

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Estudio exploratorio de biopsias hepáticas en el niño, su relación con parámetros clínicos y valor de la clasificación de Knodell, Revisión de 63 casos”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

PEDIATRIA

PRESENTA

DR. JUAN MIGUEL OCHOA LOPEZ

ASESORES:

DR. NORBERTO SOTELO CRUZ
Jefe del Servicio de Medicina Interna

DR. GUILLERMO LOPEZ CERVANTES
Jefe del Servicio de Patología

Hermosillo, Sonora. Agosto del 2008



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Estudio exploratorio de biopsias hepáticas en el niño, su relación con parámetros clínicos y valor de la clasificación de Knodell, Revisión de 63 casos”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. JUAN MIGUEL OCHOA LOPEZ

Dr. Filiberto Pérez Duarte
Director General
Hospital Infantil del Estado de Sonora

Dr. Ricardo Franco Hernández
Jefe De Enseñanza e Investigación
del HIES

Dr. Norberto Sotelo Cruz
Jefe del Servicio de Medicina Interna

Dr. Guillermo López Cervantes
Jefe del Servicio de Patología

“Agradecimiento”

Agradezco a Dios por permitirme vivir otra etapa más en la vida.

Gracias a mis padres, mis hermanos, Lucy y a los amigos por estar siempre presentes en mi vida.

Gracias a mis tutores, Dr. Norberto Sotelo y Dr. Guillermo López Cervantes por su apoyo, enseñanza y disciplina

Gracias a cada una de las personas que laboran en este Hospital, en especial

Al Ingeniero Fonseca por la paciencia y apoyo en esta tesis.

Y Gracias a cada uno de los niños Sonorenses y sus padres por permitir que cuidemos de la salud de sus hijos al mismo tiempo que nos dejan mucha enseñanza.

INDICE

| | | |
|-------|--|----|
| I. | Introducción..... | 1 |
| II. | Definición del problema..... | 3 |
| III. | Marco teórico..... | 4 |
| | Biopsia hepática | |
| | a) Definición | |
| | b) Técnica y tipos de agujas | |
| | c) Indicaciones y contraindicaciones | |
| | d) Puntuación de los hallazgos anatomopatológicos | |
| | Enfermedades hepáticas | |
| | a) Definición de las hepatopatías más frecuentes en la edad pediátrica | |
| IV. | Justificación..... | 29 |
| V. | Objetivos..... | 30 |
| VI. | Material y método..... | 32 |
| VII. | Resultados..... | 34 |
| VIII. | Discusión y Conclusiones..... | 52 |
| IX. | Bibliografía..... | 57 |

RESUMEN

Introducción: La biopsia hepática y el examen histológico es una importante herramienta en el diagnóstico y seguimiento de las patologías hepatobiliares, principalmente cuando se otorga una puntuación a la muestra, como lo es la clasificación histológica de Knodell, esto nos permite conocer el grado de actividad de la hepatitis y también, el pronóstico del paciente.

Objetivos: Explorar las finalidades por las que se realizó la biopsia hepática. Conocer también los diagnósticos histopatológicos más frecuentes reportados, así como el grupo de edad y sexo predominante. Conocer el porcentaje de la biopsias tomada por vía percutánea y en cuña por laparotomía, sus complicaciones y manejo, además, el tipo de aguja empleada. Identificar los signos más frecuentes encontrados. Se observó además la clasificación de Knodell de las muestras y, se valoró también la evolución que tuvieron los pacientes después del tratamiento al realizar nueva biopsia y puntuación de Knodell.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, revisando 63 expedientes de pacientes a quienes se les realizó biopsia hepática, durante el mes de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2007 y, además, se revisó la puntuación de Knodell aplicada al tejido obtenido.

Resultados: Los diagnósticos histopatológicos reportados fueron hepatitis crónicas activa en el 33.4% de los pacientes, hepatitis neonatal en 15.9%, hepatitis crónica criptogénica en el 11.2%, Glucogenosis tipo I en 9.5%, síndrome de Reye y el síndrome de Gilbert, 3.1% y 1.6% respectivamente, entre otros diagnósticos. El total de biopsias percutáneas fue de 73% y por laparotomía del 27%. En cuanto a la morbilidad encontramos que en el 9.5% de los casos se presentaron complicaciones, todas tratadas de manera médica. En cuanto al sexo, hubo un predominio en mujeres en el 50.7% sobre hombres en un 49.3%. Sobre la edad, predominaron los lactantes con un 49.2% y, en menor proporción los escolares y adolescentes con un 11.2 y 12.7% respectivamente. De los pacientes estudiados por hepatitis, a 10 de ellos se les realizó una segunda biopsia con su respectiva puntuación de Knodell con el fin de valorar la respuesta al tratamiento y pronóstico, encontrándose que en 8 de los 10 pacientes hubo una buena respuesta favorable al tratamiento, observándose disminución importante del índice de Knodell comparado con la primera biopsia ($P=0.0156$). El signo predominante fue la hepatomegalia en el 79.3% de los pacientes.

Conclusiones: se considera que la biopsia hepática es una herramienta importante en el diagnóstico del estudio del paciente con sospecha de hepatopatía y con otro tipo de procesos morbosos de curso clínico atípico, principalmente en aquellos donde, después de haber realizado una búsqueda intencionada mediante exámenes de laboratorio y gabinete donde no se logra establecer la causa, además, la clasificación histológica de la muestra resulta elemental para valorar la respuesta del paciente al tratamiento.

I. INTRODUCCION

La biopsia hepática y el examen histológico obtenido por el método percutáneo ó mediante laparotomía exploradora es una importante herramienta en el diagnostico y seguimiento de las patologías hepatobiliares en el área de pediatría. Las indicaciones comunes para el uso de este procedimiento incluyen: para establecer un diagnostico histopatológico exacto en los pacientes con colestasis neonatal, hepatitis crónica activa, enfermedades metabólicas hepáticas, sospecha de síndrome de Reye, colestasis intrahepática, fibrosis hepática congénita ó hipertensión portal de causa no identificad; Para realizar análisis enzimáticos ante la sospecha de una metabolopatía congénita y para el seguimiento y control de la enfermedades hepáticas crónicas. ^(1-2, 26-27)

El método data de más de cien años y aún cuenta con numerosos adeptos. Sin embargo, los avances en el conocimiento de la patogenia en las enfermedades hepáticas, y el uso de métodos no invasivos en hospitales altamente tecnificados, ha limitado el empleo de este procedimiento. Como toda técnica quirúrgica no está exenta de riesgo, la morbilidad y mortalidad se ha reportado en 1 a 1000, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada con alteración de la coagulación. ^(2,4)

La biopsia percutánea con aguja del hígado nos provee información que en ocasiones no es posible obtener por otros métodos. La técnica fue usada inicialmente en adultos y, reportes recientes confirman la baja incidencia de complicaciones, como resultado de exámenes de coagulación normales previo al procedimiento. La biopsia hepática percutánea fue reportada en niños a

finales de 1950's y es considerada como segura en este grupo de edad ^(1, 2,4). En lactantes y niños se puede obtener con facilidad una biopsia hepática mediante punción por vía percutánea. La cantidad de tejido obtenido suele bastar, incluso en lactantes, para realizar la interpretación histológica y el análisis bioquímico en caso necesario. ^(1, 2,4-7)

Las principales causas de enfermedad hepática grave en niños son la atresia biliar extrahepática, las colestasis intrahepáticas familiares y las metabolopatías

El momento de detección de una hepatopatía infantil frecuentemente es precoz, durante la etapa neonatal o de lactante. Los síntomas colestáticos (ictericia) son el motivo de consulta más frecuente ⁽⁶⁾.

Debido a que la ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta es un síntoma muy frecuente en neonatos sanos, es una actitud muy recomendable realizar una determinación de bilirrubina directa a todos los neonatos que siguen ictericos a los 15 días de edad.

Fuera del periodo neonatal/lactante la hepatopatía suele detectarse de una manera casual a partir de síntomas inespecíficos, en exploraciones por enfermedades infecciosas intercurrentes o en controles de salud rutinarios. Menos frecuentemente consultan por aparición de ictericia. Las principales entidades son las hepatitis virales, cada vez menos prevalentes, la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

Se conoce de manera contundente que en las últimas décadas se cuenta con avances notables en el conocimiento de las enfermedades hepáticas y se han desarrollado métodos de laboratorios y gabinete altamente eficaces para el diagnóstico, es también una realidad que no ha sido posible restarle importancia al examen microscópico del tejido hepático en especímenes obtenidos mediante biopsia y menos aun cuando se trabaja en nosocomios que no cuentan con los avances tecnológicos para clínicos propios de los grandes centros hospitalarios (7-8, 12, 18, 26-28).

III. MARCO TEORICO

a).Definición.

A pesar de que la biopsia hepática fue realizada por primera vez por Ehrlich en 1883, fue a partir de Menghini el año 1958 con su técnica llamada “biopsia hepática en un segundo”, en que este procedimiento llegó a ser ampliamente utilizado. Sin embargo, en los últimos años, la mejor comprensión de las enfermedades hepáticas, la aparición de nuevas entidades clínicas y las nuevas técnicas de imágenes del hígado, han hecho que la indicación de la biopsia hepática haya cambiado considerablemente. Mientras en el pasado, ésta se realizaba fundamentalmente como investigación inicial en el estudio de las enfermedades hepáticas de etiología desconocida, hoy en día su indicación más común es determinar el estadio de las hepatitis crónicas que siguen al diagnóstico serológico. En este sentido, el rol de la biopsia hepática ha cambiado de ser una herramienta diagnóstica, a una herramienta pronóstica, logrando la medición histológica de la necrosis, inflamación y de la fibrosis, como guía de la terapia. Las otras indicaciones comunes de la biopsia hepática en la actualidad, incluyen la esteatohepatitis no alcohólica, reacciones a drogas, alteraciones biliares, hemocromatosis y otras enfermedades metabólicas, cirrosis de etiología no aclarada y tumores. Existen diferentes aproximaciones para obtener tejido hepático, ya sea percutáneo, transyugular, laparoscópico e intraoperatorio, cada uno de los cuales tiene ventajas y desventajas. La vía percutánea se ha mantenido como la técnica habitual, y forma parte del entrenamiento y práctica de todos los residentes de gastroenterología. A pesar que las biopsias percutáneas o transyugulares son

adecuadas para obtener tejido en enfermedades hepáticas difusas, las biopsias guiadas por imágenes son necesarias para lesiones focales ^(1-4, 26-28).

La biopsia hepática fue introducida hace más de 80 años y continúa siendo considerada una herramienta de gran valor en la evaluación de las enfermedades hepáticas. Además de su valor diagnóstico, el estudio histológico permite evaluar la magnitud (“grading”) y estadificar (“staging”) los procesos patológicos. La técnica, indicaciones y contraindicaciones de la BH han sido revisadas recientemente ^{7,13}. La frecuencia de complicaciones (definidas como eventos que prolongan o generan una hospitalización) asociadas a la biopsia hepática es reducida y oscila entre 1-5%. La mortalidad reportada es de entre 1/1.000-1/10.000 procedimientos. El riesgo de complicaciones es proporcional al número de punciones y se incrementa en las biopsias de tumores o en los procedimientos efectuados en pacientes con sepsis o coagulopatía, ⁽¹³⁾.

La biopsia hepática posee limitaciones intrínsecas como herramienta diagnóstica. Estas están asociadas básicamente a la posibilidad de error de muestreo y a la variabilidad interobservador. La biopsia hepática representa 1/50.000 del total de tejido hepático por lo que la posibilidad de error de muestreo es elevada. La información puede ser inexacta tanto respecto de la magnitud de la inflamación como de la fibrosis. Estudios que comparan la biopsia hepática con autopsia, laparoscopia o muestras de ambos lóbulos hepáticos sugieren tasas de error de entre 10 y 30%, para el diagnóstico de cirrosis y variabilidad similar en la apreciación del grado de fibrosis hepática. Una manera de reducir la tasa de error es asegurar la obtención de una muestra de tamaño superior a 25 mm como mínimo, pero un estudio sugiere

que el tamaño ideal debiese ser de 40 mm, 14. Debe señalarse que la obtención de muestras del tamaño mencionado es infrecuente aún en manos experimentadas ^(1-2, 6, 17).

La interpretación patológica de una biopsia hepática es esencialmente subjetiva y adolece de una variabilidad inter-observador significativa. Esta última está con relación a la experiencia del patólogo que interpreta el examen. La aplicación de índices discretos de evaluación histológica como los desarrollados para la hepatitis crónica virales (Schuer, Ishak, Metavir, Knodell y otros) mejora la consistencia en la interpretación de la biopsia hepática. Del mismo modo la asistencia computacional en el análisis morfométrico, particularmente en la evaluación de áreas de fibrosis en la muestra ha sido señalada como de utilidad aunque requiere de mayor validación ^(26,28).

En suma, parece claro que la biopsia hepática entrega información fundamental sobre las enfermedades hepáticas, pero que es una herramienta imperfecta. Por lo tanto, su indicación debe ser cuidadosa (selectiva más que rutinaria) procurando obtener la mayor cantidad de información posible (tamaño de la muestra, patólogo entrenado, índices validados, etc). En ciertas situaciones clínicas (hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria, etc) la biopsia hepática continuará proveyendo datos que difícilmente se podrán obtener por otras técnicas, como es por ejemplo el grado de inflamación ^(6, 7, 26, 28).

A pesar de que actualmente existen múltiples técnicas de imagen no invasivas y test de laboratorio para la detección de marcadores de enfermedades hepáticas, el estudio histológico de una muestra de tejido hepático continúa siendo importante para el diagnóstico y pronóstico de la mayoría de

enfermedades hepáticas difusas, así como para valorar la eficacia de diferentes tratamientos. Hay varios procedimientos para la obtención de la muestra de tejido hepático y la elección de uno u otro, se realiza mediante la valoración de diferentes factores como la existencia de trastorno de coagulación, presencia de ascitis, o diferentes hallazgos en el estudio ecográfico previo.. Aunque la técnica de la biopsia hepática es relativamente segura, al tratarse de un procedimiento invasivo que comporta un riesgo, debe realizarse siempre bajo unas condiciones de máxima seguridad. En este sentido hay que decir que en general la biopsia suele ser más precisa y segura cuando se realiza con la asistencia de una técnica de imagen, generalmente bajo control ecográfico. En los últimos años se ha desarrollado una técnica alternativa no cruenta, la elastografía (Fibroscan), que permite valorar el grado de fibrosis hepática, con resultados prometedores y que permite substituir la biopsia en algunos casos (17-18, 22).

b).Técnicas y tipos de agujas.

Las alternativas existentes para la práctica de una punción biopsia hepática son:

1) Punción biopsia hepática percutánea a ciegas, 2) Punción biopsia hepática percutánea bajo control ultrasonografico, 3) Punción biopsia hepática transyugular. 4) Punción biopsia hepática por control laparoscópico.

Las agujas percutáneas de la BH han sido clasificadas en agujas por succión (Menghini, Klatskin, Jamshidi), agujas por corte (Vim- Silverman, TRU-CUT) y agujas que cortan con un mecanismo de gatillo (1, 2, 4, 6, 7).

c). Indicaciones y contraindicaciones.

Indicaciones.

El examen histológico es esencial en la actualidad para la evaluación de los pacientes con enfermedades hepáticas, particularmente aquellos con persistente e inexplicada alteración de la función hepática. En la práctica clínica, las indicaciones de la biopsia hepática son muchas y han evolucionado fundamentalmente con los distintos y mejores tratamientos de las enfermedades hepáticas crónicas y la mayor supervivencia de los trasplantados de hígado. Sin embargo, con el avance de los métodos diagnósticos serológicos de las hepatitis virales y patologías autoinmunes, y de los estudios genéticos a través del laboratorio, el rol de la biopsia hepática en ciertas situaciones clínicas podría ser controversial. En la tabla 1 se observan las indicaciones de la biopsia hepática y en la tabla 2 las contraindicaciones para realizar una biopsia hepática ⁽⁷⁻⁸⁾.

Contraindicaciones.

Como con muchos otros procedimientos, el paciente que va a ser sometido a una biopsia hepática, debería ser capaz de comprender y cooperar con las instrucciones del operador. Ocasionalmente estas pueden ser realizadas en forma ambulatoria, pero requieren de las condiciones adecuadas ⁽⁷⁻⁸⁾.

Cuadro 1. Indicaciones de la biopsia hepática en niños

1. Síndrome colestásico
 2. Hipertensión porta
 3. Hepatomegalia no explicada
 4. Sospecha de error congénito del metabolismo
 5. Fiebre de origen desconocido
 6. Extensión y grado de hepatitis crónica
 7. Evaluación de trasplante hepático
 8. Masas ocupativas
 9. Eficacia del tratamiento en hepatopatías específicas
 10. Evaluación del tipo y extensión de daño hepático por drogas.
-

Cuadro 2. Contraindicaciones de la biopsia hepática

Coagulopatías
Plaquetas menos de 80,000
TP <50%
Tiempo de sangrado mayor de 5 minutos
Paciente que no cuente con valoración por ultrasonido
Ingestión reciente de "aines" (7 a 10 días previos)
Colangitis
Hemangiomas
Ascitis

d). Puntuación de los hallazgos anatomopatológicos.

El sistema de puntuación de los hallazgos anatomopatológicos en la biopsia hepática más importante y más usados de la literatura es el índice de Knodell, este es un sistema de puntuaciones útil en la actualidad para valorar el grado de actividad de la hepatitis crónica, así como el estadio de la enfermedad. La actividad de la hepatitis crónica se valora por la intensidad del proceso necroinflamatorio. El estadio de la hepatitis crónica se evalúa por la intensidad

de la fibrosis o la presencia de cirrosis; es indispensable el empleo de tinciones especiales para determinar la magnitud de la fibrosis ⁽²⁸⁾.

La puntuación de Knodell ó HAI (Histology Activity Index) es la puntuación combinada para necrosis, inflamación y fibrosis y se valoran de la siguiente manera:

| I. Necrosis periportal +/- en puentes | |
|---|----|
| A. Ninguna | 0 |
| B. Necrosis "piecemeal" leve | 1 |
| C. Moderada necrosis "piecemeal" (afecta a <50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales) | 3 |
| D. Marcada necrosis "piecemeal" (afecta a >50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales) | 4 |
| E. Moderada necrosis "piecemeal" más necrosis en puentes | 5 |
| F. Marcada necrosis "piecemeal" más necrosis en puentes | 6 |
| G. Necrosis multilobular | 10 |

| II. Degeneración intralobular y necrosis focal | |
|--|---|
| A. Ninguna | 0 |
| B. Leve (cuerpos acidófilos, degeneración en balón y/o focos de necrosis hepatocelular en <1/3 de lóbulos) | 1 |
| C. Moderada (afectación de 1/3 a 2/3) | 3 |
| D. Marcada (afectación de >2/3) | 4 |

| III. Inflamación Portal | |
|---|---|
| A. Sin inflamación | 0 |
| B. Leve (células inflamatorias en <1/3 de tractos portales) | 1 |
| C. Moderada (1/3-2/3) | 3 |
| D. Marcada (>2/3) | 4 |

| IV. Fibrosis | |
|---|---|
| A. Sin fibrosis | 0 |
| B. Expansión de fibrosis portal | 1 |
| C. Fibrosis en puentes (porto-portales o porto-centrales) | 3 |
| D. Cirrosis | 4 |

Puntuación máxima de la clasificación de Knodell: 22 puntos

Enfermedades hepáticas

a). Definición de las hepatopatías más frecuentes en la edad pediátrica

Las principales causas de enfermedad hepática grave en niños son la atresia biliar extrahepática, las colestasis intrahepáticas familiares y las metabolopatías.

El momento de detección de una hepatopatía infantil frecuentemente es precoz, durante la etapa neonatal o de lactante. Los síntomas colestáticos (ictericia) son el motivo de consulta más frecuente.

Debido a que la ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta es un síntoma muy frecuente en neonatos sanos, es una actitud muy recomendable realizar una determinación de bilirrubina directa a todos los neonatos que siguen ictericos a los 15 días de edad. La identificación precoz de una hepatopatía permite disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas por deficiencia de vitamina K, y aplicar un tratamiento que puede resolver el proceso o mejorar el pronóstico.

Fuera del periodo neonatal/lactante la hepatopatía suele detectarse de una manera casual a partir de síntomas inespecíficos, en exploraciones por enfermedades infecciosas intercurrentes o en controles de salud rutinarios. Menos frecuentemente consultan por aparición de ictericia. Las principales

entidades son las hepatitis virales, cada vez menos prevalentes, la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson.

Atresia biliar extrahepática.

Es la causa aislada más frecuente de colestasis neonatal. Ocurre en 1 de cada 8000 recién nacidos. No es una enfermedad hereditaria y no se indica consejo genético. No puede detectarse antes del nacimiento.

Su etiología es desconocida. Clínica: Aparece en las primeras 4 semanas de vida con ictericia y decoloración completa de las heces (acolia). Inicialmente presentan hepatomegalia, de consistencia progresivamente más firme o dura; alrededor del mes de edad se inicia esplenomegalia por hipertensión portal. Evolucionan rápidamente a cirrosis biliar secundaria y en pacientes no tratados el fallecimiento ocurre entre los 6 meses y 3 años de edad.

Diagnóstico: Debe sospecharse en todos los lactantes con acolia. Si se añade el antecedente de peso normal al nacer y tiene hepatomegalia firme-dura la probabilidad de atresia biliar es de un 85%. No existen datos analíticos específicos, generalmente la cifra de transaminasas es inferior a 200 UI/L y el valor de GGT superior a 300 UI/L, la cifra de bilirrubina sérica total es variable (5-15 mg/dl). La visualización de vesícula mediante ecografía no excluye el diagnóstico. Puede realizarse gammagrafía hepatobiliar (HIDA) tras administrar fenobarbital (5 mg/kg/día) durante 3 días; si no se observa eliminación del trazador a asas intestinales a lo largo de 24 horas la probabilidad de que el paciente presente atresia biliar se eleva al 90%. Esos datos constituyen la indicación de laparotomía exploradora. En casos dudosos puede realizarse antes una biopsia hepática por punción ^(26, 27,32).

La histología en el momento habitual de consulta (1 a 2 meses de edad) muestra lesiones casi patognomónicas consistentes en fibrosis portal moderado-intenso, con proliferación ductal. Además puede mostrar algunos focos de necrosis en el parénquima con ocasional transformación gigantocelular hepatocitaria ⁽³²⁾.

El diagnóstico definitivo requiere laparotomía. En ella, por colangiografía (ó inspección visual si no es realizable) puede observarse el dato añadido que da nombre a la enfermedad: la ausencia de permeabilidad (por fibrosis) de la vía biliar extrahepática. En raras ocasiones no se identifica ningún resto. En la forma más frecuente (80%) toda la vía extrahepática salvo un pequeño remanente vesicular, ha quedado reducida a un cordón fibroso. En un 15% de casos hay obliteración por fibrosis de la vía proximal (hepáticos) con permeabilidad de vesícula y colédoco o hay permeabilidad de hepáticos con colédoco atrésico ^(3, 26, 32).

Síndrome de Alagille (SA).

El SA es la forma más común de colestasis intrahepática. Se hereda de forma autosómica dominante, y se debe a mutaciones o delección en el gen jagged1 (JAG1-cromosoma 20p) no detectables con las técnicas habituales de estudio citogenético. La variabilidad de síntomas dificulta el consejo genético. Es posible el diagnóstico prenatal de la mutación.

Clínica: Es muy frecuente el antecedente de peso bajo al nacimiento, hay ictericia colestática de inicio muy precoz, con hipocolia (o acolia transitoria). Evolutivamente, en periodo de lactante o niño pequeño, se observa intensa hipercolesterolemia, xantomas, prurito intenso, a veces en contraste con ictericia poco pronunciada. Algunos pacientes consultan en épocas más tardías

de la infancia por prurito, o se descubren formas de afectación hepática leve a partir de otras manifestaciones de la enfermedad (renal, cardíaca) ^(7, 27).

Diagnóstico: Se basa clásicamente en la presencia de al menos 3 manifestaciones “mayores” 1) colestasis crónica, caracterizada por elevación de ácidos biliares, GGT y colesterol con bilirrubina alta o normal 2) cardiopatía congénita (usualmente estenosis periféricas de arteria pulmonar) 3) defectos óseos (vértebras en mariposa) 4) cambios oftalmológicos (embriotoxon posterior) y 5) facies peculiar (frente abombada, hipertelorismo, nariz de puente recto en línea con la frente, ojos hundidos, mentón prominente). Pueden presentar también alteraciones renales (hipoplasia, duplicidad), criptorquidia, otitis repetidas y retraso psíquico. En los adultos se describe una voz peculiar (ronca).

Histológicamente el hígado presenta ausencia completa o escasez de conductos biliares interlobulares (menos de 1 conducto por cada 3 espacios porta). En el niño muy pequeño puede no evidenciarse esta lesión y aparecer únicamente colestasis intrahepática ó lesiones de “hepatitis neonatal” con algunos hepatocitos multinucleados.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP).

La enfermedad es más frecuente en varones con antecedente de consanguinidad parental. Las descripciones en determinados grupos étnicos hicieron subclasificar esta enfermedad (“enfermedad de Byler,” colestasis de indios americanos,” ”colestasis en esquimales de Groenlandia”), pero ante un caso semejante fuera de esa procedencia el diagnóstico se refería como “síndrome de Byler” basado en su similitud. Para ello era preciso un seguimiento para acumular datos clínicos y bioquímicos sugerentes: presencia

de prurito, ictericia constante o fluctuante, con un dato analítico muy peculiar: la normalidad de GGT en franco contraste con la colestasis. Otros enfermos que no presentaban ese perfil no podían clasificarse ^(26, 27).

Los estudios genéticos aún son poco disponibles para permitir la filiación, el diagnóstico prenatal y consejo genético.

Clínica: Colestasis desde el periodo neonatal o de aparición en lactante pequeño, hipocolia o acolia transitoria, hepatomegalia lisa. En los pacientes con CIFP1-2 existe absoluta normalidad de GGT y colesterol en contraste con ictericia, esteatorrea y prurito intensos. Estos hallazgos bioquímicos pueden permitir una presunción de diagnóstico. Las lesiones histológicas son variables. Puede haber colestasis intrahepática, fibrosis portal, lesiones similares a “hepatitis neonatal”, o conductos biliares intrahepáticos pequeños. No hay enfermedad en otros órganos, con excepción de afectación pancreática (insuficiencia exocrina) en casos aislados ⁽⁷⁾.

Errores innatos del metabolismo de ácido biliares.

Esta entidad se identificó en niños con características similares a “colestasis intrahepática familiar progresiva”, salvo la ausencia de prurito. Por deficiencia de “3betaOHdelta5-C27 esteroide dehidrogenasa-isomerasa” ó “delta 4-3-oxosteroide-5-beta-reductasa” existe un bloqueo en la formación de ácido biliar que ocasiona colestasis y tal vez toxicidad por metabolitos. El diagnóstico puede sospecharse en niños con colestasis pero sin prurito y con cifra sérica de ácido biliar normal, en contraste con la presencia de hepatopatía. La confirmación se obtiene por cromatografía especial (FAB-MS) de ácidos biliares en orina, en la que se encuentran metabolitos específicos de un bloqueo en el proceso de síntesis de ácido biliar. El tratamiento incluye el aporte de ácidos

biliares primarios, pero solamente con ácido ursodeoxicólico también puede obtenerse una evolución favorable ⁽³³⁾.

Déficit de alfa 1 antitripsina.

Aproximadamente 1 de cada 2000 recién nacidos presenta déficit de alfa1-antitripsina, ligado a una mutación en 14q31-32 que da lugar a la síntesis de alfa1AT anómala. La hepatopatía se relaciona con la variante Z (determinada por migración electroforética o por PCR), aunque solamente un 10% la desarrollan. La lesión hepática se atribuye a la retención de alfa1AT anormal dentro del hepatocito, potenciada por una posible asociación de un defecto en el retículo endoplásmico que enlentece su degradación ⁽³⁾.

Diagnóstico: Se basa en la cuantificación de alfa1AT sérica (<100 mg/dl) y determinación del fenotipo (PiZZ). Dado que puede coexistir con normalidad, es conveniente en niños que presentan hepatopatía descartar otras causas de enfermedad hepática.

Clínica: En el 70% de casos cursa con colestasis intrahepática precoz, en niños frecuentemente de peso bajo al nacimiento. En un 30% se diagnostica a lo largo de la infancia por hepatomegalia o cirrosis descompensada.

Histología: En la biopsia hepática pueden detectarse con inmunohistoquímica los depósitos de alfa1AT, solamente alrededor del año de edad serán visibles como gránulos Pas (+). La lesión histológica del lactante es muy variable: colestasis intrahepática, imagen superponible a "hepatitis neonatal", muy similar a la de la atresia biliar extrahepática, con escasez ductal, etc. Evolutivamente la imagen histológica será de fibrosis ó cirrosis ^(3, 27, 33).

Fibrosis quística.

Ocurre en 1 de cada 2500 recién nacidos. El defecto radica en una mutación asociada a alteración en el transporte de cloro en tejidos epiteliales, que conduce a una anormal viscosidad de la secreción en diversas glándulas.

Las manifestaciones principales son debidas a insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar, pero algunos pacientes debutan con colestasis por espesamiento de bilis en conductos biliares intra y/o extrahepáticos. El diagnóstico se realiza mediante estudio de iones en sudor ($\text{Cl} > 60 \text{ mEq/L}$). A lo largo de la infancia la fibrosis quística, independientemente de un posible debut colestático neonatal, puede asociarse al desarrollo lento de hipertensión portal que histológicamente se debe a una cirrosis biliar “focal” (zonas de parénquima fibrosado por oclusión de su drenaje biliar, otras normales) o “multifocal”. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico (15-20 mg/kg/d) se ha demostrado eficaz para disminuir el riesgo o enlentecer el proceso de evolución a cirrosis. El trasplante hepático puede aplicarse en pacientes con función pulmonar conservada ⁽³³⁾.

Enfermedad de Niemann-Pick (NP).

Una proporción de pacientes afectados de NP tipo C inicia los síntomas con colestasis intrahepática inespecífica neonatal asociada a esplenomegalia. El diagnóstico se confirma con la evidencia de trastorno en la esterificación del colesterol en cultivo de fibroblastos (mientras que la determinación de actividad de esfingomielinasa es baja en los tipos A y B) y por la involución psicomotriz que inician alrededor del año de edad. La biopsia únicamente muestra signos similares a una “hepatitis neonatal” en el lactante; más adelante pueden

apreciarse depósitos de esfingomielina en el hígado (PAS+ en hepatocitos y Kupffer). No hay tratamiento eficaz ⁽³³⁾.

Hepatitis neonatal Infecciosa.

Diversos agentes son capaces de ocasionar inflamación placentaria e infección fetal (citomegalovirus, rubeola, toxoplasma, sífilis, entre otras). Ocasionan un síndrome de colestasis neonatal aislado o asociado a manifestaciones de embriopatía (cardiopatías, anomalías oculares y cerebrales) o fetopatía (alteraciones de coagulación y del estado general. La biopsia hepática muestra signos de regeneración hepatocitaria con hepatocitos grandes multinucleados (“transformación gigantocelular”), con posibilidad de identificar lesiones específicas, tales como inclusiones intranucleares o granulomas. La serología (IgM+) o cultivos ayudan en el diagnóstico. El tratamiento es sintomático, junto a la administración de antibióticos o antivirales según la etiología ⁽¹⁾.

Colestasis intrahepáticas secundarias.

El hígado del neonato tiene características morfológica y funcionalmente inmaduras. Puede ocurrir disfunción clínica (colestasis) en nacidos pretérmino, en situaciones postquirúrgicas, en infecciones, o con la administración de nutrición parenteral. Histológicamente se manifiestan signos de inmadurez (focos de hemopoyesis, conductos biliares pequeños), colestasis, y algunos hepatocitos multinucleados. La resolución de la enfermedad asociada permite la recuperación en pocos meses de la disfunción hepática.

La administración prolongada de nutrición parenteral, relacionada con tiempo y aporte elevado de proteínas, se asocia a disfunción hepática colestática que puede progresar a cirrosis.

Galactosemia.

Por déficit de galactosa 1P uridiltransferasa (autosómica recesiva) existe imposibilidad de metabolizar galactosa 1-P a glucosa. Los síntomas se inician en los primeros días de vida con la ingestión de leche materna o fórmula infantil habitual ya que contienen lactosa y se presentan con vómitos, letargia y diarrea, con ictericia, hepatomegalia y signos analíticos de fallo hepático (coagulopatía, hipoglucemia, con moderado aumento de ALT) y tubulopatía. Desde estadios iniciales pueden apreciarse cataratas. En la mitad de los niños se comprueba sepsis predominantemente originada por E. coli, que se atribuye a un trastorno de la capacidad bactericida de los neutrófilos originada por niveles altos de galactosa 1P. El diagnóstico debe sospecharse en todo fallo hepático neonatal y en todos los casos de sepsis por E coli. La confirmación se obtiene cuantificando la actividad del enzima en eritrocitos, aunque este examen no es válido en niños que han recibido transfusiones. El tratamiento dietético con exclusión definitiva de la lactosa en la dieta es muy eficaz y resuelve rápidamente la alteración funcional. A pesar de la dieta se observa insuficiencia ovárica en algunas niñas y pueden ocurrir déficits intelectuales atribuidos a la exposición intraútero a galactosa 1P. En hijos sucesivos se recomienda la exclusión de la lactosa durante la gestación ^(7, 33).

Intolerancia hereditaria a fructosa.

El déficit de actividad catalítica de aldolasa B (fosfofructoaldolasa) es de herencia autosómica recesiva; la ingesta de fructosa origina síntomas de daño hepático y tubulopatía. Los síntomas se inician en el momento en que se introduce sacarosa o fructosa en la alimentación, con retraso de crecimiento, vómitos, diarrea y hepatomegalia. El niño desarrolla precozmente aversión a los alimentos con fructosa y si no se insiste en su administración la enfermedad

puede pasar desapercibida. La ingestión de fructosa origina insuficiencia hepática de inicio agudo o insidioso, con coagulopatía y escasa elevación de transaminasas. El diagnóstico se confirma con cuantificación del enzima en tejido hepático. La biopsia muestra esteatosis y fibrosis que, a menudo, se mantienen a pesar de la exclusión dietética de fructosa, aunque la función hepática se normalice. El tratamiento es dietético con exclusión completa y definitiva de la fructosa de la dieta. A pesar de que en niños mayores puede existir tolerancia digestiva en pequeñas cantidades, debe mantenerse la exclusión total.

A pesar de dieta correcta puede ocurrir mantenimiento de la lesión, hecho que se atribuye a la coexistencia en algunos pacientes con déficit de otro enzima que bloquea la degradación de fructosa 1-6 difosfato (fructosa 1-6 diP aldolasa), alterando la neoglucogénesis y produciendo depósito de fructosa 1-6 diP (junto con hipoglucemia de ayuno) ^(7, 33).

Tirosinemia tipo 1

De herencia autosómica recesiva, con posible diagnóstico prenatal, el déficit de fumarilacetoacético hidrolasa (FAAH) impide el catabolismo de tirosina y origina metabolitos tóxicos (succinilacetona) responsables de daño hepático y renal. El comienzo de síntomas ocurre a lo largo del primer año, como fallo hepático agudo con ictericia y coagulopatía en lactantes pequeños, o con signos de raquitismo y hepatomegalia en lactantes más mayores. El diagnóstico se sospecha al detectar niveles séricos elevados de tirosina y fenilalanina, con cifras muy elevadas de alfafetoproteína sérica, y se confirma con la detección de succinilacetona en orina , la inhibición de actividad de la delta-amino

levulínico dehidratasa en sangre (por succinilacetona) o comprobando el déficit enzimático de FAAH en fibroblastos.

El tratamiento dietético con restricción de tirosina y fenilalanina a 50 mg/kg/día no impide la evolución a cirrosis, con riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) >30% a partir de los 5 años. En la actualidad se encuentra en estudio un fármaco (NTBC 1mg/kg/d) que bloquea el metabolismo de la tirosina en un paso anterior al afectado por la enfermedad e impide la formación de succinilacetona. Con NTBC es preciso mantener la dieta limitada en Tyr y Phe y mantener una vigilancia de aparición del CHC. Si el tratamiento con NTBC de un niño con debut agudo (insuficiencia hepática) no consigue mejoría tras 2 semanas debe realizarse trasplante hepático. Tras trasplante no precisan limitación dietética.

Falla hepático viral.

Un síndrome de fallo hepático agudo puede observarse en neonatos debido a infección por virus herpes simple, con mal pronóstico a pesar del tratamiento antiviral debido a la afectación encefálica. En lactantes un fallo hepático agudo puede deberse a hepatitis B (transmisión vertical, generalmente a partir de madre HbsAg+ antiHBe+ ,probablemente por virus con mutación pre-core), a parvovirus B19 o a agentes desconocidos (noC). El pronóstico es bueno en el caso del fallo causado por parvovirus, pero en otras etiologías predomina la necesidad de trasplante urgente ^(16, 24, 25, 26).

Falla hepática de origen autoinmune.

En niños lactantes, hasta la edad de dos años, un síndrome de fallo hepático superponible al causado por virus puede ser la manifestación de una hepatitis autoinmune (antiLKM+). El tratamiento inmunosupresor (esteroide 2mg/kg,

azatioprina 1 mg/kg y ciclosporina iv 1 mg/kg/día) permite la recuperación de la mitad de los pacientes. El trasplante hepático se indica por la gravedad de los síntomas o por falta de respuesta rápida al tratamiento.

Un cuadro de hepatitis grave puede deberse al síndrome “hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica Coombs positivo”, recuperable en un 60% de los casos con esteroides y azatioprina. El trasplante hepático en casos de evolución tórpida puede acompañarse de recidiva de una enfermedad similar en el injerto ^(7, 27).

Glucogenosis

Son enfermedades de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por diversos déficits enzimáticos que impiden algún paso en el proceso de degradación del glucógeno, conduciendo a la imposibilidad de mantener glucemia normal tras períodos cortos de ayuno. En las formas más frecuentes (tipo I y III) la enfermedad hace su presentación en período de lactante manifestándose por hepatomegalia importante debida al depósito de glucógeno y signos de hipoglucemia (crisis convulsivas, hipotermia). Analíticamente presentan elevación de AST, ALT, hipoglucemia, acidosis metabólica con cetosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e hiperuricemia. Las alteraciones son más acusadas según la capacidad de glucogenolisis (las más intensas en tipo I). Los mecanismos hormonales de adaptación a la hipoglucemia conducen al aspecto físico peculiar (facies de muñeca). Evolutivamente ocurre una tolerancia aparente a la hipoglucemia que puede manifestarse únicamente como hiperventilación. El defecto enzimático afecta otros órganos produciendo nefromegalia (tipo I), elevación de enzimas musculares (I, III) y miocardiopatía (tipo III). El diagnóstico requiere la

cuantificación del enzima (glucosa-6-fosfatasa en tipo I, amilo1-6 glucosidasa en tipo III). Antes de realizar biopsia es preciso descartar la presencia de trombopatía, típica del tipo I, pero posible en las demás. El tratamiento es únicamente dietético, acortando el intervalo entre tomas (cada 3 horas, apoyado con enteral nocturna), aportando hidratos de carbono de absorción lenta y añadiendo harina de maíz cruda (MAIZENA 2 g/kg/6h). El trasplante hepático puede estar indicado en pacientes con difícil control, HCC sobre adenomas previos, o para prevenir el daño progresivo de otros órganos (riñón, corazón) derivado de la acidosis, hiperuricemia e hiperlipemia ^(26, 27, 30, 34).

Enfermedad por deposito lisosomal

Por déficit de hidrolasas ácidas lisosomales ocurre una acumulación de moléculas de degradación lisosomal, con aumento en el tamaño de lisosomas y visceromegalia. Las características de cada enfermedad derivan de las propiedades del material acumulado y su distribución en el organismo. Con sintomatología de hepatoesplenomegalia cursan la mucopolisacaridosis, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher, la gangliosidosis GM1, la enfermedad de Farber, la enfermedad de Wolman, la enfermedad por acúmulo de esteres de colesterol y la mucolipidosis. Para el diagnóstico es preciso la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos de piel. No existe tratamiento específico, salvo la infusión de alglucerasa para la enfermedad de Gaucher (tipo I: 30-60 U/kg/mes; tipo III:70-120 U/kg/mes). El trasplante beneficia a los pacientes afectados de lipidosis por déficit de lipasa ácida (depósito de ésteres de colesterol) y en casos de Niemann-Pick sin afectación neurológica.

Trastornos del ciclo de la urea

Se deben al déficit completo o parcial de enzimas implicadas en el proceso de conversión de NH₃ a urea. La sintomatología es más pronunciada en el déficit de ornitín-transcarbamilasa (OTC), y el de carbamil fosfato sintetasa (CPS). La herencia es autosómica recesiva, salvo el OTC que es de herencia dominante ligada al X, con niñas heterocigotas afectadas en menor intensidad. La presentación puede ocurrir en la primera semana de vida (salvo en las primeras 24h) o en cualquier edad posterior, con irritabilidad, vómitos, hipotermia, letargia e hiperventilación que progresa a convulsiones, coma y fallecimiento. Los adolescentes pueden mostrar signos psiquiátricos ⁽³³⁾.

La hiperamonemia es la alteración analítica más llamativa; la ausencia de acidosis o cetosis sugieren el defecto en el ciclo de la urea. En el déficit de OTC y CPS son muy bajos los niveles de citrulina en plasma. En el déficit de OTC se detecta ácido orótico en orina, ausente en el déficit de CPS. El diagnóstico se confirma mediante la cuantificación de actividad enzimática en hígado (CPS), o en intestino (OTC). El tratamiento incluye benzoato sódico, aporte de arginina, restricción de proteínas y, en situación de encefalopatía grave, es eficaz la realización de hemodiálisis ó exanguinotransfusión. El trasplante hepático debe valorarse por el elevado riesgo de mortalidad en los episodios de descompensación ^(7,33).

Síndrome de Reye

Afecta anualmente a 0.3-0.7 por 100.000 niños. Parece relacionada con una predisposición genética y disparada por infecciones virales (influenza A y B, varicela). La asociación de la administración de acetyl-salicylic durante una enfermedad viral aumenta la frecuencia de esta enfermedad. Una lesión mitocondrial hepática de fisiopatología no aclarada explica las características

clínicas e histológicas. Tras una enfermedad viral prodrómica aparecen vómitos muy frecuentes, no precedidos de náuseas, con sutiles alteraciones de conciencia. El cuadro puede remitir espontáneamente o con aportes intravenosos de glucosa, o progresar con deterioro de conciencia y coma. El hígado aumenta de tamaño por depósito de triglicéridos. Las alteraciones funcionales hepáticas incluyen gran elevación de transaminasas, prolongación de tiempo de protrombina y elevación de CPK. En presencia de coma existe elevación de amonio. Tiene valor pronóstico de progresión de la encefalopatía la presencia de amonio $>100 \mu\text{g/dl}$, junto con la prolongación del tiempo de protrombina más de 3 segundos respecto al control ^(26,27).

El tratamiento consiste en aporte iv de glucosa y corrección de la deshidratación y de las alteraciones iónicas. En presencia de encefalopatía puede administrarse manitol, y fenobarbital, o practicar exanguinotransfusión ⁽²⁷⁾.

Trastorno de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos

Tras ayuno prolongado, cuando se requiere como energía la metabolización de ácidos grasos, diferentes enfermedades con defecto selectivo en alguno de los enzimas de la β oxidación mitocondrial se manifiestan con hipoglucemia sin cetosis con síntomas neurológicos (somnolencia a coma), musculares (rabdomiolisis) o cardíacos (miocardiopatía, muerte súbita). El diagnóstico se realiza en fase de descompensación con analítica sugerente, confirmado con determinación del defecto enzimático en fibroblastos. El tratamiento consiste en la evitación del ayuno. En fase aguda se administra perfusión de glucosa ⁽³³⁾.

Alteraciones del metabolismo de la cadena energética mitocondrial

Los defectos del complejo I ó IV de la cadena mitocondrial y el síndrome de depleción de DNA mitocondrial son los más frecuentes; causan falta de

producción de ATP a nivel mitocondrial y se manifiestan clínicamente con hipoglucemia, acidosis, fallo hepático y alteraciones neurológicas, cardíacas o renales asociadas. Los síntomas pueden ser desencadenados por uso de anticomiciales o anestésicos. El diagnóstico se realiza por inmunocitoquímica en el tejido afecto. No existe tratamiento ⁽³³⁾.

IV. JUSTIFICACION

La biopsia hepática es un instrumento valioso para realizar el diagnóstico definitivo de un paciente con hepatopatía, principalmente en aquellos donde, después de haber realizado una búsqueda intencionada mediante exámenes de laboratorio y gabinete no se logra establecer la causa, sin embargo, en la actualidad, su uso es indicado principalmente en aquellos pacientes en los que se desea valorar el grado de actividad de las hepatitis crónicas así como para tener un enfoque del pronóstico del paciente, todo esto, otorgando una puntuación histológica al tejido obtenido de la biopsia como es la clasificación de Knodell, una de las más completas en la actualidad.

En nuestro hospital no hay ningún estudio sobre la puntuación de Knodell otorgada al tejido hepático, además, es muy poca la información que existe literatura internacional sobre la aplicación de esta clasificación en el paciente pediátrico.

El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer los diagnósticos histológicos más frecuentes encontrados en nuestra institución al mismo tiempo que valoramos la evolución del paciente después de haber recibido tratamiento y realizar nueva biopsia con su respectiva puntuación de Knodell. Con ello, buscamos incluir a toda biopsia hepática realizada en nuestra institución una puntuación histológica que nos orientara sobre la respuesta de nuestros pacientes al tratamiento, al mismo tiempo que valoraremos el pronóstico.

V. OBJETIVOS

Explorar las finalidades por las que se realizo biopsia hepática percutánea y biopsia hepática en cuña por laparotomía. Partiendo de los resultados histológicos en 63 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados a los que se les había practicado dichos procedimientos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer los diagnósticos histopatológico reportados en las muestras de las biopsias por el servicio de patología considerando el ¿Por qué? hubo reportes normales y de daño tisular hepático
- Correlacionar los siguientes datos: grupo de edad y sexo de los pacientes, el tiempo promedio en días desde la sospecha de la enfermedad hasta la toma de la biopsia.
- Conocer el porcentaje de biopsia tomada por vía percutánea y el porcentaje realizado en cuña mediante laparotomía exploradora.
- Conocer el tipo de aguja empleada en la toma de biopsia por vía percutánea.
- Se considero adicionalmente explorar el valor de la puntuación de Knodell en cada uno de los pacientes a los que se les realizo biopsia hepática.
- Conocer la evolución que tuvieron los pacientes después del tratamiento en aquellos a los que se les realizo en dos ocasiones la toma de biopsia y se les practico nuevamente la puntuación de Knodell.
- Conocer las complicaciones que se presentaron con mayor incidencia durante y/o posterior al procedimiento.

- Identificar los signos más frecuentes que presentaron los pacientes sometidos a este procedimiento.

VI. MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio: descriptivo, observacional, retrospectivo

Población: Revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna a quienes se les practico biopsia hepática en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Periodo de estudio: del mes de Enero de 1991 al 31 de Diciembre del 2007.

Criterios de inclusión:

Todo paciente con biopsia hepática ya sea obtenido de manera percutánea o mediante laparotomía en esta institución en el servicio de medicina interna.

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes con diagnostico histopatológico de absceso hepático.

Variables a Explorar:

- Lesión histológica demostrada por biopsia hepática
- tiempo de evolución previo a la hospitalización
- signos y síntomas relacionados, edad y sexo
- Diagnostico de ingreso
- Tiempo transcurrido para la toma de biopsia y exploración quirúrgica
- Propósitos de estudio del tejido hepático
- Tipo de biopsia
- Aguja empleada
- Numero de biopsias obtenidas mediante laparotomía después de la percutánea
- Complicaciones

VII. Resultados.

Se estudiaron los expedientes de 63 pacientes a los que se les realizó biopsia hepática durante el periodo comprendido de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2007 realizadas en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. El primer objetivo de esta tesis fue conocer los diagnósticos histopatológico reportados en las muestras de las biopsias del servicio de patología.

- **Diagnostico histopatológico reportados en las muestras de tejido hepático:**

En los niños sigue siendo un método de apoyo diagnóstico para el clínico, ya que hay una mayor diversidad de hepatopatías con cuadro clínico similar, por lo que el diagnóstico solamente se establece a través del análisis de las alteraciones histológicas del hígado.

Diagnostico Histopatológico

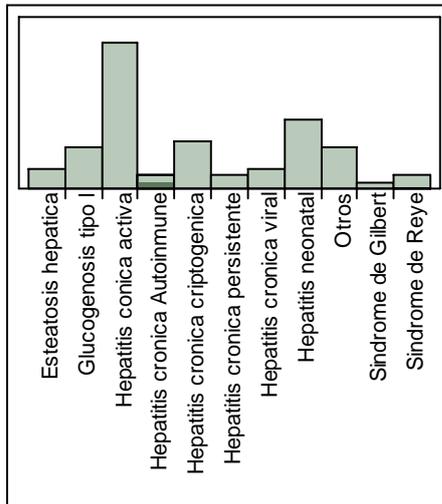
| Dx. Histopatológico | no. de casos | porcentaje |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| Hepatitis crónica activa | 21 | 33.4% |
| Hepatitis neonatal | 10 | 15.9% |
| Hepatitis crónica criptogenica | 7 | 11.2% |
| Glucogenosis tipo I | 6 | 9.5% |
| Hepatitis crónica viral | 3 | 4.8% |
| Esteatosis hepática | 3 | 4.8% |
| Hepatitis crónica autoinmune | 2 | 3.1% |
| Hepatitis crónica persistente | 2 | 3.1% |
| Síndrome de Reye | 2 | 3.1% |
| Síndrome de Gilbert | 1 | 1.6% |
| *Otros | 6 | 9.5% |
| Total: | 63 | 100% |

*Otros: 1 caso de carcinoma hepatocelular, 1 caso de hamartoma mesenquimal, 1 caso de Inflamación granulomatosa con proceso fímico, 1 caso de siderosis severa y, 2 casos de hígado normal

En dos de los pacientes se encontró en el examen histopatológico del hígado sin ninguna alteración de la glándula hepática; uno de estos pacientes tenía el antecedente de ser valorado por diagnóstico inicial de hepatoesplenomegalia en estudio y, el otro paciente se trató de una niña, la cual había sido

hospitalizada en varias ocasiones por dolor abdominal por lo que se decide realizar laparotomía exploradora y, se toma biopsia en cuña, encontrando como hallazgo la presencia de un quiste de colédoco.

Estadística descriptiva



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|--------------------------------|-------|---------|
| Esteatosis hepatica | 3 | 0.04762 |
| Glucogenosis tipo I | 6 | 0.09524 |
| Hepatitis conica activa | 21 | 0.33333 |
| Hepatitis cronica Autoimmune | 2 | 0.03175 |
| Hepatitis cronica criptogenica | 7 | 0.11111 |
| Hepatitis cronica persistente | 2 | 0.03175 |
| Hepatitis cronica viral | 3 | 0.04762 |
| Hepatitis neonatal | 10 | 0.15873 |
| Otros | 6 | 0.09524 |
| Sindrome de Gilbert | 1 | 0.01587 |
| Sindrome de Reye | 2 | 0.03175 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing
0
11 Levels

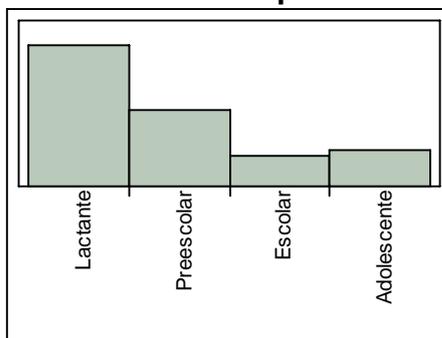
Edad de los pacientes sometidos a biopsia

| Grupo de edad | no. de casos | porcentaje |
|---------------|--------------|------------|
| Lactante | 31 | 49.2% |
| Preescolar | 17 | 26.9% |
| Escolar | 7 | 11.2% |
| Adolescente | 8 | 12.7% |
| Total: | 63 | 100% |

Como se puede observar, el 49.2% de los pacientes sometidos a este procedimiento fueron los lactantes, esto probablemente se debe a que en este grupo de edad la detección de una hepatopatía es precoz, principalmente en la

etapa neonatal o de lactante. Los síntomas colestáticos (ictericia) son el motivo de consulta más frecuente. Fuera del periodo neonatal/lactante la hepatopatía suele detectarse de una manera casual a partir de síntomas inespecíficos, en exploraciones por enfermedades infecciosas intercurrentes o en controles de salud rutinarios. Menos frecuentemente consultan por aparición de ictericia. Las principales entidades son las hepatitis virales, cada vez menos prevalentes y las hepatitis autoinmunes.

Estadística descriptiva.



Frecuencias

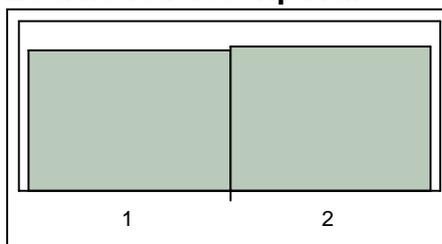
| Level | Count | Prob |
|-------------|----------|---------|
| Lactante | 31 | 0.49206 |
| Preescolar | 17 | 0.26984 |
| Escolar | 7 | 0.11111 |
| Adolescente | 8 | 0.12698 |
| Total | 63 | 1.00000 |
| N Missing | | |
| 0 | 4 Levels | |

Sexo de los pacientes sometidos a biopsia.

| Sexo de los pacientes | no. de casos | Porcentaje |
|-----------------------|--------------|------------|
| Masculino | 31 | 49.3% |
| Femenino | 32 | 50.7% |
| Total: | 63 | 100% |

Sexo

Estadística descriptiva.



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 1 | 31 | 0.49206 |
| 2 | 32 | 0.50794 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing
0
2 Levels
1: masculino
2: femenino

Test Probabilities

| Level | Estim Prob | Hypoth Prob |
|-------|------------|-------------|
| 1 | 0.49206 | 0.50000 |
| 2 | 0.50794 | 0.50000 |

| Test | ChiSquare | DF | Prob>Chisq |
|------------------|-----------|----|------------|
| Likelihood Ratio | 0.0159 | 1 | 0.8997 |
| Pearson | 0.0159 | 1 | 0.8997 |

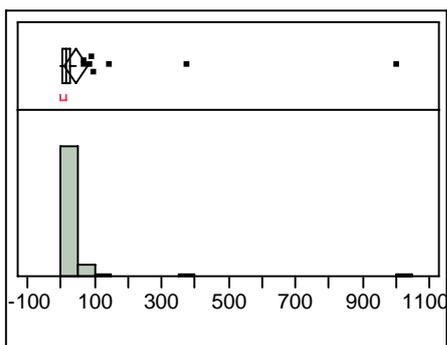
Method:
Fix hypothesized values, rescale omitted

Note: Hypothesized probabilities did not sum to 1. Probabilities have been rescaled.

- **Tiempo promedio desde el inicio de estudio de la hepatopatía hasta la toma de la biopsia hepática en días.**

Otros de los objetivos de esta tesis fue conocer el tiempo promedio en días desde la sospecha de la hepatopatía hasta la toma de la biopsia y, el resultado fue muy variado ya que, observamos que algunos pacientes fueron valorados por la consulta con diagnóstico de hepatomegalia en estudio y solo asistieron un día previo a hospitalizarse para la toma de biopsia, sin embargo, encontramos que el tiempo promedio para la realización de la biopsia desde el inicio del estudio por hepatopatía fue de 1 mes en el 77.7% de los casos; como hallazgo, observamos que 1 de los pacientes estuvo en estudio por más de dos años con diagnóstico de hepatomegalia en estudio, completamente asintomático hasta que se realiza la primera biopsia hepática y se establece el diagnóstico histopatológico de Glucogenosis, pese a no tener ningún antecedente de hipoglucemia y crisis convulsivas en el periodo neonatal. En el siguiente cuadro se muestra la estadística descriptiva de los días promedio de hospitalización.

Estadística descriptiva.



Quantiles

| | | |
|--------|----------|--------|
| 100.0% | Máximo | 1003.0 |
| 99.5% | | 1003.0 |
| 97.5% | | 625.0 |
| 90.0% | | 76.6 |
| 75.0% | Quartile | 27.0 |
| 50.0% | Median | 14.0 |
| 25.0% | Quartile | 7.0 |
| 10.0% | | 1.0 |
| 2.5% | | 1.0 |
| 0.5% | | 1.0 |
| 0.0% | Mínimum | 1.0 |

Moments

| | |
|----------------|-----------|
| Mean | 43.428571 |
| Std Dev | 133.10761 |
| Std Err Mean | 16.769983 |
| upper 95% Mean | 76.951289 |
| lower 95% Mean | 9.9058539 |
| N | 63 |

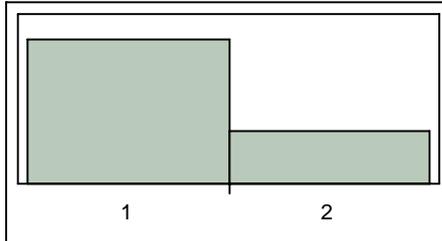
Tipo de biopsia:

| Biopsia | Número de casos | Porcentaje |
|--------------------------|-----------------|------------|
| Por vía Percutánea | 46 | 73.0% |
| Biopsia hepática en cuña | 17 | 27.0% |
| Total: | 63 | 100% |

Un objetivo más fue conocer el porcentaje de biopsia tomada por vía percutánea y el porcentaje realizado en cuña mediante laparotomía exploradora. Se puede observar claramente que el 73% de las biopsias realizadas durante este periodo de años fue por vía percutánea, y, solo en un 17% se realizó mediante laparotomía. Esto se debe a que existe un menor riesgo de complicaciones, de estancia hospitalaria y de costos al realizar este procedimiento por vía percutánea. Es importante mencionar que en 2 de los pacientes a los que se les realizó biopsia hepática en cuña fue debido a que le

muestra se considero insuficiente al ser tomada de primera intención por vía percutánea.

Estadística descriptiva:



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 1 | 46 | 0.73016 |
| 2 | 17 | 0.26984 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels

1: Biopsia vía percutánea
2: Biopsia hepática en cuña

Tipo de agujas empleadas

| Aguja empleada | Número de casos | Porcentaje |
|---------------------------------|-----------------|------------|
| aguja Vim-Silverman | 47 | 74.6% |
| aguja de Menghini | 0 | 0% |
| aguja de Jamshidi | 0 | 0% |
| aguja "tru-cut" | 0 | 0% |
| Biopsia en cuña por laparotomía | 16 | 25.4% |
| Total: | 63 | 100% |

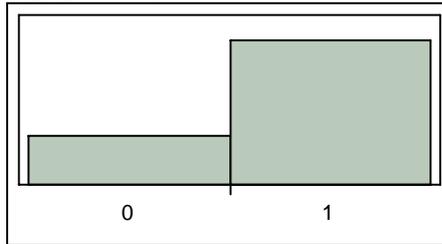
Los primeros instrumentos para obtener fragmentos de tejido a través de una punción, tales como la aguja de Vim- Silverman, fueron mejorados con la introducción de la aguja de Menghini, que permite obtener mayor cantidad de tejido, produce menos artificios, es más fácil de de realizar y causa menos complicaciones. Algunos instrumentos más nuevos como la aguja "tru-cut" y la aguja de Jamshidi han mejorado todavía más esta técnica.

Como se puede se observar, en todos los casos en lo que se realizó la biopsia hepática por vía percutánea se utilizo la aguja de Vim-Silverman y, en solo dos de los pacientes hubo la necesidad de realizar nuevamente una segunda biopsia por mostrar en las previas una muestra inadecuada para el estudio

histopatológico, por lo que, podemos observar que pese al desarrollo de los nuevos tipos de aguja con los que se cuenta en la actualidad, la aguja de Vim-Silverman sigue siendo una buena opción para la toma de las muestras vía percutánea.

Estadística descriptiva

Aguja Empleada



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 16 | 0.25397 |
| 1 | 47 | 0.74603 |
| Total | 63 | 1.00000 |

0: Biopsia
hepática
en cuña.
1: Aguja de
Vim
Silverman

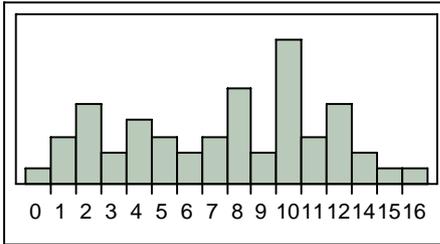
N Missing 0 2 Levels

Puntuación de Knodell:

Se considero adicionalmente explorar el valor de la puntuación de Knodell en cada uno de los pacientes a los que se les realizo biopsia hepática, encontrando una diversidad de grados desde 0 en dos pacientes en los que no se encontró ninguna alteración hepática, hasta puntuaciones de 14 puntos de un total de 22 puntos que valora la clasificación de Knodell. Sin embargo, solo a 10 de un total de 63 pacientes se les realizó una segunda biopsia hepática con su respectiva puntuación de Knodell para valorar respuesta al tratamiento y pronostico. En 11 de los pacientes no se realizó en ningún momento escala de Knodell.

Estadística descriptiva

Knodell 1



Frecuencias

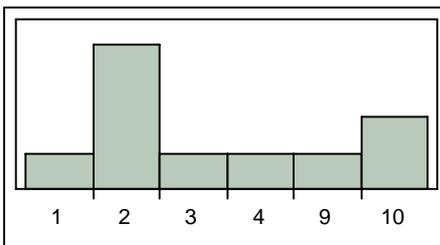
| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 1 | 0.01923 |
| 1 | 3 | 0.05769 |
| 2 | 5 | 0.09615 |
| 3 | 2 | 0.03846 |
| 4 | 4 | 0.07692 |
| 5 | 3 | 0.05769 |
| 6 | 2 | 0.03846 |
| 7 | 3 | 0.05769 |
| 8 | 6 | 0.11538 |
| 9 | 2 | 0.03846 |
| 10 | 9 | 0.17308 |
| 11 | 3 | 0.05769 |
| 12 | 5 | 0.09615 |
| 14 | 2 | 0.03846 |
| 15 | 1 | 0.01923 |
| 16 | 1 | 0.01923 |
| Total | 52 | 1.00000 |

N Missing 11 16 Levels

(A 11 de los pacientes no se les realizó puntuación de Knodell).

Estadística descriptiva:

Knodell 2



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 1 | 1 | 0.10000 |
| 2 | 4 | 0.40000 |
| 3 | 1 | 0.10000 |
| 4 | 1 | 0.10000 |
| 9 | 1 | 0.10000 |
| 10 | 2 | 0.20000 |
| Total | 10 | 1.00000 |

N Missing 53 6 Levels

(Solo a 10 de los pacientes se les realizó Knodell en dos ocasiones).

Conocer la evolución que tuvieron los pacientes después del tratamiento en aquellos a los que se les realizo en dos ocasiones la toma de biopsia y se les practico nuevamente la puntuación de Knodell.

| Paciente (Expediente) | Tratamiento | Knodell 1 | Knodell 2 |
|-----------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| 87858 | Prednisona | 7 | 2 |
| 72244 | Prednisona | 11 | 9 |
| 85833 | Prednisona | 4 | 1 |
| 94872 | Prednisona | 5 | 2 |
| 103287 | Prednisona | 9 | 10 |
| 130311 | Prednisona | 7 | 2 |
| 141851 | Prednisona y Azatioprina | 12 | 2 |
| 126355 | Prednisona y Azatioprina | 12 | 4 |
| 140598 | Prednisona | 5 | 3 |
| 151510 | Prednisona y Azatioprina | 8 | 10 |

OBSERVACIONES PAREADAS

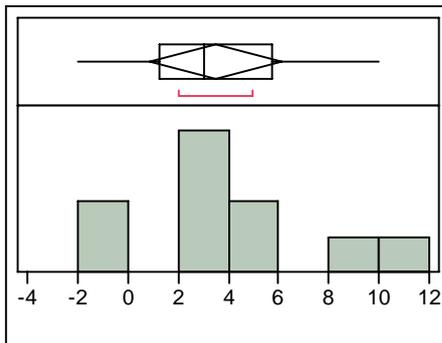
Se aplico la prueba estadística de mediciones pareadas usando t de student y la no paramétrica de Wilcoxon.

La prueba t de student usada presupone datos continuos (lo cual no es cierto para este caso pero se puede manejar como una aproximación) lo cual es una buena aproximación y arroja un valor de $P= 0.015$, lo cual significa que si existió diferencias en la evolución del tratamiento (t student mediciones pareadas, $P= 0.015$)

La prueba no paramétrica de wilcoxon reporta que si existen diferencias en la evolución del Tx ($P= 0.0156$)

Los resultados de las dos pruebas corroboran que la aproximación de la t de student usada fue muy buena.

Distribución. K1-K2



Quantiles

| | | |
|--------|----------|-------|
| 100.0% | maximum | 10.00 |
| 99.5% | | 10.00 |
| 97.5% | | 10.00 |
| 90.0% | | 9.80 |
| 75.0% | Quartile | 5.75 |
| 50.0% | Median | 3.00 |
| 25.0% | Quartile | 1.25 |
| 10.0% | | -1.90 |
| 2.5% | | -2.00 |
| 0.5% | | -2.00 |
| 0.0% | Mínimum | -2.00 |

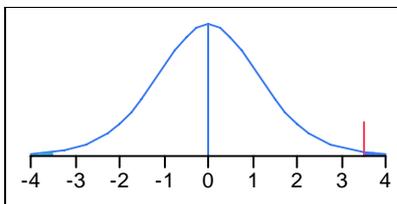
Moments

| | |
|----------------|-----------|
| Mean | 3.5 |
| Std Dev | 3.6893239 |
| Std Err Mean | 1.1666667 |
| upper 95% Mean | 6.1391834 |
| lower 95% Mean | 0.8608166 |
| N | 10 |

Test Mean=value

| | |
|--------------------|---------|
| Hypothesized Value | 0 |
| Actual Estimate | 3.5 |
| Df | 9 |
| Std Dev | 3.68932 |

| | t Test | Signed-Rank |
|----------------|--------|-------------|
| Test Statistic | 3.0000 | 23.5000 |
| Prob > t | 0.0150 | 0.0156 |
| Prob > t | 0.0075 | 0.0078 |
| Prob < t | 0.9925 | 0.9922 |



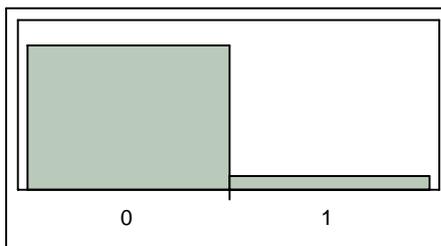
Complicaciones de los procedimientos para la toma de Biopsia hepática

| Complicación | Número de casos | porcentaje |
|--------------|-----------------|------------|
| Si | 6 | 9.5% |
| No | 57 | 90.5% |
| Total: | 63 | 100% |

Solo un total de 6 pacientes presentaron complicaciones durante el procedimiento, 2 de ellas fueron sangrados en el acto quirúrgico y 3 en el postquirúrgico, en un caso se presento una punción accidental con la aguja de vesícula biliar. De los 6 pacientes que presentaron complicaciones, solo uno de ellos fue por biopsia hepática mediante toma de muestra en cuña por laparotomía y, en los otros 5 casos fue por vía percutánea. Observamos un aumento de la incidencia de complicaciones comparado con lo que se reporta en otras literaturas, sin embargo, no hubo mortalidad en ningún de los casos en lo que se presentaron las complicaciones.

Estadística descriptiva:

Complicaciones



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 57 | 0.90476 |
| 1 | 6 | 0.09524 |
| Total | 63 | 1.00000 |

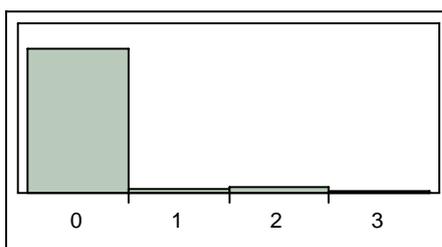
N Missing 0 2 Levels
 0: no complicaciones
 1: si complicaciones

Tipo de complicaciones

| Tipo de complicación: | Número de casos | Porcentaje |
|----------------------------|-----------------|------------|
| Sin complicaciones | 57 | 90.4% |
| Sangrado en quirófano | 2 | 3.2% |
| Sangrado post quirúrgico | 3 | 4.8% |
| Punción de vesícula biliar | 1 | 1.6% |
| Total: | 63 | 100% |

Estadística descriptiva:

Tipo de complicaciones



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 57 | 0.90476 |
| 1 | 2 | 0.03175 |
| 2 | 3 | 0.04762 |
| 3 | 1 | 0.01587 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 4 Levels

0: No complicaciones

1: sangrado en el acto quirúrgico

2: sangrado post quirúrgico

3: punción de vesícula biliar

Manejo de las complicaciones

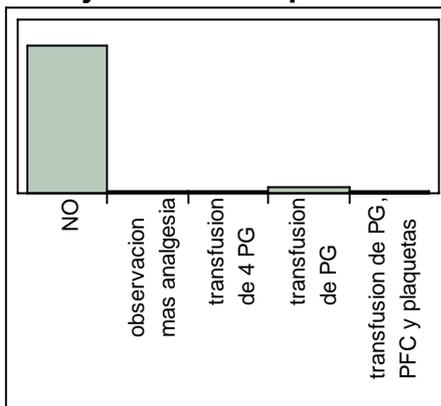
| Manejo de las complicaciones | Casos | Porcentaje |
|---------------------------------------|-------|------------|
| Sin complicaciones | 57 | 90.4% |
| Observación mas analgesia | 1 | 1.6% |
| Transfusión de 1 paquetes globulares | 3 | 4.8% |
| Transfusión de 4 paquetes globulares | 1 | 1.6% |
| Transfusión de *PG, **PFC y Plaquetas | 1 | 1.6% |
| Total: | 63 | 100% |

*Paquete globular

**Plasma fresco congelado

Estadística descriptiva

Manejo de las complicaciones:



Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|------------------------------------|-------|---------|
| NO | 57 | 0.90476 |
| observacion mas analgesia | 1 | 0.01587 |
| transfusión de 4 PG | 1 | 0.01587 |
| transfusión de PG | 3 | 0.04762 |
| transfusión de PG, PFC y plaquetas | 1 | 0.01587 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 5 Levels

Signos y síntomas más frecuentes:

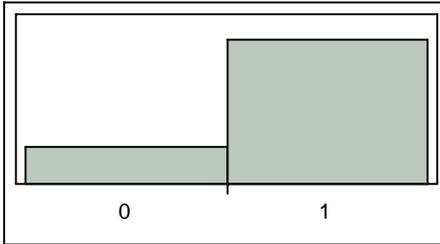
Un objetivo más de este trabajo de tesis fue Identificar los signos y síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes sometidos a biopsia.

| Signos | Casos | Porcentaje | Total de pacientes |
|-----------------|-------|------------|--------------------|
| Hepatomegalia | 50 | 79.3% | 63 |
| Ictericia | 37 | 58.7% | 63 |
| Esplenomegalia | 29 | 46.0% | 63 |
| Fiebre | 23 | 36.5% | 63 |
| Dolor abdominal | 21 | 33.3% | 63 |
| Red venosa | 16 | 25.3% | 63 |
| Coluria | 13 | 20.6% | 63 |
| Adenomegalias | 12 | 19.0% | 63 |
| Acolia | 11 | 17.4% | 63 |
| Ascitis | 8 | 12.6% | 63 |
| *Otros | 6 | 9.5% | 63 |

*Otros: distensión abdominal (2), palidez, edema, facies en cara de muñeca, soplo precordial.

Estadística descriptiva:

Hepatomegalia

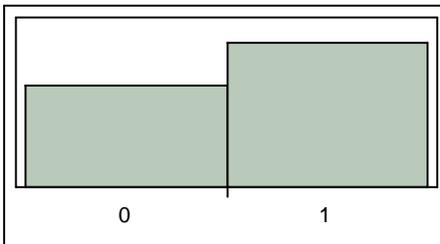


Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 13 | 0.20635 |
| 1 | 50 | 0.79365 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

Ictericia

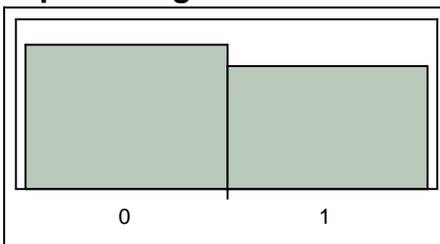


Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 26 | 0.41270 |
| 1 | 37 | 0.58730 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

Esplenomegalia

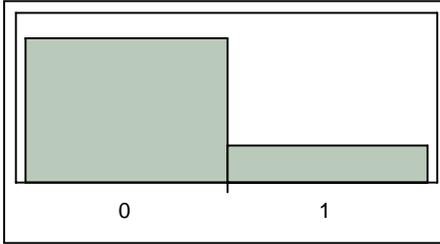


Frecuencias

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 34 | 0.53968 |
| 1 | 29 | 0.46032 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

Coliuria



Frequencies

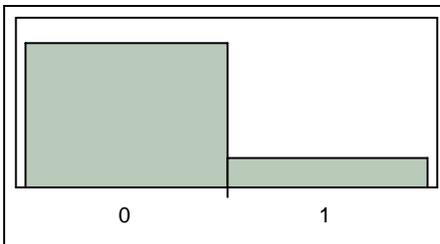
| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 50 | 0.79365 |
| 1 | 13 | 0.20635 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels

0: No

1: Si

Acolia



Frequencies

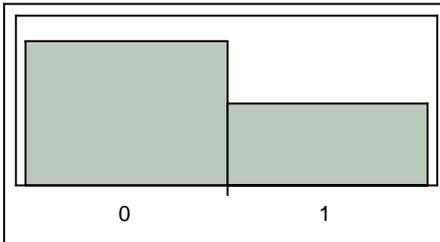
| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 52 | 0.82540 |
| 1 | 11 | 0.17460 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels

0: No

1: Si

Fiebre



Frequencies

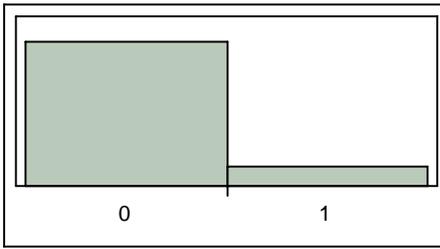
| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 40 | 0.63492 |
| 1 | 23 | 0.36508 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels

0: No

1: Si

Ascitis

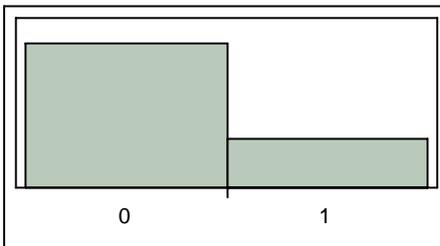


Frequencies

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 55 | 0.87302 |
| 1 | 8 | 0.12698 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

Red Venosa

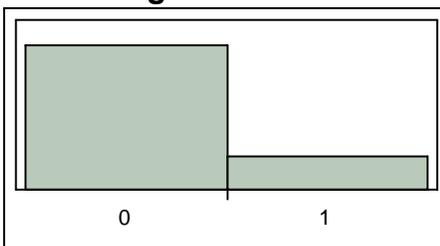


Frequencies

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 47 | 0.74603 |
| 1 | 16 | 0.25397 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

Adenomegalias

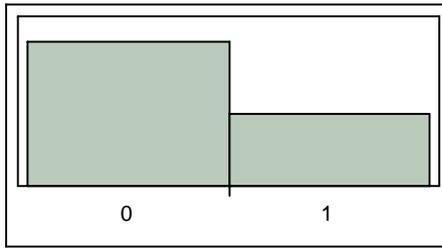


Frequencies

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 51 | 0.80952 |
| 1 | 12 | 0.19048 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

Dolor abdominal



Frequencies

| Level | Count | Prob |
|-------|-------|---------|
| 0 | 42 | 0.66667 |
| 1 | 21 | 0.33333 |
| Total | 63 | 1.00000 |

N Missing 0 2 Levels
0: No
1: Si

VIII. DISCUSION Y CONCLUSIONES

El Presente trabajo corresponde a un estudio exploratorio en el cual se partió de la lesión histológica reportada en el tejido obtenido por biopsia hepática tratando de dar respuesta al ¿Por qué? hubo reportes normales y de enfermedad hepática y ¿Cuáles? fueron los datos clínicos relacionados para tomar la decisión de llegar al estudio microscópico del tejido. Considerando que el procedimiento es una herramienta importante en el diagnóstico del estudio del paciente con sospecha de hepatopatía y con otro tipo de procesos morbosos de curso clínico atípico, principalmente en aquellos donde, después de haber realizado una búsqueda intencionada mediante exámenes de laboratorio y gabinete donde no se logra establecer la causa. En la actualidad, en muchas instituciones este procedimiento no es muy común; en nuestro hospital se tiene una experiencia de más de 27 años realizando, ya sea por vía percutánea en el servicio de Medicina interna o a cielo abierto en cuña y por laparoscopia por el servicio de cirugía. Como arrojan los resultados de este estudio, observamos una mayor cantidad de biopsias realizadas mediante vía percutánea encontrándose hasta un 73% en comparación con 27% de biopsias por laparotomía.

No observamos diferencia en cuanto al sexo, encontrándose un discreto predominio en mujeres 50.7% sobre un 49.3% en hombres, sin embargo, existen una gran cantidad de patologías hepáticas por lo que este parámetro no difiere con otros reportes. En cuanto a la edad, encontramos que el procedimiento fue realizado principalmente en lactantes con un 49.2% y, en menor proporción lo escolares y adolescentes con un 11.2 y 12.7% respectivamente. Esto probablemente se debe a que en este grupo de edad la

detección de una hepatopatía es precoz, principalmente en la etapa neonatal o de lactante. Los síntomas colestáticos (ictericia) son el motivo de consulta más frecuente. Fuera del periodo neonatal/lactante la hepatopatía suele detectarse de una manera casual a partir de síntomas inespecíficos, en exploraciones por enfermedades infecciosas intercurrentes o en controles de salud rutinarios. Menos frecuentemente consultan por aparición de ictericia. Las principales entidades son las hepatitis crónicas, que eventualmente requieren de biopsia y, las hepatitis autoinmunes, cuyas características clínicas no siempre expresan enfermedad hepática, el hallazgo de hepatomegalia a veces es casual, así mismo el indicio puede ser un hallazgo de laboratorio con escapes enzimáticos anormales.

El tiempo promedio de hospitalización desde el inicio de estudio de la hepatopatía hasta la realización de la biopsia fue menor a un mes en el 77.7% de los casos. La relevancia en este hallazgo se aplica principalmente en los pacientes con antecedentes de ictericia en estudio, como sería el caso de ictericia desde el nacimiento secundaria a atresia de vías biliares donde se corre un importante riesgo de desarrollar cirrosis biliar secundaria si no se instala un tratamiento oportuno de manera temprana.

En cuanto a los relacionados con los diagnósticos histopatológicos, conocemos que en los últimos años, se han utilizado diferentes nomenclaturas para clasificar a las hepatitis crónicas, sin embargo, en la actualidad se considera el índice de Knodell como el método más reproducible ya que evalúa de una manera semicuantitativa la actividad de la hepatitis crónica en el tejido de biopsias. En este trabajo, a 63 pacientes a los que se les realizó biopsia, y de ellos a 53 de los casos se les realizó además índice de Knodell, encontrando

en cada uno de ellos diferentes puntuaciones, que fueron desde 0 puntos en dos de los casos donde el hígado se encontró normal hasta puntuaciones de 14 puntos de un total de 22 puntos que se puede obtener como máximo a través del índice de Knodell. Sin embargo, solo a 10 de un total de 63 pacientes con hepatitis autoinmune se les realizó una segunda biopsia hepática con su respectiva puntuación de Knodell para valorar respuesta al tratamiento y pronóstico. En 11 de los pacientes no se realizó en ningún momento escala de Knodell. Aquí es donde resaltamos la importancia de realizar una valoración histopatológica de cada una de las muestras obtenidas en el servicio de patología ya que con ello se puede establecer el grado de lesión actual del paciente y, al mismo tiempo conocer el pronóstico probable que seguirá el curso de la enfermedad; según otros reportes es el método más adecuado para valorar la respuesta al tratamiento, como observamos en esta tesis de investigación en donde de los 10 pacientes a los que se les realizó biopsia subsecuente con su respectiva graduación de Knodell, encontrándose que en 8 de los 10 pacientes hubo una buena respuesta al tratamiento con Prednisona ó combinación de prednisona con azatioprina observándose disminución importante del índice de Knodell con las pruebas no paramétricas de Wilcoxon, que reportan, que si existe diferencias en la evolución del tratamiento $P=0.0156$.

En cuanto a las morbilidad encontramos que 9.5%, 6 de los casos se presentaron complicaciones durante el procedimiento, 2 de ellas fueron sangrados en el acto quirúrgico y, 3 en el postquirúrgico, en un caso se presentó una punción accidental con la aguja de vesícula biliar, sin consecuencias posteriores. De los 6 pacientes que presentaron

complicaciones, solo uno de ellos fue por biopsia hepática mediante toma de muestra en cuña por laparotomía y, en los otros 5 casos fue por vía percutánea. Todos los casos fueron tratados con transfusión de hemoderivados y, en el caso de punción de vesícula biliar solo se requirió de observación y analgesia. Comparado con otras series observamos un aumento de la incidencia de complicaciones comparado con lo que se reporta en otras literaturas, sin embargo, no hubo mortalidad en ningún de estos casos.

Los signos que presentaron los pacientes fueron muy variados, sin embargo, en el 79.3% de los pacientes presentaron hepatomegalia, siendo este el signo más frecuente presentado en casi todos los pacientes, posteriormente se presentó la ictericia con una frecuencia del 58.7%, seguido de la esplenomegalia con un 46.0%. Podemos observar en este apartado la importancia de una minuciosa exploración física de abdomen de todo paciente pediátrico ya que en muchos de los casos puede pasar desapercibida datos como la hepatomegalia y la esplenomegalia, ambos signos muy frecuentes en pacientes con patologías hepáticas e incluso con problemas oncológicos, sin embargo hay que realizar un análisis completo de toda la sintomatología que puede presentar un niño con daño hepático, ya que, recordemos que la glándula hepática es el órgano del cuerpo humano más voluminosa y con una de las funciones más importantes en cuanto a la actividad metabólica del organismo. Desempeña funciones únicas y vitales por lo que alguna alteración en esta puede dar una gran diversidad de signos y síntomas que en muchas ocasiones pueden pasar desapercibidos por el clínico.

KX. BIBLIOGRAFIA.

1. *Azzam RK, Alonso EM, Emerick KM, Whittington PF. Safety of Percutaneous Liver Biopsy in Infants Less than Three Months Old. J Pediatr Gastroenterol Nut 2005; 41: 639–643.*
2. *Olivares-Montano A, Córdova-Ramírez S, Damián-Sandoval M, Aguirre-García J, Alonso-de Ruiz. La biopsia por aspiración con aguja fina en hígado. Su utilidad en el Hospital General de México. Rev Méd Hosp Gen Méx 2005; 68(4): 203– 207.*
3. *Azar G, Beneck D, Lane B. Atypical Morphologic Presentation of Biliary Atresia and Value of Serial Liver Biopsies. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2002; 34:212–215.*
4. *Soyer P, Fargeaudou Y, Boudiaf M, Rymey R. Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. Abdom Imaging 2007; 10.1007/s00261-007-9357-3.*
5. *Okafor O. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. REV ESP PATOL 2004; 37(3): 269-277.*

6. Angeles-Angeles A, Gamboa-Domínguez A, Velázquez-Fernández D, Muñoz-Fernández. *Biopsia de hígado por aspiración con agua fina Experiencia del estudio de masas hepáticas en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. Rev Invest Clin 1994; 46: 279-85.*
7. Ridaura-Sanz C. *La biopsia hepática en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex 2008;29(4):216-26.*
8. Brahm J. *Indicaciones de la biopsia hepática. Gastr Latinoam 2006; 17(2):256-259.*
9. Trejo R, García-Pagán F, Escorsell A, Bruguera M. *Aplicabilidad y rentabilidad diagnóstica de la biopsia hepática transyugular. Med Clin (Barc) 1996; 107: 521-523.*
10. Jeffrey B, Schwimmer M, Deutsch R, Lavine J. *Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. Pediatrics. 2006;118:1388-1393.*
11. Cuarterolo M, Ciocca M, López S, Cervio G. *Evolucion de Niños Post-Transplante Hepático Luego del primer año de Sobrevida. Medicina (Buenos Aires) 2005;65: 402-408.*
12. Sotelo N; López G. *Autoimmune-type chronic active hepatitis in children. A report of 23 cases at a Hospital in Northwestern Mexico. Annals of Hepatology 2005; 4(4): 255-260.*

13. Stigliano R , Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33:437– 447.
14. London UK, Kong T, Tan, Kachura J. Pain after Percutaneous Liver Biopsy for Diffuse Hepatic Disease: A Randomized Trial Comparing Subcostal and Intercostal Approaches. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1215–1219.
15. Rodriguez F, Davies E, Harrison P, McLauchlin . Liver Disease in Children with Primary Immunodeficiencies. *The Journal of Pediatrics* 2004;333-339.
16. Varela-Fascinetto G, Dávila-Pérez R, Hernández-Plata A, Castañeda-Martínez P. Trasplante hepático en niños. *Rev Inv Clín* 2005; 57 (2): 273-282.
17. Amaral J, Schwartz J, Chait P, Temple M. Sonographically Guided Percutaneous Liver Biopsy in Infants: A Retrospective Review. *AJR* 2006;187:644–649.
18. Kader H, Bellah R, Maller E, Mamula P, Piccoli D. The Utility of Ultrasound Site Selection for Pediatric Percutaneous Liver Biopsy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;36:364–367.
19. Miles L, Heubi E, Kevin E. Hepatocyte Glycogen Accumulation in Patients Undergoing Dietary Management of Urea Cycle Defects Mimics Storage Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40:471–476.

20. Orellana I, Poniachik J, Smok G, Madrid A. *Hepatitis crónica por virus C: factores asociados a la severidad del daño histológico. Rev Méd Chile 2005; 133:1311-1316.*
21. Sotelo-Cruz N, López-Cervantes G. *Hepatitis crónica activa autoinmune en niños. Experiencia en 20 casos. Rev Mex Ped 2002; 64 (4):133-138.*
22. Omair A, Al Bakr F, Al Traif I. *Outpatient percutaneous Blind Needle Liver Biopsy: Safety and cost analysis. Annals of Saudi Medicine 1997; 17 (5).*
23. Hoya-Zamácola P, Touriño M, Clemente-Ricote G, Portilla-Sogorb P. *Recomendaciones de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en el medio penitenciario. Rev Esp Sanid Penit 2007; 9: 27-38.*
24. Tural C, Fuster D, Ballesteros A, Sirera G.. *Fibrosis hepática en pacientes con infección por el VIH y coinfección crónica por el VIH. Enf Emerg 2003;5(3):176-180.*
25. Rahn S. *Liver Biopsy Interpretation in Chronic Hepatitis. J Insur Med 2001;33:110–113.*
26. Sotelo-Cruz, López-Cervantes G, Cordero A. *Utilidad de la biopsia hepática en el estudio del paciente pediátrico. Revisión de 145 casos. Gac Med Méx.*

27. Sotelo-Cruz N. *Hepatoesplenomegalia de origen desconocido. Estudio de 63 casos. Gac Méd Méx 1991;127(4): 321-326.*
28. Aguirre-García J. *Una nueva clasificación de la Hepatitis Crónica. Patología; 32:139-142.*
29. Beltrán-Brown F. *Tratamiento quirúrgico de la atresia de las vías biliares extrahepáticas. Acta Pediatr Mex 2008;29(2):114-116.*
30. Brinck P, Olguín H, Zacarias J. *Glucogenosis, hallazgos clínicos y de Laboratorio en 22 enfermos. Rev. Chil. Pediatr 1985; 56 (6): 403-411.*
31. Cordero Guevara C. Echeverría Iturbe. J. *Las lesiones anátomo-patológicas de la hepatitis crónica C como factores predictivos de respuesta mantenida al tratamiento con interferón. AN. MED. INTERNA 2001; 18 (7): 351-356.*
32. Davenport M. *Biliary Atresia: Outcome and Managment. Indian Journal of Pediatric, 2006; Volumen 73. 825-828.*
33. Martín Sanches. Legarda T. Serra D. *Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. BOL PEDIATR 2007; 47: 111-115.*