

Hígado y Vías Biliares

(Estudio del hígado y las vías biliares en nuestro medio)

Alfredo Martén O.¹

Joaquín Solano C.²

Marco V. Bolaños E.³

Manuel Hernández V.⁴

Jorge Fonseca G.⁵

Jorge Sancho Q.⁶

Jeannette Solano G.⁷

INTRODUCCION

Como en tantos otros campos de la medicina, el estudio del hígado y las vías biliares se ha desarrollado vertiginosamente en la última década, principalmente en el campo de las hepatopatías virales. No obstante, diferentes etiologías relacionadas con la cirrosis, hepatopatías nutricionales, por etanol y enfermedades de las vías biliares, igualmente se han llegado a conocer mejor durante este período. De alguna manera también ha existido desarrollo en las patologías vasculares, metabólicas, tumorales, congénitas y de lesiones focales hepáticas. Sin embargo, se puede agrupar en sólo seis diferentes campos, el esfuerzo y la creatividad humana que han hecho posible el mencionado avance.

CUADRO No. 1
CAMPOS PARA LA INVESTIGACION DE LAS
HEPATOPATIAS EN NUESTRO MEDIO

A	HISTORIA CLINICA
B	EXAMEN FISICO
C	BIOQUIMICA SANGUINEA
D	GABINETE Y PROCEDIMIENTOS ESPECIALES
E	INMUNOLOGIA
F	MORFOLOGIA

1. Servicio de Gastroenterología y Cátedra de Medicina, U.C.R.

2. Laboratorio Clínico y Escuela de Microbiología.

3. Servicio de Cirugía General No. 2 y Cátedra de Cirugía, U.C.R.

4. Servicio de Medicina Nuclear.

5. Laboratorio de Investigación.

6. Servicio de Radiología y Cátedra de Radiología, U.C.R.

7. Servicio Anatomía Patológica y Cátedra Anatomía Patológica, U.C.R.

Todas del Hospital México, C.C.S.S.

Actualmente en nuestro medio estamos en capacidad de participar en la investigación de las diferentes hepatopatías, prácticamente al mismo nivel de los centros especializados en este campo, de otras partes del mundo. De manera sucinta presentaremos el plan de estudio que estamos en capacidad de efectuar, llevando implícitos los conceptos objetivos y/o subjetivos que tenemos de las enfermedades mismas y de los parámetros de que nos servimos para estudiarlas.

A. HISTORIA CLINICA

Como inicio fundamental del estudio, resaltamos la historia clínica, la cual es indispensable en todo paciente que es visto por un médico. En este campo en particular, es necesario enfatizar los antecedentes etílicos, de ingesta de drogas y medicamentos, exposición a agentes químicos, tóxicos y contacto con individuos ictericos. Si ha recibido transfusiones o inyecciones, antecedentes familiares de hepatopatías, o personales de prurito, ictericia, dolor abdominal, indigestión y cambios de coloración en la orina y las heces⁹⁻⁴⁰.

B. EXAMEN FISICO

Al igual que la historia clínica, el examen físico debe ser exhaustivo, aunque con mayor interés en establecer el tamaño y características del hígado y el bazo, presencia de ictericia, ascitis, circulación colateral de la porta, telangiectasias, encefalopatía hepática, feto hepático, palma hepática y alteración de caracteres sexuales secundarios.

C. BIOQUIMICA SANGUINEA

Estos estudios bioquímicos deben realizarse siempre y cuando ayuden a aclarar la etiología, severidad, actividad y pronóstico de la enfermedad. El criterio médico de escogencia es indis-

pensable y de ahí que tanto la historia clínica como el examen físico, sean tan importantes para determinar la secuencia que se siga en el estudio de cada paciente en particular¹⁶. Como veremos más adelante, las enzimas son de las pruebas más útiles en casos de enfermedad hepatobiliar sintomática o no. Incluso en este campo hay muchas pruebas sobre las que todavía no tenemos experiencia. Nos parece que dentro de este contexto se puede hacer una división en cinco aspectos, a saber: 1) Pruebas hepatocelulares; 2) Pruebas colostáticas; 3) Pruebas hepatocelulares y colostáticas; 4) Pruebas inmunológicas y 5) Otras pruebas.

CUADRO No. 2
LA BIOQUIMICA SANGUINEA EN EL ESTUDIO
DE LAS HEPATOPATIAS

BIOQUIMICA SANGUINEA	
1. PRUEBAS HEPATOCELULARES:	
1.1 AGUDAS Y CRONICAS:	
-	Tiempo de protrombina
-	SGO-T
-	SGP-T
-	B.S.P.
1.2 CRONICAS:	
-	Albúminas
2. PRUEBAS COLOSTATICAS:	
2.1 AGUDAS Y CRONICAS:	
-	Fosfatasa alcalina
-	5-Nucleotidasa
-	Gamma-glutamyl transpeptidasa.
2.2 CRONICAS:	
-	Cholesterol
3. PRUEBAS HEPATOCELULARES Y COLOSTATICAS	
3.1 AGUDAS Y CRONICAS:	
-	Bilirrubina total
-	Bilirrubina directa
4. PRUEBAS INMUNOLOGICAS:	
4.1 AGUDAS Y CRONICAS:	
-	Globulinas
5. OTRAS:	
-	Hemograma
-	Céruoplasmina
-	Amonemia
-	Células L.E.

1) Pruebas hepatocelulares: Por agudas y crónicas, entendemos aquellas pruebas que se alteran precozmente al haber disfunción hepatocelular y que también persisten alteradas en los procesos crónicos correspondientes. Son el tiempo de protrombina y las pruebas enzimáticas más importantes: la aspartato-aminotransferasa (TGO), y la alanina-aminotransferasa (TGP), y finalmente la retención de bromosulfaleína. El tiempo de protrombina es una excelente prueba de síntesis hepática, ya que depende de los factores de coagulación II, V, VII, X y fibrinógeno³⁰. Después de sintetizados, la vida media de estos factores varía entre pocas horas (factor VII) y 4 días (fibrinógeno), lo que explica lo precozmente que se altera esta prueba³⁰. Determinaciones sucesivas por personal capacitado, compensan la eventual falta de sensibilidad. Aunque existen muchas enzimas que reflejan lesión hepatocelular, las aminotransferasas no han podido ser suplantadas ya que son muy sensibles aún cuando la lesión sea pequeña. Su falta de especificidad se compensa con el hecho de que las elevaciones por causa de origen extrahepático, generalmente se pueden interpretar en forma correcta, considerando el cuadro clínico del enfermo y realizando un fácil diagnóstico diferencial⁴⁵. La TGP se localiza en el citoplasma de la célula, por lo que refleja necrosis citoplasmática, mientras que la TGO está localizada en un 60% en la mitocondria y el 40% restante en el citoplasma, por lo que es una buena indicadora de necrosis hepatocelular de predominio mitocondrial y de su severidad. Los resultados de estas enzimas se pueden expresar en forma de cociente TGO/TGP. De acuerdo a trabajo realizado en nuestro laboratorio el normal es de 0.9-1.6 con una media de 1.3. En cuanto menor a 0.9 sea este cociente, más severa será la lesión hepática y cuanto mayor a 1.6 el cociente, existe más tendencia a la cronicidad²⁴. La administración endovenosa de bromosulfaleína se comporta como la bilirrubina, en este caso conjugada con glutatión. Su retención anormal a los 45 minutos, refleja daño funcional; da idea de la severidad del proceso y es útil como parámetro para evaluar la evolución funcional hepática. Tiene poco valor en los individuos ictericos y en las enfermedades biliares en general, además de los casos de anemia, fiebre, shock post operatorio temprano y ayuno prolongado³⁹. El hígado humano normal produce de 10 a 15 g diarios de albúmina, pero se desconocen los mecanismos

reguladores de los ritmos de síntesis y degradación. En todo caso los valores subnormales se relacionan con disfunción hepatocelular, a pesar de ser una prueba poco sensible y poco específica. No obstante tiene utilidad en las hepatopatías crónicas, exceptuando los casos de concentraciones muy bajas, ya que a estos niveles no existe buena correlación entre la síntesis de albúmina y la albuminemia²³. En términos generales no hay hipoalbuminemia como consecuencia de alteración funcional hepatocelular aguda. Por tanto, cabe considerar que su franca disminución, refleja de por sí daño crónico de los mecanismos de síntesis hepática.

2) Pruebas colostáticas: Aquí agrupamos las pruebas colostáticas, con los mismos conceptos de tiempo empleados para las pruebas hepatocelulares. Agudas y crónicas son entonces las pruebas que al alterarse conjuntamente con las crónicas, hacen pensar en colestasis crónica. Si la alteración de las pruebas agudas, no se acompaña de la correspondiente alteración en las crónicas, orientan entonces a una colestasis aguda. Las más utilizadas de las agudas, debido a su mayor importancia son: la fosfatasa alcalina, 5-nucleotidasa y gama-glutamyltranspeptidasa. Las diferentes isoenzimas de fosfatasa alcalina, se encuentran en hueso, riñones, intestino, placenta y el hígado. En este último su función se cree que tiene relación con el transporte mediado por membrana, y se localiza en los extremos sinusoidal y canalicular del hepatocito. Se eleva prácticamente en todos los casos de colestasis, e incluso puede preceder a la hiperbilirrubinemia. Se usan diferentes métodos para su medición, en su mayoría bastante sensibles. Se debe recordar que durante el crecimiento óseo sus valores son mayores. La 5-Nucleotidasa tiene igual localización hepatocelular que la fosfatasa alcalina. Incluso hasta se considera por algunos como una isoenzima de ésta⁶. Aunque también se encuentra en hueso, placenta, pituitaria posterior y la media de la aorta, por razones desconocidas no se eleva durante el parto, período de crecimiento óseo, o procesos neoplásicos de hueso, ya sean primarios o secundarios²⁷. Es entonces una prueba colostática útil en el diagnóstico diferencial de las elevaciones de fosfatasa alcalina. Prueba muy sensible. Otra prueba de gran importancia en problemas obstructivos es la gama glutamyltranspeptidasa. Es una enzima que se localiza en los ribosomas de las células del hígado, páncreas, bazo, intestino delgado y en las células tubulares

de los riñones, donde posee una actividad doce veces mayor que en el páncreas y veinticinco veces más que en el hígado. Su estudio se limita hasta ahora a enfermedades del hígado y de las vías biliares y es una enzima indicadora de colestasis. Como prueba colostática crónica tenemos el colesterol, que al haber obstrucción, empieza a elevarse rápidamente en el plasma. Sin embargo, valores muy altos (más de 35° mg/dl) reflejan colestasis de larga evolución, hasta el punto de encontrarse dentro de estas patologías los niveles de hipercolesterolemia más elevados que puedan hallarse en la clínica. Generalmente en estos casos también coexiste una elevación de los fosfolípidos que eventualmente podría convertirse en un parámetro útil²⁰.

3) Pruebas hepatocelulares y colostáticas: Se incluyen aquí la bilirrubina indirecta (no conjugada), y la bilirrubina directa (conjugada), que se elevan tanto en las hepatopatías agudas como crónicas. Generalmente se acepta que las hiperbilirrubinemias indirectas son producidas por patología previa a la conjugación de la bilirrubina, y que las alteraciones a partir de ese punto, se asocian a la elevación más bien de la bilirrubina directa. Sin embargo esto no es totalmente válido, pues el tiempo de evolución de una hepatopatía puede modificar ese comportamiento, además del método de medición utilizado. Esto porque los aceleradores empleados y el tiempo en que se lee la reacción introducen variaciones significativas³⁸.

4) Pruebas inmunológicas: Independientemente del tiempo de evolución de la hepatopatía causal, alteraciones en las globulinas séricas, orientan hacia desórdenes inmunológicos concomitantes, como respuesta linfocitaria a un estímulo antigénico específico. Generalmente se elevan en asociación a hepatopatías crónicas y orientan hacia la determinación de componentes monoclonales.

5) Se pueden mencionar otras pruebas como el hemograma, que siempre servirá para agregar información general al estado de la enfermedad hepática. Orienta en cuanto al posible estado nutricional del enfermo, si ha sangrado agudo o crónicamente, si hay hiperesplenismo, proceso infeccioso o viral y actividad evolutiva de la enfermedad. La ceruloplasmina a bajos niveles correlaciona hasta en un 95% con Enfermedad

de Wilson. A la vez estos individuos tienen una cupremia (cobre ligado a la albúmina), elevada como consecuencia de la escasez de céruloplasmina. El amonio en sangre (realmente el ion NH_4^+), puede sugerir insuficiencia hepática o cortocircuitos porto-sistémicos espontáneos o quirúrgicos. Sin embargo los factores de error y mala correlación son múltiples, por lo que no es sino hasta cuando sus elevaciones duplican o triplican el valor normal, que empiezan a tener validez. Otra prueba que tiene mayor importancia para evaluar insuficiencia hepática, es la determinación de glutamina en L.C.R.¹⁹. Si se encuentran células LE, es indicio de probable hepatopatía crónica con múltiples anomalías inmunológicas. Existen algunas otras enzimas tales como la glutamato deshidrogenasa, sorbitol deshidrogenasa, malato deshidrogenasa y D.H.L., las cuales están siendo investigadas actualmente y esperamos que en los próximos años puedan ser introducidas como pruebas de rutina y de una gran ayuda diagnóstica.

D. GABINETE Y PROCEDIMIENTOS ESPECIALES

Están aquí agrupados los procedimientos radiológicos, endoscópicos, de radioisótopos y ultrasonido que con criterio clínico, pueden pasar a formar parte del material informativo que eventualmente aclare el diagnóstico de una hepatopatía (Cuadro No. 3).

CUADRO No. 3
EXAMENES DE GABINETE Y PROCEDIMIENTOS
ESPECIALES EN EL ESTUDIO DE LAS HEPATOPATIAS

GABINETE	
1.	RADIOLOGIA:
1.1	PARENQUIMA HEPATICO:
	- Placa de tórax. PA y Lateral
1.2	VIAS BILIARES:
	- Colecistografía oral
	- Colangiografía endovenosa
1.3	RED VASCULAR:
	- Esofagograma
	- Esplenoportografía
	- Manometría venosa
	- Cavografía

1.4 MIXTA:

- Placa simple de abdomen
- Colangiografía percutánea (PTC)
- Arteriografía selectiva

2. ENDOSCOPIA:

2.1 VIAS BILIARES:

- Colangiopancreatografía retrógrada (ERCP).

2.2 RED VASCULAR:

- Esofagogastroscofia

3. MEDICINA NUCLEAR, ULTRASONIDO Y TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA:

3.1 PARENQUIMA Y VIAS BILIARES:

- Gammagrafía hepática
- Mapeo por ultrasonido
- Tomografía axial computarizada

1) Radiología: La placa de tórax puede dar buena información acerca de crecimiento hepático que eleve el hemidiafragma derecho, a veces asociado a atelectasia basal e incluso neumonía, como en el caso de abscesos que se comunican a tórax. También puede ser informativa en abscesos extrahepáticos y en hepatopatías que cursan con hipoalbuminemia y subsecuentemente derrame pleural. Se evalúan además del hígado: la piel, el tejido celular subcutáneo, el seno y cúpula diafragmática, el parénquima pulmonar y la silueta cardiaca. Sobre vías biliares se dispone fundamentalmente de la colecistografía oral⁴³ y la colangiografía endovenosa⁴⁴. Ambos procedimientos se sirven de medios de contraste yodados. En el primer caso, este medio se administra oralmente, se absorbe en el intestino delgado, es captado por el hígado, excretado con la bilis, almacenado y concentrado en la vesícula biliar. Debe tenerse presente que la patología que afecte cualquiera de los pasos mencionados antes, interferirá con el resultado diagnóstico del procedimiento. Se utiliza para el diagnóstico de cálculos radiolúcidos, colecistitis crónica, tumores vesiculares, depósitos de colesterol en la mucosa vesicular y en el diagnóstico diferencial y topográfico de opacificaciones o masas del hipocondrio derecho. Generalmente es útil realizar el examen con niveles de bilirrubina no mayores de 2.5 mg/dl. En el segundo caso el medio se administra por vía endovenosa y el hígado lo capta y lo excreta luego con la bilis. Impregna especial-

mente las vías biliares y ocasionalmente la vesícula. De ahí que esté indicado en el estudio del árbol biliar, siempre que el paciente no tenga la elevación de bilirrubina mencionada antes. En cuanto a exámenes radiológicos que dan información específica sobre la red vascular, mencionamos el esófagograma, que con una simple administración de bario permite delinear bastante bien la presencia de várices esofágicas, generalmente como parte de los hallazgos de un síndrome de hipertensión portal. La esplenoportografía consiste en la administración intraesplénica de un material de contraste que opacifica las venas esplénica y porta, las ramas intrahepáticas de esta última y los sinusoides. A veces la porta no se visualiza en casos de cirróticos por la estasis venosa existente, e incluso por una inversión del flujo. Resulta particularmente útil la visualización del territorio espleno-portal en pacientes con una obstrucción de la vena esplénica, o con hipertensión portal debida a un obstáculo portal extrahepático¹³. Los estudios de manometría venosa, ya sean a nivel intrahepático, retrógrado, transhepáticos, umbilicales, esplénicos o portales, resultan particularmente útiles en el estudio de obstáculos vasculares y evalúan así las repercusiones funcionales del daño, o la posible cirugía a efectuar²⁹. La detección de obstrucciones a nivel de la vena cava inferior, ya sea asociadas al síndrome de Budd-Chiari, a compresión extrínseca tumoral, o a hipertrofia del lóbulo caudado, puede obtenerse por medio de una cavografía. Otros estudios radiológicos pueden dar información simultánea en más de uno de los parámetros delimitados aquí (parénquima, vías biliares y red vascular). Así la placa simple de abdomen puede detectar ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, calcificaciones arteriales hepáticas o esplénicas y calcificaciones portales (trombosis de la vena porta).

La colangiografía percutánea (P.T.C.) se obtiene gracias a la dilatación de los conductos biliares, generalmente como respuesta a un proceso obstructivo de los conductos mayores. El medio de contraste yodado se inyecta en forma percutánea con una aguja Chiba y se obtiene un colangiograma de gran utilidad, muchas veces complementario a una ERCP. (Ver "endoscopia"). Aún en conductos dilatados el estudio es satisfactorio en un 50% de los intentos. El procedimiento puede a la vez prestarse para introducir un catéter de polietileno de 1.5 mm de diámetro dentro de una aguja más gruesa, de tal

suerte que al retirar la aguja, el catéter quede dentro del árbol biliar. Puede así drenarse bilis y volver a utilizarse el catéter para inyectar nuevamente medio de contraste²⁸. Desde el punto de vista arterial y parenquimatoso resulta muy útil la arteriografía selectiva. Se obtiene ésta con un catéter dirigido fluoroscópicamente desde su introducción por la arteria femoral y hasta la cateterización del tronco celíaco. En este instante se inyecta un medio yodado soluble en agua a través del catéter y con un seriógrafo se obtienen las placas radiológicas. Resulta de gran ayuda en los carcinomas primarios de hígado, masas ocupantes de hígado y problemas arteriales hepáticos³³.

2) Endoscopia: La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), representa un excelente método diagnóstico para las colestasis de más de 2.5 mg/dl de bilirrubina. Canulando la ampolla de Vater por medio de un catéter de polietileno, se inyecta un medio de contraste yodado que delimita las vías biliares y/o el sistema excretor pancreático. Con práctica es posible canular el sistema biliar selectivamente, o las otras posibilidades apuntadas. Con la ayuda del intensificador de imágenes se dirigen las tomas de las radiografías. Exceptuando los casos de pacientes muy inquietos, de pancreatitis aguda, quistes pancreáticos, colangitis y alergia al yodo, el procedimiento se puede efectuar sin mayores problemas⁵. La esofagoscopia simple complementa el esofagograma en la búsqueda de alteración vascular venosa, caso específico de las várices esofágicas. Cuando las várices son prominentes, la manipulación endoscópica debe ser mínima a fin de evitar traumatismos que las hagan sangrar. De ahí que en estos casos el estudio radiológico es recomendable que preceda a la endoscopia⁸.

3) Medicina Nuclear, ultrasonido y tomografía axial computarizada: De estos tres procedimientos, la medicina nuclear es el más difundido en nuestro medio, no existiendo en nuestro país una unidad de tomografía axial computarizada de cuerpo entero en la actualidad. Los radioisótopos usados para obtener imágenes del hígado y las vías biliares son el Tc 99m, I 131, Ga 67, Se 75 y el Au 198; todos emisores de radiación gamma. Estos nucleidos se unen químicamente a fármacos que le otorgan la especificidad. El Au 198 coloidal y el sulfuro coloidal unido a Tc 99m, son usados como agentes para el sistema retículo-endotelial; este último se usa rutinariamente en nuestro servicio para la gam-

magrafía hepato-esplénica. Los derivados del ácido iminodiacético (IDA) marcados con Tc 99m y el rosa de bengala unido a I 131, son tomados por los hepatocitos y excretados por la vía biliar³². Aunque los derivados del IDA son superiores, aún no los tenemos en nuestro medio. El citrato de Ga 67 se utiliza para determinar la presencia de hepatomas, linfomas y procesos inflamatorios. Con un fin semejante se usa la selenometionina marcada con Se 75. La imagen morfológica con radiocoloides está indicada para estudiar la presencia de lesiones ocupantes de espacio, que se muestran como áreas afuncionales ("frías"), y procesos hepáticos difusos de diversa etiología: cirrosis, procesos inflamatorios e infiltrativos que muestran patrones de captación irregular²¹⁻³¹. Con el uso de una gammacámara pueden efectuarse estudios dinámicos de flujo sanguíneo, que ayudan a determinar la vascularidad de una lesión y así ayudar en el diagnóstico diferencial. La imagen de tipo funcional, obtenida con los derivados del IDA, sirve de parámetro de función hepatocelular; son captados por el hepatocito y excretados sin conjugar en la vía biliar. De esta manera se puede seguir la dinámica de la bilis radiactiva en el hígado, las vías biliares extrahepáticas y en el intestino. Diferentes patologías de la vía biliar tienen sus patrones característicos. Este estudio es particularmente útil en padecimientos dolorosos del cuadrante superior derecho, con algunas ventajas sobre procedimientos radiográficos como la colecistografía oral y la colangiografía intravenosa. La colecistografía puede establecer o descartar la presencia de colecistitis aguda o crónica, en la valoración de diversos procedimientos quirúrgicos con derivaciones de la vía biliar y tubo digestivo alto³². Finalmente sirve para el diagnóstico diferencial de la ictericia (médica vs. quirúrgica), aunque la sonografía es superior en este punto en particular. Las ventajas de la medicina nuclear son que no es invasiva, la irradiación es mínima, es altamente sensitiva, puede realizarse en enfermos graves con molestias mínimas, es de relativo bajo costo y no da problemas alérgicos a los fármacos utilizados³².

La ecografía, aplicación diagnóstica del principio del sonar, ha abierto nuevas dimensiones diagnósticas en los padecimientos hepáticos y de las vías biliares. Actualmente la ecografía con escala de grises es un procedimiento rutinario de investigación de las enfermedades hepatobiliares en muchos centros de fuera, ya que per-

mite el estudio de patología hepática, tanto de tipo difuso como localizada. Permite establecer la etiología de diferentes padecimientos de tipo difuso, por sus patrones característicos como: infiltración grasa, cirrosis, procesos inflamatorios y lesiones ocupantes de espacio, ya sean primarias o secundarias. Además establece el carácter sólido o quístico de las mismas²². En problemas diagnósticos de ictericias, es procedimiento de elección, evitando en muchos casos, el uso de procedimientos invasivos, que tienen una morbilidad pequeña pero significativa, como la ERCP y la T.A.C. A la vez, sirve para seleccionar mejor cuáles pacientes se deben someter a estos procedimientos. Se puede establecer el carácter médico o quirúrgico con gran certeza, al poder demostrar la dilatación de los conductos intra y extrahepáticos y a veces su etiología (cálculos, neoplasias de páncreas, pancreatitis, etc.), indicando así su carácter quirúrgico cuando se demuestra dilatación, ya que las ictericias de tipo médico no cursan con dilatación de la vía biliar. La certeza diagnóstica varía en diferentes reportes de 90 a 100%. Las ventajas de este método son: que no se requiere preparación, que puede hacerse en pacientes graves, que no es invasivo, que no se somete al paciente a irradiación y que no está afectado por los niveles séricos de bilirrubina. Está limitado por la interposición de costillas y la visualización de la cúpula hepática resulta difícil. El estudio no se puede efectuar cuando existe gas o materia fecal en el área de interés. Los estudios no contributivos al diagnóstico por esta razón, varían alrededor del 10%³⁵⁻⁴².

La tomografía axial computarizada, de introducción clínica más reciente, ofrece información semejante a la sonografía y su certeza diagnóstica en los informes iniciales es comparable al ultrasonido. Tiene la ventaja de que las imágenes son de más fácil interpretación. Su detalle anatómico es excelente y no está afectada por interposición de costillas, gases o materia fecal. Es un procedimiento de costo significativamente mayor y su uso clínico diario no está justificado hoy día²⁵⁻³²⁻³⁵⁻⁴². Así, en el estudio de enfermedades hepatobiliares, cuando la patología sospechada es tumoral, hepatocelular difusa o colecistopatía aguda, los procedimientos de elección son las diferentes modalidades centelleográficas. La sonografía está indicada cuando el estudio de medicina nuclear no es concluyente en el diagnóstico diferencial de la ictericia, donde su

rendimiento diagnóstico es superior al procedimiento previo (95% vs. 84%). También está indicada en sospecha de colecistitis crónica o colelitiasis. La tomografía axiaial computarizada aún está en una etapa de desarrollo e investigación y su utilidad clínica no está definida hoy día.

E. INMUNOLOGIA

Aunque pueden encontrarse grandes alteraciones inmunológicas en algunas hepatopatías agudas, son las crónicas las que ofrecen mayor complejidad inmunológica y es dentro de este apartado que se encuentran algunas de las hepatopatías por virus B. (Cuadro No. 4).

CUADRO No. 4
LA INMUNOLOGIA EN EL ESTUDIO DE LAS
HEPATOPATIAS

INMUNOLOGIA	
1.	Pruebas para determinar posible etiología y agresividad del proceso:
	Anti-A HBsAg Anti-HBs HBeAg Anti-HBe HBe1Ag Anti-HBe1 HBe2Ag Anti-HBe2 HBe3Ag Anti-HBe3 DNA-Polimerasa Antígeno carcinoembrionario HAAG Anti-HA
2.	Pruebas para evaluar principalmente la inmunidad humoral:
	Factor reumatoide Anticuerpo Anti-DNA Anticuerpo Anti-núcleo Anticuerpo Anti-músculo liso Anticuerpo Anti-mitocondria Complemento sérico
3.	Pruebas para evaluar principalmente la inmunidad celular:
	Transformación de linfocitos Factor inhibidor de migración (MIF)
4.	Pruebas para evaluar la respuesta integral del huésped:
	Inmunoglobulinas Alfa-feto proteínas

1) Pruebas para determinar posible etiología y agresividad del proceso: En este campo disponemos hoy en día de valiosos parámetros

inmunológicos, ya no solo útiles para los estadios más avanzados de la enfermedad, sino desde el comienzo del broto inicial. De ahí que la diferenciación entre etiología viral A, B, o NoA—NoB es relativamente fácil hacerla. En este primer nivel de discriminación son útiles las pruebas para Anti-A (según sus niveles puede ser prácticamente específica para hepatitis A reciente)¹¹, HBsAg y anti-HBe, que informan de manera conjunta cuál de las tres etiologías es la que se está estudiando, siempre con la orientación fundamental de la clínica. Llamamos la atención en este punto, debido a que las hepatopatías por virus B tienen el HBsAg positivo por un período relativamente corto, a no ser que se trate de un individuo portador del mismo. Puede considerarse entonces que el anti-HBe es el marcador inmunológico más confiable (en relación a etiología viral B), a partir del período clínico inicial, ya sea este icterico, y sobre todo anictérico. El HBsAg y HBeAg son muy orientadores en el período preclínico de la enfermedad¹²⁻³⁴. Actualmente se determinan los antígenos HBe1Ag, HBe2Ag y HBe3Ag con sus respectivos anticuerpos. Sin embargo el antígeno e, es un antígeno críptico único, derivado del antígeno principal del core y sus tres variantes corresponden probablemente a su estadio libre en el plasma (e1), y a ligámenes con algunas inmunoglobulinas (e2 y e3)¹⁷. La DNA-polimerasa del virus B parece tener la función de completar la doble cadena del DNA del core que se encuentra parcialmente en doble cadena. Así también el virus se volvería infectivo. La reacción se efectúa in vitro, incubando las partículas Dane o sus cores en presencia de nucleótidos trifosfatos y Nonidet P-40. Este último junto con elevadas concentraciones de sal, activan la polimerasa (condiciones en que las DNA polimerasas celulares y bacterianas no son activas), por lo que su actividad puede valorarse específicamente, de acuerdo a la cantidad de DNA en doble hélice que logre aislarse finalmente¹⁷. El antígeno carcinoembrionario es de origen fetal y se encuentra presente en varios procesos cancerosos y otras enfermedades que incluyen la cirrosis. Niveles sobre 40 ng/ml sugieren metástasis hepáticas¹⁰. Entre los antígenos órgano-específicos están los correspondientes a las hepatopatías por etanol, que se pueden investigar más específicamente por medio del antígeno hialino alcohólico (AHAg), el cual purificado, reacciona con el suero de los pacientes que tienen una hepatitis

pro etanol, en una difusión en gel, fijación de complemento microcuantitativa o inmuno-hemaglutinación. Desaparece durante las primeras 5 semanas de terminada la ingesta etílica y casi seguidamente aparecen los anticuerpos (anti-AH). Estos se mantienen en títulos elevados en los casos graves y descienden en los individuos que mejoran. De ahí su valor pronóstico¹⁴.

2) Pruebas para evaluar principalmente la inmunidad humoral: Las hepatopatías crónicas, muchas veces relacionadas con problemas sistémicos, pueden manifestarse por alteraciones a nivel de las pruebas que reflejan la inmunidad humoral. De ahí que se puedan encontrar persistentemente positivas las pruebas órgano-no-específicas como el factor reumatoide, anticuerpos anti-DNA, anti-núcleo, anti-músculo liso y anti-mitocondria, a la vez que alteraciones en el consumo del complemento sérico¹⁵. En general son anticuerpos dirigidos contra organelas subcelulares o proteínas solubles compartidas por el hígado y muchos otros órganos. Pueden ser marcadores de una predisposición genética de anomalías inmunológicas subyacentes. Se utilizan extendidos de tejidos o los tejidos mismos de hígado, estómago y riñón de rata, o riñón, tiroides y estómago humanos. Es posible hacer el rastreo de todos los anticuerpos en un solo bloque de tejido, valiéndose de un microscopio UV, o en su defecto por el método de la peroxidasa. En todo caso, el título de los anticuerpos debe determinarse por dilución seriada, efectuando el conteo en la dilución 1:10. El factor reumatoide se determina por la presencia de anti-gammaglobulinas y los componentes del complemento se miden por inmunodifusión radial con el antisuero correspondiente a cada uno. En general una disminución de concentración refleja síntesis alterada. Los casos de consumo elevado debido a la formación de complejos inmunes, se pueden investigar mejor estudiando la degradación del C3 por medio de una inmunodifusión radial¹⁰⁻³⁶.

3) Pruebas para evaluar principalmente la inmunidad celular: La información de la inmunidad celular se obtiene a través de la transformación de linfocitos con fitohemaglutinina (PHA)¹⁸. Esta activa la mayor parte de los linfocitos T periféricos, de tal suerte que se transforman en linfoblastos y hay división celular. Cuando hay una respuesta disminuida de los linfocitos a la fitohemaglutinina, puede ser por una dis-

minución del total de células T o por una función alterada de las mismas. Cuando en lugar de fitohemaglutinina se usan antígenos como el HBsAg, se deben hacer curvas de respuesta a las dosis empleadas, ya que la transformación mediada por antígenos, es más lenta que la inducida por mitógenos, lo que podría deberse a un efecto de las células B. El factor de inhibición migratoria (MIF), consiste en la inhibición de la migración de leucocitos en un medio tisular, por un antígeno al que el paciente reacciona. Se efectúa in vitro y correlaciona con hipersensibilidad tardía, por lo que se puede emplear para el estudio de lipoproteínas específicas del hígado, HBsAg y HAAG¹⁴.

4) Pruebas para evaluar la respuesta integral del huésped: Esta se evalúa por los niveles de las inmunoglobulinas que producen los linfocitos B, generalmente como respuesta a un estímulo antigénico específico. Aunque no son totalmente específicas, hay una tendencia clara a encontrar niveles elevados de IgM en la hepatitis viral aguda y en la cirrosis biliar primaria. La disminución marcada de IgA junto a la elevación de IgG son muy sugestivas de Hepatitis Crónicas Activa. Generalmente se determinan por inmunodifusión radial¹⁴⁻¹⁵⁻³⁴⁻³⁶. Las alfa-beto proteínas existen en los individuos normales en pequeñas cantidades producidas por los hepatocitos. Sin ser específicas, algunos autores las encuentran elevadas en carcinomas primarios de hígado y en procesos regenerativos hepáticos¹. Por RIA y ELISA la sensibilidad de la prueba es muy alta¹². En nuestro medio correlaciona muy mal con los cuadros clínicos apuntados antes⁴¹.

F. MORFOLOGIA

La citología y la histología, son los procedimientos de que nos valemos para el estudio morfológico del hígado. La citología interpretada por personal experimentado es sumamente útil. Representa muchas veces el único procedimiento de este tipo que se puede efectuar, especialmente por la alteración de los mecanismos de coagulación del paciente, que harían muy riesgosos otros procedimientos. Es particularmente informativa en el caso de procesos tumorales primarios o secundarios. La obtención del material es sencilla y sólo requiere técnica adecuada y una jeringa con aguja 22, para obtener por aspiración el material que se extiende en un portaobjetos y se fija para su observación.³⁻⁷

CUADRO No. 5
LA MORFOLOGIA EN EL ESTUDIO DE LAS
HEPATOPATIAS

MORFOLOGIA	
1.	MICROSCOPIA DE LUZ
2.	MICROSCOPIA ELECTRONICA
3.	INMUNOCITOLOGIA E INMUNOFLOURESCENCIA

En el caso de la histología, las muestras pueden ser obtenidas por medio de las diferentes agujas (Menghini = por aspiración, y Vim-Silverman = por corte): a) a ciegas en la cama del enfermo; b) dirigida a través de una peritoneoscopia; c) en cuña tomada por el cirujano durante una laparatomía⁴⁰. Deben realizarse: a) para afirmar o excluir el diagnóstico clínico de una hepatopatía (cirrosis, daño por etanol, tumores, fibrosis congénita y enfermedades del sistema retículo endotelial); b) como ayuda en el diagnóstico de enfermedades sistémicas que involucren al hígado con granulomas; c) para determinar la actividad, severidad y naturaleza del daño hepático (caso de las hepatitis); ch) para evaluar la respuesta a un tratamiento; d) para aclarar la causa de una ictericia; e) para aclarar alteraciones de diferentes pruebas funcionales hepáticas; f) como búsqueda de enfermedades neoplásicas; g) para estudiar fiebres de origen oscuro; h) en caso de esplenomegalia de origen no determinado; i) en enfermedades de depósito y j) para estudiar algunos pacientes con ascitis, enfermedades metabólicas y hematopoyéticas, de causa no determinada. Se contraindica el procedimiento cuando hay: a) alteraciones en la coagulación; b) empiema o absceso subfrénico derecho; c) tumores vasculares de hígado y d) pacientes muy inquietos. Ocasionalmente se puede contraindicar por cuadro de colangitis aguda, ascitis, o severo ataque al estado general.

Siempre que la toma de la muestra se pueda efectuar durante una peritoneoscopia, es preferible, ya que se puede dirigir hacia un sitio de particular interés y además se tiene la observación macroscópica complementaria que ofrece tanta información, incluyendo hígado, vesícula, bazo, vasos portales y cavidad peritoneal en general. En casos de cirugía abdominal alta previa al procedimiento, éste puede resultar difícil por la presencia de adherencias. Tiene además las contraindicaciones de todo procedimiento qui-

rúrgico². La microscopía de luz da excelente información general con tinciones como la hematoxilina-eosina; sobre tejido conjuntivo con tinciones de azul de anilina, e impregnación de plata para fibras de reticulina. También se pueden utilizar preparaciones específicas, o luz polarizada para observar amiloide, microorganismos o sustancias anormales³⁷. El microscopio electrónico representa un excelente método de investigación de las enfermedades de depósito, de las estructuras intracelulares, de las sustancias anormales y principalmente de la hepatitis viral en sus diferentes estadios⁴. Un paso adelante significa la inmunocitología que permite cuantificar los inmunocitos productores de diferentes clases de inmunoglobulinas en las biopsias de hígado. Además permite detectar el virus de la hepatitis B y sus diferentes componentes antigénicos y anticuerpos, en las localizaciones que le son características a cada uno. De manera similar, la inmunofluorescencia detecta también antígenos y anticuerpos, según su localización en las células y tejidos²⁶.

RESUMEN

Se presenta una revisión concisa de los diferentes campos en que se concentra el estudio del hígado y las vías biliares actualmente en nuestro medio. Se consideran la historia clínica, el examen físico, la bioquímica sanguínea, los exámenes de gabinete y procedimientos especiales, la inmunología y la morfología.

SUMMARY

The fields in which the study of the Liver and the biliary system is possible to perform at present in our Hospital is reviewed in a straightforward way. Clinical History, Physical Examination, Blood Chemistry, Special Procedures, Immunology and Liver Morphology are considered.

BIBLIOGRAFIA

1. ALELEV, G. I. *Ad. Cancer Res.* 14:295, 1971.
2. BANGUERA, M. *Endocrinology* 95:799, 1974.
3. BARRANTES, B.A.; CORDERO, M.R.; MONTERO, U. C. F. *Sangra* 21:1, 1976.

4. BIANCHI, L. Hepatology. 2° Cuarto, 1977.
5. BOLAÑOS, M.V.; CON, G.R.; MARTEN, A. et al. Acta Méd. Cost. 21:187, 1978.
6. COHEN, L. Med. Clin. N. Amer. 53:115, 1969.
7. CORDERO, R.; MENA, W.; QUESADA, E. Acta Méd. Cost. 12:245, 1969.
8. DAGRADI, A.F. RODILES, D.N.; COOPER, E. et al. Am. J. Gastroenterol. 56:371, 1971.
9. DAVIDSON, C.S.: Liver Pathophysiology: Its Relevance to Human Disease. Little Brown and Company, Boston, 1970.
10. Diseases of the Liver and Biliary Tract. (Carroll M. Leevy, Hans Popper y Sheila Sherlock, editores). Fogarty International Proceedings No. 22, 1976.
11. HILLEMANN, M.R.; PROVOST, P.J.; MILLER, W.J. et al. Am. J. Med. Sci. 270:93, 1975.
12. HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; NI, L.Y. et al. N. Engl. J. Med. 290:1336, 1974.
13. HORISAWA, M.; BOYER, T.D.; REDEKER, A.G.; REYNOLDS, T.B. Gastroenterology. 69:830, 1975.
14. KANAGASUNDARAM, N.Y. y LEEVY, C.M. Med. Clin. North Am. 63:631, 1979.
15. KLATSKIN, G.; KANTOR, F.C. Ann Intern. Med. 77:533, 1972.
16. LEEVY, C.M. Evaluaton of Liver Function in Clinical Practice. 2a. Edición. Lilly Research Laboratories, Indianapolis, 1974.
17. MACAYA, G.; SALOM, I. y MARTEN, A. Acta Méd. Cost. en revisión.
18. MACSWEEN, R.N.M.; GALBRAITH, I.; THOMAS, M.A. et al. Clin. Exp. Immunol. 15:35, 1973.
19. MARTEN, A. Rev. Méd. de Costa Rica. 46:3, 1979.
20. MARTEN, A. Acta Méd. Cost. 22:89, 1979.
21. McAFEE, J.G.; AUSE, R.C.; WAGNER, H.N. Arch. Intern. Med. 116:95, 1965.
22. MCCARTHY, C.F.; WELLS, P.N.T.; ROSS, F.G.M. et al. Gut 10:904, 1969.
23. MIYADA, D.S.; BAYSINGER, V.; NOTRICA, S. et al. Clin. Chem. 18:52, 1972.
24. MONTOYA, F.; SOLANO, J. Acta Méd. Cost. en prensa.
25. MUROFF, L.R.; JOHNSON, P.M. Am J. Roentgenol Rad Ther Nucl. Med. 121: 728, 1974.
26. OMATA, M.; AFROUDAKIS, A.; LIEW, C.T. et al. Gastroenterology. 75:1003, 1978.
27. PHELAN, M.B.; NEALE, G.; MOSS, G.W. Clin. Chim. Acta. 32:95, 1971.
28. REDEKER, A.G.; KARVOUNTZIS, G.G.; RICHMAN, R.H. et al. JAMA 231:386, 1975.
29. REYNOLDS, T.; ITO, S.; IWARSUKI, S. Am. J. Med. 49:649, 1970.
30. ROBERTS, H.R.; CEDERBAUM, A.I. Gastroenterology. 63:297, 1972.
31. ROSENTHALL, L. The application of radioiodinated rose bengal and colloidal radiogold in the detection of hepatobiliary disease. Warren H. Green St. Louis, 1969.
32. ROSENTHALL, L.; SHAFFER, E.A.; LISBONA, R. et al. Radiology 126:467, 1978.
33. RUZICKA, F.F., Jr.; ROSSI, P. Radiology. 92:777, 1969.
34. SALOM, I.; MACAYA, G. y MARTEN, A. Acta Méd. Cost. en revisión.
35. SAMPLE, W.F.; SARTI, D.A.; GOLDSTEIN, L.I. et al. Radiology. 128:719, 1969.
36. SCHAFFNER, F.; BARKA, T.; POPPER, H. Exp. Mol. Pathol. 2:419, 1963.
37. SCHEVER, P.J. Liber Biopsy Interpretation, 2a. edición, Balliere Tindall, 1973.
38. SCHMID, R. Hyperbilirubinemia. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. 3a. edición, Editado por JB Stanbury, JB Wyngaarden, DS Frederickson. MacGraw Hill Book Company, New York, 1972.
39. SCHOENFIELD, L.J.; FOULK, W.T.; BRITT, H.R. J. Clin. Invest. 43:1409, 1964.
40. SHERLOCK, S. Diseases of the Liver and Biliary System, 5a. edición, Brackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
41. SIGARAN, F.; MEKBEL, A.; MORA, C. et al. Acta Méd. Cost. 21:61, 1978.
42. TAYLOR, K.J.W.; CARPENTER, D.A.; HILL, C. R. et al. Radiology. 119:415, 1975.
43. WHITEHOUSE, W.M. Examination of the gallbladder. Alimentary Tract Radiology. Vol. 2. Edited by A.R. Margulis, H.J. Burthenne. C.V. Mosby, St. Louis, 1967.
44. WISE, R.E. Intravenous cholangiography. Alimentary Tract Radiology. Vol. 2. Edited by A.R. Margulis, H.J. Burthenne. C.V. Mosby, St. Louis, 1967, pp. 960-970.
45. ZIMMERMAN, H.J. Gastroenterology. 46: 613, 1964.