

11621
100



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"HEPATOPATIAS EN PEQUEÑAS
ESPECIES: DIAGNOSTICO MEDIANTE
PRUEBAS DE LABORATORIO."
REVISION BIBLIOGRAFICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A

OSCAR VILLARREAL MARTINEZ

A S E S O R :

M. V. Z. IGNACIO CARLOS RANGEL RODRIGUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDJ. DE MEXICO

2003

A

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.



SECRETARÍA NACIONAL
DE EDUCACIÓN
AVENIDA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Hepatopatías en pequeñas especies diagnóstico mediante pruebas de laboratorio". Revisión bibliográfica.

que presenta el pasante: Oscar Villarreal Martínez
con número de cuenta: 8612576-5 para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de marzo de 2003

PRESIDENTE	<u>Dr. Jorge Tórtora Pérez</u>
VOCAL	<u>MVZ. Ignacio Carlos Rangel Rodríguez</u>
SECRETARIO	<u>M.C. Francisco Morales Alvarez</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>MVZ. Patricia García Reyna</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MVZ. Graciela Castañeda Aceves</u>

Jorge Tórtora Pérez
Ignacio Carlos Rangel Rodríguez
Francisco Morales Alvarez
Patricia García Reyna
Graciela Castañeda Aceves

B

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A la memoria de mi madre

Sra. María de la Paz Martínez de Villarreal

Q. P. D.

C

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Agradezco a Dios por haberme permitido cumplir un sueño.

*Agradezco a mi padre por apoyarme y aconsejarme con entereza y dignidad,
le agradezco*

por darme un ejemplo de amor y fortaleza.

*Agradezco a mi familia por darme amor y apoyo en los momentos que mas lo
necesito.*

Agradezco a mis amigos los cuales siempre se han preocupado por mí.

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

Resumen.....	4
Introducción.....	5
-Aspectos anatómicos.....	5
-Embriología e innervación.....	6
-Funcionamiento hepático.....	7
Ictericia.	
Colestasis.	
Cirrosis hepática.	
Capítulo 1: Pruebas de estructura hepática.	
1.1 Pruebas enzimáticas hepatoespecíficas.....	11
1.1.1 Alanino aminotransferasa.....	11
1.1.2 Aspartato aminotransferasa.....	18
1.1.3 Sorbitol deshidrogenasa.....	18
1.1.4 Arginasa.....	19
1.2 Pruebas de sobre producción inducción enzimática "Colestasis".	
1.2.1 Fosfatasa alcalina sérica.....	22
1.2.2 Gamma-glutamilttransferasa.....	26
Capítulo 2: Pruebas de transporte hepático.	
2.1 Bilirrubina.....	28
2.2 Ácidos biliares.....	44
2.3 Depuración de bromurosulfaleína.....	50
Capítulo 3: Metabolismo de proteínas.	
3.1 Albúmina.....	56
3.2 Globulinas.....	58
3.3 Aminoácidos libres.....	59
Capítulo 4: Pruebas de coagulación.....	60
Capítulo 5: Metabolismo de carbohidratos y metabolismo de lípidos	
5.1 Metabolismo de carbohidratos.....	67
5.2 Metabolismo de lípidos.....	68

Capítulo 6: Tolerancia a la galactosa.....	70
Capítulo 7: Radiología.....	71
Capítulo 8: Biopsia.....	81
Conclusión.....	96
Bibliografía.....	97

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

El hígado es un órgano que representa alrededor del 2.5% del peso total del cuerpo. El hígado está localizado detrás del diafragma, está dividido en 5 lóbulos, existiendo ligeras diferencias en la anatomía del hígado de perros y gatos.

El hígado es un órgano parenquimatoso que controla muchas funciones orgánicas del cuerpo, el hígado funciona como detoxificador de sustancias tanto exógenas como endógenas, síntesis y conversión de sustancias, secreción, almacenaje y defensa.

Desde el punto de vista diagnóstico y patológico las enfermedades hepáticas tienden a caer en una de estas clasificaciones; enfermedades primarias, enfermedades caracterizadas por colestasis y en enfermedades asociadas a fibrosis.

Los signos de enfermedad hepática son muy amplios e inespecíficos los cuales varían desde depresión, vómito, diarrea, fiebre, orina color ámbar (amarillo), ascitis, ictericia, poliuria, polidipsia, etc.

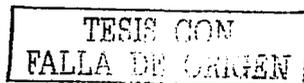
Para la detección de enfermedad hepática tanto primaria como secundaria se utilizan pruebas de laboratorio como son; pruebas enzimáticas 1) estructura hepática que permiten detectar daño hepático y son: Alanino amino transferasa (ALT), sorbitol deshidrogenasa (SDH), arginasa. 2) Inducción o sobreproducción fosfatasa alcalina sérica (FAS) y gama-glutamil transferasa (GGT).

Pruebas de transporte hepático, este grupo se incluyen; bilirubinas, ácidos biliares, depuración de bromurosulfaleína (BSF) y aminoácidos libres.

Pruebas de metabolismo como metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos.

También se describen pruebas complementarias como radiografías y biopsia.

Se concluye entonces que las pruebas de diagnóstico hepático son una herramienta indispensable para la detección de enfermedad hepatocefalular, colestasis e insuficiencia.



INTRODUCCIÓN

-Aspectos anatómicos

El hígado es un órgano que en perros y gatos, representa del 1.33 al 5.93% del peso total del cuerpo. En los recién nacidos el hígado es proporcionalmente mas grande que en los animales adultos. (7,39,50,60,77,86) El hígado está localizado en la parte más craneal del abdomen, inmediatamente detrás del diafragma, tiene dos superficies: una cóncava y una convexa, la parte convexa está relacionada íntimamente con el diafragma y la parte cóncava con el estómago, duodeno, páncreas y riñón derecho. Está bien protegido lateralmente por las costillas, caudalmente por las vísceras; principalmente el estómago y cranealmente con el diafragma. (7,39,42,50,77,86,87)

El hígado del perro se divide en cinco lóbulos, (Esquema 1): Lóbulo medial izquierdo, lóbulo lateral izquierdo, lóbulo medial derecho, lóbulo lateral derecho, lóbulo cuadrado. La vesícula se encuentra entre el lóbulo medial derecho y el lóbulo cuadrado. En los gatos está dividido (Esquema 2): en lóbulo derecho, lóbulo izquierdo, lóbulo cuadrado, y lóbulo caudal. El lóbulo derecho e izquierdo, están subdivididos por fisuras en una parte medial y una lateral, ocasionalmente el lóbulo cuadrado y el lóbulo medial derecho están unidos. El hígado está localizado casi enteramente dentro de la parte intratorácica de la cavidad abdominal, al igual que el del perro, en el gato tiene dos superficies, una parietal y otro visceral. (7,49)

La escotadura para el ligamento redondo del hígado se desarrolla asociada a la vena umbilical que marca la división del lóbulo izquierdo y cuadrado; el ligamento redondo se localiza en el borde libre de un pliegue peritoneal conocido como ligamento falciforme, el cual fija al ligamento redondo al diafragma. El delgado ligamento falciforme del gato no sirve como depósito de grasa como en el perro. El lóbulo medial izquierdo es mucho más pequeño que el lóbulo lateral izquierdo, mientras que el lóbulo medial derecho es mayor que el lóbulo lateral derecho. El lóbulo cuadrado se encuentra ventralmente a la porta hepática y entre el ligamento redondo y la vesícula biliar. (7,42,49,77,87)

La vesícula biliar es un almacén que guarda y modifica la bilis secretada por el hígado. Su capacidad es de aproximadamente 1 ml por kilo de peso corporal. (7,8)

El conducto biliar común y el conducto pancreático desembocan en el esfínter de Oddi: Esta relación es similar en el humano y en el gato, pero no así en el perro, el conducto pancreático tiene su propia desembocadura hacia el intestino.

-Embriología e inervación

El hígado se desarrolla embrionariamente a partir del endodermo primitivo que luego se diferenciará a duodeno; interpuesto en el sistema venoso, entre el tracto gastro intestinal y el sistema circulatorio general. Durante la vida fetal una de las funciones del hígado es actuar como organo hematopoyético (7,49)



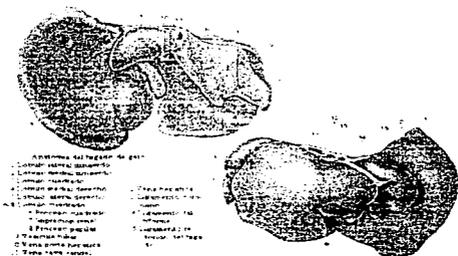
- A Lobulo caudal
- B Proceso caudal
- C Proceso papilar
- D Ligamento trigemino
- E Lobulo medial derecho

- F Vena cava caudal
- G Lobulo medial izquierdo
- H Vesicula biliar
- I Lobulo lateral derecho
- J Ligamento coronario
- P Ligamento falciforme

- K Lobulo lateral izq.
- L Incisión interlobular
- M Lobulo cuadrado
- N Ligamento hepatico
- O Lig. Hepatorenal

Esquema 1: Hígado de perro

(Tomado de Anatomy of the Dog an Illustrated Text 1991)



- A Arterias del hígado de gato
- B Vena porta hepática
- C Vena porta hepática
- D Vena porta hepática
- E Vena porta hepática
- F Vena porta hepática
- G Vena porta hepática
- H Vena porta hepática
- I Vena porta hepática
- J Vena porta hepática
- K Vena porta hepática
- L Vena porta hepática
- M Vena porta hepática
- N Vena porta hepática
- O Vena porta hepática
- P Vena porta hepática
- Q Vena porta hepática
- R Vena porta hepática
- S Vena porta hepática

Esquema 2: Hígado del gato

(Tomado de Atlas of Feline Anatomy for Veterinarians 1993)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La innervación autónoma del hígado está dada por componentes simpáticos y parasimpáticos. Las fibras simpáticas provienen del nervio esplénico y las fibras parasimpáticas emergen del nervio vago.

-Funcionamiento

El lobulillo hepático representa el sistema anatómico-funcional del hígado; en el que destacan:

a) El espacio porta, el cual consiste de vena porta, arteria hepática, conducto biliar interlobulillar y linfáticos.

b) Vena central. (7,8,28,42,58)

Otra forma de clasificar anatómico-funcionalmente el hígado se basa en el acin hepático. El eje de estos acines o unidad microvascular del parénquima, esta formado por ramas terminales de la vena porta, arteriola hepática y conductos biliares. Las células hepáticas se encuentran en tres zonas (zona 1,2,3) situadas alrededor de las venas aferentes, las cuales son progresivamente menos oxigenadas, por lo tanto la zona 1 es la más cercana al área portal, entonces la zona 3 está cerca de la vena hepática terminal. (42,58)

El hígado es un órgano parenquimatoso que controla muchas funciones orgánicas del cuerpo las cuales pueden ser catalogadas en:

A) Detoxificación; Esta función elimina sustancias endógenas (amoníaco, hemoglobina y purinas) y exógenas (cloranfenicol, mebendazol, etc.) con ayuda del riñón y la bilis.

B) Síntesis y conversión de sustancias: Esta función se lleva a cabo en los hepatocitos, allí se sintetizan casi exclusivamente todas las proteínas plasmáticas, proteínas de la coagulación y la conversión de sustancias liposolubles a sustancias hidrosolubles para una mejor eliminación. (7,35,39,42,53)

C) Secreción: Está dada por la bilis la cual es secretada al intestino delgado por gradiente de concentración. La bilis está formada de agua, sales biliares, pigmentos, fosfolípidos, colesterol y también contiene amilasa y fosfatasa. (7,35)

D) Almacenaje y defensa: El hígado es un reservorio de sangre y almacén de vitaminas del complejo B y vitaminas A, K y hierro.

El hígado es un órgano con gran capacidad de regeneración y alta reserva funcional, por esto es difícil encontrar alteraciones bioquímicas de disfunción hepática antes de que el hígado esté lesionado en más del 80%. Cualquier factor que altere altamente su funcionalidad y su fisiología, producirá daño hepático. (7,25,35,53)

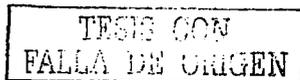
Este daño puede ser debido a diferentes causas o etiologías, por ejemplo: Tóxicas, metabólicas, neoplásicas, degenerativas e infecciosas. Las enfermedades pueden ser primarias o secundarias; esto quiere decir que las enfermedades primarias son debidas al ataque directo al hígado como: hepatitis, cirrosis, etc., y enfermedades secundarias; son desordenes de origen extra hepáticos como: congestión pasiva crónica, lipídosis asociada con diabetes, puentes porto sistémicos, etc. Desde el punto de vista diagnóstico y patológico, las afecciones hepáticas tienden a caer en una de estas clasificaciones:

- a) Enfermedades primarias, caracterizadas por necrosis hepatocelular o inflamación.
- b) Enfermedad caracterizada por colestasis.
- c) Enfermedad asociada a fibrosis o con atrofia hepática. (7,23,35,42,53,78)

Ictericia se le llama a la coloración amarilla de los tejidos; se debe a la concentración elevada de bilirrubina. Esto indica un desorden del sistema hepatobiliar o una destrucción eritrocítica aumentada. La clasificación del tipo de ictericia se basa en la cinética alterada de la bilirrubina. Se divide en prehepática, hepática y poshepática. Estos tres términos suelen traslaparse, sobre todo la hepática y la poshepática. Otra forma de nombrarlas es hemolítica, hepatocelular y colestásica. La diferenciación de estas tres formas es de gran importancia clínica, porque permite evaluar el porque y de donde proviene el aumento de la ictericia, para un mejor pronóstico. (7,22,25,39,42,77)

La colestasis se puede definir en sentido amplio como una reducción del flujo canalicular de la bilis. Puede observarse colestasis por obstrucción del flujo biliar a nivel de canalículos, conductillos biliares, conducto biliar común. Se han reportado que son causas poco frecuentes, las anomalías metabólicas de los hepatocitos de tipo hereditario o inducidas por drogas o tóxicos. La signología de colestasis comprende: heces voluminosas de color claro, esteatorrea, ictericia y problemas hemorrágicos por la falta de absorción de vitamina K. (22,23,25,39)

Cirrosis hepática es la alteración a consecuencia de las enfermedades crónicas; éstas le hacen perder su función y forma lobulillar. Se observan nodulaciones, fibrosis y atrofia características. Las causas de cirrosis son variables. La signología al principio no es muy clara; se presenta una ictericia como signo temprano, pero ésta no es tan marcada; Después se puede presentar ascitis como consecuencia de la hipertensión portal, hay convulsiones y coma hepático, debido a un incremento de sustancias neurotóxicas, como sustancias nitrogenadas no proteicas como el amoniaco. (42,58,77)



Los signos para enfermedad hepática son muy amplios e inespecíficos:

Depresión	Pérdida de peso
Debilidad	Hemorragias
Anorexia	Ascitis
Vómito	Dolor abdominal
Diarrea	Coma
Fiebre	Ictericia
Prurito	Esplenomegalia
Signos neurológicos centrales	Anemia
Orina color ámbar (amarillo)	Polidipsia
Heceas claras u oscuras	Poliuria

Siempre que se sospeche de enfermedad hepática ya sea primaria o secundaria, estará indicado realizar pruebas (7,22,42).

Las pruebas de laboratorio pueden ser clasificadas en muchas formas, pero las de mayor relevancia, se agrupan en cuatro categorías:

1) La primera categoría son las pruebas enzimáticas o de estructura hepática: Las cuales incluyen un examen de todas las enzimas que permite detectar daño hepático y son divididas en dos grandes grupos:

I) Lesión hepatocelular.

- A) Alanino amino transferasa (ALT), antes transaminasa glutámico pirúvica (TGP).
- B) Sorbitol deshidrogenasa (SDH), también llamada deshidrogenasa de índol.
- C) Arginasa.

II) Colestasis, sobre producción o inducción enzimática.

- D) Fosfatasa alcalina sérica (FAS).
- E) Gamma-glutamil transferasa (GGT). También es conocida como gamma-glutamil traspeptidasa.

2) La segunda categoría son las pruebas de transporte hepático. Este grupo se incluyen:

- I) Bilirrubina.
- II) Ácidos biliares.
- III) Depuración de bromuro de sulfaleina (BSF).
- IV) Aminoácidos libres.

3) La tercera categoría son las pruebas de metabolismo:

I) Metabolismo de proteínas

- A) Proteínas totales.
- B) Albúmina y globulina.
- C) Pruebas de coagulación.

II) Metabolismo de carbohidratos.

III) Metabolismo de lípidos

4) Esta categoría se refiere a las pruebas complementarias como son:

I) Radiografía.

II) Biopsia.

1. Capítulo: Pruebas de estructura hepática

1.1 Prueba enzimáticas hepatoespecíficas

1.1.1 Alanino aminotransferasa (ALT)

Las transaminasas catalizan la transferencia de un grupo amino (NH_2) de un ácido alfa amino a un ácido alfa-ceto formando un nuevo aminoácido y un nuevo cetoácido.

La ALT cataliza la transferencia del grupo alfa-amino de la alanina a ácido alfa-ceto glutámico promoviendo la formación de ácido pirúvico y glutámico respectivamente. (23)

Es la enzima hepática más específica que puede ser medida en el plasma para valorar daño hepatocelular, debido a que su concentración en el hígado es 14 veces mayor que en el corazón y 10 veces mayor que en el riñón, por lo que carecen de importancia clínica las concentraciones en estos últimos. (4,7,13,15,34,56,64,81)

La actividad normal de ALT en un perro de 9 a 12 meses de edad es de 21 +/- 11 U S-F (Sigma-Frankel) según Cornelius, un perro mayor de 5 años tiene una actividad promedio de 20.5 a 26.5 según Van Uleet y Alberts. (7,56)

Las unidades suelen expresarse en varias maneras:

1) Unidades Sigma-Frankel (S-F), estas se definen como la actividad enzimática necesaria para producir una disminución en la densidad óptica a 340nm de 0.001/min. por 1ml de suero bajo las condiciones de Karmen a 25°C/1cm de camino de luz.

2) Microgramos de ácido pirúvico liberados en 20' a 25°C por ml de suero. (7,56)

-Valores normales 10-15 unidades.

-Necrosis leve a moderada 50-400 unidades.

-Necrosis severa > 400 unidades. (56)

3) Unidades por litro:

-En perros es de 10-109 U/L.

-En gatos el rango es de 25-97 U/L.

Los valores de ALT varían de un laboratorio a otro, por lo tanto se recomienda establecer los valores

normales adecuados a su propia experiencia.

La técnica que se utiliza para la determinación de ALT es un método colorimétrico.

El aumento de la concentración de ALT sérica es directamente proporcional al daño hepatocelular. Si el daño es mínimo, el aumento es pequeño; cuando el daño es moderado, la actividad aumenta de 3 a 8 veces más que la actividad normal, en caso de necrosis hepática intensa, el aumento de actividad puede ser mayor de ocho veces lo normal. (7,55,56)

La vida media de ALT en el suero es de 2 a 5 horas. Si el daño hepático es agudo y transitorio la concentración de ALT en el suero debe declinar de su pico a la normalidad con rapidez, en 3 a 4 días y luego gradualmente regresar a la normalidad en alrededor de 2 semanas. (Figura 2) Pero si la enfermedad es crónica o progresiva los niveles de la enzima persisten elevados. Cuando el valor se reduce a la mitad cada 2 días, el pronóstico es bueno. Esto quiere decir que hay un decremento de ALT al 50% o más en las siguientes 48 horas después de la primera valoración. Nos indica un buen pronóstico y la recuperación de la enfermedad hepática aguda. También la disminución de ALT puede ser causada por la ausencia de la enzima. Esto quiere decir que la disminución de ALT mientras los signos clínicos de enfermedad hepática persisten o se agravan, es porque hay una pérdida de células y no una recuperación. (7,31,33,34,79)

Una necrosis hepática aguda ocasionada por hepatitis infecciosa canina aumenta la actividad de ALT 30 veces lo normal alcanzando un pico en 4 días. El aumento enzimático en hepatitis tóxica se comporta casi igual que en hepatitis infecciosa canina, pero los niveles de ALT bajan rápidamente retirando la toxina. Los casos por obstrucción biliar no muestran un gran aumento en los niveles de ALT en el inicio del padecimiento. (7,13,15,79)

La actividad de ALT aumenta 10 veces al límite superior normal en los casos de carcinomas hepatocelulares, hepatomas e hiperplasias nodulares. Por otro lado, la actividad de ALT aumenta poco en neoplasias metastásicas al hígado. (7,9,62,79)

La actividad de ALT no aumenta en pacientes con cirrosis o con congestión pasiva crónica y aumenta con poca frecuencia en casos de puentes portosistémicos. Los niveles de enzimas pueden aumentar en casos de septicemias y enfermedades sistémicas inmunomediadas. (81)

Otras causas de elevación de ALT son la introducción de fármacos algunas de estas drogas son:

a) Glucocorticosteroides: La transcortina y la albúmina son proteínas que se unen a los esteroides en

el plasma, y son producidas por el hígado. En caso de enfermedad hepática disminuye la producción de estas proteínas; se excede su capacidad de unión y habrá mayor concentración plasmática de esteroides libres. (7,26,47)

b) El suministro de mebendazol, se ha reportado en casos raros de colestasis intrahepática, también el tiabendazol tiene potencial hepatotóxico y tiene que ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática y función hepática disminuida; el albendazol como efecto secundario puede provocar ictericia, colestasis hepática. Las actividades enzimáticas regresan a la normalidad después de completar la terapia. La terapia con albendazol no se recomienda en pacientes con cirrosis y en caso de suministrarla, se debe monitorear la función hepática rutinariamente. (7,26,29,47)

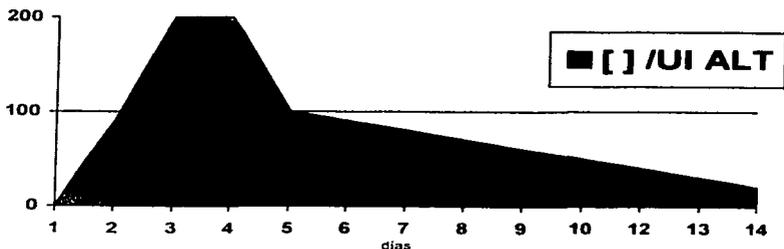


Figura 2:

Comportamiento de la ALT posterior a un daño transitorio o único del hepatocito

Meyer, D.J. and Harvey J.W.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) La administración de andrógenos como metiltestosterona causa colestasis hepática, porque todos los andrógenos con sustitución con 17alfa-alkil pueden causar estas complicaciones; Ocurrirá una ictericia hepática a causa del estasis de capilares de la bilis. Las células hepáticas sólo sufren cambios histológicos menores y quedan viables si hay ictericia. Esta ocurrirá 2 a 5 meses después de la terapia. Más común que la ictericia es la alteración de las pruebas enzimáticas como las elevaciones de los niveles de ALT, aspartato amino transferasa (AST) en el plasma. La severidad de la respuesta es directamente proporcional a la ingesta de estas drogas. (7,26,47,55)

d) El suministro de estrógeno no es recomendable cuando hay enfermedad hepática o colestasis por la biotransformación que se lleva a cabo en el hígado. De suministrarlo se tendría una modificación en los niveles séricos de ALT. (18,26,47)

e) La eritromicina puede causar colestasis hepática, el hígado concentra el antibiótico, que posteriormente es excretado por la bilis. (15,26,47)

f) Cloranfenicol: La ruta de eliminación de esta droga es a través del metabolismo hepático, por lo que puede causar hepatitis, y es considerado hepatotóxico. (7,15,26)

g) La gentamicina puede alterar las pruebas enzimáticas. Su vía de excreción es a través del riñón, pero existe una ruta de menor importancia que es a través de los ácidos biliares. (47)

h) El suministro de salicilatos puede producir formas de afección al hígado. Causa hepatotoxicidad, elevando los niveles enzimáticos en el plasma. (23,39)

i) La fentoina causa serios efectos en el hígado, pero es por una manifestación de alergia a la droga. Debido a esto, puede haber una elevación moderada en la síntesis de enzimas y en su concentración plasmática. Al tomar en cuenta este segundo punto, no hay necesidad de suspender el tratamiento. (15)

j) El paracetamol induce necrosis hepática, incrementando notablemente la actividad de ALT dentro de 24 horas. La actividad enzimática plasmática subsiguiente decrece en las 72 horas siguientes, dando una evaluación ligera a moderada. (26,81)

En el cuadro 1 se presentan las distintas etiologías y sus aumentos en el valor normal de ALT como causas primarias de enfermedad hepática, y el cuadro 2 se verá algunas causas secundarias de aumento de ALT. (6,31)

Etiología	Elevación de ALT dada en múltiplos sobre el valor normal
-Inflamación hepática con necrosis discreta a moderada.	2 a 40
-Necrosis hepatocelular aguda difusa severa.	20 a 40 ó más
-Hepatitis tóxica.	2 a 40
-Hepatitis crónica activa.	Mayor de 12 y persistente.
-Traumatismo hepático	Moderado.
-Pancreatitis aguda	Moderada a severa.
-Shock severo con hipoxia hepática.	2 a 40
-Carcinoma hepatocelular.	3 a 30 persistente.
-Neoplasia hepática metastásica.	Normal a 10.
-Amiloidosis hepática	2 a 20
-Lipidosis hepática	2 a 10
-Cirrosis hepática.	Normal a 10.
-Obstrucción extrahepática de ducto biliar en perros.	20 a 80 ó más.
-Obstrucción extrahepática de ducto biliar en gatos.	2 a 45
-Colangitis, colangi hepatitis en gatos.	2 a 40
-Lipidosis idiopática felina.	2 a 10

CUADRO 1:

Distintas etiologías y sus valores en la elevación de ALT, como causa primaria

(Culzada, L.A)

Etiología	Elevación de ALT dada en múltiplos sobre el valor normal
-Hepatopatía por esteroides.	40 ó más.
-Síndrome de Cushing.	2 a 10
-Hipotiroidismo (lipidosis hepática).	Normal a 10.
-Acromegalia.	Normal a 2.
-Diabetes (cetoadicosis).	2 a 10
-Hiperinsulinismo.	Normal a 2
-Feocromocitomas.	Normal a 2
-Pancreatitis.	2 a 40
-Síndrome Zollinger-Ellison.	2 a 40
-Hipertiroidismo felino.	Normal a 2
-Puentes porto-sistémicos.	Normal a 10
-Inducción por drogas.	2 a 10
-Miocarditis	Normal a 2
-Fiebre.	Normal a 2
-Anemia aguda severa.	2 a 5
-Septicemia.	2 a 5

CUADRO 2:

Enfermedades hepáticas secundarias y sus valores de ALT.

(Calzad, LA)

1.1.2. Aspartato aminotransferasa (AST)

También es llamada transaminasa glutámico-oxalacética. (TGO) Se considera una enzima no específica del tejido hepático porque se encuentra en grandes concentraciones en músculo esquelético, cardíaco, hígado, eritrocitos, cerebro y riñón.

La AST cataliza la transferencia del grupo alfa-amino del ácido aspártico a ácido alfa-cetoglutarico, produciendo la formación de ácido oxaloacético y ácido glutámico respectivamente, figura 3. La AST se encuentra marcadamente en formas diferentes en las mitocondrias y en el citoplasma.

AST es una enzima no específica del hígado, porque se encuentra en muchos órganos, pero ayuda a determinar daño hepático en combinación con otra prueba como ALT (4)

En el perro, la actividad de AST se eleva en la necrosis hepática, infarto del miocardio y necrosis de músculo esquelético. En el gato, los niveles plasmáticos de AST se elevan en la necrosis hepática y pueden aumentar en las enfermedades del músculo.

La vida media de AST es de 20 a 36 horas.

La actividad normal en perros es de:

9-12 meses es de 20 +/- 7 UI según Cornelius.

> 5 años es de 22.4 +/- 5.2 UI según Crawley y Swenson.

La actividad normal en gatos es de 19 +/- 4.4 UI según Cornelius y Kaneko.

1.1.3 Sorbitol deshidrogenasa (SDH)

También es llamada deshidrogenasa de indol. Es otra enzima que se libera durante la degeneración hepática. (4,15)

El sorbitol es un alcohol polihídrico derivado de la glucosa. Su conversión a glucosa se lleva a cabo en el hígado y es catalizada por la sorbitol deshidrogenasa. Esta enzima participa en el metabolismo de la glucosa y cataliza la oxidación reversible del D-sorbitol a D-fructosa con el cofactor NAD. (Figura: 4) (64)

La concentración de la SDH se encuentra aumentada en el hígado. Se considera hepatoespecífica en la mayoría de las especies, aunque también se encuentra en concentraciones no significativas en otros órganos como son los riñones, intestino delgado, músculo esquelético y en eritrocitos. (13,15,64,81)

La vida media de la sorbitol-deshidrogenasa es de 4 a 6 horas.

La actividad normal de esta enzima es de 1-9 U/litro según Adbelkader y Hauge; esta enzima es demasiado inestable; por lo tanto, la determinación debe hacerse lo más pronto posible porque hay un

deterioro rápido a temperatura ambiente y en refrigeración. Después de 24 horas a temperatura ambiente, el valor disminuye a 1.4% del valor original, después de 24 horas a -25°C la disminución es de 88% del valor original, a temperatura de 4°C presenta una estabilidad por 48 horas. (4,15,54,64,81)

La hemólisis no interfiere con la prueba porque con la ruptura de los eritrocitos no va a alterar la sorbitol deshidrogenasa. (4,64)

Una ventaja de la prueba de sorbitol deshidrogenasa es que esta enzima sirve para detectar necrosis hepática en casi todas las especies; una desventaja es que la prueba tiene que ser analizada antes de 12 horas.

1.1.4 Arginasa

La arginasa es una enzima considerada hepatoespecífica por las altas concentraciones que hay en los hepatocitos a nivel mitocondrial, aunque la arginasa también se encuentra en otros órganos como: riñones, encéfalo, glándula mamaria, testículos y piel. En estos tejidos las concentraciones de arginasa son bajas. (4,15,54,56,64)

La arginasa es una enzima encontrada dentro del ciclo de la urea, que es liberada por la necrosis hepática. La actividad normal de arginasa plasmática es de 0 a 14IU/L en perros y gatos. (81)

Si hay un aumento de arginasa, el pico se encuentra casi a las 24 horas regresando a la normalidad en 2 días. Según Cornelius, regresa a la normalidad en 3 a 4 días, figura 5: (81)

Esto comparado con la actividad de ALT ayuda a determinar el pronóstico de una enfermedad porque el pico de ALT se alcanza a las 48 horas y dura 2 a 3 días, y después disminuye hasta alcanzar los niveles normales en 2 a 3 semanas (figura 6); entonces al comparar arginasa y ALT en varias muestras se puede descifrar el pronóstico.

Entonces, una de las ventajas para mandar a realizar la determinación de arginasa es que permite detectar casos severos y agudos de necrosis hepática. La desventaja es que no todos los laboratorios pueden realizar la prueba porque el método es complicado (filtración de gel).

En estudios recientes se ha mostrado que el exceso de glucocorticosteroides en el organismo incrementa la actividad de la arginasa, de 5 a 8 veces. El mecanismo por el cual afectan los niveles de arginasa sérica es parecido a los que afectan la determinación de ALT. (62,78)

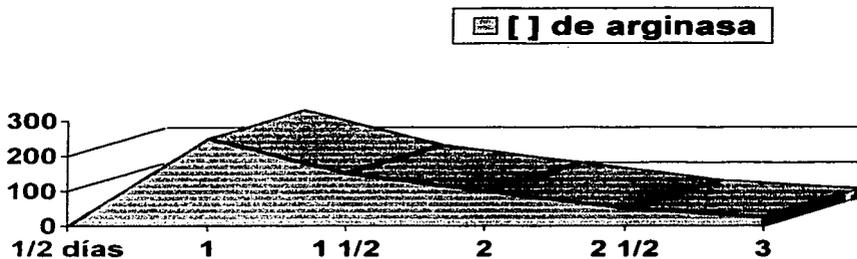


Figura 5:
Comportamiento de la arginasa posterior a un daño transitorio hepatocelular unico

(Meyer, D.J. and Harvey J.W.)

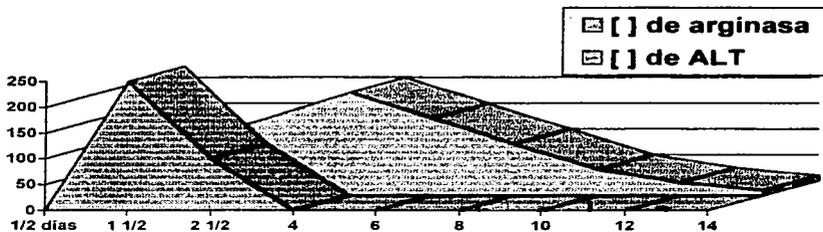


Figura 6:

Comparación de los niveles de arginasa y ALT después de un daño hepatocelular único en perros

(Meyer, D.J. and Harvey, J.W.)

1.2 Pruebas de sobre producción inducción enzimática "colestasis"

1.2.1 Fosfatasa alcalina serica (FAS)

FAS son en realidad un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de ciertos números de fosfatos orgánicos para liberar fosfato y una molécula orgánica. FAS se encuentra en todas las células del cuerpo que utilicen glucosa para obtener energía; hay células y tejidos que tienen mayor concentración que otros y son osteoblastos, condroblastos, sistema hepatobiliar, mucosa gastrointestinal, túbulo renales, placenta, leucocitos y bazo. (56,62,64)

La vida media de FAS en perros es de 72 horas alcanzando su máxima elevación de 5 a 14 días después de la obstrucción biliar. La vida media de las isoenzimas de riñón, intestino y placenta es de corta duración y estas elevaciones ocurren raramente en el suero; Existe una isoenzima que es inducida por exceso de corticosteroides. (62,79)

Una de las causas de elevación de FAS es la actividad osteoblástica, por ejemplo: crecimiento, fracturas en reparación y neoplasias de hueso; En estos casos la determinación de gamma-glutamyltransferasa es de ayuda, porque ésta no se eleva por la actividad osteoblástica. (62)

Los pequeños incrementos en la actividad de FAS son significativos en el gato a causa de su vida media relativamente corta, que es de 6 horas. (27,79)

Causas generales del incremento de la actividad de FAS en el suero en gatos ver cuadro 3.

Los glucocorticosteroides pocas veces causan incremento en la actividad de FAS y ALT en los gatos. (27)

Los valores normales en la actividad de FAS en perros adultos son:

- a) < 4 unidades Bodansky.
- b) < 10 King-Armstrong.
- c) < 5 unidades Sigma/ml.
- d) 13-15 U/L.

Desorden	Incremento estimado (número de veces)
-Lipidosis.	1.5 a 50
-Colestasis (intra o extrahepática)	1.5 a 15
-Actividad osteoblástica.	1.5 a 3
-Hipertiroidismo.	1.5 a 3
-Anticonvulsivos.	1.5 a 3
-Ciertas neoplasias no hepatobiliares.	Normal- 10
-Atrofia hepática (puentes portosistémicos).	Normal
-Glucocorticoides.	Normal

CUADRO 3:

Causas generales del incremento de la actividad de FAS en suero de gatos.

(Calzada, L.A.)

Los valores normales en la actividad de FAS en los gatos son:

- a) < 15 King-Armstrong.
- b) 7-38 U/L.
- c) < 6 unidades Bodansky. (56,64,70)

La isoenzima FAS hepática es originada en las membranas de canalículos biliares. Esta isoenzima se eleva en el suero como resultado de un incremento de la síntesis en el hígado, es decir, por inducción más que por la sola regurgitación de la misma hacia el plasma. Mientras que la ALT es liberada inmediatamente como resultado de necrosis hepatocelular aguda, la FAS ligada a las membranas y con poca concentración en el citoplasma de los hepatocitos, no es liberada inmediatamente. Se requiere de días para que la inducción enzimática ocurra y sea liberada a la circulación. Las elevaciones más intensas de la isoenzima hepática se asocian con afecciones colestásicas focales o difusas, neoplasias hepáticas. (carcinoma hepatocelular y carcinoma colangiocelular) (56,62,79)

Las afecciones hepáticas son la causa más frecuente de las elevaciones de FAS. Cualquier enfermedad hepática que tenga algún grado de colestasis se asociará con incrementos variables en las concentraciones de FAS. Las enfermedades obstructivas extra- hepáticas del tracto biliar, tienden a producir los más altos

incrementos séricos. Las colestasis intrahepáticas severas también resultan en incrementos masivos en la FAS. Las enfermedades hepáticas perilobulillares con inflamación que produzca obstrucción en el flujo biliar de los canaliculos, son capaces de inducir elevaciones intensas de la FAS. Las hepatopatías, que son principalmente centrolobulillares, ocasionan incrementos leves a moderados de la FAS. En las obstrucciones extrahepáticas tempranas, la FAS y las bilirrubinas se elevan intensamente, mientras que la ALT sérica está moderadamente elevada; Con el tiempo la ictericia obstructiva induce colangitis y pericolangitis que resulta en elevaciones significativas en las concentraciones de ALT. Es probable que las sales biliares que se incrementan localmente en la colestasis, alteren la permeabilidad de las membranas celulares, y por lo tanto, faciliten la liberación de la FAS neosintetizada. La obstrucción extrahepática del ducto biliar en el perro ocasiona aumento en la actividad de la FAS que inicialmente aumenta en las primeras 8 horas. Los niveles séricos pueden alcanzar 15 veces el valor normal a los 2 ó 3 días y hasta 50 ó 100 veces a la primera o segunda semana. Después de este aumento, la actividad se estabiliza y declina gradualmente, pero no dentro del rango normal. (62,79)

En el gato, la vida media de la FAS hepática es de 6 horas, la de la isoenzima intestinal de sólo 2 minutos y se piensa que las otras isoenzimas son de vida ultracorta. Las elevaciones de FAS en el gato, aunque discretas, son una importante y útil arma diagnóstica para las enfermedades hepatobiliares. Las elevaciones de FAS en el gato son indicativas de enfermedades colestásicas severas. Las enfermedades que se han asociado con aumentos en la FAS incluyen linfoma, pancreatitis crónica, colagiohepatitis y lipodosis hepática severa. (27,79)

En el gato, la obstrucción de los ductos biliares extrahepáticos resulta en elevaciones de dos veces el valor normal de la FAS en los siguientes dos días, hasta de cuatro veces en la primera semana y por arriba de nueve veces entre la primera y la tercera semana; Después de esta elevación los valores declinan, pero nunca a un rango normal. Los gatos con oclusión parcial del árbol biliar muestran elevaciones de la FAS de aproximadamente la mitad, en comparación con la oclusión completa del ducto biliar común. (27)

La interpretación de las elevaciones de FAS en el gato es menos complicada que en el perro, debido a que en esta especie no hay isoenzima inducida por glucocorticoides y la evidencia de inducción por drogas es limitada. Hay una droga que es el diazepam, la cual induce cambios que sólo han sido detectados después de su administración oral. Los signos clínicos se desarrollan en la primera semana y todos los gatos mueren.

(27,42,58,79)

La isoenzima inducida por glucocorticosteroides en el perro, es producida en el intestino y en el hígado. Esta isoenzima se sintetiza en animales tratados con glucocorticoides, en aquellos con hiperadrenocortisismo espontáneo o iatrogénico, y en algunos perros con neoplasia hepática o enfermedad crónica.

En el perro, la actividad de la FAS se incrementa una semana después de la administración diaria de prednisolona. También en el perro, la actividad de la FAS hepática puede incrementarse por la administración de anticonvulsivos como fenobarbital, primidona y fenitoina. Los cambios inducidos en la actividad de la FAS usualmente se aproximan a elevaciones de dos a seis veces el valor sérico normal. Número de veces que FAS se eleva en las diferentes afecciones, cuadro 4. (15,22,27,28)

Afección	Número de veces que FAS se eleva
-Necrosis hepática aguda en perros.	2 a 5
-Necrosis hepática aguda en gatos.	Hasta 3
-Colestasis secundaria en perros.	2 a 5
-Colestasis secundaria en gatos.	Normal a 2
-Tumor óseo.	2 a 3
-Hiperparatiroidismo.	4 a 6
-Obstrucción extrahepática del ducto biliar en perros.	100 a las 2 semanas.
	30 a los 2 días.
	2 a los 2 días.
-Obstrucción extrahepática del ducto biliar en gatos.	6 a las 2 semanas.
	2 a 6
-Administración de anticonvulsivos en perros	10 a 30 hasta 100
-Administración de anticonvulsivos en gatos.	Hasta 100
-Carcinoma hepatocelular o biliar primario.	

CUADRO 4:

Número de veces que se eleva FAS, en perros y gatos en las distintas enfermedades

(Tomado de Calzada, L.A.)

1.2.2 Gamma-glutamyltransferasa (GGT)

También es conocida como gamma-glutamyltranspeptidasa. La mayoría de las células del cuerpo contienen GGT; las más altas concentraciones de GGT se encuentran en riñones y páncreas, después sigue el hígado. Las enzimas renales son secretadas en la orina y las enzimas pancreáticas son excretadas al intestino junto con otras sustancias pancreáticas, por esto ninguna de las dos isoenzimas son consideradas como fuente de los niveles séricos de GGT. Por lo tanto toda evidencia alta encontrada de GGT en el plasma es de origen hepático. (56)

La enzima GGT es sintetizada en el hígado, la actividad plasmática es medida para identificar enfermedad hepática. La enzima se encuentra ligada a las membranas de células de Kupffer, endotelio periportal de venas, epitelio de ductos biliares y hepatocitos. Por esto, esta enzima nos indica colestasis. (79)

Gamma-glutamyltransferasa cataliza la transferencia de la parte glutamyl de péptidos a ácidos gamma-amino; el glutation es el sustrato más común.

La enzima es empleada para jugar un papel de llave en el ciclo de gamma-glutamyl, el cual es responsable del transporte del ácido amino dentro de la célula.

Los niveles normales de GGT en gatos y perros son de 0 a 10 U/L; Según Nasonan y Meyer, los niveles normales de GGT en perros son 0.92 a 2.26 unidades Sigma/ml. En el gato se ha encontrado que la actividad de GGT es más sensible pero menos específica. (27,48,56)

La vida media de GGT es aproximadamente de 3 días. Una ventaja de GGT sobre FAS es que GGT no se incrementa con la actividad osteoblástica. (78)

Cuando los puentes portosistémicos y algunas formas de esteatosis alteran el metabolismo en perros, aumenta la GGT plasmática. En animales de experimentación con enfermedad neoplásica hepática primaria y obstrucción biliar, hay un considerable incremento en la actividad de GGT plasmática. Los perros con puentes portosistémicos pierden la habilidad de metabolizar aminoácidos aromáticos, algunos de los cuales sólo se metabolizan en el hígado. La concentración plasmática de aminoácidos aromáticos y el incremento de la actividad de GGT hepática puede reflejar tentativamente un incremento del metabolismo hepático por la cantidad adicional de transporte de aminoácidos dentro de los hepatocitos. Algunas drogas como el etanol y el pentobarbital incrementan la actividad de las enzimas, por el incremento de la síntesis hepática de éstas. Los niveles de la actividad plasmática de GGT incrementan con estasis biliar. (48)

En el perro, la GGT ofrece muy pocas ventajas sobre la FAS; Sin embargo, en el gato, la actividad de la GGT en ciertas afecciones hepatobiliares puede resultar en incrementos más marcado que la FAS y son: Cirrosis, obstrucción del ducto biliar principal o colestasis intra hepática. (15,48)

2 Capítulo: Pruebas de transporte hepático

Estas pruebas evalúan la eliminación irreversible de sustancias por depuración a partir de la circulación y proporcionan información acerca del flujo sanguíneo, la habilidad de remover el compuesto de la sangre, captarlo, metabolizarlo y/o conjugarlo, excretarlo o devolverlo a la circulación después de metabolizarlo. La depuración y el transporte pueden ser valorados mediante la determinación de compuestos endógenos como la bilirrubina y ácidos biliares; o exógenos que se comporten de manera similar a la bilirrubina, como la bromosulfaleína (BSF) y el verde de indocianina (ICG), del inglés indocianin green. Estas sustancias deben ser extraídas de la sangre en forma casi exclusiva por el hígado, no alterarse en la circulación, ni sufrir absorción linfática, deben presentar mínima recirculación enterohepática y que sean eliminadas principalmente por la bilis. (25,32,35,79)

2.1 Bilirrubina

Aproximadamente el 85% de la bilirrubina se forma a partir de la hemoglobina liberada de los eritrocitos viejos que se destruyen en el sistema mononuclear fagocítico del bazo. El 15% restante se deriva de otras hemoproteínas que son principalmente citocromos hepáticos. El hierro de la hemoglobina se almacena para volver a usarse en la síntesis de Hb. (61,80)

Este pigmento proviene principalmente de la desintegración del anillo protoporfirina de la molécula de hemoglobina y es depurado de la circulación por el hígado. La concentración de bilirrubina puede ser utilizada para determinar la función hepática. (4,12,23,25,28,32,35,71)

La bilirrubina es transportada en el plasma unida débilmente a la albúmina y a una globulina alfa-1 (Fig. 7); de esta forma se conoce con diferentes términos:

- a.-Bilirrubina libre.
- b.-Bilirrubina de reacción indirecta.
- c.-Bilirrubina no conjugada.
- d.-Bilirrubina insoluble en agua. (4,25,64)

La bilirrubina no conjugada no se filtra hacia orina por ser liposoluble porque esta unida a proteínas séricas y tiene que pasar por el hígado para ser conjugada. El hepatocito actúa sobre la bilirrubina no conjugada para aumentar su solubilidad; esto se realiza eliminando las proteínas y conjugando la bilirrubina

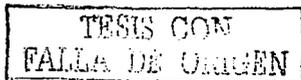
con el ácido glucurónico; la glucuronil transferasa es la enzima necesaria para la conjugación, como aparece en la figura 8. (64)

La bilirrubina conjugada se conoce también con los nombres de:

- a.-Bilirrubina glucurónido.
- b.-Bilirrubina de reacción directa.
- c.-Bilirrubina soluble en agua.
- d.-Bilirrubina conjugada. (23,32,64)

Para fines de este trabajo se utilizaran los términos de bilirrubina no conjugada y conjugada. (4,12,23,25,28,32,35,64,71)

La bilirrubina conjugada es transportada hacia el intestino delgado por el sistema biliar después de haber sido secretada hacia los canaliculos biliares por los hepatocitos (Fig. 9). En intestino, la microbiota reduce la bilirrubina a compuestos de estructura similar, los cuales se conocen en conjunto como urobilinógeno.(9,39,45)



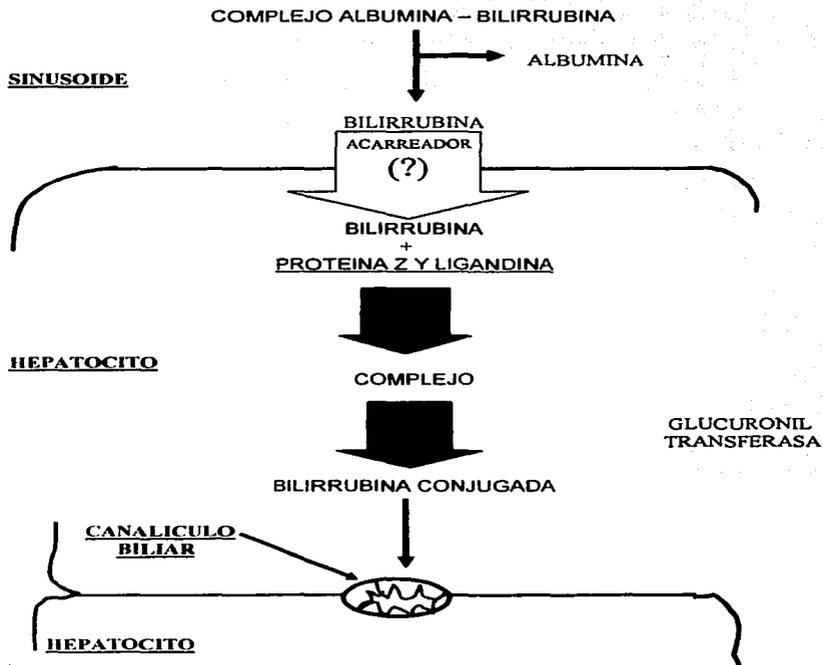
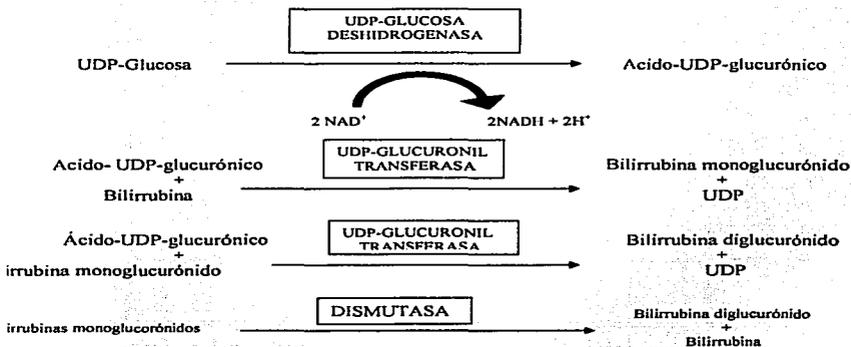


Figura 7: Catabolismo de la bilirrubina en los hepatocitos hacia dentro de los canaliculos biliares

(Tomado de Stromberck D.R.).



jugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico. El donador de glucuronato, el ácido UDP-glucurónico, se forma a partir de la UDP-glucosa como se muestra.

Figura 8:

Esquema bioquímico del ácido glucurónico.

(Tomado de Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V. W.)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

El urobilinógeno fecal se oxida a urobilina, la cual es una sustancia anaranjada excretada en las heces. Las heces que no contienen urobilina son de color blanquecino y aspecto arcilloso. La urobilina es reabsorbida por el sistema sanguíneo porta y será eliminada por los hepatocitos y excretada hacia la bilis, completando así la circulación enterohepática de los pigmentos biliares; o llegará al riñón a través de la circulación general y será excretado como urobilinógeno urinario. (64,71)

Ictericia se le llama a la coloración amarilla de los tejidos, que se debe a la concentración elevada de bilirrubina. La presencia de ictericia indica un desorden del sistema hepatobiliar o un aumento en la destrucción eritrocítica. La clasificación del tipo de ictericia se basa en la cinética alterada de la bilirrubina. Se divide en prehepática, hepática y posthepática. Estos tres términos suelen traslaparse, sobre todo la hepática y la posthepática. Otra forma de nombrarlas es hemolítica, hepatocelular y colestásica. La diferenciación de estas tres formas es de gran importancia clínica, porque ayuda a evaluar la causa y el origen de la ictericia, para un mejor pronóstico. (22, 25,39,42)

Hiperbilirrubinemia es el aumento en la concentración de bilirrubinas en la sangre, ya sean conjugadas o no conjugadas. La existencia de ésta no se considera un signo patognomónico de enfermedad hepática. (73,80)

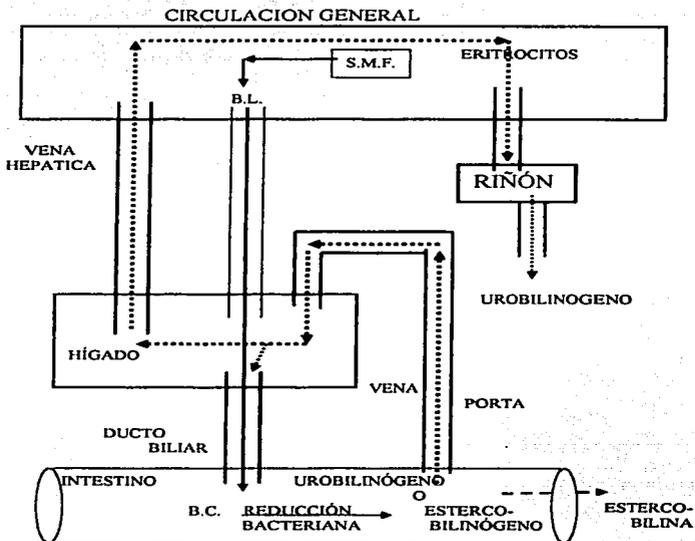
La hiperbilirrubinemia resulta de las siguientes circunstancias: 1) Se sobrepasa la capacidad del hígado de metabolizar y excretar el excedente de producción de bilirrubina. 2) Una entrada, conjugación o secreción anormal de bilirrubina por los hepatocitos. 3) Una interferencia con la excreción de bilirrubina a través del ducto biliar intrahepático o extrahepático. (80)

Existen tres tipos de ictericia:

1.-La ictericia prehepática: (Figura 10) Esta se presenta cuando hay un incremento de las bilirrubinas no conjugada. (destrucción de eritrocitos) (79)

2.-Ictericia hepática: (Figura 11) Esta es dada por una disminución en la captación, conjugación y el almacenaje de la bilirrubina (disfunción hepatocelular), en esta ictericia tanto las bilirrubinas no conjugadas como las conjugadas están aumentadas. (79)

3.-La ictericia posthepática (figura 12) es manifestada por una menor eliminación (colestasis) de bilirrubina conjugadas. (56,79,80)

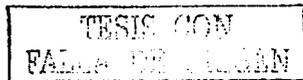


S.M.F. SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.
 B.C. BILIRRUBINA CONJUGADA. $\cdots\cdots\cdots\rightarrow$
 B.L. BILIRRUBINA LIBRE. $\cdots\cdots\cdots\rightarrow$

(Tomado de Corneias C.E.)

FIGURA 9: Catabolismo de la bilirrubina conjugada

La ictericia prehepática (figura 10) se caracteriza por un aumento predominante de bilirrubina no conjugada debido a un incremento en la destrucción eritrocítica, por lo que es conocida también como ictericia hemolítica. Generalmente no existe bilirrubina conjugada pero si se genera daño hepático por sobrecarga del pigmento o hipoxia, puede haber una regresión de bilirrubina conjugada hacia la sangre este mecanismo se conoce como regurgitación, la regurgitación es un término que se utiliza para decir que una



sustancia como la bilirrubina no puede seguir su ruta normal que es pasar al hígado ser biotransformada y después pasar a la vesícula biliar después pasar al intestino y ser absorbida en él, para ser eliminada a través del riñón. Durante crisis hemolíticas en el perro la hemoglobina puede ser reabsorbida en túbulos renales y ser metabolizada y conjugada, de este modo una pequeña cantidad de bilirrubina puede ser eliminada en orina. La hemoglobina que no pudo ser reabsorbida en el túbulo renal finalmente se elimina por orina (hemoglobinuria). (4,12,23,25,32,35,56,65,71,88)

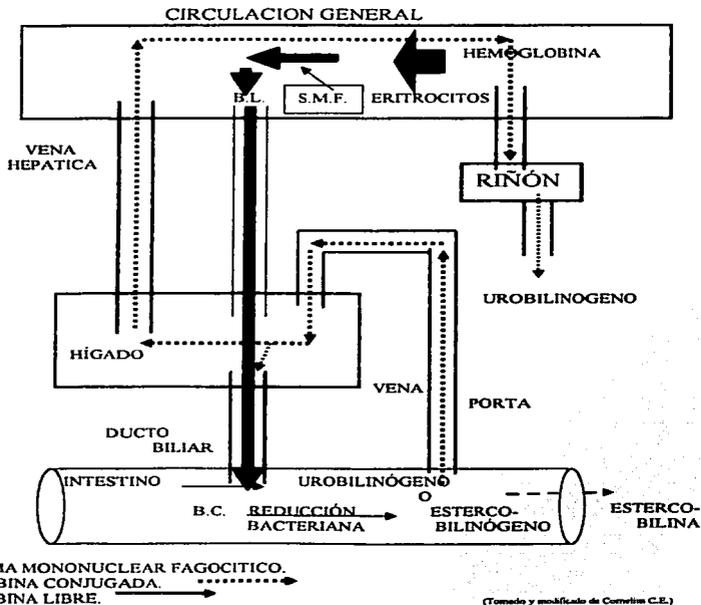
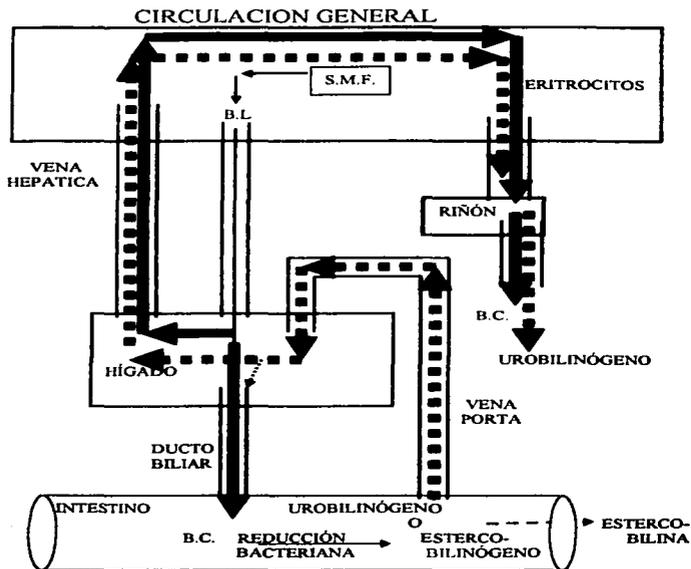
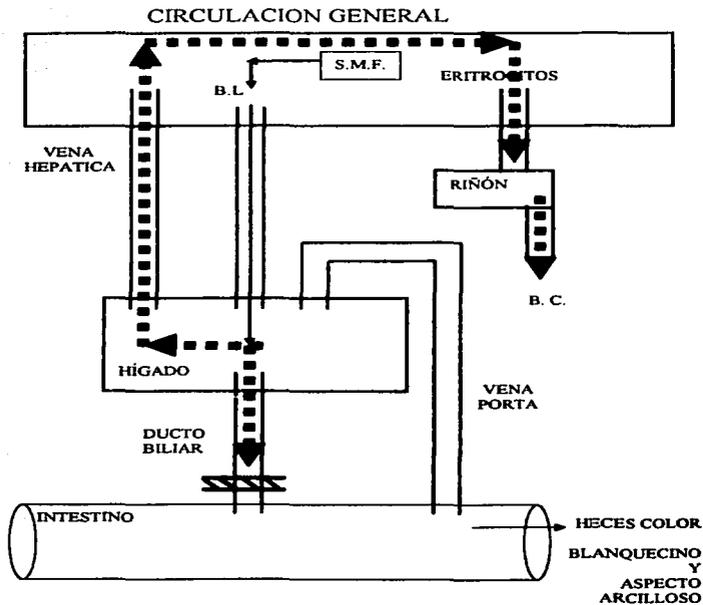


FIGURA 10: Ictericia prehepática



S.M.F. SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.
 B.C. BILIRRUBINA CONJUGADA. ----->
 B.L. BILIRRUBINA LIBRE. ----->
 (Tomado de Corbelli C. E.)

FIGURA 11: Ictericia hepática



S.M.F. SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.
 B.C. BILIRRUBINA CONJUGADA.
 B.L. BILIRRUBINA LIBRE.

(Tomado y modificado de Cornejo C. E.)

FIGURA 12: Ictericia poshepatica

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

En la ictericia hepática, (figura 11) existe un aumento predominante de bilirrubina conjugada por regurgitación, con algo de participación de bilirrubina no conjugada, que se incrementa por una disminución en la captación debido a una incapacidad del parénquima hepático, como en los casos de hepatitis viral canina, leptospirosis, carcinomas hepáticos, por lo tanto ocurre un incremento de urobilinógeno y bilirrubina, esto es debido a una incapacidad de reexcretar estos compuestos hacia la bilis. (56)

La ictericia posthepática (figura 12) es la que se caracteriza por los mayores aumentos de bilirrubina conjugada por regurgitación, originada ésta por una obstrucción del sistema biliar, misma que ocasiona bilirrubinuria y una disminución o ausencia de urobilinógeno. (56)

Se tiene que considerar que puede existir enfermedad hepática aguda como necrosis o colestasis sin que se ocasione ictericia, esto es porque para ocasionar daño y manifestarse clínicamente la hiperbilirrubinemia, es necesario que el hígado esté dañado más del 80%, por esto se considera la prueba de bilirrubina de baja sensibilidad y alta especificidad. Los niveles normales totales de bilirrubina sérica en perros y gatos son: 0.5mg/dl (8.50mmoles/litro) según Cornelius C.E. (15,25,31,65)

La determinación de bilirrubina sérica, total y conjugada, se basa en la reacción de Van den Bergh. Esta reacción depende de la capacidad de la bilirrubina para formar un pigmento de color rojo violeta característico cuando reacciona con el cloruro del ácido diazobenzosulfónico (reactivo diazoico). Como la bilirrubina no conjugada es insoluble en agua, y el reactivo diazoico está en solución acuosa, para determinar la bilirrubina es necesario utilizar un disolvente en el que ambas sustancias sean solubles, como el alcohol. La reacción que requiere adición de alcohol se llama reacción indirecta y es una prueba específica para bilirrubina no conjugada. El acoplamiento de bilirrubina conjugada con el reactivo diazoico no requiere adición de alcohol, ya que las dos sustancias son hidrosolubles. Esta es la llamada reacción directa. (34,64)

En la técnica para efectuar la prueba de Van den Bergh se añade alcohol a la mezcla de suero y reactivo diazoico para medir la bilirrubina total. Un minuto después se mide el pigmento de la reacción directa. La diferencia entre cantidad total de pigmento y valor de la reacción directa corresponde a la bilirrubina indirecta. (12,56,64)

La determinación de bilirrubina en suero es útil para evaluar la respuesta del hígado a la terapéutica y emitir un pronóstico más preciso. (23,25,64)

Los resultados de la reacción de Van den Bergh, efectuada en suero de canino, son muy similares a los que se obtienen en suero de humano, más parecidos que a los del suero de cualquier otro especie animal. Para interpretar los resultados son más importantes los porcentajes de bilirrubina total (cuadro 5) que de cada una de ellas por separado. Los niveles elevados de bilirrubina no conjugada indican enfermedad hemolítica, que corresponde al 60% de la bilirrubina total. Cuando existe hemólisis y además enfermedad hepatoceleular, pueden aparecer niveles de bilirrubina conjugada que corresponden a 25 ó 35% de la bilirrubina total. En la colestasis, se incrementa en mayor proporción la bilirrubina conjugada (55 a 90%) y se acompaña de pequeñas cantidades de bilirrubina libre. (28,32,35,64)

Aunque existe un predominio de bilirrubina libre en la ictericia prehepática esta puede ser remplazada por la bilirrubina conjugada cuando ha generado daño hepático llegando a corresponder a menos de 50% y a más de 50% en la ictericia hepática y posthepática relativamente. Por este motivo la diferenciación entre las bilirrubinas es de poca utilidad clínica, por eso cada vez más se prefiere únicamente la determinación de bilirrubina total que ha mostrado alta especificidad pero muy baja sensibilidad.

CUADRO 5:
Valores normales de la bilirrubina en suero de perro y gato:

	Bilirrubina total mg/100ml	Bilirrubina directa mg/100ml	Bilirrubina indirecta mg/100ml
Perro	0.06 - 0.12	1.03 - 2.05	0.01 - 0.49
Gato	0.15-0.50	0 - 0	0.20 +/- 0.18

Para interpretar la cifra total de bilirrubina en suero de perro hay que tener en cuenta que el umbral renal es bajo y por tanto, aun las ligeras elevaciones en la concentración renal de bilirrubina indican alteración en el flujo biliar. Por eso es importante determinar bilirrubina en orina. (80)

Otro factor que se debe considerar para interpretar los niveles de bilirrubina en orina es el hecho de que éstos se alteran en las enfermedades del parénquima renal. (34,82)

Las evaluaciones de bilirrubina total y conjugada siempre deben realizarse junto con otras pruebas de funcionamiento hepático, como se muestra en las figuras 13 en perros y la figura 14 en gatos.

Los valores normales de bilirrubina total en el gato son de 0.15-0.20mg/100ml, y no se encuentra bilirrubina conjugada en la orina. (Cuadro 5) La detección de bilirrubina en los gatos es un fuerte indicador de

hiperbilirubinemia, debido a que los gatos no presenten bilirrubinuria fisiológica normal, aun la evidencia de trazas en orina concentrada es considerada como anormal en los gatos. Aunque la especificidad es alta, la sensibilidad de la bilirrubina urinaria para la detección de enfermedad hepática en gatos es incierta. Fig. 14 (23,56)

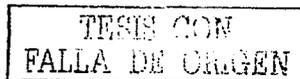
Urobilinógeno urinario.

El término urobilinógeno se refiere a pigmentos que se producen por reducción bacteriana de los conjugados de bilirrubina presentes en el intestino: una parte se absorbe y pasa a la circulación general y otro se vuelve a utilizar. Los residuos del pigmento aparecen en las heces en forma de estercobilina y dan positiva al reactivo de Ehrlich. (34)

Una pequeña porción de urobilinógeno pasa a través del intestino, hacia el hígado sin sufrir cambios, y entra a la circulación general para ser excretada por vía urinaria. La presencia de urobilinógeno en la orina significa que los conductos biliares están permeables y que los pigmentos biliares circulan por la vía enterohepática. La ausencia del pigmento en la orina de una sola muestra no significa necesariamente cierre completo de los conductos biliares. El urobilinógeno puede faltar en orina de perros normales y en la de perros intoxicados con tetracloruro de carbono. La ausencia del pigmento sólo es significativa si persiste durante varios días. Los niveles de urobilinógeno urinario se reducen por disminución de la actividad de las bacterias intestinales debido a tratamiento con antibióticos. La diuresis de la enfermedad renal crónica diluye el urobilinógeno por debajo de los niveles observables con las pruebas que generalmente se emplean para analizar la orina. (34)

Casi todos los estudios en que se utilizan muestras de orina de 24 horas indican que el animal enfermo del hígado tiene aumento absoluto del urobilinógeno urinario. El valor de las muestras de orina de 24 horas es muy limitado debido a las dificultades para obtenerlas en los animales, ya que el urobilinógeno se oxida rápidamente y se convierte en urobilina cuando la muestra se expone a la luz y la urobilina no reacciona con el reactivo.

El método más común para determinar urobilinógeno urinario en muestras de 24 horas es el método cuantitativo de Watson que depende de la conversión de toda la urobilina a urobilinógeno por acción del hidróxido ferroso. La prueba se efectúa en orina fresca usando reactivo de Ehrlich. (34)



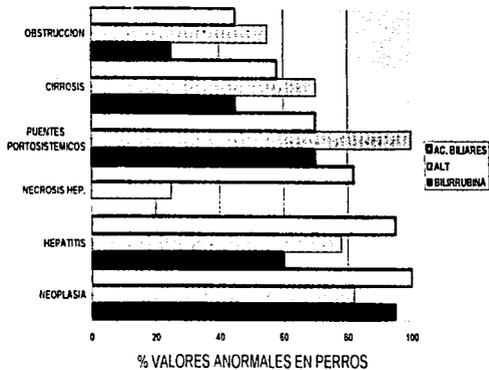


FIGURA 13: Comparación de bilirrubina, alt y ac. biliares en los diferentes problemas.

(Tomado de Strombeck D.R.)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

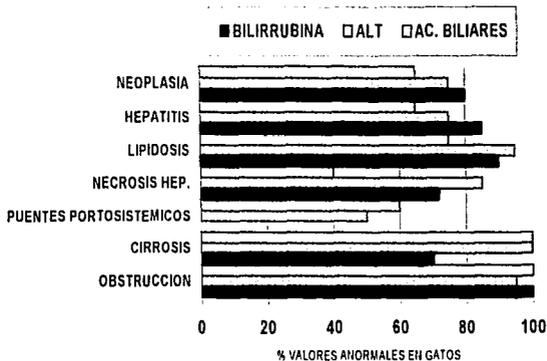


FIGURA14: Comparación de bilirrubina, alt y ac. biliares en los diferentes problemas hepáticos en gatos.

(Tomado de Strombeck, D.R.)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la orina sólo hay bilirrubina conjugada porque en condiciones normales la bilirrubina no conjugada es incapaz de atravesar el filtro glomerular. No se encuentra bilirrubina conjugada en la orina de gato; si se presenta, indica enfermedades hepáticas. (28)

El umbral renal del perro para bilirrubina conjugada es muy bajo, lo que permite usar la prueba como método muy sensible para diagnóstico temprano de trastorno hepatocelular y como indicador de obstrucción biliar. Debido a que el umbral renal es sumamente bajo, hay que ser cauteloso para interpretar la presencia de bilirrubina en orina del perro, ya que aparece en pequeñas cantidades en cualquier estado febril. Muchas enfermedades febriles dan reacción 1+ con las tabletas comerciales de reactivo diazoico. En perro con daño hepatocelular u obstrucción biliar la reacción 2 a 3+ tiene valor diagnóstico si el peso específico de la orina es de 1.020 a 1.035. La concentración de este pigmento biliar en la orina es directamente proporcional al grado de obstrucción intrahepática o extrahepática. (34,56)

El examen de bilirrubina conjugada en orina es relativamente sencillo. La técnica más fácil es la prueba de la espuma. Al agitar vigorosamente una botella que contenga orina recién excretada aparece espuma de color blanco en la orina normal, pero si existe bilirrubina conjugada la espuma será de color verde amarillento o pardo. Si la cantidad de urobilinógeno urinario es muy abundante, la prueba de la espuma dará resultado positivo falso. Una prueba rápida y sensible se basa en el uso de un compuesto diazoico estable. La combinación de bilirrubina urinaria con el compuesto diazoico (ictotest) produce color azul o púrpura. Es conveniente, sobre todo en el perro, diluir la orina 1:5 ó 1:10 antes de efectuar el examen. La prueba de la cinta reactiva es menos sensible que la de ictotest, por lo tanto, no es necesario diluir la orina. (34,56)

Pigmentos biliares fecales:

La bilirrubina aparece en la materia fecal cuando existen trastornos que impidan la transformación de bilirrubina en urobilinógeno, lo que ocurre:

- 1) En la diarrea.
- 2) La supresión de la actividad bacteriana en el intestino.
- 3) En el recién nacido mientras no se colonicen con saprofitos intestino.

En estas condiciones se reabsorbe muy poca bilirrubina del contenido intestinal. En clínica, la presencia de bilirrubina se demuestra con pruebas cualitativas de Harrison y la de Gmelin. El valor

diagnóstico de la prueba de bilirrubina fecal es muy limitado y no es un análisis común en medicina veterinaria. (34,56)

Normalmente se observan en las heces pigmentos urobilinoideos similares a los que se encuentran en la orina. El más abundante es la estercobilina. La cantidad de pigmentos aumenta en las enfermedades hemolíticas y disminuye notablemente en la obstrucción biliar. Es importante observar el color de las heces del paciente icterico ya que los pigmentos urobilinoideos les dan su color característico. Si existe obstrucción de vías biliares, las heces adquieren color de yeso. En la enfermedad hemolítica las heces suelen ser de color naranja. No se recomienda el análisis cuantitativo de la estercobilina como prueba sistemática en la práctica clínica porque las técnicas eficaces son complicadas y sólo se deben utilizar cuando el origen de la ictericia no sea muy claro. (4,34,56)

Este proceso pocas veces es de ayuda para evaluar enfermedad hepatobiliar. (26)

2.2 Ácidos biliares

En un animal normal los ácidos biliares se sintetizan en el hígado y se segregan en la bilis, son importantes para digerir las grasas de la dieta en el intestino delgado. Si la circulación enterohepática es normal, la concentración de ácidos biliares en el suero es baja cuando el animal está en ayunas. Cuando existen trastornos de la circulación enterohepática o mal funcionamiento del sistema hepatobiliar, la concentración de ácidos biliares en el suero aumenta. (2,4,34,51)

Estos conceptos se apoyan en hechos experimentales pero se ha realizado muy poca investigación clínica. En un estudio se determinó la concentración de ácidos biliares en suero de perros y gatos que padecen enfermedad hepatobiliar. Todos los pacientes con obstrucción biliar extrahepática, colangiohepatitis, comunicación anormal del sistema porta con la circulación general, cirrosis, lipidosis hepática y un animal con hepatopatía de Bedlington producida por cobre, los resultados presentados sugieren que el análisis de ácidos biliares en el suero puede ser una prueba valiosa para descubrir estos padecimientos hepáticos. (2,4,34,51)

Los ácidos biliares (ácido cólico y ácido quenodeoxicólico) son producidos por los hepatocitos como productos finales derivados del colesterol. Son conjugados principalmente con taurina y en menor proporción con glicina para una posterior excreción hacia bilis. Los ácidos biliares son esteroides que incorporan moléculas hidrofóbicas (colesterol, triglicéridos y ácidos grasos) hacia micelas que facilitan la digestión y

absorción de estas grasas. En ileon sufren recirculación enterohepática intensa; de entre 90-95%, posteriormente son enviados con extraordinaria eficiencia hacia la vesícula biliar (90-95%) Fig. 15. De este modo sólo una pequeña proporción alcanza la circulación general por lo que una reducción en la función hepática aumentará considerablemente su presencia en sangre, siendo parámetros muy sensibles de función hepática e integridad del flujo hepatobiliar. (2,4,23,25,65,71,76)

La determinación de ácidos biliares incrementó notablemente su popularidad, porque en la actualidad es considerada como una de las pruebas con mejor especificidad y sensibilidad en la mayoría de las especies domésticas y en el humano. (2,4,25,30,65,71,88) Adicionalmente han sido desarrollados métodos más simplificados que utilizan tanto radioinmunoensayo, como procedimientos enzimáticos disponibles comercialmente, por lo que pueden ser empleados como prueba diagnóstica de rutina. Se pueden cuantificar los niveles preprandiales o postprandiales. (2,4,35,88) En general se acepta que no es necesario realizar pruebas de tolerancia de los niveles basales, pero si los niveles en ayunas no son muy claros, el combinarlos con los postprandiales incrementará la sensibilidad. La anorexia prolongada de más de 2 días disminuye las concentraciones basales, esto es porque puede existir contracción espontánea de la vesícula biliar que puede enviar ácidos biliares al intestino dentro de los intervalos de inter digestión. Si bien esto no ha sido estudiado clínicamente en perros y gatos enfermos, esto puede explicar porque la concentración de ácidos biliares preprandiales excede la concentración de ácidos biliares posprandiales en algunos animales. (2,1,51,71,88) Sin embargo ha prevailecido mucha controversia respecto a la utilidad de los esquemas de tolerancia y algunos autores sugieren que obtener los valores postprandiales ofrecen mínimas ventajas sobre los preprandiales pues ambos han presentado parámetros de sensibilidad y especificidad muy semejantes. (2,4,25,44) También han existido contradicciones respecto a la especificidad pues algunos la han determinado como moderada, indicando que puede existir mayor proporción de falsos positivos (2,34,40) mientras que la mayoría los reportan como de alta especificidad. (2,28,30,51,64,66) Los niveles plasmáticos normales de ácidos biliares en perros en ayunas son de 0 a 5 micromoles/L. (80)

Los niveles normales de la concentración de ácidos biliares en ayuno en gato, es menor a 5 micromoles/L, y los niveles postprandiales presentan valores del doble. La determinación de ácidos biliares tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 94%.

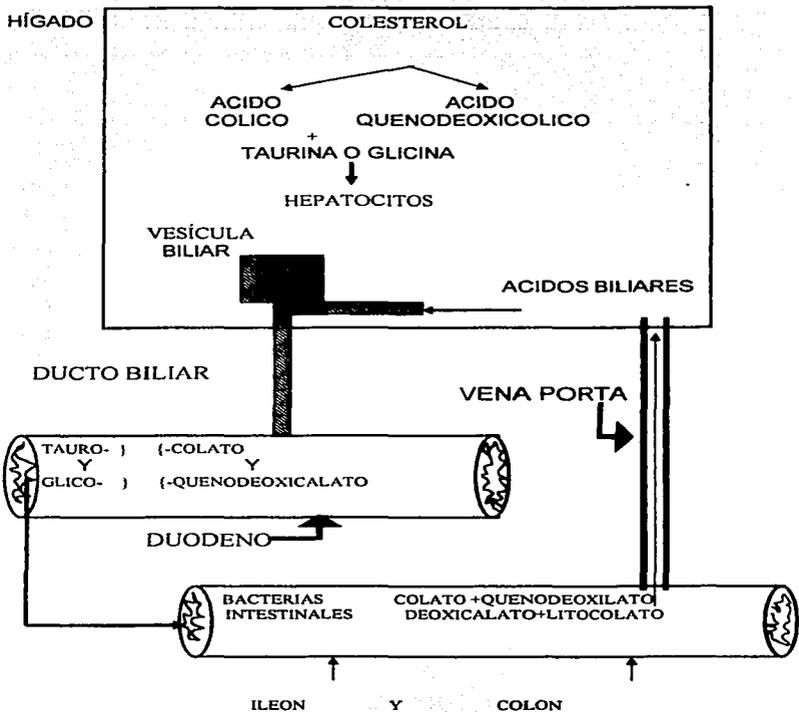


FIGURA 15: Esquema de la síntesis y excreción de los ácidos biliares, así como su liberación al intestino, degradación bacteriana, absorción en el intestino y resecretión por el hígado.

(Tomado de Surenberk D.R.)

Esta sensibilidad resulta ser menos que perfecta, y esto se puede explicar al conocer la circulación enterohepática del ácido. La principal concentración de ácidos biliares se encuentra almacenada en la vesícula biliar, y aún durante periodos de ayuno, las concentraciones promovidas por el complejo mioeléctrico migrante, liberan pequeñas cantidades dentro del duodeno. Cuando esta actividad se altera debido a una enfermedad gastrointestinal (obstrucción intestinal o mal absorción intestinal), o por fármacos (esteroides), se interrumpe el flujo de ácido biliar hacia el intestino y bajan las concentraciones plasmáticas de ácido biliar. Por lo tanto, un animal puede tener una enfermedad hepática pero retener la suficiente función para retirar las cantidades menores de ácidos biliares de la sangre portal, de modo que los niveles plasmáticos aparentan ser normales. Una segunda razón para esta sensibilidad no óptima es que la absorción del ácido biliar intestinal puede reducirse a causa de enfermedad ileal o de una excesiva unión a la fibra de la dieta. Ambas incrementan la excreción fecal de ácidos biliares y reducen la cantidad que aparece en la circulación portal. La absorción intestinal y la liberación de los ácidos dentro del intestino, son los principales determinantes de las concentraciones plasmáticas de ácido biliar, tanto en estados normales como en enfermedad hepática. Las alteraciones en la vesícula biliar o en la motilidad intestinal causan una variabilidad marcada en los ácidos biliares plasmáticos después de ingerir alimento, de modo que resultan más confiables los resultados de las pruebas realizadas en muestras tomadas de individuos en ayunas. (2,4,5,51,80)

Los ácidos biliares plasmáticos en las especies domésticas son considerados de similares sensibilidad que una prueba de tolerancia al amoníaco y más sensible que BSF, se pueden medir en animales ictericos porque la captación hepática es mediada por sustancias diferentes. (2,51,88) Dentro de las aplicaciones importantes está el hecho de que se pueden detectar enfermedades hepáticas ocultas y determinar si el incremento de las enzimas hepáticas está relacionado con disfunción. Si los ácidos biliares son anormales y la bilirrubina, y las pruebas enzimáticas (TGO, TGP, FAS y GGT), son normales está indicada una biopsia hepática, para evidenciar la función hepática disminuida o confirmar o negar la presencia de enfermedad hepática. No revelan severidad o pronóstico y no diferencian entre los tipos de lesión hepática por lo que es más efectivo combinarlos con otras pruebas. En perros y gatos con comunicaciones portosistémicas los niveles preprandiales pueden estar normales y los postprandiales marcadamente anormales, (2,51,65) aunque se ha reportado un 95 y 100% de especificidad en estos casos. (5,61)

Ácidos biliares plasmáticos

La medición de los ácidos biliares plasmáticos totales se usa para identificar la enfermedad hepática en perros y gatos.

Normalmente el hígado retira los ácidos biliares de la circulación portal y los secreta al sistema biliar. Un incremento en los niveles biliares plasmáticos identifica una insuficiencia hepática. Los ácidos biliares de la sangre portal únicamente representan una pequeña parte del total de ácidos biliares. En perros normales en ayunas, los ácidos biliares se distribuyen en la circulación enterohepática, con el 46% en el intestino delgado, el 47% en la vesícula biliar, el 6% en los ductos biliares del hígado, y 0.03% en la circulación portal. La concentración en la sangre portal es aproximadamente 6 veces mayor que en la sangre venosa que sale del hígado. (2,4,5,80)

Los ácidos biliares plasmáticos totales pueden verse afectados por cambios en la tasa de síntesis en el hígado. La insuficiencia hepática crónica puede reducir la síntesis. El deterioro de la síntesis usualmente va junto con una anomalía similar en la secreción hepática de los ácidos biliares hacia el sistema biliar. Los niveles plasmáticos de ácidos biliares pueden también verse afectados por patologías que interfieran con la liberación de bilis desde la vesícula biliar al intestino. Una causa puede ser la obstrucción extrahepática de los ductos biliares, pero este problema no es común en pequeñas especies. Otra causa puede ser una enfermedad duodenal en la que la patología de la mucosa sea lo suficientemente severa como para dañar la síntesis y la liberación de colecistoquinina, que da el estímulo más importante para la contracción de la vesícula biliar. En estos casos, el alimento que entra al intestino delgado no estimulará la liberación de la bilis dentro del intestino, y se interrumpa la circulación enterohepática de la bilis. Las tasas de absorción intestinal y de pérdida fecal del ácido biliar también afectarán la concentración plasmática de ácidos biliares. Normalmente, los ácidos biliares son absorbidos primariamente en el íleon; una enfermedad en esa región puede reducir la absorción e incrementar la pérdida en heces. La desconjugación bacteriana de los ácidos biliares es algo que únicamente es importante cuando hay sobrepoblación bacteriana en el intestino delgado, y hace que estos ácidos sean más liposolubles y fácilmente absorbibles en el yeyuno. Las pérdidas fecales incrementan cuando hay mayor cantidad de sustancias que se unen a los ácidos biliares, como algunas fibras que se suministran en la dieta. Cuando existe un 5% de anastomosis portosistémicas, hay una pérdida severa de ácidos biliares, esto es porque la circulación venosa elude al hígado y no entran al hígado como normalmente debería ser.

(2,4,5,51,80)

En gatos y perros se han hecho estudios para mostrar que tan útil es determinar los ácidos biliares plasmáticos. Estos sugieren que las determinaciones de ácidos biliares plasmáticos no son muy sensibles para identificar necrosis hepática en perros. En un estudio se les proporcionó tetracloruro de carbono a unos perros. Las elevaciones de ácidos biliares fueron muy variables, dentro de un rango de 0.021 a menos de 0.06micromoles/ml. En otro estudio, los perros tratados con nitrosamina mostraron niveles muy variables de ácidos biliares plasmáticos. (2,5,82)

Sin embargo cuando existe una obstrucción completa del ducto biliar común, en perros y gatos se da un incremento dramático de los niveles de ácidos biliares plasmáticos, alcanzando un pico a las dos semanas aquí, este cambio refleja una interrupción completa de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. (82)

Los cambios histológicos detectados en perros con obstrucción hepática se correlación mejor con la actividad de la FAS plasmática y con los niveles plasmáticos de ácidos biliares. Es por eso que la determinación de los ácidos biliares plasmáticos debe ser tan sensible como la de la FAS plasmática, para identificar una obstrucción extrahepática. (2,4,31,82)

En perros con colestasis intrahepática las elevaciones de la FAS plasmática tienden a ser más consistentes que las de los ácidos biliares, a menos que esté afectado todo el hígado. Esto se ha demostrado con los siguientes experimentos: Al ligar un ducto hepático en perros, éstos sufren elevaciones marcadas en la FAS plasmática, pero muy modestas en los ácidos biliares plasmáticos. Otros perros con puentes portosistémicos sufren elevaciones persistentes pero variables en sus niveles de ácidos biliares plasmáticos, los cuales permanecen cerca de 50micromoles/L durante meses en los perros que no presentan signos. (2,80,82)

Se cree que las mediciones de ácidos biliares plasmáticos son de gran valor para identificar puentes portosistémicos en perros y gatos. En perros, esta medición tiene una sensibilidad del 80%, y en gatos este porcentaje es similar. (2,4,5,51,80)

Los falsos positivos pueden aparecer debido a una serie de razones:

- 1.-Mala digestión y/o absorción, que resultan en una sobrepoblación bacteriana.
- 2.-Enfermedad mucosal significativa en el duodeno y principio del yeyuno.

3.-Anticolinérgicos.

4.-Ditiocaulosis en perros.

5.-Perros menores a un año de edad.

No se investiga con amplitud el nivel de ácidos biliares en suero por la dificultad de los procedimientos analíticos. La determinación es un poco más fácil a partir del desarrollo de técnicas de espectrofotometría directa aplicables en suero de perro y de gato, y de las pruebas de radioinmunovaloración. (2,34)

Frente a otras pruebas hepáticas de rutina, la determinación de ácidos biliares plasmáticos no resulta en grandes ventajas diagnósticas, esto es porque normalmente se solicitan al laboratorio una serie de pruebas y casi nunca, una sola prueba de rutina es lo suficientemente sensible y específica para identificar una enfermedad hepática particular. (2,46,80)

2.3 Depuración de bromurosulfaleína o BSF.

El BSF es un colorante que inyectado a la circulación, es removido por el hígado en un rango que refleja la actividad hepática para extraer y metabolizar otros colorantes semejantes, Fig. 16. (1,2)

Cuando todas las funciones hepáticas se deprimen por una enfermedad el colorante es retenido en la circulación durante un mayor tiempo. El BSF es depurado en tres pasos. El colorante es transferido del plasma al hígado. Una vez dentro de los hepatocitos, el BSF se une a proteínas intracelulares y se conjuga con glutatión. El producto conjugado se secreta por la bilis al intestino. (1,2,71)

El ciclo de BSF es similar al ciclo de la bilirrubina y tanto la bilirrubina como el BSF compiten por los mismos sitios, pero la bilirrubina es más afin por estos sitios que el BSF.

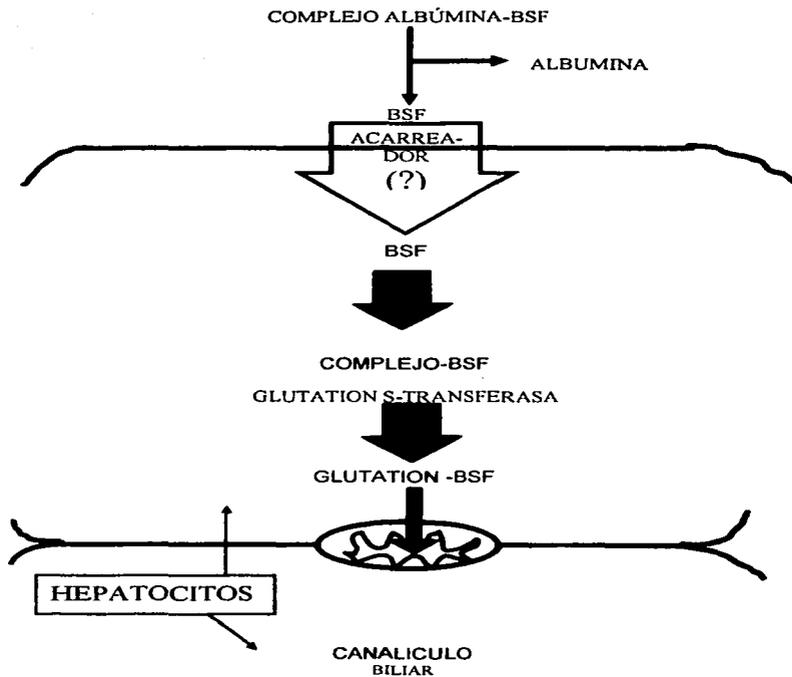


FIGURA 16: Diagrama del metabolismo de BSF en el hígado

(Tomado de Rapoport D.F.)

Principio de la prueba de BSF:

Después de inyectar el BSF por vía intravenosa, el colorante se une a la albúmina plasmática. Se confina principalmente en el compartimiento vascular, excepto en el hígado donde se moviliza rápidamente a través de la pared de los sinusoides y se acumula dentro de los hepatocitos. A diferencia de los capilares en otros tejidos corporales, los sinusoides son permeables a las proteínas. En el límite celular del hepatocito, el colorante se disocia de la albúmina plasmática, se moviliza a través de las membranas celulares, posteriormente se asocia, en otro lado, con las proteínas del citoplasma. Dentro del hepatocito, gran parte de la BSF se conjuga con el glutatión, tanto la BSF conjugada como la no conjugada se excretan hacia los canaliculos y a la bilis. (1,2,44)

Los rangos de depuración de BSF también dependen de la concentración de proteínas plasmáticas. El colorante se une a la albúmina sérica y alfa lipoproteínas. Por esto los animales con hipoproteinemia tendrán un tiempo de retención menor, debido a que habrá más colorante libre, que es eliminado por el hígado en forma más rápida. Si aunamos una enfermedad hepática a la hipoproteinemia, tendremos un tiempo de retención normal o ligeramente elevado, debido a una mayor entrada de colorante al hígado por la hipoproteinemia hay una menor depuración, por la enfermedad hepática. Para la evaluación de retención de BSF se tendrán que tomar en cuenta las concentraciones de proteínas plasmáticas. Esto es más importante en animales jóvenes que tienen niveles de proteínas plasmáticas menores que los adultos. La unión de BSF a las proteínas plasmáticas esta determinada por una constante de disociación. Si hay una sustancia que compita con el BSF para unirse a las proteínas y esta sustancia tiene mayor afinidad por las proteínas plasmáticas como la bilirrubina, el BSF será desplazado. (1,2,32,44)

El rango de depuración de BSF está determinado por el rango de entrada a los hepatocitos. Esta entrada se realiza por un mecanismo desconocido, que puede ser por acarreamiento o por difusión pasiva. La proteína citoplasmática glutatión S transferasa se une al BSF y cataliza su conjugación con el glutatión. Esta proteína también se une a otras sustancias como la bilirrubina o el verde de indocianina. El 65% del BSF se conjuga y se secreta junto con el remanente de BSF no conjugado. El hepatocito puede aceptar grandes cantidades de BSF y la secreción continuará hasta que se alcance el máximo rango de secreción. Después el BSF es almacenado en forma no conjugada. Pequeñas cantidades de BSF conjugado y libre regresan al plasma. (1,2,4,40)

La depuración de BSF está determinada por el rango de secreción en el sistema biliar. La forma en que se secreta no es muy bien conocida. (1,2,44)

Las sales de los ácidos biliares estimulan la secreción de BSF en un rango de 2 a 3 veces lo normal. Los ácidos biliares son agentes coleréticos que estimulan el flujo de bilis y pueden actuar por una reducción en el gradiente de concentración de BSF a través de las membranas de los canaliculos biliares, facilitando la difusión regresiva del BSF de los ductos a los hepatocitos. Como consecuencia, la retención de BSF en los animales estará determinada por el estado dietario. Durante la comida, grandes cantidades de ácidos biliares son secretados y ciclaran varias veces por la circulación enterohepática durante la comida. (1,2,4,44)

La retención de BSF en la enfermedad hepática es útil para evaluar numerosos problemas hepáticos, como hemos visto, el rango de depuración esta dado por la circulación hepática, el flujo sanguíneo puede estar alterado por puentes portosistémicos, cirrosis o insuficiencia cardiaca, que aumentan el tiempo de retención de BSF. La entrada, almacenamiento, conjugación y secreción del BSF siempre se encuentran afectados en las enfermedades hepáticas y biliares. (1,2,44,64)

Método de retención de BSF para animales pequeños:

A.-Se pesa el animal y se calcula la dosis de BSF en base a mg/kg de peso corporal. (63)

1.-El peso corporal en libras, dividido entre 22 es la cantidad necesaria de colorante en mililitros. (5 a 20mg/Kg) (23,61)

B.-Se inyecta lentamente en la vena cefálica, durante 1 minuto, evitando la infiltración del colorante fuera de la vena.

1.-Cuando el colorante se infiltra fuera de la vena se produce necrosis tisular.

2.-Nunca deberá inyectarse el colorante en una arteria

C.-30 minutos después de la inyección, se sacan de 4 a 5 ml de sangre de la vena cefálica del miembro opuesto.

1.-Puede evitarse la hemólisis:

a.-Usando heparina como anticoagulante.

b.-Usando jeringa, aguja y tubo secos.

D.-Cuando no se usa anticoagulante, se deja coagular la sangre, luego se somete a centrifugación y se recolecta el suero o el plasma claros.

E.-Se marcan dos tubos limpios con "prueba" y "blanco".

F.-A cada tubo se le pone 1 ml de suero o plasma claros.

G.-Al tubo "prueba" se le añaden 4ml de hidróxido de sodio. 1N y se mezcla invirtiéndolo con mucho cuidado.

H.-Al tubo "blanco" se le añaden 4ml de ácido clorhídrico .1N y se mezcla invirtiéndolo suavemente.

I.-En la solución alcalina se revela un color violeta rojizo total y el colorante pierde su color en la solución ácida.

I.-Se lee la densidad óptica (DO) del tubo "prueba" a 575nm, poniendo el cero en el tubo "blanco".

J.-Se transfiere la lectura de la DO a la curva de calibración para obtener el porcentaje del colorante que queda en la sangre después del intervalo de 30 minutos.

La interpretación en perros resulta normal, cuando es menos del 5% de retención a los 30 minutos.

La prueba está contraindicada cuando hay niveles altos de bilirrubina en sangre, ya que comparten el mismo ciclo metabólico especialmente si son mayores de 4mg/dl, esto es porque los niveles de BSF pueden ser determinados por colorimetría, también porque la hiperbilirrubinemia refleja una capacidad disminuida en la entrada, conjugación y secreción de la bilirrubina y del BSF. (1,2,25,28,35,40,64,71)

La retención anormal del BSF ha sido reportada en muchos casos de desórdenes hepáticos en perros, y son: Leptospirosis, lipidosis hepática con necrosis, enfermedad neoplásica, cirrosis, anomalías congénitas de puentes portosistémicos. El incremento de BSF en gatos ocurre en necrosis hepática y en obstrucciones biliares totales. Aún con puentes portosistémicos, ocasionalmente ocurren retenciones dentro de los rangos normales. (1,2,24)

3. Capítulo: Metabolismo de proteínas

En general la alteración de los niveles de proteínas no son suficientemente específicos y sensibles para evaluar la función hepática. A consecuencia de las diversas complejas interacciones funcionales, la síntesis proteica sólo será completamente normal si existe un adecuado número de células hepáticas y un suficiente aporte de proteína dietética que asegure la disponibilidad de aminoácidos esenciales. La concentración de proteínas plasmáticas está influenciada por la intensidad de síntesis, supresión y pérdida de catabolismo de las mismas, ya que existen estados patológicos en los que se eliminan las proteínas sanguíneas, por ejemplo pérdida de albúmina en tracto urinario o digestivo y coagulopatía de consumo entre otras. La mayoría de las proteínas plasmáticas son sintetizadas en el hígado (albúmina, alfa y beta globulinas) excepto las gammaglobulinas que son elaboradas por el sistema inmune. La identificación de las diferentes proteínas se realiza en base a su perfil electroforético. (12,23,25,32,35,53)

Las proteínas séricas sintetizadas en el hígado presentan diferentes promedios de vida biológica. De este modo la albúmina persiste de 14-20 días y las proteínas de coagulación duran de escasas horas a algunos días porque tienen vidas biológicas reducidas. Conocer el tiempo de permanencia de las proteínas es útil para establecer la insuficiencia hepática grave. (12,25,32,35,52)

La diferencia entre las proteínas plasmáticas y las proteínas séricas radica que las proteínas plasmáticas contienen además de albúmina y globulinas, fibrinógeno.

Proteínas totales séricas.

Los niveles normales en perros son de 5.4-7.1g/dl y en gato es de 5.4-7.3g/dl. Los animales jóvenes por lo general tienen valores menores que los adultos. (64) Los niveles totales en raras ocasiones tienen valor diagnóstico en el estudio de las hepatopatías, pues pueden encontrarse fluctuaciones muy amplias desde valores bajos hasta incrementos significativos debido a causas extrahepáticas. En insuficiencia crónica, generalmente disminuye la albúmina y aumentan las globulinas, por lo tanto es más confiables realizar las mediciones de albúmina y globulina y el establecimiento de su relación, aunque comúnmente una hipoproteïnemia significativa es el resultado de una severa hipoalbuminemia. (12,23,25,32,35,52,64) Las investigaciones que se han hecho, la concentración de proteínas séricas totales por lo general tienen poco valor para el estudio de la función o enfermedad hepática.

Proteínas plasmáticas:

El hígado produce casi todas las proteínas plasmáticas; la medición y la concentración se usan para evaluar la función hepática. Las más importantes de estas proteínas son la albúmina, fibrinógeno, factores de la coagulación y alfa y beta globulinas. Las gamma-globulinas no son producidas en el hígado, pero pueden ser alteradas secundariamente por enfermedad hepática. Se evalúan la concentración de proteínas plasmáticas en fracciones de albúmina y globulinas después de separarlas por electroforesis, aunque la albúmina puede ser separada por otros métodos, el más común es por electroforesis. (80)

3.1 Albúmina

Los decrementos de la albúmina son observados en enfermedades crónicas difusas como la cirrosis, y raramente se aprecia en las formas agudas debido a su larga vida promedio. Es poco sensible porque se necesitan pérdidas de >80% de la función hepática para detectarlo. También son muy inespecíficas porque sus niveles son también afectados por otras insuficiencias, por ejemplo problemas de aporte, de mala digestión y/o mala absorción de proteínas y en enfermedad renal glomerular. En la cirrosis es debida a un incremento en la circulación general de los antígenos gastrointestinales que no son debidamente atrapados en el hígado a consecuencia de una disminución de la masa funcional y a la formación de comunicaciones portosistémicas. (12,23,30)

Hiperalbuminemia

El incremento relativo de albúmina se atribuye a causas extrahepáticas como la deshidratación. Los niveles de albúmina decrecen a causa de la reducción en la síntesis hepática, la pérdida o escape al intestino, orina a exudados inflamatorios extensos o parasitosis. La causa más común del aumento en la pérdida es por enfermedad renal glomerular y por pérdida de proteínas por enteropatías. La síntesis de albúmina puede ser reducida por enfermedad hepática o por una malnutrición extrema. Cuando la insuficiencia hepática es marcada, hay una reducción en la síntesis de albúmina hepática (cuadro 1).

Cuando se administran dietas bajas en proteína y hay enfermedad hepática grave con insuficiencia se puede resultar en hipoalbuminemia. En casos clínicos los niveles plasmáticos de la albúmina no suelen decrecer al menos que sea marcada la enfermedad hepática (insuficiencia). Con una enfermedad hepática severa, la hipoalbuminemia es de poco valor diagnóstico; por lo tanto tiene que ser reevaluada con pruebas enzimáticas y pruebas de función. La medición de los niveles plasmáticos de albúmina es importante, todavía

para reconocer la complicación de la enfermedad hepática. La medición es asimismo útil para predecir el resultado de algunos problemas tales como la hepatitis crónica. (80)

Causas hepáticas: -Enfermedad hepática difusa crónica, especialmente cirrosis. -En la cirrosis portal.
Causas no hepáticas: -Ingesta o absorción inadecuadas: Dieta inadecuada. Mala absorción. Hipoplasia o atrofia pancreática. Gastroenteropatía con pérdida de proteínas. Parasitosis gastrointestinal. Aumento de los requerimientos proteicos: gestación, lactancia. -Pérdida excesiva de proteínas: Enfermedad renal: glomérulo nefritis, amiloidosis, síndrome nefrótico. Enfermedad renal: con albuminuria. Lesiones que drenan. Quemaduras. -Pérdidas internas: Obstrucción intestinal aguda Pancreatitis Peritonitis aguda. -Aumento del desdoblamiento de las proteínas por la gluconeogénesis: Fiebre Diabetes Hiperadrenocorticismo.

Cuadro 1 Causas de hipoalbuminemia:

Los valores normales de la albúmina en perros son de 2.30-3.20g/dl. En gatos son de 2.10-3.30g/dl. Según J.J. Kaneko. Los animales jóvenes por lo general tienen valores menores que los adultos. La vida media de la albúmina varía de 14 a 20 días, por lo que las alteraciones en los valores de albúmina sérica no se presentan en la insuficiencia hepática aguda. (64)

La albúmina es útil en el diagnóstico diferencial de la cirrosis o del daño hepatocelular, cuando se usa junto con otras pruebas como indicador de procesos crónicos hepáticos como se muestra en el siguiente cuadro 2.

CUADRO 2

<i>Analito</i>	<i>Cirrosis</i>	<i>Hepatitis</i>
Transferasa	Normal o aumentada	Elevada
Excreción Bromosulfaleína	Aumentada	Aumentada
Albumina sérica	Baja	Normal

(Tomado y modificado de Maxine M.B. 1991)

3.2 Globulinas

La concentración de la globulina plasmática puede verse aumentada o disminuida por la enfermedad hepática. El fraccionamiento de proteínas en suero es usado para cuantificar cambios en las distintas fracciones. Esta separación permite identificar una o más fracciones como la alfa, beta y la gamma-globulina. La interpretación por electroforesis puede reconocer que algunas inmunoglobulinas son encontradas en la fracción alfa y beta, también como la fracción gamma. La concentración de gamma-globulina puede incrementarse con problemas hepáticos agudos y crónicos, como resultado del fracaso del sistema mononuclear fagocitario para remover antígenos extraños en la circulación portal. Los cambios en los niveles de globulina pueden ser observados primordialmente en carcinomas hepatocelulares. (80)

La hiperglobulinemia en las enfermedades hepáticas es el aumento de la globulina, que casi siempre es policlonal. Esto es porque existen tres tipos de globulinas las globulinas alfa en general se elevan en los traumatismos, fiebre y ciertos procesos malignos, por lo tanto la alfa-1 no se ve afectada en la enfermedad hepática, la alfa-2 mostrará un aumento relativo en la cirrosis y en la hepatitis. Las globulinas beta aumentan en la hepatitis y en la cirrosis, las globulinas gamma son sintetizadas por células linfoides, sus niveles no reflejan la capacidad del hígado para sintetizar proteínas. Los niveles en suero de gamma globulinas son frecuentemente elevados con la enfermedad hepática. (64)

Los valores normales de la albúmina en perros son de 2.7-4.4g/dl, y en gatos son: 2.6-5.1g/dl; estos datos son tomados de J.J.Kaneko. (64)

Proporción normal de la albúmina y globulina (A/G):

La albúmina tiende a predominar sobre la globulina en el perro, y en gatos la cantidad relativa de albúmina y globulina es casi igual, o la concentración de globulina tiende a ser mayor que la albúmina. (64)

El valor normal de la relación albúmina globulina en perros es de 0.59-1.11g/dl y en gatos de 0.45-

1.19g/dl, según Kaneko J.J.

3.3 Aminoácidos libres.

La determinación de aminoácidos está indicada en pacientes con insuficiencia hepática crónica por que genera cambios en la composición total de aminoácidos libres. Son de particular importancia aquellos aminoácidos que son depurados por el hígado como los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina) y los aminoácidos que son inducidos por insulina (argin, glicina) y son utilizados por las células en el metabolismo energético, y se ha determinado que la relación aminoácido inducidos por insulina contra aminoácido aromático, disminuye sustancialmente. Existen fuertes evidencias de que el incremento de aminoácidos aromáticos como tirosina, fenilalanina y triptofano libre, alteran la síntesis de neurotransmisores y/o provocan la formación de falsos transmisores y que, junto con el amoniaco participan en la patógenia del coma hepático. Estos métodos no están disponibles en los laboratorios comerciales y se ha limitado su uso a fines académicos o de investigación referente a la enfermedad hepática. (25,32,46,64)

El mantenimiento de las concentraciones normales plasmáticas de los aminoácidos se pierde en las enfermedades hepáticas. Se observan diferentes cambios en el diseño de los aminoácidos en enfermedades hepáticas tanto agudas como crónicas. En perros con puentes portosistémicos y hepatitis crónica se observan alteraciones similares en los aminoácidos plasmáticos.

4. Capítulo: Pruebas de coagulación

El hígado es el sitio de síntesis de la mayor cantidad de factores de coagulación como (figura 17): I, II, V, VII, VIII, IX y X, algunos de estos dependen de la vitamina K y son: II, VII, IX y X. La deficiencia en los factores de la coagulación pueden deberse a factores hereditarios, como la coagulopatía congénita, o por una afección hepática o bien una deficiencia de vitamina K.

La concentración hepática depende de la cantidad adecuada en la dieta y la normal absorción intestinal para las grasas. La mala absorción intestinal de las grasas puede desarrollar una deficiencia en la absorción de la vitamina K, dando como resultado, que en 24 horas la vitamina K desaparezca. Pero también puede deberse a la intoxicación por ingestión de rodenticidas anticoagulantes como la warfarina, los cuales son antagonistas de la vitamina K. Ciertas drogas como el ácido acetil salicílico (aspirina), sulfonamidas, y tetraciclinas, también son antagonistas de la vitamina K.

El fibrinógeno y el factor XIII son producidos casi exclusivamente por el hígado. El factor VIII es producido en números sitios, pero primariamente en el endotelio celular.

La vida media de los factores de coagulación (cuadro 3) en el complejo protrombina puede ser estimada en 2.5 días. El factor VII es de 0.5 días, el factor IX es de 1.2 días y el factor X es de 1.7 días. La vida media es acerca de 4 días para los factores I y XIII, el factor V es de 1.5 días y para el factor VIII es de 0.5 días.

La coagulación plasmática es controlada por sustancias que inhiben la actividad enzimática de los factores de coagulación. Las actividades de estas proteasas son inhibidas por la antitrombina III, la alfa-2-macroglobulina, la alfa-2-antitripsina y la alfa-2-antiplasmina. Estos inhibidores son producidos en el hígado y sus niveles pueden disminuir con la enfermedad hepática.

Fisiopatología de los factores de coagulación en la enfermedad hepática:

Las coagulopatías relacionadas con la severidad de las enfermedades hepáticas son causadas por la deficiencia de los factores de coagulación y sus inhibidores.

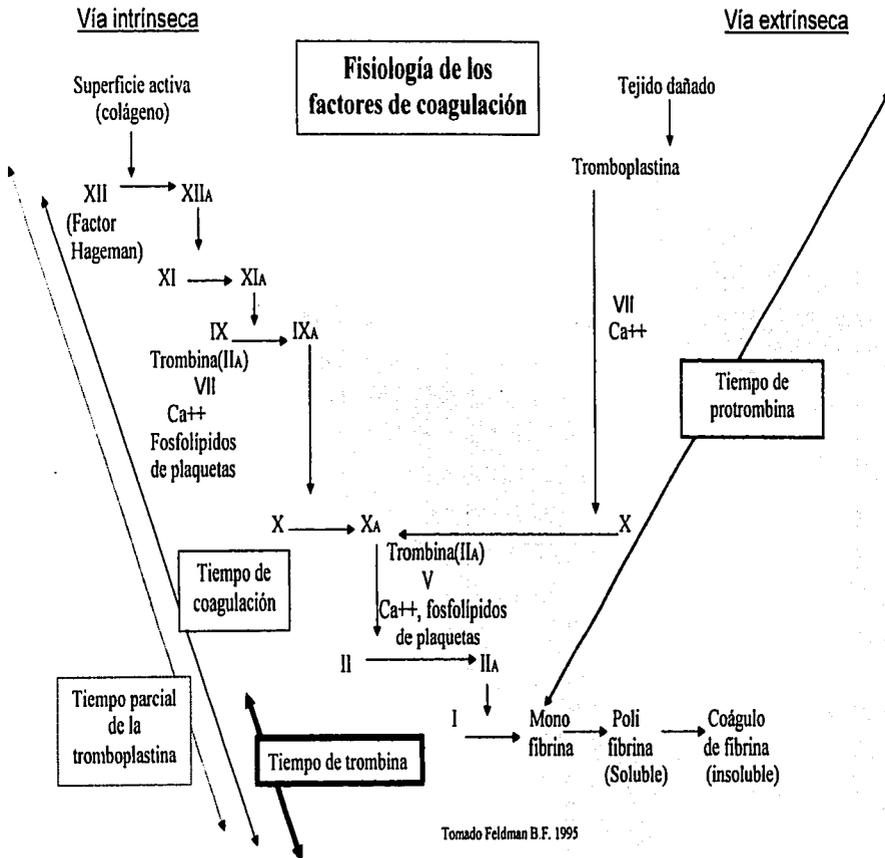
Las deficiencias de los factores de coagulación son producidas en la enfermedad hepática tanto clínica como experimentalmente. La coagulación intravascular diseminada es debida en parte por las reducciones en la síntesis hepática y un incremento en el consumo de los mismos, no hay evidencia de cual es

el más importante. Por lo tanto con la enfermedad hepática severa la vida media de los factores de coagulación se acorta, entonces los factores VII y VIII es más probable que se agoten. Por ejemplo en la hepatitis viral canina, el resultado es una precipitada caída en los niveles del factor VII en dos días. El factor I también es sintetizado en el hígado, él tiene la vida media más larga, mostrando una disminución más moderada. En perros con hepatectomía parcial los niveles del factor VII disminuyen a cerca de cero dentro de 1 a 2 días, mientras que los niveles del factor V son reducidos solo en el 50%. La reducción de la capacidad de sintetizar proteínas de los factores de coagulación por cualquier enfermedad o hepatectomía se manifiestan por una disminución de la vida media de los factores en la circulación sanguínea. En general el complejo protrombina, de los factores de coagulación, es más probable que se afecte por enfermedades hepatocelulares.

**FALTA
PAGINA**

60

FIGURA 17:



HIGADO

Factor	Vida media (Días)
I Fibrinogeno	4
II Protrombina	2.5
V Proacelerina	1.5
VII Proconvertina	0.2
VIII Factor antihemofílico	0.5
IX Tromboplastina	1.2
X Factor Stuart	1.7

Son sintetizados los factores de coagulación en el hígado

CUADRO 3: La vida media de los factores de coagulación

(Tomado y modificado de Stromberk D.R. 1993)

La mayoría de los animales con evidencia de enfermedad hepática son evaluados directamente con los niveles plasmáticos de los factores de coagulación. El hemograma provee datos en los niveles de fibrinógeno, una proteína producida en el hígado. En la enfermedad hepática no se reduce la concentración de esta proteína al menos que la función hepática esté casi perdida. Los niveles bajos de fibrinógeno usualmente reflejan un incremento en su utilización como en la coagulación intravascular diseminada. La medición del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina proveen información sobre la síntesis de los factores de coagulación del complejo protrombina por el hígado. En animales con enfermedad hepática la concentración de los factores de coagulación es insuficiente para medir el tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo prolongado de la protrombina. Siempre antes de realizar una biopsia es necesario evaluar la habilidad de coagulación de la sangre. En la necrosis hepática masiva por falla hepática hay una considerable anomalía en los tiempos de coagulación, usualmente asociado a un aumento en el sangrado. La prueba del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, es el más sensible indicador de insuficiencia hepática. La determinación de los niveles de los factores de coagulación provee una prueba directa más fiable que la prueba del tiempo prolongado de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina para evaluar

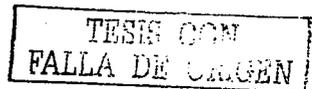
función hepática. El 93% de todos los perros con enfermedad hepática, tiene una anomalía en la coagulación, ellos son usados primariamente para evaluar la habilidad de coagulación del paciente antes de realizar una biopsia al hígado para evidenciar una coagulopatía. En algunos casos son de ayuda para predecir los resultados. El tiempo de coagulación también se usa para la evaluación indirecta de la eficiencia de los factores de coagulación en sangre. (80)

Los problemas graves de hemorragia ocurren con mayor frecuencia en animales con insuficiencias hepáticas agudas, en comparación con los que sufren enfermedad sin insuficiencia del hígado. El tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de protrombina se ven incrementados pero la última prueba es de utilidad práctica porque evalúa los 4 factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Los resultados anormales pueden ser ocasionados por una deficiente absorción de la vitamina asociada a colestasis, o por una deficiencia en la síntesis. Si se administra vitamina K y se repite la prueba a las 48 horas pueden normalizarse los niveles en los problemas de colestasis, sin embargo si los tiempos no se modifican, la causa es una insuficiencia hepática severa. (12,23,25,32,53)

El hígado convierte la vitamina K en protrombina. Puede usarse el tiempo de coagulación capilar como una prueba para detectar las deficiencias de protrombina. Si el tiempo de coagulación capilar es muy prolongado, entonces puede conducirse un procedimiento más largo para medir el tiempo de protrombina. La determinación del tiempo de protrombina se hace mejor en un laboratorio comercial o cuando son técnicos con experiencia quienes dirigen la prueba. (61)

Cuando los niveles de protrombina están disminuidos, la interpretación es un aumento en el tiempo de protrombina, existiendo en este caso dos tipos de trastornos hepáticos:

1. -Incapacidad para sintetizar protrombina a partir de la vitamina K debido a una reducción de la masa hepática funcional.
2. -La vitamina K soluble en grasa no puede absorberse del intestino debido a una cantidad inadecuada de bilis:
 - a.-Cuando hay obstrucción del conducto biliar, una inyección de 50mg de vitamina K puede disminuir el tiempo de coagulación.
 - b.-La falta de respuesta a la vitamina K administrada por vía parenteral sugiere una insuficiencia difusa del parénquima.



El valor de esta prueba en perros:

- 1.-Insuficiencia hepática aguda, ya que los factores de coagulación tienen vidas medias más cortas como máximo 12 horas, que la albúmina.
- 2.-Un indicador bastante insensible, excepto durante la fase aguda. No es tan sensible como la elevación de la BSF o la fosfatasa alcalina para detectar alteración en el transporte hepático.
- 3.-Debe ser una prueba obligada antes de realizar una biopsia hepática. (64)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

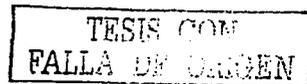
5. Capítulo: Metabolismo de carbohidratos y Metabolismo de lípidos

5.1 Metabolismo de carbohidratos

Las determinaciones de glucosa y pruebas de tolerancia a la misma pueden usarse porque el hígado participa en el control de la glicemia pero son bastante inespecíficas. La especificidad mejora si se utiliza a la galactosa porque sólo el hígado remueve éste azúcar en cantidades significativas. Existen protocolos de retención a 60 minutos o de depuración a los 30 minutos, 1, 1.5 y 2 horas calculando la tolerancia media. No se utilizan rutinariamente porque existen métodos más confiables y sensibles para enfermedad hepática como son la excreción de BSF o la determinación de ácidos biliares. (25,35,65)

El metabolismo de los carbohidratos, se lleva a cabo en el hígado que es el centro de metabolismo de éstos, debido a que también es el lugar de mantenimiento de los niveles normales de glucosa en sangre. (80)

El metabolismo de la glucosa en el hígado es regulado por la disponibilidad de sustrato y por una serie de hormonas. La actividad de la glucoquinasa posprandial estimula la actividad insulínica. Esta y la fosforilación de la glucosa, son esenciales para la entrada de glucosa al hígado. El incremento de la glucosa en sangre portal sin un cambio en la concentración portal de insulina no altera la entrada de glucosa al hígado. Cuando la concentración de glucosa hepática es alta, la actividad de fosforilarla se inhibe así que la glucosa no se libera del glucógeno. Las concentraciones altas de insulina posprandial afectan indirectamente la disponibilidad de sustrato, mientras que no afecta la liberación de glucosa. La insulina inhibe la gluconeogénesis, resultando en la acumulación de lactato y piruvato, los cuales normalmente son convertidos a glucosa. Durante el ayuno, la glucogenolisis se incrementa a causa de la falta de inhibición de glucosa e insulina y a causa de una estimulación por glucagón y catecolaminas. La gluconeogénesis aumenta debido a que se fomenta la entrada del glucagón, alanina y otras sustancias al hígado para producción de glucosa. La proteólisis y la liberación de aminoácidos de músculos esqueléticos incrementan la reducción de los efectos de la insulina, con el fin de promover la entrada de aminoácidos y la síntesis de proteínas e inhibir el catabolismo proteico. La función de la gluconeogénesis en el hígado es esencial para la vida, si se realizara una hepatectomía completa, habría hipoglicemia y muerte rápida, al menos que se administrara glucosa. (80)



En enfermedades severas, los niveles de glucosa en sangre no se mantienen en el rango normal de 75 a 100mg/dl, y son seguidos por una hipoglicemia, o menos común, por una hiperglicemia. La enfermedad hepática puede causar hipoglicemia, en la cual el hígado es incapaz de almacenar suficiente glucógeno para mantener el nivel glucostático, y la actividad enzimática de gluconeogénesis es incapaz de convertir aminoácidos a glucosa. La enfermedad hepática también puede causar estados prolongados de hiperglicemia, aunque los animales no hayan sido alimentados, porque la actividad enzimática del metabolismo de los carbohidratos es deficiente. La actividad de algunas enzimas después de alimentar al animal normalmente se incrementa, al igual que la secreción de insulina. Esto responde a la baja de azúcar en sangre y a la necesidad de mantener la glicemia normal. La hipoglicemia es posible cuando existen deficiencias de fructosa 1,6 difosfatasa o glicogensintetasa, porque entonces la glucosa no puede ser almacenada como glucógeno en el hígado. (80)

5.2 Metabolismo de lípidos

El hígado participa en la síntesis, esterificación y excreción del colesterol; sin embargo la determinación de colesterol total no es una prueba funcional de hígado porque presenta demasiadas causas extrahepáticas en la modificación de su concentración. (Dieta y alteraciones metabólicas hormonales como diabetes e hipotiroidismo entre las más importantes) Son más útiles las cuantificaciones de colesterol total y esterificado para establecer la disminución de la relación entre ésteres de colesterol y colesterol total, cuando la esterificación se encuentra muy deprimida en estados de insuficiencia no es tan específica, se necesita alrededor de 80% de pérdida funcional. Si se manifiesta la alteración. No existen muchos estudios al respecto en animales. (25,35,65)

La concentración de los lípidos puede cambiar con las enfermedades hepáticas. Las concentraciones de lípidos plasmáticos más comúnmente medidos son las de colesterol libre y de los ésteres de colesterol, las cuales son reportadas como colesterol total. Pocas veces se miden los niveles plasmáticos de triglicéridos y ácidos grasos, por lo tanto hay poca información sobre su valor, en casos de enfermedad hepática. (80)

Experimentalmente la concentración de colesterol plasmático total se incrementa en la obstrucción del ducto biliar.

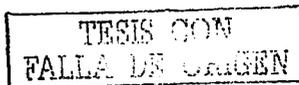
El rango normal de colesterol total en perros es de 166 +/- 32mg/100ml, y los ésteres de colesterol tienen valor de 115 +/- 70mg/100ml, según Cornelius. Por otro lado Stromberck, reporta que la concentración

plasmática de colesterol tiene un rango de 125 a 335mg/dl. (25,80)

La proporción normal de colesterol esterificado y de colesterol total es de 0.65 a 0.88. (76) En perros con enfermedad hepática morfológicamente determinada, el 90% tiene proporciones de menos del 0.64 y la mitad de éstos tienen proporciones de menos de 0.52. Cerca del 20% de éstos tienen la proporción de menos de 0.40. Los perros con hepatitis aguda tienen los más altos porcentajes de proporción anormal. En orden descendiente, éstos son debido a ictericia por obstrucción, cirrosis hepática y tumores hepáticos. El porcentaje anormal de ésteres de colesterol usualmente se asocia con una hiperbilirubinemia. El grado de severidad de la enfermedad hepática no se relacionó con el grado de alteración en la proporción. En suma, la proporción de éster de colesterol en suero y colesterol total es bastante indicativa de una enfermedad hepática. La concentración de colesterol total en plasma es una evaluación menor para identificar enfermedad hepática, porque no suele presentar un incremento. (80)

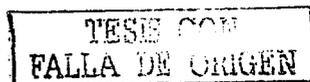
Algunos problemas hepáticos normalmente se deducen de los bajos niveles plasmáticos de lípidos. El colesterol total plasmático y la concentración de triglicéridos se reducen cuando existen puentes portosistémicos. Este cambio puede resultar del incremento de excreción de colesterol y de la conversión de colesterol a ácidos biliares.

Los niveles de colesterol más bajos de lo normal no son patognomónicos de puentes portosistémicos. Los niveles de colesterol plasmáticos bajos también se observan en problemas de malnutrición y en problemas de intestino delgado tales como linfangiectasia. (76)



6. Capítulo: Tolerancia a la galactosa

La galactosa es el resultado de una rápida fosforilación por los hepatocitos y es una medida de la actividad de la galactosaquinasa. La prueba de tolerancia a la galactosa ha sido utilizada con éxito en perros utilizando 0.5gm/kg (2.77mmol/kg), para valorar daño hepático. Sin embargo no se usa comúnmente en medicina veterinaria, esto es porque la prueba debe ser estudiada más a fondo antes de realizarse. Se han utilizado la fructosa y la glucosa, pero estas no son específicas de hígado y han sido remplazadas por otras pruebas más específicas.



7. Capítulo: Radiografía

La evaluación de un paciente con enfermedad hepática frecuentemente incluye las radiografías de abdomen. En la enfermedad hepática pueden haber cambios en el tamaño hepático, forma, opacidad y en la marginación del hígado, y esto puede causar desplazamiento de órganos adjuntos como el estómago, intestino, y bazo. La precisión del contorno del órgano pocas veces es bien marcada, especialmente en los bordes ventral y caudoventral. Aun cuando este bien marcado, la evaluación del tamaño del órgano es difícil a causa de la gran variabilidad en la masa hepática que presentan los perros y gatos normales. En la posición de decúbito lateral izquierdo la sombra del hígado se ve mucho más delimitada, esto es porque el bazo y el hígado están menos unidos. En perros normales la posición de la punta caudal del hígado varía y ésta puede ser hasta del doble de longitud que la vértebra que se encuentra detrás de la última costilla, durante la inspiración. Cuando se mide en espiración la longitud total del borde ventral que va desde el borde diafragmático al caudal varía de 5 a 8 veces la longitud de la vértebra torácica número 11. Se observa una gran variabilidad en perros que tienen complejones similares. (3,5,6,16,75)

La evaluación radiográfica del hígado pocas veces confirma la enfermedad hepática, esto es porque no se puede diferenciar entre un problema hepático y uno no hepático. (3,5,6,80)

Tomar radiografías abdominales de rutina provee de información acerca del tamaño, forma, bordes y densidad del hígado. El primer y probablemente el paso más importante en radiografías abdominales es obtener imágenes de calidad que ayuden a hacer un buen diagnóstico. La interpretación correcta de las radiografías no debería tener impedimentos por problemas tales como inadecuada exposición radiográfica, incorrecta posición del paciente, o por un pobre contraste radiológico.

Antes de examinar radiológicamente a un paciente, se debe ayunar por lo menos 12 horas antes de la toma radiográfica porque la ingesta puede impedir la visualización del hígado. (3,5,69)

Las tomas radiográficas de rutina más comunes son: lateral y ventrodorsal, cada vista deberá incluir todo el abdomen desde el diafragma hasta la pelvis. Para limitar los artefactos radiográficos la exposición deberá ser hecha durante la pausa en respiración después de la exhalación. (3,5,6,22,36,69)

La anatomía de las estructuras biliares del hígado de los gatos es similar a la de los perros, pero con algunas variaciones. La vesícula biliar felina se localiza entre el lóbulo cuadrado y el lóbulo medial derecho,

los cuales ocasionalmente están fusionados. El conducto biliar común y el ducto pancreático se unen justo antes de entrar a la papila del duodeno. Esto permite directa comunicación entre el páncreas y el sistema biliar y facilita la extensión de la enfermedad entre ellos, como ocurre en las pancreatitis y colangiohepatitis. El lóbulo lateral derecho se divide en dos partes en caudal y craneal, y el lóbulo medial derecho se extiende caudalmente y ventralmente a lo largo del piso del abdomen. El estómago de los gatos tiene forma de "J" y en la vista ventrodorsal se localiza enteramente en el lado izquierdo de la línea media. Las vistas radiográficas abdominales ventrodorsal y lateral en posición normal están representadas en las figuras 18 A y B. En la vista lateral del hígado normal del gato, el margen ventral del hígado deberá extenderse a lo largo del arco costal. El ángulo ventral del hígado deberá ser acusado a menos que 30 grados y bien definido. En la vista ventrodorsal los márgenes del hígado son más difíciles de definir. La localización de los órganos adyacentes como el estómago, colon y los riñones, a menudo pueden ser de ayuda en la identificación de estos márgenes. (3,5,6,16,36,67)

La hepatomegalia se caracteriza por la extensión del margen ventral más allá del arco costal, el desplazamiento dorsal y caudal del estómago y el desplazamiento caudal del riñón derecho. Una ligera protrusión del margen ventral es considerada como normal. La hepatomegalia puede ser clasificada por valoración de los márgenes hepáticos. Los márgenes estarán lisos y afilados como en la figura 19 o serán redondeados e irregulares como en la figura 20.

Las causas más comunes de hepatomegalia con los márgenes lisos y afilados incluyen lipidosis hepática, linfoma, colangiohepatitis y congestión hepática secundaria por falla cardiaca derecha. La hepatomegalia con los márgenes redondeados e irregulares se ve a menudo en casos de neoplasia hepática primaria, hiperplasia nodular, y cistitis biliar. Otras causas de hepatomegalia se mencionan en el cuadro 6. Pueden aparecer variaciones radiográficas entre perros y gatos. En gatos con cirrosis hepática el hígado a menudo está agrandado y tiene los márgenes irregulares y redondeados. En contraste, los perros con cirrosis hepática tienen una microhepatía. Los perros diabéticos tienen un marcado agrandamiento hepático, sin embargo, los gatos diabéticos tienen el hígado normal o ligeramente alargado. (3,5,38,69).

En los animales viejos, los ligamentos que fijan el hígado al diafragma se distienden, dando un desplazamiento ventrocaudal del hígado. Las asas intestinales se mueven hacia el abdomen izquierdo craneodorsal, para llenar el espacio dejado por el hígado. (3,5,36,57,67,89).

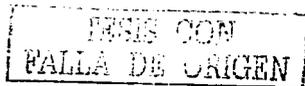


FIGURA 18 A



FIGURA 18 B

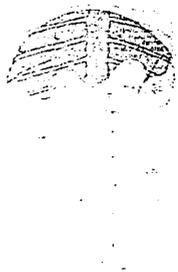


FIGURA 18 A Y B

Esquemas radiográficos de tomas normales: lateral (A) y ventrodorsal (B). Vista lateral: nótese que el ángulo ventral del hígado es agudo y se extiende a la unión costocondral. El eje del estómago (línea punteada) es paralelo a las costillas en la vista lateral y perpendicular a la espina en la vista ventrodorsal.

L-Hígado.
S-Estómago.
RK-Riñón derecho.

LK-Riñón izquierdo.
Sp-Bazo.
FF-Grasa falciforme.
(----)-Eje del estómago.

*Tomado y modificado de: NORDL, S.M., SEGER, H.A., CAMELIA, L.M. 1994.

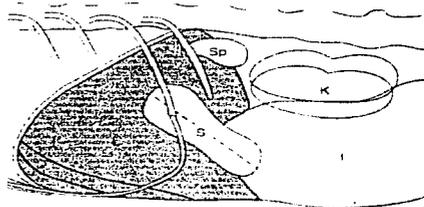


FIGURA 19:

Un esquema lateral: mostrando hepatomegalia con márgenes lisos y puntiagudos el ángulo ventral del hígado se extiende más allá de la unión costocóndral, el píloro está desplazado caudalmente a sí como el eje del estómago.

S-Estómago.
L-Hígado.
Sp-Bazo.

K-Riñón.
I-Intestinos.
(---)-Eje del estómago.

(Temado de Newell, S.M., Sabor, B. A., Corneilus, L.M. 1994.)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

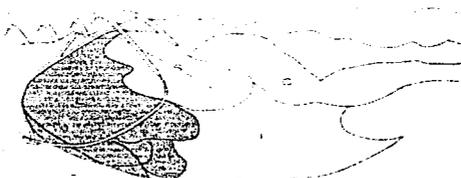


FIGURA 20:

Una vista lateral mostrando hepatomegalia con márgenes irregulares y redondeados. El estómago está desplazado caudal y dorsalmente, y su eje también.

C-Colon.
S-Estómago.
L-Higado.
I-Intestinos.

(---)-Eje del estómago.

(Tomado y modificado de Newell, S.M., Selton, B. A., Cornell, L.A. 1994.)

FALTA
PAGINA

74

Cuadro 6:

CAUSAS DE ALTERACIONES RADIOGRAFICAS EN EL TAMAÑO DEL HIGADO

HEPATOMEGALIA

Márgenes agudos y llanos

Márgenes redondeados e irregulares

Desordenes metastasicos:

Lipidosis amiloidosis

Condiciones inflamatorias:

Peritonitis infecciosa felina,
Colangiohepatitis o colongitis,
Hepatitis.

Neoplasia – Linfosarcoma.

Parasitocis.

Obstrucción extra hepática biliar.

Neoplasias:

Primaria o metastasica.

Hiperplasia nodular.

Cirrosis.

Quistes biliares.

Abscesos.

Hematomas.

MICROHEPATIA

Puentes porto sistémicos.

Necrosis aguda o subaguda.

Desplazamiento a causa de hernias. (Diafragmática o peritoneopericardial).

(Tomado de Newell, S.M., Selcer, B.A., Cornell, L.M. 1994)

La microhepatía en las enfermedades hepáticas del gato es poco común. El diagnóstico radiográfico de la microhepatía se caracteriza al ver que el margen ventral del hígado yace craneal al arco costal, desplazando cranealmente al estómago. En la vista lateral normal el estómago se encuentra paralelo a las costillas, (figura 18A) y en la vista ventrodorsal el estómago se encuentra perpendicular a la espina dorsal (figura 18B). Como resultado de la microhepatía hay un desplazamiento craneal del píloro. (Figura 21A) En la figura 21B se muestra una atrofia hepática secundaria (microhepatía) causada por puentes portosistémicos; en este caso tenemos que utilizar una radiografía con medio de contraste. Otras causas de microhepatía son mencionadas en el cuadro 6. (3,5,36,69).

En perros con tórax profundo el hígado parece erróneamente pequeño, si la radiografía fue tomada durante la espiración máxima. (3,5,52,67,89)

Otras anomalías que pueden ser identificadas en la radiografía abdominal incluyen alteraciones en la forma, bordes, localización y densidad. Frecuentemente, la forma o los bordes del hígado anormal sólo pueden ser detectados en la posición ventral de la toma radiográfica lateral. Las neoplasias hepáticas causan alteraciones en los bordes y en la forma hepática. (3,5,36,69,80)

La localización del hígado puede ser alterada por problemas como hernia diafragmática o pericardio diafragmática, éstas causan desplazamiento craneal del hígado, y el animal tendrá aparentemente una microhepatía en la vista radiográfica. (3,5,69,82)

La densidad del hígado normalmente es homogénea, y son raras las alteraciones como opacidad mineral o gas dentro del hígado.

Las causas de mineralización hepática son debidas a calcificaciones (histoplasmosis: Hay que tomar en cuenta que estos estudios son tomados en condiciones de otros países por lo tanto puede ser que la histoplasmosis en México no sea común.), hematomas. Generalmente los cálculos biliares son radio lúcidos y no son visibles en radiografías de rutina. (68) Por eso, los cálculos biliares rara vez se observan en perros y gatos, salvo como hallazgo a la necropsia. (3,5,16,74,85)

Las enfermedades hepáticas difusas tales como la infiltración grasa, cirrosis o congestión venosa, no producen cambios de densidad detectables en radiografías.

FIGURA 21A

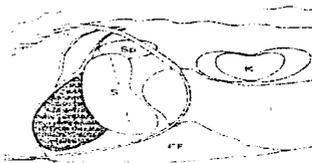


FIGURA 21B



FIGURA 21 A Y B:

Esquema de radiografía lateral (A) y de portograma mesentérico (B), el hígado es pequeño y el ángulo ventral no se extiende hasta la unión costococondral, el píloro está desplazado cranealmente, el eje del estómago ya no se encuentra paralelo a las costillas. El portograma mesentérico muestra un gran vaso comunicante entre la vena porta y la vena cava caudal.

S-Estómago.
K-Riñones
I-Intestinos.
L-Hígado.

VY-Vena yeyunal. B-Bazo.
H-Corazón
VCC-Vena cava caudal.

RP-Ramas portales.
VP-Vena porta.

Tomado de Neeff, S.M., Secor, B.A., Corralles, L.M., 1964

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La colecistografía: es frecuente en humanos para evaluar el sistema biliar. La técnica se ha descrito en animales, usando agentes contrastantes endovenosos u orales. El medio de contraste es excretado por los hepatocitos y luego concentrado en la vesícula. Los defectos de llenado, tales como cálculos, se identifican de inmediato en radiografías subsecuentes. En humanos la opacidad del sistema biliar ocurre en menos del 10% de pacientes cuando la bilirrubina sérica total es mayor a 4mg/dl. También, si la retención de BSF es mayor al 50% después de 40 minutos, la opacidad será menor del 30%. Esto hace que la técnica sea de poca utilidad en humanos que tienen ictericia de moderada a severa. Lo anterior puede proveernos de similares guías para perros y gatos icterícos. En los seres humanos, se han desarrollado técnicas para aplicar una inyección directa de medio de contraste en el sistema biliar. Esto se lleva a cabo por canalizaciones percutáneas de ductos biliares intrahepáticos (colangiografía) o por una inyección retrógrada de medio de contraste en el ducto biliar común, después de la cateterización del ducto biliar común, usando un endoscopio duodenal. Recientemente se ha descrito una técnica para la canalización de la vesícula, bajo un monitoreo fluoroscópico. El medio de contraste es administrado por vía intravenosa, permitiendo la evaluación del sistema biliar extrahepático. En ocasiones, un traumatismo hepático produce ruptura de ductos biliares. La bilirrubina liberada se detectará por paracentesis. Si la ruptura no es aparente en la cirugía, un colangiograma directo ayudará a localizar el lugar de la lesión. (3,5,16,50,57,67,72,82,84,89)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. Capítulo: Biopsia

Es el procedimiento más importante para definir una enfermedad hepática. Con la información que se obtiene de la biopsia se puede iniciar un tratamiento adecuado y dar un pronóstico. Uno de los propósitos de las pruebas de laboratorio y de los procedimientos radiológicos es determinar si se realiza la biopsia hepática.

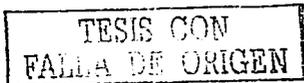
1.-Indicaciones para la biopsia hepática: El objetivo de un examen histológico del hígado es para identificar el tipo de enfermedad hepática y proveer información para un manejo adecuado y un pronóstico.

2.-Existe cierto número de puntos que justifican la biopsia hepática:

- a.-Explicar pruebas hepáticas anormales de enzimas séricas elevadas o de función hepática.
- b.-Diagnóstico diferencial de ictericia.
- c.-Tamaño hepático anormal (hepatomegalia).
- d.-Identificar la causa de ascitis.
- e.-Identificar una enfermedad neoplásica metastásica.
- f.-Evaluar los resultados de tratamientos.

a.-La biopsia hepática se realiza para explicar la actividad plasmática anormal de las enzimas hepáticas y las pruebas de función hepática anormales. En algunos casos, la biopsia hepática se realiza con el conocimiento de que tal vez no exista una enfermedad hepática primaria, pero ayuda en el manejo de la enfermedad primaria no hepática, por ejemplo, un paciente con signos clínicos de ictericia y evidencia bioquímica de pancreatitis crónica, y necrosis hepática aguda, puede tener hepatitis crónica activa o una necrosis hepática focal secundaria a pancreatitis como razón de la elevación de las enzimas séricas. Con una pancreatitis, la necrosis hepática se explica fácilmente y tiene poca influencia en la ictericia, en el tratamiento y en el pronóstico. Por otro lado la identificación de la hepatitis crónica activa es esencial, ya que el tratamiento es diferente al de la pancreatitis. (37,68,74,75,85)

b.-La biopsia hepática es a menudo esencial en el diagnóstico diferencial de la ictericia. Las causas de ictericia prehepáticas (o hemolíticas) son usualmente identificadas por los resultados del hemograma. Pero la más desafiante diferenciación es entre las causas de ictericia obstructiva hepática y extrahepática. Las causas de las anteriores incluyen hepatitis crónica y cirrosis biliar, mientras las causas



posteriores incluyen enfermedades inflamatorias, obstructivas del ducto biliar y neoplásicas. El diagnóstico de las causas extrahepáticas se hacen por laparotomía exploratoria, mientras que las causas intrahepáticas se identifican con la biopsia del hígado. Es obvio que la biopsia es un procedimiento más fácil que la celiotomía, y los hallazgos a la biopsia, mostrarán si la cirugía está indicada. (14,45,51,68,74,75)

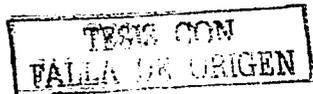
c.-Un tamaño anormal del hígado es una indicación importante para la biopsia. En muchos casos la causa es aparente, como en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En casos menos aparentes el patólogo reconoce casos de insuficiencia circulatoria. En algunos casos los problemas circulatorios no pueden ser identificados por procedimientos convencionales. Cuando la biopsia hepática señala un problema circulatorio, se indican procedimientos especiales para su subsecuentes identificación. El hígado puede aumentar de tamaño por infiltración de células no usuales como: inflamatorias o neoplásicas y por almacenamiento de cantidades anormales de sustancias que normalmente se almacenan en pequeñas cantidades; una inflamación del hepatocito produce hepatomegalia, como sucede en la hepatopatía inducida por esteroides. (7,14,37,52,59,68,85)

Un hígado más pequeño de lo normal, se encuentra en algunas enfermedades hepáticas y la biopsia revelará la causa. Por ejemplo, el hígado se atrofia en perros con puentes vasculares portosistémicos. Esta condición se reconoce en la biopsia del hígado por cambios morfológicos característicos. (11, 14,45)

d.-La biopsia hepática es un medio importante para identificar la causa de ascitis. El hígado morfológicamente es normal cuando la causa de ascitis es prehepática y extrahepática. Estos hallazgos junto con el análisis del fluido ascítico, dirigen al clínico hacia procedimientos especiales para identificar la etiología. Por ejemplo, un perro con acumulación de fluido peritoneal debido a linfangiectasia, tiene un hígado normal a la biopsia y el fluido estará rico de proteínas. Se encuentran cambios morfológicos diagnósticos con causas de ascitis hepática y posthepática. Una fistula arteriovenosa intrahepática es el único caso en el cual la biopsia hepática da resultados normales a pesar del problema hepático. (14,66)

e.-En pacientes con enfermedades neoplásicas metastásicas o enfermedades granulomatosas, la forma más fácil de confirmar el diagnóstico es a través de la biopsia. (11,14,45)

En algunos perros con linfoma no se identifica el padecimiento a menos que se realice una biopsia hepática. Una enfermedad neoplásica metastásica involucra al hígado en forma extensa antes de que haya muchos cambios en la actividad de las enzimas plasmáticas del hígado o en los resultados de



pruebas de funcionamiento hepático. La biopsia hepática es el medio más importante de evaluar la respuesta a un tratamiento. (7,11,14,37,45)

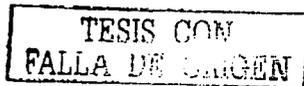
La biopsia hepática está indicada en lugares donde las lesiones se desarrollan a causa de una inflamación sistémica y de problemas metabólicos. Se revelan lesiones hepáticas potenciales por los hallazgos de laboratorio, pero los cambios morfológicos que se encuentran en una biopsia hepática subsiguiente generan por sí solos nueva información para evaluar el problema primario. Esto es verdad en la mayoría de las enfermedades sistémicas felinas como la leucemia o la peritonitis infecciosa, que invariablemente producen lesiones hepáticas. La biopsia es de poco valor en pacientes con endocarditis bacteriana o abscesos en tejidos extrahepáticos, que causan cambios hepáticos secundarios. (11,45,52,59,68,85)

C.-Las enfermedades metabólicas con frecuencia provocan cambios morfológicos en el hígado, tales como una lipidosis persistente asociada a diabetes. Estas lesiones hepáticas son predecibles y las pruebas hepáticas anormales no justifican la biopsia hepática a menos que permanezcan anormales después de que la enfermedad metabólica sea controlada. Los hallazgos a la biopsia hepática no cambian el tratamiento de la diabetes.

Las biopsias hepáticas no son obtenidas con el solo fin de examinar la apariencia morfológica. El tejido extraído puede ser tratado con diferentes tinciones para identificar pigmentos anormales y grandes acumulaciones de sustancias que normalmente se almacenan en pequeñas cantidades. Se pueden determinar las concentraciones hepáticas de metales traza y puede evaluarse la actividad de diferentes enzimas hepáticas. (52,59,68,74,75,85)

Las contraindicaciones para la biopsia hepática son categorizadas según la complicación que provocan: Si están implicadas complicaciones serias que aparecen con alta incidencia, se clasifican éstas como absolutas, y si hay riesgo de complicaciones menos severas que se observan con menor frecuencia, éstas se describen como relativas.

Las contraindicaciones absolutas son aquellas que aparecen con alta incidencia, en algunos casos que se sospecha de la posibilidad de una complicación en particular se debe realizar pruebas de laboratorio para asegurarse que la complicación no se desarrolle. La hemorragia después de la biopsia es una complicación seria, por esto la coagulación debe ser evaluada antes de realizar la biopsia. Para identificar perros que tienen hemorragias sin signos clínicos se utilizan determinaciones seriadas del hematocrito y de las proteínas plasmáticas. La biopsia no se realiza hasta que se corrijen los problemas



de sangrado.

Una segunda contraindicación absoluta es la sospecha o evidencia de un absceso o quiste intrahepático, que puede ser roto por la aguja de biopsia. El fluido del quiste o del absceso puede contener microorganismos y toxinas bacterianas que se diseminarán a la cavidad abdominal después de la biopsia. La liberación de estas toxinas puede precipitar un estado de choque. Los abscesos y quistes son lesiones focales que en forma invariable se identifican durante una laparoscopia, una celiotomía y a la necropsia. Una tercera contraindicación son las infecciones en las cavidades pleural y abdominal, ya que la infección puede ser transferida al hígado por el procedimiento de biopsia. (39,59,68,85)

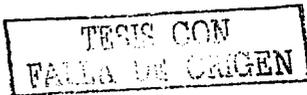
Otra contraindicación relativa es la falta de experiencia para realizar biopsias hepáticas, la secuela más común y no deseada es la obtención de una muestra de tejido de otro órgano. (7,11,14,38,68)

Una obstrucción biliar extrahepática es una contraindicación para la biopsia. Esto se basa en cierto número de pacientes que desarrollaron peritonitis biliar. Las causas de una obstrucción biliar extrahepática son: estenosis del ducto biliar debido a una enfermedad pancreática, tumores del ducto biliar, carcinomas del páncreas, enfermedades neoplásicas en el área de los ductos biliares y coledolitiasis. Estos problemas pueden ser identificados con laparoscopia y una celiotomía exploratoria, que son más complicadas que la biopsia hepática y no carecen de desventajas.

La preparación para la biopsia incluye un ayuno de 12 horas para reducir la probabilidad de perforar el estómago o el intestino. Se evalúa la capacidad de coagulación por hemograma que reporta el número de plaquetas, los niveles de fibrinógeno y por pruebas específicas de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. La biopsia no se lleva a cabo cuando alguno de estos parámetros no es normal. Una hora antes de la biopsia, se administra en forma oral una pequeña cantidad de líquido grasoso para estimular la liberación de colecistoquinina y ocasionar la contracción de la vesícula. Lo que se administra con más frecuencia es aceite vegetal a una dosis de 5 a 30 ml, dependiendo del tamaño hepático. (37,50)

Se requiere de anestesia para realizar la biopsia, la piel se prepara como para cirugía en el lugar de la biopsia.

Procedimiento para biopsia.- Se puede seleccionar entre varios tipos básicos. Para la mayoría de los problemas hepáticos se obtiene con una aguja de tipo Menghini. Los tamaños que se utilizan en pequeñas especies son 15-16 y 18 y de 2. 3/4 a 4. 3/4 pulgada de longitud. El instrumento de Menghini (figura: 22) para biopsia consiste de una aguja, un guarda aguja, un dril (broca) que se inserta dentro de la



aguja y un estilete con punta roma. Cuando no es posible obtener una muestra de tejido hepático con la aguja de Menghini, se debe seleccionar un método alternativo. Ya que un hígado con cirrosis o con una fibrosis avanzada no se puede tomar la biopsia sucesivamente con la aguja de Menghini, se utiliza una aguja de Franklin-Silverman (figura 23) o con la aguja de Tru-Cut. (Figura 24) Estas últimas se utilizan cuando el tejido es muy friable. Los tres tipos de agujas cortan el tejido hepático. La diferencia básica entre las tres es que la de Menghini utiliza succión para obtener la muestra (figura 25), mientras que la de Franklin-Silverman (figura 26) y/o Tru-cut (figura 27) la obtienen por hojas cortantes.

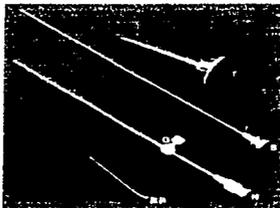


FIGURA 22:

Aguja de biopsia de Menghini

T: trócar.

S: estilete.

N: aguja.

G: guarda.

BP: alfiler bloqueador.

(Tomado y modificado de Slater H.D 1985)

Durante una laparotomía, se pueden obtener secciones de hígado mediante incisiones, y mandarlas a histología, a pruebas enzimáticas y a cuantificación o almacenamiento de sustancias (85).

Las aproximaciones para la biopsia hepática por un procedimiento percutáneo se pueden realizar por vía transabdominal (figura 28) o transtorácica (figura 29).



- EC: Estilete cortador.
- M: Marca en la base de los estiletes cortadores.
- CE: Cánula externa.
- E: Estilete. Las puntas de los estiletes están selladas.

FIGURA 23: Aguja de biopsia de Franklin-Silverman.

(Tomado de Boehr B.341, 1985).



- O: Porción plástica de la barra del obturador interno.
- C: Porción plástica de cánula externa.
- M: Porción metálica de cánula externa.
- U: Muesca para muestra en la barra del obturador interno.

FIGURA 24: Aguja desechable para biopsia de Tru-Cut.

(Tomado y modificado de Boehr B.341, 1985)

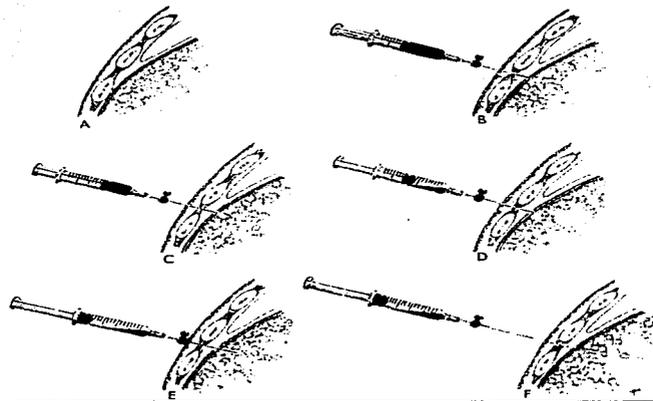


FIGURA 25:

Técnica de biopsia con aguja de Menghini.

A: Sección transversal de la pared corporal que ilustra la asociación cercana que existe entre las costillas, el espacio pleural, diafragma, e hígado. B: La aguja, unida a una jeringa con solución salina, es insertada al nivel del diafragma. C: Se inyectan de 1 a 2ml de solución salina a través de la aguja para despejarla de cualquier tejido que ocluya se lumen. D: se jala el émbolo y así se crea una presión negativa. Esta presión se mantiene durante el resto del procedimiento. En este momento se fija el guarda sobre la aguja para permitir una penetración de la aguja al hígado, de unos 10 a 15ml. E y F: Rápida y gentilmente se mueve la aguja hacia dentro y fuera del hígado en un movimiento continuo. Después, se retira rápidamente la aguja del hígado, asegurando de este modo que la muestra haya sido succionada hacia dentro de la aguja.

(Tomado y modificado de Slater H D. 1965)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

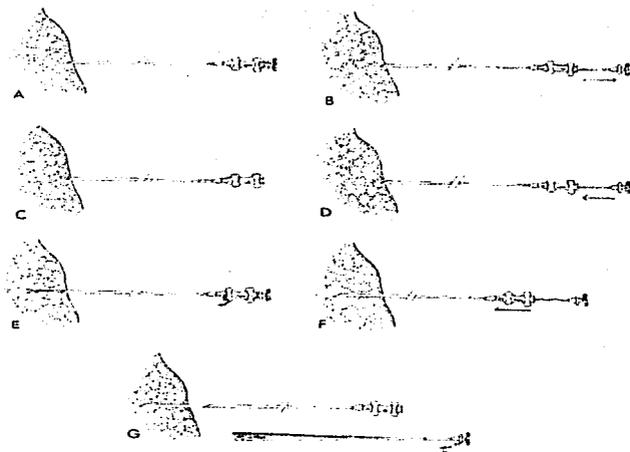


FIGURA 26:

Técnica para biopsia utilizando la aguja de Franklin-Silverman.

A: La punta de la cánula externa con el estilete guía dentro, contacta la superficie del hígado. B, C y D: Se retira el estilete y se sustituye por los estiletes empujados hacia dentro del hígado. La resistencia que ofrece el parénquima hepático, ha forzado una separación de las hojas de los estiletes cortadores, forzando su cierre completo. G: Se retira la cánula externa junto con los estiletes que contienen la muestra.

(Tomado y modificado de Sauer H. D. 1985)

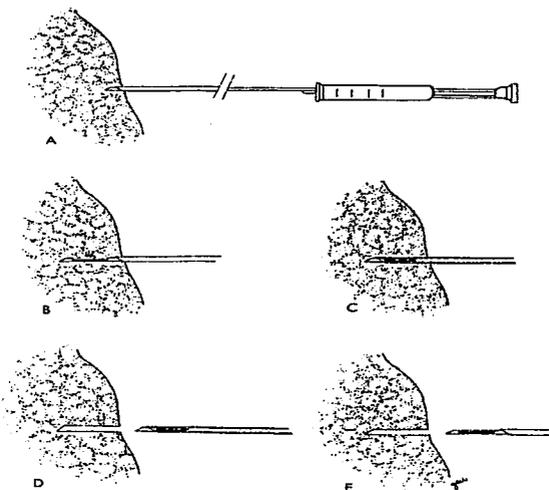


FIGURA 27:

Técnica para biopsia utilizando la aguja de Tru-Cut.

A: Se contacta la superficie del hígado con la punta de la cánula externa, que contiene la barra del obturador. B: La barra del obturador ha sido desplazada hacia dentro del hígado. C: La cánula externa ha sido rápidamente deslizada sobre la muesca de la barra del obturador. D: La aguja de biopsia, ya conteniendo la muestra, se retirada del hígado. E: La cánula externa ha sido jalada hacia atrás para exponer la muesca que contiene la muestra.

(Tomado y modificado de Stetter H.D. 1985)

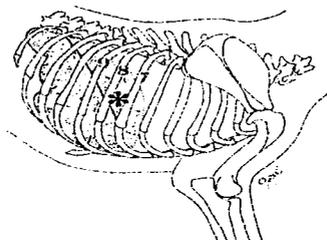


FIGURA 28:
Ilustración del sitio de inserción de la aguja para la biopsia hepática percutánea transabdominal.

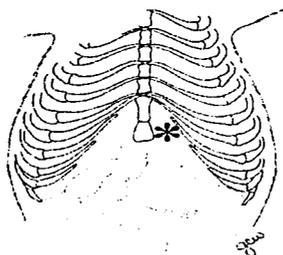


FIGURA 29:
Ilustración del sitio de inserción de la aguja a través de la pared torácica para una biopsia hepática percutánea transtórácica.

(Las dos figuras fueron tomadas de Slater H.D. 1985)

La utilización de la aproximación transtorácica se ha reportado en perros, con un porcentaje de éxito del 95%. Las complicaciones incluyen perforación de la vesícula o del ducto biliar, colección de tejido pulmonar junto con el hepático. La técnica transtorácica se realiza del lado derecho. La localización precisa se determina por dos vistas radiográficas del tórax y del abdomen. La aguja de biopsia se pasa a través del 7°, 8° y 9° espacio intercostal, en un punto ligeramente dorsal a la unión costocostal. Previa preparación del área como para cirugía e instilación de un anestésico local. Se hace una pequeña incisión en la piel con una hoja de bisturí. La aguja de Menghini se introduce en el espacio subcutáneo intercostal en un ángulo recto y con el estilete ligeramente fuera (figura 25). Esto ayuda a que el extremo cortante pase fácilmente al espacio pleural, después de esto el estilete es empujado por completo en la aguja. La aguja y el estilete son dirigidos en forma caudal hacia el diafragma. Después de hacer contacto con el diafragma se ajusta el guarda de la aguja y se fija en un punto a 1/2 pulgada de la piel. Esto limita la profundidad que alcanza la aguja en el hígado cuando se obtenga la biopsia. Se extrae el estilete y se conecta una jeringa de 10 a 20ml con 5 ml de solución salina. Esto debe ser hecho en forma rápida con la base de la aguja contra el diafragma, estas prácticas minimizan la posibilidad de un neumotórax. La jeringa se utiliza para producir una presión negativa de 3ml aprox. la muestra se saca de la jeringa con solución salina y se transfiere a una solución amortiguada. El paciente es colocado sobre su lado derecho durante 5 minutos para que el peso del cuerpo comprima el lugar de la biopsia y facilite la hemostasis.

La técnica transabdominal sólo se puede llevar a cabo cuando el animal esta en decúbito lateral izquierda. (Figura 28) Esto hace que el hígado se aleje de la pared abdominal, por eso es posible que la aguja que es pasada en ángulo recto no alcance al hígado. La aproximación es a través de la pared abdominal ventral en un sitio entre el borde lateral izquierdo del proceso xifoides y el arco costal izquierdo, la región se prepara como para cirugía y se instala un anestésico local. Se hace una pequeña incisión en la piel con una hoja de bisturí #11. La aguja de Menghini con el estilete y el guarda se pasa a través de la pared abdominal. En este momento se extrae el estilete y se coloca el clavo bloqueador, se conecta una jeringa de 10 ó 20ml con 5 ó 6ml de solución salina, y una pequeña cantidad de la solución se obtiene a través de la aguja para lavar cualquier resto de sangre o tejido que se haya colectado durante la parte inicial de la técnica, la aguja es llevada en dirección craneodorsal hasta alcanzar la superficie del hígado. El guarda de la aguja se ajusta para controlar la profundidad de la penetración durante la biopsia. Se produce un vacío de 3ml con la jeringa y en un movimiento continuo y rápido la aguja es introducida en el hígado y se saca del cuerpo. La muestra del tejido es transferida a formalina buferada.

(7,52,59,74,75)

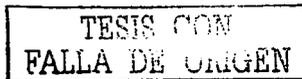
Una diferencia importante entre las dos técnicas es que el clavo bloqueador se utiliza en la técnica transabdominal y no es la transtorácica. El clavo previene que la muestra de tejido caiga en la jeringa y evita que se fragmente. Otra diferencia es el poder lavar la aguja en la técnica transabdominal, esto reduce las posibilidades de contaminar la muestra con coágulos o con tejido no hepático. La técnica transtorácica requiere que la aguja pase a través del diafragma sin estilete. (14,37,52)

Se deben utilizar otras técnicas en caso de que las aproximaciones percutáneas no den resultado en la obtención de tejido hepático o el clínico no tenga experiencia en realizar ninguna de las técnicas.

La técnica de Tru-Cut (figura 27) se utiliza cuando el hígado es muy friable. Una de las ventajas es que puede ser utilizada por una sola persona. Si el tejido no se puede obtener con la técnica de Menghini, transabdominal, la aguja de Tru-Cut da buenos resultados. El animal es colocado en recumbencia lateral derecha y se prepara el área de las costillas décima y décimo primera para cirugía. Después se infiltra anestesia local y se hace una incisión en la piel con el bisturí. La aguja de Tru-Cut es dirigida hacia la articulación escapulohumeral derecha.

La técnica de sacabocado. (Figura 30) Con esta técnica se puede sacar muestra de tejido sano y de tejido lesionado. Prácticamente se usa cuando se presentan lesiones focales. Esta técnica es de rápida ejecución. Se elige un sitio considerando el tamaño del hígado y la lesión focal al ser muestreada. El sacabocado es usado como un cuchillo de cocina para sacar un pequeño cilindro de tejido. Esto es como si hubiese sido taladrado el parénquima hepático. Para sacar la muestra gentilmente, es necesario torcer el sacabocado. La hemorragia del parénquima hepático es controlada por la inserción de una esponja de gelatina absorbible. La gasa debe ser gentilmente aplicada en el lugar de la muestra, presionando por un par de minutos. Las muestras deben tomarse de la superficie craneoventral convexa del hígado y no deben penetrar más de la mitad del lóbulo para evitar los vasos mayores que se encuentran más cercanos a la superficie cóncava.

Biopsia por aspiración con aguja fina: La ventaja primaria que tienen las técnicas de BAAF sobre las de biopsia por punción para histopatología es que se reduce el potencial de complicaciones postbiopsia. Sin embargo, no tienen valor para evaluar a las lesiones en las cuales la apariencia y relación estructurales, son prerrequisitos esenciales para caracterizar la lesión. Esto es debido a que las biopsias por aspiración no dan información sobre la arquitectura del tejido. Estas biopsias pueden utilizarse para obtener material de cultivo de un hígado del que se sospecha que tiene una enfermedad infecciosa, o para



obtener células de un hígado con sospecha de neoplasias altamente celulares. (Hepatocarcinoma, linfomas, carcinomas metastásicos) En caso de que el examen microscópico del material aspirado no arroje datos significativos, habrá que considerar la realización de una biopsia por punción o una laparotomía exploratoria.

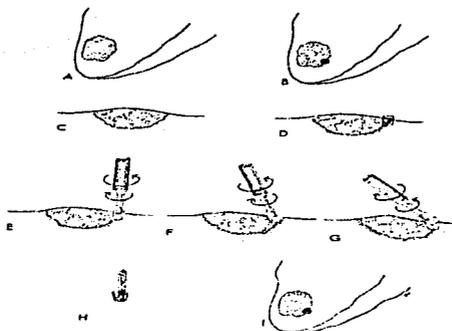


FIGURA 30:

Técnica de biopsia hepática utilizando el sacabocado Keyes.

A y B: Vista de la superficie de un lóbulo hepático con lesión, y sitio de la biopsia. C y D: Sección transversal del lóbulo hepático, indicando lesión y sitio de biopsia. E: El sacabocado es introducido al parénquima hepático con movimientos rotatorios hasta llegar a la profundidad deseada. F y G: Se inclina gentilmente el sacabocado de modo que se desprenda la base de la muestra. Se retira el sacabocado, que ya contiene la muestra. H: Se enrolla una pieza de esponja de gelatina para formar un cilindro ligeramente mayor que el tamaño de la muestra. I: Se inserta el rollo de esponja de gelatina dentro del sitio de la biopsia para controlar la hemorragia.

(Tomado y modificado de Shetter H D 1985)

Se puede tener más control sobre el procedimiento de biopsia con la técnica de ojo de cerradura. Esta técnica se realiza mediante una incisión quirúrgica caudal al xifoides a través de la cual se inserta el dedo índice para facilitar la biopsia, ayudando al clínico a identificar y evitar puncionar la vesícula, los vasos mayores, quistes y abscesos. Permitiendo a su vez la inmovilización de un lóbulo hepático contra la pared abdominal para realizar su biopsia. Esta técnica también permite al clínico identificar cualquier contorno anormal de la superficie hepática hacia el cual se puede dirigir la biopsia. También se pueden identificar anomalías en otros órganos. La técnica de biopsia es la misma que se usa en las aproximaciones percutáneas. La aguja se introduce por una incisión diferente a la del ojo de cerradura. Esta técnica se recomienda para clínicos con poca experiencia en biopsia al hígado. (37)

Hay ocasiones en que lo más deseado es un examen visual directo del hígado. Cuando hay lesiones focales en uno o dos lóbulos aislados de los demás, la biopsia percutánea no dará resultado. Con la técnica de ojo de cerradura no se pueden reconocer estas lesiones a menos que la incisión se realice directamente sobre ellas. Las lesiones focales son identificadas por laparoscopia o por laparotomía.

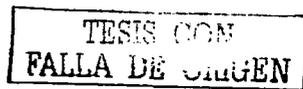
La laparoscopia se realiza a través de una pequeña incisión abdominal, por la cual la cavidad peritoneal es inflada con un gas: aire, bióxido de carbono, y óxido nítrico. La ventaja de este procedimiento es que la biopsia hepática se puede dirigir hacia las lesiones aisladas. La habilidad de dirigir los instrumentos de biopsia en forma visual reduce el número de complicaciones. Una ventaja obvia es que puede ser evaluada la apariencia macroscópica del hígado. La laparoscopia es la técnica de elección cuando se desea observar para hacer una biopsia al hígado. La principal desventaja de la laparoscopia es el excesivo costo del equipo. Otras desventajas son que requiere mayor sedación, es más invasiva, requiere de un pneumoperitoneo y lleva más tiempo realizarla que una biopsia percutánea. (75,85)

La laparoscopia es el método a elegir en aquellos casos en los que hay una gran sospecha que se presente una complicación mayor en la biopsia percutánea. (14)

Las complicaciones se previenen con el manejo previo a la biopsia y en caso de presentarse se tratarán conforme se desarrollen.

Se requiere tratamiento postbiopsia para prevenir complicaciones. Los antibióticos son necesarios después de la biopsia hepática. (36,74,75)

La causa más frecuente de peritonitis en perros después de la biopsia es la perforación de la vesícula biliar, no asociada a una obstrucción del tracto biliar. Esta complicación se correlaciona mejor



con la falta de experiencia para obtener la biopsia. (7,75,85)

La hemorragia es la complicación más importante, esto es porque un animal con pruebas de coagulación plaquetarias y niveles plasmáticos de fibrinógeno normales puede desarrollar una coagulopatía después de la biopsia, esto es porque muchas veces los niveles están en un límite muy bajo y aparecerán normales, pero los procedimientos de la biopsia pueden estimular el consumo de los factores de coagulación y precipitar una coagulopatía. Por esto siempre antes de tomar la biopsia es recomendable administrar vitamina K por lo menos dos semanas antes de hacer la biopsia. (11,14,50)

Tomar una biopsia de un órgano diferente al hígado es un error común. Una perforación de la vesícula o del ducto biliar, puede suceder cuando la vesícula no se ha vaciado antes de la biopsia. Otros órganos que han sido perforados durante la biopsia incluyen: el páncreas, el intestino delgado, el diafragma, el riñón y el intestino grueso. (7,11,14,50)

Las complicaciones reales o potenciales incluyen: neumotórax, pleuritis biliar, hemotórax, desarrollo de fistulas arteriovenosas, bacteriemia, peritonitis bacteriana y enfermedades neoplásicas que se diseminan. (50)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIÓN

-Las pruebas de funcionamiento hepático son una herramienta diagnóstica para detectar trastornos hepáticos, tanto primarios como secundarios.

Primarios como la diferencia entre daño estructural sin disfunción, daño estructural con disfunción (insuficiencia) o disfunción sin evidencia de lesión, tumores primarios.

Secundarios como tumores metastáticos.

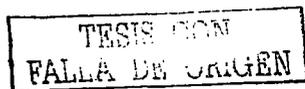
-Existe gran variedad de métodos diagnósticos para obtener un mejor resultado específico de pacientes enfermos y para seleccionar y/o modificar los tratamientos.

-La utilidad de las pruebas de funcionamiento hepático depende de la capacidad del médico para interpretarlas en conjunción con los hallazgos clínicos.

BIBLIOGRAFIA

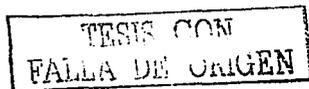
- 1.-Aguilera TE, Valor M, Gómez CG. Bromsulphthalein test in acute liver diseases in dogs. *Medicina Veterinaria* 1159-1163 España 1987.
- 2.-Aguilera TE, Mayer VR, Gómez CG. Plasma Bile Acids, Lactate Dehydrogenase and Sulphobromophthalein retention Test in Canine Carbon tetrachlorid intoxication. *J. small Anim. Pract.* 1998; 23: 523-559.
- 3.-Bahr A, Gregory BD, Denovo R, Young K, Merryman JL. Quantitative Hepatobiliary Scintigraphy with deconvolutional Analysis for the Measurement of Hepatic Function in Dogs. *Vet. Radiol. Uits.* 1996; 37: 214-220.
- 4.-Barr F. Normal Hepatic Measurements in mature Dogs. *J. small Anim. Pract.* 1992; 33: 367-370.
- 5.-Barr F. Ultrasonographic assessment of Liver size in the Dogs. *J. Small Anim. Pract.* 1992; 33: 456-465.
- 6.-Barrera R, Mañe MC, Zaragoza C. Ultrasound parameters of the Hepatic vascular pattern in the Dog. *F. Veter. España:* 1994.
- 7.-Bautista R. Hígado y Función Hepática. *A. Mex. Med. Vet. Esp. Peq. Esp.* 1997; 31: 127-130.
- 8.-Bautista R. Hígado y Función Hepática Segunda parte. *A. Mex. Med. Vet. Esp. Peq. Esp.* 1997; 32: 142-147.
- 9.-Bautista R. Hígado Función Hepática Tercera parte. *A. Mex. Med. Vet. Esp. Peq. Esp.* 1997; 33: 200-208.
- 10.-Benhamou, Bircher, Rizzetto, Rodes. *Oxford Text Book of Clinical Hepatology.* Vol. 1 Ed. Mcintyre 1991.
- 11.-Benjamin MM. *Outline of Veterinary Clinical Pathology.* The Iowa State University Press. 3rd ed. Iowa: 1997.
- 12.-Boothe BM, Calvin J, Jenkins WL. Comparison of Indocyanine Green Caffeine and Antipyrine Disposition Kinetics in Dogs whit Experimentally Induced Progressive Liver Disease. *J. Vet. In. Med.* 1992; 53: 382-388.
- 13.-Bora BMJ. *Current Techniques in small Animal Surgery.* USA: Saunders, 1985.
- 14.-Bosley-Woolf H. *The Merriam Webster Dictionary.* USA: Merriam, 1994.
- 15.-Boyer MD, Thomas D, Zakim D. *Hepatology a Text Book of Liver Disease.* 2dn ed. Vol. 1. 1990.

- 16.-Bree H. Radiographic assessment of Liver volume in Dogs. *Small Animal Clin.* 1990; 6: 12-29.
- 17.-Brobst D, Shall WD. Needle Biopsy of the Canine Liver and comp relation of Laboratory data with histopathologic observation. *JAVMA.* 1998; 69: 357-360.
- 18.-Bunch SE. Hepatotoxicity associated with Pharmacology agents in Dogs and Cats. 1993; 23: 659-670.
- 19.-Bush BM. Interpretation of Laboratory Results for Small Animals Clinical. Blackwell Scientific Publications. London: 1991.
- 20.-Bush M, Blackwell. Interpretation of Laboratory Results of Small Animal. Scientific Publications, Oxford: 1991.
- 21.-Byare TD, Ling GV, Ferris NA, Keeton K S. Activated coagulation time of whole Blood in normal Dogs. *Amer. J. Vet. Res.* 1996; 15: 462-485.
- 22.-Calzada LA. Evaluación del Sistema Hepatobiliar en el Perro y el Gato. *A. Mex. Med. Vet. Esp. Peq. Esp.* 1995; 32: 347-359.
- 23.-Cantwll HD, Blevins WE, Hanika-Rebar C, Godshalk CP. Radiographic Hepatic and Lobar Duct Choleliths in Dog. *JAAHA* 1989; 45: 444-450.
- 24.-Carolien R. Feline Liver Diseases. *Companion Animal Practic.* London : 1998.
- 25.-Carolien R. Liver Disease in Dogs. *Companion Animal Practic.* London: 1996.
- 26.-Center SA. Diagnostic procedures for Evaluation of Hepatic Disease. 4th ed. Philadelphia: 1995.
- 27.-Center SA. Liver Function Test in the Diagnosis of Porto systemic Vascular Animalism. *Semi. Vet. Med. Sur. Small Animal, Department of Clinical Sciences, N.Y. State College of Veterinary Medicine Cornell University. Ithaca: N.Y. USA: 1990.*
- 28.-Center SA, Erb HN, Joseph SA. Measurement of Serum Bile Acid Concentrations for Diagnosis of Hepatobiliary Disease in cats. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 1995; 8: 1048-1054.
- 29.-Center SA, Manwarren T, Slater MR, Wilentz E. Evaluation of twelve-hour Preprandial and two-hour Postprandial Serum Bile Acid Concentrations for Diagnosis of Hepatobiliary Disease in Dog. *Dep. Clin. Sci.* 1992; 92: 753-759.
- 30.-Center SA, Slater MR, Manwarren T, Prymak K. Diagnostic Efficacy of Serum Alkaline Phosphatase and Gamma-glutamyltransferasa in Dogs whit Histologically Confirmed Hepatobiliary Disease 270 Cases. 1992; 201: 1258-1264.
- 31.-Center SA, Strombeck DR. Liver Normal Structure and Function. *Small Animal Gastroenterology.*

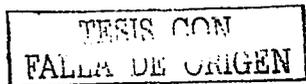


1996; 3: 540-552.

- 32.-Coffin DL. Laboratorio Clínico en Medicina Veterinaria. La prensa medica Mexicana. México: 1986.
- 33.-Coles EH. Diagnóstico y Patología en Veterinaria. 2nd ed. México: Interamericana 1986.
- 34.-Cornelius CE, Kaneko JJ. Liver Function. Academic Press. San Diego Cal. USA: 1986.
- 35.-Cornelius CE. "Liver function" in Clinical Biochemistry of Domestic Animal. 4th. Ed. San Diego Cal. USA: 1989.
- 36.-Cornelius L. Clinically Evaluating the Cat with Suspected Hepatobiliary Disease. Dep. Small Anim. Med. Coll. Vet. Med. Uni. Geo. 1994; Vol.89, Num.9: 844-858.
- 37.-Cornelius L. Symposium on Feline Hepatobiliary Disease. Vet. Med. 1995; Vol. 89, Nº 9.
- 38.-Cornelius LM. Interpreting increased Liver enzyme activity in Dogs. Vet. Medicine 1997; 92: 876-881.
- 39.-Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología Estructural y Funcional. 4ta ed. México: Interamericana 1992.
- 40.-Daniel GB, Denovo R, Schultze AE, Schmidt D, Smith GT. Validation of deconvolutional analysis for the Measurement of Hepatic Function in Dog with Toxic induced Liver Disease. Veterinary Radiology and Ultrasound 1998; 39: 375-383.
- 41.-Dennis J, Meyer D. Veterinary Laboratory Medicine in Practice. The Compendium Collection, USA: 1993.
- 42.-Dhaliwal PS, Nauriyal DC. Clinic enzymological and Histopathological aspects of glucocorticoid-induced Hepatopathy in Dogs. Ind. J. Animal. Sci. 1990; 60: 659-661.
- 43.-Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Text Book of Veterinary Anatomy 2nd ed. USA: Saunders, 1996.
- 44.-Divers TJ. "Biochemical Diagnosis of Hepatic Disease and Dysfunction in the dog". Dog. Pract 1993; 15: 993-1003.
- 45.-Doxey DL. Patología Clínica y Procedimientos de Diagnóstico en Veterinaria. México: El manual moderno 1987.
- 46.-Duncan JR, Prasse KW. Veterinary Clinical Pathology. 2nd ed. Iowa: State University Press, 1985.
- 47.-Duncan JR, Prasse KW. Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology. 2nd ed. Iowa: State University, 1993.
- 48.-Emberth C, Saunders WB. Veterinary Clinical Pathology. 4th. USA: Company, 1986.
- 49.-Embert HC. Diagnostico y Patología en Veterinaria. 4^o ed. México: Interamericana, 1986.

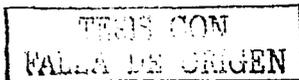


- 50.-Engelking LR, Sawkat AM. "Chapter 12. Liver and Biliary tract" in *Veterinary Gastroenterology*. 2nd. Ed. USA: Philadelphia, 1992.
- 51.-Evans SM. The Radiographic appearance of primary Liver Neoplasia in Dogs. USA: Veterinary Medicine University, 1989.
- 52.-Ettinger SJ. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat*. 2nd ed. USA: Saunders, 1985.
- 53.-Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. USA: Saunders, 1995.
- 54.-Feldman EC, Ettinger SJ. Percutaneous transthoracic Liver Biopsy in the Dogs. *JAVMA* 1986, 54: 756-777.
- 55.-Finn ST, Park RD, Twedt DC, Curtis CR. Ultrasonographic assessment of sinalididuced Canine Gallbladder emptying: an aid to the diagnosis of Biliary obstruction. USA: *Coll. of Vet. Med.* 1991.
- 56.-Ford R. *Clinical Signs and Diagnosis in Small Animal Practice*. USA: Churchill Livingstone, 1988.
- 57.-Franco GR. *Enfermedades Hepáticas del Perro y del Gato*. México: 1987.
- 58.-Franson RA. *Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos*. 4^a ed. México: Interamericana, 1988.
- 59.-Gallois-bride H. Imagerie du foie Chez le Chien et le chat. *Le Point Veterinaire* 1994 ; 26 : 333-342.
- 60.-Garcia C, Pérez L. *Gastroenterología en Pequeñas Especies*. A. Mex. *Med. Vet. Esp. Peq. Esp.* 1995; 55- 68.
- 61.-Gamier F. Liver function Test in the Dogs. 1994; 26: 309-311.
- 62.-Gartrell CL, Johnson CA, Refsal KR, Mullaney TP. "Evaluations of Fasting and Postprandial Bile Acid as a Diagnostic Acid in Detecting Feline Hepatic Disease". *J. Vet. Int. Med.* 1992; 6 (2): 127.
- 63.-Gocke D J, Morris TG, Bradley SE. Chronic hepatitis in a Dog. *JAVMA* 1980, 58: 259-268.
- 64.-Godshalk CP, Kneller SK, Baderstcher RR. Quantitative noninvasive assessment of Liver size in Clinically Normal Dogs. *Dep. Vet. Clinic. Med.* 1990; 5: 603-620.
- 65.-Goldberg M, Grabner A, Merckenschlager M. "Reaktion freier Aminosäuren im Serum von Pferden mit Leberzirrhose nach Vergiftung". *J. Ami. Phy. Ani.* 1990; 63: 156-178.
- 66.-Gómez SAM. Pruebas funcionales hepáticas en caninos por la cuantificación de bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina. (tesis licenciatura) Guadalajara (Jalisco) México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Univ. Guadalajara, 1993.
- 67.-Goodman , Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. USA: 1996.

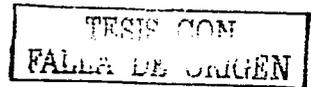


- 68.-Goodman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ma. ed. México: Panamericana, 1986.
- 69.-Guerrero MJA. Pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de trastornos hepáticos en perros y gatos (tesis de licenciatura). México, (DF) México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. 1986.
- 70.-Guilford W, Strombeck D. Small Animal Gastroenterology, USA: 1994.
- 71.-Hamilton H. Atlas of Feline Anatomy for Veterinarians. USA: Savaders, 1993; 164-165.
- 72.-Hamilton HK, Rose MB. Diagnostico Clínico. México: Interamericana, 1985.
- 73.-Harari J, Etinger S. Lippincott CL. Extra hepatic Bile Duct Obstruction due to Cholecystitis and Choledocholithiasis: Case Report. JAAHA 1982, 58: 257-269.
- 74.-Hauge JG, Abdelkader SV. Serum Bile Acids as an Indicator of Liver Disease in Dogs. Vet. Med. 1990; 25: 756-778.
- 75.-Hitt ME, Hanna P, Singh A. Percutaneous Tran abdominal Hepatic needle biopsies in Dogs. Dep. Com. Ani. Canada, 1992.
- 76.-Horney BS, Farmer AJ, Mackenzie A, Honor DJ, Buezkowski S. Alkaline Phosphatase Isoenzymes in Feline Serum using Gel Alkaline Phosphatase Kit Method. Can. J. Vet. Res. 1992; 56: 373-375.
- 77.-Hughes D, King LG. The Diagnosis and management of acute Liver failure in Dog and Cat. Vet. Clin. North Amer. small Anim. Practice. 1995; 25: 437-460.
- 78.-Iber FL. Fisiología normal y patológica del hígado en Fisiopatología Clínica. Mecanismo de Producción de los Síntomas. 6ta ed. México: Interamericana México. 1988.
- 79.-Ichijos, Osame S, Sobue K. Determination of Serum Enzyme Activity in Cats as Liver Function Test, J. Vet. Med. 1992; 45: 101-106.
- 80.-Jensen AL, Poulsan JSD. Evaluation of Diagnostic Tests using relative operating characteristic curves and the differential positive rate. An example using the total Serum Bile Acid concentration and the Alanine Aminotransferase Activity in the Diagnosis of Canine Hepatobiliary Diseases. J. Vet. Med. Series A. 1992; 39: 656-668.
- 81.-Jones BD, Liska WD. Gastroenterología Canina y Felina. Saunders 1989.
- 82.-Jensen AL, Hoier R. Clinical Chemical Diagnosis of Diseases assisted by logistic regression illustrated by Diagnosis of Canine primary and secondary Hepatobiliary Diseases. J. Vet. Med. Series A. 1993; 40: 102-110.

- 83.-Jensen AL, Hoier R. Clinical Chemical Diagnosis of Diseases Assisted by Logistic Regression Illustrated by Diagnosis of Canine Primary and Secondary Hepatobiliary Diseases, *J. Vet. Med.* 1993; 40: 102-110.
- 84.-Kaneko JJ. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4th ed. USA: Academic Press 1989.
- 85.-Kaufman AC, Greene CE. Increased Alanine transaminase activity associated with tetracycline administration in Cat. *JAVMA* 1993; 202: 628-630.
- 86.-Kealy I. *Diagnostic Radiology of the Dog and Cat*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1989.
- 87.-Kelly WR. *The Liver and Biliary System in Pathology of Domestic Animals*. 3rd ed. Academic Press Inc Orlando Florida 1985.
- 88.-Kerr M. *Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry in Hematology*. Blackwell Scientific Publications: Oxford 1989.
- 89.-Knecht C D, Reynolds HA. Needle punch biopsy procedures for obtaining specimens of the Liver, Kidney and Lymph nodes of Dogs. *JAAHA* 1980, 56: 698-732.
- 90.-Knecht CD, Reyholas HA. Needle Punch Biopsy procedures for Obtaining Specimens of the Liver, Kidney and Lymphnodes of Dogs, *JAAHA* 1996; 3: 163-170.
- 91.-Laboto MA. Feline Liver Diseases. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small Animal)*. 1997; 12: 1-53.
- 92.-Lamb ChR. *Diagnostic Imaging of the Dog and Cat*. Mosby-Walfe England 1994.
- 93.-Leib SM, Monroe WE. *Practical Small Animal internal Medicine*. USA: Saunders 1997.
- 94.-Levy JK, Bunch SE. "Congenital Porto systemic Vascular Shunts in Cats." *J. Vet. Int. Med.* 1992; 6 (2).
- 95.-Lorenz MD, Cornelius LM. *Diagnóstico Médico de los pequeños Animales*. España: Acribia 1990.
- 96.-Maddison JE. *The Diagnostic Approach to Hepatic Disease in the Dogs*. Australian Veterinary Practitioner. Dep. Vet. Cli. Sci. Australia: University of Sydney N.S.W. 2006 1990.
- 97.-Maddison JF. "Hepatic Encephalopathy" *J. Vet. Int. Med.* 1992; 6: 341-353.
- 98.-Maddison JE. *The Diagnostic Approach to Hepatic Disease in the Dog*. *Aust. Vet. Practi* 1990; 20: 2-7.
- 99.-Maddison JE. *Canine congenital Portosystemic Encephalopath*. *Australian Veterinary Journal*. 1989.
- 100.-Maxine MB. *Manual de Patología Clínica en Veterinaria*. 3ra ed. México 1991.
- 101.-Meyer DJ. "The Liver. Part. I Biochemical Test for the Evaluation of the Hepatobiliary System".



- Comp. Cont. Educ Pract Vet 1982; 4 (8).
- 102.-Meyer DJ. The Liver. Part II Biochemical Diagnosis of Hepatobiliary Disorders in the Dogs. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 1982; 4 (9).
- 103.-Meyer DJ, Center SA. Approach to the Diagnosis of Liver Disorders in Dogs and Cats. Compendium small Animal 1986; 8: 800-886.
- 104.-Meyer DJ, Harvey JW. Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis. 2nd ed. USA: Saunders, 1998.
- 105.-Middleton DJ, Watson AD. Bromsulphthalin and Indocyanine Green Elimination from Plasma, and Urinary Bromsulphthalein Excretion, in Normal Cat. Dep. Vet. Pat. 1989.
- 106.-Milne EM, Doxey DL. Dehydrogenase and its isoenzymas in the Tissues and sera of Clinically Normal Dogs. Research in Veterinary Science 1987; 43: 222-224.
- 107.-Morgan JP. Technique of Veterinary Radiology. 3rd. Ed. Davis California: Veterinary Radiology Associated, 1984.
- 108.-Nambi AP, Gnanaprakasam V, Jayanthangaraj MG, Nagarajan B. Liver biopsy in Canines. In. Vet. J. 1994; 71: 585-586.
- 109.-Newell SM, Selcer BA. Imaging Techniques for Evaluating Feline Hepatobiliary Disease. Dep. Small Anim. Med. Sur. Col. Vet. Med. 1994; 859-868.
- 110.-Nyland TG, Fisher PE. Evaluation of experimentally induced Canine Hepatic Cirrhosis using duplex Doppler Ultrasound and Radiology. Depart of Radiology. 1991; 85: 120-130.
- 111.-Oliveira JM. Diagnosis of Hepatic and biliary Diseases in Dog. Vet. Technical 1997; 7: 48-54.
- 112.-Oliveira JM, Oliveira EMM. The importance of Alkaline Phosphatase and Gamma-glutamyl transferase in the Diagnosis of Hepato-biliary disease in Dog. Rev. Portug. Cien. Vet. 1996; 91: 92-97.
- 113.-Penninck D, Berry C. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small Animal) 1997; 12: 10-21.
- 114.-Pérez CMA. Enfermedades hepáticas del perro y del gato (tesis de licenciatura). México DF. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, 1987.
- 115.-Pérez y Pérez F. Diccionario Enciclopédico de Veterinaria. Barcelona, España: Intros, 1992.
- 116.-Rutgers C. Feline Liver Disease. Com. Animal Prac. 1998; 16-25.
- 117.-Rutgers C. Liver Disease in Dogs. Com. Animal Prac. 1996; 433-443.
- 118.-Sack O, Wensing CJ. Text Book of Veterinary Anatomy. 2nd. Ed. USA: K.M. DYCE, D. V. M. 85.

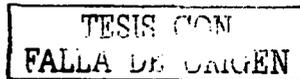


Saunders 1996.

- 119.-Sanecki RK, Hoffmann WE, Hansen R, Schnaeffer DJ. Quantification of Bone Alkaline Phosphatase in Canine Serum. *Vet. Clin Path.* 1993; 22: 17-23.
- 120.-Schlesinger DP, Stanley IR. "Serum bile acids and the assessment of hepatic function in dog and cats". *Can. Vet.* 1993; 34: 215-220.
- 121.-Schall WD, Chapman WL, Finco DR, Greiner TP, Mather GW, Rosin E, Welser JR. Cholelithiasis in Dogs. *JAA MA* 1987, 258: 269-280.
- 122.-Seliskar A, Domanjko A, Simic V. Ultra sound guided fine-needle percutaneous aspiration biopsy of liver in the Dog. 1993; 12: 150-170.
- 123.-Sevelius E. Diagnosis and prognosis of chronic hepatitis and cirrhosis in Dogs. *J. small Anim. Pract.* 1995; 36: 521-528.
- 124.-Sharon MD. Clinic pathologic Evaluation of the Liver, Ari. *Vet. Cli. of Nor. Ame. Small Animal Practice.* N°2 March. 1995, Phoenix Arizona.
- 125.-Schever PJ. Liver biopsy interpretation. 4th ed. Baltimore 1990.
- 126.-Seliskar A, Doman KA, Simic V. Ultra Sound guided fine-needle percutaneous aspiration biopsy of Liver in the Dog. 1993.
- 127.-Sharon MD. Clinicopathologic Evaluation of the Liver. *Clin. north Ame. Small Anim. Prac. #2* Phoenix, Arizona 1995.
- 128.-Shaw D, Ihle S. Small Animal internal Medicine. USA: Williams & Wilkins 1997.
- 129.-Sherding RG. The Cat Diseases and Clinical Management. 2nd ed. USA: Saunders 1994.
- 130.-Simpson JW, Else RW. Digestive Disease in the Dog and Cat. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1991.
- 131.-Sirois M. Veterinary Clinical Laboratory Procedures. USA: Mosby 1995.
- 132.-Sisson JD, Grossman. Anatomía de los Animales Domésticos. 5^a Ed. Salvat Tomo II. 1990.
- 133.-Slatter HD. Textbook of small Animal Surgery. 2nd ed. USA: Saunders 1985.
- 134.-Sobue K, Ichijo SJ, Osame S. Determination of Serum Enzyme Activity in Cats Liver Function Tests. *Dep. Vet. Inter. Med.* 1991; 63: 562-569.
- 135.-Solter PF, Hoffmann WE, Hunnigerford LL, Peterson MD, Doner JL. Assessment of Corticosteroid-induced Alkaline Phosphatasa Isoenzyme as a screaming Test for Hyperadrenocor-ticism in Dog. *JAVNA* 1993; 203 (4): 543-548.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 136.-Stherland R.J. The Veterinary Clinics of North America (Small Animal). Clinical Pathology Part II 1989.
- 137.-Strombeck DR. Diagnosis and Treatment of Hepatic Disease. Dep. Vet. Medici. California. 1995; 21-23.
- 138.-Strombeck DR, Guilford W. Small Animals Gastroenterology, 1992.
- 139.-Strombeck DR. Small Animal Gastroenterology. 3rd ed. USA: 1996.
- 140.-Strombeck DR. Small Animal Gastroenterology. Stonegate Publishing, California, 1989.
- 141.-Sutherland RJ. Clinics of North America (Small Animal). Clin. Pathology Part II, Canada: The Veterinary 1989; 903-907.
- 142.-Suter PF. Portal Vein anomalies in the Dog; their Angiographic Diagnosis. J. Americ. Vet. Rad. 1985.
- 143.-Swaim SF, Henderson RA. Small Animal wound Management. Lea & Febifer USA 1990.
- 144.-Thomburg LP, Sumerlin, S. Chronic active hepatitis. Vet. Med. Sac. 1981.
- 145.-Tilley LP, Smith FW. The five Minute Veterinary consult Canine and Feline. Sans Teche. USA 1997.
- 146.-Turgut K, Demir G. Pre- and postprandial total Serum Bilie Acid concentration following acute Liver damage in Dogs. J. Vet. Medic. Series A 1997; 44: 25-29.
- 147.-Villanueva AG, Buen AN, Alonso RP. Punción Hepática con aguja fina (PAD) en Perros, correlación citológica. Veterinaria México 1997; 28: 101-107.
- 148.-Washizu T, Tanaka A, Sake T, Washizu M, Arai T. Comparisons of the activities of Enzymes related to Glycolisis and Gluconogenesis in the Liver of Dogs and Cats. Vet. Science 1999; 67: 205-206.
- 149.-Webster C. Bile Acids What's new Leveille. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small Animal) 1997; 12: 2-9.
- 150.-Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH. Diagnóstico Clínico Patológico Práctico en los Animales Pequeños. Intermedica 1993.
- 151.-Willard MD, Tuedten H, Turnwald GH. Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 2nd ed. USA: Saunders 1994.
- 152.-William AR. Gastroenterología Canina y Felina. 1er ed. Argentina: Interamericana 1989.
- 153.-William JB. Histología Veterinaria Aplicado. El manual moderno México DF. 1986.
- 154.-Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH. Diagnóstico Clínico Patológico Práctico en los Animales



Pequeños, Intermédica. 1993.

155.-Wrigley RH. Radiographic and Ultrascuographic Diagnosis of Liver Diseases en Dogs and Cats.

Symposium on Liver Diseases. Vct. Clin. North Amer. Ed. Twedy DC, WB. Saunders 1985.