Exploraciones complementarias

M. Muñoz* /S. Rull**/N. Guindo**/P. Liso*

Introducción

Aunque de todos es conocido que el diagnóstico de certeza de las hepatitis crónicas (HC) nos lo va a dar el estudio histopatológico [24], vamos a intentar analizar los distintos métodos de exploración que nos pueden ayudar no sólo a diagnosticar estas hepatopatías sino también a valorar la evolución y la respuesta terapéutica de las mismas [8].

Con este motivo, hemos elaborado un estudio retrospectivo revisando las distintas exploraciones realizadas en 111 enfermos afectos de HC, 68 de hepatitis crónica activa (HCA) y 43 de hepatitis crónica persistente (HCP).

Dicho estudio lo vamos a dividir en tres apartados principales:

- Datos de laboratorio.
- Gammagrafía hepática.
- Laparoscopia.

Datos de laboratorio

En las tablas I y II recogemos nuestros resultados de la Clínica Universitaria de Navarra y la de varios autores en los distintos parámetros analíticos en ambas hepatitis crónicas. Se aprecia una buena concordancia entre los distintos trabajos.

A continuación, intentamos analizar algunos de estos datos viendo si existen diferencias significativas entre los dos tipos de hepatitis crónicas.

Glutámico oxalacético transaminasa (GOT)

La media de los valores obtenidos viene recogida en la tabla III, marcando una diferencia muy significativa entre ambos tipos de HC ($p < 0{,}001$). Al compararlo con los controles, vemos que sólo un 8,06 % de las HCA tienen valores normales mientras que por el contrario un 38,6 % de HCP tienen los valores dentro de límites normales.

Glutámico pirúvico transaminasa (GPT)

Ocurre algo similar a lo ya visto con la GOT (tabla IV). Un 14,2 % de las HCA y un 42,5 % de las HCP tienen valores de GPT dentro de la normalidad.

Albúmina sérica

Como se ve en la tabla V existe una marcada diferencia entre los dos tipos de HC.

Un 26,4 % de las HCA y sólo un 6,9 % de las HCP tienen valores de albúmina inferiores a 3 g %.

Gammaglobulina sérica

En la tabla VI, observamos que existe una diferencia significativa entre ambos tipos de HC.

Por encima de 2 g %, encontramos un 33,8 % de las HCA y un 6,9 % de las HCP.

Inmunoglobulinas G, A y M

En nuestra casuística, las inmunoglobulinas no permiten diferenciar ambos tipos de hepatitis (tabla VII) a diferencia de otros trabajos [1,5,20] que muestran un aumento más marcado en las HCA.

La IgA y la IgM en ambas HC presentan un aumento significativo con respecto a los controles.

Bilirrubina total

Los valores obtenidos quedan recogidos en la tabla VIII, en la que observamos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos tipos de HC.

La bilirrubinemia era normal en el 35,3 % de las HCA y en el 62,5 % de las HCP.

Retención de bromosulftaleina

En la tabla IX quedan recogidos sus valores que nos permiten diferenciar ambos tipos de HC.

En los enfermos de HCA casi un 88 % presentan una retención patológica de la bromosulftaleina, mientras que en las HCP la tasa desciende a un 47 %.

* Departamento de Digestivo.
** Departamento de Medicina Interna.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Tabla I. RESULTADOS GLOBALES DE LOS DISTINTOS PARAMETROS ANALITICOS EN LAS HEPATITIS CRONICAS ACTIVAS (CUN: Clínica Universitaria de Navarra)

		GOT	*GPT*	*Alb.*	*Gamma*	*IgG*	*IgA*	*IgM*	*Bili T*	*Tº Prot*	*AgAu⁺*	*ANA⁺*	*AMA⁺*	*SMA⁺*	*LE⁺*	*Latex⁺*	*Haptogl*	*Bromo*
CUN		58	49,7	3,21	1,82	1514	245	224,9	1,78	82%	44,7%	–	–	–	10%	28%	86	17,7%
Díaz-Rubio		126	–	3,3	–	1585	332	258	–	85,4%	27,5%	–	–	–	–	–	–	–
Krugman		100-1000	–	N	>1,5	37%>1400	29%>340	55%>190	–	–	10-40%	50%	20-30%	66%	10-15%	–	–	–
Maclachlan		270	–	2,37	4	–	–	–	3,75	60%<50%	–	–	–	–	73%	57,8	–	–
Mistilis		<500	–	<3	>2	–	–	–	5	72%	–	–	20-30%	–	15%	–	–	–
Pirotte		160	–	>3	>2	>1400	<450	>180	–	–	–	47,6%	4,7%	14%	4,7%	–	–	–
Sherlock		100	–	–	–	–	–	–	2-10	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Shouval		543	–	2,8	2,84	–	–	–	9,2	51%	–	51%	55%	80%	8%	51%	–	24%
Soloway	LE⁺ LE⁻	760 724	– –	– –	– –	>1680 >1680	27%>420 23%>420	50%>190 61%>190	– –	– –	10% 14%	46% 37%	– –	63% 68%	34%	– –	– –	– –
Vischer	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	22%	23,5%	10,5%	13%	–	–	–	–

Tabla II. RESULTADOS GLOBALES DE LOS DISTINTOS PARAMETROS ANALITICOS EN LAS HEPATITIS CRONICAS PERSISTENTES. (CUN: Clínica Universitaria de Navarra)

	GOT	*GPT*	*Alb*	*Gamma*	*IgG*	*IgA*	*IgM*	*Bili T*	*Tº prot*	*AgAu⁺*	*ANA⁺*	*AMA⁺*	*SMA⁺*	*LE⁺*	*Latex⁺*	*Haptog*	*Bromo*
CUN	20,2	24,4	3,62	1,55	1440	303	197,8	1,25	88%	39,3%	–	–	–	0%	33,3%	82	10%
Díaz	47,3	–	3,8	–	1476	278	332	–	95,9%	–	–	–	–	–	–	–	–
Dietrichson	–	–	>3	–	56%>1500	88%<240	68%<160	88%<2	–	46,2%	8%	0%	12%	0%	36,8%	–	–
Kaboth	–	–	–	–	–	–	–	–	–	78%	–	–	–	–	–	–	–
Krugman	100-500	–	–	<1,6	–	–	–	<1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Pirotte	130	–	>3	<1,6	50%>1500	100%<240	80%<160	–	>50%	–	0%	0%	0%	0%	–	–	–
Redeker	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20-60%	–	–	–	–	–	–	–
Sidi	120	180	4,1	<1,6	–	–	–	0,97	>80%	30%	–	–	–	–	–	–	82%<6%
Vischer	–	–	–	–	–	–	–	–	–	25%	8%	0%	8%	–	–	–	–

Tabla III. CORRELACION DE LOS VALORES DE LA TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACTECICA ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA (valor normal < 12)

GOT

HCA
$\bar{x} = 58,16$
$\sigma = 7,68$
$n = 62$

HCP
$\bar{x} = 20,28$
$\sigma = 4,5$
$n = 39$

$t = 28,29$
$n = 99$
$p < 0,001$

Tabla V. CORRELACION DE LOS VALORES DE ALBUMINA ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA

Albúmina

HCA
$\bar{x} = 3,21$
$\sigma = 0,51$
$n = 68$

HCP
$\bar{x} = 3,62$
$\sigma = 0,35$
$n = 43$

$t = 4,54$
$n = 109$
$p < 0,001$

Tabla IV. CORRELACION DE LOS VALORES DE LA TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA (valor normal < 12)

GPT

HCA
$\bar{x} = 49,75$
$\sigma = 6,7$
$n = 63$

HCP
$\bar{x} = 24,4$
$\sigma = 4,93$
$n = 40$

$t = 19,8$
$n = 101$
$p < 0,001$

Tabla VI. CORRELACION DE LOS VALORES DE GAMMAGLOBULINA ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA

Gammaglobulina

HCA
$\bar{x} = 1,82$
$\sigma = 0,58$
$n = 68$

HCP
$\bar{x} = 1,55$
$\sigma = 0,37$
$n = 43$

$t = 2,75$
$n = 109$
$0,01 > p > 0,005$

Tabla VII. CORRELACION DE LOS VALORES DE LAS TRES PRINCIPALES INMUNOGLOBULINAS ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA

IgG		IgA		IgM	
HCA	*HCP*	*HCA*	*HCP*	*HCA*	*HCP*
$\bar{x}$ = 1.514,14	$\bar{x}$ = 1.440	$\bar{x}$ = 245,32	$\bar{x}$ = 303,94	$\bar{x}$ = 224,96	$\bar{x}$ = 197,88
σ = 595,30	σ = 390,29	σ = 117,46	σ = 138,48	σ = 114,31	σ = 89,59
n = 27	n = 17	n = 27	n = 17	n = 27	n = 17
t = 0,46		t = 1,52		t = 0,83	
n = 46		n = 46		n = 42	
p > 0,05 NS		p > 0,05 NS		p > 0,05 NS	

Tabla VIII. CORRELACION DE LAS CIFRAS TOTALES DE BILIRRUBINA ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA

Bilirrubina total	
HCA	*HCP*
$\bar{x}$ = 1,78	$\bar{x}$ = 1,25
σ = 1,16	σ = 0,7
n = 64	n = 39
t = 2,57	
n = 101	
0,01 < p < 0,02	

Tabla IX. CORRELACION DE LOS VALORES DE LA RETENCION DE BROMOSULFTALEINA ENTRE AMBOS TIPOS DE HEPATITIS CRONICA

Retención de bromosulftaleina	
HCA	*HCP*
$\bar{x}$ = 17,72	$\bar{x}$ = 10,16
σ = 4,2	σ = 3,18
n = 58	n = 36
t = 9,81	
n = 92	
p < 0,001	

Antígeno australia (AgAu)

Lo encontramos positivo en el 44,73 % de las HCA y en el 39,39 % de las HCP estudiadas, lo cual no representa una diferencia significativa.

En nuestra casuística hemos confirmado lo ya citado por otros autores [11], que en las HCA con AgAu (—) aparecen unos parámetros de insuficiencia hepatocelular y unas alteraciones inmunológicas más llamativas que en las HCA AgAu (+).

Anticuerpos antiórgano específicos

Dada la reciente incorporación a nuestro laboratorio de las técnicas para la detección de dichos anticuerpos, no podemos presentar resultados que sean estadísticamente demostrativos, por lo que debemos referirnos a los trabajos de otros autores [6, 15, 18, 20, 26, 34], en los que describen una significativa mayor presencia de los tres anticuerpos estudiados, a saber, antinucleares (ANA), antimitocondria (AMA) y antimúsculo (SMA) en las HCA y dentro de éstas en las AgAu (—) [11].

Fenómeno LE

En nuestra casuística, sólo lo hemos encontrado positivo en el 10 % de las HCA.

Tiempo de protrombina

Unicamente aparece alterado en aquellas HC que cursan con una marcada insuficiencia hepatocelular [31].

Haptoglobina

No permite diferenciar ambos tipos de HC, pero presenta un descenso significativo con respecto a los controles, debido a su síntesis fundamentalmente hepática, como ya hemos comunicado anteriormente [4].

Gammaglutamiltranspeptidasa

Aunque nuestra experiencia no es amplia, existen trabajos [21, 31] que nos demuestran diferencias entre las HCA y las HCP, y asimismo es de gran utilidad para valorar la respuesta de la HCA al tratamiento.

Gammagrafía hepática

La visualización del hígado por radioisótopos radica en la capacidad que tienen los hepatocitos y las células de Kupffer para captar ciertas sustancias radiactivas [23].

Es de gran utilidad en el estudio de las lesiones ocupacionales hepáticas [35] y es mucho más discutible su posible aplicación al diagnóstico de las hepatopatías difusas. En los últimos años, se han realizado numerosas publicaciones que intentan precisar al máximo la interpretación de esta exploración, para conseguir una mayor exactitud diagnóstica en las hepatopatías difusas. Fruto de ello, se ha conseguido que la escintigrafía, siendo un examen económico y de poco stress para el enfermo [32], aporte una ayuda diagnóstica en las HC y cirrosis [7], así como pronóstica, pudiéndonos sugerir la progresión hacia la cirrosis de las hepatitis crónicas previamente diagnosticadas con histología [19]. Por último, aplicando un proceso de datos electrónico, podemos encontrar diferencias entre los diversos estadios de HC [30].

Teniendo en cuenta estas premisas, hemos querido profundizar en el estudio de las gammagrafías hepáticas realizadas en 49 enfermos diagnosticados histológicamente de hepatitis crónica. Para su valoración, hemos seguido los mismos parámetros que los utilizados en un trabajo realizado anteriormente en nuestro Centro, que estudia el valor de la gammagrafía en las hepatopatías difusas [23]. Estos son:

1. Tamaño del hígado expresado en centímetros, entre el borde costal y el borde inferior hepático.
2. Captación hepática, valorada de 0 a 3 según el grado de uniformidad.

Tabla X. CORRELACION DE LOS PARAMETROS GAMMAGRAFICOS ESTUDIADOS

	N.º	Tamaño Hígado	Captación hepática	Tamaño bazo	Captación esplénica
HCA	32	2,03 ± 1,35	1,59 ± 0,86	11,43 ± 1,34	1,21 ± 1,05
HCP	17	1 ± 0,59	1,35 ± 0,58	10,7 ± 0,66	0,58 ± 0,49
t		2,92	1,01	2,07	2,39
n		51	51	51	51
p		0,01>p>0,005	p>0,05 NS	0,05>p>0,025	0,025>p>0,02

3. Tamaño del bazo (distancia entre ambos polos). A los pacientes que no presentaban captación esplénica del isótopo en su gammagrafía, se les realizó también una placa de abdomen para medir el tamaño del bazo. En ocasiones, cuando ninguna de estas metódicas nos garantizaba una adecuada precisión, se podía recurrir a la radiología con neumoperitoneo, previamente a la realización de la laparoscopia [12].

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla X, donde pueden observarse tres parámetros (tamaño del hígado, captación esplénica y tamaño del bazo) que permiten diferenciar, en general, los dos tipos de hepatitis crónicas, aunque ante un caso concreto el diagnóstico no pueda apoyarse solamente en esta exploración.

Laparoscopia

Clásicamente, se decía que la laparoscopia no era capaz de diferenciar el tipo de HC [2,3,9], y que su mayor utilidad era la de aportar otros datos tales como la posible existencia asociada de nódulos cirróticos o tumorales [13], y la de disminuir los posibles riesgos de la biopsia a ciegas.

Posteriormente, se han publicado varios trabajos que intentan correlacionar las distintas lesiones macro y microscópicas [16,33] para, de este modo, intentar aportar nuevos datos diagnósticos a la exploración laparoscópica. En este sentido, queremos destacar una publicación [28] en la que se describe la representación macroscópica de cada una de las lesiones histológicas de las HC.

Según el trabajo citado y siguiendo nuestra experiencia en 36 HC a las que se les realizó laparoscopia (el resto se diagnosticaron con biopsia a ciegas), presentamos la correlación macro-microscópica de las HCA y de las HCP.

Correlación macro-microscópica de las HCA

- Aumento del tejido fibroso da lugar a:
  - Coloración blanquecina del parénquima.
  - Irregularidad de la superficie, variable en intensidad (CUN 100 %).
  - Aumento de la consistencia que se reconoce al tacto y porque el borde aparece levantado (CUN 72 %).
- Exudado inflamatorio en los espacios porta, que macroscópicamente se traduce en un aumento del número y calibre de vasos capsulares, tanto venosos como más específicamente los linfáticos y arteriolas (CUN 86 %).
- Necrosis celulares en la periferia de los lobulillos que da lugar a pérdida de nitidez del dibujo lobulillar (CUN 68 %).
- Necrosis parenquimatosa, cuando son muy extensas se observan áreas de color amarillento (CUN 13 %).

Resumiendo, en el estudio macroscópico de una HCA nos encontramos con un hígado aumentado de tamaño (CUN 78 %), de borde grueso y levantado, con superficie irregular, dibujo lobulillar irreconocible y aumento de la vascularización capsular.

Correlación macro-microscópica de la HCP

Dado que las alteraciones histológicas son poco notables, la riqueza de datos semiológicos lapararoscópicos en este caso es mucho menor.

- Infiltrado inflamatorio escaso, que sólo da lugar a la presencia de algunas venas capsulares (CUN 25 %).
- Fibrosis, solamente en ciertos casos conduce a una irregularidad no muy intensa de la superficie (CUN 25 %).

De este modo, el hígado de la HCP presenta pequeños cambios que consisten en ligera hepatomegalia (CUN 33 %), superficie algo irregular y discretas alteraciones de la vascularización capsular.

En ocasiones, después de estudiar todos los medios diagnósticos aquí expuestos y la biopsia hepática, estaremos en la duda de dónde encasillar exactamente la hepatopatía de un paciente. En estos casos, se recomienda repetir la laparoscopia y tomar 2 biopsias en cada lóbulo [10], para de este modo proporcionar al patólogo una mayor cantidad de tejido que le permita asegurar el diagnóstico.

Bibliografía

1. Agostoni A, Marasini B, Stabilimi R, del Ninno E, Pontello M. *Multivariate analysis of serum protein assays in chronic hepatitis and postnecrotic cirrhosis.* Clin Chem. 20, 428, 1974.
2. Beck K. *Atlas de laparoscopia.* Ed. Científico Médica. Barcelona. 1969.
3. Berengo A, de Lalla F. *Studio laparoscopico dell' evoluzione in cronicità della epatite acuta.* Min Diet Gastr. 23, 103, 1977.
4. Conchillo F, Muñoz Navas M, Irigoyen A, Ortiz de Landázuri E, Liso P. *Valor diagnóstico y pronóstico de una subclase de haptoglobina en procesos hepáticos.* VI Congreso Mundial de Gastroenterología. Madrid. 1978.

5. Díaz-Rubio M, Erroz A, Enríquez L, Arroyo MJ, Zamarron A, Díaz-Rubio M. *La conducta de las fracciones tercera y cuarta del complemento en las hepatitis crónicas.* Rev Clin Esp. 134, 319, 1974.

6. Dietrichson O. *Chronic persistent hepatitis. A clinical, serological and prognostic study.* Scand J Gastroenterol. 10, 249, 1975.

7. Dorta T. *Praktische erfahrungen mit der leberszintigraphie.* Schweiz Med Wschr. 98, 290, 1968.

8. Fassatti P, Horejsi J, Jezkova Z, Fassatti M. *The selected biochemical and immunological examinations in chronic liver diseases and their relationship to pathoanatomical findings obtained by biopsy.* Tijdschr Gastro-Enterol. 20, 177, 1977.

9. Gallo M, Manenti F. *Aspetti morfologici macro e microscopici delle epatiti croniche.* Rass Clin. 50, 164, 1974.

10. Goldner F, Greene J. *Laparoscopy and multiple biopsies in the evaluation of chronic active liver disease.* Gastrointes. Endosc. 23, 228, 1977.

11. Hadziyannis SJ. *Hepatitis vírica crónica.* En "Hepatitis vírica". Editado por Tygstrup N. Clínica Gastroenterológica. Vol. 2/2. Salvat Editores. Barcelona. 1975.

12. Harada T, Maehara M, Sugaya H. *The diagnostic value of pneumoperitoneogram for splenomegaly in chronic liver diseases.* Gastroenterol. Jpn. 13, 43, 1978.

13. Herrerías JM, Olivan J, Garrido M. *Laparoscopia como factor diagnóstico y pronóstico en las hepatitis.* Rev Esp Enf Ap Digest. 50, 279, 1977.

14. Kaboth U, Schober A, Arndt HJ, Vido I, Selmair H, Gallasch E, Verma P, Thomssen R, Creutzfeldt W. *Australia (SH) antigen Befunde bei leberkranken und blutspendern.* Dtsch Med Wschr. 95, 2.157, 1970.

15. Krugman S, Gocke DJ. *Viral hepatitis. Major problems in internal medicine.* Vol XV. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1978.

16. Lent H. *Vergleichende photolaparoskopisch-histologische untersuchungen bei diffussen lebererkrankungen.* Acta Hepat Splen. 16, 174, 1969.

17. Maclachlan MJ, Rodnan GP, Cooper WM, Fennell RH. *Chronic active (lupoid) hepatitis. A clinical, serological and pathological study of 20 patients.* Ann Int Med. 62, 425, 1965.

18. Mistilis MB, Blackburn CRB. *Active chronic hepatitis.* Am J Med. 48, 484, 1970.

19. Nuic M, Otto P. *Der wert der leberszintigraphie für die verlanfsbeodachtung chronischer lebererkrankungen.* Dtsch Med Wschr. 96, 1.297, 1971.

20. Pirotte MMJ, Ramber G, Ruyters L. *Chronic persistent hepatitis and chronic aggressive hepatitis.* Arch Fr Mal App Dig. 61, 7, 1972.

21. Pokora J, Czarnecki J, Piatkowska I. *Gammaglutamiltranspeptidase in chronic hepatitis.* Pol Tyg Lek. 29, 1.875, 1974.

22. Redeker AG. *Viral hepatitis: clinical aspects.* Am J Med Sci. 270, 9, 1975.

23. Rull S, Borda F, Honorato J, Pons F, Puente M, Conchillo F. *Valor de la gammagrafía en las hepatopatías difusas.* Rev Clin Esp. 139, 423, 1975.

24. Sherlock S. *Chronic hepatitis.* En "Gastroenterology". Vol. III. Editado por Bockus HL. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1976.

25. Sherlock S. *Chronic hepatitis.* GUT 15, 581, 1974.

26. Shouval D, Pendras S, Sandler SJ, Mansour D, Eliakim M. *Chronic active hepatitis in Jerusalem. Comparison between HbsAg-negative and HbsAg-positive cases.* Am J Gastroenterol. 69, 70, 1978.

27. Sidi S, Michel H, Peters RL, Redeker AG. *L'hépatite chronique persistante. Etude anatomo-clinique de 100 malades.* Arch Fr Mal App Dig. 63, 285, 1974.

28. Solis Herruzo JA. *Diagnóstico laparoscópico de las hepatitis crónicas.* Rev Esp Enf Ap Digest. 52, 395, 1978.

29. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ. *Lupoid hepatitis, a nonentity in the spectrum of chronic active liver disease.* Gastroenterology 63, 458, 1972.

30. Szantay I, Cotul S, Venczel G, Tomas ST. *Elektronische datenverarbeitung von leberszintigrammen bei der chronischen hepatitis.* Nucl Med. 17, 57, 1978.

31. Thaler HH. *Historia natural de la hepatitis crónica.* En "El hígado y sus enfermedades". Editado por Schaffner F, Sherlock S, Leevy C. Ed. Científico-Médica. Barcelona. 1978.

32. Vido I, Hundeshagen H, Becker H, Schmidt FW. *Vergleich laparoskopischen und szintigraphischer befunde bei chronicscher hepatitis, leberzirrhose und lebertumoren.* Dtsch Med Wschr. 100, 129, 1975.

33. Vido I, Wildhirt E. *Korrelation des laparoskopischen und histologischen befunder beis chronischer hepatitis und leberzirrhose.* Dtsch Med Wschr. 94, 1.633, 1969.

34. Vischer TL. *Australia antigen and autoantibodies in chronic hepatitis.* Brit Med J. 2, 695, 1970.

35. Wagner HN, North WA. *Liver scanning.* En "Gastroenterology". Vol. III. Editado por Bockus HL. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1976.