UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

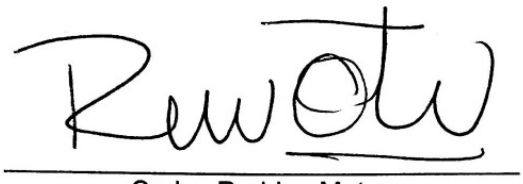
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PARENQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Cirugía General

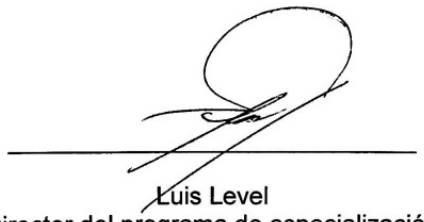
Dilia Ávila
Egleemar Rivas

Tutor: Carlos Rodrigo Matus

Caracas, noviembre de 2019.



Carlos Rodrigo Matus
Tutor



Luis Level
Director del programa de especialización



Silvia Piñango
Coordinadora del programa de especialización

DEDICATORIA

A Dios, por permitirnos llegar a este momento, por los triunfos y los momentos difíciles que nos han enseñado a valorarlo cada días más. A mi familia quienes por ellos somos lo que somos. A nuestros padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor ayuda en los momentos difíciles y a quienes nos han dado todo como valores, principios, carácter, empeño, perseverancia, coraje, para conseguir nuestros objetivos.

A mi esposo José Ramón y a mi hija Camila por su paciencia, quienes han sido fuente de motivación e inspiración.

A mi madre María Ordaz por siempre estar a mi lado y apoyarme en todo momento. A mi abuela Eglee Gómez por llevarme de su mano y guiarme a ser mejor y crecer cada día.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto es el resultado del esfuerzo conjunto de todos los que formamos el grupo de trabajo. Agradecemos en primer lugar a Dios, al Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, porque en sus espacios, recibimos el conocimiento intelectual y humano de nuestros guías académicos, así como el equipo multidisciplinario de la institución. Especialmente agradecemos a nuestro tutor Dr. Carlos Matus por su paciencia, consejos, amistad y trabajo incansable.

“Nuestro primer objetivo en la vida es ayudar a los demás. Y si no puedes, al menos no los dañes”

Dalai Lama

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN 1

INTRODUCCIÓN 3

MÉTODOS 19

RESULTADOS 22

DISCUSIÓN 24

REFERENCIAS 27

ANEXOS 32

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PARENQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA

Dilia María Ávila Luna. C.I.:20534786. Sexo: Femenino.
E mail: dmal_29@hotmail.com. Telf.:04241357406.
Direccion: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.
Especialización en Cirugía General.
Egleemar Carolina Rivas Ordaz. C.I.:19437454. Sexo: Femenino.
E mail: egleecro3006@hotmail.com. Telf. 04120946237.
Dirección: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.
Especialización en Cirugía General.
Tutor: Carlos Rodrigo Matus. C.I.:11230940. Sexo: Masculino.
E mail: crmatus1958@gmail.com Telf. 04166071031.
Dirección: Dr. Miguel Pérez Carreño.
Especialista en Cirugía General

RESUMEN

Objetivo: Demostrar los cambios histopatológicos en el parénquima hepático en pacientes atendidos en el servicio de cirugía general con ictericia obstructiva mediante biopsia hepática, del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal. Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico intencional según criterios de inclusión y exclusión, que generará una muestra de aproximadamente 30 pacientes atendidos en la unidad de cirugía general. **Resultados**. La edad promedio fue de 48,4± 18,5 años, el sexo más frecuente afectado fue el femenino (60,0 %). La causa más frecuente de ictericia obstructiva fue la litiasis vesicular y coledociana (86,7%), seguido del tumor de cabeza del páncreas (10,0%). Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la colestasis intrahepática (70%), seguido del hígado graso (16,1%). En los grupos etarios y por sexo predominó la colestasis intrahepática (75,0%, grupo de 20-29 años; 33,3%, de 30-39 años; 60,0% en los de 40-49 años; 71,4%, de 50-59 años y 66,7% en los de 60 y más años), el 66,7% en el femenino y 75,0% en el masculino [p=0,7]. La hiperbilirrubinemia acentuada se correlacionó más con hepatitis crónica (p=0,01). La GGT se correlacionó más con la colestasis intrahepática (p=0,10). Los altos niveles de fosfatasa alcalina se correlacionaron más con la cirrosis hepática (p=0,04). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos ecográficos e intraoperatorios (p=0,003). **Conclusión:** El cambio histopatológico del parénquima hepático en paciente con ictericia obstructiva independientemente la etiología, fue la colestasis intrahepática.

Palabras Claves: Ictericia obstructiva. Hallazgos histopatológicos. Parénquima hepático

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN THE HEPATIC PARENCHYMA IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dilia María Ávila Luna. C.I.:20534786. Gender: Female.
E mail: dmal_29@hotmail.com. Phone: 04241357406.
Address: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.
Specialization in surgery.
Egleemar Carolina Rivas Ordaz. C.I.:19437454. Gender: Female.
E mail: egleecro3006@hotmail.com. Phone. 0412 0946237.
Address: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.
Specialization in surgery.
Tutor: Carlos Rodrigo Matus. C.I.:11230940 Gender: Male.
E mail: crmatus1958@gmail.com Phone. 04166071031.
Address: Dr. Miguel Pérez Carreño.
Surgeon

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the histopathological changes in the hepatic parenchyma in patients treated in the general surgery department with obstructive jaundice through liver biopsy, from the Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital between June 2018 and June 2019. **Method:** A prospective descriptive, prospective study of cross-section. Intentional non-probabilistic sampling was performed according to inclusion and exclusion criteria, which will generate a sample of approximately 30 patients treated in the general surgery unit. **Results** The average age was 48.4 ± 18.5 years, the most frequent sex affected was female (60.0%). The most frequent cause of obstructive jaundice was gallbladder and gallbladder lithiasis (86.7%), followed by the head tumor of the pancreas (10.0%). The most frequent histopathological findings were intrahepatic cholestasis (70%), followed by fatty liver (16.1%). In the age groups and by sex, intrahepatic cholestasis predominated (75.0%, group 20-29 years; 33.3%, 30-39 years; 60.0% in those 40-49 years; 71.4 %, 50-59 years and 66.7% in those 60 and older), 66.7% in women and 75.0% in men [p = 0.7]. Accentuated hyperbilirubinemia was more correlated with chronic hepatitis (p = 0.01). GGT was more correlated with intrahepatic cholestasis (p = 0.10). High levels of alkaline phosphatase were more correlated with liver cirrhosis (p = 0.04). A statistically significant association was found between ultrasound and intraoperative findings (p = 0.003). **Conclusion:** The histopathological change of the hepatic parenchyma in a patient with obstructive jaundice regardless of the etiology was intrahepatic cholestasis.

KeyWords: Obstructive jaundice. Histopathological findings. Liver parenchyma.

INTRODUCCIÓN

La ictericia es la coloración amarillenta de piel, mucosas y fluidos corporales por elevación de bilirrubina en sangre, detectable cuando es mayor de 2-3 mg/dl. La pigmentación afecta a esclera, mucosas, tronco y extremidades. Al aumentar la bilirrubina conjugada o directa se produce coluria, que precede a la ictericia, esto no ocurre si aumenta la bilirrubina no conjugada o liposoluble. (1)

En la práctica quirúrgica, la causa más frecuente de ascenso de la bilirrubina es la obstrucción de las vías biliares. Este tipo de ictericia puede diferenciarse de otros factores etiológicos en aproximadamente el 80% de los casos, los restantes exigen un conocimiento complejo del metabolismo y excreción de los pigmentos biliares. (2)

Actualmente, el diagnóstico diferencial del paciente ictérico representa uno de los problemas clínicos más difíciles que enfrenta el especialista, sin embargo, los nuevos métodos exploratorios que visualizan el árbol biliar han facilitado dicho estudio, hasta lograr el diagnóstico en los pacientes sin tener que recurrir a la laparotomía exploradora para obtenerlo. (3)

La biopsia hepática puede ser utilizada para identificar la etiología de las alteraciones evidenciadas al examen físico o en caso de pacientes con patología hepática. Las alteraciones de diversas enfermedades pueden coincidir clínicamente, siendo imprescindible el diagnóstico histológico para precisar la causa y decidir el tratamiento. Esta biopsia permite precisar el grado de fibrosis, que facilita la decisión para iniciar o cambiar el tratamiento. Actualmente, en casos de hepatitis C crónica, la biopsia es muy importante debido a que la correlación entre los síntomas, valores de aminotransferasas en suero y hallazgos histológicos del hígado en la biopsia es muy pobre; hay pacientes con valores de aminotransferasas normales cuya biopsia reporta fibrosis o cirrosis. (4-5)

Planteamiento y delimitación del problema

La ictericia obstructiva se conoce como un trastorno en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino que provoca alteraciones fisiológicas y clínicas, observándose la piel y mucosas con tono amarillento. La obstrucción de la vía biliar asociada a cálculos en el conducto biliar común, constituye la causa más frecuente entre las posibilidades diagnósticas, sin dejar de considerar las neoplasias de páncreas, de la vía biliar, incluidas las de la ampolla de Váter, origen parasitario, entre otras [6- 7].

En los Estados Unidos la ictericia obstructiva se presenta en 5 de cada 1 000 personas. [6] En Venezuela, solo se tiene la información del Anuario de Mortalidad 2009, publicado el 27 de febrero de 2012. En dicha fuente, el número de fallecidos en Venezuela por tumores malignos de hígado, vías biliares y páncreas fue 1659. [8]

El aumento de la concentración de bilirrubina, debido a la fracción directa o conjugada, elevación de la fosfatasa alcalina y de la GGT, constituye la estructura enzimática de la colestasis. [6]

La biopsia hepática revela información sobre la arquitectura lobulillar y celular, la carga de hierro y cobre, la integridad de los conductillos biliares y la presencia de fibrosis, inflamación, infiltración y mitosis, entre otros. Tiene una tasa baja de complicaciones, morbilidad < 0.5% (sangrado, perforación, bilioperitoneo) y mortalidad < 0.1%. También ha sido utilizada para conocer la evolución del daño, establecer el pronóstico y conocer la respuesta al tratamiento. [9-13]

Los hallazgos histológicos compatibles con obstrucción biliar son la presencia de infartos, lagos y tapones biliares en los conductos interlobulares y neutrófilos en la pared o la luz de los conductos biliares interlobulares. Las complicaciones de la biopsia hepática dependen del método usado y en general están en el orden de 0,5% de los casos con una mortalidad de 0,1%.

La biopsia hepática puede detectar alteraciones en el parénquima u otro hallazgo que sea determinante para un buen diagnóstico. Es por esta razón se plantean como interrogante de investigación lo siguiente:

¿Cuáles serían los cambios histopatológicos en el parénquima hepático en pacientes con ictericia obstructiva demostrados mediante biopsia hepática en pacientes adultos con ictericia obstructiva atendidos en el servicio de cirugía general en el periodo comprendido junio 2018 a junio 2019 en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño?

Justificación e Importancia

La biopsia hepática es un procedimiento diagnóstico para situaciones en las cuales, con la historia clínica, los estudios por imágenes y pruebas de laboratorio se puede obtener información precisa en el diagnóstico de patologías hepáticas o tratamiento del paciente con ictericia obstructiva.

El presente estudio tiene como propósito describir los hallazgos histopatológicos en casos de ictericia obstructiva utilizando la biopsia hepática como método diagnóstico, relacionando esto con el tiempo de evolución de la ictericia, la prueba de funcionalismo hepático y a su vez con los hallazgos ecosonográficos e intraoperatorios.

En la actualidad, las enfermedades hepáticas en general, y en particular, los tumores, litiasis vesicular y coledociana así como enfermedades infecciosas del hígado que pueden ser causa de ictericia obstructiva tienen cada vez más elevada incidencia y prevalencia por lo que su apropiado diagnóstico y seguimiento es trascendente en el área de la salud pública, por lo que los resultados de la investigación servirán para mejorarla orientación del plan de trabajo en dichas patologías en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño y contribuir a las estadísticas ya que hoy en día existen escasos registros de estudios realizados en cuanto a los hallazgos histopatológicos en casos de ictericia obstructiva demostrado mediante biopsia hepática.

Antecedentes

Chalya et al, [14] realizaron un estudio para resaltar el espectro etiológico, el resultado del tratamiento de la ictericia obstructiva e identificar los factores pronósticos de morbilidad y mortalidad. Fue un estudio prospectivo descriptivo que se llevó a cabo en Bugando Medical Center al noreste de Tanzania entre julio de 2006 y junio de 2010.

Se estudiaron 116 pacientes. Las mujeres superaron en número a los hombres en una proporción de 1.3: 1. Los pacientes con ictericia obstructiva maligna eran mayores que los de tipo benigno. El tumor de cabeza de páncreas fue la causa maligna más común de ictericia, mientras que la coledocolitiasis fue la causa benigna más común. La ecografía abdominal fue la única imagen diagnóstica realizada en todos los pacientes y reveló dilatación intra y extrahepática, cálculos biliares comunes y masas abdominales en 56.2%, 78.9%, 58.1% y 72.4% de los casos, respectivamente. Demostrando que el diagnóstico y tratamiento temprano juegan un papel importante en el pronóstico de los pacientes con ictericia obstructiva.

Karki et al, [15] compararon el papel de la ecografía con la colangiografía retrógrada endoscópica y determinaron las principales causas de la ictericia obstructiva. Fue un estudio prospectivo y analítico realizado en 88 pacientes que acudieron al Departamento de Radiodiagnóstico e Imagen en el hospital Dhulikhel Hospital-Kathmandu University desde marzo de 2011 hasta agosto de 2012 con diagnóstico clínico de ictericia obstructiva. Las causas benignas más frecuentes de ictericia obstructiva fueron coledocolitiasis (63%), estenosis de la CDB (12.3%), colangitis (8%) y pancreatitis (6.85%) mientras que el colangiocarcinoma (6.85%) y el carcinoma de páncreas (4%). La ecografía tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89% en la detección de coledocolitiasis. Se encontró que era 98,78% sensible y 83,33% específico en el colangiocarcinoma, demostrando que la ecografía actúa como una valiosa modalidad de diagnóstico por imagen para detectar las causas de la ictericia obstructiva. Debido a su fácil disponibilidad, naturaleza no invasiva y rentabilidad, puede considerarse como la herramienta o técnica de imágenes de primera línea.

Gómez et al, [16] de la Universidad Dr. José Matías Delgado. San Salvador, El salvador en febrero de 2017. Determinaron el valor predictivo del diámetro del colédoco y de las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de coledocolitiasis y la concordancia entre ambos. De los 120 expedientes clínicos incluidos, se obtuvo coledocolitiasis como diagnóstico definitivo en 89 casos (74%), colecistitis en 20 (17%) casos, pancreatitis en 3 (2.5%) casos, colangitis en 3 (2.5%) casos, neoplasia de vía biliar en 3 (2.5%) casos y piocolecisto en 2 (1.6%) casos. El 80% (71 casos) presentaron

valores totales de bilirrubina superiores a 1.3 mg/dl y el 20% (18 casos) valores inferiores a 1.3 mg/dl. 31 pacientes tuvieron como diagnóstico definitivo una patología de vía biliar diferente a coledocolitiasis, de los cuales 52% (16 casos) presentaron valores totales de bilirrubina superiores a 1.3 mg/dl y 48% (15 casos) valores inferiores a 1.3 mg/dl. A su vez evaluaron la débil relación entre fosfatasa alcalina y el diagnóstico de coledocolitiasis, ya que dicho valor está relacionado con el hecho de una obstrucción de las vías biliares y no en si con una disminución o aumento del lumen del colédoco. Sin embargo, en cuanto al valor de bilirrubina total y diámetro de colédoco medido por USG existe una relación débil y pobre para AST y ALT con el diagnóstico de coledocolitiasis.

Folkmanas *et al,* [17] proponen 2007, conocer los datos epidemiológicos de la patología hepática de los pacientes en el hospital "Dr. José Gregorio Hernández", Caracas, Venezuela. Fueron 25 pacientes entre 15 y 67 años con un promedio de 42,56 años a quienes se les realizó biopsia hepática percutánea. Acorde a los resultados obtenidos, el 44% (11) de las biopsias demostró esteatosis hepática, 24% (6) esteatohepatitis, 20% (5) hepatitis crónica, 8% (2) cirrosis y 4% (1) fibrosis hepática. Solo el 36% de los pacientes presentaba valores de AST por encima de su valor superior y el 56% de los pacientes presentaba valores de ALT por encima de su valor normal con una relación AST/ALT mayor a 1. Determinaron en este estudio que el 44% de los pacientes tenía valores de aminotransferasas dentro de valor normal, pero con hallazgos patológicos en el resultado de la biopsia hepática, por lo que recomiendan realizar biopsia hepática a todos los pacientes con hepatopatías independientemente de la alteración o no de las aminotransferasas.

Carey *et al*, [18] plantearon en 2010 que la biopsia hepática es una herramienta importante en la evaluación y manejo de la enfermedad hepática, sin embargo, ha disminuido en el empleo debido a la precisión de los análisis de sangre y estudios por imágenes. Alrededor del 30% de los pacientes sufre dolor intenso luego de la biopsia, y algunos experimentan complicaciones graves como el neumotórax, el sangrado o la punción del árbol biliar. En casos raros, la hemorragia es mortal.

Nava, [19] en el año 2011 determinó los criterios epidemiológicos, clínicos y paraclínicos como indicadores predictivos de malignidad del síndrome ictérico obstructivo. Fueron

100 pacientes. El síndrome ictérico obstructivo en los pacientes representó en un 83% de los casos una etiología litiásica, en el 7,5% la etiología fue tumoral, en el 4,7% el síndrome ictérico se debió a otras causas y por último en el 4,7% de los pacientes la etiología no pudo ser determinada; dentro de las variables clínicas, el 75% presentó ictericia.

Medina *et al*, [20] en 2012, publicaron su trabajo titulado patología hepática, diagnóstico a través de la biopsia de hígado, en la se realizó una investigación retrospectiva observacional cuya muestra estuvo constituida por 106 biopsias hepáticas procesadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda" de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela; el diagnóstico más frecuente fue neoplasia (27,2%) mayoritariamente maligna, seguido de cirrosis (13,2%). Se concluyó que el estudio histopatológico de las muestras obtenidas por biopsia hepática aún constituye el método estándar para la evaluación de numerosas patologías hepáticas, sin embargo, la pericia técnica para la obtención de la muestra y la calidad del análisis patológico sigue siendo de vital importancia para lograr un diagnóstico acertado.

Tejedor *et al*, [21] en 2012 investigaron el diagnóstico de ictericia obstructiva, producida por la interrupción o la dificultad al flujo de bilis en cualquier punto entre el canalículo biliar y el duodeno. Opinaron que la primera prueba diagnóstica debe ser la ecografía abdominal, para determinar la presencia o no de dilatación de la vía biliar. Se han de realizar determinaciones séricas de bilirrubina total y fraccionada. La bilirrubina directa es soluble en agua, y se detecta en la orina.

Las enzimas de colestasis, fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) se elevan progresivamente cuando se obstruye la vía biliar; generalmente con valores de FA por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de enfermedad ósea. Los valores de aminotransferasas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) son muy variables, dependiendo de la etiología de la obstrucción, aunque generalmente serán menores que los de las enzimas de colestasis. Un cociente FA/ALT superior a 3 orienta hacia un cuadro de predominio colestásico.

Acosta *et al*, [22] desarrollaron en 2013 una investigación en la que se analizaron la biopsia hepática como un excelente método diagnóstico en el espectro de la patología hepática. La muestra fueron 1424 biopsias hepáticas, de las cuales 50.8% pertenecían a mujeres y 46.8 % a hombres de todas las edades, siendo un 55,4 % de pacientes entre los 31 a los 60 años. Dentro de los diagnósticos histopatológicos se encontró: esteatosis (15,1%), hepatitis por virus C (12,3%), tumores metastásicos (8,9%) y cirrosis (8,1%). Los signos y síntomas más frecuentes fueron: ictericia (20 niños y 92 adultos), dolor en hipocondrio derecho (6 niños y 69 adultos), obstrucción u otra alteración de vías biliares y síndrome febril prolongado. (19 niños y 43 adultos). Se concluyó al efectuar la biopsia hepática, que el síntoma más frecuente fue la ictericia como manifestación de patología hepática.

Trujillo,[23] en 2014 planteó en su trabajo de investigación que el origen de la ictericia es multifactorial y su estudio conlleva a un amplio conocimiento de la patología y sus métodos diagnósticos, y específicamente la ictericia obstructiva tiene una gama amplia de posibilidades etiológicas que pueden ser complejas en el momento de decidir el tratamiento adecuado. Se correlacionó bioquímica y por imagen de manera preoperatoria. Los pacientes del estudio registraron síndrome ictérico al ingresar y se concluye que la causa más frecuente de ictericia en el hospital fue coledocolitiasis representando un 37,5% de los ingresos con síndrome ictérico, encontrando una incidencia muy por arriba que otras investigaciones y en segundo lugar síndrome de Mirizzi y colecistitis aguda, destacando la incidencia mayor del síndrome de Mirizzi según la literatura (0.5 al 1.4%).

Nodarse et al, [24] en el año 2015 evaluaron la seguridad de la reducción del tiempo de reposo posterior a la toma de biopsia hepática según esta fuese tomado por vía percutánea o laparoscópica. Se eligieron 128 pacientes del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en México, en el período comprendido entre noviembre de 2011 y octubre de 2012, que fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos: grupo A con reposo de 6 h y grupo B con 2 h de reposo posterior a la biopsia hepática laparoscópica o percutánea, respectivamente. Llegaron a la conclusión de que no existió diferencia significativa entre el tiempo de reposo posterior a la toma de biopsia hepática de 2 h y el de 6 en cuanto a método utilizado para la toma de biopsia y sus complicaciones, por

lo que se considera que con el de 2 h el paciente se incorpora más rápidamente a sus actividades y la institución dedica menos recursos materiales y humanos. El dolor en el sitio de punción resultó la complicación más frecuente (67.2%) y la más grave fue el hematoma hepático subcapsular con 2 casos (1.6%), sin diferencias con la técnica empleada en la biopsia para la aparición de complicaciones en ambos grupos.

Marco teórico

Anatomía del hígado

El hígado es un órgano intraabdominal, situado detrás de las costillas y cartílagos costales, separado de la cavidad pleural y de los pulmones por el diafragma, pesa cerca de 2500 g. Está localizado en el cuadrante superior de la cavidad abdominal se proyecta a través de la línea media hacia el cuadrante superior izquierdo. Mide en su diámetro mayor, o transverso, 20 a 22,5 cm. En la faz lateral derecha, verticalmente, mide cerca de 15 a 17 cm y su mayor diámetro dorsoventral, 10 a 12,5 cm, está en el mismo nivel que la extremidad craneal del riñón derecho. [25] El lobulillo hepático clásico de Kiernan es la unidad anatómica del hígado. Tiene estructura hexagonal; en cada ángulo se encuentran los espacios porta y en la porción central la vena o vénula centrolobulillar. El acino de Rappaport es la unidad funcional basada en la circulación y de acuerdo a ello, el centro del lobulillo es el espacio porta y los limites periféricos se localizan entre dos venas centrales vecinas. Está dividido en tres zonas:[26]

- Zona 1: es la más próxima al espacio porta.
- Zona 2: es la porción intermedia.
- Zona 3: es la que rodea a la vena central.

El espacio porta contiene conductos biliares, ramas de la vena porta y de la arteria hepática, linfáticos y filetes nerviosos. Estos elementos se encuentran inmersos en un estroma de tejido fibroso laxo y normalmente hay escasos linfocitos y macrófagos.

El parénquima hepático es el componente funcional del hígado, tiene láminas de hepatocitos dispuestas en hileras. Las láminas hepáticas se anastomosan entre sí y son perpendiculares al espacio porta y radiadas hacia la vena central. Cada célula tiene tres superficies; la intercelular, la canalicular y la sinusoidal. [26]

En pacientes con trastornos del hígado, parte del parénquima hepático se encuentra dañado, este daño puede causar la producción de proteínas anormales, filtrado ineficientemente las toxinas de la sangre, ocasionando otros problemas. Pese disminuir la eficiencia del hígado, por lo que es difícil de procesar la sangre para eliminar los compuestos que podrían ser peligrosos. La hepatitis, el cáncer de hígado y la cirrosis pueden afectar al parénquima hepático, también puede ayudar a los procedimientos de guía como biopsias.

La túnica serosa cubre la mayor parte de la superficie del órgano. Está íntimamente adherida a la túnica fibrosa.

La túnica fibrosa se sitúa debajo del revestimiento seroso y recubre toda la superficie del órgano. En el hilio la túnica fibrosa se continúa con la cápsula fibrosa de Glisson, en la superficie del órgano, al tejido areolar que separa los lóbulos.

La porción más periférica del árbol biliar se denomina canalículo y está limitado por la membrana plasmática de dos o tres hepatocitos. El hígado cuenta con una doble circulación: la vena porta y la arteria hepática y su distribución es semejante a la de la porta. Los conductos biliares son del tamaño de la arteria hepática. En algunos casos puede verse más de uno. Normalmente están situados en el centro. En la atresia biliar pueden encontrarse irregularidades con trayecto tortuoso, engrosamiento de la media y fibrosis, tanto en la porción extrahepática como en las ramas portales. [27]

El hígado contiene una población nativa de linfocitos localizados sobre todo alrededor de los espacios porta y diseminados en el lobulillo. Es una población heterogénea en la que predominan linfocitos T y NK. Secretan citocinas y forman parte del sistema inmunológico. Debe tenerse en cuenta esta situación para no interpretar la presencia de células linfoides como un dato de inflamación. Cuando se toman biopsias hepáticas en cuña a cielo abierto, es frecuente encontrar grupos de células linfoides debajo de la cápsula, que no tienen significado patológico. También hay que tener en cuenta que en las biopsias abiertas pueden encontrarse numerosos polimorfonucleares como una respuesta inespecífica al trauma durante una laparotomía. (27)

Anatómicamente la vesícula biliar está dividida en cuatro partes: fondo, cuerpo, infundíbulo y cuello. La irrigación vascular consiste en una única arteria cística que surge de la arteria hepática. Histológicamente, la vesícula posee cuatro capas: mucosa, muscular, perimuscular y serosa. El conducto cístico se origina del cuello de la vesícula, transcurre dorsal y caudalmente hacia la izquierda y se une al conducto hepático para formar el conducto colédoco. (28)

Bilirrubina

La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico proveniente del metabolismo del grupo "hem" de la hemoglobina (Hb) y otras hemoproteínas no hemoglobínicas. El hem está constituido por protoporfirina IX (unión de cuatro pirroles) y una molécula de hierro (Fe ++). Al liberarse el hem de la respectiva proteína, el hierro es reciclado y el anillo tetrapirrólico se abre de forma lineal, para ser convertido en biliverdina (por medio de la enzima hem oxigenasa). Ésta es rápidamente transformada en bilirrubina, por medio de la biliverdina reductasa. Todo esto sucede en el sistema retículo endotelial extrahepático, principalmente el bazo y la médula ósea. (11, 28,29,30)

Un 70-80% de la Bilirrubina proviene de la Hb de los eritrocitos senescentes, mientras que un 20-30% de la misma tiene su origen en proteínas diferentes a la Hb, que contienen grupo hem (principalmente en hígado: citocromo oxidasas y catalasas). En condiciones normales, la contribución de la mioglobina a la formación de Bilirrubina es casi nula. (11, 30)

La bilirrubina proviene de la destrucción diaria de los eritrocitos circulantes, el otro 20% proviene de una eritropoyesis inefectiva de la medula ósea, y en el hígado, del metabolismo de las enzimas microsómicas P-450 y citocromo B-5.2. (31)

La bilirrubina no conjugada circula en el plasma unido a la albúmina. Puede aparecer libre en condiciones en que la cantidad de bilirrubina supera la capacidad de unión de la albúmina. Esto puede ocurrir en situaciones clínicas en las que hay cifras muy altas de bilirrubina, hipoalbuminemia o presencia de sustancias y factores que desplazan o debilitan la unión de la bilirrubina con la albúmina. Cada molécula de albúmina puede captar dos moléculas de bilirrubina, la primera molécula se une fuertemente a la albúmina, pero la segunda unión es muy lábil y puede afectarse en presencia de deshidratación, acidosis, hipoxia, entre otras. La bilirrubina es captada por receptores específicos del polo sinusoidal del hepatocito. (32)

Ya en la célula hepática, el hepatocito toma la bilirrubina y la une a unas enzimas; ligandinas y proteínas “Y” y “Z”, para ser transportada al retículo endoplásmico.

Es conjugada con ácido glucurónico por acción de la enzima UDP – glucuronil transferasa. Se obtiene así la llamada bilirrubina conjugada que se caracteriza por ser soluble en agua y no difundir a través de las membranas celulares. Bajo condiciones fisiológicas toda la bilirrubina secretada en la bilis se encuentra conjugada. (32)

Ictericia

La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y mucosas debido al depósito de bilirrubina. Esto sólo se produce cuando hay hiperbilirrubinemia sérica y representa un signo de hepatopatía o, con menor frecuencia, de un trastorno hemolítico.

La exploración física permite calcular el grado de elevación de la bilirrubina sérica: para detectar aumentos ligeros de bilirrubina sérica, se recomienda examinar el velo del paladar y las escleróticas, los cuales tienen afinidad especial por la bilirrubina, a causa de su riqueza en elastina. (33)

El diagnóstico diferencial de esta coloración amarilla de la piel abarca a pocas entidades patológicas. La piel se tiñe de amarillo en la carotenodermia, con el consumo del fármaco llamado quinacrina o al exponerse excesivamente a los fenoles. La quinacrina colorea la piel de amarillo en 4 a 37 % de los pacientes que la consumen. A diferencia de los carotenos, el fármaco mencionado puede teñir las escleróticas.

La ictericia puede deberse: a una falta o escasez de secreción biliar por parte del hígado y a una regurgitación por pasaje impedido al tracto digestivo. La clasificación que ha tenido mejor acogida entre los clínicos y que se utiliza corrientemente entre nosotros. Este distingue:

1) ictericias hepáticas obstructivas,

2) ictericias hepáticas tóxicas e infecciosas.

3) ictericias hemolíticas. (33)

Esta clasificación reúne criterios patogénicos junto a otros 3etiológicos. Tratando de transformar el esquema de McNee, en uno derivado totalmente de un concepto patogénico, algunos autores han cambiado el nombre de ictericias hepáticas tóxicas e infecciosas, por el de ictericias hépatocelulares.

También se distingue las ictericias por retención e ictericias por regurgitación.

Las obstrucciones completas son generalmente cancerosas y las incompletas, benignas (por colédocolitiasis u otras causas). Su diferenciación depende del estudio del flujo biliar al intestino, por medio del sondeo duodenal y del urobilinógeno fecal. (34)

Los problemas graves pueden incluir:

Ascitis: Acumulación de líquido dentro del abdomen

Coagulopatía: Tendencia al sangrado y a la formación de hematomas

Encefalopatía hepática: Deterioro mental debido a una disfunción del hígado, lo que permite que las sustancias tóxicas se acumulen en la sangre, lleguen al cerebro y provoquen cambios en la función mental (como confusión y somnolencia)

Hipertensión portal: Elevación de la presión en las venas que llevan la sangre al hígado, lo que puede producir sangrado en el esófago y a veces en el estómago.

Síntomas y signos del síndrome ictérico

Los síntomas iníciales que deben alertar a la práctica médica hacia una enfermedad hepatobiliopancreática de características biliar obstructiva, que requiera una intervención invasiva para su caracterización y posterior resolución son: Ictericia, dolor abdominal en hipocondrio derecho, anorexia, fiebre, pérdida de peso, debilidad generalizada, prurito. [35]

Otros signos y síntomas son los siguientes: dolor abdominal (colelitiasis, coledocolitiasis, colecistitis, pancreatitis, colangitis), náuseas-vómitos (litiasis, hepatitis, pancreatitis), síndrome tóxico (hepatitis agudas, colecistitis, colangitis, sepsis), síndrome general (neoplasia), síntomas de insuficiencia cardiaca, urticaria (hidatidosis).

Signos de colestasis, coluria, acolia o hipocolia, lesiones de rascado, xantelasmas y xantomas, esteatorrea, sequedad cutáneo-mucosa por malabsorción de vitamina A, osteoporosis aplastamientos o fracturas por malabsorción de vitamina D, diátesis hemorrágicas por malabsorción de vitamina K, ataxia y neuropatía periférica en niños por malabsorción de vitamina E, fiebre (hepatitis, colecistitis, colangitis), estigmas de cirrosis hepática (ascitis, circulación colateral, arañas vasculares, ginecomastia, ausencia de lúnulas), estigmas de etilismo (hipertrofia parotídea, telangectasias, eritema palmar, Dupuytren), signos de venopunción o tatuajes (hepatitis vírica), hepatomegalia-esplenomegalia (hepatopatías crónicas), vesícula biliar distendida e indolora o signo de Curvoisier-Terrier (obstrucción distal de la vía biliar por procesos tumorales), palpación de vesícula dolorosa (colestasis extrahepática de probable origen litiásico), signos de anemia (eritropoyesis ineficaz, hemólisis), signos de encefalopatía (fallo hepático), anillo de Kayser-Fleisher (enfermedad de Wilson).[1]

Diagnóstico

La historia clínica, es el primer paso en el abordaje de un paciente ictérico y quizás el más importante, pues esto orienta sobre el cuadro en general y dicta los exámenes de laboratorio y gabinete pertinentes por escoger. Es aquí donde debe recopilarse toda la información clínica pertinente. Se investiga lo siguiente:

1. Antecedentes: edad; historia familiar de enfermedad hepática; comorbilidad (antecedentes patológicos); exposición a toxinas (accidental o intencional), historia de medicamentos de uso común o esporádico; antecedentes quirúrgicos y uso de anestésicos; exposición a agentes infecciosos; uso de drogas ilícitas intravenosas.

2. Síntomas: dolor abdominal; fiebre; tiempo de evolución de la ictericia; pérdida de peso; coluria y acolia

3. Signos: datos de hepatopatía crónica; exploración abdominal (dolor, masas, líquido); encefalopatía; cicatrices abdominales; Ascitis. [29]

Una vez finalizado el examen físico, se debe identificar la fracción predominante de bilirrubina. También la fosfatasa alcalina (FA) y la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), son marcadores de excreción biliar y suelen aumentar de forma significativa en los procesos colestásicos. Aunque la FA se eleva por otras causas no relacionadas con hepatopatías, la GGT es casi exclusiva del hígado y confirma el origen hepático o no de la FA. [10, 33]

Las alanino aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST) son enzimas hepatocelulares que se elevan en casi todos los trastornos de necrosis hepatocelular de forma temprana. Sin embargo, al aumentar indica daño celular directo. La AST es tanto citosólica como mitocondrial y se encuentra además en el músculo esquelético y en el miocardio. La ALT es prácticamente específica del hígado. [11, 34]

Las proteínas séricas como la albúmina y las pruebas de coagulación, han sido pruebas de síntesis hepática. La albúmina es sintetizada en el hígado, pero su disminución en plasma puede deberse a factores extrahepáticos, específicamente pérdidas renales y poca ingesta proteica. Las globulinas suelen estar aumentadas en la enfermedad hepática crónica y el patrón de elevación puede sugerir la etiología: hepatitis por autoinmunidad, inmunoglobulina G, cirrosis biliar primaria Inmunoglobulina M, enfermedad hepática alcohólica Inmunoglobulina A. [10, 12,36]

El tiempo de protrombina es dependiente de la actividad de los factores vitamina K dependientes y es un marcador muy sensible en las enfermedades hepáticas agudas y de valor pronóstico significativo. El hemograma puede ser de utilidad, para determinar si el origen de la ictericia es hematológico. [10, 12, 36].

Biopsia hepática

La biopsia hepática consiste en la obtención de una muestra de tejido hepático para su posterior estudio al microscopio. La mayoría de las biopsias hepáticas se realizan por punción, ya sean por trocar de aspiración o por trocar de corte, guiadas o no por ultrasonido o laparoscopia, existiendo un número de contraindicaciones para su realización, como son la no cooperación del paciente para realizar este procedimiento o contraindicaciones absolutas como son algunas enfermedades hepáticas difusas (obstrucción de vías biliares extrahepáticas y colangitis bacteriana), o localizadas (quistes o hemangiomas hepáticos).[37]

La punción se efectúa en el hígado con una aguja que obtiene, por aspiración o por corte, un pequeño fragmento de hígado. Habitualmente, la biopsia hepática se realiza bajo régimen de ingreso de 24 horas. Previo a la biopsia percutánea, con o sin control radiológico, se limpia la piel con una solución yodada antiséptica y se administra un anestésico local. [38]

Algunas contraindicaciones se pueden clasificar como relativas, como son las ascitis severas y las grandes obesidades, en las que el trocar puede no llegar a la glándula hepática.

Sin embargo, los trastornos severos de la coagulación constituyen la contraindicación más estudiada, ya sea por historia anterior de sangramiento no explicado, tiempo de protombina de 3 a 4 segundos mayor que el control, conteo de plaquetas de menos de 60,000, tiempo de sangramiento mayor de 10 minutos; algunos de estos trastornos de la coagulación se pueden resolver en algunos pacientes antes de la punción. La realización de las biopsias por vía transyugular en ambas situaciones puede resolver esta contraindicación. [39, 40]

Complicaciones de la biopsia

Las posibles complicaciones que pueden presentar los pacientes con la realización de la biopsia hepática, es uno de los inconvenientes que se citan para su no utilización. El riesgo de complicaciones de la biopsia varía y puede depender del tipo de trocar de biopsia utilizado, pues los de corte son más propensos a crear complicaciones, también dependen del estado de la glándula hepática, del uso o no del ultrasonido como guía de la toma de la muestra y de la pericia y experiencia del que realiza la biopsia. (41)

También, las complicaciones debidas a la biopsia hepática percutánea varían dependiendo de la técnica, de la edad del individuo, de las enfermedades acompañantes y de las condiciones hematológicas de cada paciente. Algunas, como el dolor, son de poca importancia, pero otras pueden ser más graves, como la hemorragia y el biliperitoneo. La hemorragia tanto local como intraperitoneal y el hematoma intrahepático son las más frecuentes. La mortalidad se ha calculado en 0.01%. La mayoría de los fallecimientos ocurre en pacientes con enfermedad sistémica y malas condiciones generales, como se refiere en un estudio retrospectivo de 68,000 biopsias percutáneas. En niños se recomienda el uso de sedación, ya que se disminuye la ansiedad del paciente y facilita la toma de la biopsia; al mismo tiempo, disminuye el riesgo de complicaciones. Sin embargo, hay que tener en cuenta la morbilidad relacionada con la sedación, particularmente en niños menores de tres meses. (42)

Objetivo general

Demostrar los cambios histopatológicos en el parénquima hepático en pacientes con ictericia obstructiva mediante biopsia hepática, en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

Objetivos específicos

.

- Demostrar las alteraciones del parénquima hepático según el tiempo de evolución de la ictericia en pacientes con ictericia obstructiva.
- Identificar los hallazgos histopatológicos del parénquima hepático en pacientes con ictérica obstructiva según edad y género.
- Relacionar los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA) y la gamaglutamil transpeptidasa (GGT) con los hallazgos histopatológicos del parénquima hepático.
- Mencionar la causa más frecuente de ictericia obstructiva en los pacientes estudiados.
- Demostrar la relación entre los hallazgos ecosonográficos e intraoperatorios en pacientes con ictericia obstructiva.

Aspectos éticos

En el presente proyecto se respetan los principios éticos contenidos en la declaración de Helsinki, aceptados en investigación biomédica con seres humanos como lo son el respeto a la persona o autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. (43)
Para la realización de esta investigación se solicitó autorización del Comité de Bioética, así como del Comité Académico del Servicio de Cirugía del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” y a la Coordinación de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela.

Igualmente se realizó un consentimiento informado el cual ha debido ser realizado por cada uno de los pacientes de la muestra de estudio (ver anexo 2).
Se cumplirán, por lo tanto, las normas básicas de poseer solidez científica, respetar principios de autoría, y aspectos de confidencialidad.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El tipo de investigación del presente proyecto es descriptivo, prospectivo y fue un trabajo de campo clínico de corte transversal.

Población y muestra

La población objeto de estudio estuvo conformado por los pacientes con ictericia obstructiva atendidos en el servicio de cirugía general, del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” de la ciudad de Caracas Distrito Federal.

La muestra estuvo representada por pacientes con criterios para ictericia obstructiva de aproximadamente 30 pacientes, donde se utilizó una valoración de la casuística de datos registrados en la historia clínica.Los criterios para la selección de los pacientes fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años.
- Bilirrubina total mayor o igual a 2 gr/dl a expensas de la directa.
- Pacientes con síndrome ictérico obstructivo.

Criterios de exclusión

- Hepatopatías congénitas o adquiridas.
- Pacientes con contraindicación para toma de biopsia hepática.

Procedimiento

Previa aprobación del Comité de Ética del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” y firma del consentimiento informado por parte del paciente, se evaluaron los hallazgos más frecuentes en la biopsia hepática de los pacientes del servicio de cirugía general del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

Se tomaron 3 fragmentos de tejido hepático mediante punción con aguja gruesa, realizando la toma de la muestra intraoperatoria a los pacientes con resolución quirúrgica, laparotomía o por vía laparoscópica. A estos fragmentos se le realizó estudio anatomopatológico y pruebas de coloración especiales para tejido hepático (ácido peryódico de Schiff, hematoxilina eosina, tinción de Perles). Además, se interrogó al paciente su edad, tiempo de aparición de la ictericia para comprar éstos con las pruebas de funcionalismo hepático y hallazgos ecosonográficos previos al acto quirúrgico.

Se inició el registro de datos en el instrumento de recolección de datos anexo 1.

Tratamiento estadístico propuesto

Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS 19 (IBM, Illinois, EEUU). Los datos fueron analizados por medio de estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron en promedio ± desviación estándar (DE), las variables cualitativas en frecuencias (n) y porcentajes (%). A las variables cuantitativas se les aplicó en test de normalidad de Kolmogorov Smirnov, aquellas que presentaron una distribución normal se les aplicó las prueba t de student para muestras independientes y las que no, se aplico la prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se les aplicó la prueba Chi cuadrado (χ^2) y test de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo cuando $p<0,05$.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 30 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Dentro de las alteraciones del parénquima hepático se encontró a la colestasis intrahepática (arquitectura lobulillar y trabecular levemente alterada por balonamiento hepatocelular, espacios porta levemente expandidos por infiltrado inflamatorio mononuclear que no sobrepasa la trabécula limitante, sinusoides hepáticas dilatadas y congestivas, ductos biliares dilatados con presencia de pigmento biliar, fibrosis intersticial leve difusa) (n=21) cuyo tiempo de evolución promedio fue de 36,6 ± 23,6 días sin diferencia significativas con respecto al resto de los grupos, el hígado graso fue el segundo hallazgo más frecuente (n=5) con una media de 48,0 ±16,4 días de evolución (p=0,06), dos casos de cirrosis hepática con un tiempo de evolución en promedio de 75,0 ± 21,2 días. En los pacientes que resultaron con hepatitis crónica sin actividad presentaron un tiempo promedio de evolución de 60,0 días con una tendencia central estadísticamente significativa (p <0,001). Tabla 1.

En la figura 1 se muestra la asociación de los hallazgos histológicos con los grupos etarios, donde en la mayoría de los grupos etarios predominó la colestasis intrahepática (75,0 % en el grupo de 20-29 años; 33,3 % en el de 30-39 años; 60,0 % en los de 40-49 años; 71,4 % en el de 50-59 años y 66,7 % en los de 60 y más años) el hígado graso fue más frecuente en el grupo etario de 30-39 años (33,3 %). Los casos de hepatitis crónica sin actividad se observaron más frecuentemente en los mayores de 40 años. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas por grupo etario y los hallazgos histológicos (p>0,05).

Por sexo, no se encontró asociación estadísticamente significativa con los hallazgos histológicos observando una clara predominancia de la colestasis intrahepática en ambos sexos (66,7 % en el femenino y 75,0 % en el masculino [p=0,7]), seguido del hígado graso (11,1 % en femenino y 25,0 % en masculino [p=0,36]), es de resaltar que el sexo femenino no presentó caso de cirrosis hepática. Fig. 2

Se encontró una correlación estadísticamente significativa de los niveles promedios de la bilirrubina total y fraccionada, donde la bilirrubina total en promedio se observó más elevada en el grupo de pacientes con hepatitis crónica sin actividad (15,7 mg/dl), seguido de los pacientes con cirrosis hepática con 13,8 mg/dl (p=0,01), la bilirrubina directa en promedio se encontró en niveles más elevados en el grupo de pacientes con hígado graso (8,3 mg/dl), seguido de los pacientes con hepatitis crónica sin actividad con 7,2 mg/dl (p=0,01). La bilirrubina indirecta se correlacionó en mayor cuantía con los pacientes con hepatitis crónica sin actividad, 8,5 ±8,8 mg/dl, seguido de la cirrosis hepática (p=0,001). En cambio, los mayores niveles de la GGT se correlacionaron con los pacientes con colestasis intrahepática (136,74 ± 102,5 U/L), seguido de los pacientes con cirrosis hepática con 120,0 U/L de GGT (p=0,10), los pacientes con cirrosis hepática se correlacionaron significativamente (p=0,04) con los más elevados niveles de fosfatasa alcalina con 225,0 ± 35,4 U/L, seguido del hígado graso con 196,6 ± 121,2 U/L. El diámetro del colédoco en promedio fue similar en todos los grupos con un rango promedio de 1,3 a 1,9 cm de diámetro. Tabla 2.

La edad promedio fue de 48,4± 18,5 años (rango 22 a 79 años), por sexo el más frecuente fue el femenino con 60,0 % (n=18) y el masculino representó el 40,0 % (n=12). En la figura 3 se muestra que la causa más frecuente de ictericia obstructiva fue la litiasis vesicular y coledociana con 86,7 % (n=26) seguido del LOE de cabeza del páncreas con 10,0 % (n=3).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos por ecografía y los hallazgos intraoperatorios (p=0,003). Donde el 50,0 % de los pacientes diagnosticado como litiasis vesicular simple en el intraoperatorio se encontró como litiasis vesicular múltiple, seguido del 6,7 % de los pacientes que fueron diagnosticados como litiasis vesicular múltiple y efectivamente en el transoperatorio termino siendo una litiasis vesicular múltiple. Tabla 3.

DISCUSIÓN

La biopsia hepática puede ser usada para identificar la etiología de las alteraciones evidenciadas al examen físico o en los resultados de laboratorio de los pacientes que consultan por patología hepática. Las alteraciones de diversas enfermedades pueden coincidir clínicamente, siendo imprescindible el diagnostico histológico para precisar la causa y decidir el tratamiento. [17]

En el presente estudio de las alteraciones del parénquima hepático más frecuentemente reportados en la biopsia fue la colestasis intrahepática seguido del hígado graso no se encontró correlación significativa con el tiempo de evolución. Similares al estudio realizado por Folkmanas et al., [17] en el Hospital "José Gregorio Hernández" en Caracas, quienes reportan que el hígado graso (56%) es la alteración más frecuente seguida de la cirrosis hepática y la hepatitis con 16% cada uno, la colestasis representó en esa serie el 4%.

Se encontró que la colestasis intrahepática fue la más predominante en los diferentes grupos etarios, sin embargo, se observó una tendencia que a mayor edad se observaron más frecuentemente el hígado graso y la hepatitis crónica sin actividad. Estos datos semejan los resultados del estudio publicado por Almora *et al*., [44] quienes demostraron que las patologías de la vía biliar incrementaban posterior a una edad promedio de 40 años, a causa de diversos factores ambientales, teniendo como principal influyente la dieta y el estilo de vida del paciente.

Los hallazgos histológicos no se asociaron significativamente a un género en particular, observando que tanto el género masculino como el femenino fueron afectados similarmente por la colestasis intrahepática seguida del hígado graso. Aunque se ha notificado que la aparición de la litiasis es más precoz en mujeres. Las mujeres entre los 20 y 60 años presentan una tendencia mayor al desarrollo de litiasis vesicular hasta casi tres veces las cifras en varones del mismo grupo de edad [44]

Se utilizaron las pruebas bioquímicas establecidas debido a su importancia en la fisiología de la vía biliar y a la relación estudiada en diversos estudios que sentaron bases fundamentales para el nuestro. Los niveles de bilirrubina directa e indirecta estaban anormalmente elevados en todos los diferentes tipos histológicos siendo significativamente mayor en los que tenían hepatitis crónica y cirrosis hepática. Los altos niveles de GGT se asociaron más a la colestasis intrahepática y la cirrosis hepática. El incremento de la fosfatasa alcalina se observó con mayor magnitud en pacientes con cirrosis hepática e hígado graso. Y el diámetro del colédoco se correlaciono débilmente con los diferentes hallazgos histopatológicos. Similar a lo reportado en otros trabajos, como el de Gómez et al., [16] y Folkmanas et al., [17]

La edad promedio fue de 48,4 años, con un rango de 22 a 79 años, el género más frecuente mente afectado fue el femenino en el 60,0% de los casos y la causa de ictericia obstructiva en estos pacientes fue la litiasis vesicular y coledociana. Hallazgos similares a los de Gómez et al., 2017[16] donde reportan que la edad promedio fue de 47 años con un rango de 18 a 90 años, el género femenino fue el más afectado con 67,5 % y la causa más frecuente fue la litiasis.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos por ecografía y los hallazgos intraoperatorios (p=0,003), con buena concordancia diagnostica pre y transoperatoria, se ha informado que la ecografía abdominal es el primer y mejor procedimiento de imagen inicial en pacientes con ictericia obstructiva y muestra sensibilidad y especificidad razonables para identificar las causas de obstrucción en la ictericia obstructiva [45-47]. La ecografía abdominal fue la única imagen diagnóstica realizada en todos nuestros pacientes, con una buena asociación imagenológica y quirúrgica. Esta observación es común en la mayoría de los estudios en países en desarrollo. [45,46,48]

Conclusiones

- La causa más frecuente de ictericia obstructiva fue la litiasis vesicular y coledociana.
- El hallazgo histopatológico por edad y género más frecuente fue la colestasis intrahepática.
- La hiperbilirrubinemia acentuada se correlacionó más con hepatitis crónica.
- La GGT se correlacionó más con la colestasis intrahepática
- Los altos niveles de Fosfatasa alcalina se correlacionaron más con la cirrosis hepática.
- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos ecográficos e intraoperatorios.
- El cambio histopatológico del parénquima hepático en paciente con ictericia obstructiva independientemente la etiología, fue la colestasis intrahepática.

Recomendaciones:

- Realizar más trabajos en una muestra mayor de pacientes.
- Realizar biopsia hepática como parte del protocolo de estudio del paciente con síndrome ictérico obstructivo.

REFERENCIAS

1. Elejalde JI, Elcuaz R. Ictericia. Libro electrónico de Temas de Urgencias. Servicio Navarro de Salud Osasunbidea. España. 2018 (Consulta 23 agosto 2018). 1: 1-2. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/5.Digestivas%20y%20Quirurgicas/Ictericia.pdf

2. Hospital Provincial Nesquén. Manejo de ictericia obstructiva en el adulto. Equipo técnico interdisciplinario ETI. Hospital Provincial Nesquén. 2009 (Consulta 23 agosto 2018); (1): 3-4. Disponible en: http://www.saludneuquen.gob.ar/wp-content/uploads/2016/10/11-GPC-Ictericia-Obstructiva-HPN-2009.pdf

3. Botero RC. Evaluación paraclínica del pacientes ictérico. Acta Med. Col. 1982; 7 (5): 215-216.

4. Ingram K, D Flora K, Zaman A. Diagnostic Liver Biopsy technique. Medscape. 2017; 2: 10-11.

5. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. New England Journal of Medicine. Febrero 15, 2001; 344: 495-500.

6. Saracco M, Fagoonee EA, Bugianesi CG, Caviglia GP. Etiology of chronic liver diseases in the Northwest of Italy, 1998 through 2014. World J Gastroenterol. 2016; 22(36): 8187-93.

7. Díaz S, Piñera M, Medina N, Sanchez J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN 2017; 21 (7): 879.

8. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2012. Caracas. 2014; 1: 11-45.

9. Biel F, Bernardín M, Gallegos F. Interpretación de exámenes de laboratorio hepático y aproximación diagnostica en pacientes con pruebas alteradas. Gastroenterología. Unidad de gastroenterología de la Universidad de la Frontera. Chile 2010; 1: 23.

10. Lidofsky S y Scharschmidt BF. Ictericia. En: Sleissenger y Fordtran (ed) Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. 6° ed. Buenos Aires: Editorial MédicaPanamericana, 2000.

11. Martin P, Friedman LS. Assesment of liver function and diagnostic studies. En: Friedeman LS, Keeffe EB (ed) Handbook of Liver Disease. 1º ed. Livingstone. Filadelfia: Churchill Livingstone. 1999.

12. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System. 7 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1985.

13. Bravo AA, Sheth SG y Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001; 344: 495-500.

14. Chalya,P.,Kanumba,E., Mchembe,M. Etiological Spectrum and treatment outcane of obstructive joudince at a University teaching hospital in northwestern Tanzania: A diagnostic and therapeutic challenges. Biomed Central Ltd. 2011. 4:147.

15. Kanki, S., Joshi, K., Regmi,S., Gurung,R., Malla, B. Role ultrasound as compared whith ERCP in patient with obstructive joudince. Kathmandu University Medical Journal, 11 (3),237-240.

16. Gomez, I., Macal, C., Sanchez,Y., Rascon, A. Valor predictivo de variables bioquímicas y diámetro del colédoco medido por ecografía en pacientes con coledocolitiasis. Universidad Dr. José Matias Delgado. San salvador, El salvador. 2017.

17. Folkmanas W, Pestana E. Hepatopatías: Hallazgos histológicos, Clínicos y Bioquímicos Gen [Internet]. 2007 (Citado el 21 septiembre 2018) 61(4): 281-286. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid= S0016-35032007000400008&lng=es.

18. Carey E, Carey WD. Pruebas no invasivas para el diagnóstico de enfermedad hepática, fibrosis y cirrosis Cleveland ClinicJournalof Medicine. 2010; 77(8); 519.

19. Nava C. Criterios epidemiológicos, clínicos y paraclínicos como indicadores predictivos de malignidad del síndrome ictérico obstructivo. Trabajo de grado de especialización, Maracaibo. (Citado el 20 de septiembre 2018) Disponible en: http://tesis.luz.eduve/tde_arquivos/14/TDE-2011-10-31T08:53:26Z-2027/Publi co/ nava_carlos_Vinicio.pdf.

20. Medina C, Rumenoff L, Pérez H, López W, Mosquera E, Santaliz J. Patología hepática. Diagnóstico a través de la biopsia de hígado. Lara, Venezuela. Med de fam. 2012; (Citado el 20 de septiembre 2018) 2 (1): 15-23. Disponible en: https://www.researchgate. net/publication/280925263.

21. Tejedor M. Martínez AA. Diagnóstico diferencial de la ictericia obstructiva Medicine. 2012 (Consulta 24 septiembre 2018); 11(8):514-8. Disponible en: https://docplayer.es/57138870-Diagnostico-diferencial-de-la-ictericia-obstructi va.html

22. Acosta M, Mejías L, Ruiz M. Espectro morfológico de la biopsia hepática.Gen [Internet]. 2013 (Citado22 septiembre 2018); 67(1): 4-10. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-350320130001000 03&lng=es.

23. Trujillo LR. Correlación entre el diagnóstico preoperatorio bioquímica e imagenológicamente, frente a hallazgos quirúrgicos y/o endoscópicos en pacientes con ictericia obstructiva en el Hospital Regional Tlalnepantla Issemym PPS. Universidad Autónoma del Estado de México. 2014.1: 34-46.

24. Nodarse,P., Pérez,R,. Heredia,E,.Noa,G,.Araluce,R,.Fernández,J,. Seguridad de la reducción del tiempo de reposo postbiopsia hepática percutánea y por vía laparoscópica.Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Mexico 2015.

25. Aguirre J, Valencia P. Estructura normal del hígado. RevGastroenterol Mex 1988; 53:133-42.

26. Caballero E, Ridaura C, Angeles A. La célula estelar hepática (célula de Ito). Patología (Mex) 1999; 37: 307-14.

27. Frimmer M, Ziegler K. The transport of bile acids in liver cells. Biochimica et Biophysica Acta, 1988 (Consulta 28 septiembre 2018); 947: 75-99,Disponible en: http://redi.ufasta.edu.ar:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/80/2013_ n_303_L.pdf?sequence=1

28. Lidofsky S y Scharschmidt BF. Ictericia. En: Sleissenger y Fordtran (ed) Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. (6° ed). Buenos Aires: Editorial MédicaPanamericana. 2000.

29. Guyton AC y Hall, JE. Textbook of Medical Physiology. (9 ed). Filadelfia: McGraw-Hill. 1998.

30. Berk PD y Noyer C. Billirubin metabolism and the hereditary hyper-bilirubinemias. Semin Liver Dis. 1994; 14: 321.

31. Trujillo LR. Correlación entre el diagnóstico preoperatorio bioquímica e imagenólogicamente, frente a hallazgos quirúrgicos y/o endoscópicos en pacientes con ictericia obstructiva en el Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM PPS. Trabajo de grado. Universidad Autónoma de México. 2014.

32. Murray RK., Mayes MA. Bioquímica de Harper: Porfirinas y Pigmentos Biliares; Manual Moderno, 13ª ed., México, D.F.

33. Pratt D. Kaplan M. Ictericia. En: Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Principios de medicina interna.Harrison¸ McGraw Hill. México. 18 ed. 2012

34. Dncri H. Sobre clasificación de las ictericias. RevMedHond. Chile 1946; 455-460.

35. Joo HK, Myeong JK, Jae C. Differential Diagnosis of Periampullary Carcinomas at MR Imaging RadioGraphicsNovemberDecember 2002; RG f 22, (6).

36. Sanyal AJ y Friedman LS. Evaluation of the Asymptomatic Patient with Abnormal LFT´s. En: AGA Spring Postgraduate Course Syllabus. San Francisco. 2002.

37. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000; 342: 1266-71.

38. Herrero JI. Biopsia hepática. Diagnóstico en la clínica. Biopsia hepática. (Consulta 30 agosto 2018) Disponible en: https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos /pruebas-diagnosticas/biopsia-hepatica

39. .Siegel CA, Silas AM, Suriawinata AA, Van Leeuwen DJ. Liver biopsy 2005: When and how? Clinical Cleveland J. of Medicine. 2005,72,3:199-224.

40. Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer J, Jain D. Liveer biopsy envolving role in the new millenium. J. Clinical Gastroenterolgy. 2005, 39,603-610.

41. Firpi RJ, Soldevila C, Abdelmanek MF, Morelli G, Judah J, Nelson DR Short Recovery Time After Percutaneous Liver Biopsy: Should We Change Our Current Practices? Clinical Gastroenterology Hepatology; 2005,3, 926-929.

42. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. J GastrointestinLiverDis 2006; 15:149-59.

43. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMN, Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos. 64° Asamblea General Brasil 2013. 2013; (Consulta 2 octubre 2018)). Disponible en http://www.isciii.es /ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investi gacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf.

44. Almora C, Arteaga Y, Plaza T, Prieto Y. Diagnostico clinico y epidemiologico de la litiasis vesicular. 16. 2012 Feb;1:200–14.

45. Admassie D, H/Yesus A, Denke A: Validity of ultrasonography in diagnosing obstructive jaundice. East Afr Med J. 2005, 82: 379-81.

46. Bekele Z, Yifru A: Obstructive jaundice in adult Ethiopians in a referral hospital. Ethiop Med J. 2000, 38: 267-75.
47. Cheema KM, Ahmad F, Gondal SH: Evaluation of etiological incidence and diagnostic modalities in obstructive jaundice. Pak Postgrad Med J. 2001,12:160-4.
48. Kassa S, Kotisso B, Deneke A: Surgical Management of Common Bile Duct Stones at Saint Paul's Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. East and Central Afr J Surg. 2009, 14: 18-23.

ANEXOS

Anexo 1. Historial del Paciente

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

Edad:	Género: F: M:	TGP_____ TGO_____GGT_____ BT_____ BD_____ BI_____ FA_____			
Causa de Ictericia	Litiasis vesicular		Hepatitis C		
	Anemia hemolítica		Litiasis coledociana		
	Hepatitis A		Tumores		
	Hepatitis B		Otras:		
Hallazgos ecosonográficos	Litiasis _____ Dilatación de vías Biliares _____ Neoplasias_____ MT hepática_____				
Hallazgos intraoperatorios	Litiasis		Dilatación de vías Biliares		
	Neoplasias		MT hepática		
Hallazgos Histopatológicos	Esteatosis hepática		Hepatitis crónica		
	Cirrosis		Fibrosis hepática		

Anexo 2. Modelo de Consentimiento informado

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
"DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" HOSPITAL

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN
ICTERICIA OBSTRUCTIVA. HALLAZGOS HISPATOLÓGICOS EN EL HOSPITAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

Investigadoras: Dilia Ávila/ Egleemar Rivas

Esta investigación se realiza para Analizar la relación entre ictericia obstructiva y cambios en el parénquima hepático como hallazgo histopatológico encontrado en biopsia hepática efectuado a pacientes con hepatopatías atendidos en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.
Se le efectuará una biopsia hepática y le informaremos sorel so hallazgos histopatológicos.
Todos los datos obtenidos serán mantenidos en absoluto secreto y toda la información será solo accesible a las investigadoras y médicos involucrados en el estudio. Su identidad no será hecha pública en ninguno de los manuscritos científicos o en las presentaciones que se realicen en eventos científicos.
La participación es este estudio es voluntaria, puede negarse a participar en el estudio desde el principio o interrumpir su participación en cualquier momento lo que no afectará la atención que recibirá por parte de su médico en forma alguna.
Yo,_____ titular de la cédula de identidad _____he sido informado-a de manera amplia, clara y sencilla y mis preguntas han sido contestadas en relación al estudio, que se llevará a cabo en el hospital Miguel Pérez Carreño, por lo tanto manifiesto estar de acuerdo en participar en él.

Nombre y apellido: _____ CI:_____

Firma: _____

Médico Investigadora: _____

Tabla 1. Correlación de las alteraciones del parénquima hepático de acuerdo al tiempo de evolución (días) de la ictericia obstructiva en pacientes sometidos a biopsia hepática. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

Alteraciones del parénquima hepático	Tiempo de evolución (días)		Valor de p*
	Media	Desviación típ.	
Colestasis intrahepática (n=21)	36,6	23,6	0,21
Hígado graso (n=5)	48,0	16,4	0,06
Cirrosis hepática (n=2)	75,0	21,2	0,17
Hepatitis crónica sin actividad (n=3)	60,0	0,0	<0,001

*prueba t de student para muestras independientes

Figura 1. Asociación de los hallazgos histológicos de acuerdo a la edad en pacientes sometidos a biopsia hepática. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

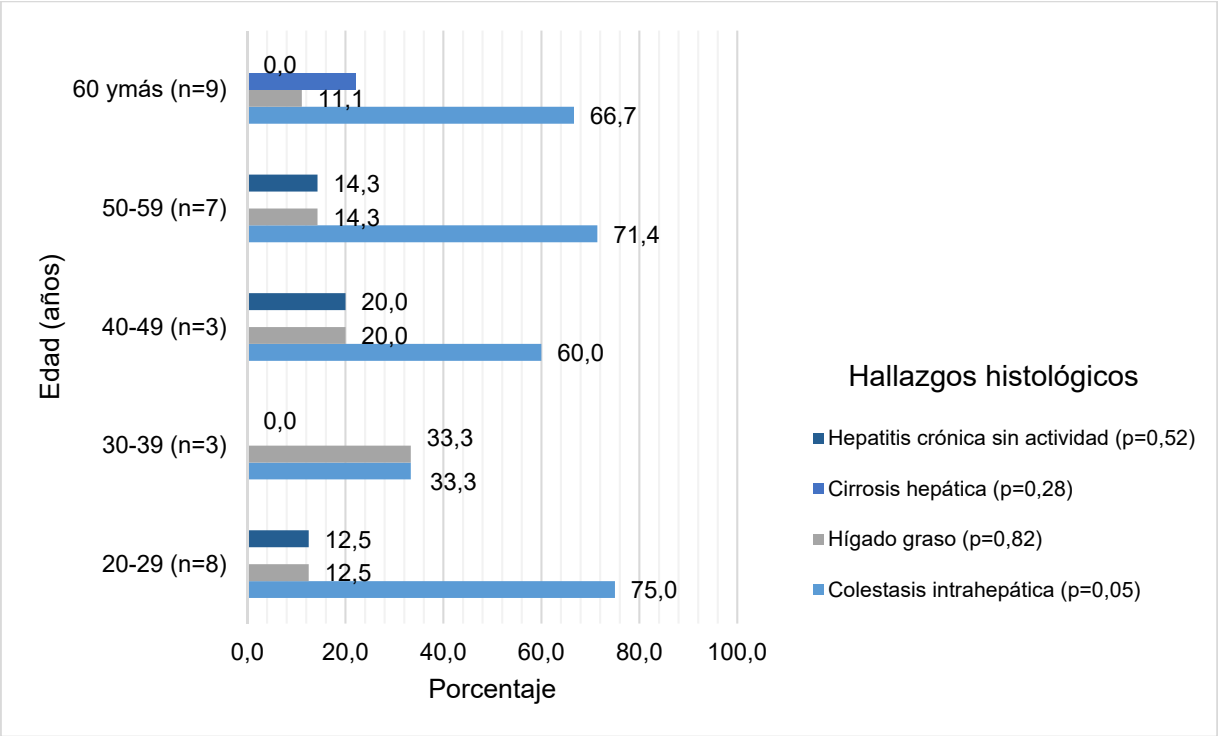


Figura 2. Asociación de los hallazgos histológicos de acuerdo al género en pacientes sometidos a biopsia hepática. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

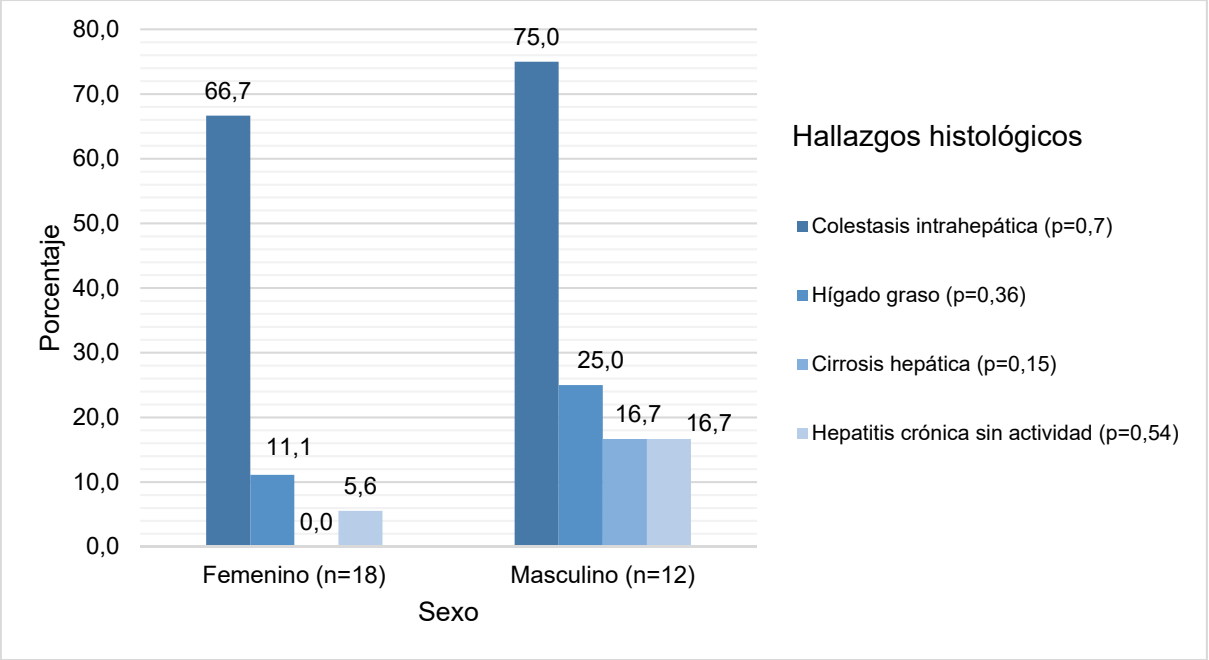


Tabla 2. Correlación de los parámetros de laboratorios de acuerdo a los hallazgos histológicos en pacientes sometidos a biopsia hepática. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

Laboratorios	Colestasis intrahepática		Hígado graso		Cirrosis hepática		Hepatitis crónica sin actividad		valor de p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Bilirrubina total (mg/dl)	6,4	5,5	12,3	8,9	13,8	1,7	15,7	10,8	**0,01***
Bilirrubina directa (mg/dl)	3,5	2,4	6,4	2,2	8,3	0,0	7,2	2,5	**0,01***
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	3,0	3,7	5,9	7,2	5,5	1,7	8,5	8,8	**0,001****
Gamaglutamil transpeptidasa (GGT) (U/L)	136,7	102,5	101,5	17,3	120,0	0,0	99,2	14,7	0,10**
Fosfatasa alcalina (U/L)	141,5	68,3	196,6	121,2	225,0	35,4	221,7	159,7	**0,04***
Diámetro del colédoco por eco (cm)	1,3	0,3	1,5	0,4	1,9	0,1	1,5	0,4	0,15*

DE= desviación estándar; * prueba U de Mann Whitney; ** prueba t de student

Figura 3. Causas de ictericia obstructiva en pacientes sometidos a biopsia hepática. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

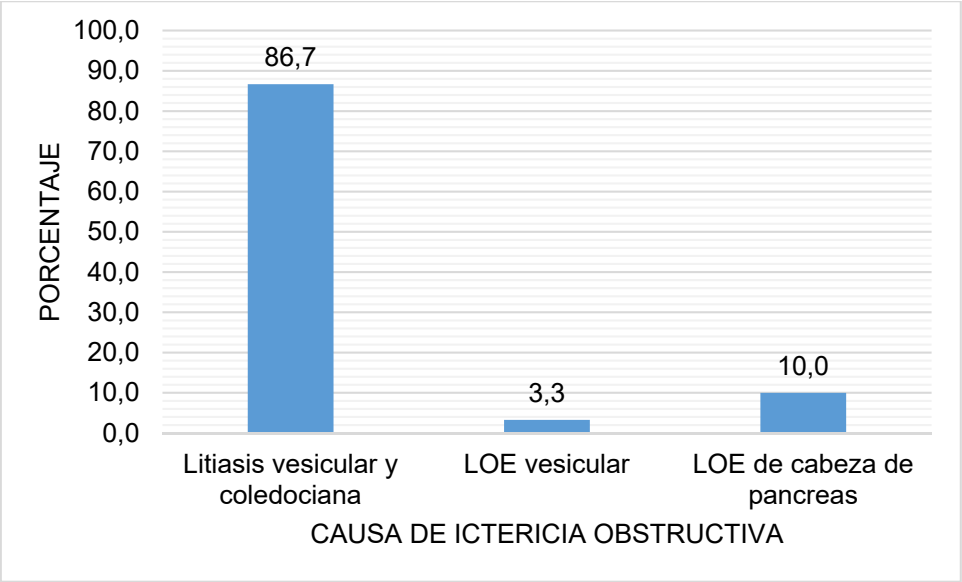


Tabla 3. Asociación de los hallazgos intraoperatorios con los hallazgos ecográficos en pacientes sometidos a biopsia hepática. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre junio 2018 y junio 2019.

Hallazgos intraoperatorios	Hallazgos en eco										Total	
	Litiasis vesicular simple		Litiasis vesicular múltiple		Litiasis coledociana		LOE Vesicular		LOE de cabeza de páncreas			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Litiasis vesicular simple	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3
Litiasis vesicular múltiple	15	50,0	2	6,7	1	3,3	0	0,0	0	0,0	18	60,0
Litiasis coledociana	4	13,3	0	0,0	2	6,7	1	3,3	0	0,0	7	23,3
LOE vesicular	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3	0	0,0	1	3,3
LOE de cabeza del páncreas	0	0,0	1	3,3	0	0,0	1	3,3	1	3,3	3	10,0
Total	**19**	**63,3**	**4**	**13,3**	**3**	**10,0**	**3**	**10,0**	**1**	**3,3**	**30**	**100,0**

Chi cuadrado=36,04; grados de libertad=16; valor de p=0,003