves, son pacientes cooperadores, que interaccionan fácilmente con el medio y pasan por frecuentes estados de euforia.

Deterioro intelectual

Varía desde leves alteraciones hasta grave confusión mental.

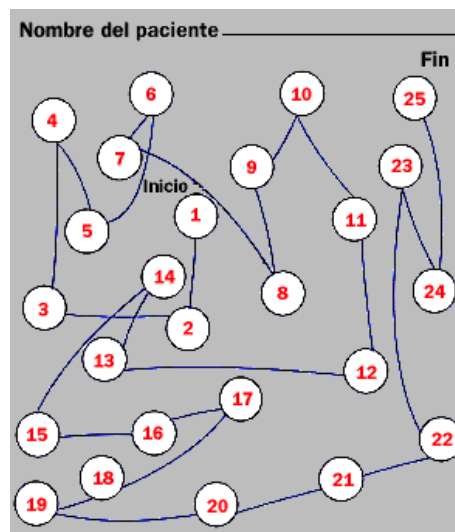
Es fácil evocar en ellos una apraxia construccional evidente al pedirles que reproduzcan dibujos simples o que escriban su propio nombre.





Recuperación de episodio de apraxia construccional y digrafía en encefalopatía portal. Su seguimiento permite evaluar la respuesta al tratamiento.

Existe un test de conexión numérica (Reitan number connection test o NCT), que permite evaluar cuantitativamente dicho deterioro. Esto ayuda a la evaluación de la progresión o regresión del fenómeno.



Esquema de Test de conexión numérica. El paciente debe conectar secuencialmente con una línea, los números desde el 1 al 25. Se registra el tiempo que ocupa en ello. La posición de los números es aleatoria.

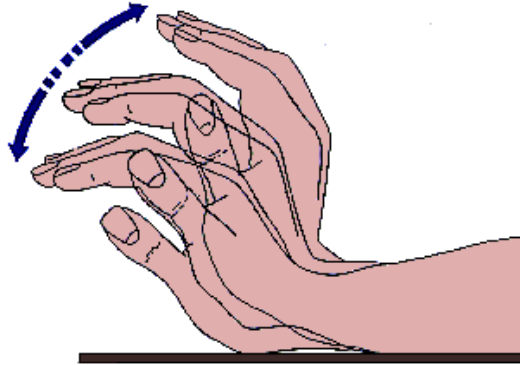
4. Signos físicos

Lo característico es la ausencia de signos de focalización.

- Asterixis (flapping tremor):



Se debe a una alteración de la información propioceptiva aferente desde las muñecas a la formación reticular.



Asterixis. Se trata de movimientos cortos espontáneos o provocados de la muñeca, que se producen al extender el paciente las manos con los dedos abiertos, o al hiperextenderlas el médico, soltándolas bruscamente.

Es evocada en hiperextensión de la mano hacia el antebrazo, con los dedos separados y se caracteriza por rápidos movimientos de flexoextensión.

Es el signo neurológico más propio de la encefalopatía portal. Es habitualmente bilateral, asimétrico y fluctuante. Está ausente en reposo y desaparece en el coma.

No es patognomónico y puede verse en el síndrome urémico, en la insuficiencia respiratoria y en la insuficiencia cardíaca grave.

- Los reflejos tendinosos profundos están generalmente exagerados, aunque en coma el paciente los pierde y se hace flácido. La respuesta plantar es habitualmente flexora y se hace extensora en el coma.
- El feto hepático es un olor característico, que se observa en el daño hepático crónico importante. De origen presumiblemente gastrointestinal, disminuye con la evacuación intestinal o con el cambio de flora. Se ha detectado la presencia de mercaptanos en orina de pacientes con feto. Puede derivar de la metionina, cuyo proceso de demetilación está inhibido en el daño hepático crónico.
- Existe aumento del tono muscular en algunas etapas. Esta rigidez persiste a la flexión y extensión pasivas (caño de plomo, rueda dentada).
- La presencia de apetito excesivo, “grasping” y reflejo de succión son señales de gravedad y de la naturaleza difusa y extensa de la lesión cerebral.

5. Grados

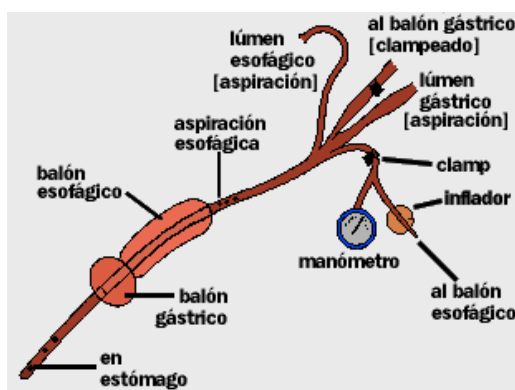
GRADO 1	• Confusión, leve alteración del comportamiento, tests psicométricos alterados. • Asterixis (-). • Ritmo del sueño algo alterado.
GRADO 2	• Conducta inapropiada, mantiene lenguaje aunque lento. • Obedece órdenes. • Asterixis siempre presente. • Alteración franca del ritmo del sueño.
GRADO 3	• Marcadamente confuso, sólo obedece órdenes simples. • Hablar narticulado. • Duerme pero puede ser despertado. • Asterixis presente si el paciente puede cooperar.
GRADO 4	• Coma, puede (A) o no puede ser despertado (B). • Puede responder a estímulos dolorosos (A). • Asterixis no evocable.

6. Tratamiento

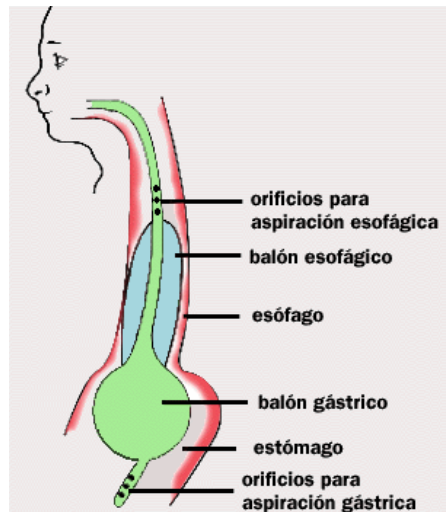
Tratamiento de la emergencia

En el tratamiento de la emergencia, el ideal es contar con una gama de alternativas. Implica siempre una endoscopia de urgencia: Más del 50% de las hemorragias digestivas altas del crónico tienen como causa el sangrado de várices.

Es importante contar con escleroterapia, que puede realizarse con cianoacrilato o con ligadura elástica de las varices. Las desventajas de ésta son el requerir mayor instrumentación (es necesario poner una camisa sobre el endoscopio para poder retirarlo e introducirlo varias veces) y una visión más reducida. Si no se cuenta con los medios, el balón de Sengstaken es lo más usado por su efectividad. Se usa además cuando fracasa el procedimiento de emergencia empleado.



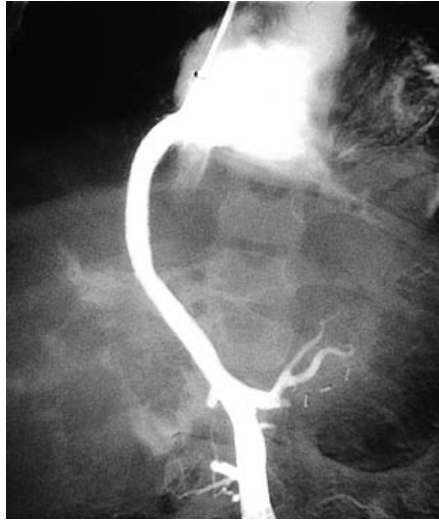
Sonda de Sengstaken-Blackmore. Con sus 4 lúmenes.



Sonda de Sengstaken-Blackmore en posición. El balón gástrico permite la tracción para colapsar las várices gástricas y su comunicación con las del esófago.

La escleroterapia o ligadura, debe realizarse de inmediato y proseguir las sesiones hasta la erradicación de las varices, en sesiones semanales o cada dos semanas. No se practica ningún tipo de cirugía derivativa de urgencia. Muy ocasionalmente, se realiza alguna forma de desconexión ácigo-portal.

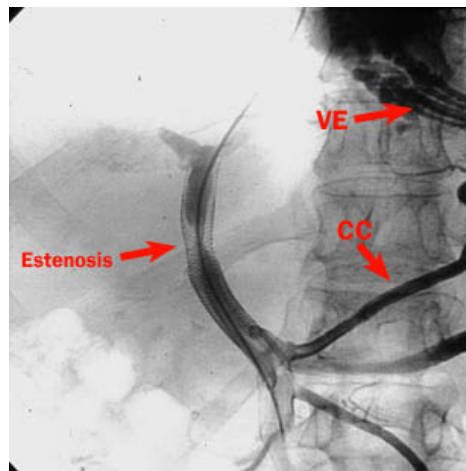
- Vasopresina: se administra por vía endovenosa y se debe tener cuidado con la necrosis de piel, por lo que se aconseja siempre una vía central. Hay quienes sostienen que sería más efectiva en pacientes cuyo flujo hepático depende sólo de la arteria hepática. La dosis habitual es de 0.4 a 0.9 U/min. Produce un 12% de caída del débito cardíaco, 12% de caída de la frecuencia cardíaca y un 24% de ascenso de la presión arterial. Para reducir estos cambios, se usa simultáneamente nitroglicerina en dosis sublingual de 0.4 mg. Se usa cada vez menos. Existe la posibilidad de uso de somatostatina o análogos, de alto costo, aun cuando más efectivos. Se usan, al igual que vasopresina, asociados al balón de Sengstaken.
- Se ha agregado en los últimos dos años la posibilidad de hacer una anastomosis portosistémica intrahepática por vía transyugular (TIPS: Transyugular Intrahepática Portosistemic Shunt).



Portografía directa post TIPS. La colocación de un stent, que comunica la Vena Porta con la Vena Suprahepática, permite la reducción de la presión portal y la desaparición del flujo a través de las várices. Inyección del medio de contraste en la Vena Porta.

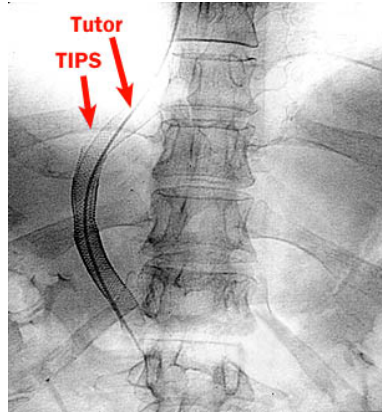
Su indicación más clara es la hemorragia digestiva por várices esofágicas irreductible por otros métodos. A medida que se adquiere experiencia, la indicación se ha extendido a ascitis intratable y a várices de gran tamaño con sangrado previo. Una buena indicación actual son los pacientes que sangran en espera de trasplante.

La complicación más frecuente es la estenosis del shunt, que se presenta sobre el 70% de los casos a largo plazo. Ella es consecuencia de la proliferación de un endotelio que como pseudoíntima recubre el interior del shunt.



TIPS estenosado al año de su colocación. Observar la estenosis, que disminuye el flujo a través del stent, con la reaparición de circulación colateral (CC) y várices esofágicas (VE). Medio de contraste inyectado en la vena porta.

Esta estenosis puede ser corregida mediante dilatación o con la colocación de un nuevo shunt al interior del preexistente. Esta complicación obliga a controlar los pacientes cada 6 meses, mediante ultrasonografía Doppler, para detectar variaciones precoces del flujo portal.

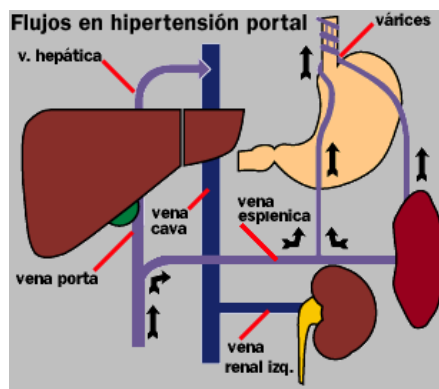


Corrección de estenosis de TIPS. La colocación de un nuevo stent, por dentro del previo, logra la dilatación de la estenosis y la mejoría del flujo portal, con desaparición de las várices.

Tratamiento electivo

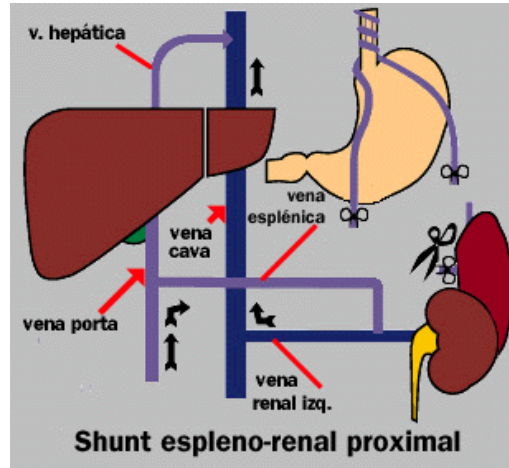
Destinado a prevenir un primer episodio de hemorragia por hipertensión portal o una recurrencia. No existe uno indiscutiblemente mejor.

- Escleroterapia. Tiene que ser hecha por expertos, en forma reiterada y hasta la erradicación de los várices. Se usan diversos esclerosantes venosos, según la disponibilidad y práctica del operador.
- Actualmente la escleroterapia está siendo reemplazada con algunas ventajas por la ligadura de várices. Su desventaja ya fue mencionada.
- Tiene la gran ventaja de presentar menos complicaciones que la escleroterapia y la recurrencia de sangrado no es diferente y probablemente menor.
- La muestra la situación del flujo portal en el cirrótico. La cirugía derivativa está destinada a desviar el flujo del sistema porta hacia el sistema cava.

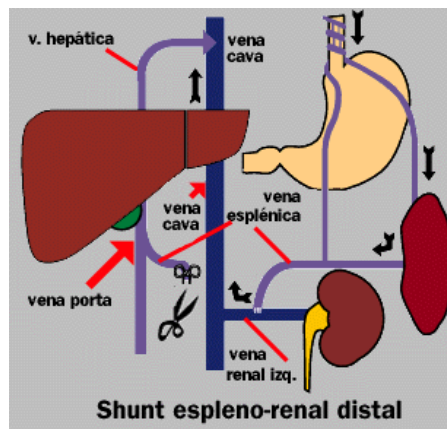


Esquema del flujo portal retrógrado en el cirrótico. La distorsión de la arquitectura hepática condiciona la hipertensión portal y el subsecuente desarrollo de las várices esofágicas.

Esto se logra mediante diversas técnicas, como el shunt porto-cava término-lateral, el shunt meso-cavo, y los shunts espleno-renales proximal y distal.

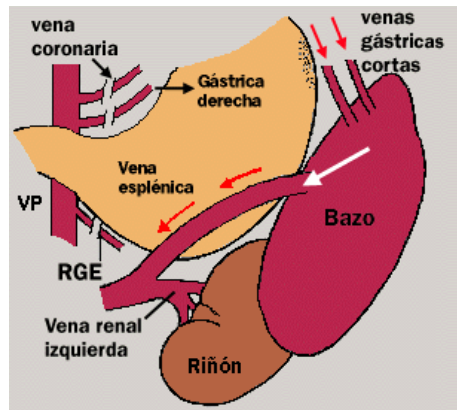


Esquema de shunt espleno-renal proximal. La reducción de la presión portal se logra mediante la anastomosis entre la vena esplénica proximal al bazo y la vena renal izquierda. Se realiza esplenectomía.



Esquema de shunt espleno-renal distal. El drenaje de las várices se establece a través del bazo, mediante la vena esplénica, la que se anastomosa con la vena renal izquierda, distal al bazo, que se mantiene in situ.

De todos los métodos en uso, ninguno ha logrado demostrar mejoría en la supervivencia, si bien la mayoría de ellos logra éxito en reducir la presión portal. El shunt espleno renal distal, o shunt de Warren, ha logrado una mayor popularidad debido por su menor tendencia a provocar encefalopatía, complicación frecuente en esta cirugía. Hay literatura actual que sostiene que los shunts clásicos (portocava), son los mejores.



Shunt de Warren o esplenorenal distal. La reducción de la presión de las várices se logra drenando las várices vía venas gástricas cortas hacia el bazo y desde éste, vía vena esplénica, anastomosada en forma distal a la vena renal izquierda.

Parece razonable utilizar los que se manejen mejor en el lugar en que se encuentren los enfermos, aunque sus resultados dependen en gran medida del tipo de enfermos que se operen. El shunt de Warren tiene buenos resultados en pacientes Child A o A-B.

Tratamiento farmacológico

Destinado a modificar el régimen de presiones del territorio esplácnico. El propranolol es de utilidad evidente tanto en los pacientes que han sangrado por várices como en aquellos que lo han hecho por gastropatía congestiva. En estos pacientes, su eficacia es comparable a escleroterapia, sin embargo, esta sólo alcanza a parte de los pacientes tratados. No existen elementos que puedan predecir cuáles enfermos serán los beneficiados con el uso de propranolol, excepto la medición de la presión portal.

En pacientes con várices que no han sangrado pero con riesgo de sangrado, se preconiza como tratamiento preventivo el uso de propranolol. No se emplea ningún otro medio técnico como tratamiento preventivo. Actualmente se busca combinaciones de medicamentos que demuestren mayor utilidad que propranolol solo.

Otras alternativas terapéuticas

- **Paracentesis:** Actualmente se la considera una alternativa rápida, efectiva y segura, acortando el período de hospitalización de los enfermos. Se ha demostrado que tiene menos complicaciones que el uso de diuréticos, siempre y cuando la técnica sea la adecuada y se asocie a infusión de albúmina o HemaCell. Se la propone actualmente como alternativa inicial de tratamiento, sobretudo en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a ascitis a tensión.

Esta medida terapéutica está indicada bajo ciertas condiciones:

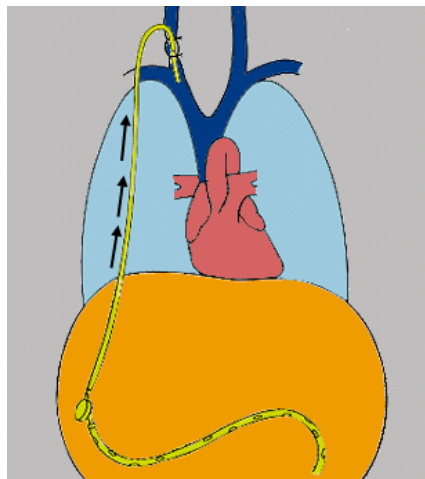
- Ascitis a tensión.
- Preferiblemente con edema.
- Child grado b.



- Protrombina > 40%.
- Plaquetas > 40.000 x mm.
- Bilirrubina < 10 mg/dl.
- creatinina < 3mg/dl.
- Sodio Urinario > 10 mEq/24 horas.

Se remueven 5-10 litros en 1-2 horas y se debe administrar 6 gramos de albúmina pobre en sodio por cada litro de ascitis removida. La administración de albúmina es esencial para mantener el volumen plasmático y la función renal. La administración de albúmina puede ser reemplazada por Dextrina 70 (8 gramos/litro de ascitis removida) o Haemaccel (gelatina de bovino expandidora del plasma, 125 ml/litro de ascitis removida).

- **TIPS:** El éxito que ha tenido esta técnica (Shunt Porstosistémico Intrahepático Transyugular), que fue inicialmente usada exclusivamente para el tratamiento de la HP sangrante en pacientes Child C ha extendido su uso a los casos de ascitis “refractaria” al tratamiento médico. Si bien la experiencia hasta ahora es más bien escasa, parece tratarse de una excelente alternativa, que, al cambiar las condiciones hemodinámicas en el territorio mesentérico, puede transformarse en una poderosa herramienta terapéutica en el futuro. Sus limitaciones son su alto costo y la complejidad tecnológica requerida.
- Ascitis refractaria es aquella en que las medidas descritas no son suficientes para su control. La mayoría de estos enfermos tienen una insuficiencia hepática grave y en ellos el síndrome hepatorenal se desencadena con gran facilidad.
- Como medidas terapéuticas parcialmente útiles, se propone el uso de albúmina EV pobre en sodio u otros expansores de volumen, con resultados más bien pobres.
- La posibilidad de instalar un shunt peritoneo-venoso de Le-Veen tiene como base racional el producir un recambio entre la ascitis y el compartimento vascular. Tiene una alta morbilidad y mortalidad. Comunica la cavidad peritoneal con la vena yugular interna.



Shunt peritoneo venoso o de Le-Veen.

- Las complicaciones más frecuentes son la coagulación intravascular diseminada (sin manifestaciones clínicas de importancia), fístulas ascíticas y PEC. Aumenta el riesgo de ruptura de várices esofágicas y se describe edema pulmonar en algunos enfermos.

- Como se dijo, el TIPS puede ser útil en estos pacientes, que son terminales, por su insuficiencia hepática.

E. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

1. Etiología

La IHAG puede tener diversas etiologías. Si bien la etiología viral persiste como la más frecuente, es razonable suponer que el avance en las medidas preventivas de las enfermedades infecciosas irá cambiando el espectro etiológico en el futuro. El desarrollo tecnológico hace cada vez más frecuente el uso de medicamentos y productos químicos potencialmente hepatotóxicos. En algunos países del hemisferio norte, el daño hepático agudo por paracetamol constituye hoy en día una frecuente causa de daño hepático fulminante. Este ejemplo ilustra el concepto de un eventual cambio en la etiología de esta poco frecuente, pero grave complicación en los años venideros.

ETIOLOGIAS DE LA IHAG	
1 Virus:	• Virus de la hepatitis (A,B,C,D,E?) • Otros virus
2 Tóxicos:	• Tetracloruro de carbono • Compuestos fosforados • Hongos (Amanita Falloides)
3 Fármacos:	• Paracetamol • Isoniacida • Halotano • Tetraciclinas • Inhibidores de la MAO • Antiinflamatorios no esteroideos • Antitiroideos
4 Vascular:	• Hepatitis isquémica • Budd Chiari agudo • Ligadura de arteria hepática más trombosis de vena porta
5 Esteatosis aguda del embarazo	
6 Miscelánea:	• Enfermedad de Wilson • Síndrome de Reye • Hepatitis autoinmune • Infecciones bacterianas sistémicas • Invasión tumoral hepática masiva

Etiologías de la insuficiencia hepática aguda grave (IHAG)

La hepatitis viral aguda es la causa más frecuente de IHAG, seguida a gran distancia en orden de frecuencia por tóxicos y fármacos, lesiones vasculares e infiltraciones grasas de tipo microvesicular. Los virus más frecuentemente responsables son los virus de la hepatitis A, B, C, y D. La probabilidad de desarrollar esta evolución así como la gravedad y mortalidad de la misma, dependen del tipo de virus. Se debe tener presente además, que la prevalencia de los diferentes virus es variable en las diversas áreas geográficas.

Con respecto al tipo de virus involucrado en el pasado se atribuyó al entonces llamado virus no-A no-B, al menos un tercio de los casos de hepatitis fulminante. Actualmente, la posibilidad de



identificar el virus C ha logrado establecer su inocencia al descartar su presencia mediante la negatividad de anticuerpos anti virus C, o ausencia de PCR + para virus C en muestras guardadas de dichos casos. El virus D o agente delta es un virus defectivo que precisa del virus B para su replicación. Su responsabilidad en el desarrollo de IHAG parece ir en aumento en relación al incremento del consumo de drogas por vía parenteral y está presente en un tercio de los casos de hepatitis fulminante por virus B.

Otras causas menos frecuentes son:

- Paracetamol: representa una causa frecuente de IHAG en los países anglosajones, casi siempre con fines de suicidio y constituye una causa de elevada mortalidad.
- Amanita faloide: constituye una causa relativamente frecuente de IHAG en algunas zonas europeas donde se acostumbra a comer hongos silvestres (Francia y España).
- Necrosis isquémica hepatocelular: es relativamente frecuente un incremento de transaminasas, con o sin ictericia, como respuesta hepatocelular a un shock de cualquier etiología. Sin embargo muy pocos casos desarrollan un cuadro de IHAG.
- Síndrome de Budd-Chiari agudo: la trombosis brusca y masiva de las venas suprahepáticas puede manifestarse como un cuadro de IHAG. Existe alguna evidencia de que los individuos proclives a desarrollar este tipo de trombosis, son heterocigotos portadores de elevadas cantidades de proteína C circulante, en quienes algún desencadenante (uso de anticonceptivos hormonales por ejemplo), se provoca la trombosis de grandes vasos.
- Ligadura quirúrgica de la arteria hepática: como tratamiento del carcinoma hepatocelular en presencia de una trombosis portal puede provocar una necrosis isquémica hepática masiva y como consecuencia una IHAG.
- Esteatosis aguda del embarazo: se trata de un cuadro excepcional (1/15.000 embarazos), consistente en una esteatosis hepática microvesicular, que puede aparecer en el tercer trimestre del embarazo y se asocia en la mitad de los casos a una toxemia gravídica. Generalmente cursa sin signos de insuficiencia hepática grave, y sólo de forma extraordinaria puede ser causa de daño hepático fulminante.
- Síndrome de Reye: también consiste en una esteatosis microvesicular que afecta fundamentalmente a niños y puede cursar con una IHAG.

El resto de causas expuestas son todavía más infrecuentes.

2. Búsqueda etiológica de la insuficiencia hepática aguda

La búsqueda del agente causal, es importante, tanto por el pronóstico, que depende en parte de dicho factor, como por el tratamiento, que en el caso del paracetamol, si es suficientemente precoz, puede modificar el curso de la enfermedad. Por estas razones es importante hacer una búsqueda sistemática de la etiología. Para ello, se debe tener en cuenta:

- Historia clínica detallada y exploración física cuidadosa:
 - Son importantes los antecedentes epidemiológicos investigando la probable existencia de tóxicos o fármacos, contactos recientes con individuos afectos de hepatitis aguda viral, transfusiones, punciones accidentales en personal sanitario,



hemodiálisis, inoculaciones a través de material no desechable, intervenciones odontológicas recientes, contactos sexuales con individuos portadores del virus B, promiscuidad sexual homo o heterosexual, antecedentes de intentos de suicidio previos o depresión, adicción a drogas por vía parenteral, etc.

- En el examen físico, debe investigarse la existencia de fístulas arteriovenosas (dializados) o la presencia eventual de punciones venosas previas
- Determinación de los diferentes marcadores serológicos de infección activa por los virus de la hepatitis.
 - Si el IgM anti-HBc es positivo, el diagnóstico es de hepatitis aguda B independientemente de la existencia o no del HBsAg. En casi todos los casos de hepatitis aguda B el HBsAg y el IgM anti-HBc son positivos, pero en las hepatitis fulminantes el HBsAg es depurado muy rápidamente, de modo que algunas veces los niveles de HBsAg en sangre ya son indetectables cuando el paciente es atendido. En estos casos el diagnóstico debe basarse en la positividad del IgM anti-HBc.
 - En los casos de sospecha de infección por el virus C, la técnica de PCR (VHC-RNA), que refleja la existencia de infección activa, debe determinarse sólo si los anticuerpos anti-VHC son positivos por técnicas de segunda generación. En general, la PCR es una técnica muy sensible pero de difícil realización e interpretación, por lo que no está al alcance de la mayor parte de laboratorios clínicos (Foto PCR).
 - Ante la sospecha de infección por el virus D (Foto), si el HDAg y el Anti-VHD total son negativos, es recomendable efectuar una segunda determinación dos o tres semanas después. Otra alternativa es examinar la presencia de IgM anti-VHD en caso de disponer de posibilidades técnicas. Ante cualquier caso de hepatitis aguda con marcadores de infección por VHD es importante establecer si se trata de una coinfección B y D o de una sobre infección D de un portador B mediante la determinación de IgM anti-HBc.
 - En resumen, los marcadores serológicos de infección activa por los virus de la hepatitis que deben solicitarse como primera instancia ante un paciente con IHAG son: IgM anti-VHA, HBsAg, IgM anti-HBc, anticuerpos anti-VHC e IgM anti-VHD o anticuerpos anti-VHD totales (según el momento de la evolución).
- Si se sospecha una etiología tóxica, deben realizarse las determinaciones plasmáticas correspondientes (paracetamol, alfa- amanitina etc.).
- Finalmente, el examen histológico puede ser de interés tanto para el diagnóstico etiológico como para descartar la existencia de una hepatopatía previa,

3. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática aguda

Independientemente de su etiología, la IHAG se caracteriza por la aparición precoz de síntomas y signos de insuficiencia hepática masiva, con desarrollo de encefalopatía aguda. Además, pueden desarrollarse complicaciones extrahepáticas que afectan a otros órganos y sistemas y que en ocasiones se convierten en los protagonistas del cuadro clínico y causa directa de la mala evolución.





En la IHAG, existen manifestaciones de compromiso hepático y también manifestaciones en otros parénquimas.

Este cuadro se desarrolla en el curso de pocos días y en ocasiones, en pocas horas. Se acompaña a menudo de la presencia de ictericia muy importante, coluria intensa y progresiva, acolia, hipoglicemia, petequias, sangrado de encías, epistaxis u otros elementos de un síndrome hemorrágico.

Cuando la etiología es viral, se trata de una forma evolutiva de hepatitis poco común, cuyo cuadro clínico es inicialmente semejante al de una hepatitis habitual en el que lo más llamativo es que algunos elementos del período preictérico se mantienen y se intensifican después de aparecida la ictericia. En vez de mejorar la anorexia y los vómitos, éstos se acentúan, la fiebre puede persistir y se asiste a la aparición de compromiso de conciencia que puede ser muy rápidamente progresivo, desde cierta lentitud en el lenguaje y algún grado de confusión mental y somnolencia, hasta el coma profundo. En algunos casos, la progresión al coma es tan precoz, que la ictericia no alcanza a presentarse y puede ser confundida con cuadros neurológicos tales como meningitis, encefalitis u otros..

Es habitual la existencia de dolor abdominal, el que puede llegar a ser muy intenso y confundirse con dolor de tipo biliar.

4. Mortalidad

Oscila entre 50 y 90% en los pacientes tratados con medidas convencionales. Esta mortalidad depende de la etiología y de la precocidad del diagnóstico. La mortalidad puede descender con el trasplante hepático a niveles entre un 20 y un 50% según las series.

En el caso de las hepatitis virales, la mortalidad es menor para el Virus A ($\pm$ 60%), que para el B (85%) o C (+ de 90%).



IHAG por hepatitis viral en el Reino Unido			
	A	B	no A-no B
Frecuencia (%)	31,5	24,7	43,8
Intervalo hasta la encefalopatía (días)	10	7	21
Sobrevivida (%)	43,8	16,6	9,3

Observar la mortalidad en el Reino Unido, según el tipo de virus. El aquí denominado virus no A no B, probablemente corresponde en su mayoría al virus C.

Un elemento que ha mejorado el pronóstico es el tratamiento de estos pacientes en unidades de cuidado intensivo y el otro elemento es sin duda el trasplante hepático.

Es posible predecir el pronóstico de pacientes con IHAG, mediante el uso de parámetros tales como pruebas de coagulación (Protrombina) niveles séricos de bilirrubina, momento de la aparición de la encefalopatía, etc.

Esto tiene gran importancia porque permite someter a estos pacientes a terapia de sostén en una unidad de cuidados intensivos y seleccionar para trasplante a los pacientes con peor pronóstico en forma precoz a fin de mejorar su porcentaje de éxito.

5. Diagnóstico precoz

El diagnóstico precoz es importante por cuánto permite la rápida implementación de medidas terapéuticas agresivas que contribuyen a un mejor pronóstico.

Profilaxis de complicaciones en IHAG
Profilaxis del edema cerebral: • drenaje de yugulares (semisentado) • evitar hipervolemia • oxigenación adecuada ($pO_2 > 90 \text{ mm Hg}$) • mantener hiperventilación ($pCO_2 < 30 \text{ mm Hg}$) • sedar y relajac. muscular (midazolam 0.1 mg/Kg/hra.)
Profilaxis de hipoglicemia: • Aporte de glucosa hipertónica
Profilaxis de infecciones: • asepsia estricta • decontaminación intestinal selectiva (norfloxacino y nistatina oral)
Profilaxis de hemorragia digestiva: • Administrar bloqueadores de acidez gástrica
Profilaxis de sangrado: • administrar plasma fresco, conc. de plaquetas, etc: SOLO en caso de maniobra invasiva o complicación hemorrágica evidente (evitar hipervolemia)

Las medidas terapéuticas que se implementan precozmente, contribuyen a un mejor diagnóstico y tratamiento de las complicaciones.



Los elementos que ayudan a un diagnóstico precoz pueden resumirse en:

- Persistencia de síntomas del período preictérico (virus de la hepatitis): Se debe estar alerta a esta condición por cuánto es un buen índice de evolución inhabitual de una hepatitis viral.
- Compromiso de conciencia: Es importante detectar manifestaciones de compromiso cerebral que puedan deberse a factores reversibles.
- Disminución de la matidez hepática: El examen acucioso del paciente con una cuidadosa palpación y percusión del hígado son importantes para pesquisar este signo. La ecotomografía es de utilidad para la detección y el seguimiento de la evolución de este signo.
- Aparición de petequias y otros elementos hemorrágicos.
- Elevación del tiempo de Protrombina y otras alteraciones de la coagulación.
- Hipoglicemia verdadera.
- Leucocitosis con predominio de polimorfonucleares. Si bien su existencia puede deberse a infección secundaria en una IHAG, es infrecuente encontrar leucocitosis en una hepatitis de evolución habitual.
- Todo lo anterior, en ausencia de enfermedad hepática previa y con una evolución inferior a ocho semanas.

6. Laboratorio

Trastornos de coagulación

El hígado sintetiza todos los factores de la coagulación, excepto el Factor VIII y los inhibidores de la coagulación y fibrinólisis. El déficit global en la capacidad de síntesis hepática, explica el grave trastorno de la coagulación que se presenta en la IHAG. Por esta razón, el tiempo de protrombina es un buen índice pronóstico de mortalidad.

Se debe tener en cuenta que a este trastorno, puede agregarse una coagulación intravascular diseminada, con fibrinólisis secundaria y caída del complemento como consecuencia del grave trastorno metabólico generado.

Por último, se pueden observar alteraciones cualitativas y cuantitativas de las plaquetas.

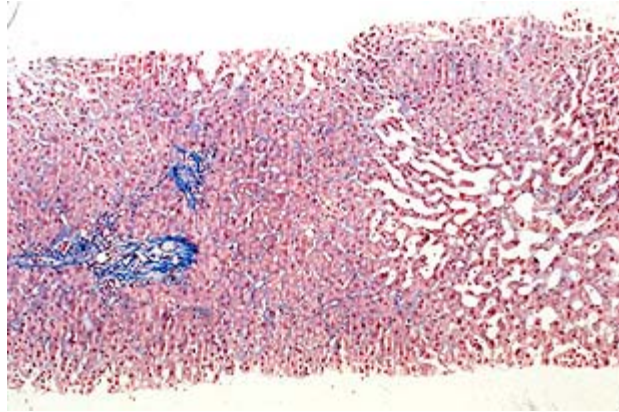
Enzimas marcadoras de daño hepático

Ni el nivel de transaminasas, ni la presencia de colestasis clínica o de laboratorio, ayudan al diagnóstico de daño hepático fulminante. Tampoco son elementos pronósticos de su evolución. Los niveles de ALAT y ASAT, no difieren de los encontrados en una hepatitis habitual y sólo representan un factor pronóstico, cuando se asiste a una brusca desaparición de su actividad en el plasma. Este hecho se asocia a un mal pronóstico por cuánto refleja la incapacidad de síntesis hepática.



Otros exámenes

La bilirrubina se eleva a niveles inusuales en una hepatitis habitual.



Dilatación sinusoidal de la zona tres del acino, secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva.

Aparece leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda. La leucocitosis es traducción de una respuesta medular inespecífica frente a la grave inflamación y su aparición es también un signo indirecto pero significativo del intenso compromiso inflamatorio del parénquima hepático. Puede presentarse hipoglicemia severa.

La amonemia puede estar elevada, pero su correlación con el nivel de encefalopatía es mucho más pobre que la que se observa en el daño hepático crónico.

7. Histología

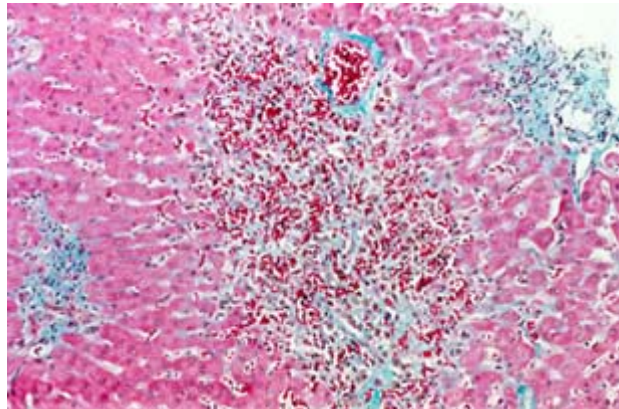
En ocasiones es difícil asegurar con certeza que un paciente concreto cumple los criterios diagnósticos de IHAG y no se trata, por ejemplo, de un portador de un daño hepático crónico que mantenía previamente una adecuada función hepatocelular y que ha presentado una brusca y grave descompensación. En este sentido, tanto la enfermedad de Wilson como la hepatitis crónica autoinmune, pueden presentarse como un daño hepático agudo grave.

Pueden también plantearse dudas diagnósticas en algunos casos de enfermedades agudas que cursan con ictericia, alteración de conciencia y descenso de los factores de coagulación, como es el caso de la leptospirosis o en algunas sepsis graves.

El examen histológico sólo es posible mediante la biopsia por vía transyugular, que permite obtener una muestra del tejido hepático y medir la presión portal sin las limitaciones debidas a las pruebas de coagulación.

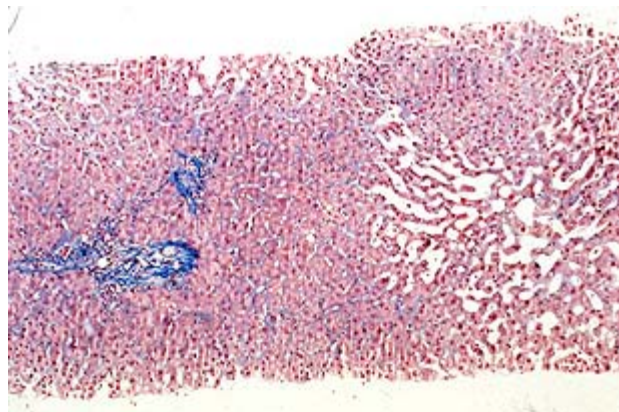
En la IHAG en general existen microscópicamente grados más o menos intensos de necrosis hepatocelular generalmente masiva con colapso reticulínico y un mayor o menor grado de infiltración inflamatoria.





Necrosis isquémica post shock hipovolémico (HE). Nótese la aparición de extravasación ocupando espacio dejado por la necrosis de la zona 3.

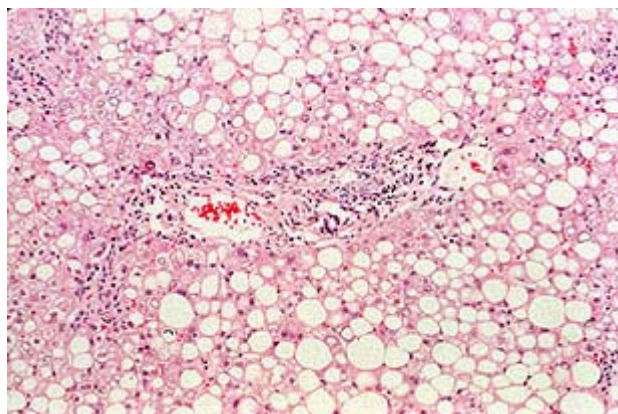
El infiltrado inflamatorio suele faltar en los casos secundarios a necrosis isquémica, en los que las lesiones son de predominio centrolobulillar afectando la zona 3 del acino y puede existir una dilatación sinusoidal más o menos aparente



Dilatación sinusoidal de la zona tres del acino, secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva.

En todos los casos suele observarse colestasis de intensidad variable.

En la IHAG que cursa con microvesiculación grasa (esteatosis aguda del embarazo, tetraciclinas, valproato de sodio) es característica la ausencia de infiltrado inflamatorio.



Esteatosis hepática masiva. Los núcleos de los hepatocitos están desplazados hacia la periferia de las células.

8. Examen físico

Manifestaciones de compromiso encefálico

Se puede encontrar asterixis, rigidez muscular (en caño de plomo o rueda dentada) fetor hepático, episodios de excitación alternados con episodios de depresión psicomotora y demás elementos de una encefalopatía de origen hepático.

Además pueden encontrarse aquellos signos neurológicos que caracterizan al edema cerebral, tales como cambios en el tamaño y reactividad de las pupilas, movimientos desconjugados de los globos oculares, aumento del tono muscular y espasticidad, posturas o rigidez de descerebración, episodios de hiperventilación, seguidos de respiración irregular etc., o aquellos secundarios a la hipoglicemia, con aparición de crisis convulsivas y episodios de profusa diaforesis.

Alteraciones de piel y mucosas

Es muy llamativa en la piel la ictericia, habitualmente muy acentuada. Los graves trastornos de coagulación condicionan la presencia de hemorragias a cualquier nivel, con elementos petequiales, hematomas y gingivorragias, epistaxis, o sangrado en sitios de punción. A este respecto es importante constatar la existencia de marcas de venopunciones previas, que pueden revelar el consumo de drogas y sugerir la vía de contagio. Es frecuente la aparición de hemorragia digestiva alta secundaria a lesiones agudas de la mucosa gástrica. Menos frecuentes son las hemorragias cerebrales y los hematomas retroperitoneales. El síndrome hemoragíparo es una causa de muerte frecuente en estos pacientes.

Disminución de la matidez hepática

La percepción de la disminución del tamaño del hígado, es un signo ominoso, que traduce la necrosis celular y la reabsorción de parénquima hepático y se presenta en etapas terminales de la enfermedad. Este fenómeno destructivo se acompaña de aminoaciduria con elevación de tirosina, metionina y fenilalanina en plasma (aminoácidos aromáticos) y descenso de aminoácidos ramificados. Pueden observarse cristales de tirosina y leucina en orina. En otros casos puede existir una moderada hepatomegalia con diversos grados de sensibilidad. En el caso de un

síndrome de Budd-Chiari agudo, existe siempre una hepatomegalia dolorosa. La ecotomografía ayuda en la percepción de los cambios de tamaño del hígado. A este respecto, la ecografía con Doppler, es de gran utilidad en el diagnóstico del síndrome de Budd-Chiari agudo para detectar la existencia de trombosis de las venas suprahepáticas. Es también de gran utilidad para certificar la permeabilidad de la vena porta y esplénica ante la eventualidad de un trasplante hepático.

Encefalopatía hepática

Esta no es bioquímicamente semejante a la encefalopatía portal del daño hepático crónico. En esta última, los cortocircuitos de la sangre portal juegan un papel fundamental en el desarrollo de los síntomas. En la insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), si bien los síntomas son indistinguibles de los que pueden presentar pacientes portadores de un daño hepático crónico, la encefalopatía es predominantemente el resultado de un verdadero desastre metabólico, en el que la insuficiencia hepatocelular es el fenómeno fundamental. La consecuencia de ella es la ausencia o grave déficit de metabolización de productos tóxicos por parte del hígado y la producción de metabolitos anormales (amonio, mercaptanos, ácidos grasos, fenoles y ácido gama aminobutírico). Estos atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan como factores perturbadores de la actividad cerebral.

A ello se agregan otros factores que pueden favorecer la encefalopatía y ser causa de coma por sí mismos. Entre ellos, los trastornos del equilibrio ácido básico, la hipoglicemia, la sepsis, la insuficiencia renal, y el edema cerebral, cuya etiología puede ser multicausal. Este último es de gran relevancia ya que alrededor de un 80% de los pacientes que fallecen en IHAG lo presentan.

La encefalopatía es la manifestación clínica más aparente de la IHAG y constituye un criterio a la vez diagnóstico y pronóstico.

GRADOS DE ENCEFALOPATIA HEPATICA
G1: Confusión mental. Leve alteración del comportamiento.
Test psicométricos alterados. Asterixis (-).
G2: Lenguaje lento. Asterixis siempre (+).
Obedece órdenes.
Alteración del ritmo del sueño.
G3: Sólo obedece órdenes simples.
Hablar inarticulado.
Asterixis (+), si es capaz de cooperar.
G4: Coma. Puede (A) como no puede (B) ser despertado. Responde a estímulos dolorosos (A). Asterixis no evocable.

Una de las clasificaciones de encefalopatía hepática.

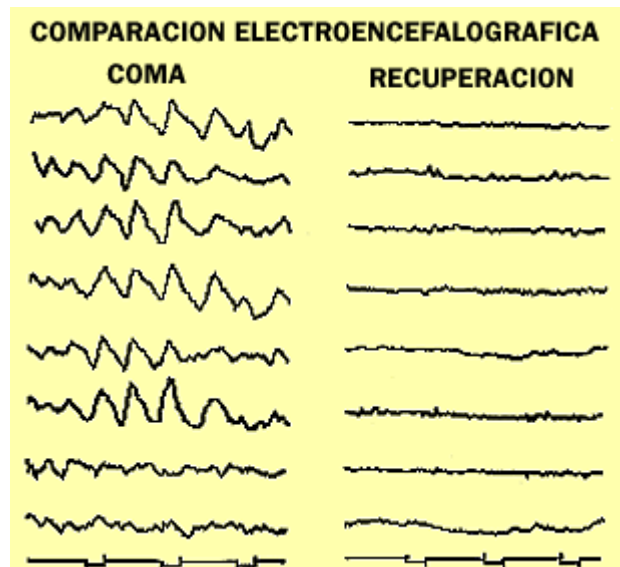
El tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de encefalopatía es variable según la etiología. En la hepatitis viral es en promedio algo mayor para el virus C (21 días) que para los virus A (10 días) y B (7 días).

En el caso de drogas, como el paracetamol, puede desarrollarse en horas.



La encefalopatía es clínicamente indistinguible de la que presentan los pacientes con daño hepático crónico. Puede iniciarse con somnolencia y estupor progresivos, por cierta lentitud en los gestos y el lenguaje, algún grado de confusión mental, por una conducta inadecuada o cursar con fases de importante agitación psicomotriz. La progresión hacia el coma puede ser muy rápida (en pocas horas). En estos casos a veces la ictericia no alcanza a hacerse evidente y la encefalopatía puede ser confundida con otras causas de coma tales como meningitis o encefalitis. En otras oportunidades el paciente puede permanecer durante días en grados intermedios, con oscilación más o menos notable de los síntomas descritos.

El EEG en estos casos, además de asegurarnos el diagnóstico de encefalopatía hepática puede ayudarnos a determinar el pronóstico.



Evolución favorable del electroencefalograma en un paciente con encefalopatía de origen hepático.

El grado de encefalopatía se relaciona también con la mortalidad: sólo el 20 % de aquellos que llegan a un nivel de encefalopatía grado III-IV, sobreviven y lo hacen más del 65% de los que sólo alcanzan un grado I-II.

Ascitis

El hallazgo de ascitis es un hecho frecuente en estos pacientes (60%), si bien es un hallazgo más común en la forma subfulminante. Se relaciona a un aumento de la presión portal por el colapso del parénquima hepático, con desaparición de hepatocitos y aposición del tejido reticular de sostén debido a la distorsión de la arquitectura celular, producto de la necrosis masiva. La presencia de ascitis e insuficiencia renal) están directamente correlacionadas con el grado de hipertensión portal, por lo que se sugiere que esta última tiene un papel relevante en la patogenia de ambas complicaciones.



9. Complicaciones

Edema cerebral

El cráneo es una estructura ósea herméticamente cerrada en la que están contenidos el cerebro, la sangre que lo irriga y el LCR. Un aumento en el contenido de alguno de estos tres componentes debe acompañarse de una disminución de los restantes. El aumento brusco del tamaño cerebral por edema de este órgano, una vez superados los mecanismos defensivos, provoca un aumento de la presión intracraneal (PIC). Si ésta llega a un cierto nivel se reduce la perfusión sanguínea cerebral, pudiendo llegar a anularse, con las consecuencias que ello comporta (muerte cerebral por hipertensión endocraneal incontrolable y enclavamiento amigdalario).

En la IHAG el edema cerebral es una complicación extremadamente frecuente, que se detecta clínicamente en el 50% de los casos y su frecuencia se incrementa hasta un 75% si se monitoriza la PIC en estos pacientes. El edema cerebral y la hipertensión endocraneal secundaria son responsables de la muerte por enclavamiento amigdalario en el 25% de los pacientes. Es más frecuente en el daño fulminante que en el subfulminante.

No se conoce con certeza la patogenia del edema cerebral en la IHAG. Se implican, en mayor o menor grado, los factores que clásicamente se consideran responsables de edema cerebral en otras situaciones como traumatismos o tumores cerebrales:

- Alteración de los mecanismos de vaso-regulación cerebral con trastornos en el paso de agua y solutos al espacio extracelular cerebral (teoría vasogénica).
- Lesión celular y acumulo intracelular de agua (teoría citotóxica).
- Alteraciones en la barrera hematoencefálica que favorecerían el paso de agua y solutos al interior del cerebro.

El diagnóstico clínico de edema cerebral se basa en los signos clásicos de hipertensión endocraneal:

Aumento del tono muscular con espasticidad.

Rigidez de descerebración.

Posturas de descerebración espontáneas o tras estímulos nociceptivos (extensión de extremidades inferiores con hiperpronación y extensión de extremidades superiores).

Episodios de hiperventilación seguidos de respiración irregular.

Cambios en el tamaño y reactividad pupilar uni o bilateral con pérdida de reflejos pupilares y movimientos desconjugados de los globos oculares. Puede llegarse a la apnea con midriasis bilateral arreactiva y ausencia de reflejos oculocefálicos y oculo vestibulares.

No debe esperarse la aparición de signos clínicos de edema cerebral para su tratamiento, sino que debe actuarse lo más tempranamente posible, aplicando medidas profilácticas de la aparición de edema cerebral y colocando un sensor de PIC en el momento preciso con el objeto de detectar formas subclínicas de hipertensión endocraneal que deben ser tratadas.



El grado de encefalopatía se relaciona también con la mortalidad: sólo el 20 % de aquellos que llegan a un nivel de encefalopatía grado III-IV sobreviven y lo hacen más del 65% de los que sólo alcanzan un grado I-II.

Hipoglicemia

Es una complicación muy frecuente (40%), que puede presentarse en cualquier momento de la evolución. Es el resultado combinado de ayuno, exceso de insulina por menor catabolización hepática de ésta y desaparición de las reservas de glicógeno en un hígado incapaz de almacenarlo. Puede manifestarse por sudoración profusa, agravar el coma y producir crisis convulsivas. El uso de suero glucosado hipertónico, muchas veces no logra enmendarla.

Otro trastorno relacionado es la acidosis láctica, producto de la inadecuada perfusión tisular por la aparición de cortocircuitos arteriovenosos. El hallazgo de acidosis láctica es un signo ominoso de la evolución.

Es necesario tener en cuenta que la hipoglicemia también puede hacerse presente en el curso de una hepatitis viral habitual, como resultado de ayuno producto de la anorexia y la presencia de vómitos. En estos casos la hipoglicemia produce algunos síntomas, tales como lentitud en el lenguaje y ocasionalmente algo de confusión mental. A menudo se trata únicamente de un hallazgo de laboratorio y es fácilmente corregible mediante la administración de glucosa.

Infecciones

La infección nosocomial es un problema que afecta a un gran número de pacientes críticamente enfermos. En la IHAG, existen aquellos factores favorecedores de las infecciones que están presentes en cualquier paciente grave sometido a procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos (sondas, catéteres). Sin embargo, se han implicado además en su patogenia otros factores asociados a esta patología:

- Inhibición de la función de los polinucleares.
- Defecto en la capacidad de opsonización de los neutrófilos.
- Déficit del complemento sérico.
- Déficit en la función de las células de Kupffer con la consiguiente reducción de la actividad del sistema reticuloendotelial.

La prevalencia de infecciones bacterianas en la IHAG oscila entre un 40% y un 80% según las series y son una causa importante de fallecimiento en estos pacientes.

Los signos clásicos de infección (fiebre y leucocitosis) se hallan ausentes en el 30% de los casos con infección demostrada. Esto obliga a una búsqueda sistemática de esta complicación eventual.

Generalmente se trata de infecciones urinarias, respiratorias (neumonías) y sepsis con probable foco en los lugares de venoclisis y vías respiratorias. Los gérmenes hallados con mayor frecuencia son cocos grampositivos y bacilos gramnegativos. Las infecciones por hongos, principalmente *Cándida albicans*, son también frecuentes, habiéndose detectado en el 30% de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante.



Son de gran importancia en estos pacientes las medidas profilácticas de infección:

- Medidas estrictas de asepsia en la manipulación del paciente.
- Búsqueda intensiva de signos de infección, que probablemente no deben ser los clásicos (fiebre y leucocitosis), sino otros más sutiles como un empeoramiento del grado de encefalopatía o una mínima inestabilidad hemodinámica.

Insuficiencia respiratoria

Además de la frecuente aparición de infecciones pulmonares, ocasionalmente pueden detectarse signos clínicos y radiológicos de edema pulmonar con hipoxemia refractaria. Se trata de un edema pulmonar no cardiogénico del tipo del distress respiratorio del adulto que suele ser multifactorial: endotoxemia, sobrecarga hídrica, alteraciones en la microcirculación pulmonar etc. Todo ello provoca un inadecuado aporte de oxígeno a las células contribuyendo a la aparición de una acidosis láctica.

Insuficiencia renal

Está presente hasta en un 55% de los pacientes con IHAG, y su existencia está asociada a una elevada mortalidad. Su aparición parece independiente del grado de alteración de la función hepática. La concentración plasmática de urea, como en el daño hepático crónico, no es un buen parámetro de insuficiencia renal, ya que la síntesis hepática de urea está dificultada por la insuficiencia hepática. Los niveles séricos de creatinina constituyen el mejor parámetro en estos pacientes.

En la patogenia de la insuficiencia renal se consideran involucrados diversos factores:

- En los casos de insuficiencia renal funcional (aproximadamente el 50%) se han invocado los mismos mecanismos que en la insuficiencia renal de la cirrosis hepática:
El desequilibrio entre los sistemas vasoconstrictores (renina-angiotensina y sistema nervioso simpático) activados como consecuencia de los cambios hemodinámicos sistémicos (vasodilatación sistémica) y la disminución de los sistemas vasodilatadores renales (prostaglandinas renales y sistema kalikreína-kinina renal) con la consiguiente disminución del flujo plasmático renal.
- En los casos de necrosis tubular están involucrados los trastornos hemodinámicos y la posible administración de fármacos nefrotóxicos. Probablemente participen además como factores coadyuvantes la sepsis y la endotoxina bacteriana, potente vasoconstrictor cuyo clearance hepático está disminuido en estos pacientes.

Las medidas profilácticas de la aparición de insuficiencia renal (evitar hipotensiones prolongadas, sepsis y la administración de fármacos nefrotóxicos) permiten prevenir las alteraciones hidroelectrolíticas, la hipervolemia, la acidosis metabólica y los restantes problemas que comporta una insuficiencia renal, mejorando de esta manera el pronóstico de estos pacientes.



Alteraciones cardiovasculares

Es constante en la IHAG, la existencia de un estado circulatorio hiperdinámico (gasto cardíaco elevado y resistencias vasculares sistémicas bajas).

La tensión arterial suele ser normal, aunque en situaciones más avanzadas de IHAG puede existir una hipotensión arterial no atribuible en la mayoría de ocasiones a hipovolemia (por exceso de diuréticos para tratar un edema cerebral o por hemorragia importante) sino a una mayor vasodilatación periférica.

En casos de hipertensión endocraneal no es infrecuente comprobar la presencia de crisis hipertensivas.

Las causas de las alteraciones cardiovasculares en la IHAG no se conocen con certeza, pero se invocan los siguientes mecanismos:

- La presencia de endotoxinas bacterianas, potentes vasoconstrictores cuya metabolización hepática está disminuida en estas condiciones.
- Existencia de polipéptidos vasoactivos de origen intestinal.
- La hipertensión portal que con frecuencia presentan estos pacientes.
- La síntesis de prostaciclina.

Otro trastorno relacionado es la acidosis láctica, producto de una inadecuada perfusión tisular por la aparición de cortocircuitos arteriovenosos. Aparece en alrededor de la mitad de los pacientes con encefalopatía grado III y constituye un factor de mal pronóstico.

10. Tratamiento

En el pasado se intentaron una serie de tratamientos que posteriormente, en estudios controlados y doble ciego, han demostrado su inutilidad.

Uno de los primeros fue el uso de esteroides. Inicialmente en estudios no controlados parecieron mejorar el pronóstico de estos pacientes. Actualmente existe consenso en que no tienen mayor utilidad y su uso puede ser deletéreo, por la mayor frecuencia de infecciones y por la aparición de gastritis erosiva.

Para acelerar la regeneración hepática se usó el glucagón, con o sin insulina, lo que tampoco demostró un cambio significativo en el pronóstico. Este intento hoy no se considera como arma terapéutica valedera.

Durante muchos años, y antes de la iniciación del trasplante hepático, se han utilizado diversas medidas dirigidas a la sustitución de determinadas funciones hepáticas a la espera de la recuperación espontánea del hígado por regeneración:

- Hemoperfusión a través de columnas de carbón activado.
- Hemoperfusión a través de membranas de diálisis modificadas.
- Hemoperfusión a través de un hígado de animal (mono o cerdo).
- Circulación cruzada entre el paciente y un voluntario sano.



- Exanguinotransfusión.

Ninguna de estas técnicas ha logrado mejorar la supervivencia de los pacientes con IHAG. A partir de mediados de la década de los ochenta se empezó a utilizar el trasplante hepático en pacientes con IHAG. Los buenos resultados obtenidos desde entonces han dado lugar a la amplia utilización de esta terapia en estos enfermos.

Dada la gran complejidad del manejo de los enfermos con IHAG, así como la gran rapidez que puede experimentar su evolución, éstos deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos. De esta manera son controlados estrechamente con el objeto de iniciar medidas profilácticas y de detectar y tratar lo más tempranamente posible las numerosas complicaciones que pueden desarrollar.

Con las medidas terapéuticas convencionales, la mortalidad global del daño hepático agudo fulminante es muy elevada, aunque ha disminuido ligeramente en los últimos años, merced al mejor empleo de tratamientos de sostén y al mejor conocimiento de cuáles son las medidas terapéuticas que deben implementarse según la evolución de los enfermos).

Controles en la IHAG	
1 Control horario de :	• Presión arterial • Temperatura • Frecuencia respiratoria • Diuresis
2 Balance hídrico diario de ingresos y egresos	
3 Monitorización cardíaca continua	
4 Control de glicemia cada 4-6 horas	
5 Control neurológico:	• Test de Glasgow cada 2 h • Examen neurológico c/12 h • EEG diario • Monitorización de PIC • TAC si hay hipertensión endocraneana o signos focales
6 Controles hemodinámicos:	• Monitoriz. sat. de O₂ • Control de pCO₂ • Pr. cardiopulm c/2 h • Gasto cardíaco c/8h • Radiografía de torax/d
7 Control diario de:	• Hemograma • Factores de coagulación • Función renal y hepática

Esquema de los controles que deben realizarse en pacientes con IHAG

La detección precoz de la hipertensión endocraneal y su tratamiento eficaz, el uso de hemodiálisis y de componentes sanguíneos para tratar los trastornos de la coagulación, la aparición de nuevos antibióticos que permiten el tratamiento de las complicaciones infecciosas de estos enfermos, son algunos de los factores que han permitido esta mejor supervivencia. Ha contribuido también a ello, la utilización de medidas terapéuticas relacionadas a etiologías específicas.



IHAG: Tratamiento del edema cerebral**Cuando se trata:**

- **PIC sobre 30 mmHg.**
- **Clínica de hipertensión endocraneana**

Con función renal normal:

- **Manitol al 20% (200-500ml en 10 min.)**
- **Si PIC no desciende, repetir 3 veces cada 30 minutos**

Con insuf. renal o no respuesta a manitol:

- **Furesemida en altas dosis y/o hemodiál.**
- **Coma barbitúrico (Tiopental)**

Tratamiento médico del edema cerebral.

A pesar de la instauración precoz de todas estas medidas y de su aplicación adecuada, hasta la década de los ochenta los resultados obtenidos han sido generalmente malos, siendo la supervivencia de estos pacientes tratados con medidas convencionales entre un 10 y un 50% en la mayoría de series publicadas.

El cambio en el enfoque del tratamiento de la IHAG mediante la sustitución del órgano enfermo, ha disminuido significativamente la mortalidad a niveles entre un 50 y un 20%.

Medidas terapéuticas iniciales

El paciente con IHAG debe ser ingresado lo más precozmente posible en una unidad de cuidados intensivos con personal entrenado con el objeto de detectar y tratar las numerosas complicaciones que pueden presentar estos enfermos. Es tal la gravedad de esta afección, que los pacientes deben ser invadidos agresivamente, a fin de poder controlar las numerosas variables que se comprometen en ellos.

Las primeras medidas consisten en la colocación de:

- Catéter venoso central con triple lumen para la obtención de muestras de sangre, administración de sueros, transfusiones, fármacos y nutrición parenteral.
- Catéter de Swan-Ganz para determinación de las presiones cardiopulmonares y gasto cardíaco.
- Catéter arterial para monitorizar la presión arterial y para extracción de sangre arterial para controles gasométricos.
- Sonda nasogástrica para control del aspirado y pH gástricos.
- Sonda vesical para monitoreo de diuresis.
- Si existe encefalopatía hepática grado III ó IV se debe proceder a la intubación endotraqueal y ventilación mecánica y a la colocación de un sensor epidural de presión intracraneal (PIC) para monitorizar dicha presión.



Una vez realizados estos procedimientos se practican las medidas de control.

Tratamiento de la encefalopatía hepática y el edema cerebral

El tratamiento de la encefalopatía hepática en la IHAG se basa en la administración de lactulosa y enemas de limpieza. El resultado de estas medidas es más bien pobre, debido a la patogenia de la encefalopatía en el daño hepático agudo.

Dada la elevada frecuencia de edema cerebral y que éste es el responsable directo del fallecimiento de más de la cuarta parte de los casos, deben adoptarse siempre medidas profilácticas para intentar que esta complicación no aparezca, y en caso de presentarse debe detectarse lo antes posible con el objeto de aplicar un tratamiento eficaz.

Es imprescindible el control frecuente del estado neurológico con registro de la presión intracraneal (PIC) en los casos de encefalopatía grados III y IV. En todo momento debe asegurarse el adecuado drenaje de las yugulares y la oxigenación, así como la hiperventilación con sedación, intubación y ventilación mecánica si es necesario, como medidas preventivas.

Si la PIC aumenta más allá de 30 mm de Hg o frente a la aparición de síntomas de hipertensión endocraneal, deben ponerse en marcha en forma inmediata las medidas específicas destinadas al tratamiento de dicha hipertensión.

Tratamiento de las infecciones

1) Profilaxis

Dado el elevado riesgo de adquirir infecciones, la primera medida debe ser la profilaxis, basada en el estricto cumplimiento de las normas de asepsia en la manipulación de sondas y catéteres, cambio frecuente de éstos últimos, y asepsia en los cuidados generales de enfermería.

Algunos estudios retrospectivos sugieren el posible valor de la descontaminación intestinal para reducir el riesgo de infecciones bacterianas en la IHAG. Aunque no existen estudios prospectivos al respecto, la actitud recomendada en la actualidad es iniciar lo más tempranamente posible la administración de norfloxacino 400 mg/día y nistatina 1.000.000 U c/6 horas

2) Tratamiento.

Deben buscarse acuciosa y permanentemente alguno de los siguientes signos de infección:

- Fiebre y leucocitosis.
- Empeoramiento del grado de encefalopatía.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Aparición de insuficiencia renal.

Ante la aparición de cualquiera de ellos debe procederse a la práctica de cultivos de sangre (2 ó 3 seriados), orina, secreciones bronquiales y líquido ascítico si existiera. Mientras se espera el resultado de los cultivos debe iniciarse tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera



generación (cefotaxima 2 g/6 h EV), que cubre la mayoría de gérmenes habitualmente responsables de las infecciones en estos enfermos.

Tratamiento de la insuficiencia renal

El control horario de la diuresis y el estudio diario de la función renal permiten la detección precoz de la insuficiencia renal y la definición de sus características.

1) Profilaxis

Mantener una hemodinámica sistémica adecuada, evitando la presencia de hipotensión arterial. No administrar fármacos nefrotóxicos.

2) Tratamiento

- El uso adecuado de expansores de la volemia, puede corregir un problema prerrenal en caso de que exista. Debe existir un estricto control de las presiones cardiopulmonares, teniendo en cuenta que un exceso de líquidos puede agravar o desencadenar un edema cerebral.
- Furosemida a dosis elevadas (hasta 250 mg/4 h) si el paciente está hemodinámicamente estable. Es frecuente llegar a usar en forma asociada otras drogas vasoactivas como dopamina, en dosis diuréticas.
- Indicaciones de hemofiltración o hemodiálisis (deberán plantearse lo más precozmente posible):
 - Oligoanuria inferior a 300 cc/24 h con una hemodinámica sistémica correcta y tras haber forzado la diuresis con altas dosis de furosemida (250 mg/4 h).
 - Presencia de hipertensión endocraneal y oligoanuria.
 - Presión capilar pulmonar superior a 18 mm Hg.
 - Edema pulmonar.
 - Hiperpotasemia.
 - Acidosis metabólica.

Tratamiento de otras complicaciones

1) Trastornos de la coagulación

A pesar de la existencia de profundas alteraciones de la coagulación, no es prudente la administración profiláctica de plasma fresco o concentrado de factores de la coagulación por el riesgo que supone la administración de cantidades importantes de plasma en el caso de que exista edema cerebral o pulmonar. Por ello es aconsejable usar aquel o aquellos factores de la coagulación críticos en el instante que se requieren. Sólo deben administrarse en caso de complicaciones hemorrágicas o cuando deban adoptarse medidas invasivas (por ejemplo, la colocación de un sensor de presión intracraneal o en el caso de una biopsia transyugular).



2) Alteraciones cardiovasculares y respiratorias

En los pacientes con IHAG debe procederse a un estricto control de la hemodinámica sistémica, de las presiones cardiopulmonares y el gasto cardíaco mediante la colocación de un catéter de Swan-Ganz, de la saturación de oxígeno o gases arteriales, y a una exploración física y radiológica con el objeto de detectar precozmente cualquier alteración cardiovascular o respiratoria que se presente.

El tratamiento será el indicado en cada caso:

- Hipotensión: expansores de la volemia y/o drogas vasoactivas según presiones cardiopulmonares y teniendo en cuenta el riesgo de edema cerebral y pulmonar que presentan estos pacientes.
- Insuficiencia respiratoria:
 - Intubación endotraqueal y ventilación mecánica si estuviera indicado con las condiciones ventilatorias necesarias en cada caso (PEEP, etc.) además de la hiperoxigenación e hiperventilación indicadas como profilaxis del edema cerebral.
 - Balances hídricos negativos con empleo de dosis altas de diuréticos en caso de edema pulmonar, con hemofiltración ó hemodiálisis si el paciente fuera además portador de una insuficiencia renal.
 - Antibióticos empíricos en caso de neumonía y en espera del resultado de los cultivos (secreciones bronquiales y hemocultivos). Teniendo siempre en cuenta la posibilidad de que se trate de una neumonía por aspiración bronquial deberán cubrirse los microorganismos anaerobios de la flora orofaríngea (clindamicina).

Medidas terapéuticas específicas

Las medidas terapéuticas específicas, dirigidas al tratamiento de determinadas etiologías de IHAG, son sólo aplicables en algunos casos:

1) IHAG por paracetamol

Debe administrarse n-acetil-cisteína de forma precoz, no más tarde de 16 horas después de la ingestión del fármaco y, si es posible, antes de transcurridas 10 horas.

Es especialmente útil determinar la concentración plasmática de paracetamol y el tiempo transcurrido desde su ingestión para conocer la posibilidad de que se produzca toxicidad hepática. Para asegurar que no va a producirse daño hepático, los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas de su ingestión deben ser inferiores a 150 ug/ml. Como la vida media plasmática del paracetamol es de aproximadamente 4 horas, sus niveles plasmáticos deberán ser inferiores a 75 ug/ml a las 8 horas y a 37,5 ug/ml a las 12 horas.

2) IHAG por Amanita faloide

El tratamiento se basa en conseguir una diuresis forzada neutra y en la realización de plasmaféresis, recurriendo a la depuración extra-renal en casos de insuficiencia renal. La aspiración continua del jugo duodenal consigue disminuir la circulación enterohepática de las



toxinas. Otras medidas de eficacia no demostrada consisten en la administración de fármacos que actúan como quelantes de la alfa-amanitina, tales como penicilina a dosis elevadas, ácido tióctico y silimarina.

3) Esteatosis gravídica

El tratamiento específico en este caso consistirá en la inducción del parto. Sin embargo, en la mayor parte de los casos de IHAG, causados por los virus de la hepatitis, no existe tratamiento específico. El suero antilinfocítico, el plasma rico en anticuerpos anti-HBs (en el caso de la hepatitis B) y la administración de interferón alfa recombinante no han demostrado ninguna utilidad.

11. Pronóstico

La mortalidad de la insuficiencia hepática aguda grave depende en alguna medida del agente causal y oscila entre un 50 y un 90% en los pacientes tratados con medidas convencionales. Esta mortalidad desciende hasta un 20-50% según las series con el trasplante hepático.

Diversos estudios, incluyendo series amplias de pacientes con insuficiencia hepática aguda grave, han permitido identificar parámetros clínicos y biológicos con valor pronóstico de elevada mortalidad:

- Etiología: La supervivencia es superior en la hepatitis A (43-67% según las series), que en la hepatitis B (17-39%), hepatitis no-A no-B (9-20%) y hepatitis por halotano (52%), paracetamol u otras drogas.
- Edad avanzada.
- Insuficiencia hepática aguda grave subfulminante.
- Grados avanzados de encefalopatía hepática (grado IV)
- Marcado descenso de la tasa de protrombina.
- Niveles séricos de bilirrubina elevada.
- pH sanguíneo
- Otros factores: Insuficiencia renal, infecciones, niveles séricos bajos de alfafetoproteína, etc.
 - En un estudio multivariado realizado en el King's College Hospital de Londres, donde se dispone de una amplia experiencia en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave, se observó que la presencia de dos o más parámetros de los expuestos en la figura se asociaba a una mortalidad superior al 90%.
 - La detección de estos factores de mal pronóstico tiene gran interés porque permite seleccionar de forma precoz a los pacientes con peor pronóstico para trasplante hepático, siendo sometidos los pacientes con mejor pronóstico a medidas terapéuticas más conservadoras.
 - Los pacientes que superan esta situación pueden recuperar una función y estructura hepáticas estrictamente normales o desarrollar una hepatopatía crónica.



- En algunos casos puede predecirse con cierta seguridad esta última posibilidad; tal es el caso de una insuficiencia hepática aguda grave debida a sobre infección delta, que evoluciona a la cronicidad de forma prácticamente constante.

F. DAÑO HEPÁTICO AGUDO: HEPATITIS VIRAL

El hígado es un órgano que responde en forma más bien estereotipada a la agresión, sea ésta aguda o crónica, por lo que el daño hepático agudo presenta aspectos clínicos comunes independientes del agente etiológico. El compromiso agudo del estado general, la astenia y el resto del cortejo sintomático de una hepatitis viral, son semejantes por ejemplo, a los que provoca una inflamación aguda por el uso de algún tóxico hepático.

En la hepatitis viral sólo en algunas oportunidades, sea por aspectos epidemiológicos particulares, sea por un antecedente muy obvio, se puede sospechar de determinado virus como el más probable agente patógeno. En el daño secundario a drogas, el antecedente de la ingesta de medicamentos o de exposición a tóxicos ambientales es de gran importancia.

Las diversas formas de presentación clínica que se describen en la hepatitis aguda viral. Probablemente están más relacionadas a la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped, que a diferencias en el tipo o subtipo de virus.

1. Etiología del daño hepático agudo

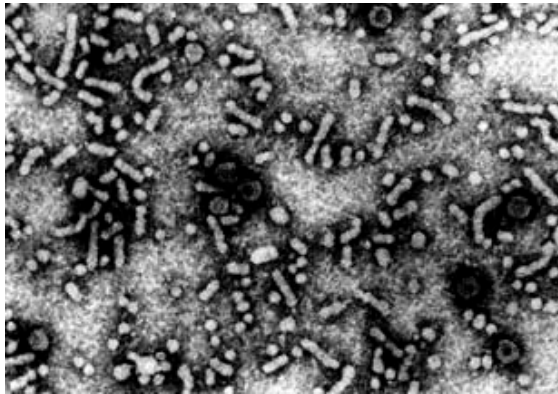
El daño hepático agudo, puede presentar muy diversas etiologías. Entre ellas, la más común está representada por los virus de la hepatitis.

Etiologías más comunes del Daño Hepático Agudo	
Hepatitis Viral Aguda:	Virus de la hepatitis A,B,C,D,E
Otros virus:	Citomegalovirus, herpes, Epstein Barr, fiebre amarilla, otros.
Infecciones no virales:	a) I. Bacterianas sistémicas (Sepsis-leptospirosis)
	b) Tuberculosis
	c) Histoplasmosis
	d) Fiebre Q
	e) Colangitis
Hepatitis alcohólica aguda	
Tóxicos y Fármacos	
Origen vascular:	a) Hipoxia hepática aguda (Shock, Insuf. cardíaca)
	b) Budd-Chiari agudo
	c) Ligadura a. hepática + trombosis portal
Daño hepático en SIDA:	a) Infecciones
	b) Neoplasias
	c) Drogas
Esteatosis aguda del embarazo	
Toxemia gravídica (síndrome de HELLP)	

Etiología del daño hepático agudo. No se incluye la colestasis del embarazo.

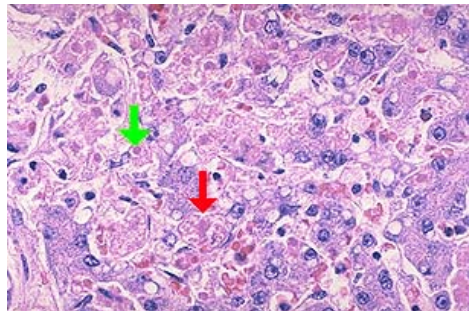
De éstos el virus A es el agente causal del mayor número de casos.





Microscopio electrónico de partículas virales de virus de la hepatitis A, aisladas de deposiciones.

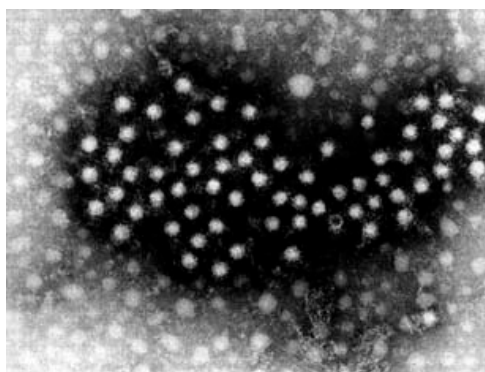
El virus B es el agente etiológico más frecuente de hepatitis en el mundo y se asocia al desarrollo de cáncer hepático primitivo en un importante porcentaje de portadores.



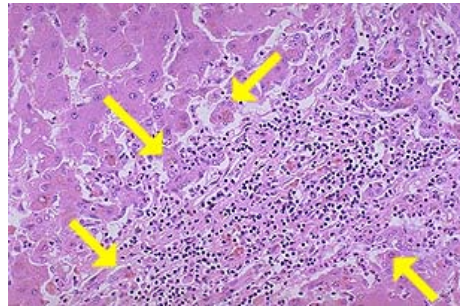
Microscopía electrónica de partículas virales de virus B.

Se observan viriones completos y antígeno de superficies del virus, que adopta diversas formas.

El virus B puede ser extremadamente agresivo en su ataque inicial, con necrosis celular e interrupción de la placa limitante portal.



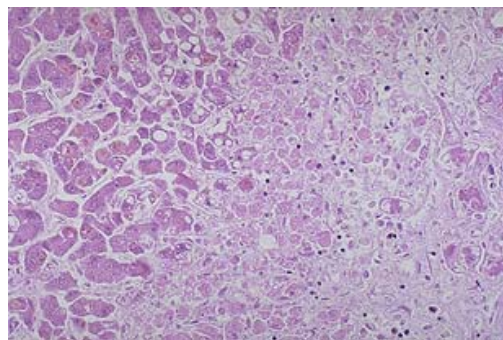
Hepatitis aguda B con aparición de balonamiento celular (flecha roja) que es expresión de necrosis celular reciente y cuerpos de Councilman (flecha verde) que son signos de muerte hepatocitaria.



Hepatitis viral aguda B. Clara interrupción de la placa limitante con aparición de la llamada "necrosis en sacabocado", señalada por las flechas.

2. Formas clínicas de la hepatitis viral aguda

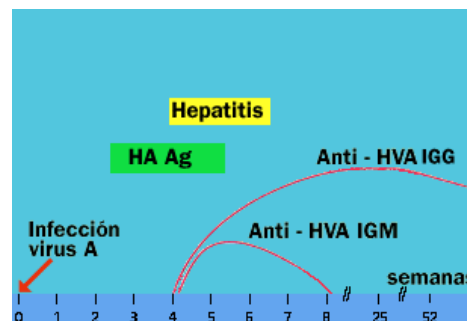
Si bien la presentación más común de la hepatitis viral aguda es la llamada de curso habitual, se deben tener presente las otras formas de presentación por cuánto en ocasiones pueden confundir al clínico.



Necrosis hepática provocada por paracetamol. La mayor parte de los hepatocitos están dañados. A la derecha, la necrosis es muy evidente, pero el resto de las células también muestra signos de injuria grave. Escasa reacción inflamatoria.

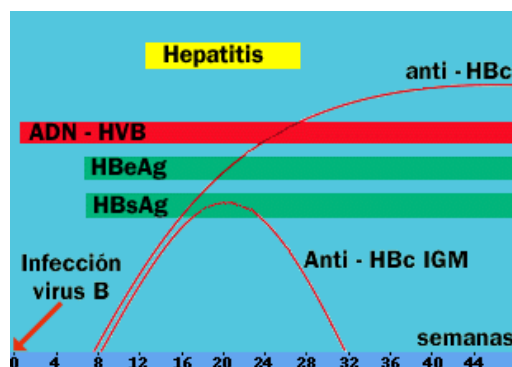
Hepatitis anictérica

En personas adultas sin antecedentes de un cuadro clínico de hepatitis, es frecuente encontrar anticuerpos antiviral del tipo IgG para el virus de la hepatitis A.



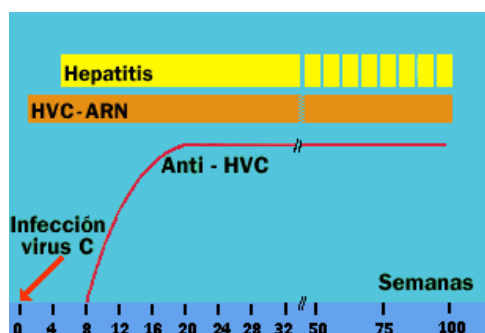
Esquema de hepatitis por virus A. Observar que los anticuerpos tipo IGM desaparecen alrededor de las ocho semanas, en tanto que los de tipo IGG permanecen en el tiempo (Anti HVA).

La frecuencia de este hallazgo varía según los países y las clases sociales. Así mismo, existen individuos HBsAg positivos sin antecedentes de cuadro clínico previo de hepatitis aguda viral, que son portadores asintomáticos del virus B.



Esquema de hepatitis por virus B. Los antígenos tanto de superficie como el antígeno e, persisten en el tiempo. No hay aparición de los anticuerpos correspondientes y se mantiene replicación del ADN viral.

El virus C es más frecuentemente encontrado como agente etiológico de hepatitis crónica en individuos previamente asintomáticos.



Esquema de hepatitis crónica por virus C que es su forma habitual de presentación. Los anticuerpos señalados (Anti HVC), son de tipo IGG.

Estos antecedentes demuestran que probablemente la forma clínica más común de la hepatitis viral sea la asintomática. No se sabe si el contacto con el virus está siempre relacionado a una elevación de transaminasas. A veces, la enfermedad puede descubrirse a raíz de exámenes de laboratorio practicados en familiares que conviven con pacientes con hepatitis aguda, en individuos que se encuentran en un ambiente epidémico, o en controles médicos de rutina.

En otros casos la hepatitis anictérica cursa con los síntomas inespecíficos de la hepatitis icterica, tales como astenia, anorexia, dolores musculares y compromiso agudo del estado general. Puede haber malestar abdominal, náuseas y vómitos. Estos síntomas persisten por espacio de algunos días para luego remitir sin elementos que centren la atención en el hígado, sin aparición de ictericia, coluria ni. La hepatitis anictérica es más frecuente que la icterica). Basados en algunos estudios se estima que en la hepatitis A de los niños existe un caso con ictericia por cada 10 anictéricos. En los adultos la proporción entre casos ictericos y anictéricos es similar.



Análogamente, en las hepatitis B y C se da aproximadamente el mismo número de casos con y sin ictericia.

Hepatitis de curso habitual

Aun cuando la forma clínica más frecuente sea la anictérica la forma icterica clásica es la más reconocida. En ella, como en cualquier otra enfermedad infecciosa, se distinguen cuatro periodos:

1) Periodo de incubación

Durante este período el virus se replica en el hígado y se ponen en marcha los mecanismos inmunes que van a permitir la eliminación del virus y serán responsables de las manifestaciones clínicas del proceso.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS HEPATITIS VIRALES					
	Incub.	Trans.	Epidem.	Grupos c/riesgo elevado	
Virus A	15-45 días	Fecal-oral	Endémico y epidémico	Niños de países subdesarrollados	Adultos en países desarrollados
Virus B	40-180 días	Parenter. Percután. Sexual Vertical Inaparen.	endémico y epidémico	Drogadictos Politransfundidos Hemodializados Personal de salud Hijos de portadoras Familia de portador Homosexuales masculinos	
Virus C	15-160 días	Parenter. Percután. Sexual(?) Vertical(?)	Endémico c/penetrac. variable	Transfundidos Hemofílicos Drogadictos Promiscuos sexuales (±) Hijos de portadoras Hospitalizaciones y cirugía	
Virus D		Parenter. Percután. Sexual Vertical	Como HVB y Epidémico en drogad. e indígenas de A. del Sur	Drogadictos Comunidades c/alto grado de penetración (Italia) Hemofílicos	
Virus E	15-60 días	Fecal-oral	endémico y epidémico	Probablemente igual a virus A	

Epidemiología en hepatitis viral. El patrón epidemiológico del virus D en Sudamérica, está determinado en algunas comunidades indígenas en Venezuela.

La duración del periodo depende del volumen del inoculo, siendo más corto cuanto mayor es éste, y de la forma de penetración del virus en el organismo en el caso de la hepatitis B: en casos de penetración parenteral el periodo de incubación es más corto. La administración de gama globulina prolonga el periodo de incubación.

2) Periodo prodrómico

Existe en más del 75% de los casos y su duración es variable. Oscila entre dos o tres días en la hepatitis A y puede llegar a ser de varias semanas en algunos pacientes con hepatitis B. Los síntomas son inespecíficos: astenia, anorexia, dolores musculares, sensación de malestar general, náuseas y vómitos, dolores abdominal, pérdida de apetencia por el tabaco en los fumadores, cefaleas y fiebre que habitualmente no es de gran importancia en el adulto. Aunque no siempre presentes, los vómitos y el dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho pueden llegar a ser relevantes en niños, embarazadas y ocasionalmente también en otros adultos. Los síntomas prodrómicos pueden persistir por periodos variables de hasta doce días y pueden ser erróneamente atribuidos a otras enfermedades hasta que aparece la ictericia. Lo habitual es que



antes de la semana el paciente acuse la presencia de coluria que generalmente precede a la ictericia y que orienta definitivamente sobre el diagnóstico. Coincidiendo con la aparición de la ictericia suelen atenuarse y remitir los síntomas del periodo prodrómico. La desaparición de la fiebre es constante y su persistencia durante el período ictérico debe hacer pensar en un daño hepático de otro origen, como leptospirosis, fiebre Q o mononucleosis infecciosa, o en una evolución inhabitual.

3) Periodo de estado

La duración de esta fase coincide con la duración de la ictericia (entre tres y seis semanas). En algunos pacientes ésta aparece de una forma súbita, pero en casi todos se establece en forma gradual y coincide con una remisión progresiva de los síntomas prodrómicos, excepto la astenia y la anorexia que desaparecen cuando la ictericia empieza a declinar. En muchos casos el paciente advierte un oscurecimiento de la orina (coluria) y cierta decoloración de las heces (hipocolia o acolia) antes de percatarse de la ictericia. En algunas ocasiones la coluria e incluso la ictericia leves, no son percibidas por el paciente, sus familiares e incluso por el médico en una fase inicial, sobre todo cuando los pacientes son examinados con luz artificial. La duración de la ictericia es muy variable, oscilando entre unos pocos días y varias semanas (generalmente entre tres y seis semanas). Conjuntamente con la disminución de la ictericia desaparecen todos los síntomas y signos restantes (astenia y anorexia, coluria y acolia) y el paciente se siente cada vez mejor y con deseos de reanudar su actividad. Los niños en general tienen tendencia a mejorar más rápido. La recuperación clínica completa se alcanza normalmente antes del mes, pero la recuperación bioquímica puede tardar hasta seis meses.

Durante el periodo de estado pueden observarse manifestaciones clínicas correspondientes al compromiso de otros órganos. La frecuencia y el tipo de manifestaciones extrahepáticas dependen del virus responsable.

4) Periodo de convalecencia

En las hepatitis que evolucionan a la curación, este periodo corresponde al tiempo que transcurre entre la desaparición de los síntomas del periodo de estado y la recuperación total del estado general. En algunos pacientes es muy prolongado y se caracteriza por la presencia de molestias dispépticas inespecíficas, cansancio fácil y dolor en el hipocondrio derecho. Muchos de estos síntomas son de naturaleza psicosomática.

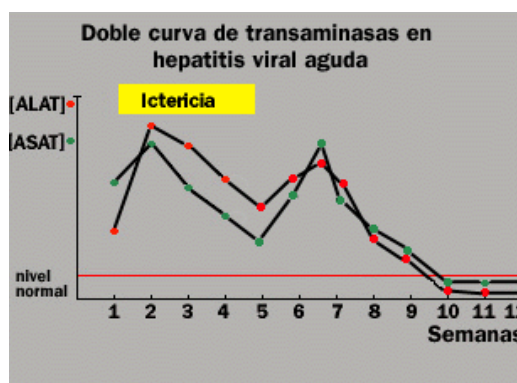
El cuadro clínico descrito es seguido de una remisión total de los síntomas en la mayor parte de los casos. No obstante, y en forma independiente de las medidas adoptadas, algunos pacientes experimentan un nuevo episodio de hepatitis.

Hepatitis recurrente

En algunos pacientes, la desaparición de los síntomas y la mejoría de los exámenes de laboratorio se siguen de una recurrencia de la enfermedad sin que exista ningún factor desencadenante.

La recaída se manifiesta por una nueva alza de los niveles de las transaminasas habitualmente sin reaparición de la ictericia y generalmente no acompañada de síntomas relevantes.

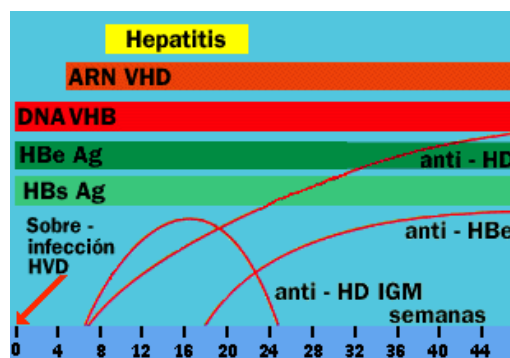




En algunas oportunidades, se asiste a una nueva elevación de las transaminasas, que en general causa alarma al paciente y su familia. No obstante, si se trata de una hepatitis A, el pronóstico es excelente.

En la hepatitis A ocurre con una frecuencia que oscila entre el 6 y el 10% de los casos. Su reconocimiento es importante para mantener las medidas higiénicas que limitan la difusión de la infección, ya que se ha demostrado la reaparición de la excreción fecal de virus en las fases de recaída.

Esta evolución es relativamente frecuente en la hepatitis no A no B y su aparición se ha relacionado con un mayor riesgo de evolución a la cronicidad. La presencia de dos brotes separados por 2 a 5 semanas de mejoría clínica y de laboratorio, obliga a descartar la coinfección por virus B y D.



Esquema de hepatitis viral por virus D. Por tratarse de un virus defectivo, la enfermedad se produce ya sea como una coinfección o como una sobre infección en portadores del virus B.

Hepatitis colestásica

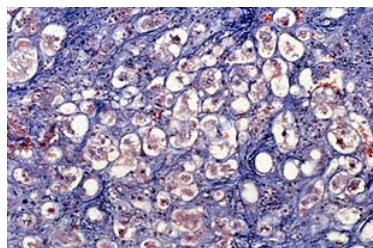
En el 10 al 15% de las hepatitis predominan los rasgos colestásicos en forma de ictericia intensa y persistente, coluria marcada, acolia e intenso prurito. En ocasiones el inicio es similar al de una hepatitis de curso habitual agregándose un prurito cada vez más intenso, que predomina sobre el resto de los síntomas acompañándose de ictericia más marcada y persistente.

En otras oportunidades, los síntomas prodrómicos característicos de la hepatitis viral son menos aparentes y desde el inicio la colestasis es el fenómeno predominante con el prurito acompañado de ictericia, coluria y acolia intensa, como elementos substantivos del cuadro clínico.



Esta última forma de presentación tiene importancia, por cuánto obliga al diagnóstico diferencial con colestasis de origen obstructivo. La ecografía es de ayuda cuando revela una obstrucción de la vía biliar aunque en algunas oportunidades es necesario realizar procedimientos adicionales destinados a demostrar positivamente la permeabilidad de esta como la colangiografía directa (transparietohepática) o endoscópica.

También es importante tener presente el diagnóstico diferencial de colestasis por drogas u otros agentes patógenos, en cuyo caso se puede llegar a la necesidad de una biopsia hepática.



Daño hepático por amiodarona. Puede observarse la aparición de fibras de tejido conectivo fino que tienden a aislar hepatocitos.

La duración de esta forma clínica es habitualmente prolongada, incluso de meses, y es más frecuente en la hepatitis A que en los otros tipos etiológicos. La duración prolongada de la ictericia y el prurito que puede llegar a ser de gran magnitud, obligan en ocasiones a tomar conductas terapéuticas específicas. El laboratorio muestra los elementos típicos de una hepatitis viral aunque con cierta frecuencia los niveles de transaminasas son de menor magnitud. A esto se agrega el aumento de las fosfatasas alcalinas hasta niveles generalmente superiores a 200 mU/ml. El fenómeno colestático puede llegar a interferir con la absorción de grasas por la disminución de la concentración luminal de sales biliares. Como consecuencia de esto, en ocasiones se agrega a lo anterior una caída del nivel de protrombinemia que se recupera fácilmente al administrar vitamina K por vía parenteral.

3. Examen físico de la hepatitis aguda viral

La mayoría de la veces, el examen físico en el daño hepático agudo es más bien pobre a excepción de la presencia de ictericia, que es el síntoma eje en torno al cual gira el diagnóstico de hepatitis y cuando está ausente, éste se dificulta notablemente. Cuando no es muy intensa sólo se revela con luz natural.



Paciente al inicio de una IHAG probablemente por drogas. Se puede observar la intensa coloración amarilla de piel y conjuntivas.



Se asocia a la presencia de coluria, producto de la aparición de la bilirrubina conjugada en la orina y que precede a la aparición de la ictericia. Es reconocida por el paciente por un color “té cargado” o como “coca cola” de la orina y puede ser confundida con orina concentrada en un enfermo deshidratado. La diferencia semiológica de más ayuda es que la orina colúrica tiñe con gran facilidad y la espuma es también de color amarillo oscuro. La ausencia de coluria en presencia de ictericia obliga a plantear otras alternativas, básicamente la presencia de hemólisis, y no es propia del daño hepático agudo en que la hiperbilirrubinemia que se produce es siempre de predominio conjugado.

La astenia se puede traducir por postración a veces muy notable, con un paciente agudamente enfermo, icterico, con ocasionales signos de deshidratación si ha presentado vómitos. El hígado está aumentado de tamaño en casi el 80% de los enfermos. Se percibe esplenomegalia en el 25% de los casos.

El dolor abdominal en el hipocondrio derecho, es casi constante a la palpación del hígado. Es poco frecuente el dolor espontáneo y de gran magnitud, lo que tiende a ocurrir más en el niño que en el adulto. Excepcionalmente puede ser de gran intensidad y llevar a la confusión con un dolor de origen biliar o más raramente apendicular. Esto sucede más en niños y en embarazadas.

No existen otros signos clínicos relevantes a excepción de deshidratación de piel y mucosas si los vómitos han impedido la ingesta oral. En ocasiones, cuando los vómitos y la anorexia han sido de mayor intensidad, puede apreciarse cierto grado de lentitud en el lenguaje y algún grado de confusión mental que debe alertar sobre la presencia de hipoglicemia. Cuando ésta existe, es muy importante comprobar si se trata de una alteración metabólica producto del ayuno, o si se está en presencia de un signo premonitor de una IHAG. La anamnesis exhaustiva buscando otros elementos y el examen físico cuidadoso están destinados a confirmar la ausencia de signos indicadores de una eventual evolución a la IHAG.

En algunos casos puede observarse rash cutáneo. Su presencia se asocia a algunos virus (virus B) y como manifestación de hipersensibilidad relacionada a hepatitis por drogas. El compromiso articular y la presencia de serositis pueden ser una manifestación extrahepática de hepatitis B. Casi nunca es de gran relevancia y si los signos articulares han precedido al episodio agudo o si éstos son predominantes, se debe estar alerta a la posibilidad de una hepatitis crónica autoinmune que raramente se presenta como un cuadro agudo.

El examen físico en la hepatitis de curso colestático no difiere de aquél de una hepatitis común, excepto por los signos de rascado que son más frecuentes en las extremidades y el dorso. En algunos pacientes el prurito pasa a ser un síntoma de gran importancia: interfiere con el sueño, provoca gran angustia y a veces los pacientes se autoinfligen lesiones graves al rascarse. Incluso puede interferir con la nutrición por el compromiso del estado general que provoca. En estos casos la ictericia puede llegar a ser de gran intensidad adoptando los pacientes una coloración casi verdosa (ictericia verdínica).

Un paciente desnutrido, angustiado por el prurito y la falta de sueño, muy icterico y con significativos signos de rascado, presenta un aspecto objetivamente alarmante y constituye el motivo de gran preocupación para el paciente y sus familiares. Esto muchas veces obliga a tomar medidas terapéuticas destinadas a aliviar el fenómeno colestático.



4. Pruebas en hepatitis viral

Investigación de los marcadores virales

La búsqueda de la gente causal es de gran importancia, porque de ello depende en parte el pronóstico de la enfermedad.

Marcadores virales de hepatitis	
Infección activa por virus A:	Anticuerpos IGM anti-VHA
Infección activa por virus B:	HBsAg Anticuerpos IGM anti-HBc
Infección activa por virus C:	Anticuerpos anti-HVC (técnicas de 2ª generac.)+ VHC-RNA (PCR)
Infección activa por virus D:	HDAG (fases iniciales) Anticuerpos anti HVD total
Infección activa por virus E:	Anticuerpos anti- HVE total Si son +: Anticuerpos tipo IGM

Marcadores virales que pueden hacer el diagnóstico de infección activa del virus sospechado. Cuando el antígeno que se detecta es de tipo IGG, debe recurrirse a otras técnicas para comprobar la presencia del virus (PCR).

Ante la sospecha de hepatitis viral deben solicitarse en primera instancia los anticuerpos tipo IGM para el virus A y el antígeno de superficie para el virus B. Esto teniendo en cuenta el costo de los marcadores y porque la frecuencia de enfermedad aguda por virus C es escasa.

Si persiste la sospecha de infección por virus B y ante la ausencia de un HBsAg positivo, es de utilidad la búsqueda de anticuerpos anticore del virus B de tipo IGM (IGM antiHBc). Si el IGM anticore es positivo, el diagnóstico es de HVB, independientemente de la positividad del antígeno de superficie. En casi todos los casos de HVB tanto el antígeno de superficie como el anticore IGM son positivos, pero debe tenerse presente que en la hepatitis fulminante por virus B en antígeno de superficie es depurado muy rápidamente y sólo resta positivo el anticore IGM.

En caso de positividad de anticuerpos para el virus C por técnicas de Elisa de II y III generación, anticuerpos del tipo IGG, se debe demostrar la presencia del virus mediante la técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR) para certificar la infección activa.

Cuando existe posibilidad de infección por el virus D, si el HDAG y el Anti-VHD total son negativos, es recomendable efectuar una segunda determinación dos o tres semanas después. Otra alternativa es examinar la presencia de IgM anti-VHD en caso de disponer de posibilidades técnicas. Ante cualquier caso de hepatitis aguda con marcadores de infección por VHD es importante establecer si se trata de una coinfección B y D o de una sobre infección D de un portador B mediante la determinación de IgM anti-HBc.

El virus E tiene un comportamiento similar al A. La detección de anticuerpos anti E de tipo total en población infantil chilena alcanza a un 36% (91% para virus A en la misma población). Existe ELISA para anticuerpos IGG e IGM para este virus.

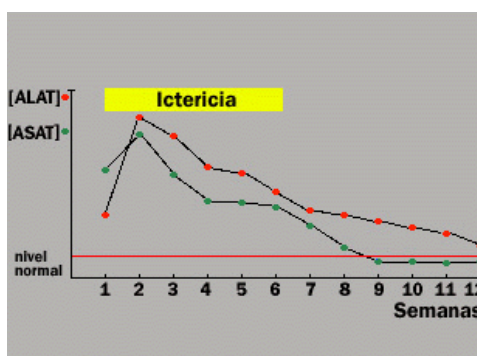


Exámenes de laboratorio habitual en la hepatitis viral aguda

Es importante tener en cuenta que no existe un examen de laboratorio que explore la globalidad de la función hepática. Deben investigarse diversas funciones mediante exámenes destinados a responder interrogantes específicas. Arbitrariamente se pueden agrupar los exámenes en cuatro grupos, además de la biopsia:

1) Enzimas marcadoras de inflamación

ASAT (GOT) y ALAT (GPT): la concentración de estas enzimas en el interior del hepatocito es muy elevada y cada vez que se altera difusamente la permeabilidad de la membrana citoplasmática, sea por necrosis o por inflamación, las transaminasas experimentan un aumento de actividad en sangre periférica. Los requisitos indispensables para una elevación cuantitativamente importante de transaminasas son que el daño sea difuso y agudo. Constituyen el examen de mayor utilidad frente a la sospecha de una inflamación hepática y habitualmente ponen el sello del diagnóstico de un daño hepático agudo. La actividad en plasma alcanza niveles sobre 500 mU/ml y habitualmente sobre 1000 mU/ml. Su normalización completa es posterior a la desaparición de la ictericia.



Evolución de transaminasas ALAT (GPT) y ASAT (GOT), en un caso de hepatitis A. La alteración enzimática persiste por varias semanas posteriores a la desaparición de la ictericia (Bilirrubinemia > de 3 mg %).

2) Enzimas marcadoras de colestasis

Las fosfatasa alcalinas hepáticas (FA) son un grupo de enzimas ubicadas preferentemente en la membrana canalicular del hepatocito.

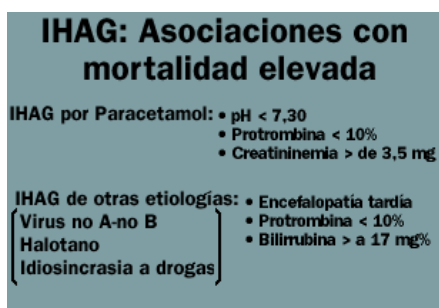
Su síntesis está regulada por la presencia de sales biliares: un aumento de la concentración intracelular de sales biliares estimula la síntesis de FA y por esta razón se elevan en la colestasis intra o extracelular. En ambos casos existe un incremento de la concentración intracelular de sales biliares. Pueden elevarse en procesos expansivos locales (tumores o inflamatorios), en los que la concentración de sales biliares aumenta en forma sectorial. En el DHA es corriente encontrar discretas alzas en la concentración de FA como expresión de mayor o menor grado de colestasis que siempre está presente. Sin embargo, una elevación importante de FA debe hacer pensar en un daño hepático predominantemente colestático o en una obstrucción al flujo biliar.



La GGT o gama glutamil transferasa se eleva por mecanismos no bien establecidos pero probablemente similares a los de las FA. Es además inducible por agentes externos. Se trata de un marcador muy sensible pero de poca especificidad. El alcohol induce manifiestamente su síntesis por lo que es de utilidad en el control de la abstinencia alcohólica.

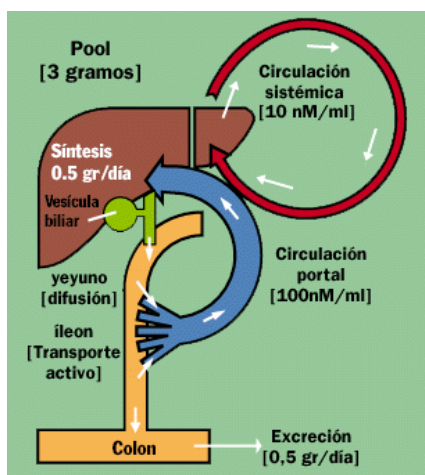
3) Los que exploran capacidad de transporte

La capacidad hepatocitaria para metabolizar la bilirrubina en condiciones normales supera largamente la oferta. Para que se provoque una falla detectable se requiere un compromiso difuso capaz de afectar su transporte hepático. La presencia de hiperbilirrubinemia en el contexto de un cuadro clínico compatible orienta al diagnóstico de daño hepático agudo. Un incremento importante de la bilirrubinemia traduce una falla hepatocelular difusa de gran magnitud. Por esta razón, el hallazgo de nivel superiores a 17 mg% en el contexto de una IHAG, es de mal pronóstico.



Observar que la mayor mortalidad está asociada a drogas y Virus no A no B. Téngase presente que valores de bilirrubinemia muy elevados constituyen un signo de mal pronóstico en cualquier etiología.

Se ha pretendido usar la determinación de ácidos biliares plasmáticos como marcador pronóstico de una IHAG, sin resultados totalmente convincentes.



El pool de ácidos biliares se mantiene constante mediante reposición hepática de la pérdida. La proporción de ácidos biliares de sangre portal no captada por el hígado es muy pequeña. En el DHA, ésta es mayor y puede detectarse en la circulación sistémica. Su alta sensibilidad ha inducido a emplearlo en IHAG.



4) Los que exploran capacidad de síntesis

Existen algunos compuestos que son de síntesis hepática exclusiva (albúmina, prealbúmina, protrombina y urea) o preferente, como el caso del colesterol.

Una albuminemia disminuida es signo de desnutrición, mala absorción de proteínas, pérdida exagerada o déficit de la capacidad hepática de síntesis. En el daño hepático agudo la albuminemia no se utiliza de rutina, por cuánto su vida media es de 16 días. Puede encontrarse hipoalbuminemia por desnutrición en cuadros prolongados o por déficit de síntesis en el caso de una IHAG o un daño hepático crónico.

El tiempo de protrombina es un examen muy útil como factor. En su interpretación, es fundamental considerar la presencia o ausencia de vitamina K.

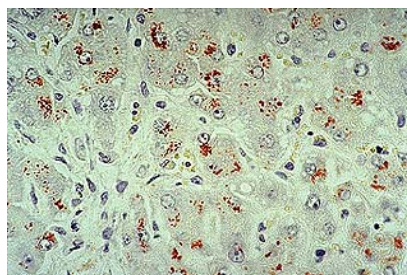
Esta es indispensable para su síntesis y su fuente fundamental es la flora bacteriana. Los pacientes sometidos a uso de antibióticos (frecuentemente utilizados en pacientes en IHAG), presentan un tiempo de Protrombina prolongado, que mejora al aportar vitamina K parenteral.

La síntesis de nitrógeno ureico no se utiliza en los pacientes con daño hepático agudo. Si bien ésta puede verse afectada en caso de IHAG, otros parámetros de laboratorio son de mayor utilidad. Es necesario destacar que la insuficiencia renal que a menudo acompaña a esta forma de daño hepático es controlada con mayor precisión mediante la creatininemia.

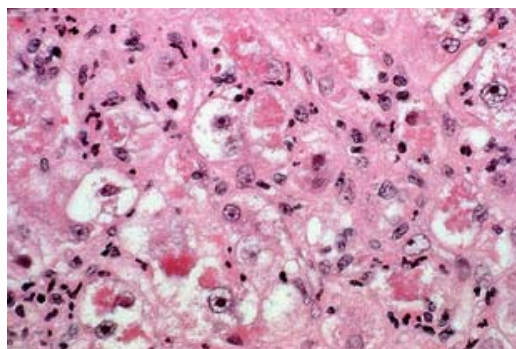
En las colestasis los niveles de colesterol plasmático pueden elevarse. Esto sucede más a menudo en las colestasis crónicas tales como la cirrosis biliar primaria, en etapas en que la insuficiencia hepática aún no compromete la capacidad de síntesis. Ocasionalmente en una hepatitis colestática puede observarse un fenómeno similar.

Biopsia hepática

En pacientes con DHA es raramente utilizada como método de diagnóstico. Las mejores indicaciones son ante la sospecha de otras enfermedades agudas que se asemejan a una hepatitis viral, tales como leptospirosis, algunas formas de linfoma con infiltración hepática masiva, algunas enfermedades hepáticas crónicas que se presentan como agudas tales como la hepatitis crónica autoinmune, la enfermedad de Wilson y algunos casos de daño hepático por drogas.



Biopsia hepática en enfermedad de Wilson. El cobre se tiñe de rojo.



Daño hepático agudo provocado por el uso de amiodarona. Observar la presencia de grasa, degeneración turbia y aparición de cuerpos acidófilos (Mallory), los que no son específicos de hepatitis alcohólica.

Puede también ser muy útil para la decisión de un trasplante y para el control de su rechazo.

Ecotomografía abdominal

No es un examen decisivo para el diagnóstico de daño hepático agudo. Su importancia radica más bien en el diagnóstico diferencial con otras patologías (o en las complicaciones).

5. Características y patogenia de los virus de la hepatitis

Características y patogenia del virus A

El virus de la hepatitis A es un virus RNA que reúne las características típicas de la familia de los picornavirus. Está constituido por una cápsula pequeña que contiene en su interior una molécula de RNA de cadena sencilla (genoma) aproximadamente de 7500-10000 nucleótidos. La cápsula, de forma icosaédrica y entre 27 y 32 nm de diámetro, está formada por 32 subunidades o capsómeros de naturaleza proteica.

CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS					
	A	B	C	D	E
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroide	Calicivirus
Tamaño	27-32	42	40-80	36	27-34
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
A.Nucleico	RNA-VHA	DNA-VHB	RNA-VHC	RNA-VHD	RNA-VHE
Antígeno	HAAg	HBsAg HBeAg HBcAg	NO	HDAg	HEAg
Anticuerpo	AntiHVA (total e IGM)	AntiHBs AntiHBe AntiHBc	AntiVHC (total e IGM)	AntiHVD (total e IGM)	AntiHVE (total e IGM)
IHAG	0,001-1,5%	0,5-1,0%	0,5-1,0%	1-3-25%	?
Curación	>99%	>90%	50-70%	50-80%	>95%
H.Cr.Activa	NO	<10%	30-70%	20-50%	?
Cirrosis	<0,1%	1%	10%(?)	10%(?)	?
Inmunidad activa	SI	SI	NO	NO	NO
Inmunidad pasiva	SI	SI	NO	NO	NO

Características virales, formas evolutivas y tipos de inmunidad. Tamaño en nanómetros.



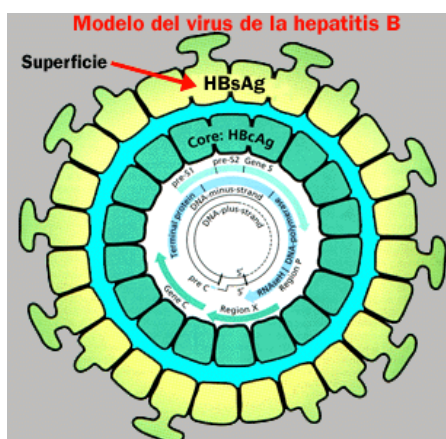
La infección natural del virus A se limita al hombre y potencialmente al chimpancé y a otros primates. El virus se transmite por vía digestiva, por contaminación fecal, siendo el periodo de incubación de 15 a 45 días. Al final de esta fase se puede aislar el virus en las heces de las personas infectadas porque los viriones se liberan al tracto digestivo a través de los conductos biliares. Estudios “in vitro” han demostrado que el virus A no produce efectos citolíticos en las células infectadas experimentalmente, lo que sugiere que probablemente “in vivo” la responsabilidad de la destrucción de los hepatocitos infectados recae principalmente en los linfocitos T citotóxicos.

El virus A penetra en el organismo habitualmente por vía oral, alcanza el hígado y se replica en el interior de los hepatocitos a lo largo de un periodo de incubación de alrededor de 4 semanas. La replicación cesa coincidiendo con la elevación de las transaminasas y la aparición de las manifestaciones clínicas y que coinciden con la aparición en el suero de anticuerpos específicos contra el antígeno del virus de la hepatitis A. Esta secuencia de acontecimientos, junto con la observación de que el virus no es citopático para las células en que se cultiva, sugiere que los mecanismos inmunitarios desempeñan una función importante en la patogenia de la hepatitis A.

El virus A se elimina por las heces durante los últimos días del periodo de incubación y durante los primeros del periodo de estado, que constituyen la fase de máxima contagiosidad. Al parecer la presencia del virus en las heces es secundaria a su llegada al intestino desde el hígado y no a la existencia de replicación viral en las células de la mucosa intestinal.

Características y patogenia del virus B

El virus de la hepatitis B es un DNA virus de la familia de los hepadnavirus (virus hepatotropos DNA). El virión maduro o partícula de Dane tiene la forma de una esfera de 42 nm de diámetro. Está constituido por una cubierta o superficie que envuelve la cápsida, en la que está inmerso el genoma compuesto por una cadena de DNA dispuesta en forma circular en parte doble y en parte simple.



Modelo del virus de la hepatitis B. El gen responsable de los antígenos pre S1 y pre S2 está señalado al interior del core. El antígeno e no está señalado.

En la cubierta o superficie del virus se localizan tres antígenos: El antígeno de superficie (HBsAg) o antígeno Australia, que es un marcador fundamental de la infección por este agente, y los

antígenos pre-S1 y pre-S2, que parecen estar relacionados con la penetración del virus en la célula hepática.

En la cápsida del virus se han identificado los antígenos “e” (HBeAg) y “core” (HBcAg), que probablemente son variedades conformacionales de una misma proteína.

El genoma está compuesto por dos filamentos de DNA, uno de los cuáles está incompleto.

Ciclo biológico: El virus de la hepatitis B llega al hígado por vía sanguínea y se fija a la membrana hepatocitaria por medio de receptores del antígeno de superficie de la cubierta del virus. Una vez en el interior del hepatocito, inicia su ciclo replicativo. Parte del material sintetizado se excreta a la circulación en forma de antígeno de superficie (HBsAg), o aparece en la membrana del hepatocito en forma de antígenos HBc (HBcAg) y HBe (HBeAg). Estos dos últimos antígenos, situados en la membrana del hepatocito, constituyen la información necesaria para provocar el ataque específico de las células del sistema inmunitario (linfocitos T citotóxicos) contra los hepatocitos infectados.

Después de la penetración del virus en la célula hepática, el genoma pasa al núcleo donde se convierte en una doble hélice completa, circular y cerrada. A continuación, una cadena (L) del DNA sirve de molde para la síntesis de un RNA mensajero que es ensamblado con HBcAg para formar la cápsida. Ya en el citoplasma, la molécula de RNA recién encapsulada sirve a su vez de molde para la síntesis de una cadena L de DNA viral. Paralelamente, la cápsida se reviste de la envoltura formando viriones maduros que normalmente salen al exterior de la célula antes de que la cadena S de DNA se haya sintetizado completamente en su interior.

La glicoproteína denominada interferón, tiene una función importante como mediador de la respuesta inmune en estos pacientes. Una de sus acciones es incrementar la expresión de antígenos del sistema HLA en la superficie celular. Aquellos hepatocitos en cuya membrana se expresan a la vez antígenos del sistema HLA junto con los antígenos virales HBc HBe son los que resultan destruidos por linfocitos T. De esta manera el organismo controla la replicación del virus a expensas de destruir sus propias células, lo que se expresa clínicamente en forma de hepatitis aguda.

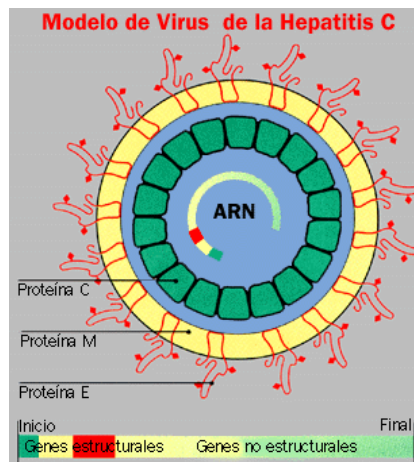
Una producción insuficiente de interferón en respuesta a la infección por el VHB puede ser el factor determinante de la evolución a la cronicidad de algunos casos de hepatitis B, al impedirse que los linfocitos T citotóxicos puedan destruir las células que contienen el virus perpetuándose de esta manera la infección.

Características y patogenia del virus C

El virus C es el principal y tal vez único agente responsable de la hepatitis no A-no B de transmisión parenteral, caracterizada por ser clínicamente poco aparente pero con una marcada tendencia a evolucionar a la cronicidad. La importancia de este tipo de hepatitis se puso de manifiesto al comprobarse su responsabilidad en el 90% de las hepatitis postransfusionales y en al menos una tercera parte de las hepatitis virales no relacionadas con transfusiones de sangre.

El virus C pertenece a la familia de los flavivirus y su tamaño oscila entre 40 y 80 nm. Es un virus encapsulado que posee un genoma constituido por una molécula lineal de RNA de cadena sencilla con una longitud aproximada de 10000 nucleótidos.





Modelo del virus C

En este genoma existen varias regiones que codifican para proteínas estructurales de la nucleocápsida y la envoltura. Así mismo existen otras regiones que codifican para otras proteínas no estructurales que desempeñan importantes funciones en la replicación y ensamblaje del virus.

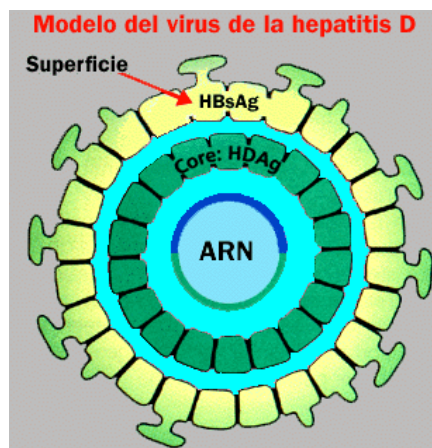
El análisis de las secuencias de nucleótidos de los genomas de virus aislados en diferentes partes del mundo ha puesto de manifiesto que el virus C posee una marcada variabilidad genética, y que por lo menos existen tres grandes subtipos: VHC-I, VHC-II, VHC-III y la respuesta al tratamiento de hepatitis C crónica por interferón, parece estar relacionada a los diversos subtipos.

Se dispone de escasa información sobre la patogenia de la hepatitis por virus C. Es posible que, al igual que en el caso de los otros virus, junto a mecanismos de citotoxicidad directa, intervenga también la acción citotóxica del sistema inmune.

Características y patogenia del virus D

El virus de la hepatitis D o agente delta es un virus defectivo altamente infeccioso, que para reproducirse necesita de la colaboración del virus B. Es una partícula esférica de 35-36 nm de diámetro en cuyo interior se encuentra el genoma y el antígeno delta (HDAg). El genoma está constituido por una molécula circular de RNA de cadena simple, con una región génica que codifica el HDAg. Sin embargo, este genoma no tiene la información necesaria para la síntesis de proteínas de superficie, imprescindibles para la construcción de su cubierta. Este componente proteico lo proporciona el virus B, por lo que la envoltura lipoprotéica del virus D contiene HBsAg del virus B. Esto explica que la infección delta se asocie siempre al virus B.





Modelo del virus D

Su patogenia es prácticamente desconocida y es probable que los mismos mecanismos de citotoxicidad directa e indirecta que actúan en los otros tipos de hepatitis estén involucrados.

Características y patogenia del virus E

El virus de la hepatitis E, o hepatitis no A-no B entérica, es un virus RNA de la familia de los calicivirus. Su tamaño es de 27-34 nm de diámetro y se caracteriza por su gran labilidad.

El genoma está constituido por una molécula lineal de RNA de cadena sencilla con una longitud de 7500 nucleótidos. En este genoma se han reconocido tres zonas abiertas de lectura que codifican para proteínas estructurales y no estructurales del virus.

La patogenia de la hepatitis por virus E es probablemente idéntica a la del virus A.

6. Epidemiología

Epidemiología de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A se transmite por vía fecal-oral. Una fuente de infección frecuente es el agua o alimentos contaminados como verduras, frutas o mariscos. Se trata de una enfermedad endémica y epidémica en la población infantil de países subdesarrollados y más frecuente en niveles socioeconómicos bajos, donde existe una menor desarrollo de los hábitos higiénicos y un mayor hacinamiento. En esta población la mayor parte de las infecciones por el virus A son subclínicas o anictéricas. Por el contrario, en los países desarrollados la prevalencia de anticuerpos anti-VHA es inferior al 5% a los 18 años de edad y superior al 75% a los 70 años, es decir, la inmunización es muy posterior. En estos países, un grupo importante de población con elevado riesgo son los adultos no inmunizados, alrededor del 90%, que viajan a lugares donde el grado de endemicidad es elevado, el personal que trabaja en guarderías y los homosexuales masculinos que realizan prácticas sexuales con contacto anal-oral. En estos grupos de adultos la infección por el virus A es más grave, pudiendo ser causa de insuficiencia hepática aguda grave. En países en rápido desarrollo, como Italia o España, se está observando una disminución de la tasa de inmunización en la edad infantil que se acompaña de un aumento progresivo del número de casos de hepatitis sintomática en los adultos. En estos países la prevalencia de anticuerpos

anti-VHA en menores de 20 años ha pasado del 50-60% en la década de 1970 a cifras poco superiores al 10% en la década de 1980, lo que probablemente explica el aumento observado del número de casos de hepatitis A en adultos jóvenes.

Epidemiología de la hepatitis B

El virus B es la causa más frecuente de hepatitis aguda viral en todo el mundo. El mecanismo de transmisión es parenteral y el reservorio fundamental lo constituyen las personas de una infección crónica por el virus B. El tercer mundo representa el área de máxima endemicidad, con una tasa de portadores crónicos del virus B que oscila entre el 5 y el 20%. En estos países la transmisión más frecuente es la vertical (materno-filial). En Chile la tasa de portadores es muy baja (inferior al 0.5%). Los países de endemicidad media, como los mediterráneos, presentan tasas de portadores crónicos entre el 1 y el 5%. Finalmente, en los países con baja endemicidad, que corresponden a los de mayor nivel de desarrollo (Estados Unidos y norte de Europa), la tasa de portadores crónicos es inferior al 0.5%. Inicialmente las transfusiones de sangre o derivados constituían el mecanismo de transmisión más frecuente y probablemente la baja tasa de portadores en Chile tenga relación con la ausencia de donantes de sangre remunerados. En los últimos años, la detección de una elevada prevalencia de la enfermedad en determinados grupos de riesgo (drogadictos y homosexuales, promiscuos sexuales y parejas heterosexuales de pacientes HBsAg positivos) confirma la existencia de una transmisión percutánea con inoculaciones pequeñas y de una transmisión sexual.

Epidemiología de la hepatitis C

El mecanismo de transmisión es por vía parenteral a través de transfusiones de sangre y derivados. El riesgo de infección por inoculaciones percutáneas pequeñas (punciones accidentales) es inferior al 3%, que puede explicarse por el escaso número de virus existente en la sangre. Otras vías de transmisión no están totalmente confirmadas aunque existen algunas evidencias aisladas de la existencia de una transmisión vertical y sexual. En este sentido se ha observado que más del 20% de las parejas de drogadictos portadores del virus C y más del 15% de los homosexuales presenta anticuerpos anti-VHC. Así mismo se ha demostrado que los familiares de pacientes con anticuerpos anti-VHC son a menudo anti-VHC positivos, siendo el mecanismo de transmisión en estos casos desconocido.

La prevalencia de anticuerpos anti-VHC varía de unos países a otros, siendo del 0.04-0.9% en Alemania y Holanda, y del 1.4-3.8% en Italia y España. Así mismo, se ha observado que dicha prevalencia es entre 8 y 15.6% más elevada en grupos de riesgo elevado, tales como homosexuales y pacientes HIV positivos, en relación con la población general.

Epidemiología de la hepatitis D

El mecanismo de transmisión es por vía parenteral a través de la sangre y derivados, sexual y vertical, pero hay que tener en cuenta que se trata de una infección concomitante con la hepatitis B, es decir, la replicación del VHD sólo tiene lugar en aquéllos individuos con infección activa por el VHB, pudiendo tratarse de una coinfección o de una sobre infección por el VHD. Aproximadamente el 5% de los 300 millones de portadores de HBsAg están coinfectados con el VHD.



Los grupos de elevado riesgo están constituidos por los drogadictos, hemofílicos y hemodializados.

Epidemiología de la hepatitis E

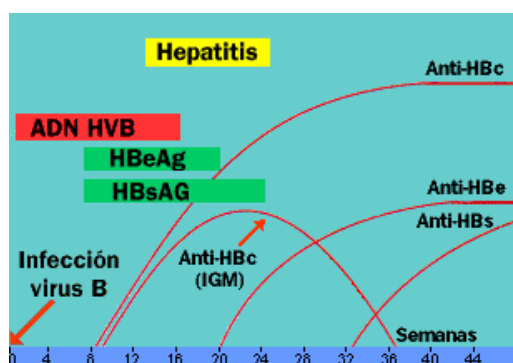
El mecanismo de transmisión es fecal-oral, constituyendo la hepatitis no A-no B de transmisión entérica. Las endemias de hepatitis transmitidas por vía entérica en los países del tercer mundo están causadas en igual proporción por el virus A y E. Hasta el momento actual no se han demostrado vías de transmisión parenteral para este virus.

7. Pronóstico de la hepatitis viral aguda

La hepatitis viral tiene un curso generalmente benigno.

La hepatitis A es la variante etiológica de menor gravedad. En más del 99% de los casos cura espontáneamente dentro de los tres primeros meses y en menos del 0,1% evoluciona como una hepatitis fulminante. La mortalidad es muy baja y no evoluciona a la cronicidad. Sólo se ha descrito el desarrollo de cirrosis hepática en algunos casos de hepatitis fulminante por virus A.

La hepatitis B es habitualmente una enfermedad benigna pero comporta más riesgo que la hepatitis A. El 90% de los casos curan espontáneamente sin consecuencias posteriores y en menos del 1% puede desarrollarse una hepatitis fulminante. La mortalidad es baja, alcanzando solamente el 1% de los pacientes que presentan un cuadro grave, siendo especialmente elevada entre drogadictos con hepatitis B quizás por la infección simultánea con otros virus como el virus delta. La enfermedad puede evolucionar a la cronicidad en menos del 10% de los enfermos y menos del 1% de los infectados desarrollan una cirrosis hepática.



Esquema de un episodio agudo de hepatitis por virus B. El ADN viral, el antígeno de superficie (HBsAg) y el antígeno E (HBeAg) desaparecen entre los cuatro y seis meses y aparecen los anticuerpos correspondientes.

El desarrollo de un cáncer hepático primitivo se observa en las formas crónicas de la enfermedad. La prevalencia de virus B en diferentes series de hepatocarcinomas oscila entre el 60 y el 95% cuando se analizan varios marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc).

La hepatitis C se caracteriza por su evolución a la cronicidad en el 30-70% de los casos (sobre todo las formas postransfusionales) y el desarrollo de una cirrosis hepática en el 10-30% de los pacientes. El papel del virus C en el desarrollo de daño hepático crónico no está todavía bien



establecido. Se han detectado anticuerpos anti-VHC en el 62-77% de los casos con hepatitis crónica activa no A-no B, en el 67% de los casos con cirrosis hepática criptogenética, en más del 27% de los pacientes con cirrosis hepática alcohólica, en el 11-42% de la cirrosis biliares primarias y en el 33-86% de los pacientes con hepatitis autoinmune. La asociación de hepatocarcinoma e infección crónica por el virus C es elevada, siendo la incidencia de dicho cáncer cuatro veces superior en los individuos anti-VHC positivos que en los portadores del HBsAg. Por esta razón se considera que la hepatitis C puede ser más importante que la hepatitis B en la etiología del hepatocarcinoma.

La infección por el virus D (delta) posee un pronóstico distinto según se trate de una coinfección B+D o de una sobre infección por el virus D de un paciente portador crónico del virus B. En el caso de la coinfección es frecuente la evolución a una hepatitis fulminante con una mortalidad elevada, pero la tendencia a la cronicidad es muy escasa. En la sobre infección, aparte el riesgo de que aparezca una falla hepática aguda, la evolución a la cronicidad es prácticamente constante.

El pronóstico de la hepatitis E es generalmente bueno, aunque se ha descrito una mortalidad de hasta el 22% en las embarazadas. No se han descrito casos de evolución a la cronicidad.

8. Profilaxis de la hepatitis viral aguda

La profilaxis de la hepatitis A incluye la prevención de la exposición mediante medidas higiénicas y la inmunización. Las medidas higiénicas incluyen el aprovisionamiento de agua potable y la correcta eliminación de aguas residuales, no descuidar las normas elementales de higiene personal y evitar las posibles fuentes de contagio, como la ingesta de mariscos crudos. La inmunización pasiva mediante la administración de gamma-globulina convencional es una medida eficaz tanto si se administra antes o después de la exposición, pero tiene el inconveniente de que sus efectos son transitorios, pues la presencia de títulos elevados de anticuerpos no es superior a 3 ó 4 meses.

Recientemente ha sido introducida la vacuna para la hepatitis A elaborada con virus cultivados, inactivados. Su eficacia es segura logrando una respuesta inmune satisfactoria en el 96-99,8% de la población vacunada, pero se desconoce por el momento su duración. La estrategia a seguir con esta vacuna todavía no ha sido decidida con claridad. No hay duda que debe aplicarse en los viajeros de países desarrollados a zonas endémicas y con medidas sanitarias pobres. Si se demuestra que la vacuna confiere protección muy duradera debería introducirse en el calendario de vacunaciones infantiles obligatorias en los países endémicos y además se debería vacunar a los adolescentes hasta que los niños vacunados durante su primer año de vida alcanzaran la adolescencia.

La profilaxis de la hepatitis B abarca también las medidas higiénico-sanitarias y la inmunoprofilaxis. Entre las primeras están la limitación del uso de transfusiones, la adecuada selección de los donantes, el control de los pacientes sometidos a programas de diálisis, la reducción de la promiscuidad sexual y la utilización de preservativos, el extremar las precauciones por parte del personal sanitario para evitar las inoculaciones accidentales, el empleo de material médico y quirúrgico de un sólo uso o adecuadamente esterilizado, la lucha contra la drogadicción y el empleo por estos sujetos adictos a drogas por vía parenteral de material desechable, etc.



La inmunización pasiva con gamma-globulina hiperinmune está indicada en tres situaciones: la prevención de la transmisión vertical, tras una inoculación accidental en personal sanitario y tras el contacto sexual ocasional con una persona infectada. No constituye una alternativa válida a la vacuna, sino una medida complementaria en casos postexposición.

Inmunización en hepatitis B	
Situación	Medida
Sujeto ya inmunizado	Ninguna
Estado inmunitario desconocido	1. Muestra para marcadores HVB 2. Administrar gamaglob. hiperinmune. 3. Si no está inmunizado, iniciar vacunación
Vacunado no respondedor conocido	Gamaglob. hiperinmune inmediata y en 4 sem.

Estrategias para la inmunización en hepatitis viral B luego de una inoculación accidental conocida.

Una indicación adicional para el uso de gamma-globulina hiperinmune la constituyen los pacientes sometidos a trasplante hepático por presentar un daño hepático crónico por virus B, siendo eficaz únicamente cuando la replicación viral previa al trasplante es baja.

Las vacunas antihepatitis de segunda generación elaboradas por recombinación genética mediante la inserción en levaduras del gen S del VHB son las utilizadas en la actualidad pues pueden obtenerse en cantidades ilimitadas, lo que permite diseñar estrategias de inmunización activa para grupos con elevado riesgo de contagio y en los países desarrollados se ha iniciado ya la prevención de la transmisión vertical y la vacunación en masa de los adolescentes. Esta estrategia debería ampliarse con la vacunación universal de todos los niños y detener la de los adolescentes cuando los primeros niños vacunados alcancen la adolescencia. Para lograr títulos protectores de anticuerpos es necesario observar escrupulosamente el calendario de vacunación, ya que si no se administran las tres dosis (20 microgramos IM en el deltoides al inicio, al mes y a los seis meses de la primera dosis) la respuesta es notablemente inferior. Se estima que un 15% de los inmunizados han perdido los niveles de anticuerpos a los 5 años de la inmunización, pero no hay evidencias de que este hecho implique una pérdida significativa de la inmunidad frente al VHB. Por esta razón se cree que no es necesario administrar dosis de recuerdo una vez transcurrido este periodo de tiempo.

En cuanto a la profilaxis de la transmisión vertical se ha demostrado que la inmunización pasivo-activa de los recién nacidos de madres portadoras del VHB previene la adquisición de la infección en más del 90% de los casos. Se debe administrar una dosis de 0,5 ml de gamma-globulina hiperinmune en el momento del nacimiento y la primera dosis de vacuna simultáneamente o al cabo de pocos días, y las dosis siguientes al mes y a los seis meses de la primera. En estos casos se aconseja administrar dosis de recuerdo a los cinco años porque la duración de la protección en los recién nacidos parece ser menos duradera que la conseguida en edades más avanzadas.



La profilaxis de la hepatitis D se basa esencialmente en la prevención de la hepatitis B y en la información de los sujetos portadores crónicos del VHB con el objeto de que extremen precauciones encaminadas sobre todo a evitar la inoculación parenteral, siendo la población de mayor riesgo los drogadictos por vía intravenosa portadores del VHB.

La profilaxis de la Hepatitis C por el momento está encaminada únicamente a evitar la transmisión parenteral mediante el control de los anticuerpos anti-VHC en los donantes de sangre, la limitación en las transfusiones de sangre y hemoderivados, la lucha contra la drogadicción y el empleo por el colectivo de drogadictos por vía parenteral de material desechable. Existen evidencias de que el contagio del VHC por punciones esporádicas accidentales en el personal sanitario es improbable, siendo la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en este grupo de individuos similar a la de los donantes voluntarios de sangre.

Finalmente, la profilaxis de la hepatitis E se basa únicamente por el momento en la observancia de las medidas higiénico-sanitarias en los países endémicos.

9. Tratamiento de la hepatitis viral aguda

No existe ningún tratamiento etiológico específico de la hepatitis vírica aguda, por lo que no es posible tomar medidas activas para acortar la enfermedad o prevenir el desarrollo de enfermedad crónica o de hepatitis fulminante. Por el momento los objetivos del tratamiento deben estar orientados al tratamiento de los síntomas y al control del paciente con el objeto de detectar lo antes posible cualquier signo que sugiera la aparición de un fallo hepático grave.

La hospitalización es necesaria sólo en los casos en los que aparezcan signos de insuficiencia hepática que puedan sugerir la evolución a una hepatitis fulminante.

El aislamiento riguroso es innecesario, pero es conveniente asegurar medidas de control para reducir el riesgo de infección de familiares y personas que atiendan al paciente. Estas medidas son distintas en la hepatitis A (excreción fecal del virus de corta duración) y en la hepatitis B (viremia prolongada). El reposo en cama es recomendable durante el periodo de máxima astenia, pero debe ser relativo en el momento en que el paciente se sienta subjetivamente bien. No están justificadas las dietas hipo o hiperproteicas, ni la restricción de grasas. En la fase inicial, cuando el paciente se queja de náuseas, vómitos e inapetencia, es recomendable fraccionar las comidas, suprimir las grasas y administrar preferentemente hidratos de carbono. Suele recomendarse restricción absoluta de alcohol. Las náuseas y los vómitos deben tratarse sintomáticamente. Es recomendable la abstinencia sexual durante la fase aguda para evitar el contagio de la pareja.

En las formas colestáticas prolongadas en las que pueda aparecer prurito puede administrarse colestiramina, con resultados controvertidos. No hay experiencia suficiente con el uso de ácido ursodeoxicólico en estos casos. Los corticosteroides facilitan la evolución a la cronicidad en la hepatitis B, D y C. Pueden utilizarse en la hepatitis A que cursa con colestasis intensa prolongada y prurito, ya que reducen las molestias ocasionadas por éste y no existe transición a la cronicidad.

El seguimiento clínico de los casos no complicados puede hacerse una vez al mes con control de bilirrubina, transaminasas y protrombina. El criterio más aceptado para establecer la curación de una hepatitis, es la normalización de las transaminasas.



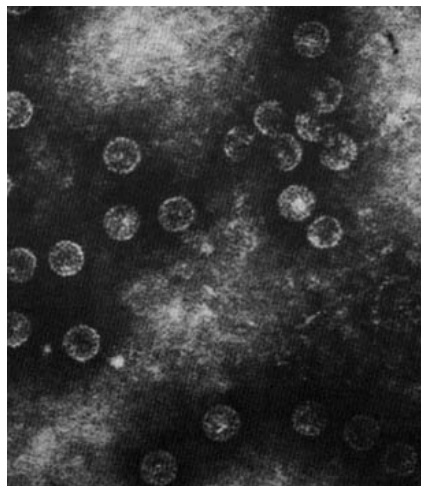
G. HEPATITIS CRÓNICA

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica hepática, que no se resuelve en un período de 6 meses. La cirrosis es, en cambio, la transformación fibrosa difusa del hígado, con formación de nódulos y pérdida de la arquitectura normal.



Hígado cirrótico mirado desde la cara superior y anterior. En su superficie pueden observarse abundantes nódulos que miden menos de 5 mm de diámetro.

La hepatitis crónica es secundaria a diversas etiologías, entre las que los virus tienen gran importancia: los pacientes que contraen una hepatitis viral B se mantienen en estado de portador crónico en alrededor del 10% de los casos, constituyéndose en hepatitis crónica alrededor del 1% del total.



Microscopía electrónica de viriones completos del virus B.

La mitad de los pacientes con hepatitis C mantienen transaminasas elevadas al año. De ellos, la gran mayoría desarrolla una hepatitis crónica con aparición de cirrosis en el 20%. De hecho, la mayor parte de las hepatitis C que se pesquisan lo hacen en su forma crónica, siendo la hepatitis C aguda más bien una excepción.

El paso a la cronicidad en el caso de los virus, depende de la combinación entre la replicación viral y el estado de inmunidad del paciente.

La lisis de los hepatocitos infectados depende de la respuesta inmune y no de la capacidad citopática de los virus. Cuando la inmunidad celular es muy escasa, no se desarrolla inflamación y es lo que probablemente ocurre en el estado de portador “sano” del virus B. Cuando la inmunidad celular es insuficiente, no hay una adecuada respuesta inmune como para desembarazarse del virus, perpetuándose así los episodios inflamatorios y posteriormente el desarrollo de cirrosis.

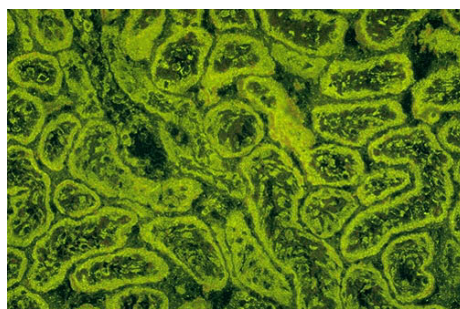


Cirrosis hepática. Corte macroscópico de un hígado cirrótico. El tinte amarillo parduzco se debe a un acentuado componente de esteatosis.

Existe además la llamada hepatitis crónica autoinmune, que se presenta como un cuadro de evolución a veces muy severo, de mayor incidencia en mujeres (75%), principalmente jóvenes pero también en la menopausia. Su causa tiene relación con un defecto en las células supresoras (células T), con producción de autoanticuerpos contra antígenos hepatocitarios.

Característicamente en el laboratorio se observa importante alza de gammaglobulinas (generalmente policlonales) y las transaminasas están más elevadas que cuando es otra la etiología (normales x 10 veces). También aparece trombo y leucopenia, antes del desarrollo de hipertensión portal.

La hepatitis autoinmune no es una enfermedad confinada al hígado, asociándose a tiroiditis de Hashimoto y anemia hemolítica Coombs +. Se la ha denominado también hepatitis lupoide, por la presencia frecuente de marcadores inmunológicos habitualmente presente en lupus eritematoso (15% de test de células de lupus +). Sin embargo, no existe ninguna asociación entre ambas entidades. En lupus eritematoso no se observa elevación de anticuerpos antimúsculo liso o anticuerpos antimicrosomales anti riñón e hígado (Liver, kidney microsomal antibodies o LKM) y no existe compromiso hepático.



Visualización en microscopía de fluorescencia, de anticuerpos anti riñón.

En hepatitis autoinmune es característica la elevación de anticuerpos antinucleares en el 80% de los casos. Los anticuerpos anti DNA se elevan en todas las formas de hepatitis crónica, pero sus títulos son mayores en la autoinmune. Los anticuerpos antimúsculo liso están elevados en el 70% de los casos. La presencia de LKM se asocia a enfermedad grave.

La cirrosis puede ser secundaria a cualquiera de las formas de hepatitis crónicas descritas. Clínicamente, las manifestaciones de daño hepático crónico no difieren según la etiología y sólo es posible sospechar una hepatitis crónica como base, en ausencia de otra etiología conocida o en presencia de antecedentes clínicos que apoyen el diagnóstico de ella como:

- Marcadores virales B o C.
- Algunas drogas que llevan al desarrollo de una cirrosis.
- La enfermedad de Wilson, que puede adoptar formas clínicas de hepatitis.
- Marcadores de autoinmunidad que ayuden al diagnóstico de hepatitis autoinmune.

1. Colangitis esclerosante

Un 25% de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico se hace por elevación de FA en exámenes de rutina en otras enfermedades (colitis ulcerosa). Pueden presentarse como una cirrosis establecida con hipertensión portal, sin síntomas previos de colestasis o colangitis, las que son formas habituales de presentación.

Es un síndrome en que se postulan varias etiologías. Se distingue una colangitis esclerosante primaria, en la que se discute si la colitis ulcerosa juega un papel etiológico:

- El 70% de los pacientes es portador de una colitis ulcerosa y puede precederla por años.
- Ocasionalmente hay agrupación familiar de ambas.
- Se describe asociación con antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-D3.
- Se ha postulado que el aumento de permeabilidad propio de la colitis ulcerosa, promueve la absorción de endotoxinas y toxinas bacterianas, las que alcanzarían el hígado vía porta.

Esta teoría no explica cómo puede la colangitis esclerosante preceder por años a la colitis ulcerosa, porque hay colitis ulcerosa en que no existe colangitis esclerosante y porque la proctocolectomía no hace regresar la colangitis esclerosante.

Existe la posibilidad de detectar anticuerpos denominados ANCA (Anti Cytoplasmic Antibodies), que son positivos en el 60-80 % de los casos. Tienen importancia por cuanto no están presentes en la cirrosis biliar primaria, con la cual puede haber dificultades en el diagnóstico diferencial de una colestasis.

Las colangitis esclerosantes secundarias, son más raras:

- Infecciosas:
 - Secundarias a infección de la vía.
 - Secundarias a inmunodeficiencia primaria o secundaria.
- Vasculares:

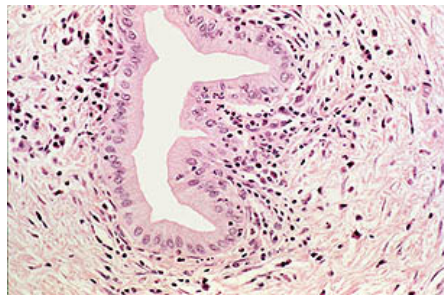


- Obstrucción de arteria hepática
- Citotóxicos vía arteria hepática.

En la histología destaca la presencia de edema y expansión de espacios porta con proliferación de pseudoconductilos. En conductillos interlobulilares, se observa descamación epitelial y gran inflamación periductular.



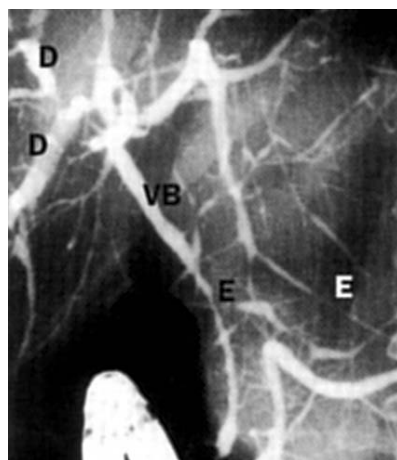
Microfotografía de espacio portal en una colangitis esclerosante. Nótese la intensa reacción inflamatoria periconductilar (flecha); tinción con hematoxilina-eosina.



Colangitis esclerosante. Corte por un ducto. Observar la presencia de células inflamatorias en la región periductal.

El tejido fibroso se desarrolla rodeando los conductos biliares (tela de cebolla). A la larga hay desaparición de conductos, proliferación pseudoconductillar y necrosis en sacabocados. Esto es muy sugerente del diagnóstico, aunque no patognomónico.

El examen más importante para el diagnóstico es la colangiografía, habitualmente por vía retrógrada. Lo característico es el aspecto del árbol biliar con dilataciones saculares y estenosis, que pueden comprometer lóbulos o segmentos en forma parcial, o bien toda la vía biliar.



Colangiografía retrógrada en colangitis esclerosante. Nótese la irregularidad del diámetro de la vía biliar (VB), con zonas de estenosis (E) y dilataciones a veces saculares (D).

El laboratorio es de una colestasis, habitualmente con bilirrubinemia no muy elevada y fosfatasas alcalinas elevadas. El cuadro de laboratorio puede asemejarse al de una HCA. La ausencia de anticuerpos antimitocondriales + para cirrosis biliar primaria, con anticuerpos ANCA +, y el aspecto de la colangiografía, hacen el diagnóstico.

2. Hemocromatosis

Trastorno metabólico autosómico recesivo en el que hay una absorción de Fe aumentada por años. Los depósitos de Fe aumentan en el hígado, páncreas (diabetes), en otras glándulas endocrinas (hipófisis y testículos) y en el corazón, pudiendo aparecer insuficiencia cardíaca o angina.

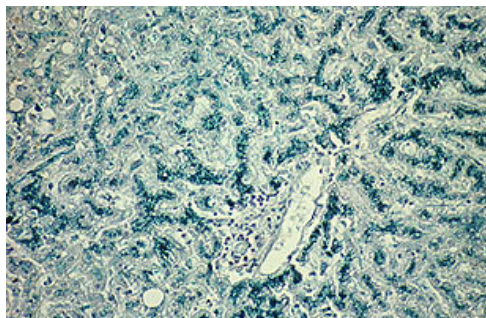
El laboratorio es de una cirrosis, sin elementos específicos, pudiendo ser confundida con otras formas de cirrosis. La asociación de cirrosis de cualquier etiología con diabetes es común, los cirróticos alcohólicos desarrollan impotencia con atrofia testicular y tienen pigmentación de la piel, lo que dificulta el diagnóstico diferencial.

La ferritina sérica está habitualmente elevada (sobre 1000 ug/l), aunque se eleva a niveles inferiores en una gran cantidad de enfermedades agudas y crónicas del hígado.

La hemoglobina está aumentada y es habitual encontrar niveles de Fe sérico doble de lo normal (220 ug%), con una saturación del 90% en comparación con niveles inferiores al 30% en normales.

La Tomografía Axial Computarizada, permite detectar aumentos de la densidad compatibles con sobrecarga de Fe, pero sólo 5 veces superiores al límite máximo normal. La Resonancia Nuclear Magnética puede ser útil para control de tratamiento. La biopsia resuelve las dudas por el hallazgo de un Fe hepático superior al 2,2% del peso seco (4.500 ug/gr de peso húmedo). La biopsia también es útil para seguimiento del tratamiento.





Hemocromatosis. Muy abundantes gránulos de hemosiderina (en azul), principalmente al interior de los hepatocitos. (Azul de Prusia).

Es posible además teñir el hierro en forma específica, lo que ayuda al diagnóstico.

El tratamiento consiste en la remoción del Fe corporal: 500 ml de sangre extraída, sólo remueven 250 mg de Fe, en tanto que los tejidos contienen hasta 200 veces esa cantidad. Se extraen en general alrededor de 500 ml /semanales, por cerca de 2 años, hasta observar caída de hierro sérico. Es importante señalar que es el único caso de cirrosis en que se observa una regresión de las lesiones con el tratamiento, por lo que es necesario insistir en su mantención en el tiempo.

La combinación de aumento de saturación de transferrina ($>$ de 60% en hombres y $>$ de 50% en mujeres), con ferritina sérica elevada, debe hacer sospechar una hemocromatosis, en aquellos enfermos en que otra etiología es incierta. El diagnóstico se confirma con los niveles de Fe en el hígado.

3. Déficit de α -1 antitripsina

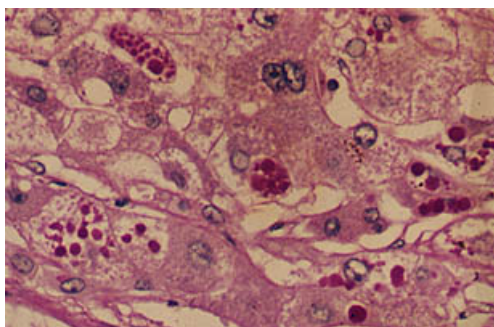
La α -1 antitripsina se sintetiza en el hígado, constituye el 90% de la α -1 globulina y es inhibidora de la tripsina y otras proteasas. Su déficit, provoca la acción de ellas, en particular en la elastasa de neutrófilos. El órgano blanco más importante son los alvéolos pulmonares, con la producción de enfisema pulmonar.

El daño hepático es una condición poco frecuente en adultos. Se ve en el 10% de pacientes homocigotos del tipo PiZZ. Basta un 10% de α -1 antitripsina en suero para evitar la enfermedad hepática o sólo tener algún grado de enfisema pulmonar.

El daño hepático no es secundario a los niveles circulantes bajos de la proteína: muchos de los fenotipos con niveles bajos e incluso con ausencia de α -1 antitripsina en plasma, no presentan daño hepático. La razón del daño parece estar en un déficit del transporte de la proteína desde el retículo-endoplasma al Golgi. El mecanismo exacto del desarrollo de cirrosis no se conoce.

El aspecto de la histología de la cirrosis es similar a la de cualquier otra, pero es patognomónico el hallazgo intracelular de α -1 antitripsina, que se aprecia como glóbulos PAS positivos diastasa resistentes en los hepatocitos de la zona periportal.





Déficit de alfa-1-antitripsina. Glóbulos púrpura de material Pas + de diverso tamaño y contornos nítidos (A1AT), en el interior de hepatocitos. (Pas-díastasa).

El laboratorio permite la sospecha ante una electroforesis de proteínas con una marcada disminución de los niveles de α -1 globulina, examen que siempre debe realizarse ante una cirrosis criptogénica. Se confirma el déficit con la determinación de la proteína en suero y la biopsia hepática.

4. Drogas hepatotóxicas

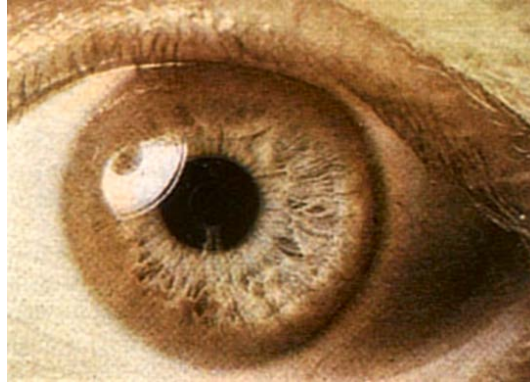
Lo habitual es que éstas provoquen un daño agudo, sin embargo en un daño hepático crónico sin causa aparente deben siempre considerarse las drogas. Tanto el cuadro clínico como la forma de presentación y la histología son inespecíficos, por lo que se debe ser muy cuidadoso en la anamnesis de la ingesta de medicamentos y considerar especialmente algunos compuestos:

- a) Arsenicales. El trióxido de arsénico al 1% (solución de Fowler), para tratamiento de psoriasis, provoca la aparición de hipertensión portal sin cirrosis. A la histología se puede observar fibrosis importante periportal con esclerosis de la venas porta. Se ha descrito también el desarrollo de enfermedad veno-oclusiva. El angiosarcoma es una complicación adicional.
- b) Vitamina A: en dosis de 25.000 UI por 6 años o 50.000 por dos años, puede provocar una hipertensión portal.
- c) Cloruro de vinilo: los trabajadores que inhalan el monómero en las fábricas, están expuestos al desarrollo de hipertensión portal no cirrótica, con fibrosis de tractos portales. En la actualidad esto es muy infrecuente.
- d) Metotrexato. Puede inducir fibrosis y cirrosis. Puede aparecer un carcinoma hepatocelular primario. Las dosis superiores a 2 gr. son las peligrosas. Dosis menores exponen a un significativo menor riesgo.
- e) Otras drogas que pueden producir cuadros similares a una HCA son: metildopa, nitrofurantoína, fenofibrato, isoniazida, sulfas, cotrimoxazol (hepatitis colestática), dantrolen, amiodarona y carbamazepina.

Es importante señalar que ante la ausencia de otra etiología, debe buscarse la alternativa de drogas hepatotóxicas.

5. Enfermedad de Wilson

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, de muy poca frecuencia y que se caracteriza por la presencia de cirrosis, degeneración de los núcleos de la base del cerebro y presencia de anillos pigmentados café verdosos en la periferia de la córnea (anillos de Kayser-Fleischer).

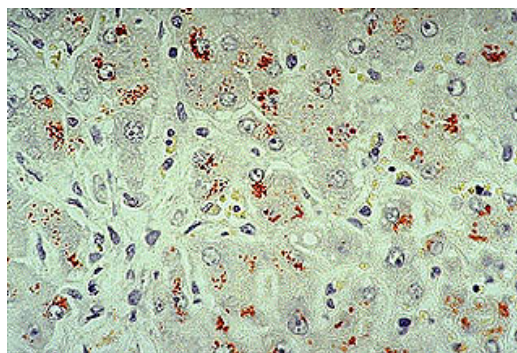


Anillo de Kaiiser-Fleischer. Observar el depósito de pigmento café en la periferia pupilar. Nótese que rodea a la pupila en todo su contorno.

Puede tener otras formas de presentación clínica, tales como la hepatitis fulminante y la hepatitis crónica activa, pudiendo evolucionar por años, sin ser reconocida, manifestándose por síntomas exclusivamente neurológicos o psiquiátricos, sin evidencias de enfermedad hepática.

El diagnóstico se sospecha frente al hallazgo de una cirrosis en persona joven, con compromiso neurológico: dificultad en la escritura, temblor de muñecas a la flexoextensión, gesticulación facial, dificultad de lenguaje y presencia de anillos de Kayser-Fleischer.

Se confirma mediante la determinación de ceruloplasmina en plasma (habitualmente baja), y Cu en orina, siempre aumentado sobre 100 ug/24 horas. La concentración de Cu en Hígado, visible en la histología, es siempre superior a 250 ug/gr. de peso seco.



Biopsia hepática en una Enfermedad de Wilson. Observar la presencia de inclusiones de cobre intracitoplasmático (color rojo).

El tratamiento de elección es la penicilamina para quelar el cobre que se puede así excretar por la orina. Su efectividad se relaciona al tiempo de evolución previo al diagnóstico.

6. Síndrome hepatorenal

En un cirrótico se puede producir una insuficiencia renal por enfermedad primaria del riñón o por enfermedad tubular aguda secundaria a shock hipovolémico (hemorragias, diarreas profusas, infecciones)

Sin embargo la mayoría de las veces se trata de una insuficiencia renal funcional como respuesta a mecanismos más sutiles de descompensación tales como uso exagerado de diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, paracentesis y con gran frecuencia, en forma espontánea en cirróticos averiados.

En el síndrome hepatorenal la histología renal es normal y estos riñones pueden ser exitosamente trasplantados.

A su vez, cirróticos con grave insuficiencia renal funcional, mejoran totalmente su condición al recibir un trasplante hepático. El elemento más significativo del riñón de un paciente portador de un síndrome hepatorenal, es la intensa vasoconstricción del árbol arterial que afecta tanto arterias como arteriolas y que puede ser visualizado en una arteriografía.

La falla renal se atribuye a un aumento de la resistencia vascular pre-glomerular con reducción de la circulación renal efectiva y la consecuente reducción de la filtración glomerular. La causa de este aumento de la resistencia vascular renal pre-glomerular es desconocido y se piensa que es producto del desbalance de factores vasodilatadores sistémicos y mecanismos de vasoconstricción renal.

Las prostaglandinas de origen renal antagonizan el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y de la actividad nerviosa simpática, así como también el efecto hidroosmótico de la hormona antidiurética. Su disminución se asocia a la aparición de síndrome hepatorenal. Las células endoteliales son productoras de óxido nítrico, que es vasodilatador y de endotelina, vasoconstrictor, existiendo normalmente una situación de equilibrio. Los niveles circulantes de endotelina aumentan en el cirrótico con ascitis y podrían ser responsables de la vasoconstricción renal en estos pacientes. También podría jugar algún papel el péptido natriurético C, también de origen endotelial, que al disminuir, contribuiría a la disminución del flujo sanguíneo renal.

El síndrome hepatorenal se caracteriza por una insuficiencia renal funcional con función tubular normal en un paciente con insuficiencia hepática. Se observa sólo en pacientes en los que hay daño hepático importante, habitualmente de tipo Child C. Inicialmente se caracteriza por la imposibilidad de manejar una sobrecarga de agua, con reducción de la excreción de sodio e hiponatremia dilucional.

En los estados más avanzados, se asiste a elevación progresiva de la uremia y creatininemia, con ascitis de difícil control y grave insuficiencia hepática. La hiponatremia es irreductible y se asiste a retención hídrica pese a las medidas de restricción de sodio y uso de diuréticos que agravan la hiponatremia. La función tubular es normal (osmolaridad Urinaria/Plasmática >1; CrUr/Cr Pl >30; Sodio urinario <10 mEq /dl) y es característica la ausencia de respuesta a la expansión de volumen.



El pronóstico es muy malo y el fallecimiento se debe a la insuficiencia hepática que es su causa: la asociación de azotemia, hipotensión e hiponatremia representa un estado final que no responde a ninguna medida terapéutica.

Es particularmente importante evitar el daño renal iatrogénico por el uso inadecuado de diuréticos, la aparición de diarrea por lactulosa o el uso de drogas nefrotóxicas como aminoglicósidos o antiinflamatorios no esteroideos.

H. DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO: HEPATITIS ALCOHÓLICA

1. Etiología

El diagnóstico de daño hepático crónico es relativamente simple en la mayor parte de los enfermos, particularmente si está descompensado.

El diagnóstico etiológico, en cambio, ocasionalmente presenta algunas dificultades, que dependen de diversos factores: Con frecuencia el paciente niega el antecedente cuando se trata de alcohol. En otras oportunidades, no existe el antecedente del eventual agente patógeno, como ocurre ocasionalmente con los virus o con el uso de medicamentos. A veces, la naturaleza misma de la enfermedad hace que no existan antecedentes. Es el caso de enfermedades como la hemocromatosis o enfermedad de Wilson, en que la primera manifestación de la enfermedad a menudo es la aparición de una complicación.

Por último, existen casos en que pese a todo no se logra obtener la etiología. Es lo que se denomina cirrosis criptogénica. Independiente de la causa, el estado macroscópico final de una cirrosis de una etiología es indistinguible al de otra.



Cirrosis hepática de etiología probablemente viral. Su aspecto es indistinguible de una cirrosis alcohólica.

Relaciones entre alcohol y daño hepático crónico:

- El alcohol es una droga que ejerce sus efectos en diversos parénquimas.
- La mayoría de los fenómenos patológicos provocados por el alcohol, a menudo se presentan simultáneamente, tienen relación con la cantidad de alcohol ingerido y algunos, con el tiempo de ingesta. Los órganos más lábiles a la influencia del alcohol, son el sistema nervioso central y el hígado.

- Las alteraciones del sistema nervioso central se relacionan a los fenómenos psicológicos de adicción y dependencia al alcohol y a algunos compromisos específicos como el síndrome de Wernicke-Korsakoff.
- Hay también descripciones de aumento de tamaño de los ventrículos laterales, con algún grado de ensanchamiento de surcos cerebrales propios de la atrofia cerebral en la tomografía axial de pacientes alcohólicos. Sin embargo, la inferencia de una pérdida de tejido cerebral como resultado directo de la ingesta de alcohol, no ha sido comprobada. De hecho el aumento de tamaño de ventrículos laterales en alcohólicos ha sido descrito como hallazgo asintomático. Así, la atrofia cerebral alcohólica es una entidad que no está claramente definida.
- Entre las diversas etiologías del daño hepático crónico, en casi todo el mundo, el alcohol juega un papel de gran importancia.
- Las evidencias de la relación entre alcohol y daño hepático, son de orden experimental y epidemiológico:
 - La administración de alcohol a babuinos, provoca la aparición de daño hepático histológico inflamatorio del tipo hepatitis alcohólica y evidencias de cirrosis. Este se constituyó en el primer modelo experimental en que el alcohol fue reconocido como agente causal de la enfermedad hepática, independiente de la dieta. En roedores, la ingesta de alcohol sólo logra la aparición de hígado graso, pero éstos no logran alcanzar los niveles de consumo de alcohol que logra el ser humano, el cuál puede llegar a consumir el 50% de sus calorías totales como alcohol. En ratas como en otras especies, a la ingesta de alcohol se le debe agregar algún déficit dietético para que aparezca la cirrosis.
 - Numerosas observaciones epidemiológicas indican que disminuciones drásticas del consumo de alcohol, coinciden con disminuciones simultáneas de la mortalidad por cirrosis. Es el caso de la relación entre ambos factores observada en Francia durante la segunda guerra mundial, en los Estados Unidos de Norteamérica durante la prohibición y en casos de caída de las cosechas o alza en los precios de las bebidas alcohólicas.
- Hoy existe consenso para afirmar que la probabilidad de tener un daño hepático crónico por alcohol, se correlaciona directamente con la magnitud de la ingesta: se requiere una ingesta superior a los 60 g/día en el hombre y la mitad en la mujer para que se provoque un daño hepático.
- La mayor susceptibilidad de las mujeres al daño tiene relación con que éstas alcanzan niveles de alcoholemia superiores frente a una misma dosis, por tener un volumen de distribución menor. El alcohol deshidrogenasa presente en la mucosa gástrica contribuye al metabolismo del alcohol. Esta enzima está reducida en la mucosa gástrica de las mujeres.
- El tiempo de ingesta es importante: en un estudio, ningún enfermo, que bebió más de 160 g/día por un periodo inferior a 5 años, presentó Hepatitis Alcohólica en tanto que 25 de 50 pacientes con una alta ingesta de más de 20 años, presentaba cirrosis.
- Existe una cierta predisposición al daño hepático, cuya(s) causa(s) aún no se conoce(n): sólo el 15% de los bebedores exagerados, presenta un DHC en la autopsia.

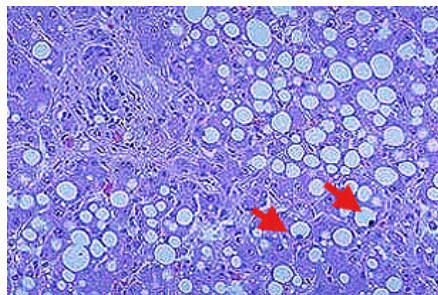


- No tiene trascendencia el tipo de bebidas alcohólicas, importando solamente la cantidad de alcohol que ellas contienen.
- En la gran mayoría de los pacientes, la alteración anatómica propia de la cirrosis (la fibrosis nodular), está presente junto a la necrosis e inflamación propias de la hepatitis alcohólica.

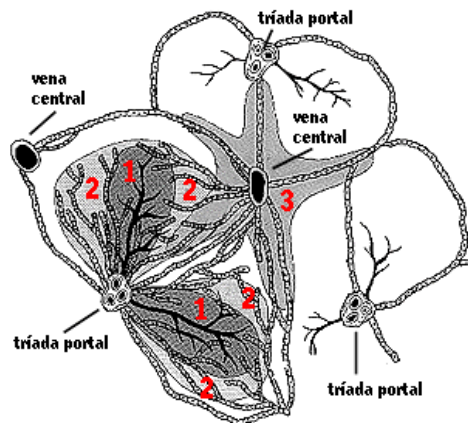
2. Histología del daño hepático por alcohol

Hígado graso

La grasa se acumula preferentemente en la zona centrolobulillar (zona 3 del acino), generalmente es de tipo macrovesicular y en los casos más graves puede afectar a todo el parénquima.



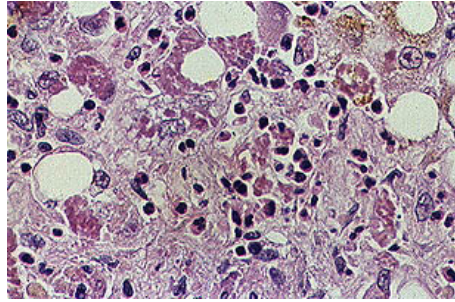
Hígado graso. Se observa depósito de grasa neutra intracelular de tipo macrovesicular. Observar el desplazamiento de los núcleos hacia la periferia de los hepatocitos (flechas).



Esquema del acino hepático. Las venas portales terminales (en negro), entregan sangre más oxigenada a los hepatocitos adyacentes ubicados en la zona 1. Las venas centrales reciben sangre con menos oxígeno desde la zona 3. La zona 2 es una zona intermedia.

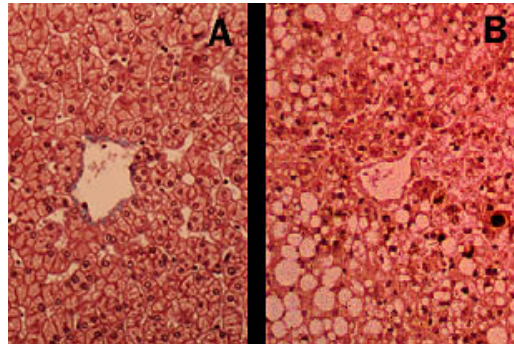
Hepatitis alcohólica

Tiene diferentes grados según su gravedad y la expresión morfológica de todos sus elementos simultáneamente es relativamente rara. Es habitual encontrar elementos de hepatitis alcohólica en una cirrosis establecida.



Hepatitis alcohólica. Hepatocitos infiltrados con grasa neutra y abundante material en forma de grumos eosinófilos (Cuerpos de Mallory). En el centro de la preparación, se observa destrucción de hepatocitos e infiltración leucocitaria.

El aumento de volumen hepatocitario que contribuye a la hipertensión portal, es común y se debe a un aumento de la síntesis de proteínas. Los núcleos son pequeños e hipercrómicos. Habitualmente existe cierto grado de infiltración grasa.

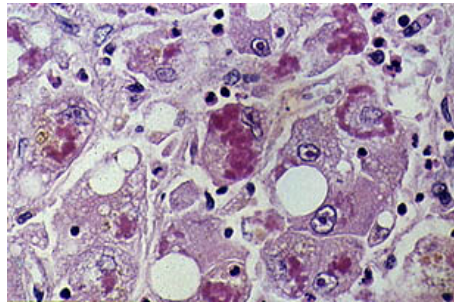


A: Hígado normal. Arquitectura trabecular conservada. Nótese la presencia de sinusoides de aspecto normal.

B: Hígado en un alcohólico. Observar la desaparición de las sinusoides por aumento de volumen de los hepatocitos, especialmente en ausencia de infiltración grasa alrededor de la vena central.

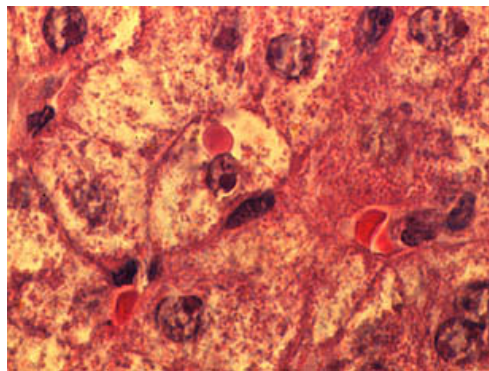
Histología del hígado normal y alcohólico.

Los cuerpos hialinos de Mallory son inclusiones citoplasmáticas rojo púrpura en la hematoxilina-eosina. Corresponden la mayor parte a filamentos intermedios adheridos entre ellos y son el paso que precede a la destrucción celular. Es habitual ver que la célula que contiene Mallory está rodeada por polimorfonucleares.



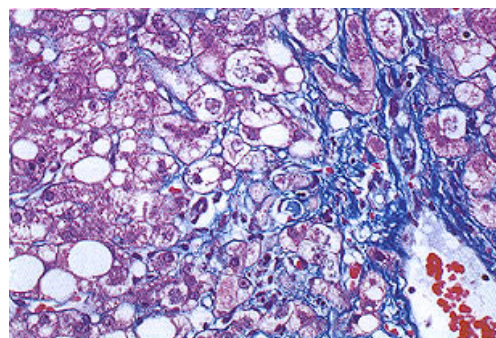
Hepatitis ETOH. Detalle a gran aumento que muestra cuerpos de Mallory en forma de grumos eosinófilos intrahepatocitarios. Si bien su presencia es característica del daño por alcohol, Estos pueden observarse en otras enfermedades hepáticas

La presencia de megamitocondrias, se aprecia como inclusiones globulares. No son criterio de mal pronóstico.



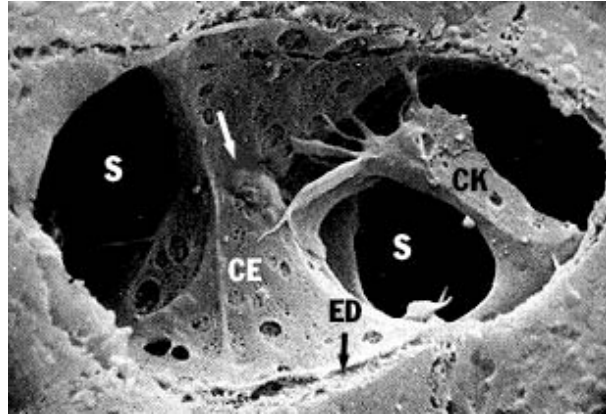
Megamitocondria. A gran aumento, al centro de la preparación se observa un hepatocito tumefacto en cuyo interior se ve un cuerpo eosinófilo de estructura esferoidal de contornos bien delimitados

Depósito de colágeno. Se ubica en la zona 3 y es un hallazgo habitual. La fibrosis es perisinusoidal y en ocasiones engloba hepatocitos, esto último también se ha relacionado al desarrollo de hipertensión portal y a una mayor tendencia a evolución a la cirrosis.



Daño hepático por alcohol. A gran aumento, se observa que la fibrosis (en azul) infiltra las sinusoides que rodean la vena central, englobando hepatocitos (Masson).

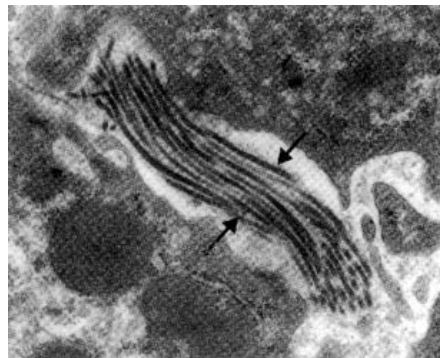
A microscopía electrónica es dable observar la colagenización del espacio de Disse, que reduce el contacto del hepatocito con el plasma y rigidiza el área sinusoidal restringiéndola.



Se observa dos sinusoides (S).

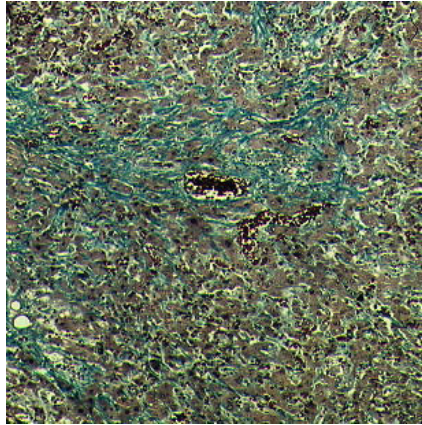
- CK: Célula de Küpffer.
- CE: Célula endotelial.
- La flecha señala su núcleo. Observar las fenestras por donde asoman las microvellosidades hepatocitarias.
- ED: Espacio de Disse.

Microscopía de barrido de hígado normal.



Microfotografía electrónica. En el espacio de Disse, entre las células sinusoidales y los hepatocitos, se observa depósito anormal de fibras colágenas (flechas).

Las lesiones venulares incluyen la esclerosis perivenular central y a veces lesiones oclusivas en venas centrales o más raramente en venas portales terminales. Hay algunos casos de cirrosis en que ésta se desarrolla a continuación del establecimiento de una fibrosis perivenular central, sin aparente inflamación ni necrosis.



Vena central rodeada por fibras colágenas abundantes (en azul). La fibrosis está mal delimitada y se extiende irregularmente hacia el resto del lobulillo (Masson).

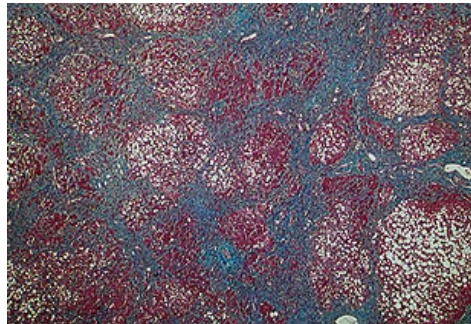
Cirrosis

Clásicamente se la describe de tipo micronodular.



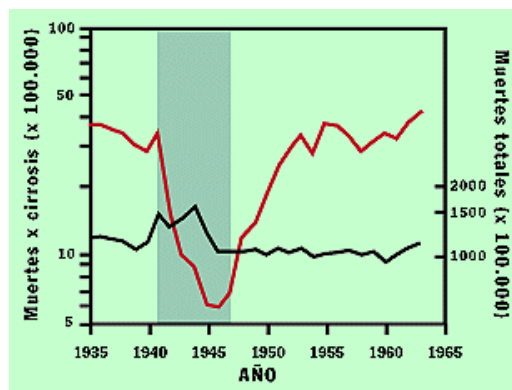
Cirrosis hepática. Corte macroscópico de un hígado cirrótico. El tinte amarillo parduzco se debe a un acentuado componente de esteatosis.

Sin embargo, cualquier etiología puede llevar a los distintos tipos anatómicos de cirrosis. Característicamente, la distorsión de la arquitectura es de gran magnitud y difícilmente se reconocen venas centrales. El hallazgo habitual es que coexista cierto grado de cirrosis, con mayor o menor fibrosis, con cierto grado de hepatitis alcohólica, con mayor o menor inflamación y necrosis. La presencia de grasa en grado variable, es un hecho común.

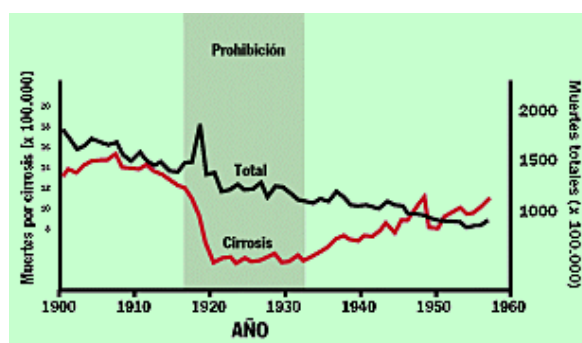


Cirrosis hepática. Corte histológico a bajo aumento. Bandas colágenas (en azul), delimitan nódulos de parénquima hepático de tamaño variable. Las áreas claras corresponden a infiltración grasa intracelular (Masson).

Hoy se concibe la enfermedad hepática alcohólica como un continuo en que los episodios de inflamación provocados por la ingesta exagerada de alcohol, se van insertando en el proceso fibroso que coexiste y progresa en el tiempo. Las observaciones que demuestran simultaneidad entre ingesta y mortalidad por cirrosis, hacen evidente la importancia que pueden tener los episodios inflamatorios agudos en la historia natural de la enfermedad.



Tasas de muerte global (negro) y por cirrosis (rojo) en Francia. Hay una dramática disminución de la mortalidad por cirrosis durante los años de la 2da guerra mundial. En ese período, el consumo de alcohol disminuyó drásticamente.



Tasas de mortalidad global y por cirrosis hepática en EEUU. En el período que abarca la ley seca, cae esta última.

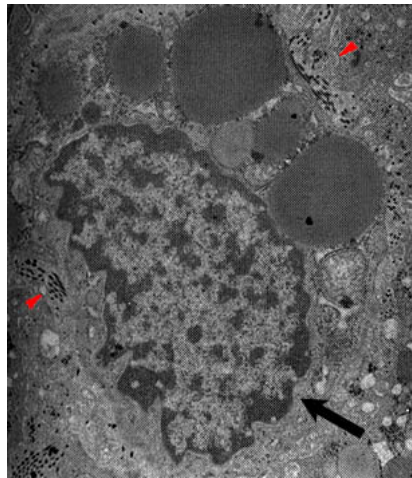


La ingesta reciente de alcohol se transforma así en un factor clave de la mortalidad y la presencia de HA es determinante en la sobrevida. Los bebedores intermitentes le dan una oportunidad al hígado para recuperarse y tienen menos riesgo que aquellos que beben en forma continua. La abstinencia se constituye en el instrumento esencial de la mejoría del pronóstico en la enfermedad hepática alcohólica.

3. Fisiopatología del daño hepático por alcohol

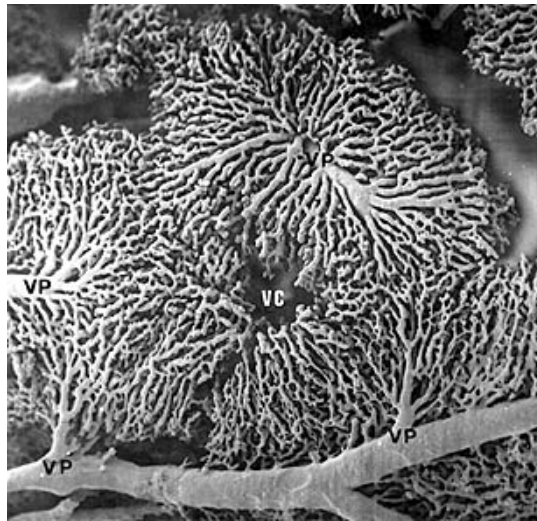
Existen hechos experimentales que apuntan a que la fisiopatología del daño por alcohol es multifactorial:

- El acetaldehído es generado tanto en la metabolización del alcohol por el alcohol deshidrogenasa, como en el sistema MEOS (sistema enzimático oxidante microsomal), por lo que su nivel plasmático se eleva después de la ingesta. Es extremadamente tóxico y reactivo:
 - Se une a fosfolípidos, residuos de aminoácidos y grupos sulfidrilos.
 - Depolimeriza proteínas de la membrana plasmática.
 - Favorece la lipoperoxidación.
 - Se une a tubulina, dañando los microtúbulos del citoesqueleto.
 - Estimula la síntesis de procolágeno tipo I y fibronectina desde las células de Ito.



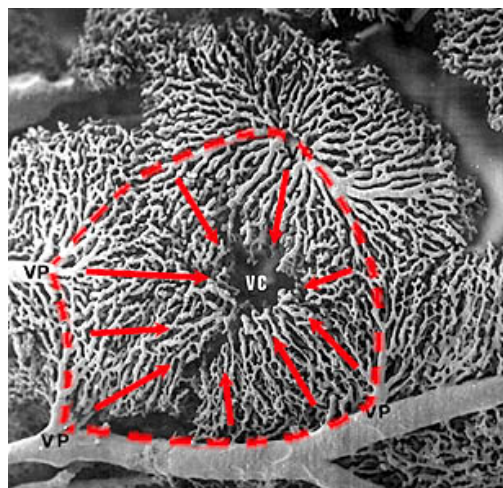
Célula de Ito al microscopio electrónico (flecha larga). Estas se sitúan en el espacio de Disse, entre la membrana del hepatocito y la célula sinusoidal. Se observan fibras colágenas cortadas transversalmente (flechas cortas).

- La ingestión crónica aumenta el consumo de oxígeno, por reoxidación de NADH. El aumento de requerimiento de oxígeno, produce una gradiente de oxígeno más pronunciada a lo largo del acino. En la se observa un acino hepático en hígado de rata al microscopio electrónico.



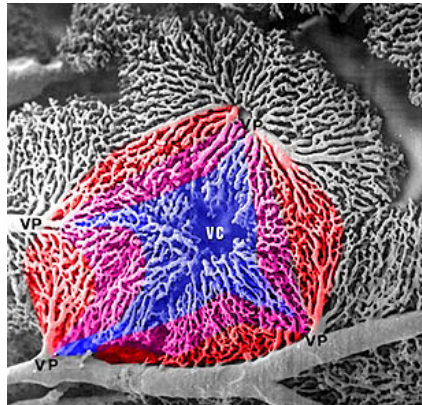
Microscopía electrónica de barrido de un acino hepático de rata, que ha sido inyectado previamente con material plástico por vía portal. VC indica vena central, VP indica vena porta terminal.

La muestra la dirección del flujo portal que vacía la sangre a la vena central.



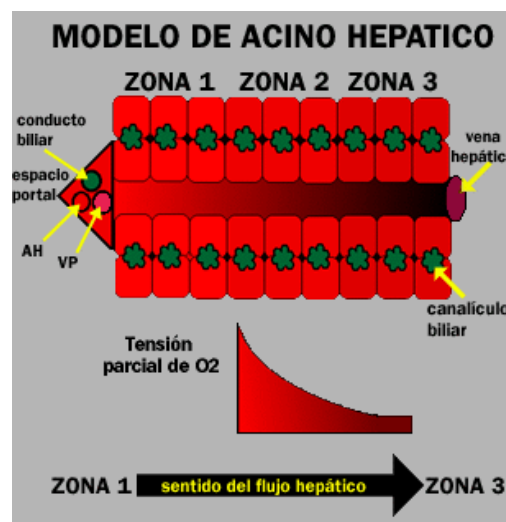
Microscopía electrónica de barrido de un acino hepático de rata. Se señala el límite del acino y la dirección del flujo sanguíneo hacia la vena central. VC indica vena central, VP indica vena porta terminal.

La muestra las tres zonas del acino de acuerdo al gradiente de oxígeno. Esto explica que las células de la zona 3 se vean más expuestas a la necrosis.



Microscopía electrónica de barrido de un acino hepático de rata. Se han señalado en colores las tres zonas funcionales: en rojo la zona I, en violeta la zona II y en azul la zona III.

En la zona 3 es también donde hay mayor concentración de alcohol deshidrogenasa y donde los cambios en el potencial redox son mayores.



Esquema de distribución del flujo sanguíneo en el acino. La disminución progresiva de la tensión de oxígeno condiciona cambios funcionales en los hepatocitos, según su ubicación espacial.

La presencia de grasa en el hígado alcohólico, se produce mediante diversos mecanismos según el tipo de ingesta: en la ingesta aguda masiva, la grasa proviene de movilización desde la periferia. En la ingesta crónica y prolongada, la acumulación proviene de un aumento de síntesis y menor degradación de ácidos grasos en el hígado.

Se han postulado algunos mecanismos inmunológicos para explicar la eventual progresión del daño en pacientes que han dejado de beber:

- La alteración de la inmunidad celular que puede observarse es probablemente secundaria al estado de enfermedad sistémico que representa la cirrosis. Las reacciones

inmunológicas que existen son difíciles de interpretar y más bien una consecuencia del daño hepático que una causa de éste.

- La formación de aductos estables entre proteínas de membrana y acetaldehído, pueden constituir antígenos de membrana que favorezcan la formación de autoanticuerpos.
- Los cuerpos hialinos de Mallory se han invocado como eventuales neoantígenos. Los resultados iniciales en este sentido, no han sido confirmados.

Las citoquinas que se elevan en la cirrosis, median una gran cantidad de efectos biológicos de las endotoxinas. Estas últimas, aparecen en el líquido ascítico y en sangre periférica de cirróticos muy avariados. Proviene del intestino por la incapacidad del sistema reticuloendotelial del cirrótico para detoxificarlas y por el aumento de la permeabilidad intestinal. La elevación de citoquinas es probablemente responsable de la anorexia, astenia, fiebre, neutrofilia y reducción de la síntesis de albúmina de los enfermos, estimulan también la proliferación de fibroblastos y una de ellas activa la producción de colágeno desde los adipocitos o células de Ito (Transforming Growth Factor β).

4. Confirmación de la etiología alcohólica

No hay marcadores de laboratorio que ayuden a confirmar la etiología alcohólica en cirrosis. El antecedente anamnésico es de gran valor, sólo cuando es positivo. La concentración de alcohol, en sangre u orina, confirman la ingesta aguda, no el daño por alcohol. El hallazgo de ASAT sobre ALAT en la sospecha de hepatitis alcohólica, es muy sugerente de dicho diagnóstico.

Enzimas marcadoras de inflamación

- ASAT (ex-GOT) y ALAT (ex-GPT): Los requisitos indispensables para una elevación cuantitativamente importante de transaminasas son que el daño sea difuso y agudo.
- La elevación de transaminasas se produce por una alteración de la permeabilidad celular, con salida de las enzimas desde el hígado al torrente circulatorio. La concentración de ellas en el hepatocito es muy elevada y cada vez que se altera difusamente la permeabilidad de la membrana citoplasmática, sea por necrosis o por inflamación, las transaminasas experimentan un aumento de actividad en sangre periférica.
- La actividad en plasma es importante en presencia de un daño hepático agudo, donde la inflamación y la necrosis celular son un fenómeno masivo (sobre 500 mU/ml y habitualmente sobre 1000 mU/ml).
- En el daño hepático crónico, la elevación de transaminasas es común, pero no es nunca de gran magnitud, llegando habitualmente a niveles de alrededor de 200 mU/ml. Esto ocurre porque el daño es difuso, pero no es agudo. Esta alteración de la permeabilidad se produce en parte por el efecto detergente de las sales biliares que se retienen y en parte por el proceso inflamatorio crónico, presente en la mayor parte de las cirrosis.
- La ausencia de dicho hallazgo, no descarta ese diagnóstico.
- La elevación de GGT, sólo sugiere inducción enzimática, la que puede ser por alcohol.



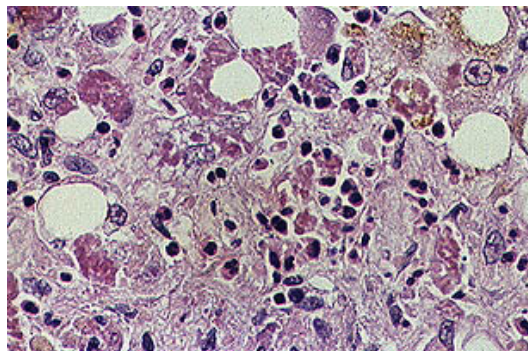
Enzimas marcadoras de colestasia

- Las fosfatasa alcalinas hepáticas son un grupo de enzimas ubicadas preferentemente en la membrana canalicular del hepatocito.
- Su síntesis está, al menos en parte, regulada por la presencia de sales biliares: un aumento de la concentración de sales biliares, estimula la síntesis de fosfatasa alcalinas.
- Por esta razón, se elevan en la colestasis intra o extrahepática y pueden elevarse en procesos expansivos locales (tumores o inflamatorios), en los que la concentración de sales biliares aumenta en forma sectorial, estimulando la síntesis de fosfatasa alcalinas.
- La GGT se eleva por mecanismos no bien establecidos pero probablemente similares. Además es inducible por agentes externos. Se trata de un marcador muy sensible, pero de poca especificidad. El alcohol induce manifiestamente su síntesis, por lo que es de utilidad en el control de la abstinencia alcohólica.
- En el daño hepático crónico, es corriente encontrar discretas alzas en la concentración de fosfatasa alcalinas, como expresión de la colestasis que siempre está presente. Una elevación importante de fosfatasa alcalinas en estos casos, debe hacer pensar en daño hepático predominantemente colestático (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante), en la aparición de algún proceso expansivo intrahepático, o en obstrucción al flujo biliar.



Esquema de elementos clínicos y de laboratorio en la colestasis de cualquier origen.

- Sólo la biopsia hepática hace el diagnóstico de hepatitis alcohólica.



Hepatitis alcohólica. Hepatocitos infiltrados con grasa neutra y abundante material en forma de grumos eosinófilos (Cuerpos de Mallory). En el centro de la preparación, se observa destrucción de hepatocitos e infiltración leucocitaria

- La mayor parte de los pacientes portadores de hepatitis alcohólica son asintomáticos.

5. Síntomas de la insuficiencia hepatocelular

Compromiso del estado general: Sus elementos más característicos son la astenia y fatigabilidad fácil. Existe pérdida de masas musculares por disminución de la síntesis proteica. Se agregan anorexia e inadecuados hábitos dietarios, lo que aumenta la malnutrición.

Fiebre (de rutina debe buscarse una infección como causa en el cirrótico): alrededor de 1/3 de los cirróticos, presenta fiebre de hasta 38º C, que no dice relación con una infección, debe ser atribuida a la enfermedad hepática en sí y las citoquinas podrían ser las responsables. También la posibilidad de infecciones, está aumentada por:

- Aumento de la permeabilidad intestinal secundaria a la hipertensión portal.
- Presencia de shunts porto, que permiten las bacteriemias.
- Disminución de actividad funcional de las células del sistema reticuloendotelial.
- Reducción en plasma de niveles de fibronectina y opsoninas.

La aparición de episodios reveladores de una pérdida de capacidad inmunológica, como es la aparición de infecciones (TBC), a su vez ponen de manifiesto otros síntomas y signos clínicos propios del daño hepático crónico.

En pacientes cirróticos se aconseja el uso de antibióticos profilácticos ante maniobras invasivas.

6. Evaluación clínica

Mediante el uso de diversos métodos estadísticos se ha logrado establecer que la suma de ciertos hechos clínicos junto a determinados exámenes de laboratorio, permiten establecer el pronóstico de los enfermos y evaluar diversas formas de tratamiento.

La clasificación ideal debiera ser aquella que pueda ser confeccionada con los elementos más simples, realizada con los datos más objetivos y que permita establecer más fielmente comparaciones y un pronóstico.

Existen tres clasificaciones que han demostrado ser prácticas, por cumplir en mejor forma con los criterios enunciados:

- La clasificación de Child-Turcotte; por su facilidad de aplicación es la más usada hasta hoy. Tiene el inconveniente de no ser numérica, lo que dificulta comparaciones.
- La clasificación de Child-Pugh; es una modificación de la anterior, con la posibilidad de análisis cuantitativo.
- El CCLI (Índice Combinado Clínico y de Laboratorio) de Orrego et al; creada para el análisis de evolución y el tratamiento de daño hepático alcohólico con propiltiuracilo. Se ha demostrado además útil para otros estudios comparativos.



Mortalidad al año según el puntaje obtenido con CCLI:

- 1 - 5 puntos: 5%
- 6 - 10 puntos: 21%
- 11 - 15 puntos: 57%
- 16 - 20 puntos: 90%
- 21 - 25 puntos: 100%

I. CIRROSIS

Es una enfermedad crónica del hígado en la cual la arquitectura hepática está desorganizada de manera difusa por una necrosis de los hepatocitos, seguida de lesiones de fibrosis alternando con playas de regeneración celular que no respetan más la organización inicial lobular.. Estas zonas de regeneración se llaman “nódulos de regeneración”.

Histológicamente consiste en un proceso de fibrosis cicatricial” irreversible” y difusa del hígado. La organización lobular clásica se convierte en nodular

La cirrosis es la consecuencia de agresiones hepatocitarias prolongadas, alcohólica, viral, u otros (fármacos, déficit enzimático, enfermedad de Wilson, etc.).

1. Epidemiología

Se producen 27.000 muertes a causa de la cirrosis hepática en los países desarrollados. En España, afecta a 4 de cada 10.000 personas; de estas, la gran mayoría son causadas por el uso excesivo de alcohol. La edad media de aparición de la cirrosis es de 55 años de edad, afecta más al hombre (2 de cada 3 veces).

Factores determinantes del desarrollo de una cirrosis son:

- Ración diaria del alcohol.
- Duración y constancia de la intoxicación enólica.

2. Etiología

- Viral Hepatitis viral C 15-25%, Hepatitis viral B 5%.
- Desinmunitaria: Autoinmune, cirrosis biliar primitiva, colangitis esclerosante primitiva.
- Alcohólica: 50-75%. Consumo tóxico:
 - 40g /día para la mujer (más de 5-6 vasos/día).
 - 60g/día para el hombre (más de 8 vasos/día).
 - durante numerosos años.
- Vascular:
 - Síndrome de Budd-Chiari.
 - Enfermedad veno-oclusiva.

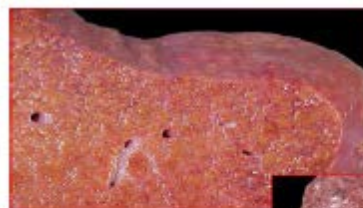


- Hígado cardíaco.
- Metabólico:
 - Enfermedad de Wilson.
 - Hemocromatosis.
 - Déficit $\alpha 1$ antitripsina.
 - Síndrome insulino-resistencia.
- Otros: cirrosis biliar secundaria, tóxico.

3. Anatomopatología

Macroscopia

- Talla del hígado: variable.
 - Reducida: cirrosis atrófica.
 - Aumentada: cirrosis hipertrófica.
 - Dismórfica: cirrosis hipertrófica.
- Color: variable verdoso, rojo vivo o amarillento
- Nódulos de regeneración:
 - $< 3\text{mm}$: cirrosis micronodular.
 - 3mm : cirrosis macronodular.
 - $< y > 3\text{mm}$: cirrosis mixta.



Cirrosis hipertrófica
micronodular



Cirrosis hipertrófica mixta

Microscopia

- Lesiones elementales:
 - Fibrosis.
 - Nódulos de regeneración.
 - Signos de carácter evolutivo = infiltrado inflamatorio + necrosis.
- Lesiones que orientan hacia una etiología: Lesiones biliares, esteatosis, etc.

4. Fisiopatología

Formación de la cirrosis

- La respuesta a la necrosis hepatocitaria está estereotipada.
- Colapso de los lóbulos hepáticos.
- Formación de septos fibrosos difusos.
- Regeneración nodular de los hepatocitos.
- Cualquiera que sea la causa, el perfil histológico final es comparable. La necrosis puede haber desaparecido en el momento del diagnóstico.
- La fibrosis ocurre después de la necrosis hepatocelular.
- Localización de la fibrosis:
 - Puentes fibrosos porto-portos.
 - Fibrosis centroporta.
 - Fibrosis focal.
 - Luego constitución de nódulos que destruyen la arquitectura hepática.
- Repercusión vascular: bloqueo vascular e hipertensión porta.
- Derivación del flujo portal:
 - Insuficiencia de vascularización de los hepatocitos.
 - HTP.
 - Progresión de la fibrosis que se vuelve irreversible.

Fibrogénesis

- Aumento de la producción de colágeno (tipos I a IV):
- Aumento de la síntesis/fibroblasto.
- Aumento del número de células que producen el colágeno.
- La necrosis hepatocelular es el estímulo de la formación de colágeno.
- Aumento de la fibronectina.
- Aumento de la Laminina.

5. Consecuencias fisiopatológicas de las cirrosis

La sola consecuencia directa de la cirrosis es la hipertensión portal por constitución de un bloque intrahepático. Se asocian a menudo, pero no constantemente otros dos elementos:

- Una insuficiencia hepática debida a una disminución de la masa parenquimatosa. Este elemento depende principalmente de la severidad y de la duración de la hepatopatía causal.
- Un carcinoma hepatocelular, otra consecuencia tardía de las enfermedades cirróticas del hígado (70% de los carcinomas hepatocelulares ocurren sobre un hígado cirrótico).



6. Diagnóstico

Clínico

- Asintomático si cirrosis compensada.
- Pero al examen clínico se observa:
 - Hepatomegalia dura, borde cortante indoloro.
 - Esplenomegalia.
 - Circulación colateral abdominal.
 - Signos de insuficiencia hepática: angiomas estrellados, eritrosis palmar, hipocratismo digital.
 - Ictericia, signos de ascitis.



Diagnóstico biológico

- No hay prueba biológica que permita afirmar la cirrosis.
- Pruebas de citólisis: aumento ALT (Transaminasas GPT) y AST (transaminasas glutámico-oxalacéticas) si el proceso etiológico está activo.
- Prueba de colestasis: aumento Gamma GT, aumento fosfatasas alcalinas y bilirrubina
- Insuficiencia hepatocelular: disminución TP (Tasa de protrombina), factor V e hypoalbuminemia.
- Hipergammaglobulinemia (Aumento de los IgA)
- Signos de hiperesplenismo: anemia, leucopenia y trombopenia.

PARA SABER MÁS

Solo la biopsia hepática hace el diagnóstico de cirrosis.



Diagnóstico por imágenes

- Ecografía hepática: resultado diagnóstico del 92%, visualización de la fibrosis y de los nódulos de regeneración, los dismorfismos, los signos de hipertensión portal.



- Doppler (Vena porta).
- TDM.
- Mejor IRM para cuantificar del sobre carga en hierro, la esteatosis y el diagnóstico diferencial de los nódulos del hígado.
- Endoscopia digestiva alta (várices esofágicas o tuberositarias cardio).

VÁRICES ESOFÁGICAS



4 Cordones de etapa III



3 Cordones de etapa II

SIGNOS ENDOSCÓPICOS DE HIPERTENSIÓN PORTA (VÁRICES ESOFÁGICAS)

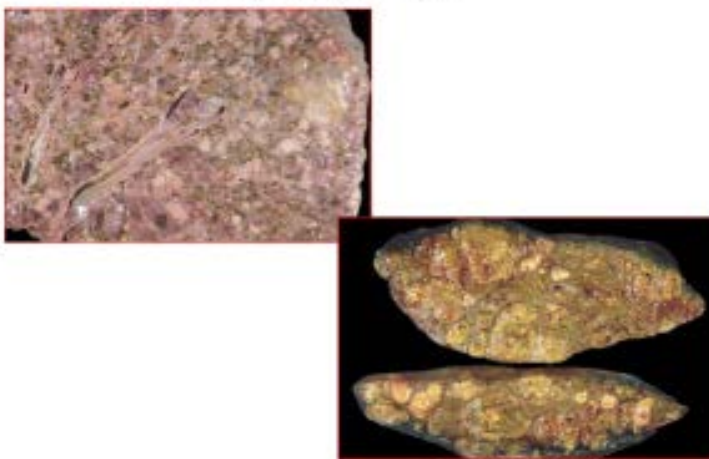


- Grado I = várices se desploman a la insuflación
- Grado II = várices no se desploman a la insuflación pero no bloqueando la luz esofágica.
- Grado III = várices que bloquean completamente la luz esofágica

7. Complicaciones

- Ascitis: giro evolutivo de la enfermedad.
- Hemorragia por ruptura de las várices esofágicas.
- Infección espontánea del líquido de ascitis.
- Encefalopatía hepática.
- Carcinoma hepato-celular.
- Síndrome hepatorenal.

Carcinoma hepatocelular





8. Signos clínicos

Signos funcionales

- Generales:
 - Astenia.
 - Adelgazamiento.
- Digestivos: anorexia, ardores post-prandiales, dolores del hipocondrio derecho.
- Nerviosos: vinculados al etilismo.

Examen clínico:

- Hepatomegalia (hígado duro, aumentado en volumen y de borde cortante).
- Signos de hipertensión portal (HTP).
 - Esplenomegalia (gran bazo a veces palpable).
 - Circulación venosa colateral (abdomen).
- Signos cutáneos de insuficiencia hepatocelular:
 - Angiomas estrellados.
 - Eritrosis palmar (palma de las manos roja).
 - Uñas blancas y quebradizas.



Eritrosis palmar
(palma de las manos roja)



Unas blancas y quebradizas

- Signos hormonales: hiperestrogenismo, ginecomastia.
- Signos de lipomatosis (síndrome de Launoy-Bensaude).



Ginecomastia

Circulación venosa colateral y ascitis

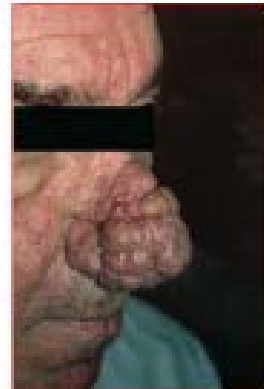
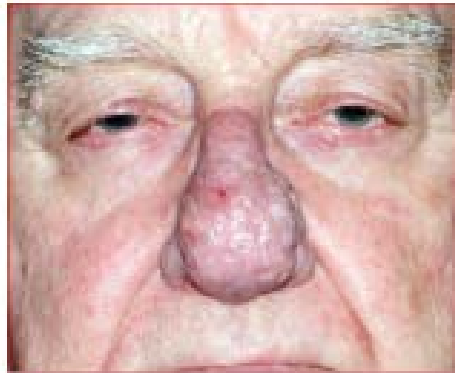


Angioma estelar



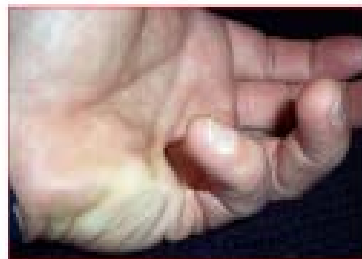
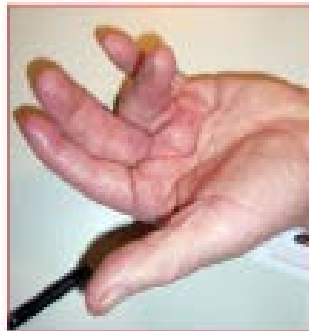
Signos de etilismo

- Varicosidades de los pómulos, rinoma.
- Hipertrofia de las parótidas.
- Temblores.
- Aliento característico.
- Enfermedad de Dupuytren.
- Polineuritis de los miembros inferiores, síndrome cerebeloso.



Rinoma

Enfermedad de Dupuytren



9. Tratamiento

Tratamiento toma en carga común

- Paro de la intoxicación alcohólica.
- Prevención de las complicaciones del destete.
- Balance de la toxicidad digestiva y extradigestiva de la intoxicación crónica.

Tratamientos específicos

Sostén alimenticio.



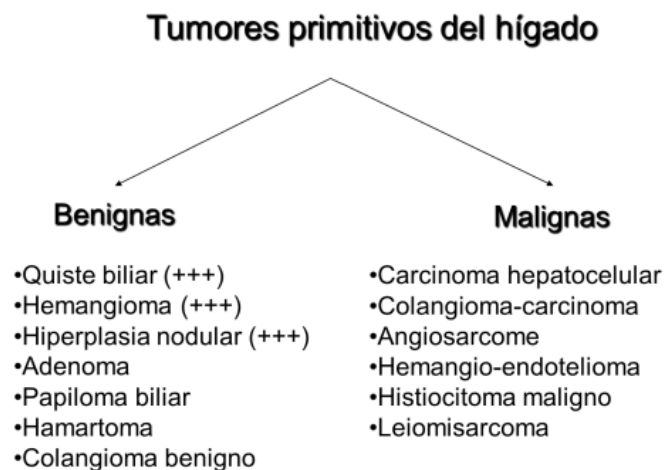
- Tentoxifilina.
- Infliximab Remicade.
- Etanercept Enberl.
- Corticoides.
- Efecto antiinflamatorio y antifibrosante.
- Disminuye tasa sanguínea ICAM-1 involucrada en el quimiotactismo hepático.
- Aumenta la producción de albúmina.
- Trasplante hepático.

Caso particular

Síndrome de retención hidrosódica (Ascitis, edemas de los miembros inferiores, derrame pleural): punciones de ascitis y diuréticos.

Encefalopatía hepática: espontáneamente resolutive en algunos días (tratamiento asociado por Duphalac®).

10. Enfermedad neoplásica del hígado



Tumor benigno del hígado

3 diagnósticos:

- Hemangioma (+++).
- Hiperplasia nodular focal (+).
- Adenoma Hepatocelular (-).

1) Hemangioma

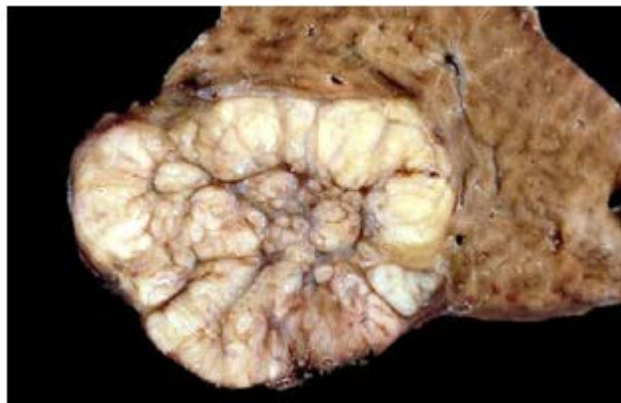
- 2 al 4% de la población general.
- Tumor vascular benigno.



- Lesión circunscripta formada por cavidades sanguíneas confinadas por células endoteliales en las cuales la sangre circula lentamente.
- A menudo múltiples (70%).
- Talla variable: algunos cm (raros angiomas gigantes).

2) Hiperplasia nodular focal

- Ningún riesgo de degeneración +++
- Tumor formado por nódulos de hepatocitos normales separados por trabéculas fibrosas e incluyendo un núcleo fibroso central, múltiple en 30% de los casos.



- Hipervascularización arterial: No hay riesgo hemorrágico +++
- No hay vínculo con los estrógenos.

3) Adenoma hepatocelular

- Riesgo hemorrágico: Hemorragia intratumoral, hemoperitoneo.
- Papel de los estrógenos, andrógenos:
- Mujer de 15-40 años de edad.
- Contraceptivos (el poco riesgo con las microdosis).
- Susceptibles de disminuir.
- Influencia del embarazo (talla; complicaciones).

Imágenes

- Lesión comparable al hígado policístico y homogéneo excepto la zona estrellada.
- Hipervascularización masiva en la fase arterial con insobulización rápida.
- Aumento en general lento de la estrella fibrosa.
- En caso necesario biopsia o cirugía.

Tumor maligno del hígado: carcinoma hepatocelular

Puede ser primario o secundario:

- Crecimiento secundario (desde zona gastrointestinal, pulmón, pecho, etc.).
- Más común que el cáncer primario.

Los cánceres primarios del hígado (Los más comunes se conocen como los hepatomas) tienen un pronóstico muy pobre y son más comunes en África, Malasia, China y Japón que en Europa.

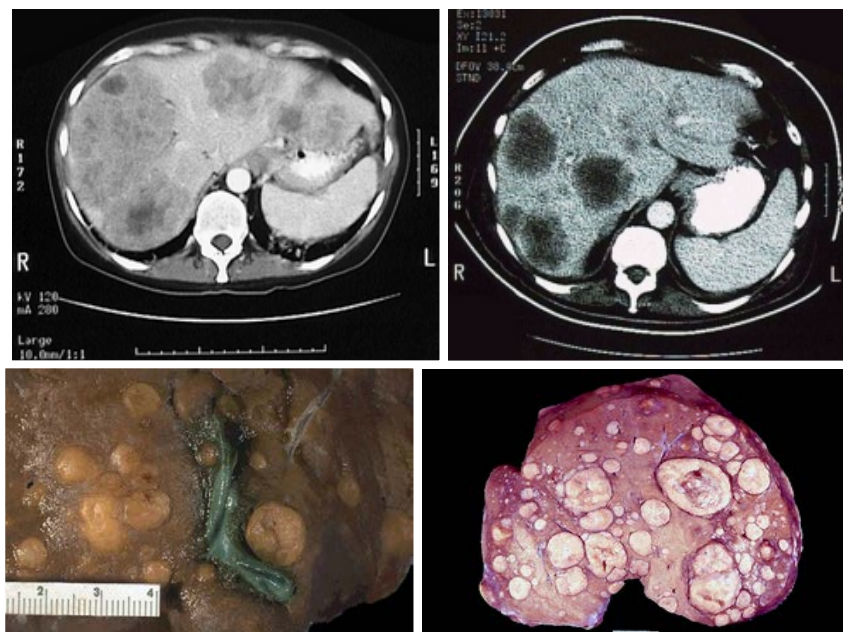
Los factores de riesgo para el hepatoma incluyen cirrosis e infección persistente de la hepatitis B.

1) Patogenia

Generalmente secundario al cáncer de otros órganos (pulmón, pecho, tracto gastrointestinal). El cáncer primario del hígado tienen un pronóstico muy pobre (factores de riesgo: cirrosis y hepatitis B).



Metástasis biliares.



Metástasis biliares.

2) Anatomopatología

Masa tumoral dolorosa y de crecimiento progresivo en el hígado. El tumor crece en el interior de las venas del sistema porta y puede extenderse hacia la vena cava.

Es frecuente observar ascitis, trombosis de la vena porta, oclusión de las venas suprahepáticas y hemorragia por várices esofágicas.

3) Signos clínicos del carcinoma del hígado

- Ictericia.
- Degradación progresiva de la salud.
- Anorexia y adelgazamiento.
- Debilidad muscular general.
- Sensación de plenitud gástrica.
- Dolor epigástrico constante.
- Saciedad precoz (tumor cístico).
- Fiebre 38-39º.
- Abdomen distendido, particularmente en la zona superior.
- Edema de los pies por obstrucción de la vena cava inferior
- En palpación hígado agrandado.

4) Diagnóstico positivo

Imágenes: IRM determina la extensión de las lesiones. Analítica de sangre: muestra el desequilibrio biológico, los marcadores cancerígenos están presentes. La biopsia confirma el diagnóstico.

5) Tratamiento y pronóstico

No hay tratamiento ortodoxo totalmente eficaz para el cáncer de hígado. Los tratamientos quirúrgicos no dan buenos resultados.

La muerte puede ser muy rápida (6 semanas a partir de la fecha del diagnóstico), 2% de los pacientes sobreviven 2 años.

