

11207
21

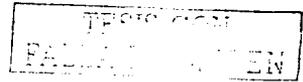


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNÁNDEZ FIERRO"
I.S.S.S.T.E.**

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO
DE DESÓRDENES HEPÁTICOS Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

**REVISIÓN DE CASOS EN CINCO AÑOS EN EL
HOSPITAL GENERAL
"DR. DARIO FERNÁNDEZ FIERRO"**



**T É S I S D E P O S T G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T Í T U L O D E :
M É D I C O E S P E C I A L I S T A E N
A N A T O M Í A P A T O L Ó G I C A**

P R E S E N T A :

DRA. Ma. GABRIELA GIL ROMERO

Maestría



ISSSTE

MEXICO, D.F.

Sección de Bibliotecas
Servicio de préstamo electrónico e in-
formación
Dr. María Guadalupe Gil Romero
13103103

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

[Signature]
DR. MANUEL ECHEVERRIA ARELLANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA

ASESORES DE TESIS

[Signature]
DR. MANUEL ECHEVERRIA ARELLANO

[Signature]
DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO

[Signature]
DR. SIGFRIDO HUERTA ALVARADO

[Signature]
DR. ROBERTO CRUZ PONCE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

★ FEB. 11 2003 ★

DR. DARIU FERNANDEZ F
JEFATURA DE ENSEÑANZA

FALLA DE SERVICIO



INSTITUTO DE SERVICIOS Y SEGURIDAD SOCIAL DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
I.S.S.S.T.E.

H.G. "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"

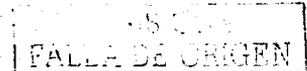
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE DESORDENES HEPATICOS Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS. Revisión de casos en cinco años en el Hospital
General "Dr. Dario Fernández Fierro"

Tesis de postgrado que para obtener la especialidad de
ANATOMÍA PATOLÓGICA

Presenta

DRA. GIL ROMERO MARIA GABRIELA

Asesores de tesis:



Dr. Manuel Echeverría Arellano.
Jefe del departamento de Anatomía Patológica.
H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro" I.S.S.S.T.E.

Dr. Marco Tulio Reynoso Marengo.
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro" I.S.S.S.T.E.

Dr. Sigfrido Huerta Alvarado.
Jefe del departamento de Medicina Preventiva.
H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro" I.S.S.S.T.E.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE DESORDENES HEPATICOS Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS Revisión de casos en cinco años en el Hospital
General "Dr. Dario Fernández Fierro"

Gil Romero María Gabriela*, Echeverría Arellano Manuel**, Reynoso Marengo Marco
Tulio***, Huerta Alvarado Sigfrido****

* Médico Residente del 3er. Grado de Anatomía Patológica H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro"

** Jefe del departamento de Anatomía Patológica H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro"

*** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro"

**** Jefe del departamento de Medicina Preventiva H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro"

HISTOPATHOLOGY DIAGNOSIS OF LIVER
DISORDERS AND RISKS FACTORS

ASSOCIATED. Review of cases in five years in
the General Hospital "Dr. Dario Fernández Fierro"

ABSTRACT

Manifold causes can produce liver disease; frequently it's secondary to common diseases such as alcoholism. Cirrhosis and others chronic diseases of the liver, have to the third cause of mortality at National level. Hepatitis viral etiology, produce by hepatitis C virus, it's importance given that 70% of cases evolve toward chronic illness, responsible for 60% of cirrhosis cases. Risk factors mainly associated in several studies have been posttransfusion hepatic disorders diagnosis by histopathology study of liver biopsy of 44 cases as soon as the risks factors associated in the I.S.S.S.T.E. population, during five years, showed that the hepatic cirrhosis, it's principal cause of morbidity in 31.8% of cases and the surgical antecedent it's the predominant risk factor in 52.3%. Analysis of hypothesis test have not statistical significant. Yet, emphasize the need of search intentionally risks factors to chronic hepatitis in order to correlated with histopathology finding and determine the sample size, that permit give validity.

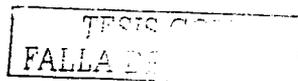
Key words: Hepatic disorders, risk factors and histopathology diagnosis.

RESUMEN

Son múltiples las causas que pueden ocasionar enfermedad hepática, sin embargo, con mayor frecuencia son secundarias a enfermedades comunes como el alcoholismo. La cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado ocupan la tercera causa de mortalidad a nivel Nacional.

La hepatitis de etiología viral, principalmente la producida por el virus de la hepatitis C (VHC), cobra importancia dado que el 70% de los casos evolucionan hacia la cronicidad y es responsable del 60% de los casos de cirrosis. Los factores de riesgo mayormente asociados en diversos estudios, han sido los postransfusionales, el uso de drogas intravenosas, transmisión heterosexual, ocupacional. Se realizó la revisión y análisis de los principales desordenes hepáticos Diagnosticados por estudio histopatológico de biopsias hepáticas de 44 casos así como los factores de riesgo asociados en población derechohabiente del I.S.S.S.T.E. por un periodo de cinco años en los cuales se identificó a la cirrosis hepática como principal causa de morbilidad en 31,8% de los casos y como factor de riesgo predominante, a los antecedentes quirúrgicos en 52,3%. El análisis de pruebas de hipótesis no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, se destaca la necesidad de investigar intencionalmente factores de riesgo para hepatopatías crónicas a fin de correlacionarlos con los hallazgos histopatológicos y determinar el tamaño de la muestra que nos permita darles validez.

Palabras clave: Desordenes hepáticos, factores de riesgo y diagnóstico histopatológico.



ANTECEDENTES

Son muchas las agresiones de tipo metabólico, tóxico, microbiano, circulatorio y neoplásico capaces de producir lesión hepática. En algunos casos, la enfermedad es primaria del hígado como la hepatitis viral o el carcinoma hepatocelular. Con mayor frecuencia, la afección hepática es secundaria a enfermedades comunes del hombre como la descompensación cardiaca, cáncer, alcoholismo e infecciones extrahepáticas.

Desde el punto de vista morfológico, el hígado muestra cinco tipos diferentes de respuesta ante una agresión:

- a) Degeneración y acumulación intracelular.
- b) Necrosis y apoptosis.
- c) Inflamación.
- d) Regeneración.
- e) Fibrosis.

Hepatitis de etiología viral:

Salvo que se especifique lo contrario, el término "hepatitis viral" se reserva para la infección hepática producida por un grupo de virus que muestran una especial afinidad por el hígado (virus de la hepatitis A, B, C y E).

La hepatitis viral puede clasificarse en aguda y crónica; cualquiera de los virus hepatotropos puede producir infección aguda y las alteraciones morfológicas son comunes e incluso pueden encontrarse en reacciones farmacológicas.

La hepatitis crónica se define por la prolongación de signos y síntomas, alteraciones bioquímicas o serológicas de enfermedad hepática durante más de seis meses, con comprobación histológica de inflamación y necrosis.^{1,2}

La hepatitis, dada su etiología variada, no puede ser clasificada solamente por criterios morfológicos.³

Hepatitis B:

Constituye un problema de salud pública mundial, se estima que hay más de 300 millones de portadores en el mundo; ocurren 250 mil muertes anuales de enfermedades hepáticas asociadas a hepatitis B.

En Estados Unidos, se estima que hay 1-1.25 millones de individuos infectados crónicamente con el virus de la hepatitis B (VHB). La tasa de portadores varía de 0.1 a 20%, lo cual se atribuye a las diferencias en el modo de transmisión, la edad de infección y distribución geográfica.

En 1960, el riesgo de hepatitis B post-transfusional de sangre comercial era del 50% y el HBsAg era detectado en el 60% de los casos. La exclusión de donadores pagados y la aplicación de pruebas serológicas en 1970, redujo la incidencia de infección por VHB.⁴

Hepatitis C:

Es una enfermedad relativamente común, 3% de la población mundial se encuentra crónicamente infectada por el virus de la hepatitis C (VHC). El 20% de los casos tiene un curso clínico agudo y el 70% restante evoluciona hacia la cronicidad; generalmente es asintomática, éste patrón clínico silente es lo que explica el gran reservorio de sujetos infectados y que el diagnóstico se realice en forma fortuita principalmente posterior a la donación de sangre.⁵

En un estudio de 160 pacientes con hepatitis C crónica en una región urbana del centro de Europa, se encontró que los factores de riesgo más frecuentes eran los post-transfusionales (34.4%), uso de drogas intravenosas (20.6%), transmisión heterosexual (3.8%), ocu-

ORIGEN

pacional (1.9%), uso de tatuajes (0.6%) y factores desconocidos (38.7%).⁶

Hepatitis autoinmune:

La hepatitis autoinmune es un síndrome de hepatitis crónica que comprende un grupo heterogéneo de alteraciones inmunológicas. Sus manifestaciones histológicas son indistinguibles de la hepatitis viral crónica. Predomina en mujeres, se caracteriza por ausencia de marcadores virales en suero, presencia de autoanticuerpos (antimúsculo liso, antinucleares y antimicrosomales de hígado y riñón).

No existen signos, síntomas, anomalías analíticas ni rasgos histológicos suficientemente específicos como para ser considerados patognomónicos. La ausencia de autoanticuerpos en la fase inicial no debe excluir el diagnóstico.

Los criterios diagnósticos proceden de una Reunión de Consenso celebrada en Brighton, Inglaterra, en junio de 1992.^{7,8}

Actualmente se tienen datos que evidencian que la hepatitis C es un disparador o quizá un agente causal de una multitud de fenómenos autoinmunitarios y de marcadores serológicos de autoinmunidad.⁹

Hepatitis tóxica:

La mayoría de las drogas son absorbidas en la circulación sistémica hacia el sistema porta y metabolizadas en el hígado. Durante éste proceso, las células hepáticas pueden dañarse como resultado de la toxicidad directa de la droga o de sus metabolitos. Estas sustancias pueden producir una respuesta inmune tales como respuestas de hipersensibilidad que indirectamente pueden dañar al hígado. Los hallazgos morfológicos de lesión hepática inducida por drogas son paralelos a aquellos producidos por hepatitis viral, pero también incluyen esteatosis, colestasis, cambios

vasculares e hiperplasia y/o lesiones neoplásicas.¹⁰

Hepatopatía alcohólica:

Constituye la primera causa de cirrosis en la mayor parte del mundo occidental; se requiere del consumo de grandes cantidades de alcohol por periodos prolongados de tiempo antes de que se presente. La esteatohepatitis es una lesión precursora. Las mujeres son más susceptibles a los efectos tóxicos del alcohol. Se estima que el consumo de 80 g. de alcohol/día en hombres y 60 g. /día en mujeres durante 10 a 12 años, son requeridos para el desarrollo de cirrosis.^{11,12}

La hepatitis alcohólica se caracteriza histológicamente por tumefacción y necrosis de los hepatocitos, presencia de cuerpos de Mallory, infiltración de neutrófilos en los espacios porta y parénquima hepático y fibrosis sinusoidal y perivenular. El estadio final e irreversible es la cirrosis alcohólica.

Cirrosis hepática:

La cirrosis constituye una de las diez primeras causas de muerte en occidente, en la mayoría de los casos (60 a 70%) se debe al consumo de alcohol, pero otros factores que contribuyen a su desarrollo son la hepatitis viral crónica (10%), la enfermedad biliar (5 a 10%) y la sobrecarga de hierro.

Enfermedad colestásica:

Dos causas importantes de enfermedad colestásica son: 1) La cirrosis biliar primaria y 2) La colangitis esclerosante primaria. La primera es una enfermedad de los conductos biliares interlobares que afecta principalmente a mujeres entre los treinta años de edad, la etiología es poco conocida. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimitocondriales (AMA). Una biopsia hepática es de valor diagnóstico y establece el estadio de la enfermedad. La caracte-

rística fundamental, es la destrucción granulomatosa no supurativa de los conductos biliares intrahepáticos de tamaño mediano. En la mayoría de los casos, el cuadro final es indistinguible de la cirrosis biliar secundaria o de una cirrosis consecutiva a una hepatitis viral crónica.

La colangitis esclerosante es una enfermedad hepatobiliar crónica de causa desconocida caracterizada por cambios inflamatorios y fibrosis difusa o multifocal de los conductos biliares con asociación frecuente con enfermedad intestinal inflamatoria.¹¹

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los reportes histopatológicos de biopsias hepáticas de casos en los que se identificó morbilidad y se recabaron los expedientes clínicos correspondientes del archivo del H.G. "Dr. Dario Fernández Fierro" I.S.S.S.T.E. por un período de cinco años comprendido a partir de 1998 al 2002. Posteriormente, la información se recopiló en una base de datos computarizados; se incluyeron todos los resultados histopatológicos de patología hepática de hombres y mujeres de cualquier edad, que tuvieran expediente clínico que fueran derechohabientes del I.S.S.S.T.E. y que correspondieran a la población de la unidad hospitalaria en estudio y su área de influencia. Se excluyeron los casos que no contaban con expediente y casos de pacientes no derechohabientes.

El protocolo incluyó la revisión y análisis de los siguientes datos:

- a) Ficha de identificación.
- b) Sexo.
- c) Edad.
- d) Estado civil.
- e) Escolaridad.

- f) Lugar de nacimiento y residencia.
- g) Antecedentes personales patológicos.
- h) Hábitos y costumbres.
- i) Presencia de estudios serológicos para hepatitis viral.
- j) Diagnóstico clínico.
- k) Diagnóstico histopatológico.

Se aplicaron pruebas paramétricas y no paramétricas que fueron analizadas en el programa SPSS versión 10 así como pruebas de hipótesis (Chi-cuadrada).

RESULTADOS

Los estudios histopatológicos de biopsias hepáticas, representan en promedio el 0.43% de todos los especímenes enviados a patología anualmente. De 79 estudios realizados durante cinco años, en 55.6% se localizó el expediente clínico de los cuales se obtuvieron los siguientes datos:

EDAD

La distribución de desordenes hepáticos por grupos de edad varió desde una edad mínima de 7 a 91 años con una media de 54.7 años. Tabla I.

Tabla I. Distribución por grupos de edad.

| Rango de edad | No. | % |
|---------------|-----|-------|
| 0-10 | 1 | 2.3 |
| 11-20 | 1 | 2.3 |
| 21-30 | 2 | 4.5 |
| 31-40 | 4 | 9.0 |
| 41-50 | 9 | 20.4 |
| 51-60 | 12 | 27.3 |
| 61-70 | 6 | 13.7 |
| 71-80 | 6 | 13.7 |
| Mayores de 81 | 3 | 6.8 |
| Total | 44 | 100.0 |

GENERO

En cuanto al género, la población más afectada fue del sexo femenino. Tabla 2.

Tabla 2. Distribución por género.

| Género | No. | % |
|-----------|-----|-------|
| Femenino | 24 | 54.5 |
| Masculino | 20 | 45.4 |
| Total | 44 | 100.0 |

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Los antecedentes personales de mayor frecuencia encontrados fueron los quirúrgicos en 52.2% los cuales incluyeron primordialmente las cesáreas, histerectomías, colecistectomías, hernioplastias y legrados uterinos instrumentados; en el 20.4% no se identificó antecedente alguno; alcoholismo crónico en 18.1% y traumatismos y/o accidentes en 9.0% principalmente fracturas y amputación de miembros pélvicos. Cabe mencionar que algunos casos presentaron más de un factor de riesgo para enfermedad hepática como antecedentes de neoplasias y enfermedades autoinmunes. Sin significado estadístico entre los antecedentes personales patológicos y los desórdenes hepáticos diagnosticados por estudio histopatológico.

Dentro de los antecedentes transfusionales, sólo en el 36.3% de los casos fue positivo.

HABITOS Y COSTUMBRES

En ninguno de los casos estudiados se identificó uso de drogas intravenosas, ni se documentó el uso de perforaciones, tatuajes o de acupuntura.

La conducta heterosexual se identificó en el 97.7% de los casos y en 2.2% no se pudo determinar ya que corresponde al rango de edad de 0-10 años. Sin significado estadístico en relación con los

diagnósticos histopatológicos. En cuanto al número de parejas sexuales, en 70.4% no se encontró registrado en el expediente clínico y en 22.7% se documentan de una a dos.

ANTECEDENTES DE HEPATITIS DE HEPATITIS VIRAL

Únicamente 18.1% de los casos presentaron antecedentes para hepatitis viral; el análisis de esta variable con los diagnósticos histopatológicos, sin significado estadístico. En 52.2% de todos los casos se realizaron pruebas serológicas (panel viral y/o PCR) de los cuales el 36.3% resultaron negativas y en 15.9%, resultaron positivas. Tabla 3 y 4

Tabla 3. Antecedentes de hepatitis viral.

| Tipo de hepatitis | No. | % |
|-------------------|-----|-------|
| Hepatitis A | 0 | 0 |
| Hepatitis B | 1 | 2.3 |
| Hepatitis C | 5 | 11.4 |
| Hepatitis B y C | 2 | 4.5 |
| Sin antecedentes | 36 | 81.8 |
| Total | 44 | 100.0 |

Tabla 4. Resultados de pruebas serológicas.

| Pruebas serológicas | No. | % |
|------------------------------------|-----|-------|
| Panel viral | 6 | 13.7 |
| Panel viral y PCR | 1 | 2.3 |
| Negativos para pruebas serológicas | 16 | 36.3 |
| Sin pruebas serológicas | 21 | 47.7 |
| Total | 44 | 100.0 |

Los principales diagnósticos clínicos de envío al servicio de patología así como los resultados diagnósticos de estudio histopatológico de las biopsias hepáticas se enlistan por orden de frecuencia en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Diagnósticos clínicos de envío.

| Diagnóstico clínico | No. | % |
|--------------------------|-----|-------|
| Hepatopatía en estudio | 13 | 29.8 |
| Sin diagnóstico | 9 | 20.4 |
| Cirrosis hepática | 4 | 9.0 |
| Hepatocarcinoma | 3 | 6.8 |
| Hepatitis B | 2 | 4.5 |
| Hepatitis C | 2 | 4.5 |
| Hepatitis crónica activa | 2 | 4.5 |
| Metástasis Hepática | 2 | 4.5 |
| Tumor hepático | 1 | 2.3 |
| Tumor abdominal | 1 | 2.3 |
| Otros | 5 | 11.4 |
| Total | 44 | 100.0 |

Tabla 6. Diagnósticos histopatológicos.

| Diagnóstico histopatológico | No. | % |
|-----------------------------|-----|-------|
| Cirrosis hepática | 14 | 31.8 |
| Hepatitis colestásica | 6 | 13.7 |
| Hepatitis crónica activa | 5 | 11.4 |
| Hepatitis tóxica | 3 | 6.8 |
| Carcinoma metastásico | 3 | 6.8 |
| Esteatosis hepática | 2 | 4.5 |
| Fibrosis hepática | 2 | 4.5 |
| Pericolangitis crónica | 2 | 4.5 |
| Hepatocarcinoma | 1 | 2.3 |
| Hepatitis viral aguda | 1 | 2.3 |
| Otros | 5 | 11.4 |
| Total | 44 | 100.0 |

DISCUSION

La biopsia hepática es una herramienta esencial en muchas enfermedades del hígado ya que provee una valoración histológica de las lesiones y permite normar conductas diagnósticas o terapéuticas. Algunas indicaciones para la toma de biopsias hepáticas son la hepatitis viral crónica, la enfermedad hepática inducida por alcohol, enfermedad hepática colestásica, hepatitis auto-

immune, pacientes con transplantes de hígado, entre otras.¹³

Llama la atención el número tan reducido de estudios histopatológicos de biopsias hepáticas (0.43% anual) cuando la cirrosis y otras enfermedades del hígado se encuentran dentro de las cinco primeras causas de mortalidad a nivel Nacional e on una tasa de 2.5.48 por 100 mil habitantes¹⁴. En el presente trabajo, la cirrosis hepática ocupó el primer lugar en frecuencia así como el antecedente quirúrgico, sin embargo, las pruebas de hipótesis (Chi-cuadrada) utilizadas para asociar los antecedentes personales patológicos con los diversos desordenes hepáticos, no resultaron estadísticamente significativas. Todos los procedimientos quirúrgicos antes mencionados en los resultados, tuvieron lugar entre los años de 1960 y 1989; a principios de los sesentas, la posibilidad de adquirir hepatitis B postransfusional era del 50% y en la década de los 70's y 80's la hepatitis postransfusional (HPT) antes llamada no-A, no-B, fue la enfermedad infecciosa más frecuente. Se estimó que 80 a 90% de los casos de HPT fueron clasificadas como no-A, no-B.¹⁵ Se comenta esto debido a que en más de 63% de los casos aquí estudiados, no se documenta en el expediente clínico el antecedente transfusional que bien pudo haber ocurrido por tratarse de cirugías mayores.

En casos de hepatopatía crónica, es de vital importancia determinar la etiología, el grado de actividad y el estadio para poder hacer una clasificación adecuada. Para la valoración histológica de las biopsias hepáticas, existe un sistema de puntuación establecido por Knodell¹⁶ que evalúa en forma semicuantitativa la actividad de la hepatitis crónica, sin embargo, en los reportes histopatológicos de este estudio sólo en 2.3% de los casos se utilizó.

FAIL

Es ampliamente reconocido que el diagnóstico de desordenes hepáticos y del tracto biliar realizados puramente en el contexto clínico es difícil. Diversos estudios indican que la experiencia clínica permite a los médicos diferenciar enfermedades obstructivas biliares y enfermedad hepatocelular en 80 a 90% de sus pacientes. Los resultados diagnósticos hechos por ultrasonido y a través de la biopsia hepática son igualmente grandes, pero la totalidad de los diagnósticos exactos desciende cuando es cuestionado más de un diagnóstico específico.¹⁷

CONCLUSIONES

- Se propone este estudio como línea de investigación para estudios prospectivos a fin de mejorar la validez de los resultados para definir en forma más precisa el tamaño de la muestra en este tipo de enfermedades.
- Aunque no hubo significado estadístico, se destaca la necesidad de investigar intencionadamente factores de riesgo para hepatopatías crónicas a fin de correlacionarlos con los hallazgos histopatológicos.
- Las hepatopatías crónicas, siendo un problema de elevada prevalencia en nuestro medio, en este estudio no es posible definir con precisión e stadios de la enfermedad por falta de normas estandarizadas o de apego a las mismas.
- Durante el desarrollo del trabajo se hizo evidente la falta de comunicación entre el clínico y el patólogo en relación con los hallazgos clínicos y patológicos

para normar criterios de diagnóstico y tratamiento.

- El patólogo no es un técnico-morfólogo y los diagnósticos histopatológicos no son concluyentes o definitivos en todos los casos, sino más bien, forman parte de un conjunto de elementos auxiliares que ayudan a establecer un diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Robbins, Cotran, Kumar, Collins. Patología estructural y funcional. 6a. ed. Madrid: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2000: 882-929.
2. Desmet V J, Gerber M, Hooftagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 1: 431-435.
3. Vyberg M. The hepatitis-associated bile duct lesion. *Liver* 1993; 13: 289-301.
4. Chiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Diseases of the liver. Sa. ed. USA: Editorial L. ppincott-Raven, 1999; vol 1: 757-836.
5. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *Journal of hepatology* 1999; 31 suppl. 1: 9-16.
6. Zuzem S, Teuber G, Lee JH, Rüster B, Roth WK. Risk factors for the transmission of hepatitis C. *Journal of hepatology* 1996; 24 suppl. 2: 3-10.
7. Aguirre García Jesús. Una nueva clasificación de la hepatitis crónica. *Patología* 1994; 32: 139-142.
8. Jonson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1992; 18: 998-1005.
9. Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis versus viral hepatitis C. *Liver* 1995; 15: 225-232.
10. Damjanov I, Linder J. Pathology. A Color Atlas. St. Louis USA: Editorial Mosby 2000: 143-165.

FALLA

11. Stoller JK, Ahmad M, Longworth DL. The Cleveland Clinic. Intensive Review of Internal Medicine. 2a. ed. Philadelphia USA: Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 646-678.
12. Elizabeth Merino Conde. Hepatitis alcohólica. *Medicine* 1989; 7: 371-377.
13. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective Nationwide Survey. *Hepatology* 2000; 477-481.
14. Base de datos de defunciones INEGI/SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño.
15. Van der Poel CL. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risk. *Journal of Hepatology* 1999; 31 suppl. 1: 101-106.
16. Knodell RG, Ishak KJ, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
17. Lucas PJF, Janssens AR. Second evaluation of HEPAR, an expert system for the diagnosis of disorders of the liver and biliary tract. *Liver* 1991; 11: 340-346.

