

11201



# Universidad Nacional <sup>48</sup> Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores

## EVOLUCION DE LAS LESIONES HEPATICAS POR ALCOHOLIS- MO ESTUDIO ANATOMOCLINICO DE 276 CASOS CON AUTOPSIA

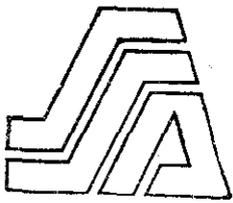
*[Handwritten signature]*  
BA: **BY ASISTENTE**  
**DE ENSEÑANZA**  
**DE INVESTIGACION**  
**HOSPITAL JUÁREZ**

Que para obtener el Grado de  
Especialista en Anatomía Patológica  
e s e n t a

El Médico Cirujano y Partero Dr:  
**NORBERTO SANTILLAN TORRES**

Hospital Juárez S. S. A.

Asesor de tesis: Dr. Raúl Contreras Rodríguez



México, D. F.

*10 Do*  
*R Contreras*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**2002**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

A LOS ENFERMOS DEL HOSPITAL JUAREZ.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

AL DR. ANTONIO ORIEL ANGUERA POR SU AMISTAD Y CONSEJOS

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA: DR. RAFAEL PEÑAVERA HERNANDEZ  
DRA. MA DE LOURDES ROMERO VAZQUEZ  
DRA. LAURA SUCHIL BERNAL  
DRA. LAURA SIERRA LOPEZ  
DR. JORGE LOPEZ LOPEZ

POR TODOS LOS BUENOS RATOS.

A LA SRA. MARTHA GOMEZ RAMIREZ POR SU AMABILIDAD Y AMISTAD

A TODOS LOS TRABAJADORES DE LA UNIDAD DE PATOLOGIA DEL HOSPITAL  
JUAREZ, S.S.A. POR SUS ATENCIONES.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

EVOLUCION DE LAS LESIONES HEPATICAS POR ALCOHOLISMO

ESTUDIO ANATOMOCLINICO DE 276 CASOS CON AUTOPSIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

4

## I. INTRODUCCION

El alcoholismo es una de las causas más frecuentes de enfermedad y muerte. El hígado es el órgano más frecuente y más intensamente lesionado por el etanol, debido a su fundamental participación en el metabolismo de ese alcohol. Desde que René Teophile Hyacinthe Laennec describió en los alcohólicos el color amarillo naranja del hígado, al que le llamó cirrosis (del griego - Khirros naranja) se han publicado un enorme numero de trabajos sobre las lesiones hepáticas alcohólicas.

Sin embargo, a pesar de ese gran caudal de información, aún se desconocen muchos aspectos, inclusive fundamentales, de este problema. Se ha llegado a demostrar la capacidad tóxica directa del alcohol<sup>1</sup>, pero son insuficientemente conocidos los mecanismos íntimos que producen la lesión hepática<sup>2</sup>. Existen numerosos trabajos fundamentales sobre las lesiones, pero son escasas las publicaciones sobre la evolución e inter-relación de las mismas. El propósito del presente trabajo es contribuir al conocimiento de la evolución de las lesiones hepáticas, en relación con la edad de los pacientes y el grado de alcoholismo, en casos con autopsia. También se proyecta determinar las lesiones concomitantes y aún las coexistentes como testigos del proceso evolutivo de la patología hepática alcohólica, ya que dichas lesiones aparecen en estadios de alcoholismo más tardíos y más intensos. Finalmente se analizarán las causas inmediatas de la muerte y su relación con las diferentes etapas de las lesiones hepáticas alcohólicas para determinar la fase temporal de las mismas, teniendo en cuenta que la muerte ocurre comunmente en los períodos más avanzados o finales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

5

## MATERIAL Y METODOS

De enero de 1980 a septiembre de 1983, se efectuaron 2340 autopsias en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Juárez S.S.A., en 312 de las cuales se registró en el expediente clínico antecedente de alcoholismo y diagnóstico de hepatitis o cirrosis alcohólicas. Del grupo restante de esas 312 autopsias se eliminaron aquellas que no tenían estudio histopatológico adecuado, así como aquellos casos con diagnóstico anatomopatológico final de hígado normal o fibrosis hepática, lo que redujo el grupo a 276 casos que constituyen el material de estudio del presente trabajo.

De cada caso se tabularon la edad, el tiempo de duración del alcoholismo, el peso del hígado y sus caracteres macroscópicos: color, consistencia, aspecto de la superficie externa y de sección (lisa, micronodular, macronodular y mixta). En cada autopsia se estudiaron histopatológicamente dos o más muestras del hígado que se fijaron en formolína al 10% y se hicieron cortes por inclusión en parafina que se tiñeron con el método de hematoxilina y eosina. Para la obtención de las microfotografías de los casos más demostrativos se usaron películas "Kodak Plus-X PAN (ASA 125) y "Kodachrome 64" (ASA 100) y un fotomicroscopio universal Carl Zeiss.

Los diagnósticos se dividieron en esteatosis, hepatitis y cirrosis alcohólicas. Teniendo en cuenta la importancia de la esteatosis para establecer la exposición reciente al alcohol y la repercusión pronóstica de la actividad de las lesiones, los tres grupos se subdividieron en 12 subgrupos, a saber:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

6

- I. Esteatosis alcohólica, leve , moderada o intensa.
- II. Hepatitis alcohólica con esteatosis predominante.
- III. Hepatitis alcohólica mixta.
- IV. Hepatitis alcohólica sin esteatosis.
- V. Cirrosis hepática micronodular no activa, con esteatosis.
- VI. Cirrosis hepática micronodular no activa, sin esteatosis.
- VII. Cirrosis hepática micronodular activa, con esteatosis.
- VIII. Cirrosis hepática micronodular activa, sin esteatosis.
- IX . Cirrosis mixta no activa con esteatosis.
- X. Cirrosis mixta no activa sin esteatosis.
- XI . Cirrosis mixta activa con esteatosis.
- XII. Cirrosis mixta activa sin esteatosis.

De cada caso se registraron también las lesiones concomitantes y coexistentes: esplenomegalia, ascitis, pancreatitis aguda y crónica, tuberculosis y otras infecciones. Finalmente, se tabularon las causas inmediatas de la muerte y de hemorragia gastrointestinal.

### III. RESULTADOS

En las siguientes tablas se enlistan las 276 autopsias estudiadas, agrupadas por año y por diagnóstico, señalando en cada caso el peso del hígado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

8

T A B L A I

AÑO 1980

I	II	III	IV	V	VI
98-4250	39-2400	4-2500	103-1000	150-1200	2-1100
145-	84-2450	26-3700	154-1225	284-1300	43-1100
248-1125	99-	64-1700	425-2225	362-1450	53-1550
652-2150	114-2300	444-2925	667-1000	369-1800	216-1100
	177-2400	572-1110			282-1500
	181-3450	636-1400			386-1150
	275-3000				485-1150
	419-3650				511-1350
	420-2650				540-1810
	605-4880				560-1500
	614-1500				606-1100
	671-3000				
VII	VIII	IX	X	XI	XII
	5-1400				
3-900	19-925	185-	45-1100	92-1075*	544-1800
46-1700	190-2000	334-1750	219-1200	439-1100*	582-1200
66-1900	227-1200	416-2500	231-650	474-2950	624-1350
149-1450	250-800	423-825	289-1475		666-650
170-1150	276-2700	476-900	324-1200		
184-2500	281-800		406-1250		
200-900*	323-1650		421-2900		
225-2850	532-1650		438-1250		
261-1900*	558-825		449-1100		
316-2450	617-725		452-925		
317-1600	658-		462-1500		
502-1000*			599-700		
550-1500					

\* Los pesos de estos casos no se tomaron en cuenta al hacer los promedios debido a que la esteatosis que presentan es mínima y para este objeto darían el mismo resultado que casos similares sin esteatosis. Tampoco se incluyeron en la clasificación correspondiente sin esteatosis.

T A B L A II

AÑO 1961

I	II	III	IV	V	VI
434-1900	226-3350	188-2800	241-2500	60-750	78-1600
540-1400	218-2250	282-1850	297-	133-750+	111-950
574-950	247-2150	359-2240	459-1750	191-1175	131-950
	331-1950	360-2150	465-3425	254-700	177-1200
	516-1400	376-2450	495-3000	344-1300	204-1350
		385-1425	512-2600	352-1425	243-1925
		396-2000	522-2360	449-2600	292-900
		450-1900	529-1000	521-800	288-1025
		466-1300	532-2100	563-1200	381-1250
		493-3900	546-900		513-600
		538-2450			547-1500
VII	VIII	IX	X	XI	XII
87-700+	109-1450	75-1000+	130-1300	274-1000	106-950
90-1425+	71-	317-1400+	138-1300	589-	321-1100
173-	122-3350	520-2800+	165-905	590-1400	
246-1600	125-2400		306-1250		
289-2000	444-1100		302-1300		
398-1900			348-650		
508-2700			392-1600		
578-700+			448-1750		
587-1300+			498-1625		
541-700					

+ Los pesos de estos casos no se tomaron en cuenta al hacer los promedios debidos a que la esteatosis que presentan es mínima y para este objeto darían el mismo resultado que casos similares sin esteatosis. Tampoco se incluyeron en la clasificación correspondiente sin esteatosis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

10

T A B L A III

AÑO 1982

I	II	III	IV	V	VI
133-1500	49-3400	83-2275	34-2350	97-	239-900
150-1750	454-3500	100-1050	63-1500	200-2050	201-1700
339-2650		116-2400	98-1100	235-1000+	631-1200
		172-2125	234-3500	331-1700	
		330-1900	333-1800	407-3325+	
		409-2100	391-1150	500-750	
		470-4000	397-950	515-760+	
		483-2850	406-2500	594-1400	
		494-2400	568-1906	632-1800+	
		618-2500	671-1200		
VIII	VIII	IX	X	XI	XII
36-1800	96-900	17-1700+	91-1000	179-1650	
215-1850		25-1300+	176-1450	189-1100+	
246-1300		108-3700	177-600	477-2500	
294-1200+		395-2000	193-1000		
306-2250		400-1000	207-1300		
394-1500		651-1200+	222-1500		
444-750+			284-1500		
498-1300+			287-925		
533-1800+			462-900		
553-2300					
577-1800					
654-2100					

+ Los pesos de estos casos no se tomaron en cuenta la hacer los promedios debidos a que la esteatosis que presentan es mínima y para este objeto darían el mismo resultado que casos similares sin esteatosis. Tampoco se incluyeron en la clasificación correspondiente sin esteatosis.

T A B L A IV

AÑO 1933

I	II	III	IV	V	VI
98-1950	362-1200	75-3000	43-1600	1-2300	26-1020
125-1500			104-2600	13-950+	276-800
			159-1200	17-1200	297-1150
			214-1400	97-1000	309-900
			271-1800	293-1200	335-1500
			320-1200	323-1950	386-800
			355-900	365-1200+	
VII	VIII	IX	X	XI	XII
268-2000	270-2650	44-850	7-1000	47-1000	-
291-3000	333-1300	46-1500	167-1900		
294		347-2000	226-1360		
318					
330					

+ Los pasos de estos casos no se tomaron en cuenta al hacer los promedios debido a que la esteatosis que presentan es mínima y para este objeto daría el mismo resultado que casos similares sin esteatosis. Tampoco se incluyeron en la clasificación correspondiente sin esteatosis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

12

En el cuadro I se tabularon el promedio en años del tiempo de alcoholismo, el promedio de edades de los pacientes y el promedio en gramos del peso de los hígados, en cada uno de los subtipos de lesión hepática por alcohol. También figuran el número de casos y el porcentaje que representan con respecto al total de 276.

Los datos de este cuadro muestran los siguientes hechos:

- 1) La lesión menos frecuente es la esteatosis en sus diversos grados, (3.4%)
- 2) La hepatitis en sus tres tipos representa el 28.2%, y la más frecuente de ellos es la variedad sin esteatosis.
- 3) La lesión más frecuente es la cirrosis micronodular, (43.4%)
- 4) El tiempo de alcoholismo es progresivamente mayor según el siguiente orden de las lesiones: esteatosis, hepatitis, cirrosis micronodular y cirrosis mixta.
- 5) El peso del hígado es progresivamente menor según el siguiente orden de las lesiones esteatosis, hepatitis, cirrosis micronodular y cirrosis mixta.
- 6) Las fluctuaciones en ascenso del peso del hígado coinciden con la lesión portadora de esteatosis.
- 7) No existe relación entre la edad de presentación de las lesiones y el tipo o subtipos de las mismas.

	NO DE CASOS	TIEMPO ALCOHOL	EDAD	PESO HIGADO	%	%
I	12	23.4	43	2500		4.3
II	19	19.5	42.2	2587		
III	28	23.6	39.7	2461		
IV	31	21.6	41.9	1626		28.2
V	29	24.2	45.7	1499		
VI	31	26.02	48.5	1185	21.7	
VII	40	27.45	55.6	1993		
VIII	20	25.03	50.4	1571	21.7	43.4
IX	17	35.5	33.5	1794		
X	33	27.1	33.6	1195	18	
XI	10	26.5	53.3	1806		
XII	6	36.5	48	1137	5.7	23.9

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

14

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CAUSAS DE MUERTE.

En el cuadro, II se tabulan las causas de muerte. Conviene aclarar algunos casos.

Los casos que presentaron hemorragia cerebral son los siguientes:

1980	43,45,439 y 652
1981	274
1982	235
1983	98

AJ-43-80 Hombre de 54 años con antecedentes de diabetes mellitus . La causa de la hemorragia no se aclaró.

AJ-45-80.Hombre de 48 años con hemorragia parenquimatosa y ventricular por hipertensión arterial.

AJ-439-80.Mujer de 45 años con antecedente de hipertensión arterial. La hemorragia es parenquimatosa y ventricular.

AJ-652-80.Hombre de 63 años. La hemorragia que se encontró era parenquimatosa y subaracnoidea. Había aterosclerosis 2 B en aorta descendente.

AJ-274-81.Mujer de 45 años. Presentó hemorragia en núcleos grises centrales, subaracnoidea e intraventricular.

AJ-235-84.Mujer de 48 años. Presentó hemorragia parenquimatosa y subaracnoidea.

AJ-98-83.Hombre de 46 años con antecedente de diabetes mellitus. Recibió traumatismo craneoencefálico. La hemorragia era subaracnoidea en hemisferio izquierdo.

Los casos que presentaron meningitis purulenta son los siguientes:

1981	311
1983	297

AJ-311-81.Hombre de 52 años. Se encontró, endocarditis bacteriana y meningitis purulenta.

AJ-297-83. Hombre de 46 años. Se encontró meningitis, peritonitis y prostatitis. No se determinó la causa.

15

11

	NEUMONIA	VARICES ESOFAGICAS	NO DETERMINADA	EDEMA AGUD. PULMONAR	GASTRITIS EROSIVA	BRONCOAS- PIRACION	PULMON D CHOQUE	HIDROTORAX	HEMORRAGIA CEREBRAL	ULCERAS AGUDAS	MENINGITIS	PERITONITIS	OTROS
I	3		4	2	1				2				
II	3		10	1	2	1	1			1			
III	4	1	5	8	2	4		1		2		1	
IV	7	4	8	6	1	1				2			2
V	4	6	3	5	4				1	1		1	4
VI	2	4	7	7	1	3		1	1	1	1	3	
VII	7	4	13	2	5	3		1		2			3
VIII	2	5	5	3		2				1		1	1
IX	1	5	4	1	4	1				1			
X	3	4	7	5	5	3			1	1		1	3
XI			1	1	3	1		1	2		1		
XII	1	2	1			1				1			

16

Los casos que presentaron peritonitis aguda son:

1980 324 y 606

1981 292, 298, 109 y 282

1982 632.

AJ-324-8. Hombre de 55 años con antecedente de diabetes 8 días antes de ingresar tiene dolor epigástrico intenso, aumento de la temperatura, vómito, diarrea y melena. Se encontró apendicitis aguda, colitis erosiva y peritonitis purulenta.

AJ-606-80. Mujer de 32 años con antecedente de diabetes mellitus. Se encontró úlcera aguda grande, 12 litros de ascitis. No se encontró la causa de la peritonitis.

AJ-109-88. Hombre de 48 años. Se encontraron úlceras gástricas agudas, 7 litros de ascitis, tuberculosis pulmonar, y colitis aguda. La causa de la peritonitis no se determinó.

AJ-282-81. Hombre de 54 años. Se encontraron 3 litros de ascitis e hidrotórax bilateral (100 y 200 cc), gastritis erosiva y nutrición deficiente. Se practicó paracentesis.

AJ-292-81. Mujer de 49 años. Presentó cuadro de insuficiencia renal, se practicó diálisis. Encontramos, apendicitis, pancreatitis necrótica hemorrágica, 4.1 litros de ascitis úlceras agudas gástricas profundas, esofagitis erosiva, sangre en intestino delgado y pielonefritis aguda.

AJ-298-881. Hombre de 68 años. Se encontraron: pancreatitis hemorrágica, 14 - litros de líquido de ascitis.

AJ-632-82. Hombre de 57 años, con antecedentes de diabetes. Encontramos úlceras gástricas, neumatosis intestinal, bronconeumonia, pielonefritis aguda y nefrosclerosis diabética nodular.

El apartado de "otros" se refiere a los siguientes casos:

1930 135,190,284 y 438.

1931 90, 541

1982 177,189,235,284 y 330

1983 276,293, 320 y 355.



17

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Aj-135-80. Mujer de 33 años. Se encontró desnutrición, gastritis erosiva, ulceras gástricas agudas, úlcera pilórica subaguda, 5 litros de ascitis y un infarto pulmonar por trombo pulmonar.
- AJ-190-80. Hombre de 50 años con antecedente de diabetes mellitus. Se encontraron 2 litros de san re en peritoneo, (consecutivos a toma de biopsia hepática), 3 litros de ascitis 750 de sangre pericárdica y cisticercosis cerebral.
- AJ-284,80 Hombre de 40 años. Se encontró nutrición deficiente, úlceras agudas gástricas, tuberculosis pulmonar con cavernas, tuberculosis ganglionar. Se atribuyó la causa de muerte a la tuberculosis.
- AJ-438-83. Hombre de 67 años. Se encontró broncoaspiración, nutrición deficiente, y 250 cc de hidropericardio.
- AJ-90-81. Hombre de 30 años. Se encontró nutrición aceptable, ictericia (++) , esofagitis erosiva, 700cc de sangre gastrointestinal, nefrosis colémica y hemorragia suprarrenal.
- AJ-541-81. Hombre de 48 años. Se encontraron 2 litros de ascitis. 1 500 cc en cada hemitórax, esofagitis erosiva y necrosis hipofisiaria, pericarditis fibrinosa.
- AJ-177-84. Mujer de 51 años. Se encontró deficiente nutrición esofagitis erosiva, 900 cc de sangre gastrointestinal.
- AJ-189-82. Hombre de 42 años. Se encontró mala nutrición, 7 litros de ascitis, hidrotórax bilateral de 500 cc. nefrosis colémica.
- AJ-284-82. Mujer de 46 años. Presenta desde 8 meses antes de fallecer trastornos digestivos. Se encontró nutrición aceptable, broncoaspiración esofagitis erosiva, 1500 cc. de sangre gastrointestinal, 300 cc de ascitis, e hidrotórax bilateral de 100.0 cc.
- AJ-330-82. Hombre de 49 años con antecedente de diabetes mellitus. Se encontró 4 litros de ascitis, un litro de hidrotórax en cada lado, arteriosclerosis hialina esplénica y nefrosclerosis diabetica nodular (peso de los riñones 100 y 100 g).

AJ-276-83 Hombre de 69 años. Se encontró ictericia (+++) 10 litros de ascitis 1300 de hidrotórax izquierdo.

AJ-293-83. Hombre de 37 años con antecedente de diabetes mellitus. Se encontró un litro de sangre gástrica, gastritis crónica con metaplasia intestinal, úlceras gástricas agudas y pielonefritis bilateral con abscesos (peso de los riñones 230 y 206 g).

AJ-320-83. Masculino de 53 años. Se encontró, desnutrición esofagitis erosiva, úlcera péptica gástrica, broncoaspiración y papilitis necrosante, abscesos - bronconeumónicos.

AJ-355-83. Hombre 39 años. Se encontraron 3 litros de ascitis, tuberculosis pulmonar miliar y zonas de neumonía tuberculosa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

14

III

	ESOFAGITIS EROSIVA	VARICES ESOFAGICAS ROTA S	GASTRITIS EROSIVA	ULCERAS AGUDAS	ULCERA PEPTICA	ESPLENO- MEGALIA Y ASCITIS	ESPLENO- MEGALIA	ASCITIS
I	2		3		1	1	4	2
II	2		8	7	1	7	6	3
III	3	1	9	3	2	13	8	5
IV	1	4	9	2	2	19	3	7
V	2	6	8	5	1	10	10	4
VI	4	4	6	4	2	21	5	5
VII	7	4	9	8	2	17		11
VIII	3	5	5	3		8	6	6
IX	1	5	7	1		6	5	3
X	4	4	11	6	1	15	15	2
XI			2			3	3	3
XII		2	1	3		4		1

CAUSAS DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL.

En el cuadro III se distribuyen las causas: esofagitis erosiva, 32 casos; várices esofágicas rotas, 35 casos; gastritis erosiva, 78 casos, úlceras agudas, 42; úlcera péptica, 12.

No se encontró caso de varices esofágicas rotas en las etapas de esteatosis ni de hepatitis con esteatosis predominante.

ESPLENOMEGALIA Y ASCITIS.

También se registra en el cuadro III.

En los casos de esteatosis la esplenomegalia varió de 225 a 300 g; y la ascitis de 0.3 a 1 litro.

En la mayoría de los casos restantes se encontró esplenomegalia entre 300 y 400 g. Los casos siguientes fueron los de esplenomegalia más importante:

AÑO	NUMERO DE CASO/CLASIFI.	PESO DEL BAZO
1980	225 VII	1150 g
	177 II	1000.0g
	43 VI	650.0 g
	4 III	525.0 g
	316 VII	560.0 g
	548 VI	500.0 g
	176 X	650.0 g
	331 V	600.0 g
	270 VIII	750.0 g
	294 VII	600.0 g
	365 V	500.0 g

De los casos que tenían esplenomegalia y ascitis, los siguientes son los casos de mayor peso del bazo.

AÑO	NUMERO DE CASO	CLASIFICACION	PESO DEL BAZO	ASCITIS
1981	219	X	650	7 1
	227	VIII	550	3 1
	276	VIII	675	2 1
	485	VI	650	2 1
	599	X	550	5.51
	111	VI	500	10 1
	122	VIII	500	0.21
	306	X	775	2.51

21

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

AÑO	NUMERO CASO	CLASIFICACION	PESO DEL BAZO	ASCITIS
1981	344	V	850	2 1
	589	XI	500	3 1
1982	36	VII	700	1. 5
	63	IV	550	5 1
	91	X	800	1 1
	333	IV	700	0. 3
	631	VI	500	12 1
1983	7	X	500	4 1
	97	V	800	0. 5
	268	VII	500	4 1

ASCITIS. En los casos que se encontró únicamente ascitis, sin esplenomegalia, nunca sobrepasó 0. 2 l.

Cuando hubo ascitis y esplenomegalia, la mayoría de los casos tenía de 5 a 7 litros. Los siguientes son los que encontramos con mayor cantidad de líquido.

AÑO	NO. DE CASO	CLASIFICACION	ASCITIS	ESPLENOMEGALIA	
1980	3	VII	7 1	425	
	5	VIII	7 1	200	
	92	XI	10 1	350	
	219	X	7 1	650	
	231	X	8	300	
	476	IX	8	200	
	605	II	8	300	
	606	VI	12	475	
	1981	75	IX	11	325
		78	VI	10	300
		111	VI	10	500
		131	VI	7	425
		133	V	9.5	375
		138	X	18	200
321		XII	7	220	
465		IV	8	475	
546		IV	18	200	
1982		99	IV	8	113
	108	IX	8	250	
	397	IV	10	350	
	651	IX	8	300	
1983	276	VI	10	200	
	297	VI	9	241	
	330	VII	7	105	
	355	IV	7	180	
	386	VI	8	200	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## IV

	PANCREATITIS AGUDA	PANCREATITIS CRONICA	TUBERCULOSIS				OTRAS	
			P	G	M	OTRAS		
I	1	1					PERITONITIS	1
II	1	3					BRONQUITIS CRON PROSTATITIS AGUD	1 1
III		4	4	2	1		PERITONITIS CISTICERCOSIS PERICARDITIS PROSTATITIS	1 1 1 1
IV	3	1	2	1	1		PAPILITIS NECROS- PIELONEFRITIS AGU PERICARDITIS BRONQUITIS CRONICA	1 2 1 2
V		3	1	1	1	SUPRA- RRENAL	PIELONEFRITIS A	3
VI	2	4	2		1		PIELONEFRITIS PERITONITIS AGUD PROSTATITIS	3 3 1
VII	1	6	1	1		GRANULO- MA CEREBRAL	PROSTATITIS	
VIII	2	4		2		PERITO- NEAL	CISTICERCOSIS PROSTATITIS BRONQUITIS CRON- PIELONEFRITIS	1 1 1 1
IX		2		1				
X	2	2		1		PULMONAR INACTIVA	PERITONITIS A BRONQUITIS CRON	1 1
XI		2					MENINGITIS PURULENTA	1 1
XII		2						

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Hubo 8 casos con menos de un litro, y el peso del bazo fluctuó de 200 a 800 g.

PANCREATITIS AGUDA Y CRONICA.

En el cuadro IV se resumen estos hallazgos.

De los casos de pancreatitis aguda tres refiere ingesta de alcohol dentro de los 3 últimos días. Uno, 15 días antes otro, un mes antes y en los demás no esta referido. En ningún caso se encontró colecistitis. En un caso había trombos sin pulmonar ( caso 133-82 )

TUBERCULOSIS Y OTRAS INFECCIONES.

También se distribuyen en el cuadro IV.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

24

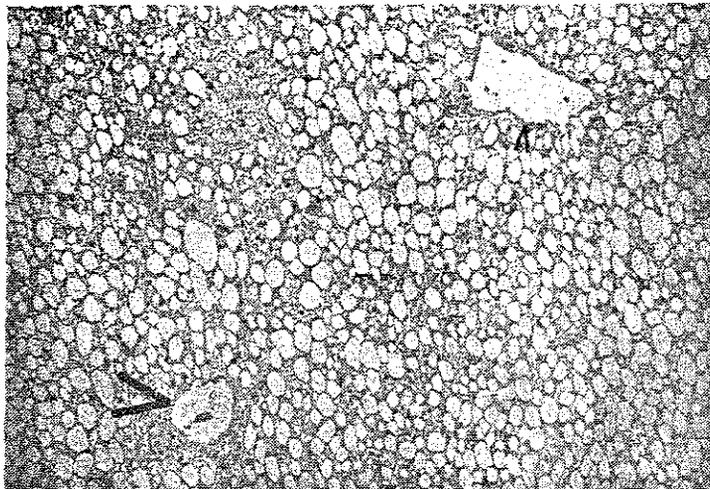


FOTO 1 AJ-652-80 Caso de esteatosis masiva  
El higado pesó 2150 gm.  
Se observan de dos venas centrolobulillares, una (flecha grande) de paredes ligeramente engrosada, la otra (flecha pequeña) de paredes finas.  
Método de hematoxilina y eosina 32X

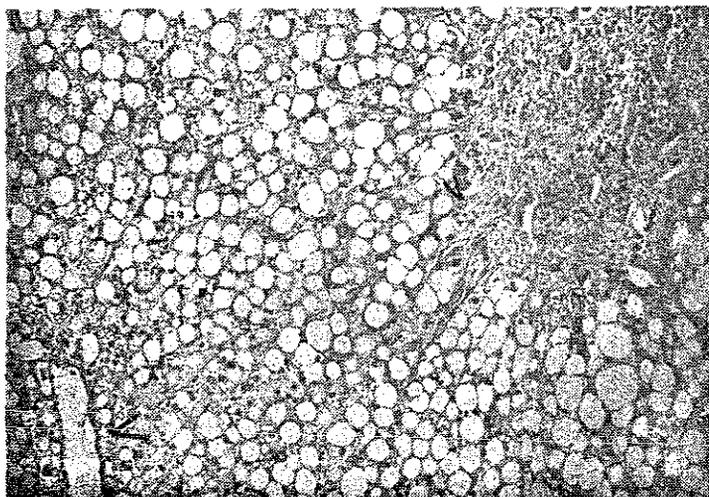


FOTO 2. AJ-98-80, Esteatosis masiva con transición entre esteatosis y hepatitis. Se observa esteatosis de gota gruesa, un espacio porta ensanchado (Flecha chica y una vena centrolobulillar (flecha grande) El infiltrado en el espacio porta es mixto y escaso, en cambio es importante la formación de fibras sinusoidales que se irradian en todos sentidos.  
Método de hematoxilina y eosina 32X

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



FOTO 3. AJ-177-80, Caso de hepatitis alcohólica, en donde también predomina la esteatosis. El hígado pesó 2 400. g. Era un individuo de 66 a. La microfotografía es de una vena centrolobulillar, de pa- redes finas, y hepatocitos tumefactos, con esteatosis y muchos con hialina de Mallory. La reacción es de polimorfo nucleares escasos sin relación con los hepatocitos que tienen hialina de Mallory. Metodo de hematoxilina y eosina 85X.

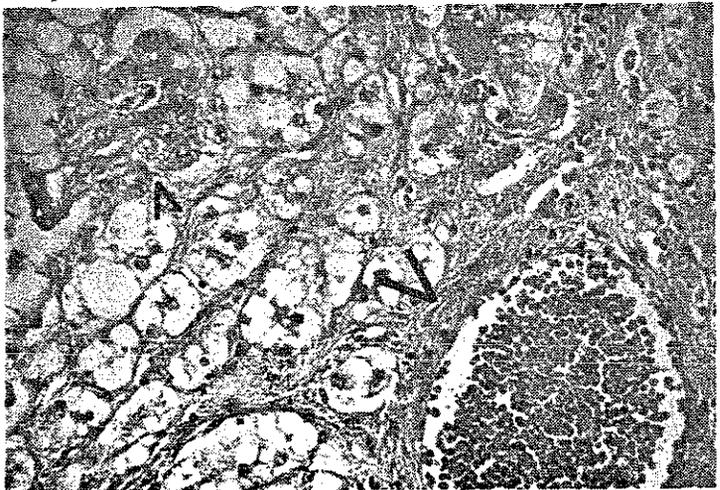


FOTO 4. AJ-39-80, Hepatitis alcohólica mixta. El hígado peso 2400.g. Es una mujer de 35 años. Se observa una vena central (flecha grande) esclerosada, colangiomas neoformados en región mediozonal (flecha chica), fibrosis sinusoidal en bandas y hepatocitos tumefactos con diversos grados de esteatosis. Se encontraron numerosos cuerpos de Mallory. Metodo de hematoxilina y eosina 82X

76

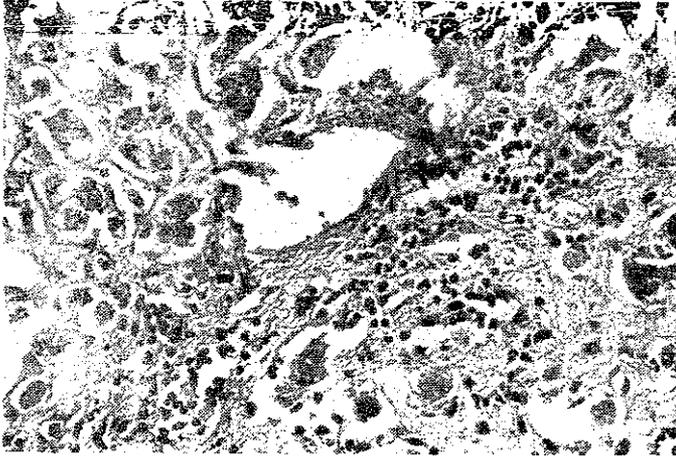


FOTO 5. AS-177-80, 85 X. Vena central

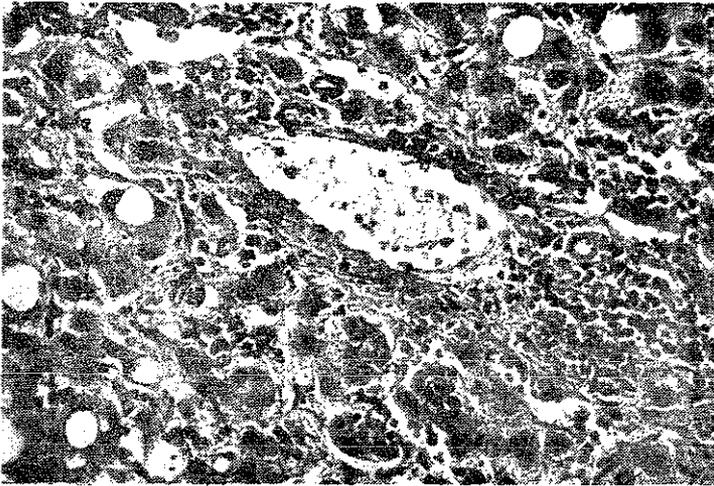


FOTO 6. AJ-530-81 Hepatitis alcoholica mixta.

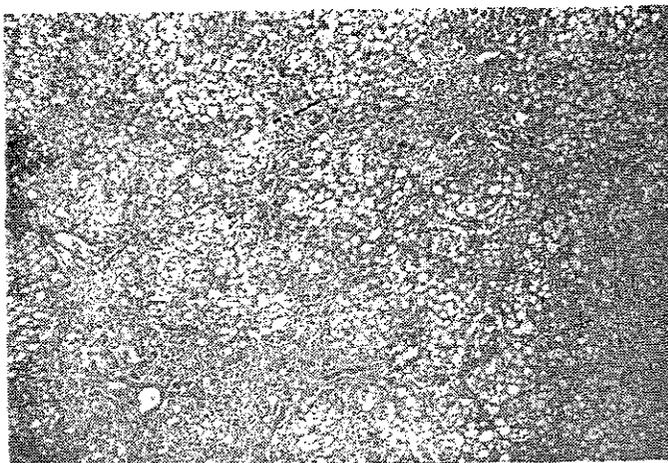


FOTO 7. AJ-181-80, Caso de hepatitis alcohólica. El hígado pesó 3450 g. Se observa la preponderancia de esteatosis y formación de tejido conectivo, éste junto con colangiolas de nueva formación comienzan a delimitar nódulos de parénquima hepático. Se observaron numerosos cuerpos de Mallory sobre todo cerca de las líneas de formación de tejido conectivo. Metodo de hematoxilina y eosina 13X.

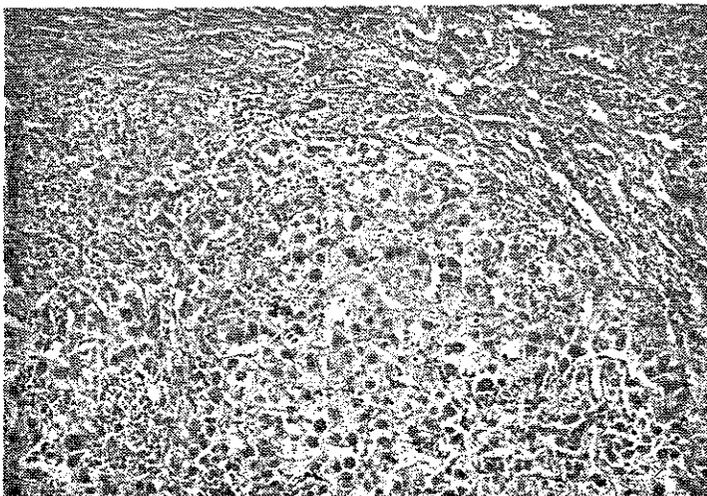


FOTO 8. AJ-532-80, 32X. Cirrosis micronodular activa sin esteatosis. El hígado pesó 1650g. Microfotografía de los bordes de un nódulo en donde se observa un tabique de tejido conectivo de límites imprecisos con el parénquima hepático por neoformación de figuras conectivas, infiltrado perinodular de leucocitos polimorfonucleares, tumefacción celular y necrosis.

28

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

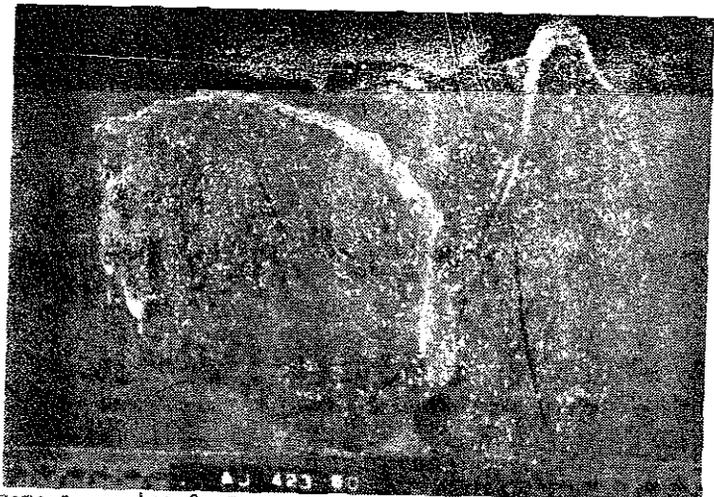


FOTO 9. AJ-423-80 Cirrosis no activa micronodular con esteato-  
sis. Obsérvase que los nódulos no, rebasan 0.5cm, de diámetro,  
que hacen prominencia sobre la superficie del hígado y que el  
conjunto da idea de regularidad, ambos lóbulos son semejantes.  
El hígado peso 825 g.

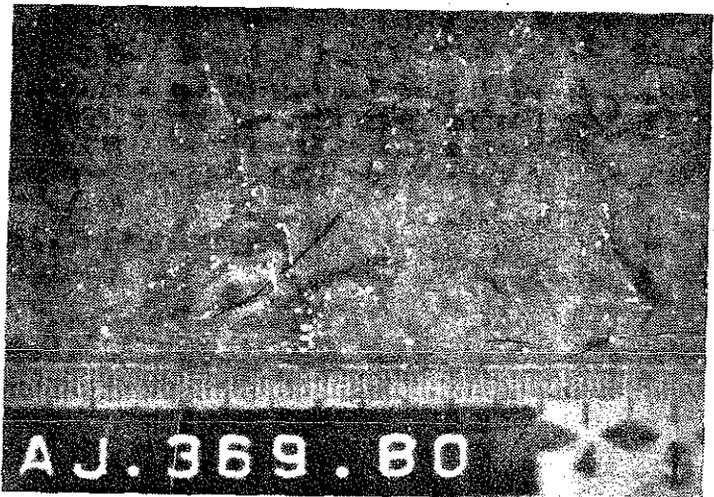


FOTO 10. AJ-369-80 Cirrosis micronodular no activa con esteato-  
sis. Obsérvese la regularidad de los nódulos, no miden más de  
0.5 cm.

29



FOTO 11. AJ-439-80. Cirrosis mixta activa con esteatosis. En este caso algunos nódulos si rebasan ligeramente 0.5cm, son de color decididamente amarillo. El aspecto general es de regularidad, ambos lóbulos son semejantes. El hígado pesó 1100.0 g.

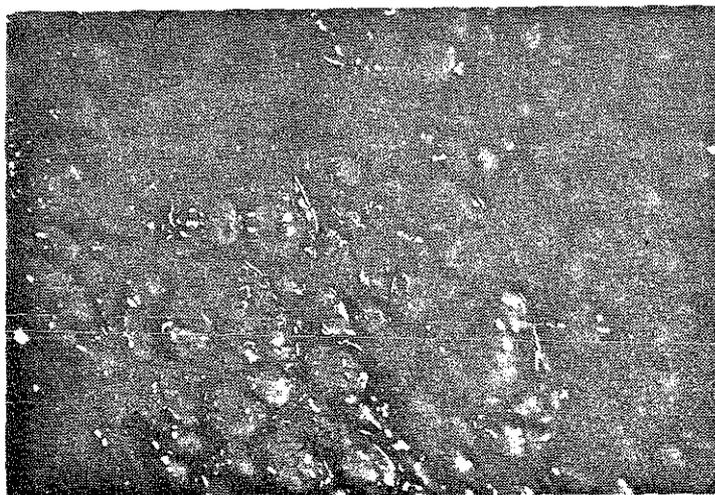


FOTO 12. AJ-439-80. Detalle de la superficie del hígado.

IV. DISCUSION

Las lesiones hepáticas causadas por el alcoholismo ilustran ejemplarmente los diferentes niveles de la Anatomía Patológica moderna, a saber: la molecular, concebida por Pauling en 1971; la subcelular, consecuencia del descubrimiento del microscopio electrónico por Rushka y Knell en 1931; la celular, concebida por Virchow en 1858, la tisular fundada por Bichat en 1800, y la orgánica, establecida por Morgagni en 1761.

Las lesiones moleculares y subcelulares no son abordadas en el presente trabajo porque no constituyen el objeto de estudio y porque su investigación requiere de técnicas refinadas, fuera de nuestras posibilidades: por una parte, métodos enzimáticos en las fronteras entre la Anatomía Patológica y la Bioquímica y, por otra parte, métodos de microscopía electrónica que requieren disponer de material fijado rápidamente después de su obtención, lo cual es difícil en los casos de autopsia y sólo se logra con modelos experimentales que, en la mayoría de los casos, no son completamente extrapolables a lo que ocurre en el ser humano. Sin embargo, con el objeto de comprender el mecanismo de producción de las lesiones de los otros niveles, a continuación se expone un breve resumen bibliográfico de ellas.

PATOLOGIA MOLECULAR HEPATICA POR ALCOHOLISMO. El etanol se absorbe rápidamente en el estómago vacío y la velocidad de absorción disminuye con los alimentos. Del 2 al 10% del alcohol absorbido se elimina como tal por los riñones y los pulmones y fracciones más pequeñas lo hacen con la bilis, sudor, lagrimas, saliva y jugo gástrico. El resto, del 90 al 98%, se oxida completamente en el hígado.

La oxidación hepática del etanol se lleva al cabo por tres sistemas enzimáticos:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El primer sistema enzimático se efectúa en la fracción soluble del citoplasma del hepatocito y comprende dos pasos: El primero, la enzima - alcohol deshidrogenasa (ADH) oxida el etanol, que pierde un hidrogenión, y se convierte en acetaldehído. El hidrogenión resultante es captado por el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) que se convierte en NAD reducido (NADH)<sup>2</sup>. El segundo paso metabólico se efectúa en las mitocondrias, en donde la enzima aldehído deshidrogenasa oxida el acetaldehído, que pierde un hidrogenión, y se convierte en acetato. Al igual que en el primer paso de este sistema, el hidrogenión resultante es también captado por el NAD, que actúa como coactor y se convierte igualmente en NAD reducido - (NADH)<sup>2,3</sup>.

El segundo sistema enzimático está mediado por la catalasa, presente en los peroxisomas, que requiere  $H_2O_2$ , generado por la enzima microsomal NADPH-oxidasa, en presencia de NADPH y  $O_2$ .

Finalmente, el tercer sistema, llamado sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) está localizado en el retículo endoplásmico y depende -- del citocromo P 450.

En condiciones normales, el 80% del etanol es oxidado por el sistema ADH y el 20% restante se metaboliza por los sistemas catalasa  $H_2O_2$ . En los alcohólicos crónicos es mayor la velocidad de desaparición del alcohol por un aumento notable de la actividad del MEOS, ya que el sistema ADH -- carece de capacidad adaptativa. El ayuno y la disminución prolongada de proteínas reducen la capacidad de oxidación del alcohol.

Los tres sistemas enzimáticos descritos metabolizan el alcohol a la velocidad de 150 mg. por Kg. de peso del cuerpo, por hora. Se considera - intoxicante la concentración sanguínea de alcohol de 100 a 150 mg. por - ciento y letal el nivel sanguíneo de 500 mg. por ciento.<sup>2,4</sup>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

La velocidad de reoxidación del NADH, para recuperar y disponer de NAD, limita la oxidación del etanol y del acetaldehído.<sup>5</sup> El acetaldehído es una sustancia tóxica, altamente reactiva, que se acumula en las mitocondrias y las lesiona.<sup>6</sup>

El excesivo aporte de hidrogeniones a la cadena respiratoria, resultado de la reoxidación del NADH en NAD, actúa en detrimento de los hidrogeniones que se originan con la oxidación de los ácidos grasos e inhibe esta oxidación.

Los hidrogeniones restantes, que no son transportados a las mitocondrias sino que permanecen en la fracción soluble del citoplasma, toman parte en la síntesis de novo de ácidos grasos y en la transformación de piruvato en lactato.<sup>2</sup>

La ingestión aguda y prolongada de alcohol causa en las enzimas microsomales efectos parcialmente adaptativos y parcialmente tóxicos:<sup>7</sup> aumenta la actividad de las glutamato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa y el aumento del contenido proteínico, causado por inducción enzimática, puede lesionar las mitocondrias.

El daño hepático está relacionado con:

1. Grado y duración del alcoholismo.
2. Forma de alcoholismo: más riesgo para quien bebe diariamente que para quien los hace esporádicamente.
3. La dieta deficiente, especialmente en proteínas, potencia los efectos tóxicos del alcohol.
4. Predisposición inata. En el 50% de los alcohólicos no se desarrolla <sup>7</sup> la cirrosis.
5. Concentración de etanol en las bebidas alcohólicas.<sup>8</sup>

PATOLOGIA SUBCELULAR HEPATICA POR ALCOHOLISMO.

Las mitocondrias muestran las lesiones más intensas y más tempranas, aún anteriores a la esteatosis. Se observa distorsión de sus formas, aumento de tamaño (mitocondrias gigantes, tumefacción, cavitación, desorientación de las crestas y formación de cuerpos de inclusión. Las mitocondrias lesionadas disminuyen su capacidad tanto para metabolizar productos intermediarios (piruvato, succinato y acetaldehído) como para oxidar ácidos grasos.

El retículo endoplásmico rugoso presenta aspecto vesiculoso, con disposición irregular de los ribosomas a lo largo de las membranas. Aumenta la cantidad de retículo endoplásmico liso, con aspecto vesiculoso y contenido osmiofílico.

El complejo de Golgi se dilata, contiene material osmiofílico y las vacuolas autofágicas son más numerosas.

Las lesiones ultraestructurales hepáticas causadas por el alcohol son muy intensas pero no son específicas. En efecto, la distorsión y el aumento de tamaño de las mitocondrias se observan en lesiones hepáticas debidas a causas diferentes al alcoholismo y las inclusiones hialinas mitocondriales son características del efecto del alcohol sobre los hepatocitos, pero no son patognómicas y que se ven en otras lesiones hepáticas y aún en hígados normales.

PATOLOGIA CELULAR HEPATICA POR ALCOHOLISMO.

La degeneración grasienta es la lesión celular más común y más temprana. Se produce experimentalmente en humanos, después de 7 a 8 días de sustituir los carbohidratos de la alimentación por una cantidad isocalórica de alcohol. La esteatosis es más intensa si se aumenta la grasa de la dieta, pero no se evita si se suprime dicha grasa.

La posibilidad de que la esteatosis es una lesión precursora de la hepatitis se apoya tanto en la relación temporal entre la duración del alcoholismo y la aparición del hígado graso, como también en la observación de que las lesiones ultraestructurales del hígado graso son tan intensas como en la hepatitis o la cirrosis. <sup>12</sup> La esteatosis hepática, en sus diferentes grados (leve, moderada e intensa) en 12 pacientes cuyos promedios de edad y duración del alcoholismo son ligeramente mayores que los subgrupos de hepatitis alcohólica mientras que el peso del hígado es mayor que en todos los casos tanto de hepatitis como de cirrosis, excepto la hepatitis con esteatosis predominante, hechos que constituyen escasos argumentos a favor de que la esteatosis es la lesión hepática inicial causada por el alcoholismo, excepto el citado peso del hígado que probablemente significa menos lesión hepática.

La esteatosis hepática se presenta como gotas intracitoplásmicas de variable tamaño y constituidas por lípidos. Las gotas pequeñas están libres en el citoplasma y son más numerosas entre el núcleo y el borde sinusoidal. Las gotas mayores de cinco micras simplemente rechazan las estructuras citoplásmicas sin alterarlas específicamente y expanden la célula que presenta forma esferoidal. En ocasiones la expansión por la grasa es tan considerable que las vacuolas se rompen y comunican varias células entre sí, cuyos núcleos periféricos rodean una gran cavidad con grasa llamada lipodiastema, causante de reacción inflamatoria. En el material de estudio de la presente comunicación se observaron todas las formas de esteatosis hepáticas descritas que se calificaron, por la cantidad y extensión, en leve, moderada e intensa, sin que se hayan observado lipodiastemas.

Los lípidos de la esteatosis hepática alcohólica se originan principalmente en tres fuentes: 1. Lípidos de la dieta que, desde el intestino, alcanzan el torrente sanguíneo como quilomicrones; 2. Lípidos del tejido adiposo, transportados al hígado como ácidos grasos libres y 3. Lípidos sintetizados en el hígado mismo. <sup>13</sup> Los mecanismos de la esteatosis pueden ser:

1. Disminución de la eliminación de triglicéridos hepáticos, 2. Disminución de la oxidación de triglicéridos en el hígado, 3. Aumento de la lipogénesis hepática y 4. Movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo.<sup>13,14,15</sup> La disminución de la oxidación de los ácidos grasos es probablemente el mecanismo patogénico más importante de la esteatosis hepática,<sup>15,16</sup> mientras que los ácidos grasos libres del tejido adiposo constituyen un factor mínimo, a menos que se administre gran cantidad de alcohol.<sup>13</sup>

#### PATOLOGIA TISULAR HEPATICA POR ALCOHOLISMO: HEPATITIS ALCOHOLICA.

La hepatitis alcohólica, como todo proceso inflamatorio, se caracteriza por lesiones degenerativas, fenómenos exudativo-infiltrativos y procesos proliferativos.

Las lesiones degenerativas son: necrosis parenquimatosa, corpúsculo hialino-alcohólico de Mallory y esteatosis. La necrosis del hepatocito se inicia con el agrandamiento celular (con citoplasma deslustrado) hasta el balonamiento de grupos de hepatocitos con vastas irregularidades y una fina vacuolización que provoca en el citoplasma de estas células agrandadas una red eosinófila similar a la tela de araña. Unas pocas o muchas de estas células hinchadas contienen sustancia hialina alcohólica, mientras que en otras se observan grumos de estructuras eosinófilas que pueden o no remedar, en forma y tamaño, esa sustancia. Algunas hepatocitos contienen una o más pequeñas esferas eosinófilas hialinas, que son generalmente más pequeñas que el núcleo y posiblemente representan megamitoccondrias.

La sustancia hialina de Mallory es casi patognomónica de la hepatitis alcohólica, pero también puede observarse en la enfermedad de Wilson, cirrosis criptogénica, cirrosis biliar primaria, obstrucción de grandes vías biliares, cirrosis juvenil de la India, enfermedad por derivación

intestinal para tratamiento de la obesidad, deficiencia de alfa-1-anti-  
tripsina y carcinoma hepatocelular. <sup>17,18,19,20</sup> Especialmente la deriva-

ción intestinal para tratamiento de la obesidad produce enfermedad hepá-  
tica indistinguible clínica e histopatológicamente de la hepatitis alco-  
hólica, lo que ha permitido postular que el acetaldehído que se produce  
excesivamente con el abuso de alcohol y en la derivación intestinal, se  
adhiera a las membranas plasmáticas y causa cambios físicos que activan  
la cascada del complemento y esto conlleva daño hepatocelular. <sup>21</sup> También  
se ha encontrado que puede haber hepatitis alcohólica sin sustancia hia-  
lina de Mallory. <sup>18,22</sup> La extensión y severidad del daño varía no sola-  
mente entre áreas ampliamente separadas de una sección sino también entre  
ácidos vecinos. Consecuentemente una interpretación adecuada de la morfo-  
logía de la lesión requiere un espécimen de biopsia de 1.4 por 15 mm. <sup>23</sup>

El defecto de definiciones precisas de los criterios histológicos, difi-  
culta la comparación y contribuye en parte con los conflictos estadís-  
ticos y a la terminología confusa asociada con la hepatitis alcohólica. <sup>24</sup>  
El diagnóstico también debe basarse sólo en la necrosis e inflamación de  
polimorfonucleares. <sup>11</sup>

La estructura fina de la sustancia hialina de Mallory es de material  
fibrolar no limitado por membranas. <sup>17,25,26</sup> Se han observado tres formas  
morfológicamente distintas de hialina de Mallory: 1) haces de filamentos  
en ordenación paralela, 2) cúmulos de fibrillas ordenadas al azar y 3) -  
sustancia granular o amorfa que contiene restos escasos de fibrillas. <sup>27</sup>  
La naturaleza exacta de los cuerpos de Mallory no está clara, <sup>11</sup> se han  
interpretado como producto degenerativo del retículo endoplásmico liso, <sup>28</sup>  
producto de síntesis de novo, <sup>28</sup> originado de los ribosomas mitocondriales, <sup>26</sup>  
resultado de mitocondrias degeneradas e hinchadas y lisosomas alterados.  
<sup>25,29,30</sup>

Los estudios histoquímicos sugieren su naturaleza proteínica fos-

lipoproteica y, <sup>29,30</sup> mas recientemente, proteínas relacionadas con actina, miosina y queratina. <sup>31</sup> Por otra parte, se ha encontrado que los cuerpos de Mallory estimulan las células mononucleares de la sangre periférica a liberar un factor quimiotáctico para granulocitos y células mononucleares; este factor puede ser importante en la etiología de la infiltración celular en los hígados de pacientes con hepatitis alcohólica. <sup>32,33</sup> Para microscopía de luz se han recomendado tinciones especiales para la hialina de --  
<sup>29,34</sup> Mayory.

Los fenómenos exudativo-infiltrativos de las hepatitis alcohólicas se caracterizan por leucocitos neutrófilos y una sustancia rica en glucuronato de glicosamina que se tiñe muy bien con azul alciano. Los pacientes con leucocitosis o con una reacción leucemioide muestran generalmente mayor número de leucocitos polimorfonucleares, tanto en los sinusoides como en la zona de necrosis parenquimatosa. La densidad del exudado celular no es proporcional al grado de destrucción parenquimatosa, debido probablemente al efecto depresor del etanol sobre la médula ósea. Así, estos hígados muestran acúmulos aislados de polimorfonucleares con muy pocas células inflamatorias - en otras zonas, a pesar de que exista una importante necrosis parenquimatosa. En forma similar, algunas células con hialina alcohólica son rodeadas <sup>18,18,23</sup> e invadidas por leucocitos polimorfonucleares, mientras que otras, no.

Cuando se toma una biopsia hepática, poco después de que el paciente bebedor ingrese en el hospital, la reacción inflamatoria resulta mucho menor de lo que podría esperarse, dada la gravedad de la necrosis parenquimatosa. El espécimen con escasa reacción inflamatoria quizás pueda conducir a la errónea interpretación de escasa lesión parenquimatosa. Si la biopsia se efectúa a los 2 o 4 semanas de abstinencia, la reacción inflamatoria es mucho mayor.

Los procesos proliferativos de la hepatitis alcohólica son de tipo cicatricial por tejido fibroconectivo. La colágena es visible, no sólo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

en los septos establecidos sino también en los espacios subsinusoidales adyacentes a los hepatocitos. El desarrollo de este tipo de fibrosis subsinusoidal conduce a la formación de una membrana basal sinusoidal. La fi brosis subsinusoidal no es un dato patognomónico de la hepatitis alcohóli ca, aunque se asocia habitualmente con esta lesión. En la hepatitis de origen alcohólico esta fibrosis lobular suele extenderse a la vénula hepática y produce engrosamiento de su pared. A medida que el proceso cirrótico se establece, en el paciente que ha dejado de beber, el exudado celular in flamatorio (predominantemente polimorfonuclear) se convierte en un infiltrado de células redondas en el que predominan los linfocitos, aunque también se observan macrófagos y células plasmáticas. El bajo grado de ne - crosis e inflamación que se ve en muchos pacientes con alcoholismo (y en mandriles alimentados con alcohol) puede ser suficiente para promover ci - catrización. La actividad de la hepatitis alcohólica puede persistir has ta 12 meses después de suspender la ingestión de alcohol.

La lesión denominada esclerosis central no es constante en los casos de esteatosis ni en los de hepatitis; y cuando está presente es irregular según los campos microscópicos examinados, de modo que hay venas esclero - sadas y otras normales en el mismo hígado con esteatosis o hepatitis al - cohólicas bien desarrolladas. Por tanto no es la lesión más temprana y ca - racterística como se ha sugerido. <sup>8,22,35,36</sup> Si podría ser un tipo importan

te de lesión en algunos casos. Creemos que se debe ver como una manifesta - ción de la fibrosis sinusoidal a nivel de la zona III del lobulillo hepá - tico. Las venas irregular y asimétricamente esclerosadas tanto portales co - mo centrales así como la formación de puentes de tejido conectivo en casi todas las direcciones de una vena central o espacio porta apoyan este con - cepto.

Un concepto acorde con nuestras observaciones es que la esclerosis pe - rivenular, central, alcohólica es indicativa de consumo abundante y prolon gado de alcohol. Esto también esta de acuerdo con las observaciones hechas

en ratas, en las cuales no se ha podido producir esta lesión debido a la aversión natural de estos animales por el alcohol.<sup>37</sup>

La esclerosis perivenular central en alcohólicos es indicativa de consumo abundante y prolongado de alcohol. Por otra parte, en ratas sólo se ha logrado producir hígado graso pero no fibrosis central ni cirrosis, probablemente por la aversión natural de las ratas por el alcohol.<sup>37</sup> Esta lesión esclerosis perivenular, presente junto con inflamatorias, se ha denominado esteatonecrosis alcohólica.<sup>22</sup> Necrosis hialina esclerosante,<sup>35</sup> además de otros nombres,<sup>36</sup> apuntando que es la lesión precursora de la cirrosis.<sup>8</sup>

Tampoco concordamos en que la lesión inicial de la hepatitis alcohólica radica en la periferia del lobulillo hepático.<sup>8,38</sup> Observamos más bien a lesiones de la totalidad del parénquima celular, con inicio de fibrosis tanto en regiones perivenulares como periportales, resultado de la fibrosis sinusoidal en estos lugares. La razón de que la fibrosis sea manifiesta temprana y significativamente en ellos es quizá la existencia normal de células de reserva capaces de producir fibras colágenas en una respuesta inflamatoria como son los fibroblastos,<sup>39</sup> y las células de los colangiolo.<sup>2,13</sup> Esto explica que los puentes fibrosis nazcan de las regiones portales y centrales extendiéndose en todas direcciones como es fácilmente observable en la dificultad que se encuentra para identificar espacios porta y venas centrales (de las preexistentes antes de iniciarse el daño) sobre todo cuando se han formado nuevos colangiolo o conductillos biliares. Pensamos entonces que la lesión más característica y temprana es la fibrosis sinusoidal de localización portal, central o mediozonal, existiendo todas en un mismo caso, en mayor o menor grado, así como las consecuencias de esta fibrosis que son: esclerosis central ensanchamiento y difusión portal, y formación de puentes de tejido conectivo en todas direcciones desde las venas centrales o desde los espacios porta y no sólo a partir de las venas centrales como lo han señalado Gerber y Popper<sup>38</sup>

Aunque las lesiones inducidas por el alcohol se hallan en todo el lobulillo hepático y generalizadas a todo el hígado la fibrosis es de formación

40

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

irregular con diversos grados de intensidad en diferentes zonas del lobulillo hepático y en diferentes lobulillos hepáticos, pero con ataque de todos ellos en la totalidad del hígado. Esta puede ser la causa de las observaciones que indujeron a considerar la esclerosis central como la lesión más típica y temprana debido a que se hicieron en material de biopsia.

La hepatitis alcohólica es una lesión precirrótica, <sup>12,40</sup> aunque reversible, <sup>41</sup> aguda o crónica, <sup>40,42</sup> sintomática o asintomática. <sup>2</sup> Aparece habitualmente <sup>40</sup> tres años de ingesta excesiva del alcohol, aunque en unos pocos pacientes se produce dentro del primer año, <sup>23</sup> y, en numerosos sujetos, no aparece nunca, incluso después de beber durante décadas, <sup>43</sup> Es notable que el hígado graso está universalmente presente en una población de bebedores excesivos y que la cirrosis del hígado esté presente en 10 a 50% dependiendo de las dosis y duración de la ingesta, en cambio la hepatitis alcohólica florida <sup>11</sup> no es común.

Los síntomas comunes son: anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal y pérdida de peso. Los hallazgos de exploración: hepatomegalia desnutrición - ictericia, ascitis y hemorragia gastrointestinal. <sup>23,35</sup> La mortalidad es menor del 15% <sup>22,23,35</sup>

La gravedad de la hepatitis alcohólica no se refleja en las pruebas de función hepática de rutina; las transaminasas glutámicoal acética y glutámico pirúvica no están decididamente elevadas y el aspecto clínico y el de laboratorio puede simular ictericia obstructiva. La actividad de deshidrogenasa glutámica se correlaciona mucho mejor con el grado de necrosis hepática o inflamación que las transaminasas séricas o la gammaglutamiltranspeptidasa. <sup>11</sup> La SGOT es normal en un 15 a 25% de los pacientes, y cuando aumenta lo suele hacer por debajo de las 300 unidades. En caso de sobrepasarlas <sup>11</sup> es signo de alteración histológica importante, existiendo en ocasiones casos con más de 500 unidades y raras veces superior a 1000 unidades. La fosfatasa alcalina está casi siempre elevada y no suele sobrepasar el triple

41

del límite superior normal. También en un 60 a 90% de los pacientes se eleva la bilirrubina, y las cifras superiores a los 5 mg. ,por ciento son, en general, indicio de hepatitis alcohólica importante. En ausencia de cirrosis, aparece en el 50 a 75% de los pacientes una disminución de la albúmina sérica con un aumento de la gammaglobulina. La biopsia es esencial para el diagnóstico de hepatitis y nos da información de valor pronóstico.

La gravedad de la hepatitis alcohólica se correlaciona con la posibilidad de desarrollar cirrosis posteriormente.

La historia natural de la hepatitis alcohólica es más bien la de una afección crónica. Si se deja la ingesta de alcohol tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, la hepatitis alcohólica puede seguir dos caminos: 1) curarse, volviendo el hígado a la normalidad o 2) evolucionar a una forma agresiva y desarrollar cirrosis. Si se vuelve a las bebidas alcohólicas, la hepatitis alcohólica también puede tomar dos caminos diferentes; 1) persistir pero en forma aún reversible o bien 2) pasar a la forma crónica agresiva. En el primer caso, las lesiones pueden persistir durante años, pero el hígado puede volver a la normalidad si se deja de beber. La forma agresiva evoluciona a la cirrosis, generalmente en el curso de un año.

PATOLOGIA ORGANICA HEPATICA POR ALCOHOLISMO: CIRROSIS

Es el resultado cicatrizal de la necrosis parenquimatosa o inflamación, en la que el tejido conectivo fibroso rodea nódulos de parénquima regenerado o en periodo de regeneración. Una vez establecida la cirrosis, no cesariamente constituye una lesión en estado de reposo o estacionario. El proceso que provocó la fibrosis puede continuar de forma florida o más lenta dependiendo de: 1) la actividad de los fibroblastos en los nódulos cirróticos o en los septos, 2) la extensión de necrosis parenquimatosa en los nódulos, 3) la adecuación del suministro vascular y deficiencia de colagenasa. La fibrosis hepática está probablemente estimulada por el daño celular, que ocasiona inflamación. La inflamación también puede ser consecuencia del estímulo directo del alcohol.

42

Es posible que el alcohol pueda ocasionar cirrosis, no solamente a través de cicatrización que resulta de la necrosis e inflamación sino también por efecto directo sobre el metabolismo de la colágena, la proteína predominante del tejido fibroso.<sup>11</sup>

Los factores inmunológicos participan en el proceso de inflamación y cicatrización, pero su significado concreto en la producción de la cirrosis no se ha establecido. La sustancia hialina alcohólica es capaz de provocar anticuerpos y los linfocitos sensibilizados a ella elaboran factores blastogénicos, de inhibición de la migración, citotóxico y fibrogénico.<sup>43,49,50,51</sup>

La colágena puede incrementarse hasta cinco veces en la cirrosis. La fibrosis hepática se desarrolla alrededor de los espacios porta, alrededor de los túbulos biliares proliferados, alrededor de la vena central y alrededor de los hepatocitos, de localización subsinusoidal, en donde la célula de Ito puede representar el fibroblasto "dormido". Se han demostrado por microscopía electrónica transiciones de células de Ito-célula de Ito activada fibroblasto.<sup>46,52</sup>

El espacio de Disse en las personas normales es menor de 0.5 micras de ancho, excepto en la unión de los hepatocitos, donde se extiende a distancias variables entre células vecinas. Este espacio contiene microvellosidades de los hepatocitos y pocas fibras de colágena, algunas veces agregadas en haces pequeñas. En las enfermedades hepáticas agudas el espacio de Disse está ensanchado, debido en parte a pérdida de las vellosidades de los hepatocitos y al contenido de este espacio: linfocitos, macrófagos, detritus amorfos, fibrillas de colágena y organelos celulares o parte de ellos. A medida que la proceso hepático es más crónico, se observan haces gruesos de colágena formado casi una lámina continua pero sin formar una membrana basal.

En el proceso hepático crónico se desarrolla una membrana basal y capilarización sinusoidal, la transformación de una circulación abierta a una cerrada. Dentro del parénquima nódular de la cirrosis, sin fibrosis y sin necrosis, el espacio de Disse es normal. En la cirrosis activa, en las áreas de <sup>43</sup>

fibrosis parenquimatosa y cerca de los septos, muchos cordones he-  
páticos, especialmente aquellos con más de una lámina celular, están  
separados por una membrana basal alrededor de los sinusoides. <sup>54</sup>

El hígado cirrótico puede experimentar un proceso continuo de rees-  
tructuración por fenómenos mesenquimatosos y parenquimatosos activos  
Tales fenómenos activos son responsables del paso desde el aspecto  
micronodular de la cirrosis alcohólica al macronodular. <sup>74</sup> La cirro-  
sis recibe el calificativo de inactiva cuando los nódulos no presen-  
tan necrosis parenquimatosa, inflamación ni fibrosis activa. Los hí-  
gados con cirrosis inactiva no muestran necrosis parenquimatosa, in-  
flamación ni fibrosis activa, los septos fibrosos pueden presentar  
un aspecto celular, la demarcación entre nódulos y septos es defini-  
da. <sup>8</sup> La actividad de la cirrosis se caracteriza por la presencia de  
gran número de fibroblastos y células mononucleares, márgenes ricos  
en glucosaminoglucanos que dan positiva la reacción con azul alcia -  
<sup>43,55</sup>  
no.

Los nódulos hepatocelulares pueden ser activos o pasivos, rege-  
nerantes hiperplásicos o regenerados, y monolobulares o multilobula-  
res. Todas las formas de daño hepático es seguida de nueva formación  
de hepatocitos. <sup>45,56</sup> Esto se puede reconocer por las mitosis, o mejor  
midiendo el consumo de timidina tritiada, un reflejo de la síntesis  
de DNA. Si el daño continúa la proliferación de hepatocitos excede  
la pérdida dando reemplazamiento e hiperplasia. Con el microscopio  
de luz la regeneración está indicada por las placas hepáticas cuyo  
grosor es de dos o más células. En vista de la larga vida del he-  
patocito el grosor de las placas persiste más que la actividad mitó-  
tica. Así al tiempo del examen puede ser hiperplásico en la micros-  
copia de luz y no presentar síntesis de DNA ni mitosis los indicado -  
res citológicos de formación de células nuevas son: escasas mitosis  
y células grandes con núcleos basófilos grandes; placas de dos célu-

las en la periferia nodular y nódulos con placas de más de dos células. Uno puede hablar de nódulos de regeneración en el cual la síntesis de DNA está aumentada y nódulo regenerado en el cual la síntesis de DNA no es más grande que en el resto del parénquima, esto es, los nódulos son pasivos o activos. Mientras que en fases incipientes del daño hepático los nódulos son monoclobulares, los nódulos posteriores son multilobulares. Se distinguen dos tipos de nódulos multilobulares: en uno el nódulo representa parénquima preexistente y la relación normal entre las venas hepáticas y los espacios porta se conserva en el otro tipo de nódulo multilobular puede estar compuesto de parénquima formado de nuevo y se caracteriza por exceso de canales y pequeños espacios porta hiperplásicos.<sup>56</sup>

La proliferación de conductos biliares se ve comunmente en los espacios porta expandidos y áreas periportales en muchas condiciones, generalmente son tortuosos e irregulares compuestos de células cuboides, tienen luces poco definidas. Las células de los conductillos parecen proceder de los hepatocitos por las siguientes razones se demuestran marcadores de hepatocitos en algunos ductulos proliferados, como actividad de glucógeno y glucosa 6 fosfatasa; reconoce hialina alcohólica ocasionalmente en algunas células epiteliales de conductillos biliares neoformados, se reconocen formas de transición de varios grados entre hepatocitos y conductillos mediante microscopía de luz y electrónica. La mayoría de los conductillos biliares periportales proliferados parecen provenir de cordones hepáticos más que de multiplicación de conductillos biliares preexistentes.<sup>27</sup>

Morfológicamente la cirrosis se clasifica en tres variedades:

1. Cirrosis micronodular. Los nódulos son menores de 3 mm de diámetro, los septos menores de 2 mm de diámetro y generalmente de igual anchura.

2. Cirrosis macronodular. El tamaño de los nódulos varía; muchos son mayores de 3 mm y algunos de más de 3 cm. Se componen frecuentemente de muchos lóbulos, los septos irregulares varían en anchura y frecuentemente son amplios después del colapso de múltiples lóbulos y nódulos. El hígado puede estar decididamente deformado particularmente el lóbulo izquierdo.
3. Cirrosis mixta. Con caracteres de ambas variedades macro y micronodular. El tamaño y peso del órgano pueden ser mayores o menores de lo normal.<sup>8,58</sup>

En la cirrosis las características claves que llevan al deterioro funcional son los nódulos hepatocelulares, los septos<sup>56</sup> y las alteraciones de la circulación hepática:<sup>47,59</sup>

- 1) anastomosis arteriovenosas en los septos,<sup>47</sup>
- 2) distorsión de los vasos, colangiomas y linfáticos en los septos<sup>59</sup>
- 3) formación de cortocircuitos entre la vena porta y vena hepática, entre la arteria hepática y vena hepática.<sup>47</sup>

Se han observado pocas anastomosis entre las ramas de la vena porta, más de la vena porta y la arteria hepática y muchas entre ramas de la vena porta y venas hepáticas. Las anastomosis porta hepáticas o fístulas internas de Eck, características de la cirrosis, se desarrollan a partir de sinusoides preexistentes incluidos en los septos.<sup>60</sup> También se han demostrado proliferación de las arterias hepáticas, reducción de los lechos venosos, sobre todo los hepáticos, y aumento de las comunicaciones entre arterias hepáticas y venas portales.<sup>59</sup>

El diagnóstico y el pronóstico de la cirrosis hepática por alcoholismo se basa en los siguientes criterios histológicos.

La cirrosis generalmente se considera un estado cicatrizal irreversible. El recambio de las fibras de colágena sugiere la posible regresión de los septos. En el hombre se ha descrito la regresión de la cirrosis por hierro.<sup>12</sup>

46

Según hallazgos en biopsias hepáticas humanas y datos experimentales:

- 1) La fibrosis difusa, no septal, en el parénquima lobular que se ve en la hepatitis alcohólica es reversible, aún con aumento evidente de tejido conectivo.
- 2) Los septos de tejido conectivo hipocelulares son menos reversibles que los septos celulares.
- 3) La necrosis en parches es el mejor indicador del progreso de la cirrosis o hepatitis crónica. Esta lesión aparentemente refleja autoperpetuación. Debe diferenciarse de la prueba histológica del agente agresor, como la sustancia hialina de Mallory e infiltrado parenquimatoso de leucocitos polimorfonucleares asociados con el abuso de alcohol.

El método más fiable de diagnóstico es la biopsia, y el tipo más frecuente de biopsia se efectúa mediante punción percutánea con aguja. El diagnóstico se establece con facilidad cuando 1) existen nódulos de parénquima separados por septos fibrosos. 2) se muestran vénulas hepáticas incluidas en los septos fibrosos o en íntimo contacto con ellos, 3) hay diferencias en el tamaño de las células hepáticas y en aspecto entre un área y otra; que se puede acompañar de displasia celular hepática o por crecimiento activo: placas de hepatocitos gruesas (evidencia de compresión); 4) la fragmentación del espécimen de biopsia, con y sin tejido fibroso en los márgenes de los fragmentos o parcialmente rodeados de este tejido; en ese caso puede diagnosticarse cirrosis si se observan fragmentos con tejido conectivo rodeando más del 50% de su circunferencia; si el tejido fibroso es escaso se puede reconocer solamente con la tinción para reticulina o colágena, 5) la proporción aumentada de vénulas hepáticas en asociación con espacios porta hiperplásicos y junto con travécu-

las de hepatocitos de varias células de grosor sugiere un nódulo mul  
8,59  
tilobular de regeneración.

En el caso 474=80 hallamos una cirrosis mixta con exposición -  
prolongada e intensa al alcohol que la hace portadora de intensa es-  
teatosis y activa (necrosis hepatocelular, cuerpos de Mallory). El  
nódulo de regeneración que se había formado reaccionó como el teji-  
do de un hígado normal, es decir experimentó intensa degeneración -  
grasa y formación de algunos cuerpos de Mallory, como en un caso de  
transición entre esteatosis intensa y hepatitis. El mismo parénqui-  
ma hepático, circunscrito por tejido conectivo, correspondiente al  
resto del hígado cirrótico reaccionó como tejido hepático normal al  
exponerse al alcohol: intensa degeneración grasa y necrosis hepato-  
celular escasa con algunos cuerpos de Mallory. En este caso consi-  
deramos que se trataba de una cirrosis mixta inactiva, de ser cier-  
to ilustra como el alcohol actúa en un hígado cirrótico y que el al-  
cohol mismo es la causa de la perpetuación del daño hepático que -  
causa la cronicidad de la hepatitis, la actividad de la cirrosis y  
el progreso o evolución de cada una de las diversas lesiones.

De nuestras observaciones macroscópicas de hígados con lesión  
alcohólica podemos decir que es típico el aspecto, de la hepatitis  
alcohólica, siendo un hígado grande, liso, de superficie brillante  
con o sin tinte verdoso dependiendo de la colestasis intrahepática  
existente. En general la mayoría de los casos de hepatitis bien es-  
tablecida tienen cierto grado de colestasis y la esteatosis masiva  
pura no.

No es fácil distinguir entre hepatitis con fibrosis acentua-  
da (presenta superficie nodular) y cirrosis micromodular activa -  
(tinte verdoso).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

48

El aspecto de la cirrosis micronodular inactiva también es típico, el descrito por Laennec como nodular regular, de color naranja; los nódulos no rebasan 0.3cm de diámetro.

El aspecto de la cirrosis mixta alcohólica también es típico y al igual que las anteriores lesiones el dato clave de sus características es la regularidad del proceso.

En el estudio de la relación entre tipo de lesión y tiempo de alcoholismo encontramos que los resultados apoyan la secuencia evolutiva: esteatosis, hepatitis, cirrosis micronodular y cirrosis macronodular. En un mismo caso estas lesiones se presentan en orden de antigüedad. Estas observaciones hacen menos probable la predisposición innata al daño por alcohol y un supuesto papel importante de los factores inmunológicos. Finalmente, también apoyan la secuencia: hepatitis con esteatosis predominante, hepatitis mixta y hepatitis sinesteatosis.

La frecuencia de cada tipo de lesión apoya esta evolución. Esto es: la esteatosis es fácilmente reversible, frecuentemente asintomática, de poca gravedad clínica y fácil de pasar al siguiente estado evolutivo que es la hepatitis, de ahí la rareza de encontrarla en material de autopsia. En su turno, la hepatitis más evolucionada es la que no tiene esteatosis, de ahí la mayor frecuencia de esta lesión. Quizá sea más fidedigno de evolución de la lesión la abundancia de fibrosis, más que de esteatosis; pues ésta puede producirse rápidamente y de igual forma desaparecer rápidamente, así que en un caso de hepatitis con abundante fibrosis (lesión más evolucionada) puede existir exposición aguda y grave de alcohol que produzca esteatosis importante haciéndola aparecer como reciente si no se da valor a la fibrosis. Por otra parte, la hepatitis con esteatosis predominante, con fibrosis ligera o sin ella, es claramente un estado de transición con la esteatosis que la antecede y la hepatitis

con abundante fibrosis es un claro estado de transición con la cirrosis que la sigue (micronodular). Por último, la cirrosis mixta es la menos frecuente y este hecho hace evidente la dificultad de llegar a este estado pues se necesita más tiempo para ello, haber dejado de beber por cierto tiempo y haber superado la gravedad de los estados clínicos de la hepatitis y cirrosis micronodular que con gran frecuencia se presentan.

Estos datos han resultado útiles en este trabajo a pesar de las dificultades de obtener los antecedentes de alcoholismo, calificarlos y cuantificarlos, pues hay tanta variedad e intensidad en el beber como bebedores. Probablemente esta sea la causa de la aparente "susceptibilidad individual" <sup>72</sup> a las lesiones por alcohol. Cuantificar el alcoholismo en los casos que se observan en la práctica diaria de un hospital, como en nuestros casos, es sencillamente imposible, así que tomamos el tiempo de alcoholismo en años desde que se inició el hábito hasta la fecha de última ingestión sin hacer caso de el ritmo y modalidad del hábito alcohólico.

En lo referente a la edad de presentación de las lesiones estudiadas no se encontraron diferencias significativas. La observación se explica por la diferente edad en que se empieza el hábito de beber alcohol y apoya la idea de que a cualquier edad se es susceptible de presentar cualquier tipo de lesión, siempre que se tenga exposición al alcohol; esto también rechaza la "predisposición innata".

Los pesos de los hígados están acordes con la evolución de las lesiones que se ha propuesto; así a medida que el daño es más evolucionado el hígado pesa menos y esto podría deberse a la pérdida progresiva de parénquima y a la abundancia de tejido conectivo más denso y menos rico de comprobar en agua, a pesar de la actividad -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

50

regenerativa de los hepatocitos. Esto también sugiere que muy pocas veces se restablece la cantidad normal de parénquima en un hígado cirrótico y que en términos prácticos los hepatocitos están - continuamente en actividad regenerativa en la cirrosis hasta la - muerte del individuo. En los siguientes casos de cirrosis mixta el hígado pesó más de 2000 g.

1980:	AUTOPSIA	416	2500.0 g	NO ACTIVA CON ESTEATOSIS
		421	2900.0	NO ACTIVA SIN ESTEATOSIS
		474	2950.0	ACTIVA CON ESTEATOSIS
1981:	AUTOPSIA	520	2800.0	NO ACTIVA CON ESTEATOSIS
1982:	AUTOPSIA	108	3700.0	NO ACTIVA CON ESTEATOSIS
		395	2000.0	NO ACTIVA CON ESTEATOSIS
		477	2500.0	ACTIVA CON ESTEATOSIS
1983	AUTOPSIA	347	2000.0	NO ACTIVA CON ESTEATOSIS.

Al analizar individualmente estos casos, encontramos datos - dispares con respecto al tiempo de alcoholismo, esto también sucede con los demás tipos de lesiones y se ha dado una explicación anteriormente. Sobre esto lo que se puede concluir es que la esteatosis se asocia con el mayor peso del hígado y no contradice que en pocos casos el hígado alcanza el volumen normal de parénquima. Todos estos datos no apoyan la secuencia evolutiva de las subdivisiones de los dos tipos de cirrosis.

LESIONES CONCOMITANTES Y COEXISTENTES CON HEPATOPATIA ALCOHOLICA  
Infecciones. Existe pruebas de que los pacientes con cirrosis alcohólica hepática tienen susceptibilidad aumentada a las infecciones. Estas infecciones pueden estar causadas por los organismos - Gram positivos o Gram negativos, bacilos tuberculosos u hongos. Indudablemente muchos factores están implicados en esta susceptibilidad aumentada, entre ellos está la mal nutrición, disminución de la síntesis de proteínas, alteraciones inmunológicas, cortocircuitos, permeabilidad intestinal, fagocitosis alterada, quimiotaxis - leucocitaria deficiente y completamente sérico disminuido. En la

serie estudiada en este trabajo se observaron 57 casos con infección, lo que constituye 20.6 del total de autopsias. Por orden de creciente de frecuencia las infecciones observadas fueron: 27 casos de tuberculosis, 9 de pielonefritis, 6 de peritonitis, 4 de bronquitis y las restantes de procesos variables. La tuberculosis no sólo fue la infección más frecuente sino que el mayor número de casos (18) ocurrió entre los grupos III a VI de la serie considerada o sea: hepatitis alcohólica mixta, hepatitis alcohólica sin esteatosis, cirrosis hepática micronodular no activa con esteatosis y cirrosis hepática micronodular no activa sin esteatosis.

Factores nutritivos. Los signos clínicos de deficiencia nutritiva pueden deberse a 1) anorexia o alimentación insuficiente, 2) mala absorción intestinal para determinados principios nutritivos, 3) capacidad disminuida del hepatocito para captar, almacenar y unir los alimentos absorbidos, 4) reducción de la conversión de los alimentos en metabolitos activos, y 5) pérdida excesiva de principios nutritivos durante las fases catabólicas de las lesiones hepáticas. Las deficiencias vitamínicas más frecuentes son la disminución de ácido fólico, tiamina y piridoxina. Es frecuente la deficiencia de zinc, magnesio, manganeso o molibdeno, y en cambio el aumento del cobre y del hierro, casi todos los alcohólicos con cirrosis presentan alteraciones de las proteínas circulantes y entre ellas las inmunoglobulinas. En el alcohólico con hígado graso hay alteraciones séricas de los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol.<sup>17</sup> Todos los casos de la serie estudiada presentaron desnutrición, aunque en grados variables

Alteraciones hematológicas. Las pruebas de coagulación diseñadas para medir los factores de coagulación producidos por el hígado son, en efecto, pruebas funcionales hepáticas: tiempos de protombina, --

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

52

## TESIS CON FALLA DE ORIGEN

parcial de tromboplastina y de trombina coagulante y cuenta de plaquetas. La enfermedad hepática es una causa frecuente de anomalías de la coagulación que se puede asociar con hemorragia clínicamente significativa. La patogénesis de la hemorragia en la enfermedad hepática es oscura pero puede deberse a diversas condiciones como síntesis deficiente de varios factores de la coagulación, síntesis de factores de la coagulación anormalmente estructuradas, utilización acrecentada de factores consumibles, fibrinólisis excesiva, trombocitopenia o combinaciones de otras anomalías.

El hígado es el sitio de producción de los factores I, II, V, VII, VIII, IX y X; de todos ellos los llamados factores II, VII, IX y X dependen de la vitamina K para su síntesis (el llamado complejo de la protrombina). La vitamina K como es liposoluble, requiere de bilis para su absorción en la parte superior del intestino delgado. La vitamina K proviene de dos fuentes: 1) vitamina K exógena (la mayor parte en las hojas verdes de vegetales), 2) vitamina K endógena producida por la flora bacteriana normal del intestino. Después de que se absorbe la vitamina K, parece circular con los quilomicrones y lipoproteínas antes de ser transportadas al hígado. Los estudios en animales indican que la vitamina K se almacena principalmente en el hígado, aunque otros tejidos contienen compuestos con actividad de vitamina K. El hígado es el principal sitio de almacenamiento - en el hombre, y la distribución precisa de la vitamina en los tejidos, no se ha establecido.

Los anticoagulantes orales como la cumarina y la inandiona interfieren con la acción de la vitamina K dentro del hepatocito. Estas drogas son anticoagulantes indirectos porque no inhiben directamente a los factores II, VII, IX y X pero disminuyen el nivel plasmático de ellos. El antagonismo puede ser de tipo competitivo debido

a la estructura similar de los cumarínicos y la vitamina K.

El hígado también puede ser un probable productor de los factores XI, XII, y XIII, pero no se disponen de estudios definitivos. También podría haber un sitio extrahepático de síntesis de fibrinógeno.  
61

Las alteraciones hematológicas de la cirrosis hepática muy probablemente son la causa de hemorragias, tanto del tubo digestivo como de otros órganos, que causan la muerte en ausencia de lesiones evidentemente.

Alteraciones endocrinológicas. La teoría de que las características endócrinas de la cirrosis resultan primariamente de hipoestrogenismo causadas por degradación reducida de estrógenos por la enfermedad hepática no se puede sostener, debido a que la velocidad de la depuración metabólica de estradiol es normal en la mayoría de los pacientes.

La relación entre las características endócrinas clínicas y las anomalías hormonales de la cirrosis no es clara. Las características del hipogonadismo y los signos generalmente atribuidos al exceso de estrógenos, importantemente ginecomastia, nevos arácnos y eritema palmar, no se correlacionan con los resultados de las cuantificaciones de testosterona y estradiol o sus niveles de producción respectiva. La deficiencia de gonadotropina ocurre en la insuficiencia hepática y en algunos pacientes con hemocromatosis, los hallazgos más usuales son los niveles elevados de gonadotropina coriónica. Esto sugiere que el hipogonadismo es primario en muchos pacientes con cirrosis.

Las causas de los niveles elevados de estradiol podrían ser : conversión periférica aumentada de precursores de estradio o secre-

54

ción testicular aumentada de estradiol. Los hallazgos histológicos de la atrofia testicular son: estadio I, los espermatozoides están casi ausentes, las espermátides pueden estar un poco aumentadas en número y puede haber espermátides anormales. En el estadio II - las espermátides están disminuidas en número y hay formas sinciciales y formas gigantes así como varios grados de fagocitosis. En el estadio III los espermatozoides decrecen, y en el estadio IV desaparecen las espermatogonias, y las células de Sertoli en el estadio V. En la serie motivo de la presente comunicación, los casos con estudio testicular presentaron atrofia en estadios II y III.

Parece que la atrofia testicular asociada con la cirrosis alcohólica ocurre en las fases de actividad histológica de la lesión hepática. Esta atrofia asociada con la fase activa no es invariable, no es completa y aparentemente reversible cuando termina la actividad. Se debe decir también que el aspecto del epitelio germinal no se correlaciona siempre con el peso de los testículos.

65

**Pancreatitis.** El alcohol inhibe la secreción exocrina del páncreas por un efecto directo sobre las células disminuyendo probablemente el metabolismo celular, produciendo así el suministro celular de energía, lo que puede destruir los mecanismos homeostáticos suficientemente para producir muerte celular y los rasgos lesiones inflamatorias consecuentes, vistas en la pancreatitis. Por otro lado, el alcohol incrementa la secreción de ácido clorhídrico gástrico y éste incrementa la liberación de secretina en el duodeno y así, indirectamente, estimula la secreción pancreática.

68

69

En la serie de autopsias, motivo de la presente comunicación, se encontraron 46 casos de pancreatitis, lo que constituye el 16.6% del total. De esas pancreatitis 12 fueron agudas y 34 crónicas y el mayor número se observó entre los pacientes de los subgrupos III a

VI, o sea: hepatitis alcohólica mixta, hepatitis alcohólica sin esteatosis, cirrosis micronodular no activa con esteatosis y cirrosis micronodular no activa sin esteatosis. Es impresionante la observación en este mismo material de que la tuberculosis es más frecuente en los mismos sub-grupos, como ya se hizo notar anteriormente.

Hepatocarcinoma. La actividad de regeneración puede ser la responsable de la transformación carcinomatosa.

<sup>70</sup> Lee, en 30% de 84 casos de alcohólicos se encontró hepatocarcinoma, más estrechamente relacionado con la edad y más común en hombres; - también fue mayor la incidencia en hombres que suspendieron la bebida algún tiempo antes de morir y correspondientemente la cirrosis macronodular era la variedad con mayor proporción de casos de hepatoma. De 18 casos de cirrosis "postnecrótica" solamente uno de ellos dió historia de hepatitis viral. Solamente tres pacientes con cirrosis "post necrótica" tenía hepatocarcinoma.

Sólo en uno de nuestros pacientes con cirrosis mixta por alcoholismo se encontró hepatocarcinoma que constituye el 1.5 % de los casos de cirrosis mixta y el 0.5% de la suma de las autopsias de cirrosis micronodular y mixta. Esta incidencia es muy baja en relación con la observada por otros autores, como el ya citado 30% de <sup>70</sup> Lee y el de 2-10%, respectivamente, de Molina y Sánchez. <sup>73</sup> Probablemente esta discrepancia sea debida a que el hepatocarcinoma es más frecuente en la cirrosis macronodular como lo han señalado López <sup>63</sup> Corella y col.

#### V. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se estudia la evolución de las lesiones hepáticas por alcoholismo en 276 autopsias efectuadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Juárez S.S.A. Todos los pacientes de la serie tenían antecedentes alcohólicos y diagnostico clínico de hepatopatía por alcoholismo.

VI, o sea: hepatitis alcohólica mixta, hepatitis alcohólica sin esteatosis, cirrosis micronodular no activa con esteatosis y cirrosis micronodular no activa sin esteatosis. Es impresionante la observación en este mismo material de que la tuberculosis es más frecuente en los mismos sub-grupos, como ya se hizo notar anteriormente.

Hepatocarcinoma. La actividad de regeneración puede ser la responsable de la transformación carcinomatosa.

<sup>70</sup> Lee, en 30% de 84 casos de alcohólicos se encontró hepatocarcinoma, más estrechamente relacionado con la edad y más común en hombres; - también fue mayor la incidencia en hombres que suspendieron la bebida algún tiempo antes de morir y correspondientemente la cirrosis macronodular era la variedad con mayor proporción de casos de hepatoma. De 18 casos de cirrosis "postnecrótica" solamente uno de ellos dió historia de hepatitis viral. Solamente tres pacientes con cirrosis "post necrótica" tenía hepatocarcinoma.

Sólo en uno de nuestros pacientes con cirrosis mixta por alcoholismo se encontró hepatocarcinoma que constituye el 1.5 % de los casos de cirrosis mixta y el 0.5% de la suma de las autopsias de cirrosis micronodular y mixta. Esta incidencia es muy baja en relación con la observada por otros autores, como el ya citado 30% de <sup>70</sup> Lee y el de 2-10%, respectivamente, de Molina y Sánchez. <sup>73</sup> Probablemente esta discrepancia sea debida a que el hepatocarcinoma es más frecuente en la cirrosis macronodular como lo han señalado López <sup>63</sup> Corella y col.

#### V. RESUMEN Y CONCLUSIONES

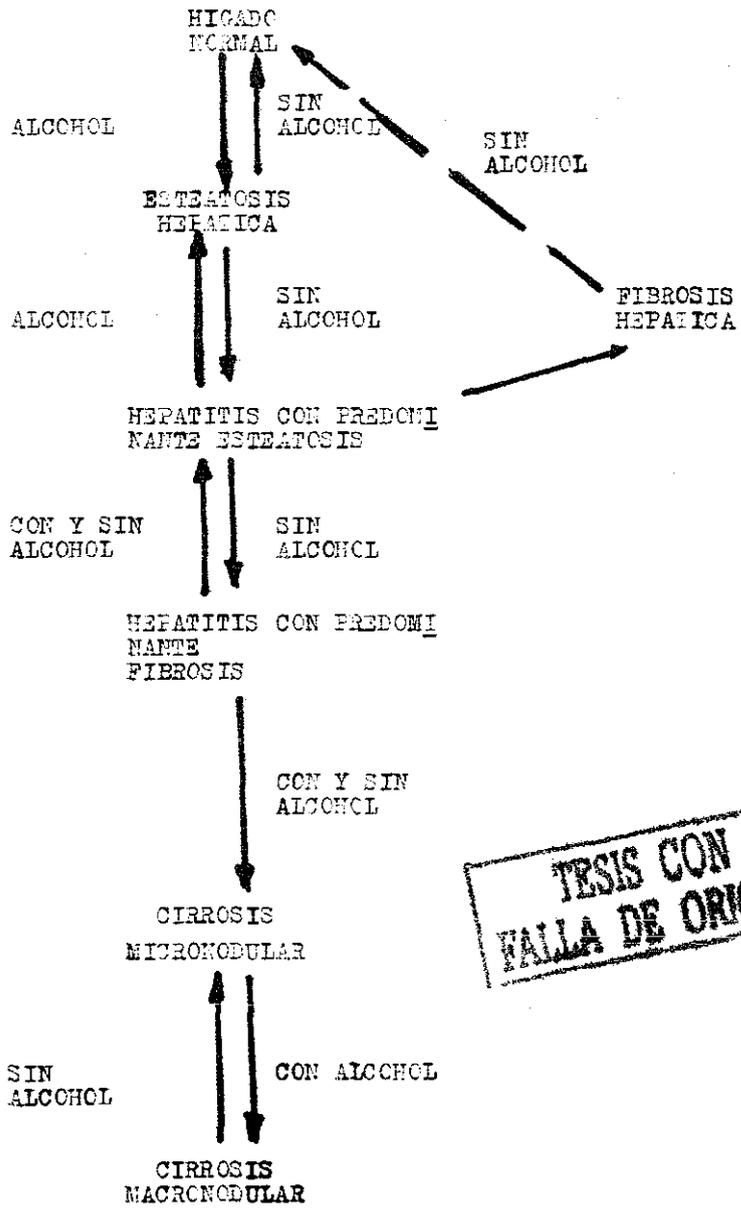
1. Se estudia la evolución de las lesiones hepáticas por alcoholismo en 276 autopsias efectuadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Juárez S.S.A. Todos los pacientes de la serie tenían antecedentes alcohólicos y diagnostico clínico de hepatopatía por alcoholismo.

2. Con el objeto de correlacionar lesión hepática y alcoholismo, se dividieron las lesiones en esteatosis, hepatitis y cirrosis y, para mayor precisión se subdividieron en 12 variedades que se correlacionan con la duración del alcoholismo, por carecer de información sobre cantidad y cavidad de las bebidas alcohólicas.

3. La lesión denominada esclerosis central no es constante en la esteatosis o en la hepatitis alcohólicas y no se encontraron datos para considerar esa esclerosis venular central como la lesión más típica y temprana de las inducidas por el alcohol.

4. Las lesiones hepáticas por alcoholismo se inician con esteatosis, continua con hepatitis y siguen con cirrosis. Se observó un amplio y completo aspecto de lesiones donde esteatosis hepática leve alcohólica hasta cirrosis mixta, con su posición entre unos estadios y otros.

5. La evolución y reversibilidad de las lesiones hepáticas por alcoholismo se pueden esquematizar así:



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

58

6. La relación inflamatoria al daño hepático por alcohol es, en general, escasa en comparación con la intensidad del daño hepatocelular y no guarda relación con la intensidad de esteatosis, necrosis o número de cuerpos de Mallory.
7. Es difícil identificar espacios porta y varias centrales en casos de hepatitis alcohólica bien desarrollada, en cualquiera de los subtipos.
8. En la cirrosis esos espacios porta y venas centrales no existen en el concepto con el que se identifican en un hígado normal.
9. La formación de tejido fibroconectivo sinusoidal es un proceso muy importante en la génesis de la cirrosis y presente aún en estados de inflamación y necrosis ligera, de manera que es más importante que la infiltración de células inflamatoria, lo que da lugar a puentes fibroconectivos, formación de capilares y ensanchamiento de los espacios porta y esclerosis de la vena central.
10. La fibrosis sinusoidal es periportal, perivenular y media zonal, se inicia en la periferia de los espacios porta y de la vena central, pero es más importante en la región periportal.
11. La formación de tejido conectivo sinusoidal, la reacción inflamatoria y la existencia de cuerpos de Mallory gravemente se acompañan al distribuirse en el parénquima hepático.
12. La formación de colangiolos también es un proceso importante, es acentuado en la región periportal y acompaña, casi siempre, a la formación de puentes fibroconectivos.
13. Frecuentemente se observan células de transición entre hepatocitos y colangiolos.
14. El caracter macroscópico característico de la cirrosis por alcohol es la regularidad de los nódulos y del ataque generalizado a todo el hígado.
15. El tipo de cirrosis mixta conserva no es tan irregular como la

calificada de tipo "postnecrótico". Los nódulos apenas rebasan 0.5 cm. en los casos más desarrollados. Es característico el aspecto - microscópico mixto de los nódulos y los bordes de ellos enteramente redondeados, como " a tensión "

16. El alcohol provoca la misma cadena de lesiones hepatocelulares que arrastran la extracelulares en el hígado normal o cirrótico.

17. Para identificar hepatitis y cirrosis activa se deben identificar cuerpos de Mallory.

18. Es de gran valor para calificar la lesión hepática por alcohol apoyarse tanto en las observaciones macroscópicas como con las microscópicas.

19. Es imprescindible cuantificar esteatosis, fibrosis, necrosis y degeneración celular al valorar una lesión.

20. A pesar de la regularidad y generalización de las lesiones hepáticas por alcohol un espécimen de biopsia puede no mostrar todos los caracteres presentes en un hígado, sobre todo en lo referente a grado y distribución de la fibrosis y número y distribución de los cuerpos de Mallory, esteatosis y células inflamatorias.

21. Nuestros resultados de la relación entre lesiones hepáticas y tiempo de alcoholismo hacen menos probable que mecanismos inmunológicos tengan una parte importante o decisiva en la perpetuación o progreso de la hepatitis o cirrosis por alcohol. Apoyan más el concepto de que las alteraciones inmunológicas son consecuencia y no causa de estas lesiones. Es la ingesta continuada de alcohol la que perpetúa y hace progresar el daño hepático.

22. Es notable la baja incidencia de lesiones concomitantes, como la pancreatitis, comunmente atribuida a alcoholismo, y de lesiones coexistentes, como las infecciones entre las que predominó la tuberculosis en las fases evolutivas intermedias de la hepatopatía alcohólica. Sólo se observo un caso de hepatocarcinoma en una cirrosis

mixta probablemente porque esta neoplasia es más frecuente en la cirrosis macronodular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

61

VI. REFERENCIAS

- 1 Rubin E. y Lieber C.S.: Alcohol induced hepatic injury in non alcoholic volunteers. New. Eng. J. Med. 278:869-876, 1968.
- 2 Rodés J., Bruguera M. y Sánchez-Tapias J.M.: Manual de las enfermedades del hígado y vías biliares. Editorial Científico - Médica. Barcelona, España 1982. P.98 PP. 98-102
- 3 Hartroft W.S.: Alcohol, metabolism and liver disease. Fed. - Proc. 26: 1432=1435, 1967.
- 4 Isselbacher K.L. y Greenberger N.J.: Metabolic effects of alcohol on the liver. New. Eng. J. Med. 270:351-356, 1964.
- 5 Ricciardi B.R., Saunders J.B., Williams R., Hopkinson P.A.: Hepatic ADH and ALDH isoenzymes in diferent racial groups and in chronic alcoholism. Pharmacol. Biochem. Behhav suppl 1:61-65, 1983.
- 6 Editorial: How does alcohol damage the liver. Br. J. Med. 2: 1733, 1978.
- 7 Brunt P.W.: Alcohol and the liver. Gut, 12:222-229, 1971.
- 8 Galambos J.T.: Cirrosis hepática. Ediciones Doyma, S.A. Barcelona, 1982.
- 9 Porta E.A., Hartroft W.S. y cols: Dietary factors in the progression and regression of hepatic alterations associated with experimental chronic alcoholism. Fed. Proc. 26: 1449-1457,1967.
- 10 Rubin E. y Lieber C.S.: Experimental alcoholic hepatic injury in man: ultraestructural changes. Fed. Proc. 26:1458-1467, 1967.
- 11 Lieber C.S.: Pathogénesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. N.J. Med. 298:888-893,1978
- 12 Lieber C.S. y cols.: Secuential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 72:437-441,1975.
- 13 Lieber C. S.: Chronic alcoholic hepatic injury in experimental animals and man: biochemical pathways and nutritional factors. Fed. Proc. 26:1443-1448, 1967.
- 14 Di Luzio N. R. y Hartman A. D.: Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of ethanol-induced fatty liver. Fed. Proc. 26:1436-1442, 1967.
- 15 Robbins S. L., Angel M. y Kumar V.: Basic pathology. W.B. Saunders U.S.A., 1981. PP
- 16 Monroe P. Vlachovic Z. R. y Swell L.: In vivo evaluation of lipoprotein cholesterol ester metabolism in patients with liver disease. Gastroenterology. 85:820-829, 1983.

- 17 Schaffner F., Sherlock Sheila, Leevy C. M.: El hígado y sus enfermedades. Editorial beteta, Buenos Aires, 1978. PP
- 18 Peters R. L., Gay T. y Reynolds T. E.: Post-Jejunoileal-bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic - disease. Am. J. Clin. Pathol. 63:318-331, 1975.
- 19 Keeley A. F. y cols.: Ultraestructura of hyaline cytoplasmic inclusions in a human hepatoma: relationship to Mallory's alcoholic hyalin. Gastroenterology 62:280-293, 1972.
- 20 Ruge M., Vanstapel M.J., Ninfo V. y cols: Comparative histology of acute hepatitis B and non-A, non-B in leuven and Padova. Virchow'Arch. 401: 275-288, 1983.
- 21 Barry R. E.: The pathogenesis of hepatitis in alcohol abuse and jejunioileal bypass. Lancet 2 (8348):489-490, 1983.
- 22 Harinasuta H. y Zimmerman H. J.: Alcoholic steatonecrosis. Gastroenterology 60: 1036-1046, 1971.
- 23 Lischner M.W., Alexander J.F., y Galambos J.T.: Natural history of alcoholic hepatitis. Am. J. Dig. Dis. 16:481-493, 1971
- 24 Gregory D. H. y Leevy D. F.: the clinical-pathologic spectrum of alcoholic hepatitis. Am. J. Dig. Dis 17:479-482, 1972
- 25 Flax M. H. y Tisdale W. A.: An electron microscopic study of alcoholic hyalin. Am. J. Path. 44:441-454, 1964.
- 26 Iseri O. A. y Gottlieb L. S.: Alcoholic hyalin and megamitochondria as separate and distinct entities in liver disease - associate with alcoholism. Gastroenterology 60:1027-1035, 1971
- 27 Yokoo H., Minick O, Batti F. y Kent G.: Morphologic variants of alcoholic hyalin. Am. J. Path. 69:25-40, 1972.
- 28 Rice J. D. Jr. y Yeaman R.: the prognostic significance of so called Mallory bodies in portal cirrhosis. Arch. Int. Med. 105:99-104, 1960.
- 29 Norkin F. M., Weitzel R., Campagna-Pinto D. y cols.: "Alcoholic" hyalin in human cirrhosis. Histochemical studies. Am. J. Path. 37:49-61, 1960.
- 30 Luisada-Opper A. V., Kanagasundaram N. y Leevy C. M.: Chemical nature of alcoholic hyalin. Gastroenterology 73:1374-1376, 1977.
- 31 Peters M., Liebman H. A., Tong M. J. y Timberg H. M.: Alcoholic hepatitis: granulocyte chemotactic factor from Mallory body-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. Clin. Immunol. Immunopath. 28:418-430, 1983.
- 32 Meloon S. N. y Fuchter H.: Mallory bodies; lesions of hepatocytes containing proteins of the keratin-miosin-epidermin group. Histochemistry 75:445-460, 1982.

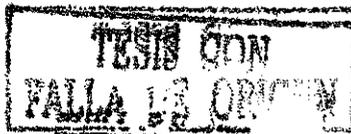
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

63

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 33 Zetterman R. K., Luisada-Opper A. y Leevy C.M.: Alcohol hepatitis. Cell-mediated immunological response to alcoholic hyalin. *Gastroenterology* 70:382-384, 1976.
- 34 Iaqueur G. L.: Aselective stain for cytoplasmic hyaline bodies in Laennec's cirrhosis. *Am. J. Clin. Path.* 20: 689-690, 1950
- 35 Edmondson H. A., Peters R. L. y col.: Sclerosing Hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. A recognizable clinical syndrome. *Arch. Int. Med.* 59:646-673, 1963
- 36 Earinasuta H., Chomet E. y cols.: Steatonecrosis-Mallory body type. *Medicine* 46:141-162, 1967.
- 37 Van Waes L. y Lieber C. S.: Early perivascular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury. *Gastroenterology*. 73:646-650, 1977.
- 38 Gerber M. A. y Popper H.: Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis. *Hum Path.* 3: 199-207, 1972.
- 39 Carr K. E. y Toner P. G.: Cell Structure. An introduction to biomedical electron microscopy. Curchill Livingstone, Great Britain. 1982. PF
- 40 Helman R. A., Temko M. H., Nye F. W. y Fallon H. J.: Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy, *Anr. Int. Med.* 74:311-315-1971
- 41 Davidson C. S. y MacDonald R.A.: recovery from active hepatic disease of the alcoholic. *Arch. Int. Med.* 110:592-595, 1962
- 42 Galambos J. T.: Natural history of alcoholic hepatitis. *Gas - troenterology* 63:1026-1035, 1972
- 43 Gluud C. y Tage-Jensen V.: Autoantibodies and immunoglobulins in alcoholic steatosis and cirrhosis. *Act. Med. Scand* 214: 61-66, 1983.
- 44 Steiner P. E.: Precision in the clasification of cirrhosis of the liver. *Am. J. Path.* 37:21-47, 1960.
- 45 Steiner P. E.: Nodular regenerative hiperplasia of the liver. *Am. Clin. Path.* 35:943-953, 1959.
- 46 Popper H. y Udenfriend S.: Hepatic fibrosis. *Am. J. Med.* 49: 707-721, 1970.
- 47 Popper H.: Pathologic aspects of cirrhosis: a review. *Am. J. Path.* 87: 227-250, 1977.
- 48 Matsuda I., Takada A., Kanayama R. y Takase S.: Changes of hepatic microtubules and secretory proteins in human alcoholic liver disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18 suppl 1:479-482, 1983.

- 49 Bereny M. R., Strauss B. y Cruz D.: In vitro and in vivo studies of celular immunity in alcoholic cirrhosis. Am. J. Dig. Dis. 19:199-205, 1974.
- 50 Kanagasundaram N., Kakumu S., Chen T. y Leevy C. M.: alcoholic hyalin antigen (AHAg) and antibody (AHAb) in alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 73:1368-1373, 1977.
- 51 Sorrel M. F. y Leevy C. M.: Lynfocyte transformation and alcoholic liver injury, Gastroenterology. 63:1020-1025, 1972
- 52 Edmondson H. A., Peters R.L y cols.: the early stage of liver injury in the alcoholic. Medicine 46:119-129, 1967.
- 53 Okanoue T., Burbige E.J. y French S.W.: the role of the Ito cell in perivenular and intralobular fibrosis in alcoholic hepatitis. Arch. Path. Lab. Med. 107:459-463, 1983.
- 54 Shaffner F. y Popper H.: Capillarization of hepatic sinusoids in man. Gastroenterology. 44: 239-242, 1963.
- 55 Galambos J.T. y Shapira R.: Natural history of alcoholic hepatitis. IV. Glycosaminoglycuronans and collagen in the hepatic connectiv tissue. J. Clin. Invest. 52:2952-2962, 1973.
- 56 Rubin E. y Popper H.: the evolution of human cirrhosis deduced from observations in experimental animals. Medicine 46: 163-183, 1967.
- 57 Uchida T. y Peters R.L.: the nature and origin of proliferated bile ductules in alcoholic hepatitis. Am. J. Clin. Path. 72:326-333, 1983.
- 58 Anthony P. P., Ishak K. G. y cols.: the morphology of cirrhosis. J. Clin. Path. 31:395-414, 1978.
- 59 Halles M. R. y cols.: Injection-corrosin studies of normal and cirrhotic livers. Am. J. Clin Path. 35:909-927, 1959
- 60 Popper H., Elias H. y Fetty D. F.: Vascular patern of cirrhotic liver. Am. J. Clin. Path. 22:717-729, 1952
- 61 Roberts H. R. y Cederbaum A. I.: The liver and the blood coagulation. Physiology and pathology. Gastroenterology 63 Parte I:297-320, 1972
- 62 Rather L. J.: Hepatic cirrhosis and testicular atrophy. Arch. Int. Med. 80:397-402, 1947.



65