

169B
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

ENFERMEDADES HEPATICAS DEL PERRO Y DEL GATO. ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
MARCO ANTONIO PEREZ CORTES

Asesor: M.V.Z. MSc. Rosaura Franco Gutiérrez



México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
CAPITULO I. CONSIDERACIONES ANATOMICAS.....	3
CAPITULO II. CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS.....	14
CAPITULO III. PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS GENERALES...	43
CAPITULO IV. ENFERMEDADES HEPATICAS.....	110
LITERATURA CITADA.....	267

RESUMEN

PEREZ CORTES MARCO ANTONIO. Enfermedades Hepáticas del perro y del gato, Estudio Recapitulativo (bajo la dirección de: Rosaura Franco Gutiérrez).

El trabajo consta de una recopilación bibliográfica de las enfermedades hepáticas en el perro y el gato. Se inicia con una revisión de los aspectos embriológicos, anatómicos y fisiológicos relacionados con este órgano. Posteriormente se citan diferentes procedimientos diagnósticos generales y especiales. Después se describen las patologías hepáticas en forma específica, describiendo en cada una su definición, etiología, patogenia, fisiopatología, signos clínicos, hallazgos de laboratorio, biopsia, diagnóstico y tratamiento. Se trata de proporcionar un texto actualizado a los estudiantes y médicos veterinarios zootecnistas interesados en la Clínica para Pequeñas Especies sobre este tema.

INTRODUCCION

Al hígado se le conoce como la fábrica del cuerpo, debido a la infinidad de funciones que realiza.

Aclarando lo anterior podemos decir que el hígado comprende el 3.4% del peso corporal, porcentaje que es mayor en cachorros. Tiene cientos de funciones metabólicas, de las cuales podemos mencionar como las más importantes las siguientes:

- La síntesis de la mayoría de las proteínas plasmáticas.
- El almacenamiento y catabolismo de carbohidratos.
- La síntesis, degradación y movilización de lípidos.
- La detoxificación y excreción de agentes y drogas tóxicas.
- La formación y eliminación de bilis (11, 21, 31, 57, 59, 63).

Por formar parte de muchos procesos metabólicos el hígado esta sujeto a daño por una gran variedad de agentes infecciosos, tóxicos y/o metabólicos.

Por otra parte es un órgano que presenta una extraordinaria capacidad de regeneración y se estima que puede ser removido de un 75% a un 85% del parénquima del hígado sin que se produzcan signos de insuficiencia hepática.

Muchos pacientes tienen en su historia información sugere de enfermedades hepáticas, pero hay que tomar en cuenta

que ninguno de los signos clínicos de enfermedad en el hígado son diagnósticos para problemas hepáticos. En los últimos años han aparecido artículos acerca de enfermedades hepáticas no descritas con anterioridad y se han hecho grandes avances en la terapia de las afecciones hepáticas (6, 11, 16, 21, 58,63).

Se ha estimado que las enfermedades hepáticas forman el 3% del total de las enfermedades vistas por el Médico Veterinario (11, 16, 21, 49, 63).

La dificultad para obtener información acerca de las enfermedades hepáticas del perro y del gato en forma actualizada y en nuestro idioma, es un obstáculo para el estudiante de licenciatura y aún para el Médico Veterinario. Así el objetivo a lograr con este trabajo es contar con una guía actualizada que sirva de referencia al estudiante y al profesional de la medicina veterinaria, para comprender los aspectos de identificación, diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico de las enfermedades hepáticas.

CAPITULO I. CONSIDERACIONES ANATOMICAS

1.1. Embriología.

El primordio hepático aparece hacia la mitad de la primera semana de desarrollo en forma de evaginación del epitelio endodérmico en el extremo distal del intestino anterior. Esta evaginación denominada divertículo hepático o esbozo hepático, consiste de cordones celulares de proliferación rápida que se introduce en el septum transversum, es decir la placa mesodérmica entre la cavidad pericardica y el pedículo del saco vitelino. Mientras que los cordones de células hepáticas siguen introduciéndose en el septum, la comunicación entre el divertículo hepático y el intestino anterior (duodeno) disminuye de calibre, formándose de tal manera el conducto colédoco. Este produce una pequeña evaginación ventral que dará origen a la vesícula biliar y el conducto cístico. Durante el desarrollo ulterior los cordones hepáticos epiteliales se entremezclan con las venas onfalomeséntericas y umbilicales para formar los sinusoides hepáticos. Los cordones hepáticos se diferencian en el parénquima y forman el revestimiento de los conductos biliares. Las células hematopoyéticas, células de Kupffer y las células de tejido conectivo derivan del Mesodermo del septum transversum.

Como consecuencia de un crecimiento rápido y continuo, el hígado se torna demasiado voluminoso para los límites del

septum transversum y comienza poco a poco a sobresalir en la cavidad abdominal. El mesodermo del septum entre la pared abdominal y el hígado se torna tenso y se adelgaza formando una fina membrana llamada ligamento falciforme. La vena umbilical que en un principio se encontraba en el mesodermo del septum transversum, se sitúa ahora en el borde libre caudal de ligamento falciforme. De manera similar el mesodermo del septum entre el hígado y el intestino anterior (estómago duodeno) se torna tenso y membranoso y forma el epiplón menor (ligamentos gastrohepático y duodenohepático). En el borde libre del epiplón menor se encuentra el conducto colédoco, la vena porta y la arteria hepática. En consecuencia, cuando el hígado sobresale caudalmente hacia la cavidad abdominal, el mesodermo del septum transversum situado entre el hígado y el intestino anterior y entre el hígado y la pared abdominal ventral, se torna membranoso formándose el epiplón y el ligamento falciforme, respectivamente. Estas estructuras en combinación constituyen la conexión entre el intestino anterior y la pared anterior del abdomen siendo denominado mesogastrio ventral.

El mesodermo de la superficie del hígado se diferencia en peritoneo visceral, excepto en la superficie craneal. En esta región el hígado se mantiene en contacto con el resto del septum transversum original. Esta porción de septum consiste en mesodermo compacto y formará la porción tendinosa

del diafragma.

La superficie del hígado que se halla en contacto con el futuro diafragma nunca esta revestida de peritoneo y por eso se le denomina area desnuda del hígado.

En la tercera semana de desarrollo el peso del hígado es aproximadamente el 10% del peso corporal. Aún cuando ello puede atribuirse en parte, a los abundantes sinusoides, otro factor importante en su función hematopoyética.

Entre las células hepáticas y las paredes de los vasos se encuentran nidos voluminosos de células en proliferación que darán origen a eritrocitos y leucocitos.

Esta actividad disminuye gradualmente en las dos últimas semanas de vida intrauterina, y en el momento del nacimiento solo quedan pequeños islotes hematopoyéticos. En esta etapa el peso del hígado corresponde tan solo al 5% del peso corporal total.

Otra función importante del hígado comienza alrededor de la tercera semana de desarrollo. En esta etapa las células hepáticas empiezan a formar bilis.

Dado que mientras tanto se ha desarrollado la vesícula biliar y el conducto cístico, la bilis puede pasar al tracto gastrointestinal. Como consecuencia de ello el contenido de dicho tracto toma una coloración verde obscura. Como resultado de los cambios de posición del duodeno, poco a poco la desembocadura del conducto colédoco se desplaza de su situa-

ción anterior inicial para adoptar otra posición y en consecuencia se ve que el conducto colédoco pasa por detrás del duodeno (43, 48).

1.2. Anatomía Macroscópica.

El hígado comprende el 3.4% del peso corporal en un perro adulto. Este porcentaje es mayor en cachorros. El hígado normal se encuentra craneal a la última costilla y no puede ser palpado. Su superficie convexa esta en contacto con el diafragma y la superficie cóncava visceral esta en contacto con el estómago, duodeno, páncreas y riñón derecho, todos producen impresiones en el hígado. Consiste de cuatro lóbulos: derecho, izquierdo, cuadrado y caudado (22, 57, 63).

El lóbulo izquierdo representa de una tercera parte a la mitad del total del hígado. El lóbulo cuadrado se encuentra en el plano medial, entre la porción medial de los lóbulos derecho e izquierdo hepáticos. La vesícula se encuentra en una fosa entre el lóbulo cuadrado y la parte media del lóbulo derecho. El lóbulo hepático derecho es más pequeño que el izquierdo. Los lóbulos derecho e izquierdo pueden ser divididos morfológicamente en lóbulos mediales y laterales. El lóbulo cuadrado es una porción en forma de lengua que se encuentra en el aspecto visceral del hígado. En el proceso papilar de este lóbulo se localiza la impresión gástrica del lado izquierdo y el proceso caudado del lóbulo caudado forma

la porción más posterior del lóbulo caudado. La impresión duodenal cruza este proceso y la fosa renal se encuentra en el aspecto más caudal.

El peritoneo cubre por completo el hígado excepto en su cara craneal, formando los ligamentos coronario, el triangular derecho, el triangular izquierdo, el falciforme y el hepatorenal (22, 57).

El aporte sanguíneo al hígado está dado por la arteria hepática y la vena porta.

De un cuarto a un tercio del gasto cardíaco perfunde al hígado en perros en descanso. Del total del flujo 20% está dado por la arteria hepática y el resto por la vena porta. La arteria hepática es una rama de arteria celiaca. La vena porta lleva la sangre venosa al hígado desde el estómago, intestino, páncreas y bazo. La arteria hepática y la vena porta penetran al hígado por el istmo entre los dos procesos del lóbulo caudado y en el punto central formado por la unión de los otros lóbulos. Este es el hilio del hígado y el sitio donde el ducto biliar emerge del hígado desde la vesícula. El drenaje linfático del hígado es a través de vasos a los nodulos linfáticos (a los lados de la vena porta cerca del hilio del hígado) a los nodulos esplenicos adyacentes a la arteria esplénica y al nódulo gástrico (en el omento menor cerca del píloro y al final del estómago (22, 57, 63).

El nervio Vago lleva las fibras nerviosas aferentes del hígado. Las fibras eferentes vagales parasimpáticas y simpá-

ticas espláncnicas. Las simpáticas son del ganglio celiáco y del plexo celiáco con las fibras a la izquierda de la arteria hepática (17, 22, 31, 57, 63).

La vesícula es un reservorio que almacena y modifica la bilis secretada por el hígado, la vesícula puede ser dividida regionalmente en el fondo, el cuerpo y el cuello que se continúa con el ducto cístico. Su capacidad es de 1cc/kg de peso corporal aprox. la pared de la vesícula de dentro hacia fuera esta formada de células epiteliales sobre la lámina pro pia, una capa muscular, una capa perimuscular de tejido conectivo y una cubierta peritoneal. El epitelio consiste de células columnares que contienen microvellosidad en la superficie luminal. La capa muscular consiste de grupos muy poco definidos de fibras longitudinales transversas y oblicuas (22, 28, 63).

Numerosos ductos biliares hepáticos llevan bilis al ducto biliar común. El segmento del ducto biliar común que une el cuello de la vesícula al punto donde el ducto entra al hígado es llamado ducto cístico y el remanente del ducto principal al duodeno es el hepatocístico común que se vacía en el duodeno a 5 cm del píloro. La liberación de bilis en el intestino esta controlada por el esfínter de Oddi, que se forma de dos capas de músculo, una de ellas se deriva del duodeno (22, 59, 63).

1.3. Anatomía Microscópica.

El tipo de célula predominante en el hígado es el hepático. Los hepatocitos son células grandes y ricas en mitocondrias y retículo endoplasmico. Poseen habilidades para sintetizar, almacenar, secretar y detoxificar. Las células reticuloendoteliales (Kupffer) son el tipo de células que remueven sustancias extrañas o de desecho de la circulación (28, 63).

Los hepatocitos se encuentran ordenados en cordones o placas radiadas de una célula de ancho con perfusión sanguínea de ambos lados. Ese orden trae problemas asociados con la perfusión por sangre que contiene una baja tensión de oxígeno y un abundante aporte de sustancias del tracto intestinal que tienen que ser removidas. Esta relación de una célula a su circulación permite un rango máximo de intercambio de sustancias entre los dos. Los canales vasculares que perfunden cada lado de estos cordones o láminas son llamados sinusoides y no contienen válvulas. Los sinusoides se comunican con otros formando una pánal dentro de los lóbulos de hepatocitos. Los cordones o placas radian de un punto central o axis que es la vena central. Al agregado de placas radiadas alrededor de una vena central se le llama lobulillo, que es la unidad funcional del hígado. La periferia de cada lobulillo esta rodeada y delimitada por estructuras de la triada portal. La dirección normal del flujo sanguíneo es de las triadas portales a través de los sinusoides a la vena cen-

tral, y de esta a la vena suprahepática y a la vena cava caudal. Los ductos biliares colectan la bilis secretada por hepatocitos, dejándola en las triadas portales (28, 59, 63).

Las triadas portales semejan islotes en forma de diamante de tejido fibroso que contienen vasos. Brazos de los vasos de las triadas radian hacia afuera para encontrar vasos de las triadas adyacentes. Estas estructuras tienen más tejido conectivo que otras partes del lobulillo. Brazos de la arteria hepática entran al lobulillo a través de la triada portal y terminan en arteriolas de los sinusoides. Esfnteres al final de las arteriolas regulan el rango de flujo y la presión en los sinusoides, las arteriolas terminan a todos los niveles del lobulo que es cerca de la vena central tanto como de las triadas portales, aunque la mayoría de la sangre arterial esta dada por pequeños vasos que terminan cerca de las triadas portales en la periferia del lobulillo. Un glóbulo rojo que entra al hfgado por la vena porta no necesariamente usará la ruta más corta a la vena central. La contractibilidad de los sinusoides los ayuda a la distribución del flujo sanguíneo por lo que la perfusión es uniforme en todos los hepatocitos. Además la redistribución de sangre de un area a otra es ayudada por esfnteres en las venulas y por brazos de vasos de distribución de la vena porta que suple a los sinusoides. Los esfnteres alrededor de los sinusoides que entran a la vena central controlan la distribución de sangre en el lo

bulillo. Las venas centrales circulan sangre a venas sublobulares que se unen en venas hepáticas y después van a la vena cava. Los esfínteres en donde las venas centrales se unen a las sublobulares regulan la circulación hepática (63).

Los sinusoides están delimitados con láminas fenestradas de células endoteliales que actúan como una barrera que previene el contacto directo de la sangre con los hepatocitos. Un espacio, el espacio de Disse, se encuentra entre las células endoteliales y los hepatocitos. Este espacio contiene fibras de colágeno (reticulina) que proveen la estructura que soporta las láminas de hepatocitos. La fenestración endotelial permite que las sustancias se muevan entre la circulación y los hepatocitos. Proyecciones de microvellosidades en los hepatocitos aumentan la superficie para el intercambio de sustancias entre el hepatocito y la circulación. Algunas de las células endoteliales que limitan los sinusoides se diferencian para formar células reticuloendoteliales (28).

La bilis es secretada por los hepatocitos hacia pequeños canalículos biliares que se encuentran entre los hepatocitos adyacentes. Las paredes de estos ductos están formadas por membranas celulares de hepatocitos y tienen numerosas microvellosidades. Los canalículos biliares empiezan cerca de las venas centrales y se extienden hacia la periferia de los lobulillos. El flujo de bilis es del centro del lobulillo hacia las triadas portales opuesto al flujo sanguíneo. Desde que la bilis es compartimentalizada y separada de la sangre

por una barrera de una célula y media de grosor, no es regurgitada a la circulación. Los canalículos biliares se vacían en grandes ductos, llamados colangiolas (canales de Hering) que están formados por cuatro o cinco células modificadas, ordenadas en forma circular, estas células modificadas, morfológicamente tienen una mezcla de características de hepatocitos y células de ductos biliares, poseen algunos organelos y más fibrillas intracelulares que los hepatocitos, las colangiolas vacían la bilis en ductos biliares en las triadas portales. Los ductos biliares están compuestos de cubiertas de células epiteliales cuboidales o columnares con algunas células secretoras de mucina (28, 63).

Los hepatocitos son células de apariencia hexagonal y tienen tres tipos diferentes de superficies, las superficies que dan a los sinusoides están adaptadas para el intercambio de fluido y sustancias con la sangre. El área de esta superficie es aumentada por numerosas microvellosidades que se extienden al espacio de Disse. Una de las mayores superficies de contacto del hepatocito da al flujo del sinusoides. El lado opuesto al sinusoides está especializado para formar las paredes del canalículo biliar. La superficie está modificada para formar microvellosidades secretoras de bilis. Esta superficie se modifica volviéndose relativamente impermeable para el movimiento de fluido y solutos por un sellado de las uniones intercelulares complejas del canalículo biliar. El tercer

tipo de membrana celular es aquella que forma los bordes entre los hepatocitos adyacentes. Estas membranas forman una barrera impermeable para el movimiento de fluidos y iones entre las células adyacentes. Al mismo tiempo contienen poros para el movimiento de fluidos y iones entre las células adyacentes, esto forma un sistema de comunicación intercelular (28, 59, 63).

La apariencia intracelular de los hepatocitos revela su función, los hepatocitos sintetizan grandes cantidades de protefna, por consecuencia el retículo endoplasmico rugoso sintetizante de protefna es abundante. Las mitocondrias son numerosas para suplementar energfa para las importantes funciones metabólicas relacionadas para síntesis, degradación y transporte. Las enzimas lisosómicas son importantes para la degradación y los lisosomas se encuentran en los hepatocitos. Los productos destinados a salir de la célula son envueltos en el aparato de Golgi, que solo se encuentra en los hepatocitos. Los hepatocitos almacenan sustancias como el glucógeno y vitaminas liposolubles. Los hepatocitos acumulan sustancias que no son de valor funcional. Algunas son parcialmente degradadas, pero no dejan al hepatocito y aparecen como pigmentos, como la lipofuscina. Puede haber un almacenamiento anormal no solo de pigmento, como el hierro que es normal, también pueden haber sustancias extrañas. Estas se acumulan en los lisosomas formando cuerpos residuales (28, 33, 59,63).

CAPITULO II. CONSIDERACIONES FISIOLOGICAS

II.1. Función Metabólica Anabólica.

a) Metabolismo de Carbohidratos.

El hígado es el centro del metabolismo de carbohidratos por su papel en el mantenimiento de los niveles de glucosa sanguínea. Los carbohidratos almacenados en el hígado como glucógeno son hidrolizados a glucosa vfa glucogénolisis, cuando se presentan necesidades de glucosa. Cuando el glucógeno almacenado es insuficiente, se produce glucosa a partir de aminoácidos por gluconeogénesis. La glucosa se produce solo a partir del glicerol y productos intermedios de la glicolisis, como el ácido pirúvico y el ácido láctico. Con una inadecuada cantidad de glucosa en la dieta, el azúcar sanguíneo se mantiene a expensas de las proteínas del cuerpo. Los lípidos almacenados se deprimen durante el ayuno, aunque los lípidos no participan en mantener la glucosa sanguínea, sino sirviendo como una fuente alterna de energía, ya que la glucosa no puede ser sintetizada a partir de ácidos grasos (12, 13, 59, 63).

La glucosa entra rápidamente a los hepatocitos, para esto no depende de la insulina, como se requiere en otros tejidos. La glucosa se convierte en glucosa 6 fosfato por la glucoquinasa. La glucosa 6 fosfato cataliza la hidrólisis de glucógeno a glucosa y su actividad está determinada por

la glucoquinasa y por los niveles de azúcar sanguínea. La insulina a nivel portal se encuentra en niveles de 3 a 10 veces más elevada que en la circulación sistémica, estimulando la actividad de la glucoquinasa, por esto la fosforilación es máxima después de la comida. El hígado almacena normalmente 1gr de carbohidratos por kg de peso del animal (12, 63).

El ayuno por 24 hrs. deprime el glucógeno almacenado y debido a que el requerimiento diario del encéfalo es mayor que la cantidad almacenada por el hígado, la gluconeogénesis es necesaria para mantener los niveles de glucosa. El hígado puede sintetizar glucosa a partir del lactato producido y liberado por los tejidos periféricos.

La fructuosa y galactosa absorbidas del tracto intestinal son tomadas por el hígado y convertidas a glucosa. La producción de glucosa hepática es estimulada por el glucagón, epinefrina, corticoesteroides, hormonas tiroideas y la hormona somatotropina. Porque la función gluconeogénica del hígado es esencial para la vida, una hepatectomía completa resultaría en una hipoglicemia y muerte a menos que se administrara glucosa (12, 13, 59, 63).

b) Metabolismo de Lípidos.

El hígado participa en el metabolismo de los lípidos. Convierte el exceso de carbohidratos y proteínas a ácidos grasos, que son sintetizados a lípidos. El hígado metaboliza

los lípidos que son absorbidos del tracto intestinal y transformados a tejido adiposo. El hígado también oxida ácidos grasos. En animales normales los procesos anabólicos y catabólicos están en equilibrio. Los lípidos absorbidos del intestino delgado y transformados en quilomicrones alcanzan al hígado por la circulación portal. Los triglicéridos son sintetizados en la mucosa intestinal a partir de ácidos grasos y monoglicéridos absorbidos en micelas. Los triglicéridos con pequeñas cantidades de ésteres de colesterol y fosfolípidos, se condensan en pequeñas partículas que están recubiertas con una lipoproteína, formando quilomicrones. El hígado remueve los quilomicrones con la ayuda de una lipasa lipoproteica que hidroliza los triglicéridos, los ácidos grasos liberados por hidrólisis pueden ser oxidados en el hígado para obtener energía. Los ácidos grasos también pueden ser resintetizados a triglicéridos y pueden ser utilizados para la síntesis de fosfolípidos y estercolesterol (12, 13, 59, 63).

Durante el ayuno, la grasa del tejido adiposo es transformada a ácidos grasos libres que son utilizados para producir energía. Son movilizados por corticoesteroides, glucagón, somatotropina, tiroxina y catecolaminas. Su movilización es inhibida por la insulina y altos niveles de azúcar en sangre. Después de su movilización, los ácidos grasos libres se unen a la albúmina y son removidos de la circulación por el hepatocito. Cuando los ácidos grasos no son catabolizados, el hígado los convierte a triglicéridos los cuales son incorporados

a lipoproteínas de muy baja densidad para transportarlas al tejido adiposo (7, 12, 59, 63, 70).

Los triglicéridos formados en el hígado no son liberados como tales en la circulación hasta que son cubiertos por péptidos, fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y carbohidratos, para formar lipoproteínas de muy baja densidad. Una vez que alcanza al tejido adiposo, las lipoproteínas son hidrolizadas por una lipasa lipoproteína unida a la membrana, movilizándose ácidos grasos hacia la célula para energía o para la síntesis de triglicéridos. Los triglicéridos plasmáticos son todos de origen dietario o hepático, puesto que la mucosa intestinal y el hígado son los únicos lugares donde los triglicéridos pueden ser sintetizados y preparados para el transporte. Los ácidos grasos plasmáticos se originan del tejido adiposo durante el ayuno y en forma primaria de la dieta en el estado posprandial. Los ácidos grasos son extraídos y usados de la misma forma por el hígado, músculo esquelético y el miocardio (7, 12, 13, 63).

El rango de síntesis de la mayoría de las sustancias en el cuerpo, es regulada por un mecanismo de inhibición por retroalimentación de los procesos químicos por el producto formado. La inhibición de retroalimentación se presenta con la síntesis de colesterol pero no con la síntesis de triglicéridos. La síntesis de triglicéridos hepáticos continúa sin parar aún cuando no hay suficiente síntesis de proteína para

utilizarlas en el transporte. Desde que los lípidos se acumulan sin suficiente lipoproteínas, la continua síntesis de triglicéridos causa una acumulación hepática anormal (12, 13, 59, 63, 75).

El hígado sintetiza grandes cantidades de colesterol y provee la mayoría del colesterol sérico. La síntesis de colesterol esta regulada y se relaciona normalmente en forma inversa a la ingestión en la dieta. El hígado también esterifica colesterol convirtiéndolo en ácido cólico y excretándolo en la bilis.

Los ácidos grasos son catabolizados en el hígado por oxidación mitocondrial para formar metabolitos de dos carbonos, acetyl Co A, que se condensa con oxaloacetato para formar citrato, un metabolito oxidado en el ciclo del ácido cítrico. El oxaloacetato debe ser devuelto para la oxidación de ácidos grasos que esta dada por el metabolismo de la glucosa. Con una deficiencia de oxaloacetato como en diabetes, un exceso de acetyl Co A se condensa para formar acetoacetato. Este proceso catabólico puede ser reversible para que los ácidos grasos sean sintetizados a partir de precursores en forma de series de dos carbonos. La síntesis y degradación de ácidos grasos esta determinada por el balance entre los factores lipogénicos y lipotrópicos, estos factores promueven la deposición y la movilización de lípidos del hígado. Este balance se eleva cuando la cantidad de calorías liberadas por el hígado es inadecuada, excesiva o desbalanceada. Se producen carbohidra-

tos no aprovechables cuando el animal esta en ayuno o con diabetes mellitus y la gluconeogénesis es estimulada, siendo los acidos grasos movilizados para producir energia. Los lípidos movilizados a partir del tejido adiposo y transportados al hígado, no pueden ser convertidos a glucosa.

El hígado tiene capacidad limitada para oxidar acidos grasos a dióxido de carbono y agua. El hígado es capaz de metabolizar grandes cantidades de acidos grasos a cadenas de dos carbonos que son rapidamente convertidos a cuerpos cetónicos de cuatro carbonos, acido acetoacético y acido B hidroxibutírico. El acido acetoacético es descarboxilado a acetona, otro cuerpo cetónico. Cuando el catabolismo de acidos grasos se acelera se producen grandes cantidades de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos no pueden ser usados por el hígado, este los libera para que sean usados por otros tejidos, especialmente el músculo (7, 57, 63, 70, 75).

Un metabolismo normal de los lípidos hepáticos produce por dietas con grandes cantidades de estos, ayuno y desbalances endócrinos. Los problemas serían, primero la baja glucosa disponible o bien un exceso de secreción de glucagon, corticoesteroides, somatotropina, hormona tiroidea, todas estas movilizan lípidos del tejido adiposo.

c) Integración del Metabolismo de Carbohidratos y Grasas.

La glucosa es la fuente principal de energia durante la

absorción de alimento. La glucosa es menos importante en otros momentos, cuando los productos del metabolismo lipídico son usados como fuente de energía. Las proteínas también se utilizan como productoras energéticas a partir de glucosa, si esto fuera importante durante el ayuno, la baja de proteínas del cuerpo puede causar la muerte.

La habilidad limitada para reponer glucosa durante el ayuno da como resultado una disminución de la glucosa que es utilizada por los músculos y provoca que bajen los niveles de insulina. El tejido adiposo libera ácidos grasos para suplir energía en músculos donde aumenta la oxidación de estos.

La liberación de ácidos grasos libres está controlada para evitar niveles tóxicos plasmáticos.

Muchos ácidos grasos se convierten en cuerpos cetónicos, los cuales son una fuente importante de energía durante el ayuno. Los cuerpos cetónicos plasmáticos no se encuentran unidos a proteínas plasmáticas por lo que entran rápido a las células. Los niveles de cuerpos cetónicos plasmáticos pueden aumentar hasta alcanzar los niveles de glucosa en plasma durante el ayuno. Los cuerpos cetónicos se utilizan para producir energía para el encéfalo y el músculo. También inhiben la lipólisis posterior de lípidos adiposos no solo en forma directa, sino también en forma indirecta por la liberación de insulina estimulada por los niveles de cuerpos cetónicos plasmáticos. Los cuerpos cetónicos disparan el uso de proteínas para formar energía. Niveles elevados de estos cuerpos están

asociados con un balance elevado de nitrógeno (12,13,59,63).

d) Metabolismo de las Proteínas y del Amoníaco.

El hígado está involucrado en forma importante en el metabolismo de las proteínas. Los aminoácidos y proteínas son absorbidos del intestino o producidos en el cuerpo y llevados al hígado. El hígado deamina los aminoácidos y puede convertirlos en carbohidratos o lípidos. Esta deaminación se presenta en forma primaria en el hígado y en una escala menor en el encéfalo y en el riñón. La deaminación produce alfa cetoácidos, que pueden ser metabolizados para formar energía o ser usados para la síntesis de monosacáridos y ácidos grasos. El hígado sintetiza aminoácidos a partir de productos intermedios del metabolismo de carbohidratos y lípidos, por aminación y transaminación. Un grupo amino puede ser transferido de un aminoácido a muchos alfa cetoácidos, para sintetizar aminoácidos de demanda particular. Solo la treonina y la lisina no pueden ser producidos por transaminación de cetoácidos.

La mayoría del amoníaco en el fluido extracelular lo producen ureasas bacterianas intestinales actuando sobre urea endógena y por desaminación bacteriana intestinal.

El amoníaco absorbido es dejado en el hígado por la vena porta, donde su concentración es de 350mg/dl en perros y 7000 mg/dl en gatos ambos en ayunas. En contraste la concentración de amoníaco en la circulación sistémica es de 75mg/dl. Estas

especies reflejan estas diferencias, en el gato suele tener una dieta con mayor protefna así como una gran capacidad para metabolizar amoniaco a urea (12, 13, 49, 59, 63).

El amoniaco es detoxificado en algunos tejidos por una combinación con ácido glutámico para formar glutamina. El mecanismo más importante para la detoxificación del amoniaco es la conversión de amoniaco a urea en el ciclo de Krebs ornitina o ciclo de la urea, que solo se realiza en el hígado. La amonía se combina con dióxido de carbono y fosfato para formar carbamil fosfato, que se combina con ornitina para formar citrulina. Una segunda molécula se adhiere, produciendo arginina, que es convertida a urea y ornitina completando el ciclo. Las enzimas catalizan cada paso en el ciclo.

La conversión más lenta es la de citrulina hacia argininosuccinato, catalizado por la argininosuccinato sintetasa. La actividad de la carbamil fosfato sintetasa para producir carbamil fosfato también es lenta. Aproximadamente un cuarto de urea formada es excretada dentro del intestino, mientras el resto es excretada a través del riñón.

Algo de amoniaco es producido a partir de la glutamina en la mucosa intestinal, cuando la glutamina es usada para producir energía. También se produce amoniaco a partir de la glutamina durante la acidificación de la orina, dando como resultado grandes concentraciones de amoniaco en la sangre venosa renal como en la arterial. El hígado participa en el catabolismo de las purinas hacia ácido úrico y en la síntesis de

creatinina, arginina y metionina. También sintetiza proteínas, incluyendo la albumina plasmática y el fibrinógeno, la mayoría de las alfa globulinas y la mitad de las beta globulinas. La protrombina y los factores de coagulación V, VI, VIII, IX y X son producidos en el hígado, así como la ceruloplasmina, ferritina y muchas enzimas séricas. Las gamma globulinas son sintetizadas en los nódulos linfáticos, bazo y médula ósea por células plasmáticas y linfoides. Los mecanismos que controlan la producción hepática de proteínas son desconocidos. Se conoce la vida media de algunas proteínas plasmáticas. Para la albumina la vida media es de 20 días y de 2 a 3 días para el fibrinógeno, de 8 a 10 días para las alfa globulinas y de 20 a 35 días para las gamma globulinas. Las proteínas son sintetizadas para las necesidades estructurales de los hepatocitos y tienen vidas medias más cortas que las proteínas en otros tejidos (9, 12, 14, 59, 63).

e) Metabolismo de Vitaminas.

El hígado se encuentra involucrado en forma importante en el metabolismo de las vitaminas. Produce bilis para la absorción de vitaminas liposolubles y es un sitio importante para su almacenamiento.

La vitamina A es almacenada en las células de Kupffer y en los hepatocitos.

Aproximadamente el 95% del total de vitamina A del cuer-

po es almacenada en el hígado y esto representa de 1 a 2 años de reserva. El hígado libera vitamina A en forma continua para mantener los niveles sanguíneos normales sin importar la reducción en el contenido hepático. Los niveles de vitamina A en el hígado y en el plasma se reducen por mal nutrición, enfermedad hepática o mal absorción intestinal, pero los signos de deficiencia no aparecen hasta que las anomalías son muy severas. La vitamina A del hígado se reduce también por acción de la HACT y los corticosteroides. Una excesiva ingestión y absorción de vitamina A causa toxicidad debida a un aumento de tamaño de las células de Kupffer (6, 11, 21, 33, 47, 63).

Las vitaminas liposolubles K, D y E requieren una secreción normal de bilis para su absorción. La vitamina K es esencial para la síntesis del complejo protrombina-factores de la coagulación. Las vitaminas hidrosolubles con excepción de la vitamina B12 son absorbidas en forma rápida en el intestino delgado. Estas vitaminas son utilizadas en forma primaria para hacer coenzimas para el uso en procesos metabólicos. La fosforilación de las vitaminas se presenta en forma primaria en los hepatocitos, en respuesta para producir coenzimas. La tiamina es fosforilada a tiamina pirofosfato en forma primaria en el hígado y en el riñón. El ácido nicotínico es un precursor en la síntesis del nucleótido piridina y un paso inicial en su conversión es la síntesis de nicotinamida en el hígado. La piridoxina es fosforilada a su forma activa en el

hígado, así como la transformación del ácido pantoténico a coenzima A. El ácido fólico es convertido a su forma activa en el hígado. En el hígado son almacenadas grandes cantidades de vitaminas hidrosolubles con excepción de vitamina C. Estas vitaminas hidrosolubles son almacenadas en el hígado como coenzimas, que pueden ser liberadas para suplir vitaminas a los tejidos periféricos (12, 13, 59, 63).

f) Metabolismo del Hierro.

El hígado almacena hierro, que puede ser tóxico en cantidades excesivas. La cantidad de hierro en el cuerpo está determinada por la regulación de su absorción en el intestino delgado anterior. El hierro de la dieta se encuentra en forma férrica, la acidez gástrica debe cambiar al hierro a su forma ferrosa antes de que se absorva. El hierro ferroso entra rápido a las células epiteliales de la mucosa, posiblemente por una enzima acarreadora similar a la transferrina. El hierro intracelular es oxidado a su forma férrica que se une a una proteína, la apoferritina, para formar ferritina. El paso más importante en la regulación del metabolismo del hierro, es la liberación controlada del hierro a partir de las células mucosas hacia la circulación. El hierro es liberado en un rango determinado por las necesidades del animal. Con grandes cantidades de hierro almacenado y un rango normal de hierro en la mucosa la liberación es mínima.

El hierro férrico liberado a la circulación, se une a la transferrina, que es una beta globulina. Esta proteína transporta el hierro del tracto intestinal a los reticulocitos y al tejido de almacenamiento. Un almacenamiento elevado disminuye la síntesis de transferrinas. El hierro es almacenado intracelularmente como ferritina en un gran número de tejidos, siendo el principal el hepático. Cuando la capacidad de almacenamiento se excede, el hierro se acumula como hemosiderina, que se piensa son grandes agregados de hierro coloidal unidos a moléculas de ferritina. No hay una vía específica para la excreción de hierro del cuerpo y repetidas administraciones de hierro como inyecciones o transfusiones sanguíneas dan como resultado acumulaciones de hemosiderina en los hepatocitos y en las células de Kupffer, ocasionando su degeneración. Un aumento de almacenamiento hepático, así como una excesiva y prolongada administración oral se acompañan de anemia hemolítica. El hierro liberado de los eritrocitos hemolizados se une a la apoferritina y es almacenado.

El hierro como ferritina hepática y hemosiderina puede ser usado para sintetizar hemoglobina. El mecanismo para liberar este tipo de hierro no está bien entendido (12, 59, 63).

II.2 Función de la Bilis.

a) Metabolismo de la Bilis.

La bilis es una solución ligeramente alcalina isosmóti-

ca de sales biliares, pigmentos biliares, fosfolípidos y colesterol, secretada por hepatocitos y liberada por el sistema biliar en el intestino. La bilis es formada por un transporte activo de solutos energéticos desde los hepatocitos hacia el canalículo biliar. Los ácidos biliares son los mayores solutos de la bilis, constituyendo $3/4$ partes del total de sólidos. Los ácidos biliares son transportados en forma activa al canalículo biliar; el agua y electrolitos del plasma pasan pasivamente para mantener la isosmolaridad. Los hepatocitos secretan activamente pequeñas cantidades de otros aniones orgánicos. La bilis también contiene pequeñas cantidades de lípidos, proteínas, constituyentes sanguíneos, sustancias detoxificadas por el hígado y ciertas enzimas como la amilasa y la fosfatasa.

Durante el transporte de bilis a través de los conductos biliares, es modificada por la adición de soluciones electrolíticas. Esta secreción es producida por transporte activo de sodio con agua pasando en forma pasiva, acompañada de otros electrolitos plasmáticos. La bilis que sale del hígado es más alcalina que el plasma, esto es producido por un proceso de intercambio de iones en los ductos biliares, en los cuales el cloro es removido y en su lugar sale bicarbonato. La concentración de bicarbonato es de 70mEq por litro aproximadamente, esta hace que el pH de la bilis sea de 8 a 9 cuando entra a la vesícula (59, 63).

La secreción hepática de bilis es regulada por el rango

determinado de la secreción por hepatocitos y ductos biliares. Los agentes coleréticos estimulan la secreción. La bilis liberada de la vesícula en el intestino es reabsorbida y llevada por la circulación portal hacia el hígado. Con la circulación enterohepática los ácidos biliares regresan al hígado, los hepatocitos son estimulados para tomar y secretar ácidos biliares.

Otros coleréticos aumentan el flujo hepático estimulando la secreción de fluidos y electrolitos en los conductos biliares. Se incluye la secretina, colecistoquinina y gastrina, cualquiera de estos aumenta el rango de flujo y el contenido de bicarbonato. La actividad parasimpática estimula la secreción y las drogas que afectan al sistema nervioso parasimpático afectan la secreción de bilis. Los agentes exógenos con efecto colerético incluyen a la bromosulfaleína, verde de indocianina, rosa de bengala, hidrocortisona y fenobarbital(12, 59, 63).

La colestasis (reducción de la secreción de bilis) se observa después de la administración de estrógenos y en animales con puentes porta-cava (63).

La excreción hepatobiliar de ácidos biliares y otros compuestos orgánicos requieren de la función hepatocelular, del transporte intracelular, conjugación y almacenamiento y secreción dentro del canalículo biliar. Los compuestos orgánicos compiten para su procesamiento a través de diferentes estados.

Niveles altos de ácidos biliares bajan la excreción de pigmentos como BSP o verde de indocianina. Su excreción es aumentada cuando la coleresis es estimulada por agentes que no compiten con los colorantes para su excreción de ácidos biliares y bilirrubina es aumentada por agentes coleréticos. Muchas drogas son excretadas en la bilis después de ser metabolizadas en el hígado (59, 63).

Los ácidos biliares son sintetizados a partir del colesterol, los dos ácidos biliares primarios son el colato y el quenodeoxicolato. Ambos son hidroxilados a cadenas de 7 carbonos con núcleos esteroídales, el colato es hidroxilado posteriormente con glicina o taurina por la unión de una amina en el carbono 24 en el lado esteroídalo de la cadena.

La conjugación de ácidos biliares baja su pKa. El pKa de la glicina ácida conjugada es pH4 y el de la taurina conjugada es pH2 en contraste a un pKa6 de pH6 para los ácidos no conjugados. El pKa de un ácido biliar es aquel donde el pH se encuentra a la mitad de la ionización del ácido biliar y la mitad está no ionizada. Donde el pH del medio que contiene ácidos biliares está bajo su pKa, se encuentran más ácidos biliares en la forma ionizada. Las sales biliares no ionizadas son liposolubles y cruzan rápidamente las membranas celulares, los ácidos biliares ionizados e hidrosolubles cruzan la membrana lentamente. Al pH del contenido intestinal (entre 6 y 7) los ácidos biliares no conjugados son absorbidos rápido, ya que son ionizados y liposolubles. Por es

to estos ácidos biliares no son capaces de formar micelas. Con la conjugación bajando su pKa, los ácidos biliares son ionizados y no se absorben rápido (12, 63).

La mayoría de los ácidos biliares son absorbidos en el íleon por un proceso de transporte activo. Un 5% aproximadamente no es absorbido y son metabolizados en forma subsecuente por bacterias colonicas. Las bacterias desconjugan ácidos biliares y remueven el grupo hidroxilo del carbón 7 formando deoxicolato a partir del colato, y litocolato a partir del quenodeoxicolato. La mayoría del deoxicolato es absorbido y la mayoría del litocolato es excretado en las heces. Cuando estos ácidos entran en la circulación enterohepática, la bilis secretada contiene colato, quenodeoxicolato, deoxicolato y litocolato (59, 63).

Los ácidos biliares circulantes se unen a proteínas plasmáticas circulantes y son removidos casi por completo al llegar al hígado. Los ácidos biliares son reconjugados cuando se necesitan y la síntesis de ácidos biliares es continua para reponer su pérdida por heces. Cuando la circulación enterohepática se interrumpe se pierden los ácidos biliares de las heces, la síntesis de ácidos biliares es capaz de reponer pérdidas pequeñas, pero es incapaz de reponer las grandes. La cantidad de ácidos biliares acumulada es limitada. Por esto la reserva debe ser ciclada dos veces a través de la circulación enterohepática durante una sola comida. Una pequeña cantidad de ácidos biliares es excretada en la orina.

La pérdida fecal de ácidos biliares representa la mayor vía para la excreción de colesterol en el cuerpo (12, 59, 63).

La vesícula almacena bilis y modifica su composición. La capacidad de la vesícula es pequeña comparada con las cantidades secretadas por el hígado durante el ayuno. Por esto la bilis secretada por el hígado debe ser concentrada antes de que se almacene en la vesícula. La bilis es concentrada por la absorción de agua y electrolitos. El sólido es removido por un mecanismo de transporte activo similar al del intestino delgado.

El agua y otros iones son absorbidos pasivamente, siguiendo el gradiente de concentración. La concentración de bicarbonato en la bilis continúa hasta que el pH llega a menos de 7. El pH ácido minimiza la precipitación de sales de calcio, la solubilidad de las sales de calcio es inversamente proporcional al pH y las sales de calcio son poco absorbidas, por esto la precipitación aumenta en cuanto su concentración se eleva.

Los ácidos biliares y el colesterol no son absorbidos en la vesícula. Como la bilis se concentra, el colesterol se mantiene en solución por los efectos solubles de las sales biliares y la lecitina (59, 63).

La secreción activa de bilis puede generar presión en el tracto biliar a 35cm de agua.

Cuando la presión alcanza los 20cm de agua, los constituyentes biliares se difunden a través de las paredes de los

ductos biliares dentro del parénquima hepático. Durante el ayuno. La bilis es retenida en el sistema biliar por presiones de 5 a 10 cm de agua en el esfínter de Oddi. Esta devuelve la bilis a la vesícula, donde el total de ácidos biliares puede ser almacenado hasta que se concentre. La evacuación biliar durante la comida es por un estímulo neural y humoral que contrae la vesícula y relaja el esfínter de Oddi. La estimulación neural es a través del vago parasimpático y la estimulación humoral es por la colecistoquinina (17, 59, 63).

Las drogas parasimpaticomiméticas contraen la vesícula y las drogas anticolinérgicas inhiben la contracción. La morfina causa espasmo del tracto biliar e incrementa la presión intraductal. La evacuación del sistema biliar es afectado también por la actividad muscular lisa alrededor del esfínter de Oddi en el intestino (17, 59, 63).

b) Formación y Excreción del Pigmento Biliar.

Los pigmentos biliares son secretados en la bilis. Son compuestos formados a partir de cuatro anillos pirrólicos en cadena, se derivan del metabolismo de las porfirinas que son compuestos de cuatro anillos pirrólicos en círculo. El grupo heme, la coenzima más importante del cuerpo, se produce a partir de un anillo de porfirina. El heme es un complejo que esta formado por hierro en su forma ferrosa y protoporfirina IX. Esta coenzima esta involucrada en el transporte de oxígeno

no, en reacciones catalizadoras de oxidación y en la desunión de peróxidos. La más importante de estas funciones es la heme en la hemoglobina, los citocromos también contienen heme. El citocromo P-450 es una coenzima en el hígado, que tiene un rápido cambio de rango, haciendo que sea una fuente significativa de pigmentos biliares, los peróxidos son degradados por catalasas y peroxidases. Ambas contienen heme como coenzima (6, 59, 63).

La hemoglobina es la principal fuente de pigmentos biliares. Se forma de una cadena de cuatro péptidos con un grupo heme unido a cada péptido. Cuando se libera por la destrucción de eritrocitos, la hemoglobina se combina con haptoglobina y alfa dos globina (una mucoproteína) formando una peroxidasa débil que es transportada al sistema reticuloendotelial, donde es fagocitada. Las células del sistema reticuloendotelial son primarias en la médula ósea, bazo e hígado, siendo las últimas las más importantes, la hemoglobina es catabolizada por remoción y sus proteínas son degradadas hasta aminoácidos. El círculo de heme porfirina puede ser abierto antes o después de que los péptidos sean removidos. El hierro de heme es removido y liberado al plasma, donde se une a la transferrina y es transportada para almacenarse en los depósitos de la médula ósea (59, 63).

La degradación enzimática por la oxigenasa heme produce biliverdina reductasa y su color cambia a naranja al adicionarse 2 hidrógenos.

La bilirrubina es liberada por las células del sistema reticuloendotelial a la circulación. Desde que la bilirrubina es insoluble a un pH fisiológico, solo es transportada cuando se une a la albúmina. A niveles normales menores de 1mg/dl toda la bilirrubina esta unida a la albúmina. Cada molécula de albúmina fija 2 de bilirrubina. Una de estas unida es facilmente desplazada por competencia de agentes como sulfonamidas, hidrocortisona, digoxina, orinasa, salicilatos, tiroxina y ácidos grasos libres (63).

Las drogas que interfieren con la capacidad de la albúmina para acarrear bilirrubina, aumentan las cantidades de bilirrubina no unida, aumentando su depósito en tejidos no hepáticos. Cuando la bilirrubina unida llega a los hepatocitos, la albúmina es removida en la superficie celular. La bilirrubina libre entra a los hepatocitos unida a proteínas y es conjugada en forma primaria con ácido glucurónico. Alguna se conjuga con glucosa y xilosa. Durante la esterificación con el glucurónido, la enzima microsomal UDP glucuronil transferasa, transfiere el ácido glucurónico de ácido uridin difosfato glucurónico a bilirrubina. La mayoría de la bilirrubina conjugada es la dicluronida. Esta esterificación cambia bilirrubina no conjugada de una molécula liposoluble no hidrosoluble a su forma conjugada, que es convertida en hidrosoluble por la adición de grupos polares que son los dos ácidos glucurónicos. La deficiencias de ácido glucurónico en la ac-

tividad de la enzima transferasa causan una inadecuada conjugación que da como resultado ictericia, la actividad de la transferasa glucurónica es estimulada por fenobarbital, hay otras dos enzimas que conjugan la bilirrubina con glucosa y xilosa.

Los hepatocitos tienen tres funciones importantes: la admisión de bilirrubina, la conjugación a su forma soluble y la secreción en el sistema biliar. El paso más lento es el transporte de la bilirrubina conjugada al canalículo biliar. Cualquier defecto congénito en alguno de los tres pasos, causan retención de cantidades anormales de bilirrubina. Existen diferentes sustancias tales como barbitúricos y bromosulfateína que compiten con los pigmentos biliares tanto para la conjugación como para el transporte a través de las membranas del hepatocito (6, 37, 59, 63, 68).

Los pigmentos biliares secretados en la bilis se conjugan primero como glucurónidos, siendo desconjugados e hidrogenados por las bacterias intestinales, produciendo así una decoloración del pigmento a mesobilirrubinógeno. Este producto posteriormente es reducido por bacterias a urobilinógeno o estercobilinógeno (café). El pigmento final está determinado por el tipo de bacterias en el intestino. Una parte del urobilinógeno es absorbido del intestino y es resecretado por el hígado o eliminado por los riñones (6, 59, 63).

La bilirrubina conjugada que entra a la circulación se une rápidamente a la albúmina.

Aunque menos del 2% de la bilirrubina conjugada es filtrada en los glomérulos renales, el umbral renal del perro para los pigmentos es bajo, por esto aparecen en la orina a niveles plasmáticos de 0.4mg/dl. La excreción renal de bilirrubina no es eficiente comparada con la excreción por el sistema biliar. La bilirrubina no conjugada no aparece en la orina por los complejos que forma con la albúmina sérica, que son muy grandes para ser filtrados por el glomérulo. Es posible una excepción ya que la hemoglobina puede ser degradada por el riñón, dando bilirrubina no conjugada formada y excretada por orina. Esto es sin embargo, lo único identificable (6, 63).

c) Metabolismo de Drogas y Esteroides.

El hígado inactiva, detoxifica y prepara para su eliminación sustancias endógenas y extrañas. Las sustancias endógenas incluyen hormonas esteroidales, tiroxina, fenoles, indoles y escatoles que deben ser metabolizados por el hígado para que sea posible su eliminación. Las concentraciones de estas sustancias en el cuerpo están determinadas por la actividad enzimática hepática y por el flujo sanguíneo (59, 63).

Drogas.- Las drogas son sustancias exógenas y extrañas que requieren la acción de más un metabolismo hepático para su eliminación. La liposolubilidad de muchas drogas facilita su absorción del tracto intestinal pero también inhibe

su excreción por el riñón. Las drogas liposolubles son filtradas libremente a nivel del glomérulo pero se absorben en el túbulo proximal. El hígado convierte las sustancias liposolubles a su forma hidrosoluble que no se reabsorbe con facilidad en el túbulo proximal y se secretan en forma rápida. Muchas drogas administradas en una forma polar no son metabolizadas en el cuerpo. La transformación de drogas de su forma liposoluble a hidrosoluble es a través de dos pasos metabólicos. El sitio donde se presentan la mayoría de los cambios metabólicos es en el retículo endoplasmico liso del hígado, aunque el metabolismo de algunas drogas sucede en tejidos no hepáticos (13, 63).

Los cambios metabólicos iniciales que alteran las drogas, se producen agregando grupos hidroxilo, carboxi, amino y sulfhidrilo. Este metabolismo se inicia cuando la droga se une al citocromo P-450 en conjunción con un citocromo reductasa. Este proceso metabólico altera a la droga en una de varias maneras. Puede modificar la droga en un compuesto diferente con actividades farmacológicas distintas o similares. Se puede activar a un compuesto inactivado o inactivar una droga activa.

En la segunda fase, los metabolitos de las drogas formadas en el paso inicial, son conjugados con sulfatos de glucuronidos y algunos aminoácidos. Los grupos adyacentes creados en el paso uno, proveen el sitio para la conjugación. La metilación y acetilación de drogas son algunas de las transformaciones metabólicas que ocurren en esta fase (63).

Esteroides Adrenales.- Las hormonas esteroide adrenales y sintéticas son metabolizadas en el hígado. Las hormonas adrenocorticales son liposolubles y deben ser convertidas a su forma inactiva hidrosoluble derivada antes de su excreción por los riñones.

Esta transformación es a través de la reducción del alfa 4-3 heme del anillo A, a la hormona inactivada y por una subsecuente conjugación con glucuronidos o sulfatos a su forma hidrosoluble. Las drogas pueden ser inertes al ser administradas y el hígado las activa. La prednisona es un ejemplo de estas drogas, que es convertida a su forma activa prednisolona por la reducción del grupo II-oxi. Los esteroides se unen a la albúmina sérica y a la transcortina que es un corticoesteroide unido a una globulina producida por el hígado. La reducción en las cantidades de proteínas plasmáticas resulta en niveles elevados de esteroides libres en el plasma. Este aumento se manifiesta como una sobredosis de esteroides, porque los esteroides libres son biológicamente activos, en contraste con los unidos a albúmina que son inactivos (59, 63).

La aldosterona, un mineralcorticoide, es inactivado y transformado a su forma hidrosoluble en el hígado por la reducción del anillo alfa y su conjugación con compuestos hidrosolubles. Esta función se encuentra disminuida en enfermedades hepáticas, por esto los niveles sanguíneos de aldosterona se elevan. En contraste los niveles plasmáticos de glucocorticoides endógenos permanecen normales en enfermedad hepática.

porque altos niveles de aldosterona no inhiben la retroalimentación para la liberación de la hormona de la glándula adrenal, cosa que los corticoesteroides hacen. La señal primaria para la liberación de aldosterona es la renina, la liberación de renina esta controlada por el grado de perfusión renal. El flujo renal es independiente por completo de cualquier influencia ejercida por los niveles sanguíneos de aldosterona, su rango de degradación hepática es importante para mantener los niveles sanguíneos (59).

Esteroides sexuales.- Las hormonas reproductivas que no se producen en la pituitaria o placenta son hormonas esteroideas que deben ser metabolizadas por el hígado para su excreción. Los andrógenos son metabolizados por el hígado antes de su excreción, en orina y en bilis. Las enzimas catalizan la conversión reversible de testosterona a un producto que contenga un grupo cetona en el carbón 17 en lugar de un grupo hidroxilo. Las reductasas se catalizan con la adición de hidrógenos en el anillo A. Las hidrogenasas participan en la interconversión reversible de los derivados 3 hidroxilo y 3 beta, la conjugación con glucurónidos o sulfatos completan la inactivación y solubilización de los andrógenos para que puedan ser excretados (59, 63).

Los niveles plasmáticos de andrógenos pueden ser altos en insuficiencia hepática.

Existen otras vías para el metabolismo de andrógenos, la testosterona desaparece del plasma en el mismo rango en

humanos cirróticos que en individuos normales y los niveles plasmáticos permanecen normales. Los estrógenos son metabolizados en el hígado por inactivación y excreción. El beta estradiol, es una hormona ovárica natural, que es interconvertida con estrones, estriol y otros estradioles en el hígado. Hay diferentes enzimas que catalizan la oxidación, reducción y metilación, produciendo un sinúmero de metabolitos que son excretados como conjugados de glucurónidos o sulfatos.

En la enfermedad hepática se reduce la capacidad para la transformación metabólica. Los estrógenos se producen normalmente en machos y en hembras, y los niveles sanguíneos se pueden elevar en machos con enfermedad hepática, causando cambios en los caracteres sexuales secundarios. Los metabolitos conjugados de estrógenos se mantienen con poca significancia dentro de actividad biológica. La vía más importante para la secreción de estrógenos es la bilis. Algunos metabolitos conjugados en la bilis son absorbidos en el intestino delgado, dando como resultado la circulación enterohepática de los estrógenos. Estos conjugados son activos biológicamente cuando son administrados por vía oral. La circulación enterohepática de los estrógenos es importante para mantener los niveles plasmáticos de compuestos activos. También los andrógenos y estrógenos son excretados por la orina (63).

La progesterona es metabolizada principalmente en el hígado por reducción del anillo A y uniéndose con ácido glucurónico, formando pregnanediol que es excretado en la orina. En

contraste con andrógenos y estrógenos, ni la progesterona, ni el pregnanediol impiden la función hepática, ni tampoco con la determinación de retención de BSP o interfiere con la secreción de bilis. La progesterona es el precursor en la biosíntesis de andrógenos, estrógenos y hormonas esteroideorrenales. La progesterona tiene propiedades de retención salina que dan como resultado una estructura química similar a los mineralcorticoides (59, 63).

d) El Sistema Reticuloendotelial y su Función Catabólica.

El sistema reticuloendotelial en el hígado remueve sustancias que son tóxicas o que no se necesitan. El SRE se sitúa como una barrera a través de las principales vías que siguen las sustancias tóxicas después de ser desalojadas dentro del cuerpo. Los sitios más accesibles para su entrada son los intestinos y los pulmones. El intestino contiene numerosas bacterias que producen constantemente toxinas.

El SRE hepático es importante en la remoción de microorganismos, endotoxinas, enterotoxinas y exotoxinas de la circulación portal después de su absorción en el intestino.

El SRE participa en el metabolismo y a veces almacena estas sustancias. Este sistema solo remueve y metaboliza hormonas y quilomicrones del tracto intestinal, la capacidad fagocítica del SRE es limitada, cuando se satura permite el escape de estas a la circulación sistémica (33, 59, 63).

e) Excreción Biliar y su Función Catabólica.

La transformación catabólica hepática del material de desecho dependerá de la habilidad del hígado y del sistema biliar para excretarlo. Los productos del metabolismo son excretados en la bilis o liberados en la circulación. Cuando hay una transferencia de estas, de la bilis a la circulación, se saturan los hepatocitos y se inhibe un catabolismo posterior (59, 63).

CAPITULO III. PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS GENERALES

III.1 y III.2 Historia Clínica y Examen Físico.

La historia clínica y el examen físico que se tienen de un animal con enfermedad hepática con frecuencia son vagos e inespecíficos. Esto se debe a la gran diversidad de funciones metabólicas que el hígado realiza, y a su gran capacidad de reserva y habilidad regenerativa, los signos clínicos rara vez son evidentes hasta que la enfermedad esta muy avanzada (63).

Aún cuando los signos existan, el clínico debe mantener las sospechas de una enfermedad hepática, esto es debido a la tendencia de mostrar signos similares a muchas otras enfermedades. La historia con frecuencia es la de anomalías abdominales intermitentes, anorexia, vómito, diarrea o constipación. Los dueños con frecuencia observan depresión progresiva y letargia, o la tendencia de un abdomen a crecer (ascitis). Los dueños más observadores pueden notar la presencia de heces acólicas, que se asocian con una obstrucción completa del ducto biliar, o el color naranja de la orina que se asocia a hiperbilirrubinemia. El desarrollo de ictericia en la esclerótica y en la mucosa oral rara vez es observada por el propietario. La presencia de petequias, enteritis hemorrágicas o hematuria que se asocia con diatesis hemorrágica, la cual es rara en la enfermedad hepática, los

signos de encefalopatía hepática tales como demencia, rodeo, presión sobre la cabeza, agresión y ceguera transitoria pueden ser interpretados como signos de una enfermedad primaria del sistema nervioso central. La polidipsia y poliuria se presentan con frecuencia en perros con insuficiencia hepática y a veces es el único dato de significancia (6, 11, 16, 21, 31, 33, 49, 63).

El examen físico de los pacientes con enfermedad hepática con frecuencia no ayuda más que la historia. La presencia de ictericia, con un hígado grande palpable y ascitis hacen el diagnóstico más fácil, pero rara vez todos estos hallazgos están presentes. Las heces acólicas y la hepatomegalia son los dos únicos signos clínicos definitivos de anomalías hepáticas, ya que la ictericia puede ser de origen prehepático. La presencia de excretas bien pigmentadas en un animal constipado no indica el estado del flujo biliar. Una muestra fecal fresca debe ser evaluada para la presencia de pigmentos biliares normales. Las heces acólicas tienden a ser grasas. La ictericia en ausencia de anemia es una buena evidencia de enfermedad hepatocelular o biliar posthepática. El dolor a la palpación del hígado es debido a la tensión de la cápsula de Glisson lo cual indica un proceso patológico agudo (congestión o inflamación) así en problemas hepáticos crónicos el dolor es raro. El hígado debe ser palpado de ser posible, para determinar tamaño, forma y localización. El hígado normal es difícil de palpar en el perro y el gato. Los

bordes son agudos y es firme (21).

Las causas más comunes que se asocian con hepatomegalia son congestión severa y edema, dilatación biliar, inflamación difusa, hiperplasia nodular, enfermedades infiltrantes (lipidosis o amiloidosis) y neoplasias primarias o secundarias. Un decremento en el tamaño hepático se encuentra en necrosis agudas o subagudas, atrofia hepática y cirrosis. Aunque la ascitis no es un signo específico de enfermedad hepática hace sospechar su existencia. La palpación abdominal en la presencia de ascitis es difícil o imposible, hasta que el fluido sea extraído (21, 49, 63).

III.3. Procedimientos Diagnósticos Especiales.

a) Evaluación de Laboratorio.

Excreción de BSP (bromosulfaleína).

El BSP es un colorante que inyectado a la circulación, es removido por el hígado en un rango que refleja la actividad hepática para extraer y metabolizar otros colorantes semejantes (6, 63, 68).

Cuando todas las funciones hepáticas se deprimen por una enfermedad el colorante es retenido en la circulación durante un tiempo anormal. El BSP es depurado en tres pasos. El colorante es transferido del plasma al hígado. Una vez dentro de los hepatocitos, el BSP se une a proteínas intracelulares (la Y y

la Z) y se conjuga con glutati6n. El producto conjugado se se crea por la bilis al intestino.

1) Efectos Circulatorios.- El rango de depuraci6n de BSP esta determinado por varios factores. Desde que su depuraci6n depende de la circulaci6n hepática, una reducci6n del flujo sanguineo hepático disminuirá la entrada de colorante, causando una mayor retenci6n de BSP. Esta reducci6n del flujo hepático se puede deber a un puente vascular extrahepático (como en anastomosis vascular portosistemica) un puente intrahepático (como en cirrosis) o una insuficiencia cardíaca. Las causas de ascitis hepáticas o posthepáticas aumentan la retenci6n de BSP.

Cualquier proceso que aumente el volúmen plasmático tendrá un efecto de diluci6n sobre el BSP que dará una retenci6n menor a 30 minutos (6, 11, 21, 49, 58, 63, 68).

2) La uni6n a protefnas plasmáticas.- Los rangos de depuraci6n de BSP también dependen de la concentraci6n de protefnas plasmáticas. El colorante se une a la albúmina sérica y alfa lipoprotefnas. Por esto los animales con hipoprotefnemia tendrán un tiempo de retenci6n menor, debido a que habrá más colorante libre, que es eliminado por el hígado en forma más rápida. Si aunamos una enfermedad hepática a hipoprotefnemia tendremos un tiempo de retenci6n normal o ligeramente elevado, debido a una mayor entrada de colorante al hígado por la

hipoproteïnemia pero una menor depuraci3n por la enfermedad hepática. La hipoproteïnemia debida a enfermedades hepáticas se asocia a puentes portosistémicos y ascitis. Para la evaluaci3n de retenci3n de BSP se tendrán que tomar en cuenta las concentraciones de proteïnas plasmáticas. Esto es más importante en animales jóvenes que tienen niveles de proteïnas plasmáticas menores que los adultos. La uni3n de BSP a las proteïnas plasmáticas esta determinada por una constante disociaci3n. Si hay una sustancia que compita con el BSP para unirse a las proteïnas y esta sustancia tiene mayor afinidad por las proteïnas plasmáticas, el BSP será desplazado.

3) Penetraci3n y Conjugaci3n de BSP.- El rango de depuraci3n de BSP esta determinado por el rango de entrada a los hepatocitos. Esta entrada se realiza por un mecanismo desconocido que puede ser por acarreamiento o por difusi3n pasiva.

La proteïna citoplasmática Glutaci3n S transferasa se une el BSP y cataliza su conjugaci3n con el Glutaci3n. Esta proteïna también se une a otras sustancias como la bilirrubina o el verde de indocianina. El 65% del BSP se conjuga y se secreta con el remanente BSP secretado pero no conjugado. El hepatocito puede aceptar grandes cantidades de BSP y la secreci3n continuará hasta que se alcance el máximo rango de secreci3n. Después el BSP es almacenado en forma no conjugada. Pequeñas cantidades de BSP conjugado y libre regresan al plasma (6, 63, 68).

4) Secreción de BSP.- La depuración de BSP esta determinada con el rango de secreción en el sistema biliar. La forma en que se secreta en la bilis es desconocida.

Las sales de los ácidos biliares estimulan la secreción de BSP en un rango de 2 a 3 veces lo normal. Los ácidos biliares son agentes coleréticos que estimulan el flujo de bilis y pueden actuar por una reducción en el gradiente de concentración de BSP a través de las membranas de los canalículos biliares, facilitando la difusión regresiva del BSP de los ductos a los hepatocitos. Como consecuencia, la retención de BSP en los animales estará determinada por el estado dietario. Durante la comida, grandes cantidades de ácidos biliares son secretados y ciclaran varias veces por la circulación entero-hepática durante la comida (63).

5) Retención de BSP en la Enfermedad Hepática.- La medición de retención de BSP es útil para evaluar numerosos problemas hepáticos. Como hemos visto, el rango de depuración estado por la circulación hepática, el flujo sanguíneo puede estar alterado por puentes portosistémicos, cirrosis o insuficiencia cardiaca, que aumentan el tiempo de retención de BSP. La entrada, almacenamiento, conjugación y secreción de BSP siempre se encuentran afectadas en las enfermedades hepáticas y biliares (6, 11, 12, 21, 49, 58, 63, 68).

Hiperbilirrubinemia.- La determinación de retención de

BSP no dará información adicional en animales con hiperbilirrubinemia. La prueba podría ser efectuada en animales ictericos, porque los niveles de BSP pueden ser determinados por colorimetria en el suero o plasma icterico, ya que no hay competencia para la depuración entre la bilirrubina y el BSP. La razón por la cual no se determina BSP en animales ictericos, es porque la hiperbilirrubinemia refleja una capacidad disminuida en la entrada, conjugación y secreción de la bilirrubina y del BSP. Los perros pierden la mayoría de esta función antes de que aparezca la ictericia. En los casos de enfermedad hepática en perros, solo se aprecia una ligera hiperbilirrubinemia ya que la bilirrubina es admitida y conjugada rápidamente. Cuando el rango limitante es alcanzado la bilirrubina conjugada es regurgitada y excretada por la orina. Una retención anormal de BSP con hiperbilirrubinemia confirma una causa hepática para la ictericia (63).

Insuficiencia Hepática.- El tiempo de retención de BSP empieza a ser anormal cuando se han perdido 2/3 partes del hígado. Cuando el peso del hígado se ha reducido más de la mitad la cantidad de BSP excretada se reduce 60% de lo normal. El rango de depuración de BSP del plasma se encuentra reducido en este caso. Con una hepatectomía del 70% se reduce la habilidad de extracción de verde de indocianina, un anión orgánico similar al BSP. La regeneración hepática irá en relación a la habilidad normal para extraer el colorante.

Una retención anormal de BSP puede continuar después de la regeneración hepática, esto refleja una deficiencia en la circulación hepática. Una retención anormal de BSP en animales con necrosis hepática, hepatitis crónica o lipidosis, se debe a la pérdida de capacidad de extracción a consecuencia de una circulación hepática anormal y a hepatocitos anormales. El tiempo de retención de BSP se utiliza para identificar las enfermedades hepáticas. En todas las formas de enfermedad hepática la retención de BSP se relaciona poco con el grado de signos clínicos de una disfunción hepática (63, 68).

Obstrucción Biliar.- El BSP se secreta en el sistema biliar después de su entrada a los hepatocitos. Por eso la secreción de bilis y la evacuación del sistema biliar afectan la depuración de BSP del plasma. Una obstrucción completa del ducto biliar reduce el rango de depuración de BSP de la circulación. Se observa un tiempo de retención de BSP mayor en las hepatectomías de 2/3 y en las necrosis hepáticas masivas. La reducción en la depuración de BSP en la obstrucción biliar resulta por una reducción en la entrada y almacenamiento de BSP como una reducción en la habilidad para excretar el pigmento. En perros, una excreción normal de BSP da una retención del 2% en 30 minutos, una obstrucción completa del ducto biliar provoca una retención mayor a 11-12% en dos días. Permanece elevada del 14-18% por otra semana después de lo cual disminuye al 7.4%. La obstrucción biliar tiene los mismos efectos en

la prueba de verde de indocianina (63, 68).

Metabolismo Anormal de BSP.- La retención anormal puede ser a consecuencia de un defecto en uno o más pasos en el metabolismo hepático de BSP: la entrada, almacenamiento, conjugación o secreción en la bilis. En humanos y en algunos animales la evaluación de laboratorio para las enfermedades hepáticas, no revelan otras anomalías de hiperbilirrubinemia, ni un aumento en el tiempo de retención de BSP, los problemas en humanos se caracterizan por una ictericia ligera, algunos signos clínicos y anomalías en la manera que el hígado maneja aniones orgánicos. Una ligera hiperbilirrubinemia se presenta en humanos que solo tienen pequeños defectos en el metabolismo de la bilirrubina. Un defecto comparable en perros nos daría niveles plasmáticos normales de bilirrubina, esto es porque el umbral renal para la bilirrubina conjugada es menor, por lo tanto es excretada en forma rápida. Por esta razón en perros se puede encontrar niveles normales de bilirrubina con una retención anormal de BSP. En ocasiones la retención anormal de BSP es un hallazgo incidental sin relación a los signos clínicos.

Un defecto en la entrada de almacenamiento de BSP puede llevar consigo una unión a proteínas intracelulares. El rango de transferencia y la capacidad de almacenamiento están determinados por las concentraciones intracelulares de proteínas unidas que se encuentran en grandes cantidades.

En resumen la prueba de funcionamiento más valiosa que puede ser llevada a cabo en perros es la medición del rango de depuración del BSP.

Una evaluación cuando se sospecha de una enfermedad hepática no esta completa sin una prueba de funcionamiento hepático. En perros una excreción anormal de BSP se hace evidente antes de una hiperbilirrubinemia, que es un hallazgo poco consistente. Cuando se encuentra un tiempo de retención de BSP anormal, se ha hallado un problema en el cual se deberá buscar la causa. Una retención anormal de BSP es provocada casi siempre por una enfermedad hepática que puede ser caracterizada por causas morfológicas y por problemas circulatorios. En algunos casos, una retención anormal se puede deber a defectos en el metabolismo de aniones orgánicos por el hfgado. Esto se puede identificar por análisis seriados después de una sola infusión de BSP o por la infusión continua a diferentes rangos (63, 68).

6) Pruebas de Retención de BSP.- La retención de BSP se determina, por la retención de las concentraciones plasmáticas de BSP 30 minutos después de su aplicación. La cantidad de pigmento administrado es de 5mg/Kg ajustando este peso como se menciona mas adelante. El BSP es un pigmento que no se distribuye al fluido ascítico, por eso se deberá hacer un cálculo del peso del fluido ascítico y se le deberá restar al perro. El BSP solo se distribuye al compartimiento plasmático

que equivale al 5% del total del cuerpo, aprox. a 50ml/Kg. Por esto si el BSP se distribuye en forma espontánea en el compartimento plasmático, la concentración inicial será de 10mg/100ml que es una retención del 100% menos. Por esto la retención normal a los 30 minutos será de un 5% o menos. Por supuesto cualquier factor que altere el volumen plasmático del 5% resultará en un cambio en la prueba.

Por ejemplo el volumen plasmático no aumenta en animales obesos, por esto el volumen plasmático será menor a 50ml/Kg y si nos basamos en el peso la concentración a 0 minutos será mayor a 10mg/100ml. Por lo tanto la retención de BSP a los 30 minutos será mayor en animales obesos aunque tengan una función hepática normal. Se encuentran errores similares cuando hay un aumento del volumen plasmático. Si hay una hipoalbuminemia se acelera la excreción de BSP ya que este pigmento tiende a unirse a la albumina. Por esta razón una retención del 5% o menos de BSP a los 30 minutos en un animal con hipoalbuminemia no debe considerarse normal.

La prueba de retención de BSP no debe llevarse a cabo en animales ictericos ya que la información que se obtiene no puede ser evaluada. Para realizar la prueba los animales deberán estar en ayuno y sin medicación (6, 63, 68).

Excreción de Verde de Indocianina.

El anión orgánico verde de indocianina ha sido utiliza-

do para evaluar la función hepática en una forma similar al BSP. El verde de indocianina se ha vuelto más popular en su uso en humanos debido a las reacciones severas que provocan las inyecciones de BSP. Este no ha sido un problema en pequeñas especies, por esto el BSP es más utilizado en perros y gatos.

El metabolismo del VIC no es semejante al del BSP, ambos pigmentos son transportados en la circulación unidos a la albúmina sérica y después admitidos por el hepatocito unidos a una proteína intracelular. El VIC es diferente en relación al BSP ya que al ser absorbido del intestino no entra al ciclo enterohepático. Aunque parece haber ventajas en el uso del VIC sobre el BSP hay algunas razones por las que su uso no se ha extendido. Hay poca información de su uso en casos clínicos con enfermedades hepáticas, por esto las guías para su interpretación se están perdiendo. La retención de BSP es una prueba más sensible para las enfermedades hepáticas en comparación al VIC. Se pueden detectar mas anomalías con el BSP en comparación al VIC (6, 63).

Amoniaco Sanguíneo.

Los niveles de amoniaco sanguíneo son indicativos de la función hepática. La mayoría del amoniaco sanguíneo es producido en los intestinos y absorbido por el sistema portal. El hígado remueve el amoniaco, por esto los niveles de 350mg/dl (perro) a 800mg/dl (gato que se encuentra en el sistema por-

ta se reducen a 50mg/dl en la sangre que sale del hígado. Un aumento en las concentraciones de amoniaco sanguíneo siempre indican una disfunción hepática. Los análisis de sangre unas horas después de comer aumentan las posibilidades de encontrar hiperamonemia (6, 59, 63).

Una prueba de tolerancia al amoniaco se utiliza para se micuantificar la función hepática de convertir el amoniaco a urea. La prueba se usa también para identificar disfunciones hepáticas que no podrían ser identificadas por otros medios. La prueba consta de la administración de 100mg de cloruro de amonio por Kg de peso y la dosis máxima es de 3gr. El cloruro de amonio se disuelve en agua y se coloca en el estómago por medio de una sonda gástrica. Los niveles de amoniaco san guíneo se miden antes de la administración de cloruro de amonio y 30 minutos después. Un animal normal puede extraer el amoniaco en forma completa, una pequeña parte se puede obser var 30 minutos después. Esta prueba ha sido útil en la identificación de perros con signos neurológicos y sin encontrar anormalidades en las pruebas para anormalidades hepáticas. Se han identificado enfermedades hepáticas en perros en los cuales por casualidad el amoniaco sanguíneo fué normal. La prueba ha sido usada también para evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico en los puentes portosistémicos. El cloruro de amonio no provoca otros signos en el perro que vo mito ocasional, que no altera los resultados de la prueba.

La toxicidad aguda al amoníaco causa hipersalivación y vómito como signos iniciales, esta es la razón a la que se debe la presencia de vómito en la prueba de tolerancia al amoníaco.

Las muestras sanguíneas para la determinación son congeladas en hielo en forma inmediata después de su recolección. El plasma se remueve por centrifugación tan pronto como sea posible, después de esto se determina el amoníaco. El plasma puede ser congelado a menos 20° centígrados y mantenido por una semana o más antes de su análisis. Un manejo y almacenamiento adecuados no cambian los niveles de amoníaco sanguíneo. La sangre completa no puede ser almacenada y analizada, ya que las concentraciones de amoníaco aumentan con el tiempo. Es por esto que la sangre almacenada puede contener suficiente amoníaco como para producir signos de hiperamonemia durante una transfusión sanguínea (6, 63).

Pruebas Miscelaneas de Funcionamiento.

Existen un sinúmero de pruebas de función hepática que se han usado para evaluar la integridad de una sola función del hígado. Una de estas pruebas esta basada en la habilidad del hígado para metabolizar el monosacárido galactosa. El hígado es el único lugar en el cuerpo donde se realiza una conversión significativa de galactosa a glucosa. Durante una enfermedad hepática esta función se reduce, si se inyecta ga-

Lactosa vía endovenosa, desaparece en el plasma más lento que en animales normales. Esta prueba no es de valor para evaluar una enfermedad hepática, ya que solo identifica patologías extensivas. La prueba de tolerancia a la galactosa endovenosa no se altera en cuanto a la función hepática en perros, en los que se ha producido en forma experimental necrosis hepática, o se les ha ligado el ducto biliar; esto causa cambios en la actividad de enzimas hepáticas séricas, en la reducción de BSP y en la apariencia histológica del hígado. Una de las últimas funciones en perderse durante la enfermedad hepática es el metabolismo de carbohidratos. La hipoglicemia o la hiperglicemia son una complicación poco frecuente (6, 63).

Enzimas Plasmáticas.

Los hepatocitos contienen enzimas que son compartimentalizadas y solo pequeñas cantidades escapan al plasma en forma normal. La mayoría de estas enzimas se encuentran en diferentes tejidos del cuerpo, por esto sus actividades plasmáticas provienen de muchas fuentes. Cuando cualquiera de estos tejidos es dañado, las enzimas pueden ser liberadas aumentando su actividad plasmática. Un aumento de la actividad plasmática de cualquiera de estas enzimas es patognomónica de una degeneración del hepatocito, cuando la actividad enzimática es mucho mayor en los hepatocitos que en cualquier otra célula. Dos de estas enzimas son mucho más abundantes en los hepatocitos

que en cualquier otro tejido (6, 44, 63).

a) Transaminasa Sérica Glutámico Pirúvica.- Es la enzima hepática más específica que puede ser medida en el plasma. Su concentración en el hígado es cuatro veces mayor que en el siguiente órgano de concentración (el corazón) y diez veces mayor que en el riñón. La causa más común para un aumento de la TSGP es una necrosis hepática. Las elevaciones que van de moderadas a ligeras se pueden encontrar en miocarditis. La actividad de la TSGP aumenta con la degeneración hepática, necrosis y carcinomas hepatocelulares. En trabajos experimentales se ha demostrado la interrelación entre los aumentos de TSGP y los cambios en los hepatocitos. Después de una necrosis hepática causada por un envenenamiento con tetracloruro de carbono, la actividad de la TSGP aumenta alcanzando su pico en 3 a 4 días, después decrece en forma gradual hasta llegar a la normalidad en dos semanas. Algunas hepatotoxinas no producen una intoxicación tan persistente. Una necrosis hepática inducida con paracetamol causa un marcado aumento de la TSGP dentro de las primeras 24 horas, en este tiempo se puede correlacionar bien con el grado de necrosis hepática. La actividad enzimática plasmática disminuye por esto durante las 72 horas siguientes, las elevaciones son solo ligeras ó moderadas. La necrosis morfológicamente permanece de moderada a severa, por eso no hay una correlación entre los niveles de enzimas y el grado de necrosis. Los traumas hepáticos aumentan

la actividad de las transaminasas plasmáticas, que no regresan a sus niveles normales hasta después de una semana. En casos clínicos la actividad de las transaminasas plasmáticas aumenta en forma marcada y consistente con una necrosis hepática aguda y el grado en el cual aumenta es paralelo a la severidad y extensión de la degeneración hepática. Se encuentran aumentos persistentes en hepatitis crónica activa y en carcinomas hepatocelulares. La evidencia morfológica para una enfermedad hepática se encuentra en forma invariable con un aumento de la actividad en la TSGP que pasa de las 500 a 600 UI/L. Una necrosis hepática aguda ocasionada por hepatitis infecciosa canina aumenta la actividad de la TSGP 30 veces lo normal alcanzando un pico en 4 días. Las hepatitis tóxicas aumentan la actividad de la TSGP, llegando a un pico y regresando a lo normal más rápido que en las hepatitis virales. La magnitud del aumento enzimático en una hepatitis tóxica es proporcional a la cantidad de toxina y la actividad de la TSGP puede alcanzar niveles como los que se encuentran en las hepatitis virales, aunque, en general son menores. La hepatitis crónica activa, un proceso necrótico persistente que resulta en fibrosis, se caracteriza por elevaciones de la TSGP de 10 a 12 veces sobre lo normal. Las fluctuaciones en la actividad de la TSGP reflejan la actividad de un proceso necrótico. Esto contrasta con un animal que sufre necrosis hepática, en donde los niveles de TSGP declinan conforme

el problema sufre una remisión, y un perro con un carcinoma hepatocelular, donde el aumento de los niveles de enzimas permanecen constantes (6, 63).

La actividad de la TSGP aumenta en la obstrucción biliar. Cuando se liga el ducto biliar en forma experimental, los niveles alcanzan su pico en 5 a 6 días llegando a 15 a 20 veces su valor normal, y después declinan en forma gradual. La mayoría de los casos clínicos de obstrucción biliar no muestran un gran aumento en los niveles de TSGP. No se sabe porque los niveles de TSGP en casos clínicos son mayores durante la fase inicial de la obstrucción biliar, como sucede en animales de experimentación. En la mayoría de los casos clínicos la obstrucción parcial es provocada por una lesión de lento progreso. Hay una excepción que sucede cuando un proceso inflamatorio agudo se desarrolla en algun punto alrededor del ducto biliar. Esto ocurre algunas veces con pancreatitis aguda y la oclusión puede hacerse completa en 10 a 14 días. No se entienden por completo las bases para la liberación de transaminasas durante una obstrucción biliar. Los cambios morfológicos tempranos en los hepatocitos incluyen necrosis focal e inflamación aguda. Las explicaciones para estos cambios incluyen la retención de bilis y ácidos biliares que dañan a los hepatocitos y a los ductos biliares. La actividad de la TSGP aumenta en forma consistente con carcinomas hepatocelulares, hepatomas e hiperplasia nodular. Los incrementos hallados se en

cuentran en un rango que se anticipa con un grado significativo de degeneración hepatocelular. Los principales niveles encontrados en perros exceden 10 veces al límite superior normal. Las elevaciones de TSGP que se encuentran con estos problemas son hallazgos incidentales que no se pueden relacionar con signos clínicos. En contraste la actividad de la TSGP aumenta en forma poco frecuente en neoplasias metastásicas al hígado. Cuando se observan incrementos van de ligeros a moderados, como sucede cuando el hígado se involucra en forma difusa y severa. Un aumento de la actividad de la TSGP no la reportan con otros tipos de enfermedad hepática. En un alto porcentaje de perros con hepatopatías inducidas con esteroides, la actividad de la TSGP aumenta tres veces arriba del límite normal. El significado de este aumento de ligero a moderado es difícil de evaluar. La lipidosi hepática producida en forma experimental por drogas o alcohol se asocia con ligeras elevaciones de la TSGP. Los humanos con lipidosi hepática inducida por un excesivo consumo de etanol, solo tienen una ligera elevación de esta enzima. La actividad de la TSGP no se aumenta en pacientes con cirrosis o con congestión pasiva crónica y se aumenta con poca frecuencia en puentes portosistémicos. Existe endotoxemia en estos pacientes que contribuye a cambios degenerativos en los hepatocitos. Los niveles de enzimas pueden verse aumentados con septicemias y enfermedades sistémicas inmunomediadas (6, 11, 12, 21, 33, 44, 49, 58, 59, 63).

b) Sorbitol Deshidrogenasa.- Es otra enzima que se libera durante la degeneración hepática. La concentración de SDH es mayor en el hígado en comparación a otros tejidos. El riñón es el único órgano además del hígado con una actividad de SDH significativa (la mitad que en el hígado). La masa total renal como una fuente potencial de SDH es pequeña comparada con el hígado, indicando que la actividad plasmática de la SDH puede ser más útil para identificar enfermedades hepáticas.

La vida media de la SDH es de 4 horas aprox. La medición de la SDH puede ser de valor para la identificación de la degeneración hepática y necrosis en el perro, aunque no existen un gran número de reportes de casos clínicos (6, 58, 63).

c) Arginasa Plasmática.- Esta enzima ha sido usada para identificar la necrosis hepática en el hombre. La actividad de la arginasa plasmática ha sido medida en perros después de la administración de tetracloruro de carbono para producir necrosis hepática, donde la actividad alcanza su pico arriba de 400 UI/ml en menos de 24 horas y después decrecen en forma rápida a niveles básicos en 2½ días. Esto en contraste con los niveles de TSGP, que alcanzan su pico en 24 horas después del pico de la arginasa, y no regresan a lo normal por otra semana o 10 días. Se han encontrado grandes incrementos en la actividad de la arginasa plasmática en casos clínicos de necrosis

hepática. En general, si la actividad de la arginasa se aumenta con la enfermedad hepática que dura más de tres días, el daño que produce la necrosis es persistente y el pronóstico es pobre. Por otro lado si la actividad de la arginasa plasmática es menor y los niveles de TSGP todavía son altos, el paciente esta en una fase de recuperación en los dos días siguientes al daño. La actividad de la arginasa plasmática puede cambiar la arginina a urea y ornitina, y reducir los niveles plasmáticos de arginina hasta cerca de cero. La arginina es necesaria para mantener la actividad del ciclo de la urea, por esto una marcada baja de arginina plasmática causa elevadas concentraciones de amoniaco sanguíneo, esto porque la conversión de amoniaco a urea se encuentra reducida (3, 6, 12, 42, 58, 63).

d) Fosfatasa Alcalina Sérica.- Son en realidad un grupo de enzimas que catalizan la hidrolisis de cierto número de fosfatos orgánicos para liberar fosfato y una molécula orgánica. Estas enzimas operan mejor a un pH alcalino. La actividad de la FAS se encuentra en forma primaria en el hígado, esqueleto, intestino, riñón y placenta. La actividad de las isoenzimas de cualquiera de esos tejidos puede elevarse en el plasma. Por esto un aumento de la actividad plasmática de la FAS puede ser debido a un aumento de actividad en cualquiera de esos tejidos. Aunque el aumento de actividad que se observa en casos clínicos se debe por completo a las isoenzimas

del hígado o del hueso. Cada una de esas enzimas tiene una vida media de tres días para la FAS del hígado, en contraste con la vida media de 3 a 6 minutos de la placenta, del intestino y la del riñón. Por esto una enfermedad en esos órganos no demuestra un aumento de actividad significativa. No se sabe porque estos tejidos contribuyen a una actividad normal de la FAS. La FAS que proviene del hueso aumenta su actividad con la actividad osteoblástica, esto es evidente en animales en crecimiento. Los niveles de FAS pueden aumentar en algunos desórdenes óseos como la osteomalacia, el sarcoma osteogénico y el hiperparatiroidismo secundario. La actividad de la FAS se aumenta con mayor frecuencia con algunas enfermedades hepáticas, sobre todo con la obstrucción biliar. La actividad de la FAS aumenta porque la producción enzimática se estimula. La fosfatasa alcalina es un transportador en la membrana y es producida en forma primaria por células epiteliales que forman el canalículo biliar. Estas células proliferan después de la obstrucción biliar aumentando las cantidades de actividad enzimática que escapan a la circulación. La actividad de la FAS aumenta en hepatopatías inducidas por esteroides, en cuyo caso se cree que el hígado es la fuente de esta elevada actividad enzimática. Hay estudios que muestran que cambios aumentan la actividad de la FAS. Después de una obstrucción completa del ducto biliar, la actividad de la FAS aumenta en forma gradual de 6 a 7 veces en un período de 5 a

6 días. Después de esto la actividad es de 18 a 20 veces lo normal durante un período de 7 a 10 días después de la obstrucción. La evidencia morfológica que se aprecia más pronto en una obstrucción biliar, es la proliferación que empieza a los tres días de la obstrucción completa. Un marcado aumento de la actividad de la FAS durante 7 días refleja una respuesta proliferativa (6, 30, 44, 58, 63).

La actividad de la FAS también aumenta con la necrosis hepática o la degeneración, en perros en los que se utiliza tetracloruro de carbono. Aumenta 4 a 6 veces alcanzando su pico en 4 a 6 días y después decrece en forma gradual. Estos incrementos son paralelos a los que se encuentran en la obstrucción biliar los primeros cuatro días. Después de esto la FAS aumenta debido a la obstrucción biliar. La necrosis hepática producida por la hepatitis infecciosa canina no causa un daño tan rápido como el tetracloruro y el aumento de la FAS no es significativa sino hasta después de tres días. La actividad de la FAS aumenta en un hígado en proceso regenerativo. Después de una hepatectomía del 70%, la actividad de la FAS alcanza su pico a la semana y después regresará a lo normal en forma gradual. La actividad de la FAS en animales experimentales se estimula también por drogas como los barbitúricos y los anticonvulsivos. La actividad de la FAS aumenta con muchos tipos de enfermedades hepáticas clínicas. Los mayores aumentos se encuentran en colestasis y en hepatopatías inducidas por esteroides. Por esto la actividad de la

FAS se eleva en una ictericia obstructiva. Los incrementos de la actividad de la FAS son proporcionales al grado de la obstrucción biliar, alcanzando de 20 a 30 veces su valor normal si la obstrucción es completa, los aumentos en hepatopatías inducidas por esteroides son más variables. Algunos pacientes con enfermedad de Cushing tienen niveles de FAS de 20 a 30 veces lo normal, pero en la mayoría de los casos los niveles es tan 10 veces abajo de lo normal. La actividad de la FAS no siempre se aumenta en animales a los que se les administra esteroides, pero la FAS esta elevada en casi todos los animales con evidencia morfológica de hepatopatía inducida por esteroides. La FAS también se aumenta con necrosis hepática y en hepatitis crónica activa aunque no es consistente, las elevaciones se encuentran de 4 a 6 veces arriba de los límites superiores. La actividad enzimática se aumenta por una colestasis intrahepática provocada por daño al canalículo biliar e inflamación de los hepatocitos. El aumento de la actividad de la FAS es constante en caso de carcinomas hepatocelulares. Mientras la mayoría de los niveles enzimáticos son de 4 a 7 veces lo normal, algunos alcanzan 50 veces el límite superior normal. Solo una cuarta parte de estos pacientes tienen hiperbilirrubinemia, por esto la colestasis intrahepática puede no ser la única explicación para los altos niveles de FAS. Los niveles de actividad de la FAS son de normales a moderadamente elevados en pacientes con neoplasias metastásicas al hígado.

do. Los perros con puentes portosistémicos no tienen aumento de la actividad de la FAS o solo tienen un ligero aumento en algunos casos (6, 11, 12, 19, 30, 44, 51, 58, 63).

Resumiendo, las enfermedades hepáticas que producen elevación de la FAS que exceden de 5 veces sobre el límite normal incluyen colestasis y hepatopatías inducidas por esteroides, hepatitis aguda, hepatitis crónica activa y carcinoma hepatocelular primario en una forma menos consistente. El aumento de actividad de FAS no es diagnóstico para una enfermedad hepática. Esto se encuentra en diabetes mellitus, enteritis, piometritis, nefritis, cálculos de vejiga y enfermedades óseas tales como fracturas y artritis. Además, los niveles altos de FAS son normales en animales jóvenes. En general, los aumentos encontrados con estos problemas no son tan grandes como las que se encuentran en enfermedades hepáticas. Existe una considerable literatura que trata la identificación isoenzimática para la evaluación de la enfermedad hepática. La medición de la actividad de FAS se usa como un control para identificar problemas hepáticos. Cuando los niveles de FAS están aumentados, la posibilidad de una enfermedad hepática debe ser considerado, aunque con la idea que otros problemas pueden ser también la causa. La enfermedad hepática no puede ser diagnosticada solo por un aumento de la actividad de la FAS (6, 11, 12, 19, 21, 30, 44, 51, 58, 63).

La medición de la actividad de la FAS no ha sido considerada como una prueba efectiva para evaluar la enfermedad hepática en gatos, ya que los niveles de FAS no aumentan mucho. Estudios recientes muestran que la actividad aumenta 9 veces con la obstrucción del ducto biliar y a 6 veces con intoxicaciones con tetracloruro de carbono en gatos en experimentación. La actividad de la FAS puede no estar aumentada porque su vida media es de solo 6 horas, la mitad de la FAS del perro. La actividad de la FAS es alta en gatillos en comparación a los gatos adultos, por la misma razón que en los perros, por crecimiento (49, 63).

e) Gamma Glutamyl Transpeptidasa (Gammagt).- Esta enzima es sintetizada en el hígado y la medición de su actividad plasmática se utiliza para la identificación de enfermedad hepática. La concentración de esta enzima es alta también en el epitelio renal tubular, páncreas y epitelio del intestino delgado, además del hígado.

Se encuentran altas concentraciones en el riñón, pero los niveles de Gammagt sérica solo se elevan con nefritis crónicas. Se han reportado aumentos menores en problemas renales, enfermedades pancreáticas, diabetes mellitus, algunos problemas intestinales y enfermedades cardíacas. Cuando la elevación es muy marcada se sospecha de enfermedades hepáticas, lo que hace a la Gammagt una enzima hepatoespecífica. Hay muchos reportes acerca del valor de la Gammagt en enfermedades hepáticas en

humanos. Hay algunos reportes acerca de la actividad de esta enzima en animales, la mayoría de los reportes son de estudios experimentales (6, 63).

La Gammagt cataliza la transferencia de la parte glutamilo de los péptidos de los aminoácidos gamma o de otros péptidos, siendo la mayoría de las veces el sustrato el glutamato. La enzima hepática se concentra en las células de Kupffer, en los vasos periportales endoteliales, el epitelio del ducto biliar y los hepatocitos. Se postula que la enzima juega un papel de llave en el ciclo de la gammaglutamil, el cual es responsable del transporte de aminoácidos dentro de la célula. Los niveles hepáticos de Gammagt aumentan un poco después del nacimiento y declinan en forma gradual en el adulto a niveles de 1/6 a 1/4. Por esto, los niveles elevados de esta enzima están asociados con la fase de crecimiento, lo cual será consistente con la gran necesidad para un transporte de aminoácidos dentro del hígado. Los niveles hepáticos de esta enzima pueden elevarse en adultos. Se aumentan cuando existe un metabolismo alterado causado por puentes portosistémicos y esteatosis alcohólica. Aumentan en forma consistente en humanos y animales de experimentación con una enfermedad neoplásica primaria que en cierta forma semeja un crecimiento rápido en animales jóvenes. La actividad de la Gammagt también aumenta en la obstrucción biliar, donde puede demostrar su utilidad como una herramienta diagnóstica. Un

aumento de la actividad de la Gammagt hepática en animales con puentes vasculares, parece ser una respuesta que acompaña defectos bioquímicos. Los perros con puentes pierden la habilidad para metabolizar los aminoácidos aromáticos y algunos otros, los cuales son metabolizados en el hígado. Las concentraciones plasmáticas de aminoácidos aromáticos aumentan, y aumenta la actividad de la Gammagt, esto se debe a que aumenta el metabolismo hepático para transportar cantidades adicionales de aminoácidos al hepatocito. El etanol y las drogas como el fenobarbital elevan la actividad plasmática y enzimática hepática por un aumento de la síntesis de enzima. Los barbitúricos estimulan la actividad microsomal enzimática y la Gammagt es una enzima que se encuentra en el retículo endoplásmico, esta es una inducción no específica de todas las enzimas microsomales. Los niveles plasmáticos de Gammagt aumentan con la estasis biliar. Esta respuesta es similar a los cambios que sufre la FAS durante la obstrucción biliar. Los aumentos de la Gammagt se deben a incremento de la síntesis de la enzima y este es excretada en la bilis, lo cual se frena en una obstrucción biliar. La enzima es excretada o degradada en los riñones, por esto cuando hay anuria los aumentos de la actividad plasmática de esta enzima son mayores. La medición de la Gammagt es de utilidad para evaluar enfermedades hepáticas en pequeñas especies. En humanos ha sido de valor para identificar obstrucciones biliares, enfermedades he

páticas alcohólicas y algunas enfermedades neoplásicas. Tiene un uso potencial en las pequeñas especies. La actividad plasmática de esta enzima puede ayudar a dar un pronóstico, ya que es uno de los últimos parámetros que regresan a la normalidad después de una enfermedad hepatobiliar. Cuando la enfermedad hepatocelular es el problema primario, el rango TSGP y la Gammagt es de 1:3. La medición de la Gammagt puede ayudar a una identificación temprana de una enfermedad hepática (6, 13, 44, 58, 63).

Protefnas Plasmáticas.

Ya que la mayoría de las protefnas plasmáticas se producen en el hígado, su medición plasmática se utiliza para evaluar la función hepática. Las más importantes de estas son: la albúmina, el fibrinógeno, el complejo protrombina de los factores de coagulación y las alfa y beta globulinas. Las gamma globulinas no se producen en el hígado, pueden estar alteradas en forma secundaria por una enfermedad hepática. Las concentraciones de protefnas plasmáticas se evalúan midiendo el total de protefnas, albúmina y las fracciones de globulinas después de la separación por electroforesis (6, 59, 63).

a) Albúmina.- Los niveles de albúmina sérica nunca aumentan a menos que el paciente este deshidratado. Pueden disminuir debido a una baja síntesis ó una pérdida excesiva por degradación o escape hacia los intestinos ó por la orina.

Las causas más comunes de una pérdida excesiva son: el síndrome nefrótico, enteropatías perdedoras de proteínas y algunas neoplasias malignas. La síntesis de albúmina se puede reducir por una malnutrición o por una enfermedad hepática. El hígado debe estar incapacitado antes que su capacidad para producir albúmina se vea reducida en forma significativa. En muchos casos la hipoalbuminemia asociada con enfermedad hepática se debe en parte a una expansión del volumen de distribución de la albúmina. Esto desarrolla ascitis, donde la albúmina se distribuye al fluido ascítico. Con toda la albúmina del cuerpo permaneciendo en forma constante, hay un efecto de dilución que da hipoalbuminemia. En otros casos un animal con una enfermedad hepática, con una dieta con poca proteína para manejar una hepatoencefalopatía, desarrolla una malnutrición proteica, que agregada a la enfermedad hepática resulta en un hipoalbuminemia. En perros intoxicados en forma experimental con tetracloruro de carbono, no han demostrado cambios en las concentraciones de proteínas plasmáticas. En casos clínicos los niveles de albúmina plasmática no bajan a menos que exista una enfermedad hepática severa. La medición de la albúmina sérica es importante para reconocer complicaciones de una enfermedad hepática (6, 12, 21, 49, 58, 59, 63).

b) Globulina.- Las concentraciones de globulinas séricas pueden verse aumentadas o disminuidas con la enfermedad hepática. Un fraccionamiento de proteínas séricas se usa para

cuantificar cambios en una fracción. Esta separación tiende a identificar a una o más fracciones alfa, beta y gamma globulina. Cambios en una de las fracciones se pueden atribuir a cambios en componentes específicos que parten de sus constituyentes. Las interpretaciones de los patrones electroforéticos tienden a simplificar esto. Las gamma globulinas pueden aumentar con problemas hepáticos agudos y crónicos, esto como resultado de una deficiencia del sistema reticuloendotelial para remover antígenos que se absorben en el intestino. Una hipergamaglobulinemia debida a esta causa se puede producir experimentalmente formando puentes portosistémicos. Se observan cambios consistentes en los niveles de globulinas en carcinomas primarios hepatocelulares, donde los principales niveles de globulinas son de 4.9 g/dl, siendo un 80% gamma globulinas. Esto representa 4g de gamma globulinas por dl, mientras que los niveles normales son menores de 1g/dl. Esto es mayor de lo que se observa en animales con hepatopatías severas, y en la mayoría de puentes portosistémicos (6, 58, 59, 63).

c) Factores de Coagulación.- La mayoría de los animales con evidencia de enfermedad hepática son evaluados en forma indirecta por los niveles plasmáticos de los factores de coagulación producidos por el hígado. Los hemogramas proveen datos sobre los niveles de fibrinógeno, una proteína producida por el hígado. Las concentraciones plasmáticas de esta pro-

teína no se reducen en la enfermedad hepática a menos que es té a punto de la insuficiencia hepática. Un nivel bajo de fibrinógeno por lo general refleja un aumento en su utilización, como sucede con la coagulación intravascular diseminada. La medición del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina proveen información en los factores de coagulación del complejo protrombina sintetizado en el hígado. Las concentraciones de estos factores de coagulación por si mismas, cuando son bajas, son capaces de prolongar la protrombina y la tromboplastina parcial en animales con enfermedades hepáticas.

La capacidad de coagulación se evalúa antes de biopsiar el hígado. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina se elevan en animales con insuficiencia hepática debida a una necrosis masiva, donde hay evidencia clínica de un problema de coagulación. Un tiempo activado de coagulación se utiliza también para una evaluación indirecta de los factores de coagulación, la medición de los factores de coagulación no se utiliza para identificar enfermedades hepáticas, se usa para evaluar la habilidad de coagulación antes de una biopsia o para identificar una coagulopatía.

La estasis biliar causada por cirrosis biliar u obstrucción de los ductos biliares pueden aumentar las concentraciones de las proteínas plasmáticas como la ceruloplasmina, plasminógeno, factores de coagulación e inmunoglobulina (6, 9, 58, 59, 63, 66).

Lípidos Plasmáticos.

La concentración de los lípidos plasmáticos cambia con la enfermedad hepática. Los lípidos plasmáticos que se miden son: el colesterol libre y los esteres de colesterol, que se reportan como colesterol total, los niveles plasmáticos de triglicéridos, ácidos grasos y ácidos biliares también son medidos, pero hay pocos datos acerca de sus valores en casos clínicos de enfermedades hepáticas. Obstrucciones experimentales del ducto biliar aumentan las concentraciones totales del colesterol plasmático. Los niveles de triglicéridos aumentan en forma transitoria y después regresan a la normalidad, un fraccionamiento del colesterol total muestra que las concentraciones plasmáticas de esteres de colesterol no cambian mientras el colesterol libre aumenta de 4 a 5 veces. El porcentaje de esteres de colesterol dentro del colesterol total disminuye del 80% en perros normales hasta un 50% en 8 días después de la obstrucción y ahí permanece. La relación de lipoproteínas de baja densidad cambia en cuanto los niveles de colesterol libre aumentan y los esteres de colesterol disminuyen. La medición de las lipoproteínas plasmáticas no sirven para diferenciar estasis biliar intrahepática y extra hepática. Las proteínas que contienen lipoproteínas de baja densidad se reducen a un tercio de lo normal. El aumento en el colesterol libre plasmático se debe en parte a un reflujo del colesterol desde el sistema biliar obstruido. La mayor

parte de este se debe a un aumento de la síntesis de colesterol. Esto a su vez se debe en parte a la estimulación de la producción de colesterol por una elevación del reflujo de lecitina desde el sistema biliar obstruido. La lecitina es un poderoso estímulo para la síntesis del colesterol por el hígado y el intestino, aumentando la concentración plasmática de ácidos biliares en perros con obstrucción biliar crónica, disminuyendo los niveles plasmáticos de colesterol libre y de fosfolípidos. Estos estudios experimentales clasifican la patogénesis de la hipercolesterolemia en la obstrucción biliar, se piensa que hay pocos datos que ayuden en la evaluación de un metabolismo alterado de lípidos en perros con enfermedades hepáticas agudas o crónicas. Las intoxicaciones con tetracloruro de carbono no tienen efecto en las concentraciones séricas de colesterol total, provoca una reducción del 35% en ésteres de colesterol en 5 a 6 días, seguido por un retorno gradual a la normalidad. Por esto, hay un decremento en el radio de colesterol esterificado con respecto al colesterol total, pero no es causado por un aumento en el contenido de colesterol libre como sucede en la obstrucción del ducto biliar. En este caso los niveles de colesterol total no cambian como los ésteres de colesterol que disminuyen, reduciendo el radio. Los cambios patológicos de ésteres de colesterol son resultado de una baja actividad plasmática anormal de la enzima colesterol acetil transferasa. Esta enzima

cataliza la esterificación del colesterol en el plasma, es producida por el hígado y su actividad plasmática se reduce durante la enfermedad hepática.

Los niveles de lípidos plasmáticos no son medidos en muchos pacientes con enfermedad hepática confirmada. El colesterol total plasmático, que es medido de rutina en la mayoría de los paneles químicos, no provee información útil para identificar enfermedades hepáticas. El colesterol total aumenta con enfermedades endócrinas como el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing, la diabetes mellitus y el síndrome nefrótico. Los aumentos que se ven en enfermedades hepáticas son difíciles de distinguir de los niveles normales. En un estudio las concentraciones plasmáticas de colesterol en perros sanos el rango va de 125 a 355mg/dl. Por otra parte, el ratio de colesterol esterificado o colesterol total puede ser usado para evaluar una enfermedad hepática. Los ratios normales de colesterol esterificado a colesterol total van de 0.64 a 0.88. En perros con una enfermedad hepática determinada morfológicamente, el 90% tienen ratios que son menores del 0.64% y la mitad de esos son menores a 0.52% un 20% tienen ratios de menos de 0.40. Las hepatitis agudas tienen el mayor porcentaje de ratios anormales. En orden descendente, este se sigue por ictericia obstructiva, cirrosis hepática y tumores hepáticos. El ratio anormal de esteres de colesterol esta asociado con hiperbilirrubinemia. El grado de al-

teración en el radio puede no estar relacionado con el grado de severidad de la enfermedad hepática. En suma el radio de esterés de colesterol sérico a colesterol total es una prueba de poco valor para identificar una enfermedad hepática. El colesterol total plasmático no es de valor para identificar enfermedades hepáticas, porque por lo general no está aumentado. Algunos problemas hepáticos están asociados con niveles bajos de lípidos plasmáticos. El colesterol total plasmático y las concentraciones de triglicéridos se reducen en animales con puentes portasistémicos. Estos cambios resultan de un aumento en la excreción biliar de colesterol a ácidos biliares. Niveles bajos de colesterol no son patognomónicos de puentes portosistémicos. Los niveles bajos de colesterol también se observan en malnutrición y en problemas de intestino delgado como linfangiectasia (6, 7, 58, 59, 63).

Bilirrubinas Plasmáticas.

Las concentraciones de bilirrubinas plasmáticas reflejan los rangos de destrucción de eritrocitos, la entrada y metabolismo hepático de la bilirrubina y la secreción de bilirrubina conjugada en el sistema biliar. No es difícil reconocer cambios hemolíticos como causa de un aumento de producción de bilirrubina. La fisiopatología del metabolismo de las bilirrubinas es más importante de entender en pacientes con una enfermedad hepatocelular y con una obstrucción biliar.

Aunque la determinación de concentraciones plasmáticas de bilirrubinas conjugadas y no conjugadas, no son importantes para evaluar a la mayoría de los pacientes con enfermedades hepáticas, la concentración de bilirrubinas plasmáticas en el perro empieza a aumentar solo cuando la enfermedad hepática es severa. Por esto, el medir las bilirrubinas plasmáticas para controlar pacientes con enfermedades hepáticas no sirve en la mayoría de los casos. Se piensa que la ictericia esta asociada a una enfermedad hepática, pero cuando se sospecha de una enfermedad hepática, no se debe basar el diagnóstico en un aumento del índice ictérico, antes de que el paciente se evalúe de la enfermedad hepática (6, 11, 12, 13, 21, 33, 49, 58, 59, 63).

La hiperbilirrubinemia aparece en diferentes formas en problemas hepáticos experimentales. Una obstrucción completa del ducto biliar provoca en los perros un aumento de los niveles normales de 0.25 mg/dl a cuando menos 5 mg/dl en 5 o 6 días, después de la cual disminuye a 2.3 mg/dl en 9 a 10 días las concentraciones plasmáticas permanecen 2 a 3 veces más altas que su valor normal por 4 a 6 semanas después de la obstrucción. La obstrucción biliar causa una regurgitación de la bilirrubina conjugada en el plasma. El pigmento no se acumula a niveles demasiado altos ya que es hidrosoluble y se puede excretar por el riñón. El umbral renal para la bilirrubina conjugada es muy bajo en el perro, esto previene que

Los niveles de bilirrubina conjugada regurgitada al plasma al cancen niveles demasiado altos. En contraste a la hiperbilirrubinemia asociada con la obstrucción del ducto biliar, casi no hay aumentos en perros intoxicados con tetracloruro de carbono. Los niveles normales de 0.25 mg/dl aumenta a 0.5 mg/dl, lo cual todavfa esta en los valores normales. La necrosis hepática debe ser muy extensa antes de que se manifieste una hiperbilirrubinemia. En un tercer tipo experimental, perros con hepatectomías parciales del 70%, la bilirrubina aumenta de 0.2 mg/dl a 0.56 mg/dl, estos son lfmities dentro de lo normal y regresa a su valor primario en una semana. Un determinante importante para la hiperbilirrubinemia es la localización de las lesiones en los lóbulos hepáticos. Aunque una necrosis hepática severa que involucre la zona central o media de los lóbulos causa una pequeña elevación en la bilirrubina plasmática, lesiones moderadas en el área periportal siempre producen hiperbilirrubinemia. Los casos clínicos de obstrucción biliar y de enfermedades hepatocelulares causan hiperbilirrubinemia que son menores de 5 mg/dl. La bilirrubina plasmática normal es menor de 0.6 mg/dl. Con una enfermedad hepatocelular la hiperbilirrubinemia es de 50% bilirrubina conjugada y 50% no conjugada. En teoría, el hfgado pierde en forma parcial su capacidad de entrada, metabolismo y excreción de bilirrubina, por esto la eliminación del pigmento se interfiere en cada paso. Con la obstrucción del ducto biliar la bilirrubina regurgitada al plasma es la conjugada, por esto la hiperbilirrubini-

nemia se debe principalmente a la bilirrubina conjugada.

La determinación del radio entre la bilirrubina conjugada y la no conjugada se usa con frecuencia para diagnosticar la obstrucción biliar o la enfermedad hepatocelular. Este radio no da un diagnóstico definitivo, aunque teóricamente los eventos secundarios pueden cambiar los radios de las bilirrubinas conjugadas y no conjugadas.

Las concentraciones de bilirrubina total plasmática que exceden de 5 mg/dl están asociadas con una enfermedad hepática extensiva que está provocando una obstrucción biliar y daño hepatocelular. La obstrucción biliar puede ser intrahepática tanto como extrahepática y los aumentos en la bilirrubina sérica son provocados por problemas que involucran las áreas periportales. La cirrosis biliar es un ejemplo de un tipo intrahepático de obstrucción biliar que produce hiperbilirrubinemia. La bilirrubina plasmática es conjugada en gran cantidad, pero cierta cantidad es desconjugada debido a la acción de enzimas lisosómicas que son liberadas por células inflamatorias. Este tipo de ictericia obstructiva, que no se corrige por procedimientos quirúrgicos, se diagnostica por biopsia hepática. Los niveles de bilirrubina total plasmática se encuentran muy elevados en casos de hepatitis activa crónica y en aquellos que han progresado a cirrosis. En estos casos un número reducido de hepatocitos son los que metabolizan la bilirrubina y un proceso inflamatorio continuo en las

áreas periportales obstruira los canalículos biliares. En su ma, la medicación de las bilirrubinas plasmáticas se hace en forma rutinaria pero no siempre están elevadas en animales con enfermedad hepática primaria. Además la determinación de las bilirrubinas conjugada y no conjugada no puede ser usada para definir el lugar donde se encuentra la obstrucción que causa la ictericia (6, 12, 13, 37, 58, 63).

Bilirrubina en orina y Urobilinogeno.

La bilirrubina se encuentra en la orina de los perros. El umbral renal es tan bajo que el pigmento aparece en la orina, aunque la bilirrubina plasmática este en concentraciones normales. El análisis de la bilirrubina en la orina es semicuantitativo, y la cantidad que se encuentre deberá interpretarse tomando en cuenta la gravedad específica de la orina. Una cantidad elevada de bilirrubina en la orina con una gravedad específica alta no debe ser interpretada como algo anormal. La misma cantidad de bilirrubina en una muestra diluida indica un aumento de producción de bilirrubina conjugada. Esto puede reflejar un proceso hemolítico, una enfermedad hepática o una enfermedad del tracto biliar. El no encontrar bilirrubina en la orina no descarta una enfermedad hepática y encontrar grandes cantidades a su vez no indica que halla un problema hepático, la medición de la bilirrubina en la orina es un procedimiento de rutina en huma

nos. La bilirrubina no aparece en la orina de humanos normales, ya que su umbral es mayor que el del perro. Esta diferencia hace que la determinación de bilirrubina no sea una prueba útil en el control de enfermedades hepáticas en el perro (6, 58, 63).

El urobilinógeno en orina es semicuantificado para identificar pacientes con ictericia obstructiva. El urobilinogeno se forma de la transformación de la bilirrubina en el intestino, el urobilinogeno es absorbido en forma subsecuente, parte se excreta en la orina y parte es resecretado en la bilis. La presencia de urobilinógeno en la orina dependerá de la bilis secretada y liberada en el intestino. La ausencia de urobilinógeno en la orina es sugestivo de obstrucción biliar y la presencia de grandes cantidades de urobilinógeno indica la formación y excreción de grandes cantidades de bilirrubina, como sucede cuando hay hemólisis. La interpretación de los niveles de urobilinógeno en la orina se basa en una serie de variables que influyen su presencia. Se excretan cantidades elevadas de urobilinógeno en la orina cuando existe constipación, donde se forma y se absorbe más urobilinógeno, después de una hemólisis cuando se secretan cantidades elevadas de bilirrubina, y con enfermedades hepáticas crónicas cuando el urobilinógeno absorbido no es secretado por el hígado de nuevo. Las cantidades de urobilinógeno en la orina se disminuyen con la obstrucción biliar, con la re-

ducción en la cantidad de bacterias, un tránsito intestinal acelerado como sucede en la diarrea e insuficiencia renal. La excreción de urobilinógeno es variable en cada individuo en el cual hay un ciclo diurno, con grandes cantidades excretadas en las primeras horas P.M. (postmeridiano). La excreción urinaria de urobilinógeno esta influenciada por la función renal y el pH de la orina. El urobilinógeno se encuentra en la orina ya que es filtrado por el glomérulo y secretado en el túbulo proximal. El urobilinógeno es un ácido orgánico débil que se encuentra en forma no ionizada liposoluble a un pH ácido. Por esto como la orina es acidificada en el túbulo distal, el urobilinógeno siendo muy liposoluble es capaz de difundir a través de las membranas tubulares y regresar a la circulación. Cuando se produce orina alcalina, se presenta muy poca difusión regresiva. Por esto en la orina acida la ausencia o la pequeña cantidad de urobilinógeno es difícil de interpretar ya que el pigmento pudo ser reabsorbido totalmente (6, 63).

El urobilinógeno es muy inestable en la orina acida y a la luz, por esto, las pruebas de urobilinógeno en orina deben ser hechas tan pronto sea tomada la muestra. La cantidad de urobilinógeno esta también en función de la gravedad específica de la orina. La cantidad con frecuencia no puede ser medida en orina muy diluida (6, 58, 63).

Evaluación de la Enfermedad Hepática con Procedimientos de Laboratorio.

El diagnóstico de la enfermedad hepática en las pequeñas especies se basa en los hallazgos a la biopsia hepática. Es posible analizando los signos clínicos y los hallazgos de laboratorio, y usando una combinación de pruebas alcanzar un diagnóstico presuntivo de una enfermedad hepática.

En la medicina de las pequeñas especies una combinación de pruebas de laboratorio son utilizadas para determinar la existencia de una enfermedad hepática. Algunos reportes correlacionan resultados de pruebas de laboratorio con hallazgos histológicos, con enfermedades hepáticas. Para una identificación efectiva de los candidatos para biopsia hepática (63).

b) Biopsia Hepática.

Es el procedimiento más importante para definir una enfermedad hepática. Con la información que se obtiene de la biopsia se puede iniciar un tratamiento adecuado y dar un pronóstico. El propósito de las pruebas de laboratorio y de los procedimientos radiológicos es determinar donde debe realizarse la biopsia hepática.

1.- Indicaciones para la Biopsia Hepática. El objetivo de un examen histológico del hígado es para identificar el proceso de la enfermedad hepática y proveer información para

un manejo adecuado y un pronóstico. Existen cierto número de puntos que justifican la biopsia hepática:

- Explicar pruebas hepáticas anormales de enzimas séricas elevadas o de función hepática.
- Diagnóstico diferencial de ictericia.
- Tamaño hepático anormal.
- Identificar la causa de ascitis.
- Identificar una enfermedad neoplásica metastásica.
- Evaluar los resultados del tratamiento.

La biopsia hepática se realiza para explicar la actividad plasmática anormal de las enzimas hepática y las pruebas de función hepática anormales. En algunos casos, la biopsia hepática se realiza con el conocimiento que tal vez no exista una enfermedad hepática primaria, pero ayuda en el manejo de la enfermedad primaria no hepática, por ejemplo, un paciente con signos clínicos de ictericia y evidencia bioquímica de pancreatitis crónica, y necrosis hepática aguda, puede tener hepatitis crónica activa o una necrosis hepática focal secundaria a pancreatitis como razón a la elevación de las enzimas séricas. Con pancreatitis, la necrosis hepática se explica fácilmente y tiene poca influencia en la ictericia, en el tratamiento y en el pronóstico. Por otro lado la identificación de la hepatitis crónica activa es esencial, ya que su tratamiento es diferente al de la pancreatitis (24, 26, 54, 76).

La biopsia hepática es esencial en el diagnóstico diferencial de ictericia. Las causas prehepáticas (o hemolíticas) de ictericia se identifican en forma rápida en los resultados del hemograma. La mayoría de los diferenciales son entre casos de ictericia intrahepática o extrahepática obstructiva. Las causas de la primera incluyen la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar, mientras que las causas de la última incluyen neoplasias y enfermedades inflamatorias obstructivas del ducto biliar. El diagnóstico de las causas extrahepáticas se hace por laparotomía exploratoria, mientras las causas intrahepáticas se identifican mediante la biopsia. Es obvio que la biopsia es un procedimiento más fácil que la celiotomía, y los hallazgos a la biopsia mostrarán si la cirugía está indicada.

Un tamaño anormal del hígado es una indicación importante para la biopsia hepática. En muchos casos la causa es aparente. Como en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En casos menos aparentes el patólogo reconoce casos de insuficiencia circulatoria. En algunos casos los problemas circulatorios no pueden ser identificados por procedimientos convencionales. Cuando la biopsia hepática señala un problema circulatorio, se indican procedimientos especiales para su subsecuente identificación. El hígado puede aumentar su tamaño por infiltración de células no usuales y por almacenamiento de cantidades anormales de sustancias que son almacenadas

en forma normal en pequeñas cantidades, una inflamación del hepatocito produce hepatomegalia, como sucede en la hepatopatía inducida por esteroides. En algunos pacientes, las lesiones patognomónicas a la biopsia para una hepatopatía inducida por esteroides, dan una prueba para un hiperadrenocorticismo. En algunos de estos casos la respuesta a la prueba de ACTH no fué diagnóstica. En este caso los hallazgos a la biopsia pueden ser confirmados con niveles plasmáticos elevados de insulina y un aumento de la excreción de 17 cetosteroides en orina en 24 horas (6, 8, 63).

Un hígado más pequeño de lo normal, se encuentra en algunas enfermedades hepáticas y la biopsia revelará la causa. Por ejemplo, el hígado se atrofia en perros con puentes vasculares portosistémicos. Esto se reconoce en la biopsia por cambios morfológicos que son patognomónicos. Una microhepatía como secuela a un colapso postnecrótico de los lóbulos hepáticos se puede identificar por la biopsia y el proceso patológico puede ser definido.

La biopsia hepática es un medio importante para identificar la causa de ascitis. El hígado es normal morfológicamente cuando la causa de ascitis es prehepática. Estos hallazgos junto con el análisis del fluido ascítico, dirigen al clínico a procedimientos especiales para identificar la etiología. Por ejemplo, un perro con acumulación de fluido peritoneal debido a linfagiectasia, tiene un hígado normal a la

biopsia y el flujo estará libre de proteínas. Se encuentran cambios morfológicos diagnósticos con causas de ascitis hepática y posthepáticas. Por esto se obtiene información útil con los tres tipos de ascitis, aún cuando la biopsia sea normal. Una fístula arteriovenosa intrahepática es el único caso en el cual la biopsia hepática es normal a pesar del problema hepático (63).

En pacientes con enfermedades neoplásicas metastásicas o enfermedades granulomatosas, la forma más fácil de confirmar el diagnóstico es por biopsia hepática. Por ejemplo, un animal puede tener lesiones pulmonares debidas a un proceso infeccioso crónico o a una enfermedad neoplásica. El único modo de determinar si el problema es tratable, es por una biopsia de la lesión. Las biopsias pulmonares también se obtienen pero si los hallazgos de laboratorio sugieren que también existe un problema hepático, el hígado puede ser biopsiado y obtener un diagnóstico definitivo.

Algunos perros con linfosarcoma no son identificados de su problema a menos que se realice una biopsia hepática. Una enfermedad neoplásica metastásica involucra el hígado en forma extensa antes de que halla muchos cambios en la actividad de las enzimas plasmáticas del hígado o en los resultados de pruebas de funcionamiento hepático (8, 24, 35, 54, 63).

La biopsia hepática es el medio más importante de evaluar la respuesta a un tratamiento. Una reevaluación con una

prueba de función es más útil que la biopsia cuando la prueba de tolerancia al amoníaco se usa para evaluar los resultados de una cirugía para corregir puentes vasculares portosistémicos.

La biopsia hepática está indicada en donde las lesiones se desarrollan a causa de una inflamación sistémica y de problemas metabólicos. Se revelan lesiones hepáticas potenciales por los hallazgos de laboratorio, pero los cambios morfológicos que se encuentran en una biopsia hepática subsecuente generan por si solos nueva información para evaluar el problema primario, esto es verdad en la mayoría de las enfermedades sistémicas felinas, como la leucemia felina o la peritonitis infecciosa felina, que invariablemente dan lesiones hepáticas. Una fiebre de origen no determinado es una indicación para la biopsia hepática. La biopsia es de poco valor en pacientes con endocarditis bacteriana o abscesos en tejidos extrahepáticos, que causan cambios hepáticos secundarios (8).

Las enfermedades metabólicas con frecuencia provocan cambios morfológicos en el hígado, tales como una lipidosis persistente con diabetes mellitus. Estas lesiones hepáticas son predecibles y las pruebas hepáticas anormales no justifican la biopsia hepática a menos que permanezcan anormales después de que la enfermedad metabólica sea controlada. Los hallazgos a la biopsia hepática no cambian el tratamiento de la diabetes mellitus (63).

Las biopsias hepáticas no son obtenidas con el solo fin de examinar la apariencia morfológica. La biopsia puede ser tratada con diferentes tinciones para identificar pigmentos anormales y grandes acumulaciones de sustancias que se almacenan en forma normal en pequeñas cantidades. Las concentraciones hepáticas de metales trazas, puede ser determinado y puede evaluarse la actividad de diferentes enzimas hepáticas (6, 63).

2.- Contraindicaciones.- Las contraindicaciones para la biopsia hepática son categorizadas en aquellas que provocan una complicación. Complicaciones serias que aparecen con alta incidencia son clasificadas como contraindicaciones absolutas, y complicaciones menos severas que se observan con menor frecuencia se describen como contraindicaciones relativas (63).

Las contraindicaciones absolutas son aquellas donde la aguja de la biopsia puede precipitar un tratamiento para salvar la vida. En algunos casos la posibilidad de una complicación en particular se sospecha y se realizan pruebas de laboratorio para asegurarse que la complicación no se desarrolle. La incidencia de coagulopatías es muy baja, pero la hemorragia después de la biopsia es una complicación seria por esto la coagulación debe ser evaluada antes de la biopsia. Para identificar perros que tienen hemorragia sin signos clínicos después de la biopsia se utilizan determinaciones seriadas

del hematócrito y de las proteínas plasmáticas. La biopsia no se realiza hasta que se corrigen los problemas de sangrado.

La anemia se considera una contraindicación absoluta en forma primaria, porque una pérdida aguda de sangre adicional producirá una situación que comprometa la vida del paciente. Una pérdida de sangre aguda es una posibilidad cuando se biopsian con aguja pacientes con tumores muy vascularizados a vasos intrahepáticos aumentados de tamaño, como sucedería en una fístula arteriovenosa o en un hematoma. La hepatomegalia es el signo más consistente a estos problemas y solo se evitará la biopsia por temor a problemas vasculares. La detección de contenidos abdominales y el carácter del fluido ascítico provee con frecuencia la clave para sospechar de uno de estos problemas vasculares.

Una segunda contraindicación absoluta es la sospecha o evidencia de un absceso o quiste intrahepático, que puede ser roto por la aguja de biopsia. El fluido del quiste o del absceso puede contener microorganismos y toxinas bacterianas que se diseminarán a la cavidad abdominal después de la biopsia. La liberación de estas toxinas puede precipitar un estado de choque. Ya que pocas veces se sospecha de quistes o abscesos hepáticos esta contraindicación es académica. Los abscesos y quistes son lesiones focales que en forma invariable se identifican durante una laparoscopia, una celiotomía y a la necropsia. Las infecciones en las cavidades pleural y abdominal

también son una contraindicación, ya que la infección puede ser transferida al hígado por el procedimiento de biopsia (24).

Las contraindicaciones relativas se sospecha que son complicaciones que ocurren con menor incidencia y comprometen menos la vida del paciente. La falta de experiencia para realizar biopsias hepáticas es una contraindicación importante. La secuela más común y no deseada es la obtención de una muestra de tejido de otro órgano (24, 35, 63).

Una obstrucción biliar extrahepática es una contraindicación para la biopsia. Esto se basa en cierto número de pacientes que desarrollaron peritonitis biliar, que puede ser fatal. Las causas de una obstrucción biliar extrahepática son: estenosis del ducto biliar debido a una enfermedad pancreática, tumores del ducto biliar, carcinomas del páncreas, enfermedades inflamatorias crónicas del sistema biliar extrahepático, enfermedades neoplásicas en el área de los ductos biliares y colelitiasis. Estos problemas pueden ser identificados con laparoscopia y una celiotomía exploratoria, que son más complicadas que la biopsia hepática y no sin desventajas.

En perros después de la biopsia la causa más frecuente de peritonitis biliar ha sido la perforación de la vesícula, no asociada a una obstrucción del tracto biliar. Esta complicación se correlaciona mejor con la falta de experiencia pa-

ra obtener la biopsia.

La ascitis se ha considerado una complicación cuando la biopsia se obtiene por una aproximación transabdominal. Por esto la presencia de fluido pleural ha sido considerada una contraindicación cuando la aproximación transtorácica se realiza. La obtención de una biopsia del hígado es más difícil con ascitis y el fluido deberá ser removido antes de realizar la biopsia.

Las contraindicaciones relativas también incluyen pacientes que no cooperan, con insuficiencia cardiaca congestiva, con enfermedades neoplásicas del hígado, con amiloidosis e ictericia y niveles aumentados de FAS (8, 9, 24, 63).

3.- Complicaciones.- La complicación más importante es la hemorragia. Un animal con pruebas de coagulación normales, plaquetas normales y niveles plasmáticos de fibrinógeno normales puede desarrollar una coagulopatía después de la biopsia. Las pruebas de coagulación pueden ser normales cuando las concentraciones de factores de coagulación son bajos. Los procedimientos de la biopsia pueden estimular el consumo de factores de coagulación y precipitar una coagulopatía (24, 63).

Biopsiar un órgano diferente al hígado es una complicación común. Una perforación de la vesícula o del ducto biliar y donde la vesícula no se ha vaciado antes de la biopsia. Otros órganos que han sido perforados durante la biopsia in-

cluyen: el páncreas, el intestino delgado, el diafragma, el riñón y el intestino grueso (63).

Complicaciones reales o potenciales incluyen: Pneumotórax, pleuritis biliar, hemobilia, hemotórax, efusión pleural a partir de ascitis, desarrollo de fístulas arteriovenosas, bacteremia, peritonitis bacteriana y enfermedades neoplásicas que se diseminan (8, 24, 63).

4.- Preparación para la Biopsia.- Incluye un ayuno de 12 horas para reducir la probabilidad de perforar el estómago o el intestino. Se evalúa la capacidad de coagulación por el hemograma que reporta el número de plaquetas, los niveles de fibrinógeno y por pruebas de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. El tiempo completo de coagulación normal puede ser usado en lugar de las pruebas de coagulación. El tiempo de coagulación normal junto con el número de plaquetas son suficientes para proceder a la biopsia hepática. La biopsia no se lleva a cabo cuando alguno de estos parámetros no es normal. Una hora antes de la biopsia, se administra en forma oral una pequeña cantidad de líquido graso para estimular la liberación de colecistoquinina y ocasionar la contracción de la vesícula. Lo que se administra con más frecuencia es aceite vegetal a una dosis de 5 a 30 ml, dependiendo del tamaño del cuerpo. Las radiografías para determinar el tamaño hepático ayudan a la biopsia.

La piel se prepara como para cirugía en el lugar de la biopsia. Se requiere anestesia para realizar la biopsia. En perros se recomienda el uso de innovar Vet (Fentanil-Droperidol) y en gatos la Ketamina (24, 35, 63).

5.- Procedimientos para Biopsia.- Se puede seleccionar entre tres tipos básicos. Para la mayoría de los problemas hepáticos se obtienen con una aguja de tipo Menghini. Los tamaños que se utilizan en pequeñas especies son 15-16 y 18 y de 2 3/4 a 4 3/4 pulgada de longitud. El instrumento de Menghini para biopsia consiste de una aguja, un guarda aguja, un dril que se inserta dentro de la aguja y un estilete con punta roma. Cuando no es posible obtener una muestra de tejido hepático con la aguja de Menghini, se debe seleccionar un método alternativo. Ya que un hígado con cirrosis o con una fibrosis avanzada no puede ser biopsiado sucesivamente con la aguja de Menghini, se utiliza una aguja de Vim Silverman. Esta última se utiliza cuando el tejido es muy friable. Los dos tipos de aguja cortan el tejido hepático. La diferencia básica entre las dos es que la de Menghini utiliza succión para obtener la muestra, mientras que la de Vim Silverman la obtiene por unas tenazas creadas por sus hojas cortantes.

La tercera forma de obtener una biopsia es durante una laparotomía. Se pueden obtener secciones de hígado mediante excisiones y mandadas a histología, a pruebas enzimáticas y a cuantificación o almacenamiento de sustancias (24, 35, 63).

6.- Aproximaciones para la Biopsia.- La biopsia hepática por un procedimiento percutáneo se puede realizar transabdominal o transtorácica. La utilización de la aproximación transtorácica se ha reportado en perros con un porcentaje de éxito del 95%. Las complicaciones incluyen perforación de la vesícula o del ducto biliar, colección de tejido pulmonar junto con el hepático. La técnica transtorácica se realiza del lado derecho. La localización precisa se determina por dos vistas radiográficas del tórax y del abdomen. La aguja de biopsia se pasa a través del 5°, 6° o 7° espacio intercostal, en un punto ligeramente dorsal a la unión costocostal. Previa preparación del área como para cirugía e instilación de un anestésico local. Se hace una pequeña incisión en la piel con una hoja de bisturí #11. La aguja de Menghini se introduce en el espacio subcutáneo intercostal en un ángulo recto y con el estilete ligeramente fuera. Esto ayuda a que el extremo cortante pase fácilmente al espacio pleural, después de esto el estilete es empujado por completo en la aguja. La aguja y el estilete son dirigidos en forma caudal hacia el diafragma. Después de hacer contacto con el diafragma se ajusta el guarda de la aguja y se fija en un punto a 1/2 pulgada de la piel. Esto limita la profundidad que alcanza la aguja en el hígado cuando se obtenga la biopsia. Se extrae el estilete y se conecta una jeringa de 10 a 20 ml con 5 ml de solución salina. Esto debe ser hecho en forma rápida con

La base de la aguja contra el diafragma, estas prácticas minimizan la posibilidad de un pneumotórax. La jeringa se utiliza para producir una presión negativa de 3ml aprox. La muestra se saca de la jeringa con solución salina y se transfiere a una solución buferada. El paciente es colocado sobre su lado derecho durante 5 minutos para que el peso del cuerpo comprima el lugar de la biopsia y facilite la hemostasis.

La técnica transabdominal solo se puede llevar a cabo si el animal esta en recumbencia lateral izquierda. Esto hace que el hígado se aleje de la pared abdominal, por eso es posible que la aguja que es pasada en ángulo recto no alcance al hígado. La aproximación es a través de la pared abdominal ventral en un sitio entre el borde lateral izquierdo del proceso xifoides y el arco costal izquierdo, la región se prepara como para cirugía y se instila un anestésico local. Se hace una pequeña incisión con una hoja de bisturí #11. La aguja de Menghini con el estilete y el guarda se pasa a través de la pared abdominal. En este momento se extrae el estilete y se coloca el clavo bloqueador, se conecta una jeringa de 10 o 20ml con 5 o 6ml de solución salina, y una pequeña cantidad de la solución es sacada a través de la aguja para lavar cualquier resto de sangre o tejido que se halla colectado durante la parte inicial de la técnica, la aguja es llevada en dirección creaneodorsal hasta alcanzar la superficie del hígado. El guarda de la aguja se ajusta para controlar la profundidad de la

penetración durante la biopsia. Se produce un vacío de 3 ml con la jeringa y en un movimiento continuo y rápido la aguja es introducida en el hígado y sacada del cuerpo. La muestra de tejido es transferida a formalina buferada.

Una diferencia importante entre las dos técnicas es que el clavo bloqueador se utiliza en la técnica transabdominal y no en la transtorácica. El clavo previene que la muestra de tejido caiga en la jeringa y evita que se fragmente. Otra diferencia es el poder lavar la aguja en la técnica transabdominal, esto reduce las posibilidades de contaminar la muestra con coágulos o con tejido no hepático. La técnica transtorácica requiere que la aguja pase a través del diafragma sin estilete.

Se deben utilizar otras técnicas en caso de que las aproximaciones percutaneas no den resultado en la obtención de tejido hepático o el clínico no tenga experiencia en realizar ninguna de las técnicas.

Se puede tener más control sobre el procedimiento de biopsia con la técnica de ojo de cerradura. Esta técnica se realiza mediante una incisión quirúrgica caudal al xifoides a través de la cual se inserta en dedo índice para facilitar la biopsia, ayudando al clínico a identificar y evitar puncionar la vesícula, los vasos mayores, quistes y abscesos. Permitiendo a su vez la inmovilización de un lóbulo hepático contra la pared abdominal para realizar su biopsia. Esta técnica también

permite al clínico identificar cualquier contorno anormal de la superficie hepática hacia el cual se puede dirigir la biopsia. También se pueden identificar anomalías en otros órganos. La técnica de biopsia es la misma que se usa en las aproximaciones percutáneas. La aguja se introduce por un incisión diferente a la del ojo de cerradura. Esta técnica se recomienda para clínicos con poca experiencia biopsiando el hígado.

Hay ocasiones en que lo más deseado es un examen visual directo del hígado. Cuando hay lesiones focales en uno o dos lóbulos aislados de los demás, la biopsia percutánea no dará resultado. Con la técnica de ojo de cerradura no se pueden reconocer estas lesiones a menos que la incisión se realice directamente sobre ellas. Las lesiones focales son identificadas por laparoscopia o por laparotomía.

La laparoscopia se realiza a través de una pequeña incisión abdominal, por la cual la cavidad peritoneal es inflada con un gas: aire, dióxido de carbono, y óxido nítrico. La ventaja de este procedimiento es que la biopsia hepática se puede dirigir y las lesiones aisladas son biopsiadas. La habilidad de dirigir los instrumentos de biopsia en forma visual reduce el número de complicaciones. Una ventaja obvia es que la apariencia macroscópica del hígado puede ser evaluada. El hígado debe ser biopsiado siempre durante la laparoscopia, no importando su apariencia macroscópica. La lapa-

roscopía es la técnica de elección cuando se desea observar y biopsiar el hígado. La principal desventaja de la laparoscopia es el excesivo costo del equipo. Otras desventajas son que requiere mayor sedación, es más invasiva, requiere de un neumoperitoneo y lleva más tiempo realizarla que una biopsia percutánea.

La laparoscopia es el método a elegir en aquellos casos en los que hay una gran sospecha que se presente una complicación mayor en la biopsia percutánea (24, 35, 63).

Las complicaciones se previenen por el manejo previo a la biopsia y en caso de presentarse se tratarán conforme se desarrollen. No se requiere tratamiento postbiopsia para prevenir complicaciones. Los antibióticos no son necesarios. No existen reportes de complicaciones por infección después de la biopsia hepática (63).

RADIOLOGIA.

El tamaño y configuración hepáticos pueden ser evaluados mediante radiografía del abdomen anterior. El paciente se debe preparar manteniendolo en ayunas para tener vacío el estómago el colon debe ser vaciado también. Ya que el hígado se localiza en la porción abdominal más ancha. Una exposición radiográfica adecuada nos permite ver las costillas. El kilovoltaje que se seleccione debe ser con la intención de bajar el tiempo al mínimo, pero lo suficientemente bajo para mantener el contraste que da la diferencia de los órganos del abdomen anterior. Cuando el grosor abdominal es mayor a 10 cm se requiere del uso de la rejilla para absorber la radiación. Como el abdomen anterior se mueve con la respiración, la exposición radiográfica debe hacerse coincidir con la pausa expiratoria. La superficie craneal de hígado esta cubierta por el diafragma. Los pulmones adyacentes producen una delineación de la superficie craneal cubierta por el hígado. En la vista lateral los bordes ventrales y caudoventrales del hígado estan delimitados por la grasa del ligamento falciforme. El borde caudal del hígado tiene una relación compleja con los órganos abdominales adyacentes. El borde caudodorsal esta adyacente al polo craneal del riñón derecho. El borde medio caudal esta delimitado por la pared craneal del estómago. El borde caudoventral esta delimitado por el estómago, bazo o intestino, depen

diendo del tamaño relativo de estos órganos.

En la vista ventrodorsal, las porciones periféricas derecha e izquierda del hígado están rodeadas por la pared abdominal. El lóbulo hepático derecho se encuentra craneal y lateral al antro pilórico. El polo craneal del riñón derecho se encuentra en la fosa renal del lóbulo caudado. La curvatura menor del estómago se encuentra contra el borde caudal de los lóbulos medio derecho e izquierdo y cuadrado. El fondo gástrico yace en la impresión gástrica del lóbulo lateral izquierdo. La vesícula no es visible en radiografías simples, se localiza ligeramente a la derecha de la línea media en el hígado ventral craneal.

Los hígados de perros y gatos normales varían en tamaño y forma en las radiografías simples. Una radiografía lateral en recumbencia derecha provoca que los lóbulos hepáticos izquierdos se desplacen en forma caudal, creando la apariencia de un hígado mayor, en comparación a la silueta que se observa en recumbencia lateral izquierda. El movimiento respiratorio variará la localización del hígado. El aumento de tamaño de órganos abdominales adyacentes causa desviación de los lóbulos hepáticos. La posición del hígado varía entre diferentes especies y razas. Los perros con tórax profundo parecen tener un hígado más pequeño en relación a los que tienen un tórax menos profundo. Los perros jóvenes tienden a tener de mayor tamaño el hígado en comparación a los perros adultos.

Las enfermedades no hepáticas que provocan emaciación o efusión abdominal evitan una evaluación adecuada del hígado, por pérdida del contraste radiográfico. Las enfermedades del tórax caudal (pulmones, pleura y pared torácica) pueden dificultar la evaluación, por superposición de densidades radiográficas. En estos pacientes, la pneumoperitoneografía será la técnica de elección para observar el hígado. La pneumoperitoneografía requiere de la administración de gas (200 a 1000 cc) en la cavidad peritoneal. Las radiografías laterales izquierda y derecha y ventrodorsal deberán ser tomadas usando rayos X verticales y horizontales. El gas peritoneal libre produce aumento de contraste, que ayuda a una mejor visualización del hígado (34, 45, 63, 77).

Evaluación del Tamaño Hepático.- Los cambios en el tamaño hepático con frecuencia son indicadores de enfermedad hepática. Desafortunadamente las radiografía simples proveen una estimación poco precisa del tamaño hepático, los cambios severos en el tamaño hepático se deben a una enfermedad generalizada o localizada y se detecta en forma temprana.

Es importante evaluar el estado de la respiración en la radiografía antes de evaluar el tamaño hepático. El hígado y el diafragma se mueven en dirección caudal en la inspiración, provocando una separación del diafragma y la silueta cardiaca. En la expiración el diafragma y el hígado se mueven en dirección craneal, juntándose el diafragma y la silueta cardiaca.

La posición del hígado varía de acuerdo a la raza. En perros normales con tórax profundos y estrechos, con frecuencia el hígado yace en forma craneal al arco costal, en perros con tórax poco profundo, el hígado se extiende hacia el abdomen, caudal al arco costal.

Aumento Hepático Generalizado.- Los signos radiográficos de hepatomegalia difusa ya han sido descritos para los perros. Los signos más comunes de aumento hepático que se observan en radiografías laterales son: proyección de una gran porción del hígado caudal al arco costal, desplazamiento caudal del estómago desde su posición normal al 10° espacio intercostal y un aumento y engrosamiento del margen caudal ventral hepático. En la vista ventrodorsal, el estómago se desplaza en dirección caudal. La inspiración profunda o la efusión pleural provocan desplazamiento caudal del hígado, estómago y riñón derecho, lo que puede dar una impresión errónea de hepatomegalia. En animales viejos, los ligamentos que fijan el hígado al diafragma, se distienden, dando un desplazamiento ventrocaudal del hígado. Las asas intestinales se mueven hacia el abdomen izquierdo craneodorsal, para llenar el espacio dejado por el hígado.

Tamaño Hepático Reducido.- Se dificulta la detección de una pequeña reducción del tamaño hepático en las radiografías simples. El hígado aparece pequeño erróneamente en perros con tórax profundo, si la radiografía fué tomada duran-

te la espiración máxima. Los siguientes signos indican una reducción del tamaño hepático: reducción de la distancia entre la silueta diafragmática y el estómago, desplazamiento del estómago en dirección craneal, en particular en perros, el estómago en lugar de situarse paralelo al 10° espacio intercostal se angula en forma vertical o se desvía en forma ligera en dirección craneoventral y el desplazamiento craneal del antro pilórico, riñón derecho y colon transversal (34, 45, 77).

Crecimiento Hepático Localizado.- El crecimiento hepático localizado se detecta en forma más rápida. Un crecimiento del lado izquierdo causa desplazamiento del fondo del estómago. La silueta diafragmática izquierda se desplazará en dirección craneal. Un aumento central del hígado provoca desplazamiento caudal de las porciones ventrales del fondo y el cuerpo del estómago. Aumentos del lado derecho hepático provocan desplazamiento del riñón derecho, del duodeno craneal, del antro pilórico y del cuerpo del estómago en dirección caudal y hacia la línea media. Un aumento pequeño es difícil de detectar basándose en pequeñas variaciones de la posición del estómago del perro. También, se presentan variaciones en cuanto al tamaño relativo de los lóbulos izquierdo y derecho. La localización izquierda del estómago es normal en gatos y no debe confundirse con un aumento hepático derecho. Si el estómago no es visible en radiografías simples se debe admi-

nistrar una pequeña cantidad de bario para localizarlo. En forma ocasional, una neoplasia de la curvatura menor del estómago puede simular aumento hepático. Una evaluación cuidadosa de la pared gástrica en el estudio con bario corregirá el diagnóstico. La silueta hepática se reduce de tamaño si se presenta una hernia diafragmática o pericardiodiafragmática. La herniación diafragmática del hígado produce ascitis y efusión pleural y hacer la evaluación del hígado será difícil. El uso de bario para localizar el estómago, la aspiración de efusiones pleurales o peritoneales previo a la radiografía, o la identificación de la vesícula por colecistografía puede ayudar. En otros pacientes con ascitis, la delimitación del estómago por medio de contraste ayuda a evaluar el tamaño hepático.

Cambios en la Densidad Radiográfica Hepática.- Las enfermedades hepáticas difusas tales como infiltración grasa, cirrosis o congestión venosa, no producen cambios de densidad detectables en radiografías. Cambios localizados en densidad hepática se presentan en áreas de calcificación descrita o acumulación de gas. La acumulación de gas en el hígado es rara. El gas intestinal escapa en el sistema porta en pacientes con gastroenteritis ulcerativa severa o necrotizante, ileo paralítico o torción gástrica. La colecistitis se debe a la producción de gas por organismos que provocan acumulación de gas en la vesícula. La manipulación quirúrgica

del sistema biliar provoca que pase gas del tracto intestinal a la vesícula. También se ha reportado una acumulación de gas ideopática.

Las densidades calcificadas en el hígado pueden ser únicas, como en el caso de cálculos en la vesícula (colecistitis) o deseminadas en todo el hígado debido a una calcificación o cálculos en los ductos biliares. Las calcificaciones nodulares distróficas se deben a cálculos en los ductos biliares. Las calcificaciones nodulares distróficas se deben a calcificación o a masas neoplásicas, granulomas, o quistes parasitarios. Los cálculos biliares se observan rara vez en perros y gatos, pero son hallazgos incidentales a menos que se asocien a signos clínicos. En ocasiones los cálculos intra o extrahepáticos dan una ictericia obstructiva. Cuando se calcifica la pared de la vesícula se observan sombras de forma de huevo o concha, también se observan en la calcificación de quistes hepáticos o colecistos radiolúcidos cubiertos de depósitos calcificados (10, 53, 72).

Evaluación radiográfica del Sistema Biliar Extrahepático.— En ocasiones las radiografías simples de pacientes con ictericia, demuestran la presencia de cálculos en el ducto biliar común. En la mayoría de los pacientes con ictericia, no se observan anomalías en las radiografías simples.

La colecistografía se usa con frecuencia en humanos para evaluar el sistema biliar. La técnica se ha descrito en

animales, usando agentes contrastantes endovenosos u orales. El medio de contraste es excretado por los hepatocitos y luego concentrado en la vesícula. Los defectos de llenado, tales como cálculos, se identifican de inmediato o en radiografías subsecuentes. En humanos la opacidad del sistema biliar ocurre en menos del 10% de pacientes cuando la bilirrubina sérica total es mayor a 4mg/dl. También, si la retención de BSP es mayor al 50% después de 40 minutos, la opacidad será menor del 30%. Esto hace que la técnica sea de poca utilidad en humanos que tienen ictericia de moderada o severa. Lo anterior puede proveer de similares guías para perros y gatos ictericos. En gente, se han desarrollado técnicas para aplicar una inyección directa de medio de contraste en el sistema biliar. Esto se lleva a cabo por canalizaciones percutáneas de ductos biliares intrahepáticos (coleangiografía) o por una inyección retrograda de medio de contraste en el ducto biliar común, después de la cateterización del ducto biliar común usando un endoscopio duodenal. Recientemente se ha descrito una técnica para la canalización de la vesícula, bajo un monitoreo fluoroscópico. El medio de contraste es administrado, permitiendo la evaluación del sistema biliar extrahepático. En ocasiones, un traumatismo hepático produce ruptura de ductos biliares. La bilirrubina liberada se detectará por paracentesis. Si la ruptura no es aparente en la cirugía, un coleangiograma directo ayudará a localizar el lugar de la lesión (10, 29, 34, 45, 53, 63, 72, 77).

CAPITULO IV. ENFERMEDADES HEPATICAS

IV.1 y IV.2.- Necrosis Hepática e Insuficiencia Hepática Aguda.

Definición.- La necrosis hepática acompaña a procesos inflamatorios como la hepatitis crónica activa y la supurativa, también se asocia con tumores hepáticos ya sea primarios o metastásicos. La necrosis se reporta como una lesión primaria cuando no se encuentran otros cambios morfológicos. Un 12% de los diagnósticos primarios de patología hepática a la necropsia son de necrosis focal, zonal o masiva.

La necrosis focal como cambio primario en biopsias, tienen una incidencia del 15%, es una lesión común en animales viejos. La necrosis focal es un hallazgo incidental en perros sin signos de enfermedad hepática, donde la biopsia se realiza para evaluar la actividad enzimática anormal en el plasma (11, 18, 21, 26, 39, 40, 46, 63).

Se desconoce porque la necrosis focal provoca un aumento consistente de TSGP. Una necrosis masiva produce signos de enfermedad hepática severa. La incidencia de necrosis como lesión primaria a la necropsia es similar en perros y en gatos (6, 12, 49).

Etiología.- En la mayoría de los casos la etiología de la necrosis hepática se desconoce. En forma tradicional la

necrosis hepática aguda ha estado asociada con anomalías tóxicas o metabólicas. A continuación se enlistan las causas de necrosis hepática:

Químicos.

Drogas.

Septicemia.

Pancreatitis Aguda.

Virus.

Enfermedades inflamatorias del bazo.

Respuestas inmunomediadas.

Hipoxia tisular aguda.

Anemia.

Insuficiencia circulatoria.

Químicos Hepatotóxicos:

Aflatoxinas.

Tetracloruro de Carbono.

Hidrocarburos Clorinados.

Naftaleno Clorinados.

Bifenilos Clorinados.

Cobre.

Clordano.

Dieldrin.

Dimetilnitrosamina.

Hierro.

Alcaloides pirrozilidínicos.

Fósforo.

Selenio.

Drogas Hepatotóxicas:

Agentes anestésicos inhalados.

Drogas anticonvulsivas y psicotróficas.

Agentes analgésicos.

Agentes antitiroideos.

Agentes hipoglucemiantes orales.

Esteroides anabólicos.

Antibióticos.

Sulfonamidas.

Arsenicales.

Compuestos antimoniales.

Diuréticos.

Agentes antiarrítmicos.

Drogas anticancerosas.

Acido tánico (63).

Patogenia.- Una terapia durante tiempo prolongado con sulfonamidas en forma de azulfidina provoca necrosis hepática.

Las drogas anticonvulsivas administradas durante largos períodos producen necrosis hepática. Una septicemia produce

necrosis hepática multifocal. Una reducción en la oxigenación provocada por una anemia causa necrosis hepática. La pancreatitis aguda o la colitis también producen necrosis. Los agentes virales como el de la hepatitis infecciosa canina y la peritonitis infecciosa felina causan necrosis hepática.

Una pancreatitis aguda provoca degeneración centrolobulillar y necrosis diseminada hemorrágica focal y dilatación de sinusoides. Las lesiones hepáticas agudas se desarrollan por la mala circulación hepática y por sustancias productoras de choque liberadas del páncreas enfermo. Estas sustancias pasan a través del hígado alcanzando la circulación sistémica, dañando la microcirculación hepática, provocando una dilatación de los sinusoides. Con la presentación de un choque sistémico, la circulación hepática se reduce causando lesiones centrolobulillares. Las enzimas liberadas por el tejido pancreático destruido tienen concentraciones más altas en la sangre portal que en la circulación sistémica. Permanecen en el hígado más de lo normal debido a que la circulación hepática esta disminuida y por esto producen necrosis. La tripsina es la enzima que más daña al hígado y además de la profosfolipasa A y la lisolectina. La necrosis persiste hasta que se recupera la circulación y se dejan de liberar enzimas pancreáticas.

Una necrosis hepática aguda se asocia con una enfermedad

inflamatoria del intestino grueso. Se piensa que hay sustancias que se absorben y provocan necrosis. Esto incluye endotoxinas que inducen la degeneración hepática. Las bacterias que escapan del intestino contribuyen a la necrosis hepática. Los antígenos bacterianos en la dieta y de las células del colon entran a la circulación portal formando complejos antígeno anticuerpo que son removidos y degradados por el sistema retículo endotelial. Se depositan complejos intactos en el hígado que pueden fijar y activar al complemento produciendo necrosis hepática focal. La restauración de la actividad de la transaminasa plasmática y el regreso a la morfología normal hepática con una dieta controlada dan por resultado una absorción reducida de antígenos celulares colónicos. Las células colónicas tienen antígenos que se eliminan a través del sistema biliar y de los túbulos renales. Los anticuerpos producidos contra estos antígenos y liberados en rangos (normales) anormales durante la colitis aguda pueden reaccionar con células del hígado y el riñón provocando una respuesta inflamatoria inmunomediada.

Esto se reconoce en el estado crónico, donde la incidencia de lesiones hepáticas y renales es mayor de la que se espera en perros con enfermedad crónica del intestino. Estos procesos patológicos provocan una necrosis hepática focal. Una enfermedad intestinal primaria con frecuencia da lugar a una invasión por patógenos o bacterias de la microflora in-

testinal. Los pacientes con una enterocolitis aguda son pacientes con posibles lesiones hepáticas.

En hipoxia aguda se desarrollan lesiones hepáticas degenerativas y necróticas en los hepatocitos que están alrededor de la vena central. En animales con enfermedad cardíaca crónica se encuentran lesiones crónicas medias. En caso de enfermedades hemolíticas que producen anemias severas se encuentra una necrosis fuerte. Esto lo vemos con más frecuencia en anemias hemolíticas autoinmunes en perros o en anemia infecciosa en gatos. Otras causas incluyen choque agudo y trombosis en vasos de la circulación hepática. Una hipoperfusión de poca duración que se presenta en hemorragias o choque endotóxico aumenta la actividad de TSGP, DHL y FAS que están asociadas con hipotensión arterial y portal, acidosis metabólica y pérdida del parénquima hepático (59, 63).

Fisiopatología.- La necrosis hepática provoca una pérdida de la estructura y función del hepatocito. La pérdida de la estructura resulta en la pérdida del contenido soluble intracelular. La TSGP se pierde y su actividad plasmática se incrementa, lo cual es patognomónico para su necrosis hepática. Los niveles de TSGP aumentan de un normal de 50 UI/L hasta más de 1600 UI/L en perros 4 días después de la infección con hepatitis infecciosa canina. Este hallazgo se aplica a perros que sobreviven de 4 a 7 días y muestran más signos

clínicos dentro de las primeras 36 horas después de la inoculación. La actividad de la TSGP no es paralela a la necrosis hepática. En animales a los que se les administra una hepatotóxina, el grado de necrosis se correlaciona con un aumento inmediato en la actividad de la TSGP que se eleva de 20 a 50 veces lo normal en las primeras 24 horas. Tres días después del daño tóxico, la apariencia histológica de la necrosis permanece sin cambio, aunque los niveles de TSGP sean normales o estén elevados 4 a 5 veces lo normal. Por esto la medición de la actividad de la TSGP tres días después del daño sugiere una necrosis hepática en el 50% de los casos. Después de su liberación, las transaminasas hepáticas son degradadas e inactivadas en forma rápida, por esto la necrosis hepática será continua si la TSGP permanece elevada. La actividad de la TSGP se mide para el diagnóstico y control de una enfermedad hepática.

La FAS es una enzima producida en varios tejidos, incluyendo al hígado, se libera en un rango elevado durante la necrosis hepática aumentando su actividad plasmática.

La elevación de FAS no es patognomónica de enfermedad hepática, se encuentra elevada siempre que aumenta la síntesis de FAS en cualquier otro tejido. Una obstrucción intrahepática o extrahepática, o una regeneración hepática después de una necrosis, o con tumores hepáticos se asocia a una proliferación del epitelio biliar, que es el lugar donde actúa la

FAS e incrementa su actividad. La necrosis hepática provocada por la hepatitis infecciosa canina provoca un aumento en la actividad de FAS, aunque no se presenta sino hasta 3 a 5 días posinoculación del virus.

La actividad plasmática aumenta hasta la muerte, reflejando un aumento en la síntesis de FAS por proliferación del epitelio biliar.

Un aumento contínuo en la actividad de FAS mientras la TSGP regresa a su valor normal significa una estasis biliar no resuelta o un hígado en regeneración. La hiperbilirrubinemia que a veces se presenta, es cuando una necrosis difusa involucra áreas periportales. La inflamación de células degeneradas obstruye el canalículo biliar produciendo colestasis. Solo un pequeño porcentaje del total de la función del hepatocito se requiere para procesar las pequeñas cantidades de heme que se producen cada día. Con hepatocitos normales periportales y un sistema biliar intacto, la hiperbilirrubinemia es un hallazgo tardío y poco constante en perros con necrosis hepática masiva producida por hepatitis canina infecciosa.

Las coagulopatías son complicaciones de la necrosis hepática. Una necrosis masiva producida por virus de hepatitis y con hepatotoxinas en animales de experimentación, crearon modelos para el estudio de desórdenes hemorrágicos hepáticos. El primer evento que contribuye a una coagulopatía es la liberación de sustancias tromboplasticas, que están almacenadas

en forma abundante en los hepatocitos dañados. La actividad trombotrófica inicia la coagulación intravascular diseminada (CID).

Con una necrosis hepática que avanza, provocada por una hepatitis viral, la actividad trombotrófica es continua, haciendo de la CID un problema que requiere de manejo durante varios días. Con una CID provocada por un solo daño por una droga o toxina, la sustancia trombotrófica liberada no durará más que un solo día.

Después de un daño hepático inicial que libera la actividad trombotrófica, otros factores importantes en las coagulopatías son la insuficiencia hepática para sintetizar factores de coagulación, y para remover factores de coagulación activados, plasminógeno activado y productos de la degradación del fibrinógeno. Los factores de la coagulación que desaparecen más rápido son aquellos que tienen la vida media más corta, que son los factores VII y VIII. Estos tienen una vida media de 12 horas o menos, y la hepatitis infecciosa canina provoca niveles 5% abajo de lo normal del VIII en dos días, mientras los factores con vidas medias largas no bajan en los siguientes dos días y su baja nunca llega a ser grande. Los mismos resultados se observan con el factor VII en perros con hepatectomías parciales. Por esto el tratamiento para coagulopatías incluye el reemplazamiento de factores de coagulación.

Una necrosis masiva incapacita al hígado para la función de remoción de sustancias circulantes que contribuyen a una coagulopatía. La persistencia de factores de coagulación activados promueve una hipercoagulación. La CID se acrecenta por endotoxinas bacterianas que provienen de la endotoxemia que acompaña a una necrosis hepática masiva cuando la función del sistema reticuloendotelial falla. El sistema reticuloendotelial también remueve a las enzimas responsables de degradar al fibrinógeno y a sus productos. Un aumento de actividad de estas enzimas trae por resultado un aumento en los productos de la degradación de fibrinógeno, que interfieren con la formación normal de coágulos.

Una elevada actividad plasmática de estas enzimas, que tienen funciones proteolíticas, también aceleran la degradación de los factores de la coagulación. Por esto la patología de una coagulopatía primaria continúa, involucra una reducción en la habilidad de los factores de coagulación y en la aparición de productos que interfieren en la coagulación normal.

Los animales con una necrosis hepática extensa tienen deteriorado el metabolismo del nitrógeno, provocando una hiperamonemia y signos de encefalopatías hepáticas.

Los signos neurológicos no son un hallazgo común en perros con necrosis focal o moderado. La hiperamonemia no aparece sino hasta que se inicia la necrosis hepática disemina-

da y después se acompaña de un patrón anormal de concentraciones de aminoácidos plasmáticos. Los niveles de la mayoría de los aminoácidos plasmáticos aumentan en la necrosis hepática masiva. Las excepciones son los aminoácidos de cadena ramificada que aumentan mucho menos y la arginina que puede bajar en forma severa. La razón que se sugiere para la baja de aminoácidos de cadena ramificada es que son utilizados en un rango acelerado por los tejidos periféricos para la obtención de energía, un proceso que se estimula por los altos niveles plasmáticos de glucágon e insulina, hormonas que no son removidas en forma adecuada por el hígado enfermo. Los niveles bajos de arginina se pueden deber a una liberación de la enzima arginasa a partir de los hepatocitos dañados. La actividad de la arginasa plasmática se puede incrementar durante la necrosis hepática y la enzima puede degradar la arginina plasmática para formar urea y ornitina. La arginina es importante para mantener la actividad del ciclo de la urea, para convertir el amoníaco a urea.

La arginina administrada durante la hiperamonemia debida a una insuficiencia hepática provoca que los niveles de amoníaco bajen.

Las concentraciones bajas de citrulina plasmática son consistentes con una reducción de la actividad del ciclo de la urea. El aumento en los aminoácidos plasmáticos es similar en casos clínicos a aquellos que se encuentran en perros experi-

mentales cuando se produce necrosis con nitrosaminas. Ninguno de los aumentos de aminoácidos plasmáticos ha sido bien explicado. Los aminoácidos son liberados de un hepatocito dañado y su liberación a partir del músculo, está promovida por niveles altos de glucagón e insulina. Por razones desconocidas, los aminoácidos de cadena ramificada no son usados tan evidentemente para obtener calorías por los tejidos periféricos durante la necrosis hepática, tanto en perros con hepatitis crónica activa como con puentes portosistémicos. Los niveles plasmáticos de aminoácidos metabolizados por el hígado, aumenta con una necrosis hepática masiva. Los aumentos son mayores a tres veces para todos, excepto, los aminoácidos de cadena ramificada: valina, leucina e isoleucina, citrulina y arginina.

Los signos de encefalopatía hepática con una necrosis masiva son explicados por la teoría propuesta para animales con puentes portosistémicos y hepatitis crónica activa. El radio normal de aminoácidos de cadena ramificada o aminoácidos aromáticos en necrosis masiva baja como en las otras dos entidades.

El aumento de otros aminoácidos visto solamente en necrosis masiva juega un papel que no ha sido identificado todavía.

La circulación hepática normal no se mantiene con una necrosis hepática masiva.

Una inflamación del hepatocito reduce el flujo sanguíneo sinusoidal hepático. La circulación mesentérica se reduce y contribuye para reducir el flujo portal. Si el gasto cardíaco permanece normal, la circulación a través de la arteria hepática aumenta para ayudar a compensar el flujo portal reducido. Un aumento a la resistencia del flujo sanguíneo sinusoidal, producido por una inflamación del hepatocito, aumenta la presión portal, aunque no llega a causar ascitis.

La circulación hepática puede estar dañada por una coagulación intravascular y la formación de numerosos trombos. El colapso circulatorio se acompaña de necrosis y contribuye después a reducir la ya comprometida circulación hepática. El volumen total sanguíneo puede disminuir hasta producir hipotensión, con la hipovolemia el gasto cardíaco se dispara hacia las vísceras esplánicas. El volumen sanguíneo efectivo reducido, provoca una reducción del flujo renal que contribuye a la oliguria que se observa en la necrosis hepática masiva. La hipokalemia se desarrolla a partir de la pérdida de potasio por el vómito y se empeora por una pérdida renal acelerada durante la hipovolemia. La depleción del potasio reduce la capacidad de los riñones para iniciar la diuresis cuando se inicia la terapia de fluidos.

Se desarrolla una alcalosis respiratoria y metabólica, una insuficiencia hepática aguda se asocia con hiperventilación y con una pCO_2 arterial deprimida como resultado de las

pérdidas de bióxido de carbono. El centro de la respiración se estimula por toxinas que se acumulan a consecuencia de la enfermedad hepática. La alcalosis metabólica se provoca por la pérdida de potasio. Como este ión se pierde, el potasio intracelular se mueve hacia el fluido extracelular, combinándose con el hidrógeno que se mueve al interior de la célula. Por esto los iones de hidrógeno que se mueven intracelularmente contribuyen a la alcalosis. La cantidad de bicarbonato que queda es excesivo y no puede ser excretado por los riñones en animales oligúricos, por esto la alcalosis persiste.

Las anomalías metabólicas se desarrollan debido a la disfunción del metabolismo de los carbohidratos. Las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato aumentan. Los altos niveles de lactato no son suficientes para provocar una acidosis láctica a menos que se desarrolle una insuficiencia circulatoria y una acidosis por choque. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres se encuentran altos y existen cuerpos cetónicos en cantidades bajas. Ya que los cuerpos cetónicos son producidos a partir de los ácidos grasos libres en el hígado, una relación anormal de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos indica una ingestión y un metabolismo anormal de los ácidos grasos libres. Los ácidos grasos interfieren con la síntesis de urea a partir del amoníaco, contribuyendo en forma indirecta a la encefalopatía hepática (2, 6, 9, 12, 13, 16, 17, 18, 21, 26, 30, 31, 33, 39, 44, 46, 49,

58, 59, 62, 63, 65, 66, 69, 71, 74, 76).

Signos Clínicos.- Una necrosis hepática y aguda produce signos clínicos consistentes, los cuales son severos y reflejan el grado de daño hepático. Una necrosis hepática moderada o focal causa pocos o ningún signo clínico. Los signos de una insuficiencia hepática aguda no son específicos y siempre incluyen vómito, anorexia, depresión, polidipsia y deshidratación. La ictericia se observa en forma variable, cuando hay lesiones periportales significativas, pero no se presenta cuando la necrosis masiva involucra otras partes del lóbulo.

La fiebre se observa en hepatitis infecciosa por la liberación de pirógenos del tejido dañado, y cuando los microorganismos y toxinas no son removidos por la circulación portal.

Las hemorragias petequiales en la piel y en la mucosa son poco comunes. Otras manifestaciones de coagulopatías son el sangrado gastrointestinal que se manifiesta como hematemesis, melena y sangrado rectal (11, 18, 21, 26, 39, 63).

Hallazgos de Laboratorio y Biopsia.- La necrosis hepática es un diagnóstico morfológico que solo se puede hacer por medio de la histología del hígado. La necrosis hepática se diferencia de una hepatitis crónica activa por su localización en los lóbulos, por la aparición de defectos en la hoja de las células parenquimatosas, por la presencia de neutrofi

los que entran para fagocitar los detritus celulares y por la ausencia de linfocitos y células plasmáticas como un hallazgo predominante (8, 13, 24, 35, 39, 54, 62, 63, 65).

Diagnóstico.- La necrosis hepática no se puede diagnosticar por pruebas bioquímicas. Un aumento de moderado a elevado en la actividad de la TSGP no diferencia una necrosis hepática de una hepatitis crónica activa o de un carcinoma hepatocelular. Una evaluación ligera de la actividad de la TSGP puede observarse en diferentes formas de hepatitis crónica, hepatopatías inducidas por esteroides y puentes portosistémicos. Por esto un aumento en la actividad de la TSGP no es patognomónico de necrosis hepática. El diagnóstico de una necrosis hepática solo puede ser hecho mediante una biopsia hepática (6, 8, 13, 63).

Tratamiento.

a) **Necrosis Focal.-** Cuando llega a ser identificada el tratamiento se encamina a eliminar la causa. El tratamiento para pancreatitis aguda se inicia, cuando esta es la causa. La mayoría de los factores que provocan necrosis focal se absorben del tracto intestinal. Esto incluye drogas, toxinas exógenas, endógenas producidas por las bacterias intestinales, microorganismos intestinales, antígenos de la dieta y otros antígenos capaces de formar complejos inmunes. Un paso inicial en el tratamiento de la necrosis focal es minimizar

la absorción de tales sustancias. Por esto el paciente se debe evaluar de una enfermedad intestinal, la cual cuando se encuentra debe ser manejada de acuerdo a la afección de la que se trate.

El paciente recibe una dieta controlada libre de aditivos y conservadores. Algunos de estos químicos pueden ser hepatóxicos. Por ejemplo los nitritos utilizados en productos carnicos, se convierten en nitrosaminas hepatotóxicas en el intestino.

Una dieta controlada consiste de una fuente natural y pura de carbohidratos, proteínas de buena calidad y arroz blanco cocido y queso cottage. Esta dieta se considera libre de muchos antígenos que pueden ser factores primarios potenciales de provocar el problema intestinal que contribuye a la necrosis hepática. La dieta también afecta al total de las bacterias del intestino, y los efectos benéficos de una dieta controlada es la reducción de las toxinas bacterianas que se producen. El efecto neto de la dieta controlada es la regulación de la entrada de sustancias al tracto gastrointestinal que producen la formación de toxinas que pueden ser absorbidas.

La dieta deberá contener tanta proteína como sea posible sin precipitar una encefalopatía hepática, ya que la recuperación de una necrosis hepática es mas rápida con una dieta alta en proteínas, que con una baja en las mismas.

A menos que sean esenciales, las drogas deberán ser discontinuadas durante el tratamiento de la necrosis hepática focal. Muchas drogas son hepatotóxicas potenciales cuando se usan indiscriminadamente y por largos períodos. La necrosis hepática focal es un hallazgo que puede pasarse por alto o ignorarse cuando no ha llegado a ser importante. Se desconoce el medio por el cual se provoca el proceso patológico de una necrosis persistente, pero se puede incluir una hepatitis crónica o carcinomas hepatocelulares. Una enfermedad hepática crónica con frecuencia no da signos clínicos, sino hasta que alcanza un estado avanzado. Por esto un proceso hepático necrótico focal no debe ser ignorado solo porque no se observan signos clínicos (11, 16, 21, 33, 39, 40, 46, 47, 63, 65, 76).

b) Necrosis Masiva y Confluyente.- El tratamiento de una necrosis masiva con frecuencia es un último recurso y algunos pacientes llegan a sobrevivir. La necrosis hepática masiva provocada por toxinas, drogas y virus, continúa cuando la etiología persiste y el hígado se regenera cuando la causa es quitada o desaparece. Los pasos para el tratamiento son la remoción de la causa, la prevención de signos de encefalopatía hepática, prevenir las coagulopatías, prevenir la invasión masiva de bacterias intestinales, el mantenimiento de niveles normales de glucosa sanguínea, el mantenimiento del correcto flujo sanguíneo hepático y la prevención de un choque y sus efectos.

tos secundarios en la función renal y hepática.

La causa de una necrosis masiva no se identifica por lo general. Algunos casos pueden ser identificados como provocados por una hepatitis infecciosa canina, por el hallazgo de corpúsculos de inclusión intranucleares. La replicación del virus en perros no inmunes es capaz de persistir por algunos días mientras el animal sobreviva.

Nada se puede hacer para quitar esta causa de necrosis hepática. Los agentes tóxicos que provocan una necrosis hepática masiva pueden permanecer en el cuerpo después del daño inicial. La mayoría de las drogas son tóxicas, porque deben ser metabolizadas en el hígado a un compuesto hidrosoluble que se excreta por riñón o a una forma que se excreta por el sistema biliar. Las drogas con frecuencia no son tóxicas sino hasta que son metabolizadas por el hígado a productos tóxicos. La retención de drogas no metabolizadas durante la necrosis hepática masiva, resulta en una fuente de sustancias tóxicas que destruyen al hepatocito tan pronto se regenera. Varios sistemas se han diseñado para remover las causas de necrosis hepática. Se basan en la diálisis sanguínea, la absorción de toxinas en la sangre por resinas y la transfusión cruzada en la cual la función hepática normal de otro animal se utiliza para realizar funciones que ha perdido el paciente.

El remoción de drogas y sustancias tóxicas requiere de una función renal y hepática normal. La terapia de fluidos

ayuda a la excreción renal de sustancias y drogas como la urea, la cual contribuye a una hiperamonemia después de la difusión en un medio rico del intestino. La función renal puede reducirse por una necrosis hepática masiva. En especial cuando se asocia con un choque secundario y una CID. En estos casos la terapia de fluidos es más importante para prevenir la insuficiencia renal que para lavar las toxinas.

En forma teórica los pacientes con necrosis hepática masiva deben ser tratados con terapia de diálisis como en pacientes con insuficiencia renal. Varios productos tóxicos que provocan signos clínicos de uremia son removidos por diálisis.

La diálisis remueve la urea y otras moléculas pequeñas que tienen pesos moleculares menores a 300 daltones. La hemodiálisis que se usa en perros con hiperamonemia inducida por puentes portosistémicos, remueve grandes cantidades de amoníaco, y es de valor en humanos con hiperamonemia debida a hepatitis crónica. La hemodiálisis no es de valor, aunque en humanos se ha usado en necrosis masiva asociada con oliguria y choque. Algunas toxinas importantes producidas por una necrosis masiva pueden ser moléculas grandes que no pasan a través de los poros de las membranas que se usan en hemodiálisis. Las membranas con poros capaces de limpiar sustancias arriba de 5000 daltones pueden ser más útiles. La necrosis hepática masiva en humanos ha sido tratada con diálisis combinada con circulación cruzada que es un procedimiento en el que se usan

animales para remover las toxinas. En perros no se ha usado la terapia de circulación cruzada en pacientes con necrosis hepática. El pronóstico será muy grave en pacientes con necrosis masiva, tanto si se hacen los mayores esfuerzos que deberán incluir el uso de perros normales para remover toxinas por la circulación cruzada que se puede combinar con hemodiálisis. Estos métodos estan diseñados para mantener la vida por solo unos días. Son utilizados con la idea de que la regeneración hepática pueda ser posible.

Las toxinas circulantes asociadas con una necrosis masiva pueden ser removidas por adsorbentes a través de los cuales se perfunde la sangre del paciente. El carbón activado es un adsorbente no específico que se administra en forma oral para unirse a las toxinas del tracto gastrointestinal. Se ha utilizado para tratar perros con necrosis hepática experimental. La perfusión de la sangre de un paciente a través de carbón, aumenta el tiempo de vida de 9 a 17 hrs. El carbón remueve muchas sustancias hidrosolubles como la creatinina, el ácido úrico, la guanidina y mantiene normales los niveles de amoniaco sanguíneo.

Las drogas, las aminas biogénicas y algunos aminoácidos en exceso son removidos. El carbón también remueve partículas mayores que las que pueden ser removidas por hemodiálisis. Existen algunos problemas con la remoción con carbón, con las plaquetas y los leucocitos.

La sangre de los pacientes con necrosis hepática masiva contienen factores citotóxicos que inhiben la regeneración hepática. El efecto citotóxico se encuentra en pacientes humanos que sobreviven de 10 a 14 días con una insuficiencia hepática aguda. Los esfuerzos por tratar estos pacientes fallan a menos que los factores citotóxicos sean removidos. Estos factores son termolábiles y se remueven por perfusión en carbón.

Una parte importante de la terapia es la prevención de la absorción de toxinas del intestino. Es más importante la prevención de la absorción de toxinas en necrosis hepática masiva que en cualquier otra de las enfermedades hepáticas. Los pacientes con necrosis hepática masiva estan anorecticos, por esto las consideraciones de dieta al inicio, no tienen importancia.

Durante el ayuno, el amoniaco y otras toxinas son producidas a partir de la urea y del nitrógeno de células de descomposición que entran al colon. Con la hemorragia intestinal la producción de toxinas aumenta y la condición del paciente se torna crítica.

El tratamiento para controlar la producción de toxinas y su absorción involucra la limpieza e irrigación del colon con antibióticos no absorbibles que sean efectivos contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Un antibiótico como la vancomicina no se absorbe y es efectivo contra anaerobios.

La gentamicina en un enema se usa por sus efectos locales en las bacterias aerobias. Un lavado e irrigación con soluciones de antibióticos ayuda al mantenimiento de la integridad de la mucosa dañada por el choque que acompaña a la necrosis hepática. Un paso en este tratamiento es el aminorar los signos de encefalopatía hepática producida por el amoniaco, los mercaptanos y los ácidos grasos volátiles de cadena corta, químicos de los que se desconoce su daño posterior a los hepatocitos.

Otro paso en esta terapia es la prevención de la absorción de endotoxinas bacterianas que contribuyen a la necrosis hepática. El sistema reticuloendotelial se daña por la necrosis hepática masiva aguda que ayuda a las endotoxinas a escapar de la fagocitosis y causar necrosis. La limpieza e irrigación del colon también minimiza la bacteremia que resulta de la insuficiencia del sistema reticuloendotelial, para remover las bacterias colónicas que estan siendo absorbidas.

La circulación hepática se compromete en caso de una necrosis hepática masiva. Se corrige con una terapia encaminada hacia los deficits circulatorios y los efectos producidos por la isquemia. Durante el choque, el total del flujo sanguíneo hepático puede disminuir un 60%. La solución salina es poco efectiva para regresar el flujo a la normalidad, un dextrano de bajo peso molecular regresa al flujo hepático

sanguíneo a lo normal y se usa para este propósito a menos que una coagulopatía haya causado un aumento de sangrado, en cuyo caso el dextrano empeorará el sangrado. La sangre completa no se administra para tratar el choque ya que empeora la microcirculación en las camas vasculares más afectadas por el choque. Las drogas vasoactivas previenen la isquemia hepática protegiendo contra la degeneración que se produce por agentes como el tetracioruro de carbono. Los vasodilatadores como las drogas bloqueadoras adrenérgicas pueden aliviar el problema hepático, pero no se usan en choque ya que agravan la hipotensión. Los efectos anoxicos de una isquemia hepática se previene con corticoesteroides. Una isquemia completa de 30 minutos provocan un rango de mortalidad de un 90%. Mientras que un pretratamiento con esteroides reduce la mortalidad a 0 y los esteroides administrados después de la isquemia dieron una mortalidad del 54%. Los esteroides aumentan el rango de mortalidad en enfermedades virales. Por esto deben ser utilizados con precaución en necrosis hepática de causa desconocida.

La circulación hepática también se alivia con soluciones electrolíticas balanceadas como Ringer o lactato de Ringer. Se administran en cantidades determinadas por un control de la presión venosa central, el rango de producción de orina y los cambios en el peso del animal. Para la terapia de choque se agrega un 5% de glucosa a la solución electrolítica.

litica. Esto es benéfico en el tratamiento del choque y ayuda a mantener los niveles normales de glucosa.

El tratamiento de una necrosis hepática fulminante incluye el uso de factores hepatotróficos que han sido identificados como importantes en el mantenimiento del tamaño hepático normal. Hay controversia en cuanto a si la hormona pancreática es el agente hepatotrófico más importante. Las hormonas pancreáticas actúan en conjunción con el mantenimiento del flujo hepático normal para mantener la masa hepática. Los factores hepatotróficos se usan para aminorar la hepatitis viral experimental donde la mortalidad es del 100% en 6 días. Cuando el glucágon y la insulina se administran al mismo tiempo que el virus, la mortalidad es solo del 40%. Cuando los animales se tratan 24 horas después de la infección viral la mortalidad es del 85%. Por esto una combinación de dos factores hepatotróficos se utiliza para tratar una necrosis hepática masiva, con la presunción de que estimulan la regeneración hepática. Ninguna hormona sola es efectiva. Estas hormonas son removidas y degradadas por el hígado y sus concentraciones sanguíneas aumentan durante la necrosis hepática masiva con insuficiencia. Sus niveles plasmáticos también aumentan con la necrosis hepática masiva. La administración de una hormona adicional puede empeorar las anomalías de aminoácidos plasmáticos (2, 11, 16, 17, 18, 21, 26, 31, 33, 39, 47, 49, 52, 59, 63, 65, 66, 74, 76, 78).

c) Tratamiento de Complicaciones.- Las coagulopatías son un hallazgo constante en la necrosis hepática masiva. La CID se provoca por la liberación de grandes cantidades de sustancias tromboplásticas de los hepatocitos dañados. Cuando la causa es la hepatitis canina, una vasculitis generalizada participa como causa de CID. Por esto la terapia se encamina contra la CID, cuando se confirma por la trombocitopenia y un tiempo de coagulación prolongado. La heparina se administra en forma endovenosa tres veces al día en una dosis de 100 unidades por kg de peso. La necrosis hepática reduce los niveles de los factores de la coagulación en especial de aquellos con una vida media corta. La reducción marcada se corrige con sangre fresca. Utilizando solo heparina para tratar la coagulopatía se puede provocar una hemorragia fatal en pacientes con deficiencia de factores de la coagulación, por esto el tratamiento para pacientes con coagulopatías provocadas por necrosis hepáticas es la heparina combinada con sangre fresca.

El tratamiento para la CID minimiza la trombosis en órganos vitales. La trombosis de la mucosa gástrica produce isquemia, y la insuficiencia hepática da un hipergastremia provocada por un aumento en la secreción de ácido gástrico. La combinación de isquemia y de una hipersecreción de ácido gástrico son condiciones ideales para la ulceración de la mucosa gástrica. Por esto en el estómago existe una gran poten-

cial para iniciar una hemorragia, con otras áreas del intestino que también son vulnerables. La incidencia de úlceras gástricas se reduce con la administración de antiácidos en forma constante, en intervalos de una hora si es posible, para mantener el pH gástrico cerca de lo normal.

La alcalosis es el desbalance ácido básico más común con una necrosis hepática masiva. Por esto se utilizan antiácidos no absorbibles. La CID se puede provocar por endotoxinas que se absorben del intestino. Por esto el tratamiento de limpieza del colon ayuda a remover las endotoxinas (6, 9, 11, 21, 33, 39, 59, 63).

IV.3, IV.4, IV.5 y IV.6.- Hepatitis Crónica, Hepatitis Crónica Activa, Toxicidad Crónica por Cobre y Hemocromatosis.

Definición.- La hepatitis crónica se caracteriza por su morfología, por la inflamación crónica y los cambios bioquímicos de las enzimas plasmáticas y en las pruebas de función hepática. La definición de hepatitis crónica en humanos estipula que el proceso continúa sin mejoría por seis meses. La mayoría de los casos de hepatitis crónica en perros no se reconoce sino hasta que la patología alcanza un estado avanzado. Una mejor razón es que los signos clínicos asociados con hepatitis no son específicos. La ictericia es un hallazgo poco consistente en hepatitis crónica en la mayoría de las especies. En perros no aparece en forma temprana como en otras especies, ya que el umbral renal para la bilirrubina conjugada es bajo y los niveles plasmáticos bajos son eliminados en forma rápida en la orina. Por esto la pérdida de este signo casi patognomónico, hace difícil la determinación de la duración de la hepatitis crónica.

La hepatitis crónica puede responder a tratamiento cuando se reconoce en forma temprana, pero siempre hay poca esperanza cuando no se encuentra de esta manera. Por esto un monitoreo con paneles bioquímicos y pruebas de función hepática son importantes en pacientes que presentan signos inespe-

cíficos sin causa aparente. La hepatitis crónica solo se diagnostica por biopsia hepática. El paso para evaluar los hallazgos clínicos se justifica para coleccionar la suficiente cantidad de información de laboratorio para llegar a la decisión que la enfermedad hepática no es un problema que solo puede ser diagnosticado por los hallazgos de laboratorio y que la biopsia debe ser realizada (11, 18, 21, 26, 39, 49, 63, 65, 74, 76).

Etiología.- Los virus son bien conocidos como causa de hepatitis en el hombre y en el perro. En el capítulo anterior se describe la patogenia de la hepatitis aguda y crónica causada por el virus de la hepatitis infecciosa canina. Este virus inicia una respuesta inmune que perpetúa el proceso patológico y produce cambios crónicos. Es posible que la hepatitis crónica en perros sea causada por más de un solo virus (63, 78).

La hepatitis crónica puede ser provocada por drogas y químicos. La aspirina es una causa de hepatitis crónica en humanos y posiblemente en perros. Muchas drogas y metales provocan daño hepático agudo y las drogas de largo uso pueden provocar un proceso crónico. La administración continua de drogas se asocia con evidencias bioquímicas de inflama-

ción hepática que desaparecen cuando la droga es descontinuada. La función hepática debe ser evaluada en forma periódica durante un tratamiento largo con drogas.

Los mecanismos inmunes son importantes en el desarrollo de una hepatitis crónica. Existe poca evidencia de que las respuestas inmunes inicien la patología, o que los anticuerpos sintetizados contra el músculo liso, el material nuclear o mitocondrias perpetúe el daño a los hepatocitos. Estos anticuerpos aparecen como una respuesta no específica al daño celular y no son específicos para cualquier órgano o especie animal. Una enfermedad hepática crónica se asocia también con enfermedades inmunomediadas tales como la anemia hemolítica autoinmune y el lupus eritematoso sistémico, lo que sugiere que algunas respuestas inmunes se generalicen y provoquen daño a los hepatocitos. Los estudios acerca de la relación de estas enfermedades inmunomediadas y la hepatitis crónica no proveen una información adicional de que la hepatitis crónica es provocada por un proceso autoinmune. La única evidencia de una patogenia autoinmune es en animales inmunizados con proteínas hepatoespecíficas, donde los anticuerpos contra estas proteínas se unen a los hepatocitos y se asocian con destrucción celular.

La hepatitis crónica puede desarrollar problemas secundarios en otros sistemas o bien aparecer como una sola enfermedad. La hepatitis algunas veces aparece con signos de enfermedad gastrointestinal y la evidencia bioquímica de una enfermedad hepática desaparece cuando el problema intestinal se corrige. La causa de hepatitis crónica con enfermedades crónicas del intestino son multifocales y pueden incluir toxinas bacterianas, o de la dieta a partir del intestino, antígenos que inician respuestas inmunes destructivas a partir del colon y la dieta y microorganismos colónicos invasivos.

Con una enfermedad inmunomediada, la etiología se puede deber a virus que afectan otros órganos (11, 18, 21, 26, 41, 47, 49, 52, 63, 65, 74, 76).

Patogenia.- El tipo de células inflamatorias predominantes que se encuentran en hepatitis crónica son los linfocitos y las células plasmáticas que participan con un papel inmunomediado perpetuando el problema, además de la causa inicial.

Estos inmunocitos producen células que son tóxicas en forma

directa a los hepatocitos, produciendo cierta cantidad de respuesta citotóxica inmunomediada y anticuerpos capaces de fijar al complemento, lo que dañarfa al tejido sin necesidad de células citotóxicas. Existen estudios experimentales que muestran que inmunocitos que se infiltran en el hígado y pueden sintetizar anticuerpos contra antígenos hepatoespecíficos.

Las células inflamatorias son responsables de la necrosis y la fibrosis que se encuentra en hepatitis crónica. Las células inflamatorias que provocan destrucción del hepatocito se encuentran al inicio en las áreas portales. El daño a las estructuras viables del hígado abre grandes vías para las células inflamatorias que migran a las áreas portales y causan una fibrosis diseminada. La destrucción de los hepatocitos por una necrosis masiva permite el movimiento de células inflamatorias dentro del daño creado. Con la ausencia de células inflamatorias, los lóbulos normales se colapsan dentro del espacio creado por la pérdida de hepatocitos.

Cuando la arquitectura hepática no se destruye, es posible la regeneración. La regeneración después de la necrosis se debe a la proliferación de ductos biliares y cuando se extiende de las áreas portales hacia el parénquima se presenta otra vía para la entrada hacia áreas normales del lóbulo. La necrosis intercelular es una extensión de la inflamación a partir de una triada portal hacia las adyacentes, y de las áreas portales a través del lóbulo hacia la vena central. Las

células inflamatorias se encuentran en todos los puntos de la necrosis intercelular, siendo sugerente que estas células abren una gran vía hacia las áreas portales iniciando una necrosis diseminada. La inflamación también provoca necrosis de los hepatocitos, formando una placa adyacente a las triadas portales. Esta necrosis de la placa limitante es un hallazgo importante en la hepatitis activa crónica, ya que significa que la inflamación portal está destruyendo hepatocitos. La necrosis de la placa limitante que se coloca en forma irregular, con frecuencia se le llama "necrosis en pedazos". Existe otra enfermedad hepática en humanos que se caracteriza por inflamación portal, aunque sin necrosis de la placa limitante de hepatocitos, se piensa que siempre produce aumento de la TSGP; esta entidad, la hepatitis persistente benigna, puede tener su contraparte en las pequeñas especies.

Manteniendo la placa limitante intacta se previene que la patología desarrolle a una hepatitis crónica activa como se observa en humanos. Los humanos con una hepatitis persistente benigna no requieren de terapia ya que el problema es autolimitante. La enfermedad se caracteriza por solo algunos signos que indican cambios en el parénquima que se requieren para producir los signos clínicos de hepatitis. Las causas de hepatitis persistente crónica y hepatitis crónica activa son las mismas. La principal diferencia en cuanto a la pato-

genia de las dos, es que en una la placa limitante de los hepatocitos se empieza a dañar. Esto representa diferentes fascetas de un proceso patológico similar, en uno de los cuales existe resistencia a la necrosis de los hepatocitos y en el otro los hepatocitos son susceptibles a los efectos de los inmunocitos. El hígado responde a la necrosis con la regeneración de hepatocitos y células epiteliales del ducto biliar.

El hígado tiene mayor capacidad de regeneración que otros tejidos. La regeneración consiste en el reemplazo de las células aisladas que se han perdido. La regeneración que reemplaza las células que se han perdido de la placa limitante, provoca una placa de dos células de espesor en lugar de la acomodación normal de una célula con perfusión sanguínea de ambos lados. La regeneración también sucede en los lóbulos, donde los hepatocitos se rodean por un septo formado por la inflamación crónica. Esto da como resultado la formación de un nódulo. Los ductos biliares en la periferia del lóbulo se forman de hepatocitos especializados.

Los lóbulos hepáticos algunas veces se regeneran por proliferación de estas células, por esto los ductos biliares se extienden dentro del lobulillo. Las células inflamatorias se encuentran alrededor de estos ductos lo que sugiere que los ductos proveen un medio para que las células inflamatorias entren al lóbulo.

La fibrosis es una secuela regular de la inflamación y

la necrosis del hepatocito.

El colágeno se deposita adyacente a los hepatocitos a lo largo de los bordes del lóbulo y en septos radiados de inflamación a partir de las áreas portales hacia las venas centrales. Un depósito anormal de colágeno en el hígado sin pérdida de la arquitectura normal se llama fibrosis, mientras cirrosis se describe como un proceso más difuso y avanzado que distorsiona la arquitectura hepática normal.

Cuando la fibrosis se desarrolla, la síntesis de colágeno es muy activa en contraste con la de un hígado normal. Los hígados con un depósito activo de colágeno contienen fibroblastos, que se supone son la fuente de colágeno. Los aminoácidos glicina y prolina se encuentran en grandes cantidades en hígados colágenos y cirróticos. Las concentraciones de estos aminoácidos son capaces de estimular a las células que sintetizan al colágeno y determinar el grado de esta síntesis. Las cantidades de RNA de transferencia para la glicina y para la prolina, se aumentan tanto como la actividad de la colágeno prolil hidrolasa que es una enzima necesaria para la síntesis de colágeno. Algunas otras enzimas participan en la maduración del colágeno. Alguna vez se pensó que la fibrosis era irreversible, pero en animales experimentales desaparece en cuanto se quita la causa. La reversibilidad es posible debido a la colagenasa que se encuentra en las células de Kupffer, que muestra un aumento de actividad con la

fibrosis hepática. La fibrosis hepática puede ser reversible con la colchicina en animales experimentales y en humanos con cirrosis hepática. Los analogos de la prolina se han usado para prevenir la fibrosis en animales experimentales tratados con drogas que producen fibrosis. El análogo actúa como una falsa molécula de prolina, que inhibe la síntesis de colágena y su depósito en el hígado. Las concentraciones de prolina plasmática disminuyen en algunos tipos de hepatitis crónica en humanos. Los niveles de prolina sérica en perros con hepatitis crónica activa es 61% más alta que en perros normales. La significancia de esta prueba se desconoce hasta hoy.

La fibrosis hepática tiene más efectos sobre la función hepática. Los perros con hepatitis crónica activa muestran más cambios en dos pruebas hepáticas. La retención de BSP se eleva en forma marcada y la tolerancia al amoníaco disminuye en forma consistente. Estas anormalidades reflejan cambios en la función del hepatocito y en la circulación hepática. El depósito de colágeno separa a los hepatocitos de la circulación, reduciendo la capacidad del hígado para remover sustancias de la circulación portal. La formación de una placa doble de hepatocitos separados por septos fibrosos reduce el intercambio de sustancias de la sangre al hepatocito. La fibrosis también cambia la hemodinámica hepática cuando el septo fibroso se desarrolla de los vasos sanguíneos que actúan como puentes entre la entrada y la salida. Por esto los puen

tes de sangre entre los sinusoides no permiten el intercambio por los hepatocitos. Una gran retención de BSP en perros con hepatitis crónica activa indica un pobre intercambio.

La cirrosis es una fibrosis avanzada en la cual la arquitectura hepática normal se pierde. Un tipo especial de cirrosis se identifica ya que se trata en forma diferente y tiene un pronóstico pobre en comparación a la fibrosis con hepatitis crónica activa. La cirrosis biliar es una enfermedad con lesiones hepáticas que consisten de inflamación y fibrosis que se confinan a los tractos portaes. La cirrosis biliar avanzada se dificulta de distinguir de una hepatitis crónica activa en especial cuando se extiende al interior de los lóbulos (8, 24, 26, 33, 54, 63).

Fisiopatología.- Los signos primarios de hepatitis crónica activa (ictericia, depresión y anorexia) se pueden explicar en los cambios en las bases bioquímicas y morfológicas. En la hepatitis crónica activa sus primeros signos clínicos no aparecen sino hasta que se hace difusa y se ha establecido un proceso patológico bien desarrollado. En general los cambios bioquímicos y morfológicos son más severos que los signos clínicos (63).

a) Hiperbilirrubinemia.- La ictericia se encuentra en animales con hepatitis crónica activa ya que las lesiones se desarrollan en el área portal. La necrosis de la placa limi-

tante no necesita ser severa para producir ictericia. En perros experimentales con lesiones necróticas limitadas que se confinan a los espacios periportales, se muestran ictericos más rápido. En contraste las necrosis en otras partes del lóbulo deben ser masivas antes de que aparezca la ictericia. La inflamación periportal produce colestasis por obstrucción del flujo biliar en los ductos biliares que penetran al área portal. Aunque la hiperbilirrubinemia suele deberse en forma primaria a la bilirrubina conjugada, en la mayoría de los casos también se presenta la bilirrubina no conjugada. El ratio de bilirrubina conjugada a no conjugada no se puede usar para hacer el diagnóstico de enfermedad hepática (6).

b) Lípidos Plasmáticos.- Los niveles de colesterol plasmático aumentan en la hepatitis crónica activa. El ratio de colesterol libre a esterificado aumenta con la hepatitis crónica. La incidencia de esta anomalía en la hepatitis crónica activa se desconoce. Los ratios alterados de colesterol libre a esterificado son un hallazgo constante en colestasis, reflejando la síntesis anormal de lipoproteínas. La colestasis interrumpe la circulación enterohepática de ácidos biliares, provocando que los niveles plasmáticos aumentan lo cual baja las cantidades excretadas.

Los signos clínicos de malabsorción y movimientos intestinales acólicos, no se han hallado en hepatitis crónica activa. Un aumento de los niveles de ácidos biliares plasmáticos

cos no ha sido documentado como parte de la hepatitis crónica activa, pero si fuera, debiera observarse prurito (59, 63).

c) Encefalopatía Hepática.

1.- Hiperamonemia.- La depresión y la anorexia son signos consistentes de encefalopatía hepática media, con coma en diferentes formas. El medio más apropiado de identificar la encefalopatía hepática es por una evaluación de la habilidad de manejar el amoniaco, a través de la determinación del amoniaco sanguíneo y pruebas de tolerancia al amoniaco, ambas se encuentran anormales en la encefalopatía. La severidad de la depresión no se correlaciona con el grado de hiperamonemia en cualquiera de las muestras sanguíneas o en la prueba de tolerancia al amoniaco.

No se conoce como el amoniaco produce toxicidad. El amoniaco se convierte en productos no tóxicos por el ciclo de la urea, formando urea y por reacción con el glutamato se forma glutamina. La actividad del ciclo de la urea debe adaptarse a las necesidades en aumento durante la hiperamonemia que se complementa por un aumento de los sustratos que se requieren para su actividad. Del ciclo del ácido cítrico intermedio son sustratos importantes que pueden ser dados por la alanina después de su conversión a aspartato. La toxicidad aguda por amoniaco produce niveles plasmáticos de alanina que bajan, esto es similar a lo que se encuentra en la hepatitis

crónica activa, los niveles plasmáticos de arginina también se deprimen durante la toxicidad aguda por amoniaco, se piensa que no se reducen en perros con hepatitis crónica activa. La toxicidad aguda por amoniaco reduce a la mitad de lo normal el radio de la suma de aminoácidos de cadena ramificada a la suma de los aromáticos, un cambio importante en la patogenia de la encefalopatía hepática. En resumen, la hiperamonemia provoca cambios en parámetros muy diferentes que no se han comprendido por completo. Se ha sugerido que el amoniaco interfiere con la producción de energía en el cerebro, pero esto no tiene bases todavía (16, 17, 18, 21, 31, 49, 59, 63, 71).

2.- Anormalidades en los Aminoácidos.- La encefalopatía hepática se asocia con alteraciones de algunos aminoácidos necesarios para la síntesis de neurotransmisores en el cerebro. El radio normal de la suma de aminoácidos de cadena ramificada en el plasma a la suma de los aromáticos es de 3.0 a 4.1. En perros con hepatitis crónica activa el radio es de 1 a 3. En animales experimentales con puentes vasculares por ta cava puede alcanzar 1 a 0 comparado con el 3 a 0 de perros normales. El aumento de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos aromáticos en relación a los aminoácidos de cadena ramificada resultará en grandes cantidades de aromáticos que cruzan la barrera hematoencefálica, ya que estos dos grupos de aminoácidos compiten por un solo sistema de transpor-

te para entrar al encéfalo. Un aumento en las cantidades de aminoácidos aromáticos en el encéfalo aumenta la concentración de neurotransmisores excitatorios y baja las concentraciones de neurotransmisores inhibidores. La importancia de la anomalía de los aminoácidos relacionada con la hiperamonemia se desconoce. En forma experimental cuando las concentraciones de aminoácidos plasmáticos regresan a lo normal, los perros con encefalopatía hepática sobreviven. La sobrevivencia es a pesar de la hiperamonemia existente. Por esto, un metabolismo alterado de aminoácidos en conjunción con hiperamonemia resulta en una encefalopatía hepática (2, 16, 17, 21, 59, 63, 69, 71).

3.- Ácidos Grasos y Mercaptanos.- Los signos de encefalopatía hepática también se deben en parte al aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos de cadena corta y mercaptanos. Estos productos de la fermentación de carbohidratos, de la oxidación parcial de lípidos y de la degradación de metionina en el intestino actúan en forma sinérgica con el amoníaco para provocar los signos clínicos que acompañan a la enfermedad hepática. En forma experimental las concentraciones plasmáticas de estos sustratos son elevados en perros con hepatitis crónica activa. Es posible que perros con hepatitis crónica activa desarrollen encefalopatía hepática después de la administración de dosis terapéuticas de metionina, un compuesto que es usado para tratar lipidosis (59,

63).

d) Hormonas Esteroides Anormales.- La polidipsia poliúria son signos frecuentes de hepatitis crónica activa. Los factores que participan en la aparición de estos signos clínicos incluyen el aumento de las concentraciones de hormonas tales como los corticoesteroides adrenales que no se metabolizan en forma adecuada y no son excretados por el hígado enfermo. En animales normales la cantidad de cortisol liberado se debe en forma primaria a la HACT, la liberación de la cual se debe a los niveles circulantes de cortisol. Un stress severo produce una secreción de cortisol que se mantendrá a pesar de los elevados niveles sanguíneos. Las biopsias hepáticas en hepatitis crónica activa muestran vacuolización sugerente de un exceso de esteroides. Las bases para la polidipsia no se conocen, pero se puede deber a un aumento en la excreción de solutos provocados por un exceso de esteroides. La polidipsia puede ser debida a alteraciones en los neurotransmisores en el encéfalo o por alguna de las toxinas que no son removidas por el hígado. Un anestro prolongado reportado en un perro es un hallazgo regular en un tercio de los pacientes humanos con hepatitis crónica activa. Esto refleja un metabolismo irregular de todas las hormonas esteroides, en humanos las alteraciones en los niveles de estas hormonas resultan en feminización en machos y en problemas de piel inducidos por esteroides (63).

e) Insuficiencia Renal.- La incidencia de una patología renal con una hepatitis crónica activa es dos veces mayor en perros. Por esto deberá considerarse una enfermedad renal asociada con otro problema antes de iniciar un tratamiento. Esta es la razón por la cual, estos pacientes desarrollan desbalances en la homeostasis de fluidos y electrolitos que no pueden ser explicados por cambios morfológicos en los riñones. Los signos consistentes en los estadios tempranos son polidipsia poliuria que en estados avanzados puede cambiar a oliguria y uremia. La pérdida de la habilidad renal para mantener la homeostasis de fluidos y electrolitos en asociación con una hepatitis crónica avanzada se ha denominado síndrome hepatorrenal. El hallazgo de riñones morfológicamente normales en humanos con síndrome hepatorrenal ha causado especulación ya que se desconoce la secuencia de los eventos que provocan la insuficiencia renal. En cualquier caso, los mecanismos normales para mantener la homeostasis fallan, con signos de insuficiencia renal. La oliguria es un desbalance de fluidos que se caracteriza por una reducción efectiva del volumen plasmático y una retención de fluidos que se manifiesta como ascitis. La ascitis se desarrolla como un signo secundario debido a la hipertensión portal intrahepática y a la hipoproteinemia, ambos resultados de la hepatitis. La formación de ascitis refleja una reducción en el retorno venoso al corazón, y una reducción del gasto cardíaco. La respuesta

renal es reducir el flujo sanguíneo renal, un mecanismo que produce oliguria. Cuando esto es severo, la isquemia renal puede producir necrosis tubular aguda. Por esto las lesiones renales pueden no estar presentes en forma inicial, pero desarrollarse cuando los pacientes no son manejados en forma adecuada. Los animales con ascitis pueden compensar hasta que el volumen plasmático regrese a lo normal. Aunque, la compensación en forma primaria por puentes de la circulación lejos de los riñones y de las vísceras esplácnicas y reteniendo so odio por el mecanismo de renina angiotensina aldosterona. Cuando los pacientes compensados son tratados con diuréticos para remover los fluidos ascíticos, la descompensación siguiente se caracteriza por hipovolemia y reducción del gasto cardíaco. Por esto, un tratamiento puede precipitar un síndrome hepatorenal. Con una enfermedad renal preexistente la habilidad para compensar se reduce y se producen pequeños desbalances en fluidos, electrolitos, oliguria y síndrome hepatorenal. Un monitoreo de pacientes con hepatitis crónica, oliguria y uremia, incluye la determinación de cualquier complicación renal debida a una reducción del flujo sanguíneo, necrosis tubular aguda o nefritis crónica concurrente. La oliguria debida a una reducción del flujo renal se identifica por el hallazgo de una orina con una alta gravedad específica. En los otros dos casos la gravedad específica de la orina es baja y con frecuencia es fija.

Hay tres factores que determinan la excreción renal de agua o sales y el tamaño del compartimento del fluido extracelular y son: el rango de filtración glomerular (RFG) que esta en función del flujo sanguíneo renal, la aldosterona que es secretada cuando el volúmen circulante efectivo se reduce, y el tercer factor que opera para promover la excreción de sales cuando el compartimento de fluido extracelular se expande.

Los pacientes con síndrome hepatorenal tienen reducido el RFG y la secreción de aldosterona puede estar normal con oliguria. Esto se debe a una falta del tercer factor para iniciar la diuresis en animales con ascitis, la cual es la causa más importante de síndrome hepatorenal. El tercer factor se piensa esta mediado por cambios en la microcirculación renal. Aunque los cambios no son posibles en los riñones de animales con hepatitis crónica. La desaparición del tercer factor es secundario a todos los problemas circulatorios. Un volúmen sanguíneo circulante efectivo se pierde en forma experimental por una constricción de la vena cava craneal al hígado y tales perros desarrollan ascitis, y oliguria debido a la falla del tercer factor. Este modelo es en esencia el mismo en pacientes clínicos con síndrome hepatorenal. La oliguria persiste cuando una resistencia significativa del flujo sanguíneo hepático se mantiene por una enfermedad hepática crónica.

Las alteraciones de electrolitos contribuyen al problema en que, con la depleción del potasio la diuresis no se

producirá por expansión del fluido extracelular. Las bases de esto se desconocen, pero puede ser un factor con la hepatitis crónica. Durante la compensación, la secreción de aldosterona aumenta la excreción renal de potasio y la pérdida de fluidos por el vómito contribuye a una depleción posterior del potasio (59, 63).

f) Anormalidades Electrolíticas y del Equilibrio Acido Básico.- La ascitis se acompaña de un déficit de potasio de ligero a moderado, sin tomar en cuenta los niveles plasmáticos de potasio. Una reducción en el potasio de la dieta, vómito, diarrea e hiperaldosteronismo contribuyen a la reducción de potasio. O una deficiencia de potasio se asocia con altos niveles intracelulares de iones hidrógeno lo que aumenta la cantidad de la glutaminasa, que en forma indirecta aumenta los niveles de amoniaco. El amoniaco secretado en el túbulo renal es atrapado en la orina para su conversión a iones de amonio. En pacientes con ascitis, el riñón es incapaz de acidificar la orina y atrapar el amoniaco, por esto el amoniaco se difunde en la circulación y contribuye a la encefalopatía hepática. La alcalosis es otra complicación de la hipokalemia y de la reducción del volumen plasmático efectivo. Las concentraciones de bicarbonato plasmático aumentan por vómito, pero es más importante que aumentan como resultado de la casi total conservación del sodio por el cuerpo, cuando el volumen plasmático se reduce. Una completa reabsorción del

bicarbonato sigue a la de sodio; por esto como el potasio intracelular se pierde durante la depleción del almacenaje del cuerpo, los iones hidrógeno entran a las células en un proceso de intercambio, creando otro medio de aumento de los niveles de bicarbonato en el fluido extracelular. El aumento de las concentraciones de iones hidrógeno intracelulares en las células renales tubulares estimula el intercambio de iones hidrógeno sodio además de la producción de amoniaco o partir de la glutamina mencionada antes. La alcalosis sin una hipocalcemia se trata con soluciones de electrolitos balanceados para restaurar el volúmen de fluidos plasmáticos y extracelulares y la diuresis que le sigue se acompaña por la excreción del exceso de bicarbonatos. La alcalosis no se corrige por completo hasta que se corrija cualquier deficiencia de potasio.

La depleción del potasio en pacientes con enfermedad hepática puede provocar una nefropatía hipokalémica, la cual es un defecto renal funcional que provoca una pérdida de la habilidad de concentración. La anomalía renal es en la reabsorción de sodio ya sea en el asa de Henle o en el túbulo distal.

Si la habilidad normal de concentración la gravedad específica es fija 1.010, la excreción de urea se reduce, siendo la urea el soluto más abundante en la orina. Por esto, la uremia es una consecuencia de la pérdida de la habilidad

para concentrar. La orina no se concentra en respuesta a la HAD, no porque el túbulo no responda sino por la pérdida de la función del asa de Henle que provoca una pérdida del gradiente osmolar en el espacio intersticial medular (59, 63).

g) Ascitis.- La fisiopatología de ascitis ya fué discutida en forma previa.

h) Lesiones Gastrointestinales.- La ulceración en el tracto digestivo anterior es una complicación de hepatitis crónica. La patogenia de las lesiones no ha sido descrita. La úlcera gástrica es producto de la combinación de varios factores. El más importante de estos es la secreción de ácido gástrico sin el cual la úlcera no se presentaría.

Una reducción del flujo sanguíneo hacia la mucosa, una pérdida de la barrera mucosa y la regurgitación del contenido duodenal que contiene bilis, todos contribuyen a la formación de úlceras. Una parte de la gastrina liberada se remueve en forma normal por el hfgado a partir de la circulación hepática, pero esta función está deteriorada por la hepatitis crónica. Un aumento de los niveles de gastrina provocan una hipersecreción de ácido clorhídrico gástrico. Un daño a la circulación de la mucosa es un factor importante cuando el animal tiene coagulación intravascular diseminada o una reducción del volúmen plasmático efectivo circulante como un problema

adicional (63).

f) Coagulopatías.- Un aumento en la tendencia al sangrado es una complicación seria en pacientes con enfermedad hepática. Son hallazgos consistentes en hepatitis aguda provocada por el virus de la hepatitis infecciosa canina. Esta enfermedad es menos frecuente que la hepatitis crónica activa, que también causa coagulopatías, aunque con menor frecuencia. Las causas hepáticas generales incluyen una disminución en la síntesis de los factores de coagulación por el hígado, una fibrinólisis primaria, una coagulación intravascular diseminada y anticoagulantes circulantes. Las complicaciones comunes en la enfermedad hepática humana es la anomalía en la formación de coágulos sanguíneos, debido a una disminución en la síntesis de factores de coagulación. No existe evidencia de que esto ocurra en la hepatitis aguda en casos clínicos en pequeñas especies. En animales experimentales, los niveles sanguíneos del factor VIII caen en forma rápida en el transcurso de dos días. Este es uno de los dos factores de la coagulación con la vida media más corta (12 horas). En perros con una hepatectomía parcial, los niveles plasmáticos del factor VII, el otro factor con una vida media corta (5 horas) baja hasta cero en uno o dos días. Los factores producidos en el hígado y con vidas medias largas, tales como el factor I y el V tienen una baja menos marcada en estos modelos experimentales. Se debe

asumir que la síntesis de factores de coagulación en el complejo protrombina es una parte de la coagulación asociada con la enfermedad hepática. Los animales con hepatitis crónica pueden presentar hemorragia si son tratados con heparina para CID sin que se administren factores de coagulación. Grandes cantidades de sustancias tromboplásticas se encuentran en el hígado y los daños al hepatocito provocan su liberación y estimulan la coagulación intravascular. La CID también se inicia cuando el hígado es incapaz de remover los factores de la coagulación activados de la circulación. Estos dos factores contribuyen a una coagulopatía severa que se observa en algunos casos de hepatitis.

El problema de la CID se identifica por el hallazgo de trombocitopenia, hipofibrinogenia y un tiempo prolongado de protrombina, de tromboplastina parcial y el aumento plasmático de los productos de la degradación del fibrinógeno. La CID puede producirse con hepatitis aguda debida al virus de la hepatitis infecciosa canina. En un daño extenso a los hepatocitos por una hepatitis crónica activa se puede desarrollar CID. La patogenia es diferente a aquella inducida por virus, donde se presenta una vasculitis generalizada que se piensa es la base para la liberación de tromboplastina. Existen múltiples factores que participan en la hepatitis crónica activa que inducen CID. Además para la liberación de tromboplastina activada del hepatocito puede haber una disminu-

ción de los factores de coagulación activados.

El tratamiento del CID consiste en la administración en dovenosa de heparina 100 unidades/kg tres veces al día. El perro se hace resistente a los efectos de la heparina después de algunos días si se realiza una infusión experimental con tromboplastina. La efectividad de una terapia prolongada se desconoce en casos clínicos con CID. La respuesta a la terapia con heparina debe ser evaluada con cambios plaquetarios, niveles de fibrinógeno plasmático y tiempos de coagulación activados. Los tiempos de coagulación activados proveen el mismo tipo de información que los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina. La identificación y tratamiento de la CID es importante para prevenir la cascada de cambios secundarios en órganos vitales que son causados por la isquemia que induce una trombosis. La trombosis en la circulación renal y hepática causa cambios patológicos que empeoran a estos órganos. Los cambios isquemicos en el tracto gastrointestinal causan erosiones y laceraciones. La hemorragia en el intestino es lo siguiente, presentándose una de las más serias complicaciones. La sangre es uno de los sustratos más poderosos capaces de producir toxinas, cuando hay bacterias presentes y la digieren, los perros en experimentos clásicos en los que se producen puentes porta cava que desarrollan signos de coma hepático cuando se alimentan con sangre, presentándose un coma más severo, que si se alimentaran con otra

cosa.

La fibrinólisis se asocia con la hepatitis crónica. La persistencia de una alta actividad enzimática proteolítica provoca la producción de grandes cantidades de productos de la degradación del fibrinógeno que interfieren con la coagulación, pues actúan como anticoagulantes. Estos productos que se forman en pequeñas cantidades en el animal normal, son removidos por el hígado. Los productos de la degradación del fibrinógeno se forman en un rango que aumenta con la CID, y con la hepatitis crónica los niveles permanecen altos ya que no son eliminados por el hígado. La alta actividad enzimática proteolítica se debe a la disminución en la depuración hepática del activador plasminógeno, por esto la enzima proteolítica plasmina se activa en forma continua. Sus efectos no son específicos y uno de ellos puede ser la degradación de factores de coagulación. Esta enzima se inhibe por proteínas en forma normal sintetizadas por el hígado y las cantidades sintetizadas no son suficientes para inhibir la actividad de la plasmina, esto no sucede debido a la enfermedad hepática. El proceso normal de fibrinólisis es necesario para la disolución de un trombo. En el animal con fibrinólisis este proceso se acelera y hay un aumento en el rango de destrucción de otras proteínas plasmáticas; en forma notable de los factores de coagulación, y un aumento en el rango de formación de sustancias con propiedades anticoagulantes. El paciente puede ser

evaluado por la presencia de anticoagulantes circulantes que contribuyen en forma significativa a una coagulopatía. Los tiempos de coagulación activados son determinados en la sangre del paciente con o sin la adición de pequeñas cantidades de sangre fresca obtenida de un animal normal al mismo tiempo. Si el paciente tiene un problema con CID o una deficiencia en los factores de coagulación, la administración de pequeñas cantidades de sangre normal regresará el tiempo de coagulación prolongada a lo normal. Si el paciente tiene niveles altos de anticoagulantes circulantes, de cualquier manera, el tiempo de coagulación activado permanecerá anormal, cuando se agregue la sangre normal. La fibrinólisis se caracteriza por una pobre formación de coágulos, y los coágulos se lisan en la incubación posterior en el tubo de prueba. Esta es otra característica que se utiliza para identificar el problema (6, 9, 18, 21, 58, 54, 63).

Signos Clínicos.

La depresión, debilidad y anorexia son signos clínicos que se observan en todos los animales con hepatitis crónica activa. La polidipsia y la poliuria se reportan en la mitad de los pacientes y la ictericia en un 30%. El vómito se observa en el 31% y la ascitis en un 25%. La pérdida de peso solo se ha reportado en algunos casos. Los signos de dolor en el abdomen anterior, y el coma hepático fueron reportados

una vez en diferentes animales. Una perra joven no entró en calor en un período de 10 meses, lo cual es similar a la amenorrea que acompaña a la hepatitis crónica activa en humanos. Algunos mostraron signos de hepatitis aguda progresiva, pero la mayoría aparecieron con signos inespecíficos que no fueron considerados de importancia por el patólogo clínico, por sus hallazgos patológicos. Los signos físicos no son repetitivos. La ascitis o la hepatomegalia se reporta en algunos pacientes. Si la hepatitis crónica no se reconoce en forma temprana, el número de pacientes con ascitis aumentará. El tamaño del hígado del perro se evalúa en forma subjetiva ya sea durante el examen físico o por radiografía. No hay forma precisa para evaluar su tamaño. En el examen físico la hepatomegalia se juzga sobre las bases de que el hígado no puede ser palpado (11, 18, 21, 26, 49, 63, 65, 74, 76).

Hallazgos de Laboratorio.

Un número de pruebas para evaluar la función hepática e identificar la necrosis hepática dan resultados anormales en pacientes con hepatitis crónica activa. La TSGP y la FAS se encuentran siempre elevadas aunque los aumentos no son tan marcados. Eso significa niveles de TSGP que son 705 UI/L, diez veces arriba del límite normal, el rango de actividad de la TSGP es de 31 a 2238 UI/L con un 81% en el rango anormal. El porcentaje de pacientes con niveles de TSGP arriba de

5 veces lo normal es de un 63%. Mientras la actividad de FAS es de 685 UI/L, cinco veces lo normal. El rango es de 170 a 2000 con un 69% con actividad normal. La actividad de la FAS permanece elevada durante la terapia con corticoesteroides. La bilirrubina total aumenta por arriba del límite normal (0.6 mg/dl) en el 75% de los casos. Mientras el nivel de bilirrubinas séricas es de 2.3 mg/dl. Aunque la TSGP, la FAS y las bilirrubinas son determinadas en todos los pacientes, las pruebas de función solo se efectúan en aquellos que no sean ictericos. El valor medio para la excreción de BSP es de 30% a los 30 minutos (5% a los 30 minutos en forma normal) con un rango que va del 6% al 48%. Cuando se determina BSP siempre esta normal. Esta prueba no se realiza si la bilirrubina total esta arriba de 5 mg/dl, ya que la bilirrubina compite con la BSP para la admisión y secreción por los hepatocitos. Los niveles sanguíneos de amoniaco en pruebas al azar y la prueba de tolerancia al amoniaco siempre dan resultados anormales.

Una ligera hipoalbuminemia y una hipergammaglobulinemia se nota en algunos pacientes. Los hemogramas no son muy importantes, excepto por las monocitosis en el 15% de los casos. Los problemas concurrentes en otros sistemas provocan cambios en el hemograma.

Los estudios bioquímicos de pacientes con hepatitis crónica activa incluyen la determinación de aminoácidos plasmáticos. Los hallazgos significativos incluyen una disminución en

la suma de aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina y un aumento en la suma de los aminoácidos aromáticos neutrales, tirosina y fenilalanina. El ratio de los de cadena ramificada o aromáticos debe ser de 3.0 o más en perros normales. El ratio disminuye a 1.0 en perros con puentes porta cava experimentales, que no sobreviven más que algunos meses. El ratio de las sumas en perros con hepatitis crónica activa es de 1.3. Los niveles plasmáticos de glutamina no se elevan, la alanina plasmática disminuye y el amoniaco aumenta. Los cambios recíprocos en la ornitina y citrulina reflejan la hiperamonemia. Los cambios en los aminoácidos plasmáticos se marcan y se asocian con un deterioro severo y funcional del hígado.

Una evaluación bioquímica parcial de animales con hepatitis crónica, no refleja la extensión del daño hepático, ni identifica a todos los pacientes con enfermedad hepática. La determinación sola de TSGP y FAS sin pruebas adicionales, identifica el 80% de los casos. Además, pequeñas elevaciones en la actividad enzimática plasmática con frecuencia no son tomadas en cuenta y no son reevaluadas sin otra evidencia de un problema hepático mayor. La elevación de la bilirrubina total es poco consistente. Las pruebas funcionales deben ser usadas en forma rutinaria para identificar la enfermedad hepática. Una retención anormal de BSP es un hallazgo consistente.

El hígado tiene una gran reserva funcional para el meta-

bolismo de proteínas. Por consecuencia. El metabolismo de aminoácidos no se altera en forma significativa a menos que la reserva se destruya por enfermedad. El metabolismo de aminoácidos se altera en el mismo grado en perros con hepatitis crónica activa, que en perros con puentes porta cava que viven solo unos meses; por esto las concentraciones de aminoácidos plasmáticos alteradas reflejan un marcado deterioro funcional. La actividad de las enzimas hepáticas no se correlaciona con la pérdida de función hepática para la regulación del metabolismo de aminoácidos así como tampoco con la retención de BSP (6, 9, 12, 13, 18, 21, 30, 39, 44, 51, 58, 63, 68).

Biopsia y Hallazgos Patológicos.

La hepatitis crónica solo se diagnostica sobre las bases de la histología hepática.

Los hallazgos diagnósticos de hepatitis crónica activa se encuentran en las áreas portales, incluyendo infiltración celular, necrosis y fibrosis de los hepatocitos.

No todas las unidades funcionales se afectan en forma uniforme, algunos lobulillos muestran una considerable necrosis, mientras que los adyacentes están normales.

Las células inflamatorias infiltrantes incluyen a los neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los neutrófilos y algunas veces los eosinófilos reflejan una

actividad patológica. Puesto que la necrosis atrae neutrófilos, su número indica la cantidad de necrosis a resolver, los leucocitos polimorfonucleares no son el tipo de células predominantes, los macrófagos solo se observan en pequeñas cantidades y en proporción al grado de necrosis. Son los encargados de limpiar de detritus celulares y procesan antígenos para inmunocitos, por esto ayudan a los linfocitos y a las células plasmáticas en sus papeles inmunomediados. Los tipos de células que siempre son predominantes son los linfocitos y las células plasmáticas. Se encuentran cantidades variables de fibrosis. La cirrosis y la regeneración nodular siempre están presentes (8, 24, 33, 35, 54, 63).

Diagnóstico.

Requiere de hallazgos positivos a la biopsia (54, 63).

Tratamiento.

El tratamiento de la hepatitis crónica se dirige a disminuir la inflamación, corregir los problemas nutricionales y resolver la fibrosis. No ha sido evaluada ninguna terapia para la hepatitis crónica en su efectividad en un estudio controlado. La terapia siempre es empírica y se basa en los viejos conceptos de la enfermedad hepática. Otras terapias pueden tener bases más científicas, pero se hacen sobre las bases patológicas que son similares en las enfermedades hepáticas.

ticas. Hay algunos datos sobre los resultados en perros tratados de hepatitis crónica activa. En algunos casos los resultados del manejo fueron seguidos de otras biopsias y de determinaciones bioquímicas. En otros la terapia se descontinuó cuando los signos desaparecieron. Otros casos no fueron confirmados de padecer hepatitis crónica activa hasta que las biopsias fueron reexaminadas en forma retrospectiva. En algunos, una asociación inmunomediada, tal como la anemia hemolítica autoinmune o la poliartritis, se acompañan de una hepatitis crónica activa, por fortuna, el tratamiento es el mismo para todos. En algunos casos, el tratamiento fué iniciado muy tarde durante la insuficiencia hepática. La terapia específica más importante involucra el uso de drogas inmunosupresivas o antiinflamatorias y dietas orientadas a corregir el metabolismo anormal del nitrógeno (63).

a) Corticoesteroides.- Las drogas antiinflamatorias usadas en forma más amplia para el tratamiento de la hepatitis crónica activa son los corticoesteroides. De los tipos que se utilizan, la prednisolona es la que se prefiere ya que se encuentra activa biológicamente. Su precursor la prednisona, debe ser metabolizada por el hígado para ser activada, por esto, los niveles plasmáticos son menos predecibles.

Los signos de hipercorticismo aparecen en la enfermedad hepática crónica por los esteroides que no son metabolizados

en forma adecuada y degradados para su excreción renal, además por el stress continuo que estimula la secreción de esteroides adrenales en exceso. Cuando un esteroide se usa para tratamiento, su vida media es predecible que sea más larga de lo normal, creando una sobredosis. Para minimizar este problema la dosis usada es de 0.2 a 0.4 mg/kg de peso corporal.

La indicación para la terapia con corticoesteroides es el diagnóstico de la hepatitis crónica activa, donde la morfología de las lesiones es la destrucción de hepatocitos por los linfocitos y células plasmáticas. La razón por la que las células son citotóxicas en forma directa es por los anticuerpos que producen, los corticoesteroides los hacen desaparecer.

Los corticoesteroides no deben utilizarse en la hepatitis aguda con etiología desconocida, mientras se sospeche que pueda ser viral. Los rangos de morbilidad y de mortalidad aumentan cuando los corticoesteroides son usados en animales con hepatitis viral, y en humanos con ciertas formas de hepatitis aguda. Los virus pueden ser capaces de replicarse en forma más rápida, cuando los esteroides son utilizados en casos clínicos, como sucede en animales experimentales. Los corticoesteroides tienen importantes efectos catabólicos que estimulan la utilización de las proteínas corporales, a un tiempo que la síntesis de proteínas debe ser promovida para respaldar muchas funciones hepáticas.

Los esteroides aumentan la actividad del ciclo de la urea, estimulando la síntesis de enzimas hepáticas. Durante la enfermedad hepática se reduce la habilidad para sintetizar proteínas, aunque el aumento de amoníaco producido por los corticoesteroides por el catabolismo protéico, hace empeorar los signos.

Más de las tres partes de los animales reconocidos con hepatitis crónica activa en el hospital de enseñanza de Medicina Veterinaria de la Universidad de Davis son tratados con corticoesteroides. El resto han sido eutanasiados o dejados sin tratamiento, ya que no tienen posible solución. Algunos de los casos tratados mejoraron, pero después murieron de complicaciones o fueron eutanasiados.

Menos del 19% de los casos tratados con esteroides murieron de hepatitis, con una muerte que se presentó dentro de los primeros cuatro días de iniciado el tratamiento. En un caso (muerte en menos de 18 horas) la terapia esteroideal se inició muy tarde afectando el curso de la enfermedad. La mitad de los casos, mostraron una mejoría en 7 días. El tratamiento más prolongado fué de 24 meses con una hepatitis crónica activa como problema primario. Las biopsias subsiguientes mostraron una marcada mejoría en todos los parámetros que se usan para identificar la hepatitis crónica activa. La terapia durante largo tiempo parece ser importante ya que una recaída después de la suspensión de la terapia con

esteroides es una enfermedad hepática mucho más severa. No existe evidencia de que animales con hepatitis crónica activa puedan recuperar en forma espontánea sin la ayuda de drogas inmunosupresivas. Los resultados de la terapia con corticoesteroides deben ser evaluados por pruebas bioquímicas sanguíneas y con biopsias subsecuentes.

5) Dieta.- El manejo de la dieta se requiere para minimizar las anomalías en el metabolismo del nitrógeno que provoca la hiperamonemia y las alteraciones en los niveles de aminoácidos plasmáticos. La hiperamonemia puede ser manejada en forma parcial alimentando con dietas bajas en proteína, un procedimiento que se usa si la síntesis de proteínas corporales no está afectada en forma severa. Todas las funciones de síntesis proteica se evalúa con la medición de proteínas plasmáticas. No se han encontrado proteínas bajas en perros con hepatitis crónica activa, muchos pacientes no sufren deficiencias mayores de nitrógeno, si son alimentados con dietas bajas en nitrógeno.

Cuando la hipoproteïnemia es un problema mayor la restricción de proteína en la dieta, provocará una mayor hipoproteïnemia.

En general el paciente deberá ser alimentado con tanta proteína como tolere; una cantidad insuficiente dará como resultado una hipoproteïnemia y una cantidad excesiva producirá

signos de encefalopatía hepática. La restauración de la enfermedad hepática requiere de la síntesis de la estructura del hepatocito y de las enzimas durante la regeneración. La reducción de las proteínas en la dieta prevendrá que eso suceda.

Más importante que el contenido de proteína en la dieta, per se, es la manipulación de la dieta protéica la cual deberá ser con base en una restricción en la cantidad que se administra en el tracto intestinal. Alimentando en pequeñas cantidades con proteínas de fácil digestión ayuda a que la asimilación sea completa en el intestino delgado, dejando poco para el intestino grueso, donde hay grandes cantidades de bacterias responsables de la producción de amoníaco. La cantidad mínima de proteínas que debe ser administrada diariamente es de 1.3 gramos sobre 20 calorías.

Si, aparecen signos clínicos de encefalopatía hepática (anorexia y depresión) la cantidad deberá reducirse. Los requerimientos calóricos deben administrarse con carbohidratos, de otra manera los requerimientos energéticos serán obtenidos de proteínas de la dieta, produciéndose más amoníaco. Además una cantidad adecuada de carbohidratos disminuirá el catabolismo protéico del cuerpo para producir energía.

La dieta reduce en forma indirecta la producción y absorción de amoníaco intestinal. El amoníaco se produce a partir de las proteínas plasmáticas que escapan al intestino y de las células de descamación de las vellosidades intestina-

les. Cualquier proceso que acelere esta pérdida de proteínas, aumentará las cantidades que pasan al cólon, como sucede en la inflamación intestinal y en los problemas circulatorios intestinales.

Cuando la dieta mejora cualquier enteropatía perdedora de proteínas, la producción de amoniaco se reduce. En general una completa restricción de alimento producirá el rango de intercambio de las células epiteliales intestinales. Una dieta baja en residuos tiene efectos similares y reduce las cantidades de proteína que entran al cólon. El control de la dieta puede corregir en forma parcial cualquier desbalance de aminoácidos. En forma experimental, la corrección de desbalances de aminoácidos en perros los lleva a sobrevivir con una insuficiencia hepática, cuando de otra forma no podrían.

El retorno a las concentraciones normales de aminoácidos plasmáticos, se puede complementar alimentando con una concentración protéica de aminoácidos que sea alta en aminoácidos de cadena ramificada, y baja en aminoácidos aromáticos. Las proteínas de la leche son benéficas en el tratamiento de humanos con enfermedad hepática; estos beneficios se deben a los aminoácidos protéicos de la leche. El ratio entre estos dos tipos de aminoácidos de cualquier modo es en esencia el del queso cottage, la carne y el pescado. Los beneficios del queso cottage se deben más que nada a la composición de aminoácidos. El queso cottage es óptimo en su digestión y valor

biológico, siendo utilizado en forma completa sin formar grandes cantidades de amoniaco. Los requerimientos protéicos son mucho menores cuando el alimento se utiliza por completo. El queso cottage también es benéfico porque reduce la formación y absorción de toxinas y antígenos en el cólon. Esta dieta afecta un sinúmero de bacterias colonicas, porque es libre de residuos y se digiere y se absorbe por completo. Con menos bacterias se producen menos toxinas. La composición de la dieta también influencia el tipo de bacteria que crece en el intestino, lo cual es un factor que ayuda a mejorar la hepatitis crónica. El control de la dieta ayuda a que los aditivos sean eliminados. Los alimentos comerciales contienen aditivos que, metabolizados por las bacterias intestinales, se convierten en potentes hepatotóxicas. El queso cotagge tiene la desventaja de ser poco aceptado por los pacientes. Los clientes fallan cuando la dieta no la acepta el paciente y no se obtienen los resultados esperados. La dieta basada en queso cottage se puede continuar en forma indefinida y la distribución de aminoácidos continuará normal hasta que se presente una mejora en los signos clínicos y en la histología hepática. Poco se conoce acerca del valor de otras proteínas en el manejo de la encefalopatía hepática. Se sugiere que las proteínas vegetales son más benéficas que las de origen animal. La dieta es incapaz de corregir las anomalías de aminoácidos cuando se alimenta con dietas convencionales. Las anomalías

se pueden corregir con infusiones endovenosas de cantidades adecuadas de aminoácidos individuales. La suplementación de alimentos convencionales con aminoácidos de cadena ramificada, proveen un medio práctico para corregir las anomalías de aminoácidos. Aunque la cantidad y calidad de proteína en la dieta es importante, la manera en la cual es utilizada se determina por otros constituyentes en la dieta. Los carbohidratos utilizados deben ser de rápida digestión y absorción, dejando poca cantidad para la fermentación en ácidos grasos libres volátiles en el colon. El arroz cocido es un ejemplo de estos carbohidratos. Los lípidos son incorporados en forma primaria para satisfacer los requerimientos de ácidos grasos insaturados. Los niveles de grasa en la dieta son mínimos para prevenir las grandes concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres que siguen después de que el animal comió. La alimentación diaria múltiple es importante para minimizar el aumento de ácidos grasos plasmáticos durante el ayuno. El ácido palmítico, un ácido graso de cadena larga se oxida en forma parcial en la enfermedad hepática, dando como producto grandes cantidades de ácido octanoico. Cualquier ácido graso interfiere con la conversión de amoníaco a urea, por esto el ácido octanoico contribuye a la encefalopatía hepática. Cuando es necesario, la dieta se balancea con vitaminas y minerales. Los requerimientos del perro en cuanto a vitaminas se determinan por sus niveles de ingestión.

calórica.

c) Resolución de la Fibrosis.- El tratamiento se dirige contra la cirrosis y fibrosis avanzada. Una cantidad moderada de fibrosis desaparecerá con la terapia de esteroides y el manejo de la dieta, por esto no es necesario una terapia especial para la fibrosis. La fibrosis que permanezca a pesar de este tratamiento, se resolverá por otros medios. En forma experimental, la fibrosis en perros puede ser tratada con éxito utilizando colchicina; los estudios controlados muestran que resuelve la cirrosis en humanos.

Un tratamiento prolongado con colchicina mejora en forma dramática la hiperbilirrubinemia, la ascitis, signos agudos de encefalopatía y elevan el rango de sobrevivencia. La colchicina interrumpe la formación de microtúbulos. Interrumpe el transporte intracelular y aumenta la actividad de la colagenasa. Por la inhibición de la formación de microtúbulos, la colchicina interfiere con el movimiento transcelular de la colágena, impidiendo su depósito. La estimulación de la actividad de la colagenasa remueve la colágena depositada.

La colchicina es más efectiva en la resolución de fibrosis que los análogos de la prolina, que tienen un solo mecanismo que interfiere con la síntesis de colágena. Los efectos colaterales de la colchicina incluyen el vómito, diarrea, depresión y anorexia que son causados por interferencia en

la función de células epiteliales gastrointestinales. Las com
plicaciones menos comunes incluyen: fiebre, pérdida de pelo,
hipocalcemia, discracias sanguíneas y posible daño hepático.
Otras drogas que se utilizan para tratar la fibrosis son los
corticoesteroides, los estrógenos que no tienen efecto espe-
cífico y la penicilamina que interfiere con el depósito de
colagena por inhibición de su cadena cruzada y su maduración.

d) Manejo de la Encefalopatía Hepática.- Una encefalopa-
tía hepática es la mayor complicación posible, si la inges-
tión de proteínas es deficiente o si se presenta una pérdida
masiva de sangre o protefnas en el tracto digestivo. Los sig-
nos de encefalopatía hepática se precipitan por la absorción
de amoniaco, mercaptanos y acidos grasos volátiles de cadena
corta que provienen del intestino. Esto se trata con un ene-
ma de colon para remover todo el contenido. Los enemas y ca-
tárticos para limpiar el contenido del colon y reducir el nú-
mero de bacterias disminuyen los sustratos y agentes para la
producción de amoniaco. La absorción de amoniaco se reduce
utilizando catárticos salinos y enemas ligeramente ácidos pa-
ra disminuir el pH del contenido del colon. A un pH bajo el
amoniaco se ioniza y se carga como ion y no se observa. Un
efecto crítico y de reducción de pH se produce también por
un disacarido: la lactulosa, utilizada para tratar la encefal-
opatía hepática en humanos. Este azúcar no es digerido en
el intestino delgado y se fermenta en el colon, formando me-

tabolitos que provocan una diarrea osmótica cuando no son absorbidos por completo.

El amoniaco también se produce por las bacterias colonias ureasas, en cantidades proporcionales a los niveles de nitrógeno uréico sangüfneo. Una reducción en el nitrógeno uréico sangüfneo es importante en el tratamiento de la hiperamonemia. La producción de amoniaco se disminuye, por una reducción en el número de bacterias colónicas. Es difícil mantener esto varios días, aun cuando se utilicen antibióticos efectivos. Las bacterias, en especial las aeróbicas desarrollan resistencia a las drogas en forma rápida, terminando su efectividad. La penicilina es efectiva contra los anaerobios colónicos, pero se absorbe cuando se administra en forma oral por lo que no afecta a las colonias en el colon. Se deben de utilizar antibióticos no absorbibles contra anaeróbicos, la vancomicina es uno de los pocos efectivos.

La neomicina, un aminoglicosido similar a la kanamicina se utiliza para disminuir el número de bacterias colónicas en humanos con encefalopatía hepática, pero muchas bacterias son resistentes a sus efectos. Hay estudios clínicos en humanos con hiperamonemia y encefalopatía hepática que muestran que la neomicina no baja en forma significativa los niveles de amoniaco sangüfneo. Una combinación de sorbitol y neomicina da una mejoría en los signos clínicos que se relaciona a un aumento de frecuencia de las evacuaciones. Los efectos bené-

ficos de la neomicina se pueden deber a su habilidad para producir diarrea y limpiar el colon.

Se piensa que la actividad de las bacterias del colon se altera por la introducción de otras bacterias que no producen ureasa, con la idea de que desplacen a aquellas que producen ureasa. Los cultivos de lactobacilos se han usado con el fin de que puedan repoblar la microflora colónica. Ciertos ensayos clínicos muestran que la terapia ha sido efectiva en humanos. Los estudios en animales y humanos muestran las dificultades para alterar la población del colon. Las bacterias administradas en forma oral, no permanecen y se multiplican en el intestino, son arrojadas en las heces. Una alternativa en el manejo sería inhibir la actividad ureasa bacteriana. Se puede producir alguna inmunidad después de la inmunización de animales con ureasa o bacterias productoras de ureasa, resultando en una reducción en la actividad ureasa colónica.

La hiperamonemia se ha tratado con sustancias que aumentan la fijación de amoníaco en productos no tóxicos. El amoníaco se convierte a urea y cualquier sustancia que soporte la actividad del ciclo de la urea aumenta la conversión. Los intermediarios del ciclo de Krebs proveen el aspartato que se requiere para mantener el ciclo de la urea. Por esto los niveles de glucosa sanguínea se mantienen, lo cual es importante cuando la enfermedad hepática produce hipoglicemia,

una hiperamonemia aguda durante el ayuno, reduce las concentraciones plasmáticas de alanina lo que refleja su deaminación y conversión a glucosa, un aumento en la actividad del ciclo de la urea requiere arginina, y la toxicidad aguda por amoniaco produce los niveles plasmáticos de arginina. Las infusiones de arginina se han utilizado para tratar la hiperamonemia en animales y humanos, aunque con una efectividad incierta, la infusión de arginina disminuye las concentraciones de amoniaco sanguíneo, pero no se acompaña de una mejoría de los signos clínicos. El amoniaco también se fija y detoxifica formando glutamina a partir de ácido glutámico y proveyendo alfa acetoácidos para la aminación por amoniaco para formar aminoácidos. Los efectos de la hiperamonemia induciendo la encefalopatía hepática disminuyen por una reducción en la difusión de amoniaco al encéfalo. El amoniaco entra al encéfalo más rápido durante la alcalosis, cuando grandes cantidades de amoniaco estan no ionizadas, liposolubles y son difundibles en forma más rápida. Por esto cualquier alcalosis existente debe ser corregida (en la mayoría de los casos la alcalosis se debe a la pérdida de secreciones gastrointestinales por vómito).

La alcalosis se trata reponiendo las deficiencias de flúidos y electrolitos, y continuando esta terapia hasta que se inicie la diuresis. Ya que los animales presentan una baja de potasio por el vómito, el potasio debe ser repuesto pa

ra manejar la hiperamonemia y la alcalosis. Las soluciones electrolíticas que contienen glucosa empeorarán la hipokalemia promoviendo la entrada de potasio a las células. La deficiencia de potasio en si, puede provocar hiperamonemia

Los mayores efectos de la encefalopatía hepática se ha dicho que se deben a efectos tóxicos desconocidos del amoníaco, y a una alteración de los niveles de neurotransmisores, un aumento en los niveles de neurotransmisores inhibidores y la reducción en los niveles de los exitatorios, se han tratado aumentando los niveles encefálicos del neurotransmisor dopamina, utilizando a su precursor la L dopa. Este tratamiento da resultados variables en humanos con encefalopatía hepática severa, aunque un efecto general es la salida del coma.

e) Antibióticos.- Los antibióticos se utilizan cuando hay signos de hepatitis aguda, aunque no con la idea de esterilizar el intestino.

Los antibióticos se utilizan contra las bacterias que se observan del intestino y no son removidas por el hígado.

La función reticuloendotelial hepática se reduce durante la hepatitis, por esto las bacterias no son removidas de la circulación portal. Los antibióticos son utilizados contra anaerobios y aerobios; para los primeros se utiliza la penicilina y para los segundo la kanamicina y la gentamicina. El cloranfenicol tiene un amplio espectro contra dos ti

pos, pero muchas bacterias desarrollan resistencia. La septicemia se agrava durante la hiperamonemia y la encefalopatía hepática, esta complicación se minimiza utilizando antibióticos. Los antibióticos parenterales son más efectivos para este propósito que los no absorbibles, que se utilizan para reducir el número de bacterias colónicas.

f) Insuficiencia Renal.- El buen manejo de una insuficiencia renal aguda o crónica esta determinado por cuan temprano sea reconocida. Una determinación temprana de oliguria se continúa con medidas para mejorar la circulación renal e iniciar la diuresis. La terapia se dirige a recobrar el volumen plasmático efectivo. Es necesario que los fluidos fortificados con potasio se administren para reponer las deficiencias y restaurar la circulación renal. La reposición de los fluidos para corregir la insuficiencia renal puede aumentar la cantidad de fluido ascítico. Se puede utilizar manitol para mejorar la circulación renal e iniciar la diuresis. Los diuréticos como la furosemida no se utilizan porque se metabolizan en el hígado, y son una posible causa de hepatopatías inducidas por drogas.

Desafortunadamente el tratamiento del síndrome hepatorenal no es específico y no hay medidas que sean efectivas para restaurar la función renal normal en pacientes con hepatitis crónicas. El pronóstico es pobre en cuanto a la oli

guria, ya que la uremia y la ascitis tienden a desarrollarse. La uremia persistente aumenta la cantidad de sustrato para que las bacterias ureasas produzcan amoníaco, provocando que los signos de hepatitis empeoren. El síndrome hepatorenal en humanos se ha tratado con éxito creando quirúrgicamente puentes porta cava.

g) Ascitis y Desbalances de Fluidos y Electrolitos.- Los diuréticos son el único medio que se utiliza para manejar la mayoría de los casos de ascitis en pequeñas especies. Un número de diuréticos potentes se utilizan en tratamientos durante largo tiempo, cuando la causa de hipertensión portal y de la hipoproteïnemia no puede ser anulada. Los diuréticos pueden inducir en forma rápida disturbios electrolíticos en pacientes con ascitis y enfermedad hepática. El potasio intercambiable del cuerpo se encuentra bajo en pacientes con fibrosis hepática crónica; por esto en el tratamiento de ascitis se suplementa cloruro de potasio o diuréticos con potasio. Los diuréticos en orden creciente de potencia, son los tiazídicos, ácido atecrínico y furosemida. Todos ellos inhiben la reabsorción proximal de sodio, por esto aumentan las cantidades de sodio libre en el nefrón distal. Los altos niveles de sodio en el nefrón distal estimulan el intercambio sodio potasio para la secreción de potasio. La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, es el diurético que causa la

mayor pérdida de potasio. Dos diuréticos con propiedades para retener potasio son la espironolactona y el triamtirene. La primera de estas drogas inhibe a la aldosterona por competencia en el túbulo distal, aumentando la excreción de sodio y disminuyendo la de potasio. El triamtirene interviene con la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Ambas drogas provocan una retención anormal de potasio, causando hiperkalemia. Por esta razón se combinan diuréticos que provocan la pérdida de potasio con los que lo retienen. Es una posición poco realista esperar que los diuréticos movilicen y excreten el exceso de fluido en pacientes con ascitis. Una posición más real es utilizarlos para prevenir una retención de sodio posterior. La restricción de sodio en la dieta es una ayuda importante en el uso de diuréticos. Cuando se inicia una marcada diuresis por diuréticos para remover el fluido ascítico, el gasto cardíaco que estaba abajo de lo normal se puede reducir aun más. Las complicaciones por los diuréticos también incluyen la retención de agua, la hiponatremia es un problema frecuente antes del tratamiento, y se agrava con los diuréticos. Un sinúmero de drogas vasoactivas se han utilizado para mejorar el flujo sanguíneo renal, pero son menos efectivas que los diuréticos que aumentan la excreción de sodio.

Otras vías para estimular la diuresis y la natriuresis son a través de la expansión del compartimento plasmático para aumentar el volumen plasmático efectivo. La expansión del

volúmen involucra al tercer factor excretar el sodio. El volúmen plasmático se expande con la albúmina, fluido ascítico o dextranos, pero estos agentes no deben ser utilizados si la presión venosa central es muy alta y contribuyen a la hipertensión portal. La medición de la presión venosa central ayuda a determinar la cantidad de fluidos a administrar.

La ascitis se trata en forma común removiendo el fluido por paracentesis. La remoción de este fluido da como resultado su nueva acumulación en unas cuantas horas. El fluido removido contiene protefmas plasmáticas que son las que se pierden del cuerpo. Por esto la remoción del fluido ascítico en pacientes hipoprotefcos baja las proteínas plasmáticas y las ascitis se vuelve a formar. La síntesis de albúmina sérica es lenta como para reemplazar las pérdidas por una paracentesis repetida. Existen ventajas en la remoción del fluido ascítico ya que en algunos pacientes resulta en un aumento del gasto cardiaco y del volúmen plasmático.

Estos efectos dan un alivio a la compresión sobre la vena cava caudal, la vena porta y las venas renales. La paracentesis se limita a la remoción de pequeños volúmenes dos o tres veces al día.

La paracentesis se puede combinar con una expansión del volúmen, si el fluido que se obtiene de la cavidad abdominal se administra en forma endovenosa. La presión venosa central se debe monitorear para determinar el rango de infusión. Un

tratamiento vigoroso con diuréticos se puede combinar con la infusión para maximizar los beneficios de una reinfusión de albúmina. Este procedimiento acelera el retorno a la normalidad de los niveles de proteínas plasmáticas. Otra manera para reinfundir en forma crónica el fluido ascítico al compartimento vascular involucra la instalación de un tubo de silyastic con una válvula entre la cavidad peritoneal y el sistema venoso central.

Otro medio efectivo de reducir la hipertensión portal y efectuar una cura razonable para la ascitis, es crear un puente porto sistémico. Este puede resultar si la causa de la hipertensión es hepática o prehepática y no sirve si la causa está en el corazón o en la cava.

La alcalosis que acompaña a la hepatitis crónica se corrige con fluidos. Las deficiencias de potasio requieren de soluciones balanceadas reforzadas con potasio. La corrección de los niveles de potasio pueden tomar semanas. El magnesio baja junto con el potasio durante la enfermedad hepática. En ocasiones la deficiencia de potasio no puede ser corregida sino hasta que se corrige la de magnesio. El magnesio no se encuentra en la solución de Ringer.

. h) Coagulopatías.- El tratamiento de una coagulopatía con hepatitis activa crónica se basa en la premisa que la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y las deficien-

cias de factores de coagulación coexisten. La fibrinólisis es un problema y el tratamiento para CID y deficiencia de factores de coagulación puede mejorar la fibrinólisis. La heparina administrada para tratar CID resulta en una disminución de la plasmina y bloquea el mecanismo de la coagulación. Los factores de coagulación son repletos por transfusiones de sangre fresca. La sangre completa también provee actividad antiplasmina, la cual inhibe la fibrinólisis. Los resultados en perros experimentales indican resistencia a la terapia con heparina después de cuatro o cinco días y el pronóstico será pobre si la coagulopatía no responde en 24 horas.

El tratamiento específico para la fibrinólisis debe ser considerado experimental. El tratamiento consiste en la administración de ácido épsilon aminocaproico en conjunción con el uso de heparina y la reposición de factores de coagulación.

Hay poca esperanza de tener algún éxito en el tratamiento de un animal con enfermedad hepática que presenta hemorragias en el intestino. La hemorragia gastrointestinal ya es per se una dificultad suficiente en pacientes que no tienen enfermedad hepática (2, 11, 16, 17, 18, 21, 26, 31, 39, 49, 63, 65, 66, 69, 71, 74, 76, 78).

Toxicidad Crónica por Cobre.

La hepatitis crónica se puede presentar por una acumula-

ción anormal de cobre en el hígado. Esto se debe a varias causas. El cobre se excreta en forma normal a través del tracto biliar. A esto se debe la acumulación de cobre en un hígado con colestasis, como se ve en la cirrosis biliar primaria y en la colestasis asociada con colitis y cirrosis.

Una colestasis marcada, con hepatitis crónica activa hace que el cobre aumente.

La concentración anormal de cobre induce la degeneración. Una segunda forma de acumulación de cobre se presenta con anormalidad en el mecanismo para el transporte de cobre en el cuerpo, como sucede en la enfermedad de Wilson o en la degeneración hepatolenticular en el humano. Un síndrome similar a la enfermedad de Wilson en el hombre se ha descrito en la raza de perros Terrier de Bedlington.

Los signos clínicos predominantes en humanos con enfermedad de Wilson, incluyen cambios hepáticos y neurológicos.

Los signos clínicos reportados en el perro no incluyen signos nerviosos. La acumulación de cobre es en el encéfalo, riñones, córnea y en el hígado. La función renal se altera cuando el cobre alcanza niveles críticos. El depósito de cobre en la córnea provoca el desarrollo de un anillo completo de pigmento café que se denomina anillo de Kayser Fleischer. Su identificación durante el examen físico se utiliza como parte de la información para realizar el diagnóstico de enfermedad de Wilson. Estas lesiones oculares aparecen en los

humanos aunque no tengan enfermedad de Wilson (21, 29, 33,63).

Patogenia.- El cobre se absorbe del intestino por un mecanismo desconocido. En la enfermedad de Wilson el rango de absorción aumenta. Después de entrar a la circulación, el cobre se une a la albúmina y es transferido a una proteína específica fijadora del cobre, la ceruloplasmina. La cantidad de ceruloplasmina disminuye en pacientes con enfermedad de Wilson. Cuando hay menos fijación, el cobre entra más rápido a los tejidos. Grandes cantidades de cobre son excretadas en la orina pero las cantidades excretadas por bilis disminuyen, por esto, una vía de excreción aumenta mientras la otra disminuye, pero la suma de las dos vías no excreta el cobre con la rapidez suficiente para prevenir la acumulación en el cuerpo. Un aumento en la ingestión de cobre contribuye al problema, pero no es el factor más importante. Se puede administrar una excesiva cantidad de cobre a los animales sin producir enfermedad de Wilson.

El cobre se acumula solo cuando falla la excreción, por esto la colestasis produce que se retengan cantidades anormales de cobre. El cobre retenido puede alcanzar niveles tóxicos y el desarrollo de una enfermedad hepatolenticular define dos tipos de tejido afectado. La toxicidad por cobre provoca hepatitis y cambios degenerativos en el núcleo lenticular del encéfalo. La acumulación de cobre en algunos tejidos se puede

deber al aumento de proteínas tisulares fijadoras del cobre (33, 59, 63).

Diagnóstico.- La degeneración hepatolenticular es difícil de diagnosticar en pacientes con evidencia morfológica de hepatitis crónica, ya que los niveles tisulares de cobre pueden aumentar en cualquier problema que produzca colestasis. grandes niveles de cobre serán patognomonicos solo si son muy altos. Las elevadas concentraciones de cobre no son útiles para el diagnóstico a menos que halla una marcada hipoceruloplasminemia. Esta protefna transportadora del cobre se sintetiza en el hígado y sus niveles pueden bajaren una hepatitis crónica avanzada. Esto se complementa con una cuantificación del cobre en el hígado y por la medición del cobre en la orina.

Un sinumero de terriers de Bedlington han sido evaluados para la enfermedad de Wilson. Un estudio reciente reportó que en perros clínicamente normales existían concentraciones anormales de cobre de 8 a 50 veces lo normal. El estudio no describe los niveles de ceruloplasmina o el rango de excreción de cobre por la orina. Otro estudio midio el cobre en el hígado y el plasma, estaban aumentados pero la ceruloplasmina fué normal.

En general, los niveles de cobre retenido deben ser altos un tiempo antes de que los signos clínicos aparezcan y

los cambios morfológicos en el hígado sean marcados (6, 63).

Tratamiento.- Un tratamiento involucra el uso de penicilamina, un agente quelante del cobre. Existen estudios en humanos que muestran la efectividad de esta droga en la reducción de las concentraciones de cobre. La cumprimina se utiliza a una dosis de 250 mg/día repartiéndola en una o dos dosis durante el día, administrada al menos 30 minutos antes de la comida (63).

Hemocromatosis.

Las acumulaciones anormales de hierro en el parénquima hepático y en las células de Kupffer provocan cambios degenerativos, con la eventual presentación de fibrosis.

La pérdida de hepatocitos se acompaña con la pérdida de funciones hepáticas. Cuando se administran grandes cantidades de hierro a los perros trae como consecuencia una cirrosis hepática. La severidad de la fibrosis es proporcional a la concentración de hierro en el hígado. La administración de hierro como tratamiento para la anemia crónica en humanos se asocia con fibrosis hepática. No existen mecanismos especiales que se encaminen a la excreción de hierro del cuerpo, y cuando se introducen cantidades excesivas se producen cambios degenerativos (33, 59, 63).

Etiología y Patogenia.- La hemocromatosis en las pequeñas especies es más común como un fenómeno iatrogénico, ocasionado por la administración excesiva de hierro para manejar un problema de anemia. Las transfusiones sanguíneas repetidas en pacientes con anemia hemolítica o aplásica trae como consecuencia un depósito excesivo de hierro.

El hierro liberado de los eritrocitos seniles se almacena en el hígado, y el hierro en animales normales se utiliza para la síntesis de hemoglobina durante la eritrogenesis. Por esto, el depósito se pierde y no se acumulan cantidades excesivas. Cuando la eritrogenesis es incapaz de producir nuevas células con suficiente rapidez para mantener el número normal de eritrocitos, no se utiliza este almacén de hierro, por esto la sangre transfundida ayuda a que este almacén no se utilice y el hierro se acumule en el cuerpo. En la anemia hemolítica se observan acumulaciones similares, donde el hierro que se administra es parte de la terapia. La eritrogenesis continua en estos pacientes, pero el hierro administrado excede el que se requiere para mantener una eritrogenesis normal.

La hemocromatosis se puede deber también a una absorción elevada de hierro en el intestino. La absorción normal de hierro esta determinada por las secreciones gástricas, pancreática e intestinal. Los jugos gástricos mantienen el hierro en una forma ferrosa soluble que facilita su absorción.

Las secreciones pancreáticas fijan parte del hierro de la dieta, y por esto juegan un papel importante en las cantidades de hierro absorbidas. Con una insuficiencia pancreática, la absorción de hierro aumenta. La absorción de hierro por mecanismos especiales en las células epiteliales está regulado por las concentraciones intracelulares de ferritina. Con una necesidad elevada de ferritina, se sintetiza apoferritina y el hierro absorbido dentro de las células epiteliales no se fija y pasa rápido a la circulación. Cuando las reservas de hierro son adecuadas se estimula la síntesis de apoferritina, lo que hace que esta proteína fijadora del hierro se acumule en las células de la mucosa. El hierro transportado dentro de la célula se une a la apoferritina formando ferritina que previene su absorción. Una hemocromatosis primaria se desarrolla en humanos con deficiencias en la síntesis de apoferritina. El hierro es un factor en el desarrollo de fibrosis y las lesiones que acompañan un exceso de hierro aparecen en forma más temprana que cuando se pierden factores nutricionales (6, 63).

Biopsia y Hallazgos Patológicos.- Al depósito de cantidades visibles de pigmentos de hierro se le llama hemosiderina. Esto es frecuente en animales con historia de anemia.

Con una excesiva retención de hierro los depósitos son más pesados en el hígado y en el páncreas, con concentracio-

nes que alcanzan de 50 a 100 veces lo normal. Los depósitos de hemosiderina pueden ser primarios o secundarios, ya sean por una excesiva cantidad de hierro o por una patología hepática. La fibrosis hepática provoca formación de hemosiderina. La hemocromatosis se diagnostica cuando las concentraciones de hierro hepático exceden del 1% en peso seco.

Los depósitos de hierro se localizan en los lisosomas de los hepatocitos periportales. La fibrosis empieza en el área periportal, asemejando una enfermedad biliar crónica y puede desectar a través del lóbulo para causar la formación de lóbulos. La hemocromatosis es una enfermedad de almacenamiento en la cual la acumulación de hierro y sus efectos dañinos provocan hepatomegalia (8, 24, 33, 35, 54, 63).

Signos Clínicos. - Se asocia con signos clínicos no específicos de enfermedad crónica hepática. Además hay hepatomegalia y la piel se pigmenta debido a un depósito excesivo de melanina y hemosiderina. Existe una atrofia testicular provocada por una baja de las hormonas gonadotróficas, secundaria a la destrucción de células pituitarias por el depósito excesivo de hierro. Con la hemocromatosis es mayor la incidencia de carcinoma hepatocelular que refleja la hepatotoxicidad provocada por un exceso de hierro. El diagnóstico de la hemocromatosis se basa en los niveles elevados de hierro sérico. La evidencia histopatológica de un depósito excesivo de hie-

rro en los hepatocitos y el aumento en las concentraciones de hierro en las muestras de biopsia y en los signos clínicos (21, 63).

Tratamiento.- Ya que la hemocromatosis es secundaria a un problema iatrogénico, en la mayoría de los casos puede ser prevenida. La prevención se basa en saber que una cantidad excesiva de hierro no será excretada. Las transfusiones sanguíneas repetidas producen un depósito excesivo de hierro en el hígado y el páncreas. Cuando no hay alternativa para la sangre completa, la hemocromatosis es una consecuencia predecible. Solo pequeñas cantidades de hierro son necesarias para mantener la eritrogénesis. La hemocromatosis puede ser tratada con éxito sangrando para remover el hierro del cuerpo.

Ya que hay otros factores que contribuyen a la patogenia de la cirrosis, junto con el exceso de hierro, deberán ser corregidos ya sean nutricionales o deficientes con una dieta de proteínas de alta calidad y una suplementación vitamínica. Las proteínas y las vitaminas son los nutrientes más importantes para prevenir la cirrosis y soportar la regeneración hepática. Si es posible, los niveles de hierro en la dieta se deben reducir al mínimo (63).

IV.7.- Anastomosis Vascular Portosistémica.

La circulación que deja el estómago, intestino, bazo y páncreas entra a la vena porta y fluye a través del hígado antes de regresar a la circulación sistémica. La sangre que deja el tracto gastrointestinal contiene nutrientes que se absorben del intestino, las hormonas liberadas por los intestinos y el páncreas, las toxinas producidas en el intestino y las bacterias que escapan del intestino. Estas sustancias en forma normal son removidas por el hígado, por esto cuando escapan a la circulación sistémica, aparecen signos clínicos de enfermedad hepática. El hígado está diseñado para procesar materiales del tracto gastrointestinal, y el tamaño hepático se mantiene por este trabajo. La importancia de la relación del flujo portal y la función hepática normal fué reconocida hace un siglo por Eck, en perros con puentes experimentales entre la porta y la cava.

Esta división parcial de la sangre produce la encefalopatía hepática. Los puentes se pueden desarrollar secundarios a una enfermedad hepática crónica, formando puentes prehepáticos macroscópicos o vasos microscópicos intrahepáticos. La mayoría de los puentes observados en perros, son congénitos, involucrando los vasos fetales que permanecen abiertos después del nacimiento (11, 21, 33, 59, 63).

Etiología y Patogenia.- La causa de las anomalías vasculares congénitas se desconoce. El ducto venoso es un vaso fetal que provee un puente para la sangre que viene del tracto gastrointestinal y de la vena umbilical para saltarse al hígado, antes del nacimiento. En el perro, el ducto venoso se cierra 60 horas después del nacimiento, provocando que todo el flujo portal entre al hígado. Una infección que penetra a través de la vena umbilical en el momento del parto, es una posible causa de flebitis a su vez previene el cierre del puente.

Los puentes se cierran como respuesta a una serie de cambios físicos y humorales.

Los puentes se cierran en respuesta a sustancias vasoactivas como las prostaglandinas o a cambios en la presión o tensión del oxígeno sanguíneo. La tensión de oxígeno o de la sangre del puente disminuyen después del nacimiento.

La mitad de las anastomosis vasculares portosistémicas se deben a la persistencia de ductos venosos. Una cuarta parte de ellos se debe a la presencia de puentes que comunican la vena porta y la vena cava caudal al hígado. Otros son una comunicación entre la circulación portal y la vena azigos, en animales sin vena cava caudal prerrenal. Existen reportes que describen perros que desarrollan circulación colateral como parte de sus anomalías vasculares.

Aunque un aumento en la resistencia al flujo sanguíneo

portal se sospecha con este tipo de puente, es difícil determinar cualquier aumento de resistencia como un evento primario o secundario. Un puente portosistémico de sangre reduce la circulación hepática, provocando una atrofia hepática y un aumento de la resistencia al flujo. Esto es evidente cuando se observa la hipertensión portal, cuando se cierran los puentes (11, 21, 28, 33, 43, 59, 63).

Fisiopatología.- Los puentes portosistémicos tienen importantes efectos sobre el metabolismo de carbohidratos. En perros con puentes portosistémicos, los niveles de glucosa durante el ayuno se encuentran abajo de lo normal y los niveles de insulina están un poco arriba de lo normal. Después de la absorción intestinal de glucosa, la insulina es liberada, alcanzando niveles que doblan lo normal en 90 minutos, al tiempo que los niveles de glucosa están 50 mg/dl por arriba de los valores de un perro sin puente portosistémico. La respuesta hiperinsulinémica e hiperglucosémica persiste más tiempo que en un perro normal. Por esto el metabolismo normal de carbohidratos no requiere que la sangre portal sea liberada directa hacia el hígado o que la insulina sea extraída durante su paso inicial por el hígado. Los niveles altos y persistentes de glucosa e insulina sugieren un efecto de resistencia a la insulina. Los perros con puentes tienen una hipoglicemia relativa durante el ayuno, debido en parte a la baja producción de

glucosa.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, no siempre se reportan en casos clínicos. El colesterol plasmático y las concentraciones de triglicéridos bajan a 60% de lo normal, en perros con puentes. La baja esta asociada con la ausencia de cambios en la distribución del colesterol en las fracciones lipoprotéicas séricas y en el colesterol hepático. Los niveles de colesterol bajan más porque se reduce su síntesis y aumenta la conversión a bilis.

Las síntesis de colesterol a ácidos biliares aumenta en animales con puentes porta cava para compensar la reducción en el tamaño hepático. La secreción de ácidos biliares permanece normal, pero la concentración de ácidos biliares séricos aumenta 80 veces lo normal. Por esto un aumento en la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol de más de los ácidos biliares secretados, y los ácidos biliares no pueden ser extraídos del plasma hasta un rango normal.

El total de ácidos biliares en el cuerpo permanece en niveles normales y el efecto neto es el aumento de las concentraciones plasmáticas y la disminución del contenido total de ácidos biliares hepáticos. La circulación portal hepática normal, es esencial para mantener los niveles normales de colesterol plasmático. Una hipocolesterolemia se presenta con transposiciones porta cava o arterialización de la circulación portal, ambas mantienen volúmenes normales de sangre que fluyen

hacia el hígado, aunque su fuente no es del todo portal. Las razones por las cuales los triglicéridos plasmáticos bajan en perros con puentes porta cava, aún no están bien explicados.

El aumento en los niveles de ácidos biliares en perros con puentes portosistémicos ocasiona los signos clínicos. Se piensa que el prurito en humanos con enfermedad hepática es provocado por los altos niveles de ácidos biliares.

Un perro con puente y prurito inexplicable tiene una concentración de ácidos biliares totales de 7.5 mg/dl en ayu no y una concentración postprandial de 13.5 mg/dl.

La concentración normal en ayuno es de 0.1 mg/dl aprox. El hígado remueve y metaboliza los ácidos grasos de cadena corta que se absorben del intestino. Los ácidos grasos volátiles son producto de la fermentación de las bacterias anaeróbicas intestinales. La cantidad de ácidos grasos volátiles que se absorben están determinados por el número y localización de anaerobios en el intestino y por la composición de la dieta. Cuando estos lípidos se acumulan contribuyen a los signos de encefalopatía hepática por interferencia con la actividad de la carbamil fosfato sintetasa y la argininsuccinato sintetasa, que inhibe la conversión de amoníaco a urea. La elevación de los niveles de ácidos grasos volátiles juega un papel menor en la producción de signos de encefalopatía hepática.

En perros experimentales con puentes portosistémicos se desarrollan anomalías en el radio de los niveles de aminoácidos. En general los niveles de aminoácidos de cadena ramificada bajan porque son utilizados por los tejidos periféricos más rápidos de lo normal. Esto se facilita por las altas concentraciones plasmáticas de glucagón e insulina. Los niveles plasmáticos de aminoácidos aromáticos neutrales aumentan porque no son metabolizados en un rango normal por el hígado atrofiado con una división parcial de su circulación portal. Los aminoácidos de cadena ramificada son la leucina, valina e isoleucina, mientras que los aromáticos son la fenilalanina y la tirosina. Los niveles sanguíneos de amoníaco permanecen elevados en perros con puentes a pesar de la corrección del radio anormal de aminoácidos. Esto indica la importancia del desbalance de aminoácidos en cuanto a la producción de signos. Estos cambios en el metabolismo de aminoácidos solo se encuentra en casos clínicos con puentes. El amoníaco es capaz de producir signos clínicos, pero se observa poca consistencia en la relación entre los niveles sanguíneos de amoníaco y los signos clínicos.

La metionina administrada en forma oral se convierte por las bacterias intestinales en metilmercaptano, que cuando se absorbe a la circulación portal es removida y metabolizada por el hígado a dimetilsulfuro. El metilmercaptano que escapa

a la remoción hepática es tóxico en concentraciones plasmáticas molares. La metionina en forma oral en perros con hiperamonemia por puentes porta cava produce coma hepático.

La secreción de fluido biliar baja en animales con puentes portosistémicos, ya que la secreción se reduce más que el tamaño hepático, los puentes provocan una reducción del 50% en el tamaño hepático lo cual resulta en una reducción del 70% en la capacidad de transporte biliar.

El sistema reticuloendotelial hepático es evitado y su capacidad se reduce, resultando en una endotoxemia persistente y en una hipergammaglobulinemia provocada por muchos antígenos intestinales que se escapan de la remoción.

El hígado se atrofia cuando una anastomosis portosistémica divide en forma parcial la sangre del hígado. La atrofia resulta de una circulación disminuida y de la pérdida de hormonas pancreáticas que abundan en la sangre portal. El volumen del flujo sanguíneo hacia el hígado es importante para mantener el tamaño hepático normal. Una reducción del flujo sanguíneo hepático total en perros con puentes portacava se puede restaurar con una arterialización del sistema portal por anastomosis de una arteria pequeña a la vena porta. Aunque la pérdida de hormonas en la sangre portal continúa, este hígado mantiene su tamaño normal. Una transposición porta cava produce resultados similares cuando la vena cava se conecta a la vena porta a la entrada del hígado y la vena por-

ta se anastomosa al extremo caudal de la vena cava transpuesta. Los mecanismos homeostáticos normales tienden a mejorar la circulación hepática en perros con puentes porto sistémicos. El flujo arterial hepático se dobla en animales con puentes y atrofia hepática arriba del 50% del tamaño normal. Este aumento de flujo se aumenta, por esto la sangre contenida por gramo de tejido es cuatro veces lo normal. El volumen sanguíneo corporal total aumenta 20% y el gasto cardíaco aumenta 50% para mantener la perfusión hepática normal. La presión sanguínea arterial disminuye de 110 a 81 mm de Hg y la presión en la vena porta disminuye de 8.6 a 6 mm de HG. A pesar de estos cambios circulatorios, el flujo sanguíneo hepático total permanece abajo de lo normal y el hígado se estabiliza en un tamaño que se compensa con el aporte sanguíneo.

La circulación portal es una rica fuente de nutrientes y de agentes humorales importantes para mantener el tamaño hepático. Los nutrientes de la dieta son importantes ya que el tamaño hepático disminuye durante el ayuno. Una parte de la estructura de los hepatocitos y de la maquinaria metabólica proteica se vuelca a un rango de eliminación, y cuando los nutrientes no están disponibles, la estructura que se pierde, no es reemplazada sino hasta que se vuelven a ingerir nutrientes.

El tamaño hepático también se mantiene por factores hepatotróficos que contiene la circulación portal, estos incluyen,

a la insulina, el glucagón y posiblemente otras hormonas del intestino. La importancia de la insulina como un factor, se ha estudiado en animales con puentes porta cava donde se ha infundido en los vasos sanguíneos que van al hígado. En donde los puentes han provocado una reducción del 50% en el tamaño de los hepatocitos, la insulina es capaz de restaurar la mitad de la pérdida.

La función renal no se ha estudiado en perros con puentes porto sistémicos. Un número de observaciones se han hecho sobre el aumento de tamaño en los pacientes con puentes naturales. Si el aumento del gasto cardíaco es un signo consistente en estos pacientes, es posible que el flujo sanguíneo normal y el rango de filtración glomerular se aumenten y la hipertrofia que se observa sea similar a aquella que sucede después de una nefrectomía unilateral. Los puentes porta cava provocan trombocitopenia y problemas de coagulación en animales experimentales. Esto no está asociado con el tiempo parcial de tromboplastina anormal (1, 2, 21, 22, 27, 36, 59, 63, 71).

Signos Clínicos.- Las anomalías vasculares portosistémicas provocan signos clínicos que se observan con otras formas de enfermedad hepática. Los que se observan con más frecuencia son signos de encefalopatía hepática que se manifiestan como sordera y depresión. Algunos muestran signos más

severos como convulsiones, ceguera, ataxia, presión sobre la cabeza, desorientación y coma. Los signos son siempre evidentes pero pueden no ser tomados en cuenta si han estado presentes toda la vida del animal y se consideran parte de su personalidad. Ya que los signos más severos aparecen en menos de un tercio de los casos con anomalías vasculares portales, se debe empezar a sospechar cuando halla signos clínicos de enfermedad hepática. La polidipsia, la pérdida de peso y la anorexia se presentan en la mayoría de los pacientes, y el vómito y la diarrea en un cuarto a un tercio de ellos.

Muchos perros con puentes portosistémicos no alcanzan el tamaño normal de la raza (1, 4, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 31, 36, 50, 56, 59, 63).

Hallazgos de Laboratorio.- Una división parcial de la circulación portal del hígado, causa cambios clínicos patológicos que se reconocen en las pruebas de laboratorio de rutina. Los hemogramas no son muy útiles excepto por la hipoproteíнемia. La síntesis de la albúmina hepática disminuye por la atrofia hepática y por la ruptura en el metabolismo del nitrógeno. Una reducción en la ingestión de proteínas para manejar los signos de encefalopatía hepática, contribuye a una deficiencia en la síntesis de albumina. La ascitis, por un aumento en el volumen de distribución de la albumina, se acelera por su pérdida a través del tracto gastrointestinal.

Algunas químicas sanguíneas son siempre anormales cuando la circulación portal es dividida. La función hepática se evalúa con la prueba de retención de BSP, que siempre es anormal, con una retención mayor al 5% de colorante a los 30 minutos.

La depuración del colorante esta determinada por la función hepática y el flujo sanguíneo. En perros jóvenes, una excreción anormal del colorante se debe a una circulación insuficiente, por esto la excreción no puede ser valorada.

Después de una atrofia hepática secundaria, la retención de BSP refleja una baja de la función hepática tanto como un flujo sanguíneo alterado. Con la hipoproteinemia la retención de BSP muestra una falsa baja.

Las concentraciones de amoniaco sanguíneo en ayuno siempre estan arriba del valor medio normal de 50 a 60 mg/dl. Los pacientes con anomalías en las venas portales, muestran signos de encefalopatía hepática, con amoniaco sanguíneo que va de 150 a 1000 mg/dl. El grado de hiperamonemia no se correlaciona con la severidad de los signos clínicos. Las convulsiones repetidas se asocian con amoniaco sanguíneo de 200 mg/dl, mientras otros perros con niveles de amoniaco de 500 mg/dl muestran signos menos severos. Ya que los signos clínicos de encefalopatía hepática son producidos por las concentraciones de amoniaco, por el radio de los aminoácidos plasmáticos, por los ácidos grasos de cadena corta y los mercaptanos, la

severidad de los signos clínicos será independiente de las concentraciones de amoniaco sanguíneo.

Un amoniaco sanguíneo normal en ayuno no descarta la posibilidad de un puente portal. Las concentraciones de amoniaco sanguíneo a veces son normales, pero deberá realizarse la prueba de tolerancia al amoniaco. Se administra cloruro de amoniaco en forma oral y se determina el amoniaco sanguíneo 30 minutos después. En animales normales las muestras a los 30 minutos contienen concentraciones similares a las que había antes de la prueba. Con puentes portosistémicos las concentraciones de amoniaco pueden alcanzar valores hasta de 1000 mg/dl.

La actividad de las enzimas séricas a veces se aumenta. La TSGP aumenta poco, solo un poco más del doble de los valores normales. La elevación de TSGP refleja la degeneración de los hepatocitos, que se debe a la deficiencia de nutrientes y a la endotoxemia. La FAS se eleva con menos frecuencia que la TSGP. Las bases para la elevación de la FAS se desconocen. Ya que la FAS es menos específica que la TSGP para la enfermedad hepática, muchos factores pueden contribuir a su elevación. La actividad plasmática de la gamma glutamil transpeptidasa aumenta en animales experimentales con puentes porta cava.

Las concentraciones de glucosa sanguínea se encuentran debajo de lo normal. Ya que los niveles de glucosa estan de-

terminados por muchos factores que operan para mantener la homeostasis, la interpretación de los niveles de glucosa sanguínea es difícil sin realizar otras pruebas. La Hipercolesteronemia a veces se observa con niveles de urea, bilirrubina y electrolitos sanguíneos normales.

El urianálisis provee claves para la enfermedad hepática. La enfermedad hepática y la hiperamonemia provocan biurato de amonio, uratos amorfos o cristales de bilirrubina que aparecen en la orina. Ya que estos cristales son solubles en orina diluida, solo se encuentran cuando la orina se concentra. Los niveles de ácido úrico plasmático no aumentan en perros con puentes. Una ausencia de cristales de biurato de amonio en orinas concentradas no descarta la posibilidad de un puente (2, 3, 4, 6, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 30, 36, 39, 42, 44, 49, 50, 51, 56, 58, 63, 71).

Hallazgos Radiológicos.- Las anastomosis vasculares portosistémicas se identifican en radiología por medio de arteriografías y venografías. La mayoría de los procedimientos requieren de la cateterización de una arteria o vena. Una de las técnicas menos invasivas es la portografía arterial mesentérica craneal, donde un cateter se introduce en la arteria femoral y es pasada por fluoroscopia a través de la aorta hasta la arteria mesentérica craneal.

El medio de contraste se inyecta en forma automática y

se toman radiografías en rápida sucesión. Los puentes no son delimitados hasta que el medio de contraste ha pasado a través de la fase arterial y capilar, lo cual toma de 4 a 10 segundos. La fase venosa muestra el puente en los siguientes 6 a 14 segundos. Un procedimiento poco invasivo involucra la esplenoportografía, donde el medio de contraste se inyecta en el parénquima del bazo. El drenaje venoso del bazo entra a la circulación portal, y de dos a cuatro segundos después de la inyección se toman las radiografías durante un período de 4 a 6 segundos para delinear los puentes.

El método más invasivo requiere la celiotomía para cateterizar una pequeña vena mesentérica e inyectar el medio de contraste.

La ventaja de utilizar este procedimiento es que no se necesita un equipo con cambios de cassettes automático, ya que una o dos radiografías tomadas de 5 a 10 segundos después de la inyección identifican al puente. Esta técnica delimita los puentes mejor que cualquier otra. El medio de contraste inyectado a la vena mesentérica llega al puente en un bolo más compacto que con la inyección arterial, donde el colorante se diluye por el viaje a través del lecho capilar y puede no identificar las anormalidades (34, 45, 63, 77).

Biopsia y Hallazgos Patológicos.- La biopsia hepática de perros con puentes portosistémicos revela atrofia hepática

ca que es tan severa como para cambiar la arquitectura hepática. Las áreas portales se observan más cerradas de lo normal, esto significa la pérdida de células del parénquima y el llenado por cordones de hepatocitos colapsados. Se observan cambios degenerativos en los hepatocitos que quedan, esto incluye lípidos y vacuolización, que puede ser centrolobulillar reflejando una anomalía circulatoria. La degeneración crónica puede causar fibrosis alrededor de la vena central. Una respuesta inflamatoria se observa en las áreas portales del lóbulo, lo que se asocia con fibrosis. Estos cambios morfológicos se desarrollan a partir del metabolismo alterado de carbohidratos, grasa y proteínas; la hipoxia, la endotoxemia y un exceso de antígenos y bacterias que provienen del intestino. Una congestión generalizada de las venas centrales y de los sinusoides es común y refleja el aumento de flujo sanguíneo hepático por gramo de tejido. Las áreas portales son prominentes por la proliferación de ductos biliares. Los cambios más evidentes son la atrofia y la congestión que hacen concluyente el diagnóstico cuando no se encuentra evidencia de inflamación celular con neutrófilos e inmunocitos no es un hallazgo a la biopsia. La fibrosis o cirrosis no es prominente aún en animales que han tenido el puente por dos o tres años (18, 24, 35, 54, 63).

Diagnóstico.- Los hallazgos de laboratorio clínico son

útiles cuando se sospecha de puentes portosistémicos. Las pruebas bioquímicas no confirman la presencia del puente. Las concentraciones de amoniaco sanguíneo, las pruebas de tolerancia al amoniaco y la retención del BSP, establecen que el problema involucra la función hepática o la circulación a través del hígado, pero no se distingue la presencia del puente de otra afección hepática. Las anormalidades de laboratorio en conjunción con los signos clínicos justifican los estudios radiológicos.

Algunos pacientes muestran una marcada elevación de TSGP semejándose más a una hepatitis. Cuando toda la información clínica y de laboratorio no sugiere en forma clara la presencia de un puente, se utiliza la biopsia.

Estudios radiológicos simples muestran un hígado pequeño que no es patognomónico de la presencia de un puente, por lo que una angiografía se debe realizar para confirmar el diagnóstico (63, 77).

Manejo y Pronóstico.- Los pasos iniciales en el tratamiento de perros con anormalidades porta cava se encamina contra la producción y absorción de toxinas. Esto se realiza con el uso de dietas bajas en protefnas, antibióticos para reducir el número de bacterias intestinales y catárticos para reducir la absorción de toxinas. Este tratamiento va dirigido a solo una parte de las anormalidades creadas por el puente.

No corrige los desbalances en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas y no tiene efecto sobre la atrofia hepática (63).

Información reciente muestra que un cierre quirúrgico parcial del puente ofrece las mejores esperanzas para una recuperación (1, 63, 64).

a) Dieta.- El amoníaco es el producto tóxico más importante producido y absorbido del intestino. Las bacterias intestinales producen amoníaco por su actividad ureasa sobre la urea, y sus propiedades de deaminación de péptidos. La urea se difunde del espacio extracelular hacia el intestino en cantidades determinadas por la cantidad de nitrógeno en la dieta.

La cantidad de péptidos que entran al intestino se puede controlar por la dieta. La mayoría del amoníaco es producido en el intestino grueso. Por esto, la proteína de la dieta debe ser de digestión y absorción rápida en la parte craneal del intestino delgado. Cantidades variables de proteína penetran al colon proveniente de las células de descamación y de las proteínas plasmáticas. La descamación del intestino delgado es mínima cuando el contenido intestinal es bajo. Son numerosos los problemas que provocan las proteínas plasmáticas que se pierden en el intestino.

La hipoproteïnemia que se asocia con un puente, no se debe por completo a la atrofia hepática y a la baja síntesis de

proteínas. El paciente debe ser investigado y tratado de todas las causas de pérdidas de proteínas por enteropatías, para reducir el paso de proteínas al colon.

La composición de aminoácidos protéicos es también importante, ya que los animales con encefalopatía hepática por un puente tienen ratios anormales en la suma de aminoácidos de cadena ramificada a la suma de aminoácidos aromáticos neutrales. El ratio es mayor de 3.0 en perros normales y alcanzan el 1.0 en perros con puentes. Este desbalance puede ser corregido alimentando con dietas ricas en aminoácidos de cadena ramificada ni bajas en aromáticos. Las proteínas de la leche tienen esta composición de aminoácidos, por esto se justifica su manejo en pacientes con puentes. El queso cottage ha sido usado por muchos años y es la mejor proteína para alimentar.

El queso cottage es similar a la composición de aminoácidos de otras proteínas, pero hay razones para sus efectos en disminuir los signos de encefalopatía hepática.

Las hidrolasas de la caseína son mejores que la caseína intacta, ya que son ricas en aminoácidos de cadena ramificada que contienen menos aminoácidos aromáticos. Las hidrolasas de caseína proveen una mejor fuente de nitrógeno para perros con puentes. El mayor problema con una alimentación prolongada con queso cottage es la poca aceptación por el paciente.

La cantidad de proteína que se da a animales con puentes

esta controlada. Cuando no se dan proteínas, las calorías se suplementan con glucosa, el catabolismo de las proteínas del cuerpo procede como en un estado anormal y el radio de aminoácidos plasmáticos permanece anormal. Por esto, una dieta libre de proteínas puede bajar los niveles de amoniaco, pero no corrige el desbalance de aminoácidos. Agregando aminoácidos de cadena ramificada a la glucosa se corrige el problema. Por es to, la restricción en la ingestión de proteína tiene efectos benéficos para mejorar los signos de encefalopatía hepática, pero puede exacerbar otros problemas. La restricción de proteína en el manejo de un perro con puente provoca concentraciones de proteínas plasmáticas que bajan de 2 a 3 gr/dl por un periodo de un mes. La síntesis de proteínas hepáticas se puede evaluar a través de la medición de proteínas plasmáticas. Las funciones hepáticas metabólicas requieren de proteínas para mantener su función y la restricción en la ingestión de proteínas compromete la habilidad hepática para sintetizar proteínas para tal mantenimiento de funciones. La restricción proteíca solo se indica cuando hay signos no manejables de encefalopatía hepática. En todos los otros casos el nivel de proteínas en la dieta no se restringe, pero se ajusta para encontrar las necesidades del paciente, para sintetizar proteínas del cuerpo y para prevenir signos de encefalopatía hepática. De ser posible la ingestión de proteínas se deberá mantener en un mínimo de un gramo por cada 20 calorías de comida ingerida.

Los carbohidratos se suplen en forma digerida y se absorben en el intestino delgado anterior. Se requieren para minimizar el catabolismo de aminoácidos para la producción de energía. Los carbohidratos que se fermentan a ácidos grasos volátiles deben ser evitados, ya que los productos que se forman actúan de forma sinérgica con la hiperamonemia produciendo encefalopatía hepática. Las bacterias colónicas metabolizan los polisacáridos para producir estos ácidos grasos.

Se desconoce la importancia de los niveles de grasa en la dieta. Los ácidos grasos libres interfieren con el metabolismo del amoníaco contribuyendo a la hiperamonemia y por esto ayudan en forma directa a la encefalopatía hepática. La mayoría de la grasa de la dieta se resintetiza a triglicéridos formando quilomicrones antes de dejar las células del epitelio intestinal. Por esto, la comida no produce una elevación marcada en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos aumentan durante el ayuno cuando los triglicéridos adiposos periféricos se catabolizan para obtener energía.

Los requerimientos dietéticos de perros con puentes se pueden lograr con una dieta formada de queso cottage y almidón de digestión rápida como el del arroz, si la dieta no puede ser balanceada en forma correcta se suplementan vitaminas y minerales.

Se debe alimentar en pequeñas cantidades en forma fre-

cuenta para minimizar la posibilidad de una encefalopatía hepática provocada por la entrada de grandes cantidades de proteína en el intestino grueso. Grandes cantidades de proteína administradas en una sola comida al día, que exceden las necesidades de nitrógeno del animal son catabolizadas para producir energía o son convertidas a triglicéridos. Después de la deaminación de proteínas, el amoníaco adicional deberá convertirse en urea.

La alimentación frecuente reduce los períodos diarios durante los cuales las proteínas del cuerpo se catabolizan a energía. Durante el ayuno, la proteína del músculo se cataboliza a aminoácidos que son deaminados y convertidos en glucosa y triglicéridos periféricos son catabolizados a ácidos grasos libres, que son metabolizados a cuerpos cetónicos para obtener energía. El catabolismo proteico produce cantidades adicionales de amoníaco que debe ser detoxificado, lo que perpetua los desbalances de aminoácidos, ya que los aminoácidos de cadena ramificada y la alanina son utilizados en forma primaria para energía, mientras que los aminoácidos aromáticos son metabolizados en el hígado y su rango de utilización se reduce con la enfermedad hepática. Los efectos tóxicos potenciales de los ácidos grasos libres se aprecian más durante el ayuno, que es cuando sus niveles son más altos. Los ácidos grasos de cadena larga son oxidados en forma incompleta en el hígado, formando grandes cantidades de ácido octanoico que

contribuyen a la encefalopatía. La alimentación frecuente también beneficia al metabolismo de carbohidratos. Los perros con puentes portosistémicos tienen niveles de glucosa bajos. La hipoglicemia que se manifiesta durante el ayuno se debe a la poca disponibilidad de glucosa, esto se puede prevenir con una alimentación frecuente, ya que en perros con puentes de glucosa oral es dañina, la alimentación frecuente mantendrá abajo de lo normal los niveles de glucosa.

Aunque el daño no es tan severo para producir una hiperglucemia significativa. El manejo de la dieta en perros con puentes no es un tratamiento exitoso a largo plazo. No hay evidencia de que tengan una esperanza de vida normal. La función hepática se deteriora en forma progresiva debido a la atrofia hepática progresiva.

Los signos clínicos de depresión persisten a pesar de un óptimo manejo de la dieta.

El pronóstico a largo plazo es pobre para los animales manejados únicamente con dietas controladas (2, 3, 4, 21, 22, 50, 56, 60, 61, 63).

b) Control de la Microflora Intestinal.- La producción de amoníaco y su absorción se reducen cuando el número de bacterias productoras de amoníaco se reducen. Los antibióticos no absorbibles tales como la neomicina se han utilizado para tratar de esterilizar al intestino. La mayoría de los orga-

nismos Gram negativo se han vuelto resistentes a la acción de estos antibióticos, los cuales nunca fueron activos contra anaerobios, que también son capaces de producir amoníaco. Para que la neomicina sea efectiva se debe administrar en dosis tan altas que son tóxicas para la mucosa intestinal. Por esto, los niveles de neomicina efectivos para reducir la microflora intestinal no deben ser utilizados más que unos días. La Kanamicina es también efectiva contra la mayoría de los aerobios y puede ser efectiva durante una terapia de corto tiempo para puentes, aunque no se ha usado para tal propósito. Los antibióticos como la vancomicina suprimen la flora anaeróbica intestinal pero no han sido recomendados para la terapia de puentes. En general los antibióticos efectivos que se dan en forma oral pueden reducir en forma marcada el número de bacterias colonicas durante algunos días, después de lo cual su número regresa a lo normal. Algunas bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos en 24 a 48 horas y la supresión de las cepas sensibles pueden causar que las resistentes se multipliquen. Por esto, los antibióticos no se usan más que por algunos días en pacientes con encefalopatía hepática severa.

Los antibióticos que reducen la microflora intestinal tienen otros efectos deseables por minimizar la conversión de metionina a metilmercaptano que es tóxico, reducen la producción de ácidos grasos volátiles por la fermentación de po

lisarcáridos y la producción de endotoxinas liberadas de las bacterias muertas. El uso de antibióticos para reducir la microflora, tiene su valor más importante en los efectos anteriores.

La modificación de la microflora también se ha intentado por la administración oral de microorganismos que no producen amoniaco a partir de urea o péptidos. La teoría es que estas bacterias reemplacen a las productoras de amoniaco que son parte de la microflora intestinal. Los intentos para colonizar el colon con especies de lactobacilos no han tenido éxito. La microflora normal no puede ser desplazada administrando una bacteria extraña, y si llega a suceder será en forma temporal.

El número de bacterias intestinales se puede reducir por diarrea debida a cualquier causa. La sales que provocan una catarsis osmótica salina reducen el número de bacterias y previenen la acumulación de sustratos para bacterias, para metabolizar y producir productos tóxicos. La diarrea producida por catarticos salinos baja el pH del contenido colónico a menos de 6.0. La producción de amoniaco por bacterias colónicas y su absorción se reducen en un pH bajo. El amoniaco existente ionizado (NH_4) y no ionizado (NH_3) se forma en radio determinados por el pH de la solución. El pK para el amoniaco es de 9.1 en los fluidos del cuerpo del perro, significando que a un pH de 9.1 la mitad del amoniaco es NH_4 y la mitad es NH_3 .

Como el pH de los fluidos del cuerpo es de 7.4, la mayoría del amoníaco existe como NH_4 . El contenido colónico tiene un pH más alto que los fluidos del cuerpo, como resultado de la secreción colónica de bicarbonato. Por esto grandes cantidades de amoníaco son NH_3 , por lo cual, siendo liposoluble se difunde en forma más rápida a través de las membranas celulares y se absorbe. Reduciendo el pH del colon, aumenta la concentración de amoníaco ionizado, el cual se absorbe poco. Un disacárido, la lactulosa, se utiliza para reducir la formación y absorción de amoníaco. Este azúcar que no es digerido en el intestino delgado se fermenta por las bacterias colonicas en cuanto alcanza el colon.

La fermentación produce metabolitos ácidos que bajan el pH del contenido del colon y aumentan el número de partículas osmóticas activas produciendo diarrea. La lactulosa ofrece pequeñas ventajas sobre los catárticos salinos en la reducción del pH del colon y en la producción de diarrea. Los azúcares que no se asimilan en el intestino delgado pero que se fermentan en el colon generan productos que se absorben en forma eficiente en el colon, con solo pequeñas cantidades que se excretan. La fermentación produce ácidos grasos volátiles que pueden ser tóxicos. Con una mala absorción de azúcar en el intestino delgado, la cantidad de fluido que entra al colon, es mayor que la que se logra por una atracción osmótica por el azúcar. Por esto, el mecanismo de acción de la

lactulosa es diferente a la teoría.

La lactulosa es una terapia cuestionable en el perro. La habilidad de las bacterias intestinales para producir amoníaco se puede minimizar inmunizando animales contra ciertas bacterias productoras de amoníaco, provocando que su número baje. Esto solo es efectivo para algunas de las muchas bacterias capaces de producir amoníaco.

Los inhibidores de ureasa se administran para reducir la cantidad de amoníaco producida a partir de la urea (4, 14, 17, 20, 21, 42, 50, 56, 63, 69, 71).

c) Cirugía.- El único tratamiento exitoso para las anastomosis vasculares portosistémicas es restaurar la circulación hepática normal. La mayoría de las anastomosis vasculares portosistémicas consisten de un solo puente que puede ser cerrado en forma quirúrgica. Los puentes extrahepáticos se identifican rápido durante la celiotomía, mientras que los puentes que se ramifican de la vena porta dentro del parénquima hepático son difíciles de identificar.

El vaso que forma el puente se cierra en forma parcial colocando una ligadura alrededor del mismo y una aguja roma de diámetro conocido, después de ligar se retira la aguja. El vaso cerrado en forma parcial permanece abierto con un diámetro igual al de la aguja roma. El tamaño de la aguja seleccionada se determina por el tamaño del puente antes de cerrarlo. La aguja se selecciona para reducir el diámetro del vaso

al 25% de su diámetro antes de ligar. Una reducción de esta magnitud disminuye el flujo sanguíneo del puente al 6% del flujo anterior a la ligadura. Cuando la oclusión del puente es total, aparece evidencia de hipertensión portal en corto tiempo. Un cierre completo del puente es fatal.

Una obstrucción completa de la vena porta normal por so lo 30 minutos tiende a cambios irreversibles que son similares a aquellos que se producen por un cierre completo del puente.

Aunque los estudios angiográficos fallan con frecuencia para revelar la circulación porta hepática, el hígado en perros con puentes puede tener vasos que se requieren para la circulación hepática normal. Los vasos normales están presentes al nacimiento, pero, cuando el animal con puente madura no se desarrollan, porque no llevan un flujo normal de sangre. Por esto el hígado no crece en forma apropiada. Cuando la anastomosis portosistémica se corrige a una edad temprana la oportunidad de éxito es mayor.

El hígado y su vasculatura todavía se puede desarrollar en un perro joven, respondiendo a la restauración de la circulación normal. Un cierre parcial del puente en perros maduros tiene menos éxito. La mayoría de los casos de puentes no se reconocen sino hasta que el perro alcanza su madurez. El cierre quirúrgico de puentes en perros maduros produce una mejoría dramática de los signos clínicos aunque la función

hepática no mejore. La histología del hígado muestra que contiene un número normal de vasos. La atrofia parenquimal es reversible, ya que el hígado tiene una gran capacidad de regeneración. La biopsia hepática de perros jóvenes con una corrección quirúrgica de puentes muestra una apariencia normal del parénquima (1, 8, 25, 32, 54, 61, 63, 64).

d) Fluidos y Electrolitos.- Los animales con puentes portosistémicos tienen depleción del potasio con alcalosis, si se ha presentado vómito. La reposición del potasio es importante. Algunas dietas son bajas en potasio, en cuyo caso se debe suplementar cloruro de potasio. Los signos de encefalopatía hepática son más severos en animales con alcalosis (17, 59, 63).

IV.B.- Hepatitis Supurativa.

Los abscesos hepáticos son muy poco frecuentes en las pequeñas especies. La mayoría de los abscesos están asociados con infecciones de otros órganos y sistemas (11, 33, 44, 63).

Etiología y Patogenia.- La hepatitis supurativa es provocada por una colonización bacteriana del hígado. Los abscesos hepáticos son consecuencia del escape de grandes cantidades de bacterias del tracto gastrointestinal. La contaminación bacteriana de la cavidad peritoneal que sigue a las perforaciones gastrointestinales, donde las bacterias invaden al hígado por una extensión directa de la contaminación peritoneal y por la circulación portal que las remueve del abdomen. El sistema reticuloendotelial hepático remueve las pequeñas cantidades de bacterias que en forma normal salen del intestino y entran a la circulación portal. El sistema reticuloendotelial es incapaz de remover los microorganismos de la circulación portal si su función normal está inhibida por el choque del trauma, infección o cirugía. Por esto los microorganismos escapan a la fagocitosis, provocando abscesos hepáticos y septicemia.

La hepatitis supurativa es resultado de la contaminación bacteriana del abdomen, durante una celiotomía o una cirugía gastrointestinal. La pancreatitis aguda provoca abscesos en

páncreas y como consecuencia, se pueden desarrollar abscesos hepáticos por extensión. En el neonato una hepatitis supurativa se desarrolla por una invasión bacteriana a través de la vena umbilical al nacimiento. La causa más común de una hepatitis supurativa en animales se debe a la invasión bacteriana a través de las venas umbilical o porta.

Los abscesos también se desarrollan por una invasión bacteriana que provenga de la arteria hepática, lo que significa una septicemia o bacteremia primaria. Estos abscesos hepáticos se asocian con una endocarditis bacteriana.

El sistema biliar es una gran vía por la cual las bacterias pueden entrar al hígado produciendo abscesos. Esto es común en aquellas especies de animales con una alta incidencia de obstrucciones biliares extrahepáticas, donde la colangitis es un hallazgo primario o secundario. Aunque la colangitis es rara en las pequeñas especies, cuando hay hepatitis supurativa se asocia con colangitis. Por esto, los ductos biliares no parecen ser una entrada importante de bacterias invasivas que produzcan abscesos hepáticos.

La hepatitis supurativa se desarrolla después de una destrucción regional del hepatocito por problemas como traumas y neoplasias. El tejido desvitalizado no es capaz de remover los microorganismos que el hígado en condiciones normales destruye, y el resultado será la formación de abscesos. Para prevenir esta condición se utilizan antibióticos, después de

un trauma abdominal. La respuesta de algunos animales con enfermedad hepática al uso no específico de antibióticos se explica por el efecto de la droga contra una hepatitis supurativa secundaria. Los microorganismos anaerobios de la microflora intestinal son la causa más común de abscesos hepáticos. Por esto, cuando se sabe que el organismo que provoca el absceso se originó del tracto gastrointestinal, el tratamiento primario es contra los anaerobios intestinales (11, 21, 33, 39, 49, 59, 63).

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio, Diagnóstico.- Los abscesos hepáticos provocan fiebre persistente, que no responde a los antibióticos. Se observan signos inespecíficos como depresión y anorexia. Se encuentra hepatomegalia, peritonitis, dolor y fluidos abdominales. Las manifestaciones de infección sistémica incluyen linfadenopatía, orquitis, abscesos cutáneos, tos y disnea. La evaluación clínico patológica revela una infección crónica. La leucocitosis prevalece con cambios inflamatorios agudos y hay monocitosis cuando el proceso se vuelve crónico. En el estado crónico hay hipergammaglobulinemia. La química sanguínea revela un aumento de la TSGP, estos aumentos reflejan el grado de degeneración hepatocítica. Los hallazgos clínicos y de laboratorio no sugieren enfermedad hepática a menos que se le anticipen cambios con septicemia, haciendo fácil la suposición de una enfermedad hepática. El examen del exudado peritoneal, si es que

existe, identificará la peritonitis, si se sospechara de absceso hepático.

La endocarditis bacteriana es con frecuencia el diagnóstico. Cuando se identifica una peritonitis infecciosa se presume que puede haber una hepatitis supurativa. Cuando no se encuentra una infección en la cavidad abdominal, se dificulta el diagnóstico de absceso hepático. No se puede hacer un diagnóstico definitivo con los datos de laboratorio y los hallazgos radiográficos. La biopsia hepática puede ser útil, aunque una biopsia percutánea a ciegas puede diseminar la lesión. El examen del hígado por laparoscopia o por celiotomía ayuda a identificar las lesiones que están sobre o alrededor de la superficie del hígado. Los abscesos que son escasos y profundos no se aprecian por las técnicas anteriores. Se identifican mejor por gammagramas hepáticos (6, 8, 11, 21, 35, 39, 49, 63).

Tratamiento.- Rara vez se trata con éxito la hepatitis supurativa. Por consecuencia, el conocimiento de los factores predisponentes es importante para prevenir con ciertas medidas la formación de abscesos. Por esto, la contaminación del abdomen con bacterias intestinales se trata solo para prevenir la muerte, sino para evitar la peritonitis crónica y la abscesación que le sigue. La cavidad peritoneal debe ser lavada perfectamente para remover los microorganismos y los detritus celulares.

Los antibióticos que se usan incluyen aquellos que afectan bacterias aerobias y anaerobias. Las aerobias son sensibles a gentamicina y un alto porcentaje a la kanamicina. Todas las anaerobias son sensibles a la penicilina a excepción del Bacteroides fragilis que puede contribuir a la infección. Este organismo es sensible a la clindamicina, esta droga solo se recomienda cuando se encuentra el Bacteroides fragilis. El cloranfenicol es la segunda droga en efectividad contra anaerobios.

El tratamiento de los abscesos es el mismo de un abdomen contaminado. El tratamiento no tendrá éxito a menos que el absceso sea drenado. Esto solo es posible por una celiotomía y el drenaje no deberá contaminar la cavidad peritoneal, provocando más abscesos. Los abscesos múltiples no pueden ser drenados.

El pronóstico para todos los abscesos hepáticos es pobre (63).

IV.9.- Hepatitis Granulomatosa.

La hepatitis granulomatosa es un hallazgo postmortem como parte de una enfermedad sistémica (33, 63).

Los signos que se encuentran son fiebre persistente, de presión, pérdida de peso, anorexia y leucocitosis. Estos signos son inespecíficos y no llaman la atención hacia un problema hepático. Otros signos que reflejan la naturaleza generalizada del problema son: linfadenopatía, dolor generalizado, dermatitis y gingivitis ulcerativa. Cuando los signos clínicos no responden al tratamiento con antibióticos y el paciente es eutanasiado o muere, los granulomas se reconocen postmortem. Un alto número de animales desarrollan granulomas a partir de la migración de larvas de parásitos a través del hígado, se piensa que esto no da signos clínicos.

La causa de la hepatitis granulomatosa se desconoce en la mayoría de los casos. Un agente incitante, inicia una secuencia de eventos que resultan en un granuloma que se caracteriza por la formación de células gigantes. Los microorganismos, agentes anafilácticos y complejos inmunes pueden provocar la formación de linfocitos sensibilizados, después de lo cual dan monocitos y macrófagos que se transforman en células epitelioides. Estas, después se desarrollan en células gigantes multinucleadas, la apariencia histológica de los granulomas revela la presencia de linfocitos y de células

plasmáticas que rodean nidos de monocitos y macrófagos o histiocitos con células gigantes dentro. El granuloma se desarrolla como una respuesta inmunológica o como una respuesta inflamatoria a una sustancia extraña. De aquí, que un amplio rango de diferentes sustancias pueden estimular la formación de un granuloma. El hígado, un sitio primario, tiene un sistema reticuloendotelial activo que remueve todas las sustancias extrañas de la circulación portal.

Cuando esto involucra un agente infeccioso o un antígeno que no pudo ser destruido es posible entonces la formación de un granuloma. El bazo con frecuencia se involucra en la misma forma.

La formación de un granuloma se observa con neoplasias que representan el mejor ejemplo de un antígeno endógeno como estímulo. Por esto, en esencia un granuloma es un fenómeno autoinmune (26, 63).

La formación de granulomas que acompaña a la Peritonitis Infecciosa Felina provoca muchos de los signos clínicos. Esta respuesta es mayor por los tejidos dañados que por la presencia de un virus. Los gatos con solo una viremia muestran algunos signos clínicos hasta que se inducen cambios morfológicos que provocan la respuesta del sistema inmune hacia el virus. Una alta incidencia de granulomas se encontró en una colonia de perros beagles normales y se sugiere que se debía a una migración parasitaria. La coccidiodomycosis y la histoplas

mosis provocan hepatitis granulomatosa en perros que viven en áreas endémicas.

La hepatitis granulomatosa se identifica por biopsia del hígado. No existen otras formas de hacer el diagnóstico.

Una evaluación bioquímica del hígado da resultados variables que provocan confusión por la fiebre persistente y el tratamiento con antibióticos y esteroides. Los granulomas no forman un proceso difuso a través del hígado. Pueden estar diseminados y una biopsia ciega del hígado no será diagnóstica. El error de la biopsia se puede reducir obteniendo más de una biopsia.

El tratamiento de la hepatitis granulomatosa involucra medidas específicas cuando el agente etiológico tratable es identificado. En algunos casos se observa mejoría con antibióticos.

Una terapia inespecífica involucra el uso de corticoesteroides.

Estos agentes interfieren con la respuesta inmune. También interfieren con la formación de complejos inmunes. Los corticoesteroides han mostrado ser de valor en humanos, pero no se han probado en perros (59, 63).

En casos donde el agente etiológico persiste se emplea una terapia de largo tiempo con corticoesteroides. El resultado es bueno, a menos que se encuentre una forma avanzada de la enfermedad. El pronóstico es pobre en todos los gatos.

con Peritonitis Infecciosa Felina. Se desconoce porque la formación de granulomas no responde a la terapia en esta enfermedad (49, 63).

IV.10.- Lipidosis Hepática.

Es uno de los problemas hepáticos reportados con mayor frecuencia en pequeñas especies. En el pasado la hepatopatía inducida con esteroides, era identificada en forma incorrecta como lipidosis. Los cambios morfológicos en los hepatocitos después de la administración de esteroides, no se deben a la infiltración grasa, sino al cambio en el contenido del fluido de la célula.

En el pasado la lipidosis había sido diagnosticada a la necropsia formando la mitad de todos los tipos de enfermedad hepática en el perro y en el gato.

Las evaluaciones recientes muestran que la incidencia de lipidosis es mucho más baja. El hígado no deberá ser biopsiado en estos casos a menos que exista evidencia de enfermedad hepática primaria.

Hay contraindicaciones para utilizar algunas medicaciones en el tratamiento de lipidosis hepática (8, 11, 13, 21, 14, 33, 35, 54, 59, 63, 75).

Etiología y Patogenia.- Las causas de lipidosis hepática en pequeñas especies son desnutrición, sobrenutrición

(obesidad), malnutrición de proteínas-calorías, diabetes mellitus, drogas y toxinas.

Las causas más frecuentes son el ayuno, obesidad y diabetes mellitus.

La lipidosis hepática como evento último en el ayuno total no requiere de un manejo especial, más que la restauración de la homeostasis nutricional. La lipidosis hepática en animales muy obesos y en animales con diabetes mellitus debe ser manejada indefinidamente.

Las drogas que producen lípidos hepáticos incluyen las tetraciclinas; los cambios hepáticos provocados por una administración prolongada de drogas y una enfermedad hepática preexistente que interfiera con la excreción biliar de la droga.

La acumulación de la droga resultante precipita la lipidosis aunándose a la patología hepática preexistente. Las toxinas contribuyen en forma importante en la patogenia de la lipidosis hepática.

Las toxinas bacterianas que se producen en el intestino y que se absorben en cantidades excesivas producen lipidosis hepática. La lipidosis hepática provocada por toxinas bacterianas producidas en el intestino de animales experimentales, se corrige con antibióticos que se administran para reducir el número de bacterias de la flora intestinal. Estos hallazgos muestran el uso de los antibióticos en el manejo de la

enfermedad hepática.

La lipidosis hepática más difícil de manejar es aquella que se asocia con diabetes mellitus.

Se ha sabido por más de 50 años que una función pancreática normal es necesaria para prevenir la lipidosis hepática. La pancreatectomía en perros da como resultado una lipidosis hepática que persiste aún cuando se administra insulina, pero desaparece cuando se alimenta con extracto pancreático o colina. La patogenia de los cambios grasos resulta en un aumento en el transporte de grasa hacia el hígado, un aumento en la síntesis de lípidos en el hígado, o un decremento en la movilización de grasa del hígado. La mayoría de estos factores tienen un papel en el perro.

Durante la deficiencia de insulina hay un aumento de la lipólisis de los acumulos de lípidos periféricos, que da como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres removidos por el hígado. En el perro un aumento en la producción de triglicéridos es producto de una deficiencia de insulina. El diabético no ha perdido la habilidad para sintetizar lipoproteínas por la movilización de las grasas a partir del hígado. La movilización no la lleva a cabo solo cuando hay deficiencia de proteínas o pérdida de precursores para la síntesis de fosfolípidos. La síntesis de fosfolípidos en forma normal no se reduce en diabéticos.

La lipidosis hepática progresa a cirrosis en perros diabéticos.

béticos en 2.5 a 5 años, y la patogenia parece ser la misma que en una deficiencia de colina. La lipidosis hepática es un problema importante que se debe considerar en el manejo y en el pronóstico para cada animal con diabetes mellitus. El manejo exitoso de este aspecto de la enfermedad depende de la buena regulación del metabolismo de carbohidratos (7, 11, 15, 21, 33, 38, 49, 52, 59, 63, 70, 75).

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio, Diagnóstico.- La lipidosis hepática se desarrolla en forma secundaria a problemas nutricionales primarios o secundarios.

Debido a esto los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden reflejar un problema primario donde es difícil determinar si un problema hepático secundario está ayudando a los signos clínicos. Los depósitos de lípidos provocan anomalías en pruebas que se utilizan para evaluar la integridad y función de la célula hepática.

La TSGP aumenta su actividad ligeramente, sobre todo en animales con lipidosis hepática secundaria a diabetes mellitus. Las cantidades excesivas de esta enzima se liberan durante la degeneración y necrosis del hepatocito. La diabetes mellitus pueden aparecer al mismo tiempo que una pancreatitis aguda, provocando necrosis focal extensiva y elevación de los niveles de TSGP. Un alto porcentaje de animales con diabetes mellitus muestran cambios microscópicos de

pancreatitis aguda a la necropsia.

Esta asociación se afirma también por el hallazgo de que un tercio de los pacientes con diabetes mellitus tienen niveles elevados de amilasa y lipasa, cambios que son diagnósticos de pancreatitis aguda. Cuando la evaluación bioquímica del plasma del paciente se utiliza para tener un control del hígado enfermo, los niveles de TSGP no pueden ser utilizados para identificar la posibilidad de una lipidosis hepática. La retención de BSP da resultados anormales en la mitad de los animales con diabetes mellitus. Las mediciones de los niveles de FAS son de utilidad en la identificación de una enfermedad hepática. Un incremento en los niveles de esta enzima no es diagnóstico de un problema hepático. En la diabetes mellitus los niveles de FAS aumenta de 5 a 6 veces normal. El aumento en la actividad de la FAS se debe a un aumento en la secreción de excesivas cantidades de esteroides. El hígado con lipidosis, pocas veces se evalúa con biopsias. El proceso patológico se identifica a la necropsia. La lipidosis hepática progresa hacia una cirrosis hepática después de que la lipidosis diabética ha sido un problema durante varios años. La fibrosis hepática se ha reportado en un bajo porcentaje de animales con diabetes mellitus (6, 7, 11, 13, 15, 19, 21, 30, 38, 44, 49, 51, 52, 63, 70, 75).

Tratamiento.- El tratamiento de lipidosis hepática tratando de eliminar su causa, suele ser exitosa si la causa es

una sobrenutrición, malnutrición, un desbalance nutricional o tóxico.

Si la causa es diabetes mellitus, el tratamiento fracasa en la mayoría de los pacientes. Se desconoce cual es la persistencia de lipidosis en animales tratados con éxito de diabetes mellitus. El manejo de la lipidosis hepática en el diabético debe corregir la sobrenutrición que se encuentra en más de la mitad de los casos. La ingestión continua de cantidades excesivas de carbohidratos mantiene a la lipidosis hepática y las sustancias lipotrópicas son incapaces de solucionar el problema. Este problema consiste de un aumento de almacenamiento de ácidos grasos en el hígado y un aumento en la síntesis de triglicéridos. El transporte de lípidos a partir del hígado no se reduce, pero es incapaz de encontrar los requerimientos para movilizar la excesiva cantidad de lípidos producida. Los agentes lipotrópicos no estimulan el aumento en la síntesis de fosfolípidos y de lipoproteínas, cuando se administra una dieta correcta.

En este caso los componentes de la dieta proveen todos los elementos que son necesarios para producir lipoproteínas. El único tipo de agente terapéutico que se conoce que moviliza los lípidos a partir del hígado son algunos esteroides anabólicos.

La síntesis de proteínas, incluyendo las B lipoproteínas se estimula por los esteroides anabólicos. Estos químicos tam

bién elevan los niveles de lípidos séricos, se piensa que son el resultado de un aumento de hidrólisis de los lípidos hepáticos o adiposos.

Los esteroides anabólicos tienen efectos colaterales que dan como resultado colestasis y necrosis hepática focal. Los agentes lipotrópicos y los esteroides anabólicos no se deben utilizar para reemplazar la regulación de las anomalías de carbohidratos y del metabolismo de lípidos. Estas drogas son incapaces de corregir la lipidosis hepática persistente en animales con una diabetes bien regulada.

La lipidosis hepática persistente se debe en forma primaria a una insuficiencia en la regulación de la diabetes. En muchos casos el problema se asocia con sobrenutrición y también se maneja sin éxito. El animal regula el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas por la liberación rápida de sustancias endócrinas ante un estímulo apropiado, ocasionando que los niveles de glucosa sanguínea, lípidos y aminoácidos se mantengan dentro de un rango normal. El animal diabético, es incapaz de responder ante este estímulo, y es tratado con inyecciones de insulina que no mantienen el estado normal. Por consecuencia hay ocasiones que los requerimientos de insulina exceden el aporte, y hay ocasiones que la disponibilidad de insulina es inadecuada. Por esto el paciente se encuentra bien regulado en forma relativa pero no suficiente como para corregir la lipidosis hepática. El manejo

de la lipidosis hepática incluye la reducción en la ingestión de calorías y proveer grandes cantidades de proteínas para mantener una síntesis correcta de lipoproteínas que transporten lípidos del hígado. Cuando se administran excesivas calorías como carbohidratos, la adición de aminoácidos no previene la lipidosis hepática.

La lipidosis hepática también es provocada o aumentada por factores que alteran el metabolismo hepático. Estos factores incluyen a: endotoxinas que se absorben del intestino, toxinas exógenas y algunas drogas. La lipidosis hepática que se asocia con problemas intestinales responde a antibióticos que reducen el número de bacterias intestinales. La absorción de endotoxinas se reduce administrando antibióticos a animales con un puente intestinal y esto prevendrá el hígado graso que de otra manera se desarrollaría. Por esto, la microflora intestinal se puede alterar como consecuencia del tratamiento para lipidosis hepática. La lipidosis hepática que acompaña a una malabsorción se debe en parte a la absorción de excesivas cantidades de productos bacterianos, ejemplo: toxinas. Esto se presenta en aquellos animales con deficiencia de enzimas pancreáticas en los cuales la principal causa de hígado graso es la desnutrición (7, 11, 15, 21, 38, 49, 63).

IV.11.- Hepatopatía Inducida por Esteroides.

La hepatopatía crónica se produce en animales por altas concentraciones plasmáticas de adrenocorticoides, que son administrados como parte de una terapia o debido a una enfermedad espontánea adrenal o pituitaria. Los corticoesteroides se utilizan en forma amplia para muchas enfermedades inmunomediadas y como parte de una terapia inespecífica para inflamaciones.

Con enfermedades que no pueden ser tratadas la terapia de esteroides se continúa en forma indefinida.

Estos pacientes son candidatos potenciales para desarrollar hepatopatías inducidas con esteroides. La incidencia de hepatopatías inducidas con esteroides en animales bajo terapia con esteroides se desconoce (63).

Patogenia.- La glucocorticoides administrados en forma diaria en grandes cantidades (5mg/kg de prednisolona) producen lesiones hepáticas en tres a cuatro semanas. En casos clínicos, las lesiones se siguen a una pequeña y única dosis de esteroides, tanto como a un terapia prolongada y en grandes cantidades, por esto, los esteroides en cantidades excesivas producen hepatopatía. Sin embargo, los cambios producidos en casos clínicos por una sola dosis no han podido ser reproducidos en forma experimental. Esto es un ejemplo de

una respuesta idiosincrásica. La actividad de la TSGP aumenta en casi 5 veces pero no en casos experimentales con acetato de cortisona.

Altos niveles de corticoesteroides resultan en hepatomegalia y un aumento en el contenido de glucógeno hepático sin un aumento del contenido de lípidos. Antes se pensaba que las vacuolas que se encuentran en los hepatocitos eran acumulados de lípidos. Ahora se sabe que son acumulos de agua que se desarrollan a partir de la pérdida de un transporte normal de iones desde los hepatocitos.

En algunas especies de animales se producen áreas de necrosis focal hepática por la administración de corticoesteroides (11, 19, 21, 52, 59, 63).

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio.- Los signos clínicos de una hepatopatía inducida con esteroides son signos inequívocos de exceso de corticoesteroides que incluyen: polidipsia, poliuria, polifagia, cambios en la piel tales como alopecia y pigmentación y cambios en la actividad física. La hepatomegalia se encuentra con frecuencia al examen físico, los hallazgos de laboratorio incluyen aumento de la actividad de TSGP, FAS, TSGO y una retención anormal de BSP a los 30 minutos. Una química sanguínea anormal y una hepatomegalia inexplicable son indicaciones para una biopsia hepática (6, 19, 21, 30, 52, 63, 77).

Biopsia y Hallazgos Patológicos.- La histología revela cambios morfológicos patognomónicos para una hepatopatía inducida por esteroides. En las formas más severas predomina vacuolización y crecimiento de hepatocitos. Las lesiones tienen una distribución centrolobulillar. Hay acúmulos de glucógeno entre las vacuolas.

La necrosis focal es un hallazgo constante, que se marca por la agresión de células polimorfonucleares. Los cambios del hepatocito aumentan el tamaño hepático. El Síndrome de Cushing se confirma por una prueba de respuesta a la HACT, la cuantificación durante 24 horas de la excreción urinaria de esteroides catogénicos y una determinación de insulina plasmática durante el ayuno. Algunos perros con enfermedad de Cushing espontánea muestran una respuesta normal a HACT en cuyo caso la determinación de concentraciones elevadas de insulina plasmática se utilizan para identificar la anormalidad (24, 33, 35, 42, 63).

Diagnóstico.- Se sospecha de una hepatopatía inducida con esteroides a partir de la historia de una terapia con esteroides y el diagnóstico se comprueba con las pruebas de laboratorio. Un diagnóstico provisional se sostiene por la suspensión de la terapia de esteroides y una subsecuente reevaluación de laboratorio, que mostrará una mejoría. Sin un exceso de corticoesteroides, el diagnóstico solo se puede realizar por biopsia hepática. Una hepatopatía inducida con cor

ticoesteroides no se diferencia de otras formas de enfermedad hepática por anomalías en la TSGP, FAS, TSGO y retención anormal de BSP a los 30 minutos. De las pruebas que confirman enfermedad de Cushing se selecciona la determinación de insulina plasmática. Los valores de insulina plasmática normales durante el ayuno son de 10 microunidades/ml. Esto se eleva hasta 40 microunidades/ml en perros con enfermedad de Cushing (63).

Manejo y Pronóstico.- Los cambios patológicos provocados por una terapia con esteroides son reversibles. El único manejo que se requiere es la eliminación de las drogas esteroides o quitar la causa del exceso de secreción de esteroides. La mayoría de los casos son a causa de una administración prolongada y en grandes cantidades de esteroides. En lugar de una administración diaria, los esteroides se pueden administrar en días alternados, lo cual reduce la severidad de la hepatopatía. Se pueden utilizar otras drogas en lugar de los esteroides para tratar enfermedades inmunomediadas. El Citoxan es un ejemplo (21, 63).

IV.12.- Neoplasias Hepáticas.

El hígado es un sitio en el que se presentan enfermedades neoplásicas primarias y metastásicas. Las neoplasias más comunes son los carcinomas hepatocelulares y los hepatomas que crecen a partir de los hepatocitos. Con menor frecuencia se observan colangiosarcomas y neoplasias que consisten de epitelio del ducto biliar.

Entre las neoplasias hepáticas que se encuentran con menor frecuencia están los fibromas, los hemangiomas, los hemangiosarcomas y los hamartomas. Los tumores metastásicos, invaden el hígado en doble proporción a la incidencia de los tumores primarios. Se diseminan con mayor frecuencia a partir de las glándulas mamarias y de sitios primarios en el bazo, nódulos linfáticos, glándulas adrenales, páncreas, hueso y pulmón. La metastasis no es predominante a partir de tejidos en las vísceras abdominales (63).

Carcinomas Hepatocelulares.

Etiología y Patogenia.- Información reciente sugiere que hay factores ambientales que juegan un papel importante en la patogenia de los carcinomas hepatocelulares.

La incriminación de estos factores ambientales se basa en estudios experimentales que muestran que tumores hepáticos primarios se inducen con toxinas. Estos carcinógenos también son naturales como las aflatoxinas producidas por hongos del tipo de *Aspergillus flavus*. Este organismo al contrario de otros se encuentra diseminado en la naturaleza y bajo condiciones apropiadas se multiplica y produce la toxina, en especial en alimentos preparados almacenados. Las aflatoxinas producen lesiones hepáticas agudas, tanto como neoplásicas hepáticas en animales experimentales. Otros carcinógenos que se encuentran en la naturaleza pero no están al alcance de las pequeñas especies son los siguientes: alcaloides pirrolizidínicos, cicasina y safrolato, las cuales se encuentran en plantas.

Las nitrosaminas tienen propiedades de causar necrosis hepática y enfermedades neoplásicas primarias en animales experimentales. Las nitrosaminas son el producto de nitritos y aminas secundarias. Los nitritos son un aditivo importante usado en productos cárnicos. Las aminas secundarias son comunes en la naturaleza, encontrándose en plantas y animales. Se desconoce porque la incidencia de neoplasias hepáticas primarias aumenta en los años en que los alimentos comerciales se han vuelto populares.

Los químicos no son carcinogénicos en su forma nativa, deben ser metabolizados primero por el hígado. Los precursores de carcinógenos en adición a los químicos que se presentan en forma natural son el tetracloruro de carbono y la etionina. La propiedad única que todos los metabolitos tienen en común es que son compuestos cargados positivos capaces de reaccionar con constituyentes cargados en forma negativa de la célula. Los ácidos nucleicos RNA y DNA reaccionan en forma rápida con estos carcinógenos. El efecto neto es una alteración de macromoléculas celulares resultando en una célula dañada. La persistencia de carcinógenos hace que la reparación sea imposible y el huésped responde a la pérdida de la función hepática por proliferación celular. La habilidad para producir carcinógenos se encuentra en las enzimas microsomales que metabolizan los precursores. La inhibición de la actividad microsomal enzimática previene las neoplasias hepáticas primarias evitando la presencia de niveles altos de precursores de carcinógenos.

Los carcinomas hepatocelulares primarios no se diagnostican con facilidad en el espécimen de biopsia, ya que la proliferación de hepatocitos varía en grados, empezando de una respuesta hepática normal para reemplazar hepatocitos dañados, hasta un crecimiento descontrolado de hepatocitos en

carcinomas. La proliferación normal se describe como hiperplasia nodular o una formación nodular regenerativa y cuando el agente etiológico que causó su formación es quitado, es posible la regresión. Los nódulos que contienen hepatocitos proliferando son incapaces de restaurar la arquitectura lobular hepática normal. Los nódulos aparecen durante una ingestión prolongada de carcinógenos y el proceso no progresa más cuando se retira el carcinógeno. La regeneración que se presenta después de una hepatectomía parcial, cesa en cuanto el hígado alcanza su tamaño normal (8, 11, 21, 24, 33, 46, 49, 63, 67).

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio.- Los signos clínicos de carcinoma hepatocelular primario, no son específicos ni característicos de enfermedad hepática en general.

Los signos más consistentes como depresión, debilidad, anorexia, polidipsia y vómito, no aparecen hasta que se alcanzan un estado avanzado en la patogenia. Una hepatomegalia marcada es un hallazgo consistente. Los signos clínicos son ligeros mientras la hepatomegalia provocada por la neoplasia primaria es todavía moderada.

La evaluación bioquímica de animales con carcinomas hepatocelulares revela un proceso patológico más severo que el que sugieren los signos clínicos. El rango de actividad de TSGP va de ligera a marcadas elevaciones que se asocian a necrosis hepática severa. La actividad de esta enzima sérica es normal con valores de 67 UI/L, doce veces el límite superior normal. Que es contrastante con una ligera elevación si cualquiera de la actividad de TSGP cuando la neoplasia hepática metastásica interfiere con la función hepática. Un aumento en el rango de liberación de esta transaminasa es un hallazgo de células con carcinoma hepático o ser el resultado de una necrosis de hepatocitos normales después de un daño por un tejido neoplásico adyacente, una sugerencia que no se mantiene por los hallazgos morfológicos.

La actividad de la FAS también aumenta con neoplasias hepáticas primarias. El aumento normal va de 400 a 800 UI/L aunque algunos alcanzan las 9500 UI/L. La elevación constante de la actividad de la FAS no refleja colestasis ya que una cuarta parte esta asociada con hiperbilirrubinemia. El aumento de la actividad de FAS que se encuentra en carcinomas hepatocelulares reflejan un aumento en la síntesis y liberación de FAS.

Esta enzima se encuentra en mayor cantidad en células de los epitelios biliares proliferantes, que se siguen a la obstrucción biliar y durante la regeneración biliar. Las concentraciones de FAS son mayores a los que se observan en perros con obstrucción biliar.

Las concentraciones de albumina sérica bajan como resultado de una disminución en la síntesis o un aumento en la eliminación. No existe evidencia que reduzca tanto como para afectar la síntesis de albumina, una función que no se reduce a menos que la enfermedad hepática sea muy severa. No existe evidencia de que aumente el catabolismo de albumina por pérdida a través del tracto gastrointestinal a los riñones. El proceso neoplásico es responsable de un aumento en el rango de degradación de albumina. La albumina producida es anormal por esto su vida media es menor de lo normal.

Un aumento en las concentraciones de globulinas séricas se ha observado en 5 a 6 perros con carcinoma hepatocelular primario. La mayoría de las globulinas séricas son sintetizadas por el hígado. Aunque 80% de las globulinas en estos perros fueron gammaglobulinas que no son producidas por el hígado. El grado de hipergammaglobulinemia con tumores hepáticos primarios es sorprendentes, desafortunadamente las bases

de esto se desconocen.

Si el aumento de las concentraciones de gammaglobulinas se debe a una insuficiencia del hígado para remover los antígenos llevados desde el intestino por la circulación portal. Los incrementos comparables en esta fracción debieran ser evidentes en pacientes con puentes portosistémicos y hepatitis crónica. Aunque algunos pacientes con estos tipos de problemas tienen aumento de fracciones de gammaglobulinas séricas. En perros con hepatomas se encuentran concentraciones de globulinas séricas normales, los que representa una diferencia entre hepatomas y carcinomas hepatocelulares.

La hipoglicemia se ha asociado con el desarrollo de un tumor tanto en humanos como en animales. La hipoglicemia se ha atribuido a un aumento en la utilización de glucosa por el tumor, o a la producción y liberación de hormonas por el tumor, con actividad similar a la insulina. Los animales con hipoglicemia como signo primario se piensa que tienen un tumor de las células de los islotes como la mayor posibilidad.

Estos pacientes deben ser revisados con cuidado para evaluar la posibilidad de una enfermedad hepática. Los niveles de insulina sérica se determinan para obtener un diagnóstico definitivo de un insulinoma funcional, antes de realizar la

cirugía.

Los niveles de alfa fetoproteína sérica se aumentan en las neoplasias hepáticas primarias y se ha sugerido que las pruebas de laboratorio para identificar este incremento son útiles en el diagnóstico de la enfermedad. La alfa fetoproteína es una proteína sérica mayor en el desarrollo del feto aparece en forma temprana ya decrece poco después del nacimiento. Se desconoce su función en el feto. La proteína no aparece en el adulto a menos que exista una reversión de los hepatocitos a una forma fetal primaria. Aunque los niveles séricos de alfa fetoproteínas aumentan con carcinomas hepáticos primarios. Las elevaciones no son patognomónicas de este problema. La producción de alfa fetoproteínas se estimula en animales experimentales dando carcinógenos antes de que cualquier cambio morfológico sea evidente.

Los niveles de esta proteína también aumentan en pacientes humanos con otras formas de enfermedad hepática, tales como cirrosis y obstrucción del tracto biliar. El común denominador significativo es la aparición de daño celular que resulta en regeneración. En animales un aumento de producción de alfa fetoproteínas refleja la regeneración de los hepatocitos. La medición de esta proteína sérica no se utiliza para identificar carcinomas hepáticos primarios (6, 7, 13, 21, 30, 33, 39, 44, 49, 51, 63).

Biopsia y Hallazgos Patológicos.- Los carcinomas hepatocelulares primarios se desarrollan como una sola masa, como nódulos múltiples o difusos a través del hígado. Las masas solitarias se identifican rápido como tumores, y si crecen lo suficiente como para distanciar su aporte sanguíneo su periferia puede volverse necrótica. La forma nodular se confunde con nódulos regenerativos al examen macroscópico. El carcinoma hepatocelular difuso provoca hepatomegalia, y solo cuando el tejido se examina microscópicamente se identifica el proceso neoplásico. El tejido hepático neoplásico varía en color desde un blanquizco hasta el color del hígado normal.

Hay crecimiento benigno del tejido hepatocelular que producen hiperplasia nodular o nódulos regenerativos. Esto ocurre como una respuesta del hígado para reemplazar a los hepatocitos dañados. El proceso regenerativo es incapaz de restaurar la arquitectura normal y forma nódulos que son esferas de hepatocitos de apariencia normal sin su acomodación normal con la vasculatura. Las células que se regeneran son incapaces de comunicarse en forma normal con cualquier aporte aferente portal o de sangre arterial o con el flujo sanguíneo eferente de la vena central. Los canaliculos biliares también se regeneran dentro del nódulo pero sin conexiones a los ductos biliares en el área portal, por esto la bilis secretada por los hepatocitos es incapaz de dejar al hígado. El intercambio entre los hepatocitos y la circulación es irre-

gular ya que las células parenquimales regeneradas se acomodan en placas de un grosor de más de un hepatocito, en contraste con las placas normales de una sola célula. Los nódulos pueden estar separados del tejido hepático normal por una delgada capa de tejido fibroso o puede no haber nada separando las células anormales de las normales. Los hepatocitos regenerados muestran una pequeña evidencia de una marcada actividad mitótica, evidente en procesos malignos. Los ductos biliares y los vasos sanguíneos tanto como los hepatocitos proliferan durante la regeneración, aunque no en una forma que restaure la arquitectura hepática normal.

Los términos hepatoma y carcinoma hepatocelular se utilizan indiferentemente aunque el último implica un proceso neoplásico más activo. Las anomalías celulares incluyen un aumento de tamaño, gran pleomorfismo y núcleo hipercrómico, nucleolos prominentes y vasculización citoplásmica. Las células con frecuencia son funcionales al grado que pueden formar pigmentos biliares. La arquitectura del tejido se pierde ya que las placas que forman los hepatocitos llegan hasta 20 células de grosor. Los hepatocitos neoplásicos en algunos casos forman estructuras que tienen una apariencia acinar y la impresión que da el tejido examinado es de ser de una glándula secretora.

El patrón recuerda el de un adenocarcinoma. Cambios anaplásicos alteran la apariencia de las células y del tejido

por esto el tipo de células que alcanzan es difícil de determinar. Como resultado algunos tumores hepáticos primarios se clasifican como sarcomas (8, 11, 21, 24, 33, 35, 46, 54, 63).

Diagnóstico.- A la evaluación de laboratorio no se distingue un carcinoma hepatocelular de una necrosis hepática o de una hepatitis crónica activa. Por consecuencia el diagnóstico solo puede ser hecho por biopsia (8, 21, 24, 35, 54, 63).

Tratamiento.- Un carcinoma hepatocelular primario no es una enfermedad de rápido desarrollo que pueda ser diagnosticada a partir de hallazgos morfológicos y bioquímicos. La mayoría no se reconocen hasta que alcanzan un estado avanzado, cuando los signos clínicos empiezan a aparecer. Cuando el desarrollo neoplásico es difuso o profundo en el parénquima, es poco lo que se puede hacer para remover el tejido dañado.

Cuando un solo lóbulo es el afectado es posible una remoción quirúrgica. Muchas de estas grandes masas provocan signos hasta que su periferia empieza con necrosis o involucra órganos adyacentes. Los perros con frecuencia sobreviven la resección quirúrgica de neoplasias hepáticas primarias y viven algunos años más. A veces sobreviven hasta que desarrollan metástasis a los pulmones. En suma, la ablación quirúrgica es el tratamiento de elección, aunque no se logre su completa remoción. Las masas removidas en forma quirúrgica minimizan los efectos producidos por la necrosis y la inter-

ferencia mecánica con las vísceras abdominales (63).

Carcinoma de Ductos Biliares.

Los signos clínicos predominantes son la pérdida de peso y la ictericia. Se diagnostican con biopsia del hígado los adenocarcinomas de ductos biliares y se clasifican como papilares, de células columnares, secretores de mucosidad y tipos poco diferenciados. El tipo papilar consiste de epitelios cuboidales y columnares arreglados como en acines con formaciones papilares. Los carcinomas de células columnares identifican aquellos que comprenden ese tipo de células. La identificación de moco dentro de las células neoplásicas, el lumen acinar y los espacios tisulares se utiliza para designarlos como tipos secretores de moco. Los carcinomas de ductos biliares son diferentes de los carcinomas hepatocelulares primarios, en que resultan en la formación de un estroma más fibroso. Cuando la estructura fina de estos tumores se examina, su origen es claro con el hallazgo de microvellosidades en el borde luminal de las células (11, 21, 33, 40, 46, 62, 63).

Neoplasias Metastásicas.

La mayoría de las neoplasias malignas se identifican sin la ayuda de biopsias. La necropsia en las pequeñas especies indican que el hígado se invade con frecuencia por me-

tástasis. El hígado se involucra por difusión sin desarrollo de cambios característicos en animales con carcinomas hepato celulares primarios. Con una presentación multisistémica no es posible atribuir cualquiera de los signos solo al hígado. Los signos clínicos que se observan no son específicos e incluyen: polidipsia, anorexia, pérdida de peso y vómito. La evaluación de laboratorio no sugiere un problema hepático como en los tumores primarios. La actividad de la TSGP es de normal a un poco elevada. La hiperbilirrubinemia también se observa al igual que la hipergammaglobulinemia. Por esto una enfermedad metastásica del hígado se asocia con poca evidencia bioquímica que sostenga una investigación posterior de un problema hepático. Se requieren pruebas de laboratorio anormales para justificar la biopsia hepática. En algunos perros, la enfermedad neoplásica con metástasis no se identifica por biopsia del tejido extrahepático. La biopsia hepática ciega percutánea ha sido útil para identificar tumores malignos diseminados cuando no pueden ser identificados de otra manera que la biopsia por vía de una toracotomía o celiotomía (8, 11, 21, 24, 33, 35, 40, 46, 54, 62, 63).

Neoplasias Hepáticas en los Gatos.

Las neoplasias hepáticas en gatos son de baja incidencia. Los tipos de tumores son semejantes a los de los perros. El tipo que se observa con mayor frecuencia en el gato es la en-

fermedad mieloproliferativa, que con frecuencia es el resultado de una infiltración neoplásica extensiva. El infiltrado lo constituyen precursores mieloides y megacariocitos (49, 63).

IV.13.- Enfermedades de la Vesícula Biliar.

La colecistitis o enfermedad inflamatoria de la vesícula biliar es raro que se reconozca antes de la necropsia. La colelitiasis o desarrollo de cálculos en la vesícula, se observa rara vez. Sin embargo, la incidencia de colecistitis debe ser mayor de la que se reporta. La vesícula rara vez es biopsiada y rara vez se le hace histopatología a la necropsia a menos que este engrosada. Si la enfermedad inflamatoria del sistema biliar extrahepático es una vía importante para la entrada de infecciones al hígado, entonces la incidencia de colecistitis debe ser mucho más alta (33, 63).

Colecistitis.

La patogenia de una colecistitis aguda no se conoce por completo. Las causas principales que se mencionan son la obstrucción y la infección. En forma experimental la colecistitis se produce inyectando enzimas pancreáticas proteolíticas activadas o pépsina a través del ducto biliar. La introducción de microorganismos o leucocitos polimorfonucleares a través

del ducto también produce inflamación aguda posiblemente por la lisolecitina que se produce por la hidrólisis de la lecitina en la bilis. Estos modelos experimentales están basados en la idea que un reflujo del contenido intestinal en el ducto biliar provoca colecistitis. Aunque en perros el reflujo es un evento que no se presenta. La inyección endovenosa de bacterias en animales con obstrucción del ducto biliar provoca colecistitis. Por esto, la colecistitis se puede desarrollar a partir de una bacteremia. La unión coledoduodenal es pasiva y hay una válvula de flujo de una sola dirección cuya presión baja durante la relajación duodenal (11, 21, 29, 63).

Colelitiasis.

Las diferencias entre las vesículas del hombre y del perro explican el desarrollo de cálculos en el primero y el no desarrollo de los mismos en el segundo. Las diferencias se entienden mejor cuando se dice que un cálculo humano se disolvería si se colocara en la vesícula de un perro.

Los cálculos biliares consisten en forma primaria de colesterol puro, que se mezcla con ácidos biliares, pigmentos, calcio y proteínas. Un número pequeño de cálculos son de pigmentos biliares. Un prerrequisito para la formación de cálculos es la bilis saturada con colesterol respecto a las concentraciones de otros lípidos. El hígado es el que determina la producción de bilis saturada de colesterol. Este se cristali-

za y se precipita a partir de la bilis supersaturada y forma una fase sólida dentro de la fase líquida de bilis en colesterol. Los pigmentos biliares, mucoproteínas, bacterias y contenido del reflujo intestinal forma un nido para el cálculo microscópico, que después crecerá, un sin número de factores son importantes para la formación de un cálculo. En algunos casos una infección de la vesícula es importante, con microorganismos y leucocitos dañando el epitelio de la vesícula o cambiando las propiedades de los constituyentes biliares. Se ha pensado que los microorganismos entran a la vesícula por reflujo intestinal o a través de la circulación hepática. Se desconoce cuál de estas causas es la que desencadena la formación de cálculos (59, 63).

Los factores que determinan el rango de secreción y de solubilización del colesterol son de importancia en la patogenia de formación de cálculos. La concentración de colesterol es menor en la bilis del perro que en la del humano. El colerético más potente son los ácidos biliares plasmáticos, que son el estímulo primario para la secreción de colesterol. Cuando el rango de secreción de bilis es máximo las concentraciones de ácidos biliares y fosfolípidos también son altas. Estas sustancias son los principales agentes solubilizantes del colesterol. Una pequeña cantidad de colesterol es secretada en la bilis no dependiendo de la secreción de ácidos biliares. Por esto, en un estado no estimulado la concentración de

colesterol biliar es máxima, mientras los ácidos biliares y fosfolípidos son mínimos. Esta fracción de colesterol secretado en forma independiente de la secreción de ácidos biliares, es menor en el perro. La interrupción de la circulación intrahepática de ácidos biliares para reducir las cantidades secretadas en la bilis provoca que la concentración de colesterol biliar aumente. Esto ocurre en humanos, por esto los límites de solubilidad micelar se exceden lo que no sucede en el perro.

El mantenimiento de una solución soluble de colesterol se determina por las cantidades de colesterol, ácidos biliares y fosfolípidos en la bilis. Un aumento en el radio de colesterol en cuanto a la suma de ácidos biliares y fosfolípidos provocará que se excedan los límites de solubilidad micelar, causando que el colesterol se precipite.

Una pérdida acelerada de ácidos biliares fecales reduce la cantidad de ácidos biliares que se absorben y no se mantienen cantidades normales en el ciclo enterohepático.

La síntesis de ácidos biliares aumenta cuando la pérdida fecal se acelera, pero la producción acelerada no es suficiente para mantener una reserva de tamaño normal. Por esto una menor cantidad de ácidos biliares es secretada en la bilis, lo cual puede ser un factor en el desarrollo de cálculos.

Una fuente importante de colesterol es la absorción a partir del intestino, pero el colesterol también se sintetiza

por el hígado y el intestino. El rango de síntesis de este estero \bar{l} esta regulada por los niveles de colesterol en la dieta, los que inhiben la enzima HMG-Co A reductasa cuando se absorben grandes cantidades, un aumento en el rango de síntesis de colesterol resulta en un aumento del radio de co \bar{l} esterol a ácidos biliares y fosfolípidos en la bilis. La síntesis de colesterol aumenta en cualquier situación donde los ácidos biliares no sean reabsorbidos en forma adecuada en el intestino. Esto sucede con enfermedades del ileo y con la ingestión de fibras o resinas que se unen a los ácidos bi \bar{l} iares y previenen su reabsorción (11, 21, 29, 53, 55, 63).

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio.- Un grupo pequeño de perros con reporte de colelitis ha mostrado signos ines \bar{p} ecíficos que incluyen ictericia, vómito, anorexia, debilidad, depresión y pérdida de peso; y con menor frecuencia fiebre, diarrea, polidipsia y dolor abdominal. En cuanto al laborato \bar{r} io ha mostrado un aumento en la actividad de TSGP, TSGO y FAS y un aumento en los niveles de bilirrubina sérica y coles \bar{t} erol. Las radiografías se incluyen en la serie de estudios, desafortunadamente no todos los colelitos son radioopacos y visibles en estudios simples. Los depósitos de calcio ayudan a que el cálculo sea identificado, pero no todos los cálculos contienen suficiente calcio para ser visibles (6, 10, 11, 21, 29, 53, 55, 63).

Hallazgos Radiográficos.- La radiografía de contraste que se emplea en la colecistografía se utiliza para identificar cálculos que no se pueden identificar con estudios simples. Esto se sucede por el examen radiográfico después de la administración de uno de los dos tipos de compuestos yodados que se excretan por la bilis. Una forma que se administra oral es el ácido iopanoico pero tiene varias ventajas: su dosis es vaga y su rango de absorción intestinal es variable y se requieren de 12 horas antes de que las radiografías sean tomadas. La vesícula se puede contraer y vaciar su contenido al intestino antes de que se tomen las radiografías, lo que impediría el diagnóstico. La otra forma es un compuesto yodado que se administra en forma endovenosa. Un ejemplo es la iodopamida. Este compuesto produce máximo control de las variables. El paciente debe estar en ayunas 12 horas antes del estudio. Cinco minutos antes de que se administre toda la dosis, se le aplica 1 ml al paciente para observar cualquier reacción. Las radiografías se toman en cualquier momento 1 o 2 horas después. Se le administra al animal una comida grasa o una pequeña cantidad de aceite vegetal y se toman otras radiografías 30 minutos después para observar como se vacía la vesícula.

El paciente debe estar conciente ya que la vesícula se puede vaciar en animales anestesiados. En animales normales una opacidad del sistema biliar permite la identificación de

la vesícula, los ductos extrahepáticos e intrahepáticos. Una opacidad pobre con la apariencia de defectos de llenado se observa cuando hay colelitos radiolúcidos en las películas que son tomadas después de la primera hora. Un aumento de la opacidad que se observa en las últimas películas puede ocultar un cálculo pequeño. Una deficiencia en la opacidad de la vesícula se observa en colecistitis aguda y en una enfermedad inflamatoria aguda del abdomen como en una pancreatitis aguda y peritonitis (10, 21, 34, 45, 53, 63, 77).

Tratamiento.- No se sabe nada acerca de la composición de colelitos en perros. Si el cálculo contiene colesterol en forma primaria se puede disolver por agentes que alteran la síntesis de colesterol y la secreción de ácidos biliares. Uno de los ácidos biliares, el ácido quenodeoxicólico se ha utilizado para tratar humanos con colelitiasis.

El tratamiento quirúrgico de colelitiasis no se ha definido como una solución al problema. La colecistectomía remueve la causa y previene la recurrencia. Los cambios postquirúrgicos en los ductos biliares pueden ser una secuela no deseable. La remoción de la vesícula elimina el reservorio, donde la bilis es almacenada y concentrada.

La secreción de bilis por el hígado genera una presión hidrostática que es disipada por el movimiento de bilis hacia la vesícula. La mucosa de la vesícula absorbe sodio y

agua por esto la bilis es concentrada y la nueva bilis secretada es capaz de entrar al órgano en forma continua para almacenamiento. La remoción del reservorio resulta en un mantenimiento de la presión hidrostática generada por la secreción de bilis. La bilis no puede ser descargada en forma fácil en el intestino hasta que la presión del ducto sea mayor para sobrepasar la presión sobre el ducto en el lugar donde atraviesa al duodeno.

La colecistotomía es un procedimiento quirúrgico para remover el colelito y no quitar la vesícula. Si la causa de la formación del colelito esta todavía presente y no es reconocida y tratada, el problema recurrirá. Los cultivos del contenido, análisis del cálculo y biopsia de la mucosa ayudarán a identificar la causa.

El tratamiento de cualquier forma de colelitiasis debe incluir el tratamiento para colecistitis, que puede ser primaria o secundaria. Los antibióticos se seleccionan de aquellos que son efectivos contra aerobios y anaerobios que se encuentran en forma normal en el intestino. La dieta debe ser rica en proteínas y baja en colesterol (63).

LITERATURA CITADA

1. Adamsons, R.J. Arif, S.A., Babich, A., Butt, K., Lam. A., and Minkowitz, S.: Arterialization of the Liver in combination with a portacaval shunt in the dog. Surg. Gynecol. Obstet. 140: 594-600, 1975.
2. Aguirre, A., Yoshimura, N., Westman, T. and Fisher, J.E.: Plasma amino acids in dogs with two experimental forms of liver damage. J. Surg. Res. 16: 339-345, 1974.
3. Aldrete, J.S.: Quantification of the capacity of the liver to remove amonia from the circulation of dogs with portacaval transposition. Surg. Gynecol. Obstet. 141: 399-404, 1975.
4. Barret, R.E., De Lahunta, A., Roenick, W.J., Hoffer, R.E. and Coons, F.H.: Fiour cases of congenital portacaval shunt in the dog, J. Small. Anim. Pract. 17: 71-85, 1976.
5. Barton, L.C., Russo, A.E., Craig, M.T. and Green, R.W.: Canine Hepatozoonosis: A Retrospective Study of 15 Naturally Occurring Cases. J.A.A.H.A., 21; 125-134, (1985).
6. Benjamin, M.M.: Outline of Veterinary Clinical Pathology. 3th ed. The Iowa State University Press, Iowa, 1979.

7. Brady, L.J., Armstrong, M.K., Muriruri, K.L., Romsos, D.R., Bergen, W.G. and Leveille, G.A.: Influence of prolonged fasting in the dog on glucose turnover and blood metabolites. J. Nutr. 107: 1053-1060, 1977.
8. Brobst, D. . and Schall, W.D.: Needle biopsy of the canine liver and compretation of laboratory data with histopathologic observations. J.A.V.M.A. 161: 382-388, 1978.
9. Byars, T.D., Ling, G.V.; Ferris, N.A. and Keeton, K.S.: Activated coagulation time (ACT) of whole blood in normal dogs. Amer. J. Vet. Res. 37: 1359-1361, 1976. .
10. Cantwll, H.D., Blevins, W.E., Hanika-Rebar, C. and Godshalk, C.P.: Radiopaque Hepatic and Lobar Duct Choleliths in Dog. J.A.A.H.A., 19; 373-375, (1983).
11. Catcott, E.J.: Canine Medicine. 4th ed. American Veterinary Publications, Inc, California, 1979.
12. Cornelius, C.E.: Liver function. In Clinical Biochemistry of Domestic Animal. 2ne ed. Vol. I. J.J. Kaneko and C.E. Cornelius, eds. Academic Press, New York. 161-230, 1970.

13. Cornelius, C.E. and Himes, J.A.: New Concepts in canine hepatic function. J.A.A.H.A. 9: 147-150, 1973.
14. Cornelius, L.M., Thrall, D.E., Halliwell, W.H., Frank, G.M. Kern, A.J. and Woods, C.B.: Anomalous portasystemic anastomoses associated with chronic insufficiency in six young dogs. J.A.V.M.A. 167: 220---8, 1975.
15. Cotton, R.S., Cornelius, L.M. and Theran, P.: Diabetes mellitus in the dog: A clinico pathology study. J.A.V.M.A. A. 159: 863-870, 1971.
16. Chrisman, CH. L.: Problems in Small Animal Neurology. Lea & Febiger, Philadelphia. 1982.
17. De Lahunta, W.B.: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 2th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1983.
18. Doige, C.E. and Lester, S.: Chronic Active Hepatitis in Dogs - A review of Fourteen Cases. J.A.A.H.A., 17; 725-730, (1981).
19. Dorner, J.J., Hoffman, W.E. and Long, G.B.: Corticosteroid induction of an isoenzyme of alkaline phosphatase in the dog. Amer. J.Vet. Res. 35: 1457-1458, 1974.

20. Easley, J.C. and Carpenter, J.L.: Hepatic arteriovenous fistula in two Saint Bernard pups. J.A.V.M.A. 166: 167-171, 1975.
21. Ettinger, S.J.: Textbook of Veterinary Internal Medicine. 2th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1983.
22. Evans, H.E. and Christensen, G.C.: Miller's Anatomy of the Dog, 2th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1979.
23. Ewing, G.O., Suter, P.F. and Bailey, C.S.: Hepatic insufficiency associated with congenital anomalies of the portal vein in dogs. J.A.A.H.A. 10: 463-476, 1974.
24. Feldman, E.C. and Ettinger, S.J.: Percutaneous transthoracic liver biopsy in the dog, J.A.V.M.A. 169: 805-810, 1976.
25. Furneaux, R.W. and Mero, K.N.: End to side portacaval anastomosis for the correction of ascitis in a terrier dog. J.A.A.H.A. 9: 562-566, 1973.
26. Gocke, D.J., Morris, T.G. and Bradley, S.E.: Chronic hepatitis in a dog: the role of immune factors. J.A.V.M.A. 156: 1700-1705, 1970.

27. Griffiths, G.L., Lumsden, J.H. and Valli, B.E.O.: Hematologic and Biochemical Changes in Dogs with Portosystemic Shunts. J.A.A.H.A., 17; 705-710, (1981).
28. Ham, A.W.: Tratado de histología, séptima edición. Nueva Editorial Interamericana, México, 1975.
29. Harari, J., Ettinger, S. and Lippincott, C.L.: Extrahepatic Bile Duct Obstruction Due to Cholecystitis and Choledocholithiasis: Case Report. J.A.A.H.A., 18; 347-349, (1982).
30. Hoffman, W.E.: Diagnostic value of canine serum alkaline phosphatase and alkaline phosphatase isoenzymes. J.A.A.H.A. 13: 237-241, 1977.
31. Hoerlein, B.F.: Canine Neurology Diagnosis and Treatment. 3th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1978.
32. Hunt, Ch.A. and Gotton, N.: Primary Repair of a Transected Bile Duct. J.A.A.H.A., 20; 57-64, (1984).
33. Jubb, K.V.F. and Kennedy, P.C.: Pathology of Domestic Animals. 2nd ed. Academic Press, New York, 1970.

34. Kealy, I.: Diagnostic Radiology of the Dog and Cat. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1979.
35. Knecht, C.D. and Reynolds, H.A.: Needle punch biopsy procedures for obtaining specimens of the liver, kidney and lymph nodes of dogs. J.A.A.H.A. 3: 163-170, 1967.
36. Legendre, A.M., Krahwinkel, D.J., Carrig, C.B. and Michel, R.L.: Ascities associated with intrahepatic arteriovenous fistula in a cat. J.A.V.M.A. 168: 589-591. 1976.
37. Less, G.E., Hardy, R.M., Stevens, J.B. and Osborne, C.A.: Clinical Implications of Feline Bilirubinuria. J.A.A.H.A., 20; 765-771, (1984).
38. Ling, G.V., Lowenstine, L.J., Pulley, L.T. and Kaneko, J.J.: Diabetes Mellitus in dogs: a review of initial evaluation, immediate and long term management and outcome. J.A.V.M.A. 170: 521-530, 1977.
39. Low, D.G.: Disease of the liver. Scientific presentations and seminar synopses. J.A.A.H.A. 39: 344-348, 1972.

40. Magne, M.L.: Primary Epitelial Hepatic Tumors in The Dog. Compend. Contin. Educ. Pract., 6; 506-511, (1984).
41. Meyer, D.J. and Noonan, N.E.: Liver Test In Dogs Receiveing Anticonvulsant Drugs (Diphenylhidatoin and Primidona) J.A.A.H.A., 17; 261-264, (1981).
42. Meyer, D.J., Strombeck, D.R., Stone, E.A. Zenoble, R.D. and Buss, D.D.: Ammonia tolerance test in clinically normal dogs and in dogs with portosystemic shunys. J.A.V.M.A. 173: 377-379, 1978.
43. Moore, K.L. and Hay, D.J.: Embriología Clínica, Ed. Interamericana, México, 1975.
44. Moore, W.E. and Feldman, B.F.: The use of isoenzymes in small animal medicine. J.A.A.H.A. 10: 420-429, 1974.
45. Morgan, J.P.: Techniques of Veterinary Radiology. 3rd. Ed. Veterinary Radiology Associates, Davis California, 1982.
46. Nielson, S.W.: Canine Oncology. J.A.A.H.A., 19: 43-44, (1983).

47. Osweiler, G.D. and Van Gelder, G.A.: Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. 2th ed. Kandall/Hunt Publishing Company, Inc, California, 1983.
48. Patten, B.M.: Embriología Humana, El Atenco, Buenos Aires, Argentina, 1969.
49. Pratt, P.W.: Feline Medicine. American Veterinary Publications, Inc, California, 1983.
50. Prouty, D.L.: Hepatoencephalopathy due to portocaval shunt in a dog. J.A.V.M.A. 167: 756-757, 1975.
51. Rogers, W.A.: Source of serum alkaline phosphatase in clinically normal and diseased dogs: a clinical study. J.A.V.M.A. 168: 934-937, 1976.
52. Rogers, W.A. and Ruebner, B.H.: A retrospective study of probable glucocorticoid- induced hepatopathy in dogs. J.A.V.M.A. 170: 603-606, 1977.
53. Schall, W.D., Chapman, W.L., Finco, D.R. Greiner, T.P., Mather, G.W., Rosin, E. and Welser, J.R.: Cholelithiasis in dogs. J.A.V.M.A. 163: 469-472, 1973.

54. Schever, P.J.: Liver Biopsy Interpretation, 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore: 1973.
55. Scott, D.I., Hoffer, R.E., Amand, W.B. and Roenigk, W.J.: Cholelithiasis in a dog. J.A.V.M.A. 163: 254-257. 1973.
56. Simpson, S.T. and Hribernik, T.N.: Porto-systemic shunt in the dog: two cases report. J. Small Anim. Pract. 17: 163-170, 1976.
57. Sisson, S. y Grossman, J.D.: Anatomía de los Animales Domésticos, 4a. ed. Salvat Editores, Barcelona, 1975.
58. Sodekoff, Ch.: Laboratory Profiles of Small Animal Diseases. American Veterinary Publications, Inc, California, 1981.
59. Sodeman, W.A. Jr. y Sodeman, I.M.: Fisiopatología Clínica. 6a. ed. Nueva Editorial Interamericana, México, 1983.
60. Starzl, T.E., Porter, K.A. and Puntman, C.W.: Intraportal insulins protects from the liver injury of portacaval shunt in dogs. Lancet 2: 1241-1242, 1975.

61. Starzl, T.E., Porter, K.A. Watanabe, K., and Puntman, C.W.: Effects of insulin, glucagon and insulin/glucagon infusions on liver morphology and cell division after complete portacaval shunt in dogs. Lancet 1: 821-825, 1976.
62. Strombeck, D.R.: Clinicopathology features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dogs. J.A.V.M.A. 173: 267-269, 1978.
63. Strombeck, D.R.: Small Animal Gastroenterology. Stonegate Publishing, California, 1979.
64. Strombeck, D.R., Breznock, E.M. and McNeel, S.: Surgical treatment for portosystemic shunts in two dogs. J.A.V.M.A. 170: 1317-1319, 1977.
65. Strombeck, D.R. and Gribble, D.: Chronic active hepatitis in the dog. J.A.V.M.A. 173: 380,386, 1978.
66. Strombeck, D.R., Krum, S. and Rogers, Q.: Coagulopathy and encephalopathy in a dog with acute hepatic necrosis. J.A.V.M.A. 169: 813-816, 1976.

67. Strombeck, D.R. Krum, S. Meyer, D. and Kappesser, R.M.: Hypoglycemia and hypoinsulinemia with hepatoma in a dog. J.A.V.M.A. 169: 811-812, 1976.
68. Strombeck, D.R. and Qualls, C.: Hepatic sulfo bromophthalein uptake and storage defect in a dog. J.A.V.M.A. 172: 1423-1426, 1978.
69. Strombeck, D.R. and Rogers, Q.: Plasma amino acid concentration in dogs with hepatic disease. J.A.V.M.A. 173: 93-96, 1978.
70. Strombeck, D.R., Rogers, Q., Freedland, R. and McEwan, L.C.: Fasting Hypoglycemia in a pup. J.A.V.M.A. 173: 299, 300, 1978.
71. Strombeck, D.R., Weiser, M.G. and Kaneko, J.J.: Hyperammonemia and hepatic encephalopathy in a dog. J.A.V.M.A. 166: 1105-1108, 1975.
72. Suter, P.F.: Portal vein anomalies in the dog: their angiographic diagnosis. J. Amer. Vet. Radiol. 16: 84-97, 1975.

73. Thorburg, L.P. and Moody, G.M.: Hepatic Amiloidosys in a Dog. J.A.A.H.A., 17; 721-723, (1981).
74. Thornburg, L.P., Moxley, R.A. and Jones, B. D.: An Unusual Case of Cronic Hepatitis in a Kerry Blue Terrier. VM/SAC., 76; 363-364, (1981).
75. Thornburg, L.P., Simpson, S. and Digilio, K.: Fatty Liver Sindrome in Cats. J.A.A.H.A., 18; 397-400, (1982).
76. Thornburg, L.P., and Sumerlin, S.: Cronic Active Hepatitis. VM/SAC., 17; 1435-1436, (1981).
77. Wrigley, R.H.: Radiographic and Ultrascuographic Diagnosis of Liver Diseases in Dogs and Cats, Symposium on Liver Diseases, the Veterinary Clinics of North America, Edited by Twedy, D.C., 21-38, W.B. Saunders Co., 15: 1, 1985.
78. Yadaf, J.S., Sharma, S.N., Tanwar, R.K. and Galot, A.K.: Infectious Canine Hepatitis (Two Cases Report). VM/SAC., 76; 1438-1439, (1981).