



11201
222

Universidad Nacional Autónoma de México

HOSPITAL "GRAL. I. ZARAGOZA"

I. S. S. T. E.

"PATOLOGIA DEL HIGADO"

T E S I S

Que para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

Presenta el Dr.

SAUL PEDRO PANTOJA VACAFLOR

México, D. F.



Noviembre 1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION.....	1
FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
RESUMEN DE ANATOMIA Y FISTOLOGIA HEPÁTICA.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	28
CONCLUSTONES.....	51
BIBLIOGRAFIA.....	52

INTRODUCCION

El conocimiento de la frecuencia real de las distintas enfermedades hepáticas en un área determinada, es uno de los requisitos fundamentales, para planear su prevención, erradicación, y disminuir la frecuencia y la gravedad. En nuestro medio, no hay estudios sobre la frecuencia general - de las enfermedades hepáticas, en los distintos sectores de la población; solo encontramos estudios sobre temas particulares, como la Cirrosis Hepática [Sepulveda B., 1969]. El Hepatocarcinoma Primario de Hígado [Lopez Corella, 1968; y Ramos Garcia], y Tumores Hepáticos Benignos [Aguirre Garcia].

Por las características de los derechohabientes que ingresan al Hospital General "Ignacio Zaragoza" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado [ISSSTE]; los datos obtenidos en esta tesis, pueden servir como una muestra de la población de la clase socioeconómica media y baja. Nuestros resultados, reunidos con la experiencia de otras Instituciones Médicas de nuestro país pueden dar un panorama aproximado, de las condiciones y problemas de salud de las enfermedades hepáticas de la población mexicana.

Hemos encontrado múltiples estudios donde se describen las causas de muerte de la población mexicana, principalmente en los análisis postmortem de diversas Instituciones de Salud del Distrito Federal y dentro de ellas - la Patología Hepática ocupa uno de los primeros lugares.

En la serie más extensa publicada por Albores Saavedra y Altamirano-Dimas (1971), la Cirrosis Hepática ocupa el segundo lugar en 9412 autopsias estudiadas. (4)

En otras series como las presentadas por Ambrosius Diener (1971) (7), y Flores Barroeta, Velasco Avilés (1971) (20), donde las poblaciones de ambos estudios corresponden a clases o grupos socioeconómicos más elevados, la cirrosis hepática sigue ocupando lugares destacados.

Aunque los datos obtenidos de los estudios postmortem son de gran valor en el estudio de la patología hepática no reflejan la frecuencia de los padecimientos en los enfermos estudiados en la clínica.

Este trabajo tiene por objeto principal desglosar y analizar la frecuencia y causas de las enfermedades hepáticas más comunes y graves que padece especialmente el paciente adulto que proviene de los sectores socioeconómicos-culturales medios y bajos, que desafortunadamente predomina en el país.

El presente estudio está basado en el análisis de 16,646 muestras--quirúrgicas enviadas al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, en el periodo comprendido entre -Noviembre de 1979 hasta Diciembre de 1983 (4 años 1 mes); desde su inauguración hasta el último día de Diciembre del año de 1983.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

Debido a la falta de estudios genéricos sobre la patología hepática en la población mexicana es necesario cuantificar en los pacientes que concurren a la consulta, la frecuencia y tipos de padecimientos hepáticos. Esto ayudará a conocer, prevenir y disminuir la frecuencia de los mismos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tanto el patólogo y el clínico deben de conocer la frecuencia y el tipo de patología hepática en la población que asiste.

OBJETIVO GENERAL

Estudio retrospectivo de 190 casos de Patología Hepática en el Hospital General "Ignacio Zaragoza" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), comprendido durante el periodo del 1° de Noviembre de 1979 hasta el 31 de Diciembre de 1983.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1).- Estudio de la frecuencia de la Patología Hepática en relación con el total de biopsias.
- 2).- Señalar la frecuencia de las diferentes enfermedades hepáticas.
- 3).- Analizar la edad como variable de las diferentes enfermedades hepáticas.
- 4).- Analizar el sexo como variable de las diferentes patologías hepáticas.
- 5).- Verificar el porcentaje de los diversos tipos de patología hepática de los grupos más frecuentes.
- 6).- Revisar los conceptos de diagnóstico histopatológico en las enfermedades hepáticas más controvertidas.
- 7).- Realizar una clasificación global de las enfermedades hepáticas adaptadas a los conceptos actuales de diagnóstico principalmente estructural.

ESTRUCTURA NORMAL DEL HIGADO

Anatomía Macroscópica.- El hígado es la víscera de mayor tamaño del organismo y su peso en el individuo adulto es de aproximadamente 1,500 g.--- en el varón y de 1,300 g. en la mujer.

El hígado humano está formado por una masa única dividida en dos lóbulos, derecho e izquierdo, por el ligamento falciforme que lo fija al diafragma. Visto por su cara inferior, se distinguen otros dos lóbulos - de menor tamaño, el lóbulo caudado, de situación posterior, y el lóbulo cuadrado, más anterior. Toda la superficie está recubierta por una membrana fibrosa denominada cápsula de Glisson.

La vascularización se efectúa a través de la vena porta y la arteria hepática. La vena porta proporciona entre el 65% y 85% de la sangre que llega al hígado; su concentración de oxígeno es algo inferior a la de la sangre arterial, pero muy superior a la de la sangre venosa. Proporciona el 50% de la oxigenación de las células hepáticas. El 50% restante depende de la arteria hepática. La sangre portal procede del bazo, del intestino y de la sangre arterial del tronco celiaco.

Estos grandes troncos sanguíneos penetran en el hígado por el hilio hepático, donde cada uno de ellos se divide en dos ramas, derecha e izquierda destinadas a la irrigación de ambos lóbulos, en cuyo interior se realiza una sucesiva dicotomización en rama cada vez más pequeñas, que terminan en una red vascular común; el sinusoides hepático. El drenaje venoso del hígado se realiza a través de las venas suprahepáticas derecha e izquierda, que abocan a un tronco suprahepático común, el cual desemboca en la vena cava inferior cerca del punto de entrada de esta en la aurícula derecha. (46)

Anatomía Microscópica.- El hígado contiene distintos tipos celulares, elementos vasculares y una trama conectiva de sosten.

Espacio Porta.- Es una estructura conjuntiva en continuidad con la cápsula de Glisson y representa la trama de sosten de los elementos vasculares. Contiene una rama de la vena porta, la arteria hepática, el canal biliar, elementos linfáticos, nerviosos y algunas células del sistema reticulohistiocitario.

Los límites del espacio porta son muy claros en condiciones normales y están constituidos por una capa de células hepáticas denominada membrana limitante.

Células Hepáticas.- Las células hepáticas, de unos 25 μ de diámetro, tiene forma poliédrica. Su núcleo es esférico, central y puede ser único o en un 25% de los hepatocitos puede ser binucleados (23a), con uno o más nucleolos. El citoplasma tiene un aspecto granular, y contienen gran cantidades de glucógeno. Las células hepáticas se disponen en cordones unicelulares (Trabéculas) entre los espacios porta y las venas centrolobulillares - según un patrón radiado.

Sinusoides.- Constituyen una red vascular situada entre las trabéculas hepáticas que unen los elementos vasculares de los espacios porta con las venas hepáticas terminales. En la pared sinusoidal se distinguen cuatro - distintos tipos celulares; células endoteliales, células de Kupffer, linfocitos y células con gránulos endócrinos. Las células endoteliales se disponen en una delgada capa unicelular y poseen fenestraciones múltiples en su citoplasma que permiten el contacto de la sangre con las células hepáticas.

Entre las células endoteliales y las células hepáticas se sitúa el espacio de Disse, donde se hallan las fibras de reticulina que constituyen el estroma de sostén de las trabéculas hepáticas. Las células de -- Kuffer son células fagocitarias que pertenecen al sistema reticuloendotelial. Los lipocitos (células de Ito) están situadas en el espacio de Disse y tiene como función el almacenamiento de la vitamina A.

En determinadas circunstancias puede sintetizar colágeno. Las células de granulos endócrinos poseen probablemente una función endócrina todavía no identificada.

Venulas Hepáticas Terminales.- Situadas en el centro de los lobulillos hepáticos, representan la raíz de las venas suprahepáticas. Están rodeadas por una capa de células hepáticas y abocan a ella los sinusoides de cada lobulillo.

Arquitectura Hepática.- La unidad estructural básica del hígado más comúnmente aceptada es el lobulillo, constituido por el parénquima situado entre varios espacios portaperiféricos y una vénula hepática terminal central. Sin embargo el lobulillo no corresponde a la verdadera unidad funcional del hígado, que es el ácino, ya que cada vénula hepática terminal recibe sangre procedente de las ramas vasculares de distintos espacios porta. En cambio el ácino representa una unidad microcirculatoria, y por consiguiente una unidad funcional, ya que está constituido por el parénquima que recibe su aporte sanguíneo de un único espacio porta. El ácino tiene un espacio porta central y dos o más vénulas hepáticas terminales en la periferia, que reciben la sangre transportada por los sinusoides.

Cada ácino se divide en tres zonas según su proximidad al espacio porta.

La más próxima corresponde a la zona 1 y la más alejada a la zona 3. Esta graduación refleja el grado de oxigenación de la sangre que alcanza los hepatocitos, cada vez menor a medida que se aleja de los espacios porta y se aproxima a las vénulas hepáticas terminales. (52)

Funciones del Hígado.- El hígado interviene en la mayoría de los procesos metabólicos del ser humano. Recibe los productos finales de la absorción intestinal de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos, y los transforma en sustancias más complejas indispensables para el normal funcionamiento del organismo. Además controla la producción y secreción de bilis, regula la concentración plasmática de una gran cantidad de pequeñas moléculas imprescindibles para el metabolismo normal de los seres vivos, sintetiza innumerables sustancias del torrente sanguíneo y es capaz de eliminar ciertos medicamentos, hormonas y otros productos metabólicos. (46)

MATERIAL Y METODOS

Se estudiarón 190 casos de patología hepática, encontradas en la revisión de 16,646 piezas quirúrgicas, efectuadas en el Hospital General "Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, en un lapso de cuatro años y un mes, comprendido entre el 1° de Noviembre de 1979 fecha de inauguración de este Hospital y el 31 de Diciembre de 1983.

Tódas las biopsias fueron fijadas en una solución de --formaldehído al 10%, el material fue incluido en parafina y -- los cortes teñidos con los métodos de rutina hematoxilina-eosina, y los métodos especiales como el Tricrómico de Masson, el Reticulo de Wilder y el Acido Peryódico de Schiff.

Los datos clínicos esenciales fueron extraídos de las --trajetas de requisición de estudio anatomopatológico y de -- los expedientes clínicos.

Para definir los criterios de diagnósticos anatomopatológico se realizó una revisión bibliográfica de libros y revistas especializadas.

RESULTADOS

Se revisaron 16646 biopsias y piezas quirúrgicas estudiadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, en el periodo comprendido entre el 1° de Noviembre de 1979 y el 31 de Diciembre de 1983, de las cuales correspondieron 190 a biopsias hepáticas.

En el cuadro N° 1 se enlista la frecuencia por años de todas las biopsias, piezas quirúrgicas y la distribución de las 190 biopsias hepáticas, que correspondieron al 1.14% del total.

Los diagnósticos histopatológicos fueron clasificados en cinco grandes grupos: 1) Cirrosis Hepática. 2) Enfermedades Neoplásicas. 3) Enfermedades Infecciosas. 4) Enfermedades Congénitas y 5) "Otras". La clasificación fue adoptada de acuerdo a los conceptos actuales de diagnóstico, principalmente los estructurales. La cirrosis hepática ocupó el primer lugar, 47 casos (24.8%), en segundo lugar las enfermedades inflamatorias con 40 casos (21%), en tercer lugar las enfermedades neoplásicas con 25 casos (13.2%), en cuarto lugar las enfermedades congénitas con dos casos (1%), y por último en "otras", incluimos varios diagnósticos que no se pudieron clasificar en ninguno de los cuatro grupos anteriores, con 76 casos (40%). (Ver cuadro N° 2).

La distribución de las biopsias hepáticas fue, en las mujeres de 105 casos (55.8%), y en los hombres de 84 casos (44.2%), que representa una relación de 1.2 a 1 respectivamente. (Ver cuadro N° 3).

En la distribución de la patología hepática de acuerdo a la edad, se encontró solo 18 casos (9.5%) en las tres primeras décadas; a partir de la cuarta década hay un incremento substancial en el número de casos, especialmente entre la quinta y octava década. El morbo fue entre la sexta y séptima década con 86 casos (45.2%) y la media fue de 53.65 años. (Ver cuadro N° 4).

La cirrosis hepática fue clasificada de acuerdo a la estructura histológica en: Macronodular, Micronodular y Mixta. El mayor número correspondió a la cirrosis hepática micronodular, 40 casos (85.10%). Se encontró solo 4 casos (8.52%) de cirrosis hepática macronodular y 3 casos (1.58%) de cirrosis hepática mixta. (Ver cuadro N° 5).

CUADRO N° 1

DISTRIBUCION DEL NUMERO TOTAL DE BIOPSIAS, PIEZAS QUIRURGICAS Y BIOPSIAS
HEPATICAS DEL AÑO 1979 AL AÑO 1983.

ANO	N° DE CASOS	N° DE BIOPSIAS HEPATICAS
1979	83	0
1980	4250	22
1981	3225	45
1982	4668	54
1983	4420	69
TOTAL:	16646	190

CUADRO N° 2

DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS GENERICOS DE LA PATOLOGIA HEPATICA

ENFERMEDAD	N° DE CASOS	%
a) CIRROSIS	47	24.8
b) INFLAMATORIAS	40	21.0
c) NEOPLASTICAS	25	13.2
d) CONGENITAS	2	1.0
e) OTRAS	76	40.0
TOTAL:	190	100.0%

CUADROS N° 3 Y 4

DISTRIBUCION DE LA PATOLOGIA HEPATICA DE ACUREDO AL SEXO Y EDAD

SEXO	N° DE CASOS	%
MUJERES	106	55.8
HOMBRES	84	44.2
TOTAL:	190	100.0%

EDAD	N° DE CASOS	%
0-9	5	2.6
10-19	3	1.6
20-29	10	5.3
30-39	21	11.1
40-49	29	15.3
50-59	43	22.6
60-69	43	22.6
70-79	30	15.8
80-89	5	2.6
90-99	1	0.5
TOTAL:	190	100.0 %

MEDIA: 53.65 AÑOS.

CUADRO N° 5

FRECUENCIA DE LOS DIVERSOS TIPOS HISTOLOGICOS DE LA CIRROSIS HEPATICA

T I P O	N° DE CASOS	%
CIRROSIS MICRONODULAR	40	85.10 (21.05)
CIRROSIS MACRONODULAR	4	8.52 (2.10)
CIRROSIS MIXTA	3	6.38 (1.58)
TOTAL:	47	100.00%

Se encontró un caso (2.13%) de cirrosis hepática en la primera década, en la segunda y tercera década no hubo ningún caso, a partir de la cuarta - década hay un ascenso en el número de casos, hasta la sexta década, donde es ta ubicada la moda con 18 casos (38.30%), para luego descender a 6 casos (12.77%) en la séptima década; se elevó nuevamente la frecuencia en la octava década con 10 casos (21.27%). El promedio de edad fue de 55.56 años (Ver cuadro N° 6).

La cirrosis hepática en relación al sexo, hubo un predominio del sexo masculino con 25 casos (53.19%), sobre el sexo femenino con 22 casos (46.81%) con una relación de 1.1 a 1 respectivamente. (ver cuadro N° 7).

La cirrosis micronodular tiene la mayor frecuencia en la sexta década de la vida con 15 casos (37.5%). El promedio de edad fue de 55.75 años. (Ver cuadro N° 8).

La cirrosis micronodular se distribuyó en forma similar, en los hombres con 25 casos (52.5%), y en las mujeres con 19 casos (47.5%). La relación fue de 1.1 a 1. (Ver cuadro N° 9).

Las neoplasias hepáticas se distribuyeron en dos grandes grupos, primarias y secundarias. Las neoplasias secundarias ocuparon el primer lugar, 20 casos (80%), y solo se encontraron 4 pacientes con neoplasias primarias (16%). Las neoplasias primarias se subdividieron de acuerdo a los diferentes tipos histológicos; se encontraron 2 casos de hepatocarcinoma (8%), un caso de mesenquimoma maligno (4%), y un caso de colangiocarcinoma (4%); y por último se halló una neoplasia de tipo epitelial, cuyo origen no fue posible determinar (Ver cuadro N° 10).

La frecuencia de las neoplasias secundarias según la edad, varió considerablemente. En la primera década se encontró un caso (4%), en la cuarta y quinta década de la vida se presentaron 3 casos (12%) y la mayor frecuencia fue entre la sexta y octava década de la vida con 19 casos (76%), y descendió abruptamente en la novena década con solo 2 casos (8%). El promedio de la edad fue de 61.7 años. (Ver cuadro N° 11).

Las enfermedades neoplásicas se presentaron con mayor frecuencia en las mujeres, 19 casos (76%) y en los hombres se encontraron 6 casos (24%). La relación aproximada fue de 3 mujeres por 1 hombre. (Ver cuadro N° 12).

La frecuencia mayor de las neoplasias secundarias, fue entre la sexta y octava década de la vida con 17 casos (80.8%). En las tres primeras décadas no se encontró ningún caso, y el promedio fue de 64.97 años. (Ver cuadro N° 13).

CUADROS N° 6 Y 7

DISTRIBUCION DE LA CIRROSIS HEPATICA DE ACUERDO A LA EDAD Y SEXO

EDAD	N° DE CASOS	%
0-9	1	2.13
10-19	-	-
20-29	-	-
30-39	4	8.51
40-49	8	17.02
50-59	18	38.30
60-69	6	12.77
70-79	10	21.27
TOTAL:	47	100.00%

MEDIA: 55.56 AÑOS.

SEXO	N° DE CASOS	%
HOMBRES	25	53.19
MUJERES	22	46.81
TOTAL:	47	100.00%

CUADROS N°: 8 y 9

DISTRIBUCION DE LA CIRROSIS HEPATICA MICRONODULAR DE ACUERDO A LA EDAD
Y AL SEXO.

EDAD	N° DE CASOS	%
0-9	1	2.5
10-19	-	-
20-29	-	-
30-39	3	7.5
40-49	7	17.5
50-59	15	37.5
60-69	5	12.5
70-79	9	22.5
TOTAL:	40	100.0%

MEIA: 55.75 AÑOS.

SEXO	N° DE CASOS	%
HOMBRES	21	52.5
MUJERES	19	47.5
TOTAL:	40	100.0%

CUADRO N° 10

FRECUENCIA DE LAS NEOPLASIAS HEPATICAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS.

NEOPLASIAS	N° DE CASOS	%
SECUNDARIAS	20	80.00 (10.53)
PRIMARIAS:		
HEPATOCARCINOMA	2	8.00 (1.05)
MESENQUINOMA MALIGNO	1	4.00 (0.53)
COLANGIO CARCINOMA	1	4.00 (0.53)
NEOPLASIA HEPITELIAL DE EXTIRPE NO CLASIFICABLE	1	4.00 (0.53)
TOTAL:	25	100.00 %

CUADROS N° 11 y 12

DISTRIBUCION DE LAS NEOPLASIAS HEPATICAS PRIMARIAS Y SECUNDARIA DE
ACUERDO A LA EDAD Y SEXO.

EDAD	N° DE CASOS	%
0-9	1	4.0
10-19	-	- -
20-29	-	- -
30-39	2	8.0
40-49	1	4.0
50-59	5	20.0
60-69	6	24.0
70-79	8	32.0
80-89	2	8.0
T O T A L:	25	100.0 %

MEDIA 61.7 AÑOS.

SEXO	N° DE CASOS	%
HOMBRES	6	24.0
MUJERES	19	76.0
TOTAL:	25	100.0%

CUADROS N° 13 y 14

DISTRIBUCIÓN DE LAS NEOPLASIAS SECUNDARIA DE ACUERDO A LA EDAD Y SEXO

EDAD	N° DE CASOS	%
30-39	1	5.0
40-49	1	5.0
50-59	4	20.0
60-69	5	25.0
70-79	7	35.0
80-89	2	10.0
TOTAL:	20	100.0
MEDIA: 74.97 AÑOS.		
SEXO	N° DE CASOS	%
HOMBRES	5	25.0
MUJERES	15	75.0
TOTAL	20	100.0%

Las neoplasias secundarias se presentaron con mayor frecuencia en el sexo femenino, 15 casos (75%) y en los varones se hallaron solo 5 casos (25%) (Ver cuadro N° 14).

Desafortunadamente no se pudo precisar en la mayoría de los casos el origen de la metástasis al hígado. En 16 casos (80%) las biopsias se informaron como adenocarcinoma con diversos grados de diferenciación y se encontró un solo caso de carcinoma epidermoide (5%). Se pudo hacer la correlación anatomoclínica en 2 casos de adenocarcinoma de vesícula biliar (10%) y un paciente con melanoma maligno (5%). (Ver cuadro N° 15).

La Hepatitis Reactiva Inespecífica fue la enfermedad inflamatoria -- más frecuente en el hígado con 17 casos (42.5%). Se encontraron 8 casos de Colangitis aguda y crónica (20%) y 5 casos de Hepatitis Viral Aguda (12.5%). De 4 casos de Hepatitis crónica (10%), tres tenían características anatomoclínicas de Hepatitis Crónica Persistente y un caso de Hepatitis Crónica Activa. Llamo la atención que solo se encontraron dos pacientes con Hepatitis Tóxica Alcohólica (5%) y dos casos de Absceso Hepático Amibiano (5%). En "otras" se incluyó un caso de Absceso Hepático probablemente Bacteriano y un caso de Infiltrado Inflamatorio Crónico en los espacios porta. (Ver cuadro N° 16).

En las dos primeras décadas de la vida se halló un caso (2.50%); a partir de la tercera década de la vida hay un incremento, con dos modas, la -- primera en la cuarta década de la vida y la segunda en la séptima década de la vida, ambas con 8 casos (20%). El promedio de edad de las enfermedades hepáticas inflamatorias fue de 49.73 años. (Ver cuadro N° 17).

En las enfermedades hepáticas inflamatorias predominó el sexo femenino, 25 casos (62.5%), sobre el sexo masculino, 15 casos (37.5%), que correspondió a una relación aproximada de 1.6 mujeres por 1 hombre. (Ver cuadro N° 18).

No se encontró ningún caso de hepatitis reactiva inespecífica en la primera década de la vida y a partir de la cuarta década a la octava década hay una distribución uniforme. (Ver cuadro N° 19).

CUADRO N° 15

DISTRIBUCION DEL ORIGEN DE LAS NEOPLASIAS SECUNDARIAS

ORIGEN	N° DE CASOS	%
NO SE PRECISO:		
ADENOCARCINOMA	16	80.0
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	1	5.0
ADENOCARCINOMA DE VESICULA BILIAR	2	10.0
MELANOMA MALIGNO	1	5.0
TOTAL:	20	100.0 %

CUADRO N° 16
 FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL HIGADO

ENFERMEDAD	N° DE CASOS	%
HEPATITIS REACTIVA INESPECIFICA	17	42.5 (8.94)
COLANGITIS AGUDA Y CRONICA	8	20.0 (4.21)
HEPATITIS VIRAL AGUDA	5	12.5 (2.64)
HEPATITIS CRONICA	4	10.0 (2.10)
HEPATITIS TOXICA (ALCOHOLICA)	2	5.0 (1.05)
ABSCESO HEPATICO AMIBIANO	2	5.0 (1.05)
OTRAS	2	5.0 (1.05)
T O T A L:	40	100.0 %

CUADROS N° 17 Y 18

DISTRIBUCION DE LA PATOLOGIA HEPATICA INFLAMATORIA DE ACUERDO AL LA EDAD
Y EL SEXO

EDAD	N° DE CASOS	%
0-9	-	- -
10-19	1	2.50
20-29	5	12.50
30-39	8	20.00
40-49	6	15.00
50-59	5	12.50
60-69	8	20.00
70-79	7	17.50
TOTAL:	40	100.00%

SEXO	N° DE CASOS	%
VARONES	15	37.5
MUJERES	25	62.5
TOTAL:	40	100.0 %

CUADROS N° 19 Y 20

DISTRIBUCION DE LA HEPATITIS REACTIVA INESPECIFICA DE ACUERDO A LA EDAD
Y AL SEXO

EDAD	N° DE CASOS	%
0-9	-	-
10-19	1	5.9
20-29	1	5.9
30-39	4	23.5
40-49	2	11.8
50-59	4	23.5
60-69	2	11.8
70-79	3	17.6
TOTAL:	17	100.0 %

SEXO	N° DE CASOS	%
MUJERES	11	64.71
HOMBRES	6	35.29
TOTAL:	17	100.00 %

La hepatitis reactiva inespecífica fue más frecuente en la mujeres, 11 casos (64.7%), y en los hombres se halló 6 casos (35.29%), con una relación de 1.8 mujeres por un hombre. (Ver cuadro N° 20).

En "Otras", incluimos aquellos casos en los cuales no se pudieron clasificar dentro de los otros grupos. Dentro de este grupo la mayor frecuencia correspondió a biopsias hepáticas "sin alteraciones histológicas"; 23 casos - (30.26%), en segundo lugar fue "material insuficiente para el diagnóstico" con 17 casos (22.37%), en tercer lugar las estatis hepática con 14 casos - (18.42%), en cuarto lugar la colestasis intracitoplasmática con 11 casos -- (14.47%), en quinto lugar fue la necrosis, congestión y hemorragia con 5 casos (6.58%), el sexto lugar lo ocupó la retroritis con 2 casos (2.64%), en séptimo lugar la vacuolización de los núcleos hepáticos con 2 casos (2.64%) en el octavo lugar hay 1 solo caso (1.31%) de hemosiderosis secundaria a una anemia hemolítica (esferocitosis), y por último en el noveno lugar hay un caso (1.31%) de zonas de calcificación (pared de absceso antiguo). (Ver cuadro N° 22).

CUADRO N° 21

FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES CONGENITAS DEL HIGADO (ENFERMEDAD POLIQUIS-
TICA HEPATICA)

CASO	SEXO		E D A D (AÑOS)
	M	F	
CASO N° 1	-	1	48
CASO N° 2	-	1	56

CUADRO N° 22

GRUPO HETEROGENEO DE DIAGNOSTICOS ANATOMOPATOLOGICOS INCLUIDOS EN EL GRUPO
" OTROS "

DIAGNOSTICOS	N° DE CASOS	%
SIN ALTERACIONES HISTOLOGICAS	23	30.26
MATERIAL INSUFICIENTE PARA EL DIAGNOSTICO	17	22.37
ESTEATOSIS	14	18.42
COLESTASIS INTRACITOPLASMATICA	11	14.47
NECROSIS, CONGESTION Y HEMORRAGIA	5	6.58
RETRACTORITIS	2	2.64
VACUOLIZACION DE NUCLEOS HEPATICOS	2	2.64
HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA	1	1.31
ZONAS DE CALCIFICACION	1	1.31
T O T A L:	76	100.00 %

CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA HEPATICA

- I.- CIRROSIS HEPATICA.
- II.- PATOLOGIA HEPATICA INFLAMATORIA.
- III.- PATOLOGIA HEPATICA NEOPLASICA : 1)Primaria.
2)Secundaria.
- IV.- PATOLOGIA HEPATICA CONGENTA.
- V.- OTRAS ENTIDADES PATOLOGICAS DEL HIGADO.

DISCUSION

En nuestro país existen muy pocos estudios sobre la frecuencia general de las enfermedades hepáticas, en los distintos sectores de la población. Hemos encontrado varios estudios sobre patología hepática, pero tratan de temas particulares, como la cirrosis hepática(48), el hepatocarcinoma(41), la diseminación neoplásica en el hígado(3), etc. Los datos más completos de la patología, los hemos encontrado en estudios donde se analizan las causas de muerte de la población mexicana, basados en los estudios post-mortem de las diversas Instituciones de Salud del Distrito Federal, como el I.M.S.S, I.S.S.S.T.E. y S.S.A.

De estos estudios la serie más extensa fue publicada por Albores Saavedra y Altamirano Dimas en el año 1971, donde se analizan 9412 autopsias en un periodo comprendido entre 1953-1970(18 años) realizadas en el Hospital General de México; SSA. en este trabajo la cirrosis hepática ocupó el segundo lugar como causa de muerte con 12.9%, el absceso hepático amibiano como complicación de la amibiasis intestinal, representó el 1.5% y la hepatitis "diversas" en el décimo segundo lugar con 1.4%.

Las neoplasias primarias de hígado ocuparon el décimo quinto lugar (0.49%), de todas las neoplasias malignas. Si sumamos todas las afecciones hepáticas, encontramos que correspondieron a lesiones hepáticas el 16.29% de todas las causas de muerte. (4)

En la serie presentada por Ambrosius Diener en el año 1971, sobre el estudio de 4412 necropsias practicadas en el periodo de 7 años en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE, la cirrosis hepática ocupó el quinto lugar con el 8% y al absceso hepático amibiano como complicación de la amibiasis intestinal le correspondió el décimo lugar -- (0.8%), y entre el total de las neoplasias malignas, las neoplasias de hígado ocuparon el octavo lugar(0.7%).

Si sumamos la frecuencia de enfermedades hepáticas como causa de -- muerte en esta estadística encontramos la cifra del 9.5%; similar a las halladas en otros estudios. (7)

Flores Barroeta y Velasco Aviles publicaron un estudio de mil casos de autopsias consecutivas, realizadas en el Centro Médico Nacional del- IMSS, donde las causas de muerte fueron clasificados por aparatos y sistemas; la cirrosis hepática en este trabajo ocupó el primer lugar entre las enfermedades del aparato digestivo(16.4%), el absceso hepático amibia no le correspondió el tercer lugar(5.8%) y las hepatitis "diversas" el séptimolugar(3%) y las neoplasias hepáticas ocuparon el décimo tercer lugar(1%).

Si sumamos la frecuencia de las enfermedades que afectaron a la glándula hepática, encontramos que corresponden al 26.2% de todas las causas de muerte(20).

Existen otros tres tipos de estudios que analizan las causas de muerte, uno realizado por Perez Tamayo y Flores B. en el año 1959 y los otros dos realizados en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE, en los años 1964 y 1969 respectivamente, donde los datos obtenidos son similares a los anteriormente expuestos. (39 , 29 , 8)

Aunque el material de nuestro estudio está constituido solo por biopsias también la cirrosis hepática ocupó el primer lugar de las enfermedades hepáticas, igual que los estudios post-mortem.

La palabra "cirrosis" proviene del griego "Kírrhos", que significa "color amarillo" o "rojizo". Su semejanza con la palabra esclerosis deriva del trabajo de Harvey, en el cual se describe la cirrosis con nombres latinos "sclerosum et induratum", esto ha motivado que se usen como sinónimos. Según el uso corriente, la cirrosis significa "esclerosis" y "cicatrización hepática".

En la actualidad, no hay una clasificación ni definición de la cirrosis que satisfaga completamente a los anatomopatólogos y los clínicos. En fecha reciente, un Comité de la Organización Mundial de la Salud definió la cirrosis como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura hepática normal, en nódulos anormalmente estructurados (8). En el Quinto Congreso Panamericano de Gastroenterología los datos esenciales de la cirrosis se consideraron ataque generalizado del hígado por coexistencia de necrosis parenquimatosa, regeneración y fibrosis difusa que origina la desorganización de la arquitectura lobulillar.

Muchos autores, consideran que el trastorno de las relaciones vasculares es el rasgo más importante del padecimiento. Lo más aceptado es que la cirrosis representa un estado crónico y progresivo que origina insuficiencia de células hepáticas e hipertensión portal, y que la cicatrización es irreversible y a menudo progresiva(47).

Los diferentes cuadros anatomoclinicos de la cirrosis se han clasificado de muy diversas maneras. Leevy, Popper y Sherlock(47, 2, 52) - aconsejan una clasificación anatómica sencilla fundamentado en las características actuales. 1) La cirrosis micronodular es una lesión en la cual todos los nódulos parenquimatosos tienen un diametro menor de 3 mm. (8).

Los tabique son delgados [generalmente menores de 2 mm. de diámetro] - y uniformes(40). Solo en raras ocasiones los nódulos contienen espacios porta o venas centrales. La regularidad de la lesión sugiere un mecanismo patogénico uniforme. La cirrosis asociada con el alcoholismo y la obstrucción biliar de larga data frecuentemente son de este tipo morfológico (2).

En raras ocasiones la cirrosis micronodular puede evolucionar hacia - un tipo histológico de cirrosis macronodular(40). Los sinónimos usados - para este tipo anatómico de cirrosis son: Laennec, Portal, Regular, y -- "Nutricional". (40)

2) La cirrosis macronodular se caracteriza por nódulos de tamaño variable, muchos de los cuales son mayores de 3mm. de diámetro (8) y pueden llegar a medir hasta 263 cm. de diámetro. El grosor de los septos es variable, algunos son delgados, mientras que otros constituyen cicatrices anchas.

Los nódulos parenquimatosos pueden contener espacios portas y raíces de las venas hepáticas. La variabilidad de la lesión, sugiere la irregularidad de la injuria precedente de la regeneración parenquimatosa (40). Un subtipo de la cirrosis macronodular, es la fibrosis septal incompleta, caracterizada por la presencia de macronódulos rodeados por septos delicados.

Los septos tienden a formar conexiones portoportales y a veces finalizan sin anastomosarse (8). El aspecto y la distribución de la fibrosis, -- puede dificultar el reconocimiento macroscópico y microscópico de este subtipo. Los sinónimos usados en la cirrosis macronodular son: Cirrosis post-necrótica, cirrosis irregular, cirrosis con colapso extenso "Postnecrótica" o Japones A, Sin colapso extenso "Posthepatítica", Japones B (40).

La tasa de mortalidad de la cirrosis hepática por cada 100,000 habitantes varía en los diferentes países. Los países con el mayor número de fallecimientos causados por esta enfermedad y de acuerdo a las cifras de la Organización Mundial de la Salud en el año de 1960 fueron:

Francia.....	29.4
Chile.....	25.1
Australia.....	23.3
MEXICO.....	22.8
Alemania (Rep. Federal.....)	18.3
Suiza.....	11.8
Estados Unidos.....	11.1 (48).

Según datos recientes obtenidos en Estados Unidos de Norteamérica, la cirrosis hepática, ocupa el quinto lugar entre las causas de muerte y el tercer lugar como causa de todas las muertes en el grupo de individuos de 25 a 65 años (31).

En el Hospital General de la Secretaría de Salubridad y Asistencia de la Ciudad de México, según los datos proporcionados por el Dr. Jorge Albores Saavedra, de la unidad de Anatomía Patológica del propio Hospital, la mortalidad por cirrosis hepática ocupó el tercer lugar, y solo fue superado por los tumores malignos y la tuberculosis pulmonar(48).

La frecuencia de la cirrosis en América Latina se puede estimar a través de los estudios de autopsias realizadas en los diversos países. En Chile la cirrosis hepática representó el 8.5% de 208 autopsias. En los Estados Unidos de Norteamérica, de 2.2 al 6%, en 16,300 autopsias. Y en la República Mexicana, de 9.4% en 22,430 autopsias (48).

En la presente tesis de las 190 biopsias hepáticas se encontraron 47 casos de cirrosis hepática, los cuales representaron el 24.8%, y significó el primer lugar de todas las enfermedades hepáticas. Esto concuerda con los datos obtenidos en los estudios postmortem. (4 , 7 , 20 , 39 , 8) y los realizados en el Centro Hospitalario " 20 de Noviembre", donde la cirrosis hepática ocupa los primeros lugares. Por consiguiente, tanto en los estudios postmortem como en las biopsias de hígado, la cirrosis hepática, es una de las enfermedades más frecuentes.

Desde el punto de vista estructural la cirrosis hepática más frecuente correspondió a la de tipo micronodular (85.10%).

Este tipo morfológico está asociado fundamentalmente a la ingestión crónica de alcohol (2). Como era de esperar, dado el consumo elevado de alcohol en nuestro país, la mayor frecuencia se encontró entre la cuarta y octava década de la vida, y llama la atención que el porcentaje de distribución de acuerdo al sexo es prácticamente del 50% para cada uno.

Según el estudio de Sepulveda (48), de 371 casos de cirrosis hepática sometidos a autopsia encontró que había un predominio en sexo masculino, en una proporción de 2 a 1, la mayor parte de los casos de este estudio se encontraban entre los 40 y 60 años de edad.

La cirrosis más frecuente es la relacionada con el abuso del alcohol y se la ha denominado de muy diversas maneras de acuerdo a la interpretación etiopatogénica.

En los sinónimos más frecuentemente utilizados son cirrosis de Laennec, cirrosis portal y cirrosis alcoholonutricional. Estas denominaciones denotan que aún persiste el desacuerdo en la fisiopatología de la lesión.

Algunos autores opinan que la lesión hepática se debe a la deficiencia de factores nutricionales y otros a la toxicidad directa del alcohol. Lo que sí está comprobado que hay una estrecha relación entre el alcoholismo crónico y este tipo de cirrosis.

Aunque es difícil definir el alcoholismo crónico, se estima que la dosis cirrótica promedio es de 180g. de etanol al día, consumidos de manera regular durante aproximadamente 25 años (38).

En los primeros años del decenio de 1960 se calculó que la mortalidad anual mundial por la cirrosis fue aproximadamente de 310,000 casos - (36). En las décadas pasadas predominaba el sexo masculino, pero hoy se advierte que la frecuencia aumenta en las mujeres y los varones y predomina en la cuarta y quinta década de la vida. Actualmente el alcoholismo crónico en Inglaterra es la causa principal de daño hepático en las mujeres (36).

Las causas de cirrosis hepática son múltiples y las podemos enlistar en la clasificación propuesta por Ginés P. (22).

TOXICOS

- Alcohol
- Metrotexato
- Isoniacida
- Metildopa
- Oxifenacetina

INFECCIONES

- Hepatitis B
- Hepatitis noA y noB

METABOLICAS

- Hemocromatosis
- Enfermedad de Wilson
- Deficit de alfa-1-antitripsina
- Galactosemia
- Tirosinosis
- Mucopolisacaridosis
- Abetalipoproteinemia
- Glucogenosis tipo IV
- Porfiria cutanea tarda

BILIARES

- Cirrosis biliar primaria
- Atresia de vias biliares
- Colestasis extrahepáticas

VASCULARES

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Pericarditis constrictiva
- Síndrome de Budd-Chiari
- Enfermedad venooclusiva

MISCELANEA

- Bypass intestinal
- Obesidad
- Enfermedad de Rendu-Osler

CRIPTOGENICAS

De los factores anteriormente mencionados, hemos encontrado un solo caso de cirrosis biliar secundaria a atresia de vias biliares (Extrahepáticas). Hemos encontrado cuatro casos (8.52%) de cirrosis macronodular con los signos histológicos sugestivos de cirrosis postnecrotica.

De las cirrosis mixtas, macro y micronodular solo se pudo determinar el antecedente del alcoholismo crónico en un solo caso. Dentro de las enfermedades inflamatorias del hígado, la mayor parte de los casos (42.5%) correspondieron a una entidad mal definida, como es la Hepatitis Reactiva Inespecífica como su nombre los indica, es una reacción inespecífica a una variedad de genes infecciosos y tóxicos, por ejemplo la salmonelosis, la amibiasis, etc. y microscópicamente se caracteriza por ser una lesión inflamatoria intralobular o/y portal, a veces acompañada por una leve proliferación de conductos biliares y de células de Kupffer.

En raras ocasiones hay necrosis de los hepatocitos. La hepatitis viral en remisión puede exhibir una apariencia microscópica indistinguible de la hepatitis reactiva inespecífica (2).

La segunda enfermedad en frecuencia de los padecimientos hepático - inflamatorios fue la colangitis aguda y crónica (20%). La colangitis es la infección principalmente del árbol biliar. En el cuadro agudo, los conductos biliares están distendidos por material purulento e histológicamente contienen abundantes polimorfonucleares, que no solo están cerca de los conductos biliares sino también en sus paredes [2 ,47].

La colangitis rara vez se observa sin que haya oclusión parcial o completa. Se observa como una complicación de coledocolitiasis, carcinoma de páncreas o de la ampolla de Vater o del árbol biliar. En ocasiones puede ser una complicación ocurrente de una fístula biliar creada quirúrgicamente o se presenta después de una colangiografía retrograda y transhepática en pacientes con obstrucción de las vías biliares de grueso calibre (18).

La hepatitis viral es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, se presenta en forma endémica en todos los países y afecta a los diversos -- grupos de la población. Esta ocasionada por distintos agentes virales, aunque el término de hepatitis vírica, suele aplicarse en forma restringida la hepatitis causada por los virus A, B, no A y no B. Esto excluye las hepatitis ocasionadas por otros virus como el: Epstein-Barr, Citomegalovirus, el Cocksaque y la fiebre amarilla.

La hepatitis de tipo A tiene un período de incubación de dos a seis semanas. El virus A se excreta por las heces una a dos semanas antes y aproximadamente una semana después del período patogénico. Al desaparecer el virus de las heces, los anticuerpos alcanzan rápidamente cifras altas en el suero y siguen siendo demostrables por lo menos diez años después, lo cual brinda inmunidad duradera a la reinfección.

Aproximadamente del 25 a 30% de los adultos sanos en Estados Unidos de Norteamérica tienen anticuerpos-HA positivos. En Costa Rica, donde la hepatitis A es endémica, el 90% de los individuos tienen anticuerpos anti-HA a los 15 años de edad. (23)

La hepatitis de tipo A se transmite por la vía fecal-oral, y a veces - por vía parenteral. También puede propagarse por alimentos, agua y mariscos contaminados. La infección es más frecuente en los niños, en los grupos socioeconómicos bajos y en las regiones rurales más que en las urbanas, no se han comprobado portadores crónicos y como la viremia es pasajera, la transmisión por transfusiones sanguíneas, a diferencia de la hepatitis no A, y no B y de la hepatitis B, es poco frecuente. (23)

El virus de la hepatitis B se transmite principalmente por inoculación parenteral. Las transfusiones de sangre, los productos de la sangre obtenidos de donadores infectados, el uso de jeringas y agujas contaminadas por --narcomanas, el uso de equipo quirúrgico contaminado son los mecanismos más --frecuentes de infección. La infección en los nosocomios por la inoculación --accidental ocurre principalmente entre el personal médico de las unidades de diálisis renal, en oncología, los dentistas, en el personal de laboratorio--clínico y hematología.

En los pacientes sometidos a diálisis renal hay una alta frecuencia del 16.8% de HBsAg, en el suero demostrable, en relación con transfusiones, múltiples deficiencias inmunitaria y en el pasado dificultades para esterilizar el equipo voluminoso utilizado por varios pacientes(55). Se advierte frecuencia elevada en los portadores, entre los receptores de trasplante, paciente que reciben muchas transfusiones de sangre y sujetos con estados de inmunodeficiencia(47).

La transfusión parenteral no es la única vía de infección del virus B de la hepatitis, se ha descubierto el virus en orina, saliva, semen, sangre menstrual y otros líquidos corporales(35). Por la contaminación extensa de los --líquidos corporales(30), el contacto bucal, sexual y físico íntimo de cualquier clase puede producir transmisión del virus de la Hepatitis B. La transmisión de la hepatitis B puede ser de la madre a el hijo lo cual contribuye a la alta frecuencia de antigenemia HBs en algunas regiones. En un estudio realizado en Taiwán(54), se encuentra antigenemia HBs en le 40% de 158 niños --nacidos de mujeres portadoras crónicas.

No se conoce la manera exacta de propagación. pero los datos obtenidos, sugieren, que la transmisión ocurre durante el trabajo de parto o la expulsión del producto. El periodo de incubación para la hepatitis B varia de 6 a 180 días [29].

En la actualidad, se considera que la hepatitis no A y no B explica el 90% de los casos consecutivos a transfusión. El periodo de incubación es de siete a ocho semanas. No se ha aislado el virus, pero varios investigadores han transmitido un agente no A y no B en el suero de chimpancés, y se están efectuando estudios para hallar un antígeno marcador o un sistema de anticuerpo para identificarlo. Se ha logrado algo de éxito en esta empresa [23] y en fecha reciente se informó haber identificado un antígeno específico de hepatitis "C". [51] la infección por el virus no A y no B puede originar un estado crónico, además de hepatitis aguda [28]. En la actualidad el diagnóstico de hepatitis no A y no B sólo puede hacerse al descartar hepatitis A y B y otros agentes potenciales, como por ejemplo el citomegalovirus el herpes virus y el virus de Epstein-Barr.

El denominado agente delta de la hepatitis B fue descubierto en 1977 en Turín por M. Rizzeto y está íntimamente relacionado con el virus de la hepatitis B [44]. Numerosos estudios posteriores, revisados recientemente [45], van poniendo de manifiesto las características virológicas de este agente - así como la epidemiología y los aspectos clínicos de la infección por el agente delta.

El agente delta es un virus defectivo cuyo genoma contiene una pequeña molécula de RNA que precisa para su replicación de la producción de HBsAg - por parte del hepatocito. Por ello, la infección delta únicamente puede producirse si simultaneamente o previamente existió una infección por virus B.

Esta es endémica en el sur de Europa, Oriente Medio, África y América del Sur pero, curiosamente, no lo es en el Sureste de Asia, a pesar de la elevada prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en esta zona.

Estudios preliminares en España indican una prevalencia del 12% de infección delta en pacientes con hepatitis crónica HBsAg positivo (observaciones no publicadas), con tendencia a aumentar en los últimos años, posiblemente como consecuencia del incremento de la adicción al uso de drogas por vía intravenosa. La transmisión del agente delta sigue las mismas vías de la infección por el virus de la hepatitis B, siendo los drogadictos los individuos más expuestos. La transmisión de madre a hijo, en cambio, no parece desempeñar un papel importante en el carácter endémico de la infección por el agente delta (47a).

En el presente estudio de 190 biopsias hepáticas, tuvimos 5 casos de hepatitis viral aguda, representado el 2.64% de la patología hepática y el 2.64% del total de biopsias y piezas quirúrgicas.

En estudios post-mortem, Albores Saavedra y Altamirano-Dimas (4), refieren que los casos de hepatitis "diversas" fueron el 1.4%, de las 9412 autopsias realizadas. Y Flores Barroeta y Velasco Aviles (20) de 4412 autopsias, encontraron el 3% de hepatitis "diversas".

La hepatitis crónica es un término que se aplica a un conjunto de procesos infecciosos, de distinta etiología, características clínicas curso evolutivo y terapéutica, que tienen una duración de tres a seis meses - (17)(12) y ciertas características morfológicas bien definidas, que consisten fundamentalmente en una lesión inflamatoria portal.

Un grupo internacional de patólogos se reunió para definir y clasificar en dos grandes grupos: 1) La hepatitis crónica persistente y 2) La hepatitis crónica activa (agresiva) y además agregan la hepatitis crónica lobular, como un estado de semientidad (42).

La hepatitis crónica persistente es una secuela a largo plazo más frecuente de la hepatitis viral aguda. Puede seguir tanto a la hepatitis por virus B, como a la hepatitis por virus no A y no B. Si bien se piensa que la mayoría de los casos, son secuela de la hepatitis viral aguda, algunos pueden ser inducidos por drogas, tales como isoniacida, la metildopa, la nitrafurantoina y la oxifenisatina (12).

Desde el punto de vista microscópico se caracteriza por un infiltrado inflamatorio limitado a los espacios porta, constituidos por linfocitos y células plasmáticas. Puede permitirse alguna zona de erosión de la placa limitante (necrosis en remiendos) y pueden persistir algunos cuerpos acidófilos.

También se pueden observar en el lóbulo acumulaciones focales de linfocitos y células plasmáticas, además de células de Kupffer que contienen hemosiderina y lipofuscina. En algunos casos de hepatitis crónica persistente -- asociada a hepatitis B son aparentes los hepatocitos en "vidrio esmerilado".

La hepatitis crónica activa (agresiva) es una enfermedad hepática progresiva que evoluciona a la cirrosis hepática. Se atribuyeron varias etiologías a esta enfermedad. Algunas están asociadas con el virus de la hepatitis B no A y no B (59), otras tienen prominentes características "autoinmunes"; los datos que sugieren un mecanismo autoinmune, son la presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpo anti-músculo liso y gammopatía monoclonal.

El término de "hepatitis lupoide" es utilizada para estos casos.

Hay un grupo de pacientes en los cuales la hepatitis crónica parece estar inducida por ciertos fármacos, tales como la oxifenacetina, isoniacida y metildopa (34a).

Las características histológicas de la hepatitis crónica activa han sido bien descritas (43). La enfermedad se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico y fibrosante con necrosis (erosión de la placa limitante), siendo esta última su particular característica y se define este tipo de necrosis como la destrucción de los hepatocitos en la porción lobulillar ubicada entre el parénquima y la triada portal, o la porción ubicada entre los nódulos de regeneración y los septos fibrosos en el hígado cirrótico (43).

Estos hepatocitos muestran degeneración balonizante y con menos frecuencia degeneración acidófila. El infiltrado inflamatorio consiste principalmente en linfocitos y células plasmáticas.

En el presente estudio encontramos cuatro casos de hepatitis crónica constituyendo el 10% de las enfermedades inflamatorias, y el 2.10 % de todas las biopsias hepáticas. Tres casos fueron diagnosticados como hepatitis crónica persistente y un caso como hepatitis crónica activa (agresiva).

El término de hepatitis alcohólica traduce las consecuencias clínicas, biológicas y morfológicas de la acción tóxica del alcohol sobre los hepatocitos. Esta acción tóxica puede determinar manifestaciones clínicas variadas que van desde las formas asintomáticas a enfermedad hepática grave, pero que coinciden en un substrato morfológico común que puede observarse aislado o asociado a otras lesiones hepáticas de etiología alcohólica como la esteatosis, la fibrosis o cirrosis.

El patrón morfológico de la hepatitis alcohólica consiste en áreas de necrosis celular, generalmente de localización centrolobulillar, con infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares

Es característico de las áreas de necrosis celular, la presencia de hepatocitos grandes, de citoplasma pálido, en cuyo interior se observan acumulaciones de un material homogéneo y de contornos irregulares, de distribución generalmente perinuclear, intensa eosinofilia en la tinción de hematoxilina-eosina, que reciben el nombre de hialina alcohólica o cuerpos de Mallory y - que están constituidos por una agregación de fibrillas de naturaleza proteica (14a).

También hay en la hepatitis alcohólica fibrosis portal más o menos extensa y un grado variable de fibrosis intersticial. La localización centrolobulillar de las lesiones, justifica la frecuente observación de colagenización reparativa de esta área, que comporta la oclusión de la vénula eferente y por consiguiente el establecimiento de una hipertensión portal (15).

La baja frecuencia de hepatitis alcohólica diagnosticada en biopsias - probablemente se debe a la facilidad con que se realiza el diagnóstico clínico y que con la exclusión del agente tóxico, el cuadro clínico mejora a casi -- una restitución ad-integrum.

Los abscesos hepáticos amibianos son la complicación más temida de la - disenteria amibiana. Cabe suponer que los parásitos llegan al hígado por la vena porta. Es característico que los abscesos contengan exudado pastoso par do y no pus, pero el diagnóstico depende de la identificación histológica de eso parásitos en la pared del absceso. Los abscesos del hígado pueden abrirse se paso por el espacio subdiafragmático y llegar a los pulmones o frecuentemente abrirse a la cavidad abdominal (47).

En los estudios post- mortem realizados en el país, Albores Saavedra y - Altamirano Dimas (4) de 9412 autopsias encontraron que la amibiasis en general ocupaba el cuarto lugar como causa de muerte con el 5.3%, del cual afectaba solo a hígado en el 1.5%.

Ambrosius Diener, revisó 4412 autopsias y encontró que la amibiasis tenía una frecuencia de 3.3%, y se complicó con absceso hepático amibiano en el 0.8% del total de las necropsias (6).

Flores Barroeta y Velasca Aviles, del estudio de 1000 autopsias consecutivas, encontraron que la frecuencia de colitis amibiana fue de 5.9% y se complicó con absceso hepático amibiano en 5,8% de los casos (20).

En nuestro estudio tan sólo se presentaron dos casos que representan el 5% de las enfermedades inflamatorias y el 1.05% del total de biopsias. Consideramos que la frecuencia es tan baja debido a que está contraindicado realizar biopsia hepática cuando se sospecha clínicamente en esta entidad, debido al peligro de diseminación de la infección.

Las metástasis son, con mucho, la forma más frecuente de ataque neoplásico del hígado. Los tumores primarios malignos de vesícula biliar, conductos biliares extrahepáticos, pancreas y estomago, frecuentemente afectan el hígado por extensión directa. Las metástasis distantes de carcinomas de colon riñones, pancreas, estomago, pulmones y mama, aparecen con asombrosa frecuencia y en ocasiones los sarcomas también pueden dar metástasis en el hígado (47).

Macroscópicamente, el carcinoma metastásico en el hígado forma masas definidas que pueden elevar localmente la cápsula y aparecer como nódulos grises o amarillos, poco definidos (2).

Las metástasis de carcinoma de vesícula biliar se agrupan alrededor del lecho vesicular y progresivamente disminuyen en tamaño, y ellos pueden diseminarse más profundamente en el parénquima hepático. Ocasionalmente hay lesiones metastásicas muy pequeñas miliares que se extienden por todo el hígado y hasta puede simular una cirrosis (11).

La biopsia hepática percutánea puede ser positiva en el 75 % de los ca sos con diseminación metastásica al hígado. La incidencia de positividad de biopsias directas por la laparoscopia son mucho más altas. La biopsia por -- aspiración con aguja fina es usada con buen éxito en muchos hospitales (26) (27) (50).

En un estudio realizado por Aguirre García, Velasco Avilés y Flores Barroeta (3) donde se revisaron 2920 autopsias de tumores malignos (correspondientes a cinco hospitales del Centro Médico Nacional) en los cuales se analizan sexo, edad, sitio, tipo histológico y diseminación del tumor. Había metástasis a hígado en 747 casos, correspondiendo 449 (60.1%) de ellos a mujeres y 298 (39.9%) a varones. Respecto a la edad las metástasis predominaron - en los enfermos de más de 50 años de edad, rara vez ocurrieron en la primera década de la vida.

Con excepción de los ganglios linfáticos el hígado es el órgano afectado con más frecuencia por tumores secundarios, 45% de los casos estudiados tuvie ron metástasis o infiltración tumoral en hígado. Las metástasis fueron secundarias principalmente a neoplasias epiteliales de mama, pulmón, pona y arteria hepática. La infiltración representa la forma más común de diseminación-tumoral a hígado; en esta revisión se encontró el 60% de las neoplasias del sistema hematopoyético.

Para explicar la gran frecuencia de tumores secundarios de hígado se han mencionado factores mecánicos y la teoría del "suelo" (34).

La frecuencia de metástasis inducidas por neoplasias malignas varía, se gún diferentes series, entre 20 y 49% (1) (3) (49).

En nuestro estudio la frecuencia de neoplasias secundaria en hígado fue del 80% del total de neoplasias hepáticas y el 10.53% de toda la patología - hepática.

Fue más frecuente entre la sexta y la octava década de la vida y se presentaron con mayor frecuencia en el sexo femenino constituyendo el 75% de los casos y los varones presentaron el 25% de los casos.

En cuanto al origen de la neoplasia primaria, no se pudo precisar en el 85% de los casos, el 10% de los casos fueron metástasis de adenocarcinoma de vesícula biliar y el 5% restante fue de un melanoma maligno.

Los tumores malignos primarios de hígado prácticamente siempre son de origen epitelial y se llaman carcinomas hepáticos primarios. Son muy raros los originados de vasos sanguíneos o del estroma fibroso. Los carcinomas -- epiteliales pueden clasificarse histológicamente en tres clases: 1) Carcinoma primario de células hepáticas o hepatocarcinoma. 2) Carcinoma primario de vías biliares o colangiocarcinoma y 3) Cuadro mixto o hepatocolangiocarcinoma. Corresponden al hepatocarcinoma aproximadamente el 80% de los casos (47).

Hay diferencias notables en la frecuencia del hepatocarcinoma, y esta entidad patológica pertenece al grupo de tumores con diferencias geográficas en su incidencia.

En Estados Unidos de Norteamérica y Europa se observan estas neoplasias malignas en 0.2 a 0.7% de las necropsias. Pero últimamente se ha observado un incremento en su incidencia en el continente europeo, por ejemplo - Grecia, Suecia y Dinamarca (33). En algunos países africanos y asiáticos aumenta a 5.5% (32). En realidad hay regiones de África donde la frecuencia -- alcanza del 10 al 20% de las necropsias y donde es la forma más frecuente de cancer en los varones, en estas regiones, la frecuencia máxima se observa en la tercera y cuarta década de la vida. En los países con frecuencia baja, como en los Estados Unidos de Norteamérica, el hepatocarcinoma suele observarse en el sexto y séptimo decenio de la vida.

Entre los estudios realizados en el país ,tenemos uno realizado por Lopez Corella y col(33),donde la frecuencia del hepatocarcinoma en Mexico es - de 0.56% de 6558 autopsias realizadas,la cirrosis hepática tuvo una frecuencia de 13.4%.Las dos terceras partes de los hígados cirróticos coexistieron con el carcinoma de células hepáticas ,y el 0.26% de todos los casos de cirrosis, fueron complicados con carcinoma primario de hígado.Fue más frecuente en varones que en mujeres,con una relación de 2.3 a 1.La edad promedio fue de 52.4 años.

Otro estudio sobre el carcinoma primario de hígado fue realizado por Ramos Martínez y col.(41),donde se estudio 109 casos de autopsias de carcinoma primario de hígado,observados en el periodo de 15 años;la frecuencia del hepatocarcinoma fue de 1.21% de los casos de autopsias estudiadas.El 88.9% de los tumores se presento en hígados cirróticos,en tanto que el 5.7% de los casos de cirrosis mostraron cancer primitivo.El 25.7% de los casos se asociaron con la cirrosis micronodular,el 18.5% con cirrosis macronodular y el - 55.6% con cirrosis mixta(macro y micronodular).

En orden de frecuencia la cirrosis asociada al carcinoma fue secundaria alcoholismo(54.6%),a hepatitis por virus B(12.3%),y al alcoholismo y hepatitis viral(8.2%);en el 23.7% no se determinó su etiología.El 21.8% de los casos de cirrosis por virus B desarrollaron un carcinoma primario,en contraste del 4% de los casos por alcohol,esta diferencia fue importante desde el punto de vista estadístico.

La edad promedio fue de 64.1años y el sexo masculino predominó sobre el sexo femenino,con una relación aproximada de 3 a 1.

Según datos del Registro Nacional del Cancer,en el año 1982,en el Distrito Federal,de 16366 casos estudiados,entre biopsias y autopsias,los tumores de hígado fueron 199 casos(1.2%).Refieren que en el Hospital "Ignacio Lara-

goza" del ISSSTE, se presentaron 4 casos, constituyendo el 1.2%, de los cuales tres casos (1.3%) fueron mujeres y un caso fue del sexo masculino (1.1%).

Entre los factores etiológicos del hepatocarcinoma tenemos la ingestión de aflatoxinas [que es un producto metabólico del crecimiento del hongo *aspergillus flavus*] (5). La infección por virus hepatotrópicos, en algunas áreas geográficas el hepatocarcinoma se correlaciona con la alta incidencia del antígeno de superficie del hepatitis B (57) (58). Otros autores en el seguimiento clínico de los casos de hepatocarcinoma encontraron que la diferencia entre la cantidad de antígenos era menor y que probablemente no sea un factor significativo (2).

En nuestro estudio se presentaron 2 casos de hepatocarcinoma, constituyendo el 8% del total de neoplasias hepáticas y el 1.05% de toda la patología hepática. Ambos casos fueron del sexo femenino y la edad promedio fue de 65.5 años. Ninguno de los casos tiene historia clínica de cirrosis hepática.

Además entre las neoplasias primarias de hígado, se presentó un caso -- (4%) de mesenquimoma maligno en una niña de tres años, otro caso (4%) de colangiocarcinoma, y por último se presentó un caso (4%) de neoplasia epitelial de estirpe no clasificable.

En los Estados Unidos de Norteamérica, África y América Latina, el 50% de los casos de hepatocarcinoma se asocia a la cirrosis hepática, generalmente del tipo morfológico micronodular (2).

Muchos casos aparecieron luego de la administración de dióxido de torium (torotrast), el promedio del periodo latente fue de 20 años (2). Varios casos de hepatocarcinoma fueron reportados en años recientes en mujeres con administración prolongada de esteroides anabólicos androgénicos (2).

Microscópicamente el hepatocarcinoma poco diferenciado muestra gran pleomorfismo, figuras mitóticas grotescas y células tumorales gigantes. El núcleo y el nucleolo son prominentes y el citoplasma es escaso y basofílico (2).

En alrededor del 9% de los casos la células tumorales tienen un citoplasma claro y abundante debido a la acumulación de glucógeno y/o grasa, recordando a tumores de origen renal o adrenal (2).

El patrón de crecimiento del hepatocarcinoma puede ser de tipo trabecular, tubular y sólido (2).

Entre las enfermedades congénicas que padece el hígado, en nuestro estudio tan sólo tuvimos 2 casos de enfermedad poliquistica del hígado, constituyendo el 1.05% del total de la patología hepática, ambos casos fueron del sexo femenino y la edad promedio fue de 52 años.

La enfermedad poliquistica del hígado se caracteriza por múltiples quistes de tamaño variable; estos varían de pocos milímetros a más de 10 centímetros. Los quistes no se comunican con el árbol biliar (2).

En las 20 autopsias estudiadas por Melnick, el 90% de los casos los quistes estuvieron cubiertos por un epitelio cuboidal. El 40% de los hígados contienen complejos de Meyenburg que son múltiples grupos de racimos de conductos biliares intrahepáticos persistentes dentro del estroma denso colágeno (2).

El grupo más frecuente correspondió a un conjunto heterogéneo de diagnósticos introducidos en el grupo "otros" con el 40%. En estos se encuentran subgrupos que no tienen interés desde el punto de vista anatomopatológico, como son las biopsias sin alteraciones histológicas y material insuficiente para -- diagnóstico, la primera creemos que representa un inadecuado estudio clínico de los pacientes, y el segundo representa una inadecuada técnica de la punción biopsia.

La esteatosis hepática de gota gruesa representó el 18.42% del total de este grupo y fué frecuente como dato estructural aislado, de difícil interpretación en muchas ocasiones con el cuadro clínico.

La esteatosis hepática se caracteriza por el depósito de vacuolas grasas en cantidades variables, en el interior de los hepatocitos y se clasifican de acuerdo a su tamaño, de gota gruesa y gota fina. Se presenta este dato morfológico en la malnutrición, alcoholismo, pancreas exócrino y enfermedad intestinal, obesidad y diabetes mellitus[52].

La colestasis intracitoplasmática representó el 14.47% de este grupo y fué en la mayor parte secundaria a obstrucción de vías biliares, además se puede presentar ictericias por fármacos de tipo colestasis impredecible y en la hepatitis viral[52].

Se presentaron cinco casos (6.58%) de biopsias con necrosis, congestión y hemorragia, y nosotros consideramos que se trataron de enfermedades de tipo vascular.

Se diagnosticó dos casos (2.64%) de retroritis, que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio y distorsión del parénquima hepático debajo de la cápsula del hígado, causada por un trauma quirúrgico, por no realizar la biopsia incisional inmediatamente entra el cirujano a la cavidad peritoneal[2].

La vacuolización de los núcleos hepáticos observamos en dos casos--- (2.64%), y se presenta en personas que padecen diabetes mellitus, también se puede observar en personas normales y en la enfermedad de Wilson, y se caracteriza por que el núcleo contiene vacuolas de glucógeno[52].

CONCLUSIONES

- La presente tesis es el primer estudio que engloba la patología hepática de la población mexicana. En la búsqueda de bibliografía hemos encontrado solo el análisis de entidades aisladas, como la cirrosis, las neoplasias secundarias, neoplasias primarias, etc.
- En la población mexicana, la cirrosis hepática ocupa el primer lugar de las hepatopatías en el material de biopsias y estudios post-mortem.
- En la actualidad la cirrosis hepática se presenta con frecuencia similar en el sexo masculino y femenino. El factor etiológico más importante de la cirrosis hepática en la población mexicana es el alcoholismo crónico.
- La entidad más frecuente de las enfermedades inflamatorias fue la hepatitis reactiva inespecífica secundaria a procesos inflamatorios gastrointestinales.
- La colangitis aguda y crónica en el 100% de los casos se asoció a obstrucción de vías biliares.
- En el material de biopsias la frecuencia de la hepatitis viral aguda es similar a la hallada en los estudios post-mortem.
- Las neoplasias más frecuentes del hígado fueron las secundarias (metástasis) y solo se pudo determinar el origen en el 15% de los casos.
- Las neoplasias primarias representaron sólo el 16% del total de neoplasias y el 2.11% de toda la patología hepática.
- La enfermedad poliquistica del hígado fue la única entidad encontrada en el grupo de las enfermedades congénitas.
- El 40% de las biopsias hepáticas correspondieron a un grupo heterogéneo de diagnósticos, de las cuales, la biopsia "sin alteraciones histológicas" y "material insuficiente para diagnóstico", representaron el 52%.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Abrams HC. et al: *Metastasis in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases.* Cancer: 3; 74, 1950.
- 2 Ackerman's. *Surgical Pathology. Vol. One. Sixth edition.* Ed. Mosby Co. St. Louis, 1981.
- 3 Aguirre G. , Velasco A. y Flores B. Fascículo de Gastroenterología. Anuario de actualización en Medicina. IMSS, págs. 29-33, 1982.
- 4 Albores J., Altamirano D.: *Algunas consideraciones sobre 9412 autopsias realizadas en el Hospital General de México.* Gaceta de México. 102: 4-14, 1971.
- 5 Alpert ME. et al.: *Mycotoxins. A possible cause of primary carcinoma of the liver.* Am. J. Med. 46: 325, 1969.
- 6 Alter HJ. et al.: *Evidence for a transmissible agent in "nonA, nonB" hepatitis.* Lancet, 1: 459, 1978.
- 7 Abrosius Diener. *Enfermedades y alteraciones más frecuentes, consideradas como factores importantes de la causa de muerte.* Revisión de 4412 necropsias. Gaceta de México: 102, 15-18, 1971.
- 8 Abrosius Diener e Higuera JA. *Alteraciones encontradas en personas mayores de 65 años.* Revista Médica del ISSSTE: 4(11): 17-19, 1969.
- 9 Anthony PP, Ishak KG., Scheur PJ, Nayak NC. *The morphology of cirrhosis.* J. Clin. Pathol. 31: 395, 1978.
- 10 Anthony PP. *Primary carcinoma the liver ; a study of 282 cases in Uganda, Africans.* J. Pathol. 110: 37, 1973.
- 11 Borja ER, Hor JM., Puch RP. *Metastatic carcinomatosis of the liver, mimicking cirrhosis; case report and review of the literature.* Cancer. 35: 445, 1975.
- 12 Boyer JL. *Chronic hepatitis. A perspective on classification and determinants of prognosis.* Gastroenterology 70: 1161, 1976.
- 13 Brandt H, Flores Barroeta y Villa Treviño. *Algunos datos sobre 680 autopsias de tumores malignos.* Prensa Médica Mexicana 24: 119, 1959.
- 14 Buchanan TF. Jr, Huvos AG. *Clear cell carcinoma of the liver. A Clinicopathologic study of 13 patients.* Am. J. Clin. Pathol. 61: 529-539, 1974.
- 14a Caballería J. *Alcohol e hígado.* Medicina N° 12, 4^a Ed, 1984.
- 14b Dirección de Lucha contra el cancer. *Registro Nacional del cancer. 1982 Distrito Federal.*
- 15 Edmonson HA. et al: *Sclerosing hyalin necrosis of the liver in the chronic alcoholic. A recognizable syndrome.* Ann. Intern. Med. 59: 646, 1963.
- 16 Edmonson HA. , Steiner PE. *Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies.* Cancer 7: 462-503, 1954.
- 17 Editorial. *Chronic hepatitis.* Br. Med. J. 2: 1171, 1977.
- 18 Elias E. et al. *A randomized clinical trial of percutaneous tranhepatic cholangiography with the Chiba needle versus endoscopic retrograde cholangiography for bili duct visualization in jaundice.* Gastroenterology 71: 439, 1974
- 19 Farrel GC. et al. *Androgen- induced hepatoma.* Lancet 1: 430-432, 1975.
- 20 Flores F. y Velasco F. *Hallazgos en el hospital General del Centro Médico Nacional.* Gaceta de México. 102: 19-26, 1971.
- 21 Gall EA. *Primary and metastasis carcinoma of the liver relation hips to hepatic cirrhosis.* Ach. Pathol. 70: 226, 1979.

- 22 Ginés P. *Cirrosis hepática*. *Medicine* N° 12, 4^a Ed., 1984.
- 23 Grandy GF. *Transfusion and Hepatitis; update in '78*. *New Engl. J. M.* 298:1413, 1978
- 23n Grep PO. *Histología*. Segunda reimpresión. Ed. "El Ateneo", Buenos Aires, 1978.
- 24 ISSSTE. Informe estadístico de 1000 estudios post-mortem. *Revista del ISSSTE*, 1(2)117, 1964.
- 25 Jhonson FL. et al. *Association of androgenic -anabolic steroid therapy whit development of hepatocellular carcinoma*. *Lancet* 2:1273, 1972
- 26 Johansen P., Svends KN., *Scan-guide fine needle aspiration biopsy in malignant hepatic disease*. *Acta Cytol* 22:292, 1978.
- 27 Kauffman SC., Stout AP. *Malignant hemangioendotelioma in infants and children*. *Cancer* 14:1186, 1961.
- 28 Knodell RG. et al. *Development of chronic liver disease after acute nonA, nonB transfusion hepatitis*. *Gastroenterology* 72:902, 1977.
- 29 Krugman S et al. *Viral hepatitis Type B. Studies on natural history and prevention re-examined*. *New Engl. J. Med.* 500:201, 1979.
- 30 Krugman S., Gocke DJ. *Viral hepatitis*. Vol. 15. *Major problems in Internal Medicine*, Philadelphia WB. Saunders Co., 1978.
- 31 Lieber CS. *Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury*. *New Engl. J. Med.* 288:888, 1978.
- 32 Lin TV. *Primary cancer of the liver*. *Scand. Gastroenterology* 5[Suppl 6];223, 1970.
- 33 Lopez Corella et al. *Primary carcinoma of the liver in mexican adults*. *Cancer* 22:678, 1978.
- 34 Lucke V et al. *Differential growth of metastasis tumors in liver and lung. Experiments with rabbit V2 carcinoma*. *Cancer Res.* 12:739, 1952.
- 34a Haddrey, Boitnot JK. *Progress in hepatology .Drug induced chronic liver disease*. *Gastroenterology.* 72:1348, 1977.
- 35 Mhas AA, Conrad ME. *Hepatitis B antigen and liver*. *Medicine* 57:129, 1978
- 36 Morgan HV, Sherlock S. *Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease*. *Br. Med J.* 1:939, 1977.
- 37 Patton RB, Horn RC. *Primary liver carcinoma autopsy study of 60 cases*. *Cancer* 17:757, 1964.
- 38 Pequignot H. et al. *Increased risk of liver cirrhosis with intake of alcohol*. *Rev Alcoholism* 20:191, 1974.
- 39 Perez Tamayo y Flores F. *Datos generales de 2202 autópsias*. *Prensa Médica Mexicana*. 24:117, 1959.
- 40 Popper H. *Pathologis aspects of cirrhosis*. *AmJ. Pathol.* 87:228, 1977.
- 41 Ramos Martínez y col. *Carcinoma Primario de Hígado. Estudio anatomoclínico de 109 casos*. *Rev Invest. Clín. (Mex.)* 54:133, 1982.
- 42 *Review By International Group. Acute and chronic hepatitis revisited*. *Lancet* 2:914, 1977.

- 43 Review by International Group. Acute and Chronic hepatitis. *Jama* 7:214, 1978.
- 44 Rizzeto M, Canese MG, Arico S. et al. Immunofluorescence detection of a new antigen antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver serum of HBsAg carrier. *Gut* 18:997, 1977.
- 45 Rizzeto M. Delta agent. *Hepatology* 3:729, 1983.
- 46 Rodés J. Estructura y funciones del Hígado. *Medicine (Hepatología)* N° 1. Tercera serie, pag. 13, 1981.
- 47 Robbins SL. *Patología Estructural y Funcional*. Segunda edición. Ed. Interamericana. 1984
- 47a Sanchez T, Bruguera M. Hepatitis crónica. *Medicine* N° 11, cuarta edición, pag. 480, 1984.
- 48 Sepulveda B. Cirrosis del Hígado. Anuario de Actualización en Medicina. Fascículo de Gastroenterología. IMSS. Pag. 83, 1969.
- 49 Sepulveda B, Rivera A, Rojas F. El carcinoma de Hígado. *Rev. Invest. Clín.* 6:283, 1954.
- 50 Sherlock P, Kim YS, Koss IG. Cytology diagnosis of cancer from aspirated material obtained at liver biopsy. *Am J. Dig. Dis.* 12:396, 1967.
- 51 Shirachi R et al. Hepatitis "C" antigen in nonA, nonB, post-transfusion hepatitis. *Lancet* 2:853, 1978.
- 52 Scheuer P. *Liver biopsy interpretation*. Ed. Belliere and Tisdall. London. 1980.
- 53 Smoron GL, Battifora HA. Thorotrast induced hepatoma. *Cancer* 130:1252, 1972.
- 54 Stevens CE. et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New Eng. J. Med.* 292:771, 1975.
- 55 Szmuness W. et al. Hepatitis B, infection. A point prevalence study in 15 U.S. hemodialysis centers. *Jama* 227:901, 1974.
- 56 Steiner PE. Word problem in the cirrhotic disease of the liver. The incidence, frequency, types and etiology. *Trop. Geog. Med.* 16:178, 1974.
- 57 Tong MJ. et al. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann Intern. Med.* 75 :687, 1971 .
- 58 Vogel CL, Mody N, Anthony PP, Baker LF. Hepatitis-associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2:621, 1970.
- 59 Ware A, Eigenbrandt EH, Combes B. Prognostic significance of subacute hepatic necrosis in acute hepatitis. *Gastroenterology*. 68:519, 1975.