

# ANÁLISIS DE 100 CASOS DE CIRROSIS\*

DR. CARLOS MORA\*\*  
DR. FERNANDO BRENES\*\*  
DR. ALFONSO DURAN\*\*  
DR. MANUEL CERDAS\*\*  
DR. JORGE FONSECA\*\*  
DR. IGNACIO SALOM\*\*  
DR. ALFREDO MARTEN\*\*

## RESUMEN

Se analizaron 100 casos de cirrosis diagnosticados por autopsia, de entre los cirróticos encontrados en el Hospital México en el período de 1969 a 1980. Es 1.63 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres y en ambos grupos el mayor número de individuos está entre los 50 y los 79 años de edad. La principal etiología es el alcohol en un 57% de los casos, luego los criptogénicos en un 35% y en tercer lugar el virus de la hepatitis B en un 5%. De los criptogénicos, un 46% tienen asociada la Diabetes Mellitus tipo II, a diferencia de los cirróticos en general, que la tienen asociada en un 26% y de la población general en que se asocia en un 5.6%. La forma histológica más frecuentemente encontrada (64%) es la micronodular y el 15% de los cirróticos tienen además un tumor primario de hígado, diagnosticándose 14 de ellos como Carcinoma Primario Hepatocelular o CPH.

## SUMMARY

From all cirrhosis diagnosed at autopsy at the Hospital México from 1960 to 1980, one hundred of them were chosen for analysis at random. It is 1.63 times more frequent in males than in women and the highest incidence in both groups was found ranging from 50 to 79 years of age. Alcohol is the most frequent aetiologic factor in 57% of cases, no aetiology was found in 35% of cases and hepatitis B virus was found in 5% of cases. Of the latter, 46% had Type II Diabetes Mellitus associated, different from 26% association in all cirrhotics and 5.6% association in the general population. Micronodular cirrhosis was the histological type most frequently found (64%); 15% of cirrhotics had a primary liver tumour and 14/15 were primary liver cell cancer.

## INTRODUCCION

El término cirrosis, derivado de la palabra griega "skirros", fue usado por primera vez por Laennec a principios del siglo pasado (10), para describir la patología hepática caracterizada por endurecimiento del hígado,

no significando ello que dicha anomalía no fuese conocida desde tiempos anteriores a la Era Cristiana, ya que los griegos y los romanos la mencionan en sus escritos (3). Más adelante, esta enfermedad fue asociada a la ingesta de alcohol (3, 4, 27), a ascitis, a descompensación hepática y a hipertensión portal. Sin embargo, fue Carswel en 1838 (6), quien dio la primera descripción histológica detallada de tal entidad. Paul Ehrlich en 1884 (9), fue el primer médico en realizar una biopsia de hígado, facilitando con ello el estudio en los seres vivos, del amplio espectro y de toda la evolución de la enfermedad hepática.

En nuestro medio, la primera biopsia hepática la realizó en 1954 el Dr. Guido Miranda (14, 18), quien con sus asociados hizo las primeras publicaciones sobre cirrosis y

\* Este trabajo se realizó en parte por el apoyo del CONICIT y de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, a través del Proyecto: "Hepatopatías por virus B y oncogénesis".

\*\* Unidad de Hepatología del Hospital México (Servicios de Gastroenterología, Anatomía Patológica y Unidad de Inmunología).



sus características regionales (17, 19, 21). En estos estudios se sigue la clasificación adoptada en 1956 durante el 5<sup>o</sup> Congreso Panamericano de Gastroenterología, efectuado en La Habana, Cuba (8). Encontró así una incidencia en material de autopsia del 2.38% (17). En 1978 en un trabajo del Hospital México (26), encontramos una incidencia de cirrosis del 3.9%, también en material de autopsia.

En esta oportunidad hemos revisado 100 casos con comprobación histológica por estudio necrópsico, en el período de 1969 a 1980 (7), pretendiendo tener claros ciertos aspectos que nos servirán de base para estudios prospectivos y para futuras comparaciones con otros períodos por estudiar.

## MATERIAL Y METODO.

Por medio del Archivo Clínico General y del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México, se escogieron 100 casos al azar de las cirrosis comprobadas por histología en el período de 1969 a 1980, y se les analizó el expediente clínico y el protocolo de autopsia, para elaborar esta comunicación. Se analizaron los aspectos clínicos, de laboratorio y los hallazgos anatomopatológicos, ubicando estos últimos dentro de la clasificación morfológica vigente desde 1974 (1, 2, 10, 11, 24).

## RESULTADOS

De los 100 casos, se encontró que 62 de ellos correspondían a hombres y 38 a mujeres (figura No. 1). También puede apreciarse en esa misma figura la distribución por edad.

En cuanto a las posibles etiologías (tabla No. 1), 57 casos fueron catalogados como de origen alcohólico, 3 casos por el virus de la hepatitis B solo; 3 casos secundarios a obstrucción de vías biliares y en 2 casos se encontraron etiologías mixtas; un caso de virus B más alcohol y otro de virus B más hemocromatosis. En 35 casos sin evidencia de ingesta alcohólica, no fue posible establecer la etiología. Después del alcoholismo, la Diabetes Mellitus tipo II fue la enfermedad asociada más frecuentemente, encontrándose en un 26% de los casos.

En la tabla No. 2 se muestran los tipos histológicos de los 100 casos. La forma micronodular se presentó en un 64%, la macronodular en 12%, la mixta en 6% y la cirrosis biliar secundaria en 3% de los casos. Usamos así la clasificación actual de cirrosis (1, 2, 10, 11, 24) y no las precedentes que han sido utilizadas en los trabajos de cirrosis que nos han precedido en la literatura nacional (14, 17, 18, 19, 21, 22), excepto uno sobre CPH y cirrosis (26). En 13 de los casos se encontró un carcinoma primario de hígado (CPH) del tipo hepatocarcinoma, asociado a una cirrosis micronodular; un caso de CPH estuvo asociado a una cirrosis macronodular y un caso de colangiocarcinoma (CC)

se encontró asociado a una cirrosis macronodular. Se encontraron en total, 15 tumores malignos primarios de hígado, asociados a las 100 cirrosis.

Los datos clínicos predominantes al momento del diagnóstico de cirrosis fueron: síndrome de hipertensión portal en 68 casos, ascitis en 65 casos, ictericia en 61 casos, hepatomegalia en 57 casos y esplenomegalia en 54 casos.

El laboratorio mostró: hipoalbuminemia en 76 casos; hiperglobulinemia en 75 casos; prolongación del tiempo de protrombina (< 60% de actividad) en 53 casos; hiperbilirrubinemia en 67 casos; hipercolesterolemia (> 300 mg/dl) en 8 casos. La aspartato amino-transferasa (AST) se encontró elevada (> 30 UI/L) (12) en 74 casos, en tanto que la alanino-amino-transferasa (ALT) sólo en 35 de los casos. La fosfatasa alcalina se encontró elevada en 57 casos. Sólo en uno de los 14 casos de hepatocarcinoma se encontró la alfa-feto-proteína (AFP) circulante; cabe mencionar, sin embargo, que la técnica utilizada (inmuno-difusión radial), es mucho menos sensible que la que se utiliza actualmente (ELISA).

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) que se buscó en todos los casos, fue hallado en el suero de sólo 4 pacientes. A nivel de tejido, dicho antígeno pudo demostrarse por la tinción de orceína de Shikata en 5 casos; 2 de estos últimos mostraron además un CPH.

## DISCUSION

Al igual que en prácticamente todas las diferentes regiones del mundo, la cirrosis muestra franco predominio en hombres, ello en relación, sin duda alguna, a una mayor ingesta etílica por parte de este grupo (15). El aumento de incidencia de cirrosis en material de autopsia de nuestro medio, al comparar el estudio de 1958 (17) con el de 1978 (26), podría estar asociado con el aumento de ingesta alcohólica descrito para el período 1961-1979 (13). Los hepatocarcinomas asociados a cirrosis también predominaron en los varones, en mucho por la misma razón anterior (10, 15- 26). Las mujeres mueren de cirrosis a edades mayores, cursando con más frecuencia bajo formas asintomáticas, cuando no son de etiología alcohólica. Por ejemplo, en nuestra casuística no observamos ninguna mujer por debajo de los 30 años.

Encontramos 3 casos de cirrosis biliar secundaria a obstrucción de vías biliares y no se observó ningún caso de cirrosis biliar primaria, patología que es muy poco frecuente en nuestro medio (5, 23).

La incidencia de Diabetes Mellitus tipo II en los cirróticos (26%), está muy por encima de la incidencia a nivel nacional, que es de 5.6%, (20). Dentro del grupo de cirrosis, se encuentra que en las de etiología no conocida, este antecedente se eleva aún más, llegando a un 46%. Un

Figura No. 1

**DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE 100 CASOS DE CIRROSIS**

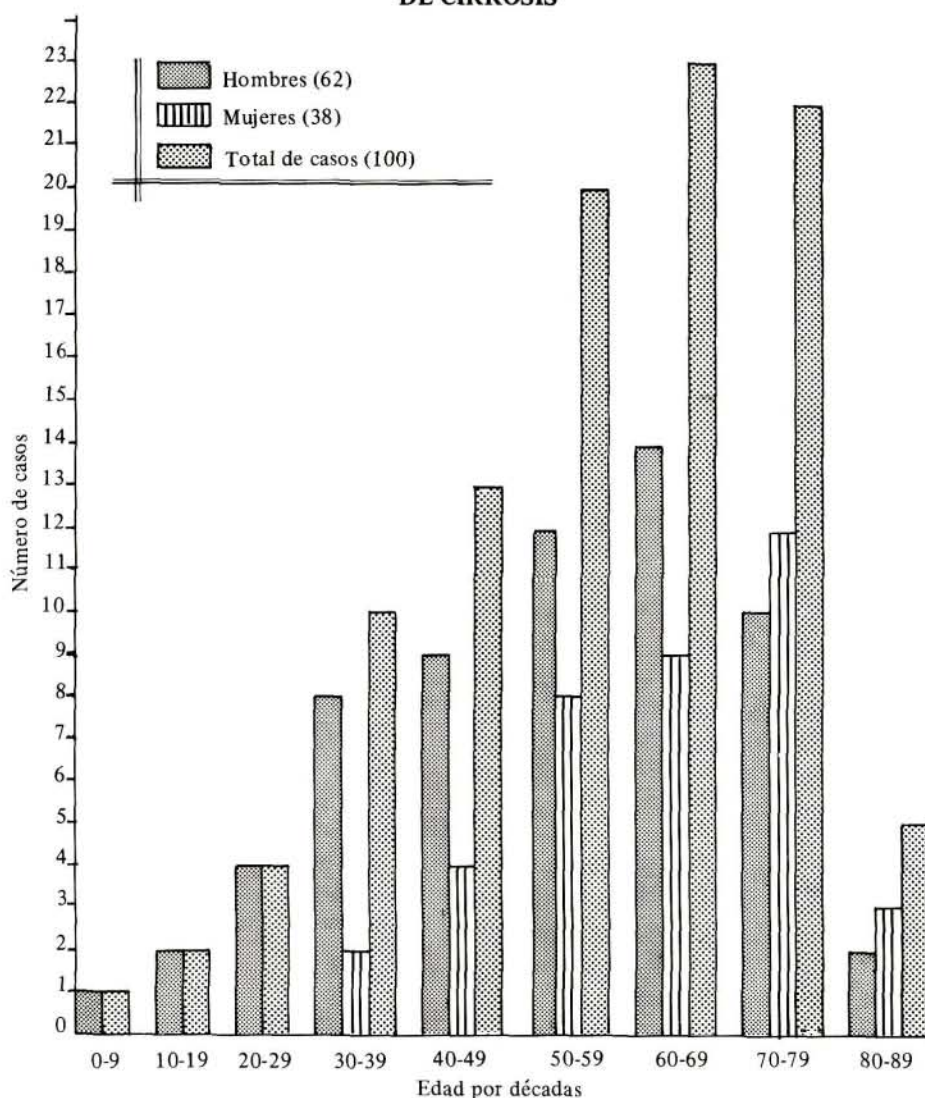


Tabla No. 1

**ETIOLOGIA DE LOS 100 CASOS DE CIRROSIS HEPATICA**

Etiología	No. de casos
Alcohol	57
Desconocida	35
Obstrucción vías biliares	3
Virus de la Hepatitis B solo	3
Virus de la Hepatitis B + alcohol	1
Virus de la Hepatitis B + hemocromatosis	1

Tabla No. 2

**TIPO HISTOLOGICO DE LOS 100 CASOS DE CIRROSIS HEPATICA**

Tipo	No. de casos
Micronodular	64
Macronodular	12
Mixta	6
Biliar secundaria	3
Micronodular + CPH*	13
Macronodular + CPH	1
Macronodular + CC**	1

\* *Carcinoma Primario de Hígado.*

\*\* *Colangiocarcinoma.*



gran porcentaje (36%) de estos casos tenían además asociada la obesidad. De ahí que pensemos que muchos casos de cirrosis sin etiología en Costa Rica (35% de nuestra serie) son secundarios a trastornos de las lipoproteínas y/o metabolismo de los carbohidratos, responsables finalmente de la esteatohepatitis no-alcohólica (16). Actualmente esto es motivo de mayor investigación por parte de nuestro grupo.

El alcohol, como etiología, pudo precisarse en 57 casos. Esto logrado a través del interrogatorio directo del paciente o de su familia; este porcentaje probablemente es más alto en vista de las dificultades encontradas para recoger este antecedente por personal que no está especialmente entrenado para tratar con alcohólicos.

El virus de la hepatitis B es la segunda causa conocida más frecuente de cirrosis; en 5 de nuestros casos fue demostrado como el factor etiológico. Sin embargo, es interesante la asociación que se presentó en 2 de los 5 casos; uno de ellos a hemocromatosis y el otro a alcoholismo. El antígeno de superficie (HBsAg) fue detectado en el suero de 4 de los 5 pacientes mencionados. En los 5 casos por virus B se demostró el HBsAg en el tejido hepático por tinción de orceína y fue también corroborado con la técnica de la inmunoperoxidasa. La poca frecuencia de cirrosis por el virus de la hepatitis B en nuestro medio, guarda relación con el hecho de que nuestro país tiene una incidencia baja de portadores de HBsAg (12, 28).

El laboratorio mostró los datos clásicos de toda hepatopatía crónica. Resaltamos de ellos, la hipoprotrombinemia, y la hipoalbuminemia, ambas secundarias a insuficiencia hepática; hiperglobulinemia secundaria al síndrome de hipertensión portal, que conduce a un cortocircuito entre la sangre portal y la sistémica, con lo cual gran cantidad de antígenos no pasan la barrera hepática, estimulándose así el sistema inmunológico.

Las enzimas hepáticas mostraron elevaciones en ocasiones mayores a las 1000 UI/L, encontrándose mayormente alterada la AST. Otros datos de historia clínica, examen físico y bioquímica sanguínea ya fueron adecuadamente reportados en nuestro medio (17, 21), y por conservar en el presente las características ahí apuntadas, no insistimos ahora en ellas.

La alfa-feto-proteína es de poco valor en esta muestra, por el método poco sensible de determinación que fue utilizado.

El tipo histológico predominante fue la forma micronodular. La forma macronodular muchas veces es una evolución posterior de la cirrosis micronodular y clásicamente se describe en alcohólicos que entran en períodos de abstinencia, permitiendo así la aparición de nódulos de regeneración de tamaños diversos (25).

Las enfermedades hepáticas muestran continuidad, de manera que el hepatocarcinoma es potencialmente la última fase de toda agresión crónica al hígado. Quince de nuestros casos de cirrosis siguieron este curso, y por ende, se asociaron a carcinomas: 14 hepatocarcinomas y un colangiocarcinoma. En nuestro medio ya se había reportado que cerca del 60% de los hepatocarcinomas se asocian a cirrosis (19, 26).

La etiología de la cirrosis en un alto porcentaje de los casos continúa siendo un enigma (10, 24, 25). En los últimos años, varias causas han sido propuestas (10), y los estudios orientan a que las Enfermedades Metabólicas y otras familias de virus puedan estar involucradas como etiología de cirrosis. Estas y otras causas menos frecuentes, pero bien conocidas como generadoras de hepatopatía crónica (enfermedades autoinmunes, drogas, etc.), son motivo de constante estudio, con la finalidad de encontrar una terapéutica específica para cada tipo de agresión.

## CONCLUSIONES.

- 1.— En Costa Rica la cirrosis hepática predomina en los hombres 1.63 veces más que en las mujeres.
- 2.— Es una patología que aumenta su incidencia en tanto aumenta la edad de los individuos, con predominio entre los 50 y los 79 años de edad.
- 3.— La principal causa de cirrosis hepática en nuestro país es el etanol (57%).
- 4.— Un 35% de las cirrosis no tienen una clara causa etiológica.
- 5.— En los cirróticos la Diabetes Mellitus tipo II se encuentra en un 26% de ellos, a diferencia del 5.6% de incidencia que tiene en la población general.
- 6.— Los cirróticos sin etiología demostrada, tienen asociada la Diabetes Mellitus tipo II en un 46%, lo que sugiere que tal desorden metabólico pueda ser la causa de varias de esas cirrosis.
- 7.— El virus B es responsable sólo del 5% del total de las cirrosis en nuestro medio.
- 8.— La cirrosis micronodular es la forma histológica más frecuentemente encontrada (64% de los casos).
- 9.— El 15% de los cirróticos tienen asociado un tumor primario del hígado, predominantemente el CPH, en un 14%.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anthony, P.P.; Ishak, K.G.; Nayak, N.C.; Poulsen, H.E.; Scheuer, P.J. and Sobin, L.H.: The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. *Bull WHO*, 1977 55:521-540.
- 2.- Anthony, P.P.; Ishak, K.G.; Nayak, N.C.; Poulsen, H.E.; Scheuer, P.J. and Sobin, L.H.: The morphology of cirrhosis. *J. Clin. Path.* 1978. 31: 395-414.
- 3.- Aretäus: De causis et signis acutorum et diuturnorum morborum libri quatuor. Fol. Ludg. Bat. 1735, Libr. II.
- 4.- Baillie, M.: The morbid anatomy of some of the most important parts of the Human Body, London, J. Johnson, 1793.
- 5.- Brenes, F.; Mekbel, S.; Chan, A.; Miranda, G.; Vargas, J.; Fonseca, J. y Marten, A.: Primer caso reportado de cirrosis biliar primaria en Costa Rica. Trabajo presentado durante las VII Jornadas Latinoamericanas y I Congreso Nacional de Hepatología, San José, Costa Rica, 1981.
- 6.- Carswell, R.: Pathological Anatomy. Illustrations of the Elementary Forms of Disease. London, Longman, 1838.
- 7.- Cerdas, M.; Brenes, F.; Vindas, G.; González, P.; Durán, A.; Miranda, J.; Martén, A. y Vargas, J.: Revisión clínico-patológica de 100 casos de cirrosis hepática en material de autopsia. Trabajo presentado en el XLV Congreso Médico Nacional de Costa Rica, 1981.
- 8.- Fifth Pan American Congress of Gastroenterology: Report of the Board of Classification and Nomenclature of Cirrhosis of the Liver. *Gastroenterology*, 1956. 31: 213-216.
- 9.- Frerichs, F.T. von. Veber den Diabetes. Berlín, 1884.
- 10.- Galambos, J.: Cirrhosis. W.B. Saunders Company. Volume XVII in the Series Major Problems in Internal Medicine, 1979.
- 11.- Galambos, J.: Classification of Cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1975. 64: 437-451.
- 12.- Grupo de Estudio, Banco de Sangre del Hospital México. Comunicación Personal, 1983.
- 13.- Jaramillo, J.: Los problemas de la Salud en Costa Rica. Ed. Ministerio de Salud, San José, 1983.
- 14.- Jiménez, G.; Mekbel, S.; Arguedas, C.; Benavides, F.; Miranda, G.: Biopsia hepática: experiencia de 10 años. *Act. Méd. Cost.*, 1970. 13: 3-8.
- 15.- Lieber, C.S.; De Carli, L.M.; Rubin, E.: Sequential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in subhuman primates fed ethanol with adequate diets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975. 72: 1137-1141.
- 16.- Ludwig, J.: Non-alcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin. Proc.*, 55: 1980. 433-438.
- 17.- Miranda, G.: Algunas características anatomoclínicas de la cirrosis hepática en Costa Rica. *Act. Méd. Cost.*, 1958. 1: 219-235.
- 18.- Miranda, G.: La punción biopsia del hígado con aguja de Silverman. *Rev. Biol. Trop.*, 1954. 2: 187-191.
- 19.- Miranda, G.; Céspedes, R.: Carcinocirrosis hepática. *Act. Méd. Cost.*, 1959. 2: 155-171.
- 20.- Mora, E.; Solano, L.; Salazar, R.: Frecuencia de Diabetes Mellitus en Costa Rica. *Act. Méd. Cost.*, 1969. 12: 207-220.
- 21.- Patiño, J.; Miranda, G.; Céspedes, R. y Jiménez, G.: Cirrosis hepática. *Act. Méd. Cost.*, 1965. 8: 179-191.
- 22.- Salas, J.: Cirrosis hepática en alcohólicos crónicos. *Act. Méd. Cost.*, 1970. 13: 129-144.
- 23.- Salom, I.; Brenes, F.; Fonseca, J.; Mora, C.; Marten, A.: Cirrosis biliar primaria: reporte de primeros cuatro casos en Costa Rica. (En preparación, 1984).
- 24.- Scheuer, P.J.: Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut*, 1970. 11: 275-278.
- 25.- Sherlock, S.: Diseases of the Liver and Biliary System, 6th Edition, Blakwell Scientific Publications, Oxford, 1981.
- 26.- Sigaran, M.; Mekbel, S.; Mora, C.; Castillo, A.: Carcinoma primario de hígado y su relación a cirrosis. *Act. Méd. Cost.*, 1978. 21: 61-66.
- 27.- Vesalius, A.: De humani corporis fabrica libri septem. Basel, 1543, Lib. 5, Cap. 8, p. 624.
- 28.- Villarejos, V.M. y Anderseen-Visona, K.: LSU-ICMRT. Comunicación Personal, 1984.