

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Investigación y Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

CAUSAS PREDISPONENTES Y FRECUENCIA DE LA HE-  
PATITIS ISQUEMICA EN LOS PACIENTES DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Titulo de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a

DRA. JANETT SOFIA JACOBO KARAM

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D. F.

1991



## **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.

## I N D I C E

	<u>PAGINA</u>
1.- INTRODUCCION	1
2.- OBJETIVO	3
3.- MATERIAL Y METODOS	3
4.- ANALISIS ESTADISTICO	5
5.- RESULTADOS	6
6.- DISCUSION	11
7.- CONCLUSIONES	18
8.- BIBLIOGRAFIA	19
9.- FIGURAS Y TABLAS	24

## INTRODUCCION:

La hepatitis isquémica (HI) o hígado de choque es una alteración resultante de anoxia hepática aguda (1-3). Existen varias entidades descritas que causan HI, las más frecuentes son las alteraciones cardiológicas como el choque cardiogénico y algunas arritmias cardíacas. También se ha asociado con sepsis y choque hipovolémico (1,2,4,5).

En la mayor parte de los casos existe el antecedente de hipotensión arterial; sin embargo, no es un requisito indispensable para el desarrollo de la HI (1,6). Algunos pacientes no tienen historia de episodios de hipotensión y la causa en éstos se atribuye a una alteración secundaria anoxia o a la incapacidad del hepatocito para utilizar los sustratos metabólicos, como ocurre en el choque séptico (1,7).

La hepatitis isquémica se caracteriza por una elevación súbita e importante de las aminotransferasas (AMT) (5-100 veces por -- arriba de los valores normales, promedio 20 veces) con predominio de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), que ocurre dentro de las primeras 24-48 horas (Hs) posteriores a un episodio de choque. Al revertir la causa de la anoxia hay un retorno de las transaminasas a cifras normales o cercanas a lo normal en 7 a 10 días (1,6,8).

En algunos pacientes con antecedente de hipoperfusión tisular, las manifestaciones de daño hepático son erróneamente diagnosticadas como hepatitis viral aguda (1), o bien como daño por drogas; además algunos cuadros de ictericia obstructiva pueden causar daño hepático grave y confundirse con hepatitis isquémica (9-11); por lo que es fundamental tener en cuenta las características clínicas

y bioquímicas de la HI para hacer un diagnóstico diferencial adecuado.

En los pacientes con hepatitis isquémica los marcadores serológicos de hepatitis aguda: anticuerpo IgM contra el virus A (IgM-anti HA) y anticuerpo IgM contra el antígeno central de la hepatitis B (IgM anti HBc), son negativos y no hay antecedentes que permitan hacer el diagnóstico de daño hepático por drogas (1).

La lesión histológica se localiza en la zona 3 de Rappaport o centrolobulillar. Se caracteriza por necrosis centrolobulillar -- (NCL) que puede acompañarse de congestión, hemorragia y/o dilatación sinusoidal. Por lo general estas alteraciones se resuelven en 1 a 4 semanas después de que se corrige la causa que la condicionó (1,12,13).

La HI es una entidad de la que se tiene poca información, se desconoce su frecuencia y los informes que existen en la literatura son escasos. En nuestro medio, la frecuencia, evolución y causas que la predisponen son desconocidas.

**OBJETIVO:**

El objetivo de este estudio fue:

1.- Investigar en forma prospectiva la frecuencia, causas predisponentes, características y evolución de la hepatitis isquémica en los pacientes hospitalizados del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ).

2.- Determinar si existen diferencias en las características clínicas de la HI entre los pacientes con hepatopatía previa y -- aquellos sin patología hepática previa.

**MATERIAL Y METODOS:**

Se incluyeron en el estudio tres grupos de pacientes:

a) Pacientes que ingresaron al INNSZ en estado de choque para el cual no habían recibido tratamiento previo.

b) Pacientes que durante su hospitalización en alguno de los servicios de internamiento (Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva o Piso), desarrollaron choque cardiogénico, hipovolémico o séptico.

c) Pacientes quirúrgicos que durante el transoperatorio cursa ron con estado de choque.

Se definió como choque una tensión arterial (TA)  $\leq 90/60$  mmHg por un lapso igual o mayor de 2 horas. En aquellos pacientes cuya TA habitual era baja (Presión arterial media (PAM)  $\sim 75$  mmHg), se consideró como choque un descenso igual o mayor al 25% de la PAM - por un lapso mayor o igual a 2 horas.

Se excluyeron los pacientes que ingresaron al hospital en estado de choque provenientes de otros centros hospitalarios, pues en

ellos se desconocía el tratamiento administrado previo a su ingreso. También se excluyeron todos aquellos que fallecieron dentro de las primeras 24 horas después del desarrollo del choque.

Se hizo un seguimiento de los pacientes incluidos, documentando el tiempo en que permanecieron en estado de choque, edad, sexo, antecedentes transfusionales o de alcoholismo, uso de drogas hepatotóxicas, presencia de enfermedad hepática subyacente y el tipo de cirugía practicada (en el caso de los pacientes quirúrgicos).

Se consideró que los pacientes eran portadores de hepatopatía crónica previa cuando en el expediente estuviesen documentadas alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) por  $\geq 6$  meses y/o el diagnóstico de hepatopatía crónica (hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa, cirrosis) estuviera establecido en base a datos clínicos, exámenes de laboratorio, hepatograma y/o biopsia hepática). En los pacientes de reciente ingreso al hospital, sin expediente clínico, se consideró que eran portadores de hepatopatía crónica en base a datos clínicos, estudios de laboratorio y gabinete, característicos.

Una vez incluidos en el estudio, a todos los pacientes se les practicaron pruebas de funcionamiento hepático (PFH): transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD); así como deshidrogenasa láctica (DHL). Los valores normales de estas pruebas en nuestro laboratorio son: TGO 8-40 U/L, -- TGP 2-54 U/L, FA 41-133 U/L, BT 0.1-0.9 mg/dl, BD 0.0-0.2 mg/dl, - DHL 88-230 U/L.

En todos los pacientes incluidos se repitieron las determinaciones de PFH y de DHL a las 24 y 48 hs.

Los pacientes que presentaron una elevación de la TGO mayor - de 5 veces por arriba de la cifra basal a las 24 y/o 48 hs poste-- riores al choque, fueron seguidos clínicamente (exploración física para investigar datos de insuficiencia hepática, ascitis y área he pática) y por laboratorio (PFH y DHL) a los 3,5,7 y 10 días des--- pués de la fecha del choque. También se les realizó, tres días -- después del choque, determinación de marcadores virales de hepati-- tis: antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag<sub>s</sub>HB), IgM anti HA, IgM anti HBc; y pruebas de coagulación (Tiempo de protrombina, -- Tiempo parcial de tromboplastina y cuenta plaquetaria) (Figura 1)

Por el contrario, en los pacientes que no tuvieron elevación de la TGO o ésta fue menor de 5 veces por arriba del nivel basal, se consideró que no tenían criterios diagnósticos de HI y su segui miento se concluyó a las 48 hs (Figura 2).

#### **ANALISIS ESTADISTICO:**

En el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar, 2 percenti-- las).

En el análisis de la asociación de los diversos factores de riesgo para el desarrollo de hepatitis isquémica se calculó la razón de momios (como estimativa del riesgo relativo) clasificándose como casos a los individuos que desarrollaron HI y como controles a los individuos que no la desarrollaron.

La significancia estadística de las diferentes variables se - calculó mediante la prueba de Fisher y la U de Mann-Whitney.

**RESULTADOS:**

Durante el período de 6 meses comprendido entre el 1º de julio al 31 de diciembre de 1987, 61 pacientes consecutivos con estado de choque fueron evaluados para ser incluidos en el estudio:

a) Treinta y cuatro pacientes ingresaron al INNSZ en estado de choque, de los cuales cuatro fueron excluidos: dos porque fallecieron dentro de las primeras 24 hs y los dos restantes por haber recibido manejo previo en otro centro hospitalario.

b) Veintiseis pacientes desarrollaron estado de choque durante su internamiento: cinco en el Servicio de Urgencias, 13 en la Unidad de Terapia Intensiva, siete en los sectores de internamiento y uno en la Sala de Recuperación. De este grupo no se excluyó a ningún paciente.

c) Un sólo paciente desarrolló choque de etiología desconocida durante el transoperatorio de una hernioplastia inguinal.

Puesto que del total de 61 pacientes valorados se excluyeron cuatro, son 57 pacientes los que forman parte del presente estudio.

La edad promedio de éstos 57 pacientes fue de 55 años (rango de 16 a 85 años), 35 pacientes fueron del sexo femenino y 22 del masculino. Trece pacientes (23%) tenían hepatopatía previa: 7 cirrosis hepática alcohólica, 4 cirrosis hepática posthepatítica y 2 cirrosis biliar primaria.

En 51 pacientes se concluyó el seguimiento a las 48 horas, debido a que no hubo modificación de la TGO con respecto a la cifra basal (46 pacientes) o sólo un leve incremento que osciló entre 1.5 y 3 veces por arriba de la cifra basal (5 pacientes), por lo -

que se consideró que no habían desarrollado HI.

Seis pacientes (10.5%) cumplieron los criterios diagnósticos de hepatitis isquémica, es decir, tuvieron un incremento de las - aminotransferasas mayor de 5 veces por arriba de la cifra basal - dentro de las siguientes 24-48 hs posteriores al estado de choque. Tres de los seis pacientes ingresaron en estado de choque y los -- restantes lo desarrollaron durante su internamiento.

Ninguno de los seis pacientes tuvo criterios bioquímicos de hepatitis viral aguda, siendo negativos el AgSHB, IgM anti HA, IgM anti HBc. Ninguno tenía antecedentes de haber recibido drogas hepatotóxicas ni transfusiones en los 30 días previos a la elevación de las transaminasas.

Dos de los pacientes tenían hepatopatía previa (cirrosis post necrótica y cirrosis alcohólica) y a su ingreso se documentó en -- ambos ascitis en cantidad escasa y ninguno tenía encefalopatía.

Clínicamente una paciente desarrolló ictericia que se atribuyó a sepsis, la paciente tenía el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico e ingresó por neumonía. Ninguno de los seis pacientes - desarrolló encefalopatía hepática (incluyendo los dos pacientes -- con cirrosis) y la ascitis en los pacientes cirróticos no se modificó.

En cuanto a la evolución de las cifras de la TGO, en un pacien te eran ya normales a los 5 días, en el otro a los 10 días y en -- dos pacientes las cifras de TGO fueron normales 14 días después -- del desarrollo del choque (Figura 3).

Las dos pacientes restantes fallecieron antes de que se norma lizaran las cifras de TGO, a las 32 y 48 hs después de haber sido incluidas en el estudio: la causa de muerte en una fue hemorragia

del tubo digestivo secundaria a hipertensión portal y en la otra infarto agudo del miocardio. La primera tenía niveles basales de TGO de 202 U/L, a las 24 hs era de 1320 U/L y a las 32 hs de 1890 U/L. La segunda paciente tenía una TGO basal de 44U/L, que ascendió a 1124 U/L a las 24 hs y a las 48 hs era de 815 U/L. En ésta última también se detectó una elevación importante de la TGP, lo que apoya que la elevación de la TGO fue secundaria a daño hepático y no sólo a su problema miocárdico. Las cifras de creatinfosfoquinasa en esta paciente fueron de 1230 U/L (valor normal 16-109 U/L).

La TGP también se alteró en forma importante en los pacientes que desarrollaron HI, su elevación fue menor que la TGO y su evolución fue paralela a ésta última (Figura 4). En la figura 5 se muestra el incremento de la TGO y TGP en relación con la cifra basal. La TGO se elevó de 7 a 122 veces por arriba de la cifra basal (promedio 35 veces); en comparación a la elevación de la TGP, de 7 a 115 veces (promedio 29 veces), en los pacientes que desarrollaron HI.

Los cambios en la bilirrubina total fueron mínimos en la mayoría de los pacientes, el aumento fue de 1.8 veces por arriba del nivel basal; sólo en una paciente aumentó 6 veces por arriba de la cifra basal (paciente ya mencionada con lupus y neumonía) (Figura 6).

La fosfatasa alcalina permaneció sin cambios en 4 pacientes, en los otros dos hubo un discreto incremento de la misma por arriba de los niveles basales (1.2 y 1.6 veces) (Figura 7).

En sólo 5 pacientes se obtuvo determinación de deshidrogenasa láctica, su elevación osciló entre 1.6 a 15.7 por arriba de la cifra basal, con un promedio de 7.8 veces y su evolución fue paralela

la a la TGO.

Las pruebas de coagulación se practicaron en 4 pacientes a -- las 72 hs después del episodio de choque, cuando se documentó elevación de la TGO. Dos pacientes tuvieron el TP prolongado 3 y 4 - segundos respectivamente, y en las dos restantes fue normal. Tres de las pacientes tuvieron plaquetopenia (plaquetas  $\leq 60,000$ ), y en una la determinación fue normal. En los dos pacientes restantes, de los seis que desarrollaron HI, no se tuvo coagulación porque fallecieron a las 32 y 48 hs después de ser incluidos.

En la Tabla 1 se señalan las diferencias entre los seis pacientes que presentaron HI y los 51 pacientes que no la desarrollaron. Como se observa en ella, no hay diferencia en edad y sexo. Aunque en los pacientes con HI la duración del choque fue ligeramente mayor que en los pacientes que no desarrollaron HI ( $8.5 \pm 6.7$  horas vs  $6.4 \pm 7.1$  hs, respectivamente), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En relación a la etiología del choque, también puede observarse que hubo mayor frecuencia de choque cardiogénico en los pacientes que desarrollaron HI, comparados con los que no la desarrollaron (33% vs 6%). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, cuando se calcula el riesgo relativo, vemos que los pacientes con choque cardiogénico tienen 8 veces más probabilidades de desarrollar HI, que los pacientes con choque de otra etiología.

Dos de los seis pacientes (33%) que desarrollaron HI tenían hepatopatía previa, en comparación con 11 (22%) de los 51 pacientes que no la presentaron, diferencia que no fue estadísticamente

significativa (Tabla 3).

Las características de los pacientes que desarrollaron HI con y sin hepatopatía previa se describen en las tablas 4 y 5.

La mortalidad en los primeros 15 días posteriores al episodio de hipotensión arterial, no difirió entre el grupo que desarrolló HI (2/6, 33%) y el que no la desarrolló (2/51, 4%). En ambos grupos la causa de muerte fue la enfermedad subyacente.

**DISCUSION:**

La hepatitis isquémica es una entidad que se ha descrito desde 1930; su desarrollo se relaciona con el grado de reducción del aporte de oxígeno ( $O_2$ ). Cuando el flujo sanguíneo hepático disminuye hasta un 70% el hígado es capaz de mantener una captación normal de  $O_2$ , pero cuando la reducción es mayor, se altera la capacidad metabólica y la estructura de la célula hepática y el daño celular varía desde una alteración en la permeabilidad de la membrana celular hasta necrosis (2,3). La zona más susceptible de daño por hipoxia, es la zona 3 de Rappaport o centrolobulillar, debido a que en condiciones normales recibe la sangre menos oxigenada y deficiente en nutrientes (Figura 8).

Morfológicamente Hermans, Lemasters y cols (14) dividen en 3 fases las alteraciones que sufre el hepatocito por la anoxia: La primera (I) consiste en la formación de pequeñas vesículas en la célula hepática las cuales incrementan su tamaño, coalescen y deforman la célula (Fase II). Si la anoxia persiste, una o varias de las vesículas sufren ruptura (Fase III) y se altera la permeabilidad de la membrana celular. Las Fases I y II son reversibles si hay una reoxigenación adecuada, mientras que la fase III es irreversible.

Existen controversias en cuanto al factor que produce la HI; algunos autores (15) mencionan que su desarrollo está en relación directa con la duración del estado de choque, mientras que otros (2,3,16,17) no corroboran lo anterior y refieren que depende del grado de reducción del flujo sanguíneo hepático que trae como consecuencia isquemia, anoxia y acidosis que condiciona el daño hepático.

Ellenberg y Osserman (15), al estudiar 93 pacientes en estado de choque, observaron que existía una relación directa entre la duración del mismo y la producción de necrosis centrolobulillar (NCL) en el hígado. El 79% de los pacientes que desarrollaron NCL estuvieron en estado de choque durante más de 24 hs, mientras que la lesión hepática sólo estuvo presente en 6 y 15% cuando el choque fue menor de 10 hs y entre 10 y 24 hs, respectivamente. Birgens y cols (2) apoyan lo anterior. En 5 pacientes que estudiaron con choque cardiogénico de más de 24 hs de duración, demostraron en 4 pacientes por biopsia y en el otro por autopsia NCL y hemorragia. Shoemaker y cols (18), estudiaron los cambios en la microcirculación hepática en ratas, ratones y perros sometidos a choque hemorrágico y los compararon con las alteraciones morfológicas vistas en la autopsia. Concluyeron que el grado de lesión histológica tuvo una relación directa con la magnitud del choque, su duración y la adecuada reposición del volumen sanguíneo.

Por otro lado, Lefkowitz y Mendez (19) en un estudio mayor en el que analizaron 141 biopsias postmortem de pacientes con enfermedad cardíaca y choque, no encontraron ninguna relación entre la duración del choque y el desarrollo de NCL. En su estudio esta alteración morfológica estuvo presente en pacientes con períodos de hipotensión menores de 1 hora.

Lo anterior se confirma en los estudios de Rabol (20) y Tystrup (21) quienes mencionan que el hígado es relativamente resistente a la disminución del aporte de oxígeno. En estudios realizados en hígados de cerdos perfundidos en forma aislada, estos autores mostraron que la extracción normal de  $O_2$  es mantenida si la presión venosa de  $O_2$  es mayor de 30 mmHg, lo que corresponde a un descenso del flujo sanguíneo hepático del 70%. Sin embargo una reducción de  $O_2$  por arriba de este nivel crítico es incompatible con

el metabolismo de oxidación normal (2,16,17). Gottlieb (3) y --- Carlson (22) en sus estudios también afirman lo anterior.

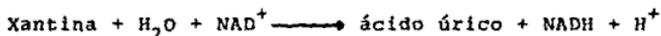
En nuestro estudio, el promedio de duración de la hipotensión fue mayor ( $8.5 \pm 6.7$  hs) en los seis pacientes que desarrollaron HI, en comparación con los 51 pacientes que no la desarrollaron -- ( $6.4 \pm 7.1$  hs), sin embargo, la diferencia no fue significativa. - En el primer grupo hubo pacientes con 3 hs de hipotensión, mien--- tras que en el segundo, un paciente duró 40 hs hipotenso y no desa--- rrolló HI. Por lo anterior, consideramos que el daño hepático en nuestros pacientes estuvo condicionado por la reducción del aporte de  $O_2$  secundario a la disminución del flujo sanguíneo hepático y - no a la duración del estado de choque

En relación al mecanismo fisiopatológico de daño hepático durante el choque, se han propuesto varios mecanismos: Una hipóte--- sis se basa en que la anoxia condiciona disminución de los niveles celulares de trifosfato de adenosina, lo que ocasiona un desequili--- brio en la homeostasis celular con un aumento del calcio libre en el citoplasma. Este incremento de calcio intracelular activa enzi--- mas proteolíticas que alteran la permeabilidad de la membrana celu--- lar y como consecuencia la célula muere (14,23,24). Otros estu--- dios mencionan que la isquemia activa la producción de ácido lácti--- co por la vía glucolítica lo que condiciona una disminución del pH citoplasmático con ruptura de los lisosomas, degradación de protef--- nas y daño a la célula (14).

En los últimos años se ha descrito que el daño isquémico no - solamente es debido a hipoxia, sino que la reoxigenación daña --- también el tejido debido a la producción de radicales libres (25-- 28). El mecanismo de daño postulado es el siguiente:

La enzima xantina oxidasa (XO) es la fuente principal de pro-

ducción de radicales libres durante la reoxigenación del tejido isquémico. La xantina deshidrogenasa (XDH) es una enzima presente en el tejido sano y cataliza la reacción de:



Al existir hipoxia:

- 1) La XDH es rápidamente convertida a XO a través de una proteasa activada por calcio.
- 2) Disminuye el trifosfato de adenosina celular y se forma hipoxantina.
- 3) En presencia de reoxigenación la XO cataliza la reacción de hipoxantina a xantina con la producción de radicales libres (Superóxido  $\text{O}_2^-$ ) que exacerba el daño celular producido por la hipoxia (24,27-29) (Figura 9).

Estudios experimentales en ratas apoyan lo anterior y muestran el efecto benéfico del alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa) en el daño hepático por isquemia, ya que inhibe la formación de radicales libres y disminuye o evita el daño de la célula hepática isquémica durante la reperusión (24,30,31).

Clínicamente se desconoce la frecuencia con que se presenta la HI; varios informes de la literatura (4,5,7,32-34) sólo mencionan que en los pacientes con falla cardíaca es más frecuente su desarrollo. En nuestro estudio seis de los 57 pacientes con choque seguidos prospectivamente, desarrollaron hepatitis isquémica, es decir, la frecuencia fue del 10.5%.

El cuadro clínico es característico. Los pacientes por lo general cursan asintomáticos, aunque Gibson (6) y Nouel (35) mencionan que pueden presentar ictericia e incluso llegar a desarrollar daño hepático fulminante en casos de necrosis hepática exten-

sa, lo cual es muy raro (6). Uno de los seis pacientes con HI de nuestro estudio presentó ictericia y en los restantes no hubo manifestación clínica de daño hepático, la ictericia se atribuyó a sepsis. En los dos pacientes con hepatopatía previa se detectó ascitis escasas, la cual no se modificó durante el desarrollo de la HI.

La alteración fundamental en los pacientes con HI es bioquímica y consiste en una elevación de las AMT, en especial de la TGO - que se eleva de 5 a 100 veces por arriba de los valores normales dentro de las siguientes 24-48 hs posteriores a un episodio de hipotensión, con descenso rápido en 7 a 10 días a cifras normales -- (1,2,6,8,34,36). Los marcadores virales de hepatitis son negativos y no existe antecedente de ingesta de drogas en estos pacientes.

El promedio de la elevación de la TGO en nuestros 6 pacientes con hepatitis isquémica fue de 35 veces por arriba de la cifra basal. ésta se documentó a las 24-48 hs posteriores al episodio de hipotensión con disminución a los 5 días y retorno a cifras normales entre los 7 y 14 días.

En relación a las demás PFH, Rawson y Achord (1) en 10 pacientes que estudiaron con HI encontraron una elevación de la bilirrubina total (BT) con un promedio de 4.6 mg/dl en 9 pacientes, el otro permaneció con cifras normales. Esta elevación la detectaron 2.6 días después del aumento de las cifras de TGO, con retorno a cifras normales en 5 pacientes tres a nueve días después del pico de la TGO. La fosfatasa alcalina estuvo aumentada en todos los pacientes sin tener un patron definido. Ellos atribuyeron estas alteraciones a los problemas asociados en sus pacientes como coexistencia de sepsis, abuso de alcohol y diabetes mellitus.

Becker y Lamont (37) mencionan un aumento sostenido de la BT sólo en los casos de afección hepática severa. Gibson y Dudley - (6) en 17 pacientes con HI, observaron que en la mayoría de ellos existían niveles altos de BT que rara vez fueron 4 veces por arriba de la cifra basal normal, con un discreto aumento de la fosfatasa alcalina (menor del doble de lo normal).

Tres de nuestros pacientes tuvieron un discreto aumento en la BT que no llegó a ser mayor del doble de lo normal, sin elevación de la FA. Dos pacientes no presentaron ninguna modificación en -- ambas pruebas bioquímicas y en una paciente la FA y BT se elevaron 1.2 y 6 veces por arriba del nivel basal. Esta paciente tenía lupus eritematoso sistémico y neumonía, la elevación de la BT fue a expensas de la fracción directa por lo que creemos que la sepsis pudo haber contribuido a la alteración en ambas pruebas (38,39).

La deshidrogenasa láctica también se alteró en los pacientes con HI y su curso fue paralelo al de la TGO.

Aunque la lesión histológica característica de la hepatitis isquémica es la necrosis centrolobulillar (NCL), con reducciones del flujo sanguíneo hepático menores del 70%, puede observarse dilatación sinusoidal, congestión y hemorragia centrolobulillar (7, 25,40).

De acuerdo a Shoemaker y cols (18), las alteraciones histológicas secundarias a anoxia en el hígado varían desde: 1) congestión sinusoidal centrolobulillar, 2) congestión con hemorragia, -- 3) degeneración hidrópica y esteatosis, 4) necrosis centrolobulillar y 5) necrosis focal con infiltración leucocítica independiente de la NCL.

En ninguno de nuestros pacientes estuvo justificada la reali-

zación de biopsia hepática dadas sus condiciones de gravedad, además el diagnóstico clínico era de HI, una patología hepática benigna. En las dos pacientes que murieron no se autorizó el estudio de necropsia.

A pesar de no contar con biopsia hepática, el diagnóstico de hepatitis isquémica quedó bien establecido, ya que en los seis pacientes los marcadores virales para hepatitis fueron negativos, no existió antecedente de transfusiones ni de ingesta de drogas. Esto, aunado a la elevación temprana de la TGO después de un período de hipotensión, con retorno a cifras normales dentro de los siguientes 7 a 14 días, apoyó el diagnóstico de HI en nuestros pacientes.

No se registraron diferencias en cuanto a la anormalidad en las PFH basales y la presencia de hepatopatía previa entre el grupo de pacientes que desarrollaron HI y los que no la presentaron.

La mortalidad en los primeros 15 días posteriores a la hipotensión arterial, no difirió entre el grupo que desarrolló HI (33%) y el que no la desarrolló (24%) y la mortalidad en ningún caso se relacionó a insuficiencia hepática. Por lo tanto se confirma que la hepatitis isquémica es una patología hepática benigna, no requiere de ningún tratamiento a excepción del manejo de la enfermedad subyacente.

**CONCLUSIONES:**

1.- La frecuencia de la hepatitis isquémica en nuestros pacientes con hipotensión arterial  $\geq 2$  horas fue del 10.5%

2.- No existen factores clínicos que permitan predecir su desarrollo, aunque la presencia de choque cardiogénico aumenta ocho veces el riesgo de presentarla.

3.- El cuadro clínico es característico, su resolución rápida y depende del manejo de la enfermedad cardiaca, sepsis o hipovolemia que la condicionó.

4.- El desarrollo de la hepatitis isquémica no modifica ni - aumenta la morbimortalidad del paciente; por lo tanto es una patología hepática benigna.

**BIBLIOGRAFIA:**

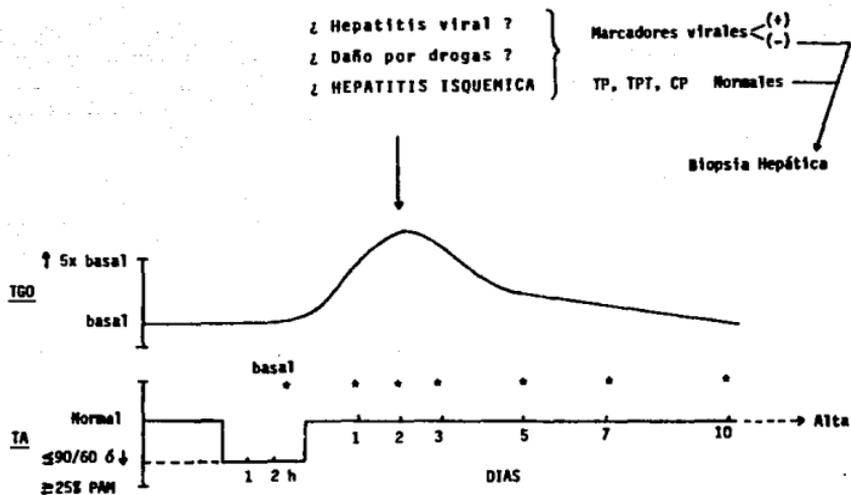
- 1.- Rawson JS, Achord JL: Shock liver. South Med J 78 (12): 1421-1425; 1985
- 2.- Birgens HS, Henriksen J, Matzen P, et al: The shock liver. -- Acta Med Scand 204: 417-421; 1978
- 3.- Gottlieb JE, Menashe PI, Cruz E: Gastrointestinal complications in critically ill patients: The intensivists' overview. Am J Gastroenterol 81(4): 227-238; 1986
- 4.- Cohen JA, Kaplan MM: Left-sided heart failure presenting as hepatitis. Gastroenterology 74: 583-587; 1978
- 5.- Bulkley GB, Oshima A, Bailey RW: Pathophysiology of hepatic ischemia in cardiogenic shock. Am J Surg 151: 89-97; 1986
- 6.- Gibson PR, Dudley FJ: Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. Aust NZ J Med: 822-825; 1984
- 7.- Ischaemic hepatitis (Ed): Lancet 1019-1020; 1985
- 8.- Bynum TE, Boitnott JK, Maddrey WC: Ischemic hepatitis. Dig Dis Sci 24(2): 129-135; 1979
- 9.- Abbruzzese A, Jefery RL: Marked elevations of serum glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase activity in - chronic extrahepatic biliary disease. Am J Dig Dis 14(5):332 338; 1969

- 10.- Ginsberg AL: Very high levels of SGTO and LDH in patients -- with extrahepatic biliary tract obstruction. Dig Dis 15(9): 803-807; 1970
- 11.- Gregory PB, Cooney P: Misleading SGOT (aspartate aminotransferase) values in obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma. Dig Dis 21(6): 509-511; 1976
- 12.- Arias IM, Popper H, Jakoby WB, et al: The Liver Biology and - Pathobiology. Raven Pres, 2nd edition: 931-947; 1988
- 13.- Lemasters JJ, Ji S, Thurman RG: Centrilobular injury following hipoxia in isolated, perfused rat liver. Science 213: 661---663; 1981
- 14.- Herman B, et al: Irreversible injury in anoxic hepatocytes - precipitated by an abrupt increase in plasma membrane permeability. FASEB J 2: 146-151; 1988
- 15.- Ellenberg M, Osserman KE: The role of shock in the production of central liver cell necrosis. Am J Med 2: 170-178; 1951
- 16.- Nunes G, Blaisdell W, Margaretten W: Mechanism of hepatic -- dysfunction following shock and trauma. Arch Surg 100: 546--556; 1970
- 17.- Ontell SJ, Makowka L, Trager J, et al: Pharmacologic modulation of experimental postischemic hepatic function. Ann Surg 209(2): 200-210; 1989
- 18.- Shoemaker WC, Szanto PB, Fitch LB, et al: hepatic physiologic and morphologic alterations in hemorrhagic shock. Surg - Gynecol Obstet 118: 828-836; 1964

- 19.- Lefkowitz JH, Mendez L: Morphologic features of hepatic --- injury in cardiac disease and shock. J Hepatology 2: 213-327; 1986
- 20.- Rabol A, Hansen FV, Keiding S, et al: The effect of hypoxia on the function of the isolated perfused pig liver. Diges--- tion 10: 375; 1974
- 21.- Tygstrup N: Aspects of hepatic hypoxia: Observations and the isolated, perfused pig liver. Bull NY Acad Med 51: 551; 1975
- 22.- Carlson RP, Lefer AM: Hepatic cell integrity in hypodynamic - states. Am J Physiol 231: 1408-1414; 1976
- 23.- Lemasters JJ; DiGiuseppi JD, Neiminin AL, Herman B: Blebbing, free Ca<sup>2+</sup> and mitochondrial membrane potential preceding cell death in hepatocytes. Nature (London) 325: 78-81; 1987
- 24.- Hasselgren PO: Prevention and treatment if ischemia of the -- liver. Surg Gynecol Obstet 164: 187-196; 1987
- 25.- Parks DA, Granger DN: Ischemia-Reperfusion Injury: A Radical View. Hepatology 8: 680-682; 1988
- 26.- Weisiger RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. -- Gastroenterology 90: 494-496; 1986
- 27.- Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I.- Chemi- cal nature and biologic reactions. Mayo Clin Proc 63: 381-- 389; 1988
- 28.- Southorn PA, Powis G: Free radicals in medicine. II.- Invol- vement in human disease. Mayo Clin Proc 63: 390-408; 1988

- 29.- Marzi I, et al: Xanthine and hypoxanthine accumulation during storage may contribute to reperfusion injury following liver transplantation in the rat. *Transplant Proc* 21(1): 1319-1320; 1989
- 30.- Nordstrom G, et al: Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery* 97: 679-683; 1984
- 31.- Marotto, et al: Early midzonal cell death during low flow --- hypoxia in the isolated, perfused rat liver: protection by -- allopurinol. *Hepatology* 8: 585-590; 1988
- 32.- Duns GD, Hayes P, Breen KJ, et al: The liver in congestive - heart failure: a review. *Am J Med Sci* 265(3): 174-189; 1973
- 33.- Kew M, Bersohn I, Seftel H, et al: Liver damage in heatstroke. *Am J Med* 49: 192-202; 1970
- 34.- Garland JS, Werlin SL, Rice TB: Ischemic hepatitis in children: Diagnosis and clinical course. *Critical Care Med* 16(12): 1209-1212; 1988
- 35.- Nouel O, Henrion J, Bernau J, et al: Fulminant hepatic failure due to transient circulatory failure in patients with chronic heart disease. *Dig Dis Sci* 25(1): 49-52; 1980
- 36.- Carmody TJ, Wergowske GL, Tabesh E: Shock liver: Case report - with long-term survival. *Am J med* 76: 743-744; 1984
- 37.- Becker S, Lamont T: Postoperative Jaundice. *Sem Liv Dis* 8(2): 183-190; 1988

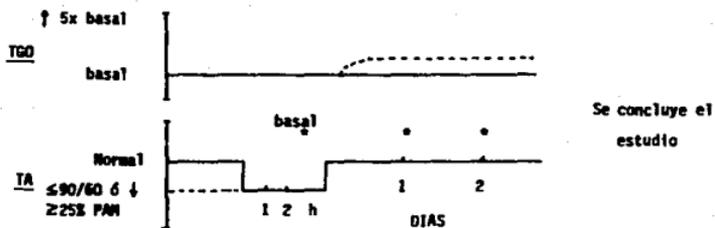
- 38.- Zimmerman HJ, Fang R, et al: Jaundice due to bacterial infection. Gastroenterology 77: 362-374; 1979
- 39.- Gurza Morales LI: Frecuencia, factores de riesgo y pronóstico de la hiperbilirrubinemia asociada a bacteremias. Tesis - INNSZ; 1988
- 40.- George BC, Ryan T, Ullrick, et al: Persisting structural abnormalities in liver, kidney and muscle tissues following hemorrhagic shock. Arch Surg 113: 289-293; 1978



(\*): TGO, TGP, FA, DHL, Bilirrubina Total y Directa

TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina  
 CP: cuenta plaquetaria

FIGURA 1

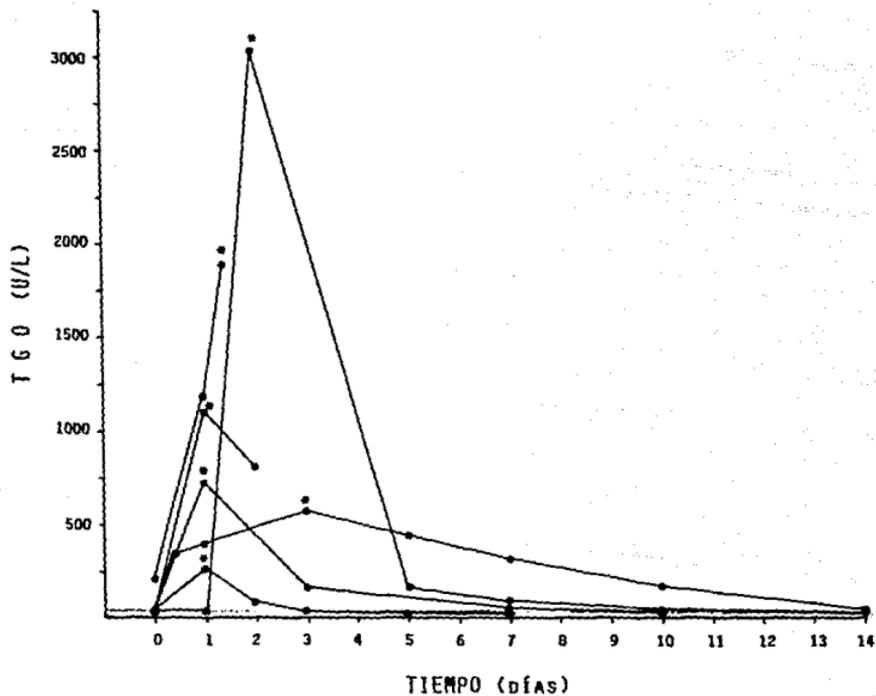


(\*): TGO, TGP, FA, DM, Bilirrubina Total y Directa

Figura 2

FIGURA 3

EVOLUCION DE LA TGO EN PACIENTES CON  
HEPATITIS ISQUEMICA



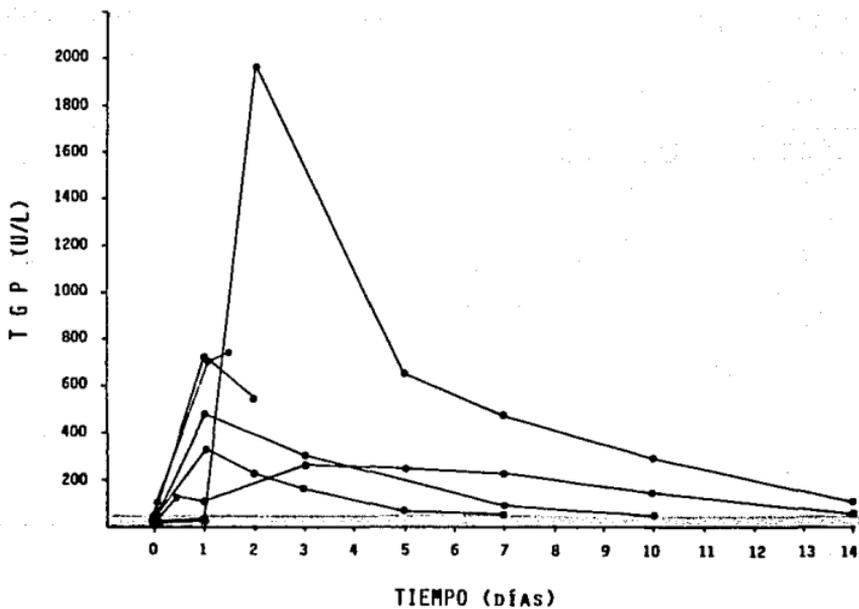
\* Elevación Máxima.



Valores normales

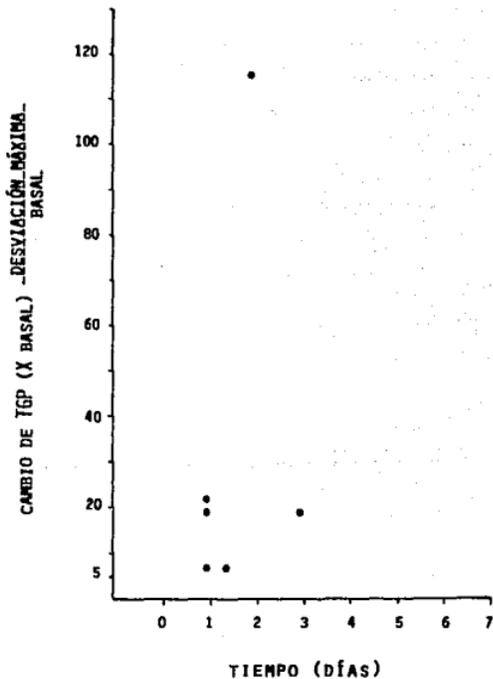
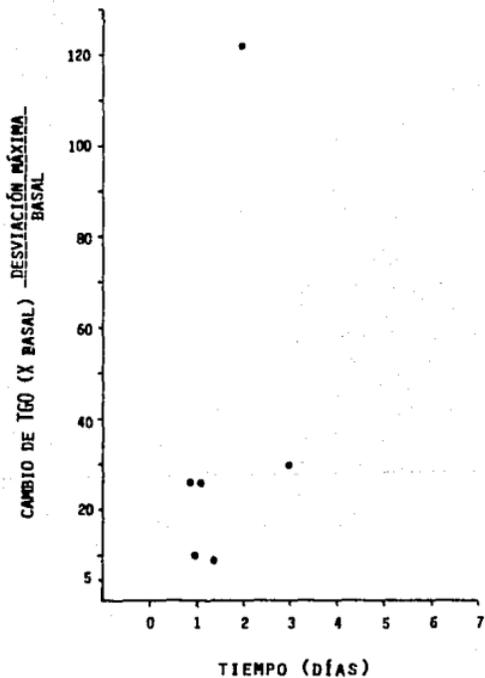
FIGURA 4

EVOLUCION DE LA TGP EN PACIENTES CON  
HEPATITIS ISQUEMICA



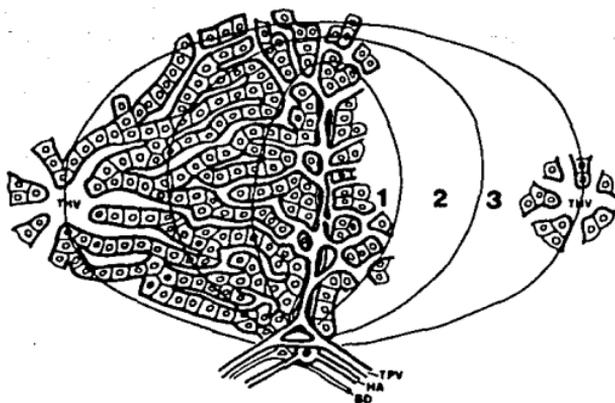
Valores normales

FIGURA 5 INCREMENTO DE LA TGO Y TGP SOBRE EL VALOR BASAL (X VECES)

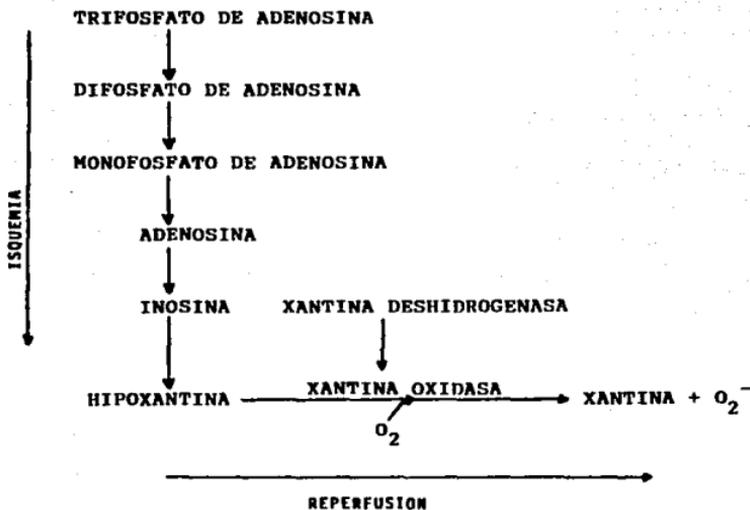








**FIGURA 8.-** Acino hepático de Rappaport, zonas funcionales 1,2 y 3. TPV= vena terminal de la porta, HA= arteria hepática, BD= conducto biliar, THV= vena hepática terminal.



**FIGURA 9.-** Mecanismo de producción de radicales libres de oxígeno durante la reperfusión del tejido isquémico (Hasselgren P-O Surg Gynecol Obstet; 1987)

TABLA 1

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON Y SIN HEPATITIS ISQUÉMICA

	CON HEPATITIS ISQUÉMICA	SIN HEPATITIS ISQUÉMICA	P
+ NÚMERO DE PACIENTES	6	51	
+ EDAD	52 ± 19	56 ± 19	NS *
+ MUJERES/HOMBRES	4/2	31/20	NS **
+ DURACIÓN HIPOTENSIÓN (HORAS)	8.5 ± 6.7	6.4 ± 7.1	NS *
+ CAUSA DE HIPOTENSIÓN:			
CHOQUE CARDIOGÉNICO	2 (33%)	3 (6%)	NS **
CHOQUE SÉPTICO	1 (17%)	24 (47%)	NS **
CHOQUE HIPOVOLÉMICO	3 (50%)	20 (39%)	NS **

\* MANN-WHITNEY

\*\* PRUEBA EXACTA DE FISHER

TABLA 2  
FACTORES PREDICTIVOS DE HEPATITIS ISQUEMICA  
ANALISIS ESTADISTICO

VARIABLE	RR		IC 95%
SEXO	1.2	0.17	-- 27.49
HEPATOPATÍA PREVIA	1.8	0.0003	-- 14.24
ALTERACIONES BASALES PFH	0.65	0.001	-- 6.92
CHOQUE CARDIOGÉNICO	8.0	0.51	-- 96.08
CHOQUE SÉPTICO	0.22	0.01	-- 2.26
CHOQUE HIPOVOLÉMICO	1.55	0.21	-- 11.01
MUERTE	1.6	$3.5 \times 10^{-16}$	-- 12.5

RR: RIESGO RELATIVO  
IC: INTERVALO DE CONFIANZA

**TABLA 3**  
**ENFERMEDAD HEPATICA Y ALTERACIONES DE LABORATORIO EN PACIENTES**  
**CON Y SIN HEPATITIS ISQUEMICA**

	CON HEPATITIS ISQUEMICA	SIN HEPATITIS ISQUEMICA	P*
+ NÚMERO DE PACIENTES	6	51	
+ HEPATOPATÍA PREVIA	2 (33%)	11 (22%)	NS
+ ALTERACIONES BASALES DE LAS PFH	1 (17%)	12 (33%)	NS

\* PRUEBA EXACTA DE FISHER.

TABLA 4  
 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS ISQUEMICA,  
SIN HEPATOPATIA PREVIA

SEXO	EDAD	TIPO DE CHOQUE	ENFERMEDAD DE BASE	T.A.	DURACION
F	54	CARDIOGÉNICO	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	0 70/50	10 Hs 10 Hs
M	57	HIPOVOLÉMICO	CÁNCER DE ESÓFAGO	90/60	3 Hs
F	76	CARDIOGÉNICO	DIABETES MELLITUS, ARTRITIS REUMATOI- DE.	70/50	3 Hs
F	17	SÉPTICO	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	80/50	5 Hs

**TABLA 5**  
**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS ISQUEMICA,**  
**Y HEPATOPATIA PREVIA**

SEXO	EDAD	TIPO DE CHOQUE	ENFERMEDAD DE BASE	T.A.	DURACION
F	53	HIPOVOLÉMICO	CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA	80/50	13 Hs
M	54	HIPOVOLÉMICO	CIRROSIS HEPÁTICA POST-HEPATITIS	80/50	7 Hs