

## HEPATOPATIAS EN CANINOS Y FELINOS

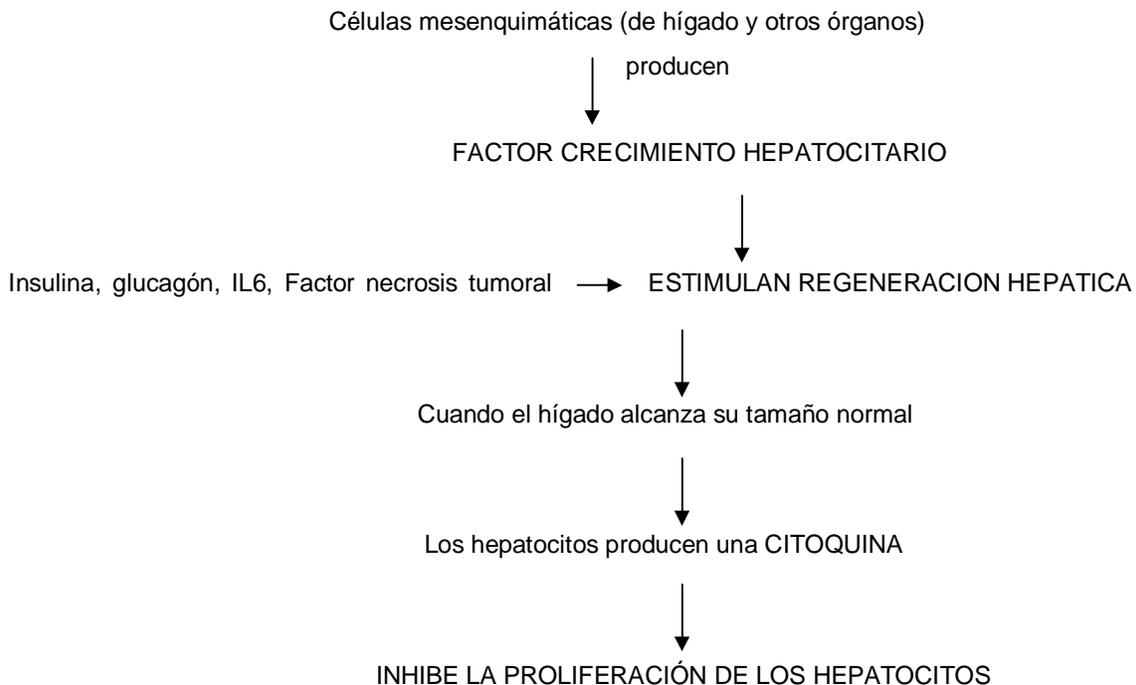
MV Graciela A. Mira

### RECORDATORIO FISIOLÓGICO:

El hígado es uno de los órganos más grandes del organismo y pesa aproximadamente un 3% del peso corporal. Está dividido en seis lóbulos, lo que le permite moverse libremente con los movimientos del diafragma. El hígado está limitado por las costillas, de forma que su palpación solamente es posible en los casos de hepatomegalia marcada. Es más probable apreciar una hepatomegalia en el gato, ya que el diafragma es más aplanado que en el caso del perro. Además, muchos desórdenes hepáticos de los perros cursan con una disminución del tamaño hepático en lugar de un aumento.

El aporte sanguíneo al hígado procede en un 60-70% de la vena porta (que lleva sangre desde el estómago, intestino, páncreas y bazo) y en un 30-40% proviene de la arteria hepática. La relación entre ambas es dinámica y dependiente, por ejemplo, de la ingestión de alimento.

El hígado tiene una enorme capacidad de regeneración. Un 75% del tejido hepático puede ser extirpado y es capaz de regenerarse. Durante la regeneración los hepatocitos se reproducen 1 ó 2 veces, y cuando el hígado alcanza su tamaño y volumen original, las células hepáticas vuelven a su estado de quietud. Con respecto al mecanismo de regeneración no se conoce bien. Lo que se sabe es que las células mesenquimáticas del hígado y de otros tejidos (pero no los hepatocitos) producen un FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCITARIO, que conjuntamente con otros factores como la IL6, el Factor de necrosis tumoral estimularían la regeneración de los hepatocitos; cuando el hígado llega a su tamaño normal los hepatocitos producirían una citoquina que actuaría inhibiendo la proliferación de las células hepáticas.

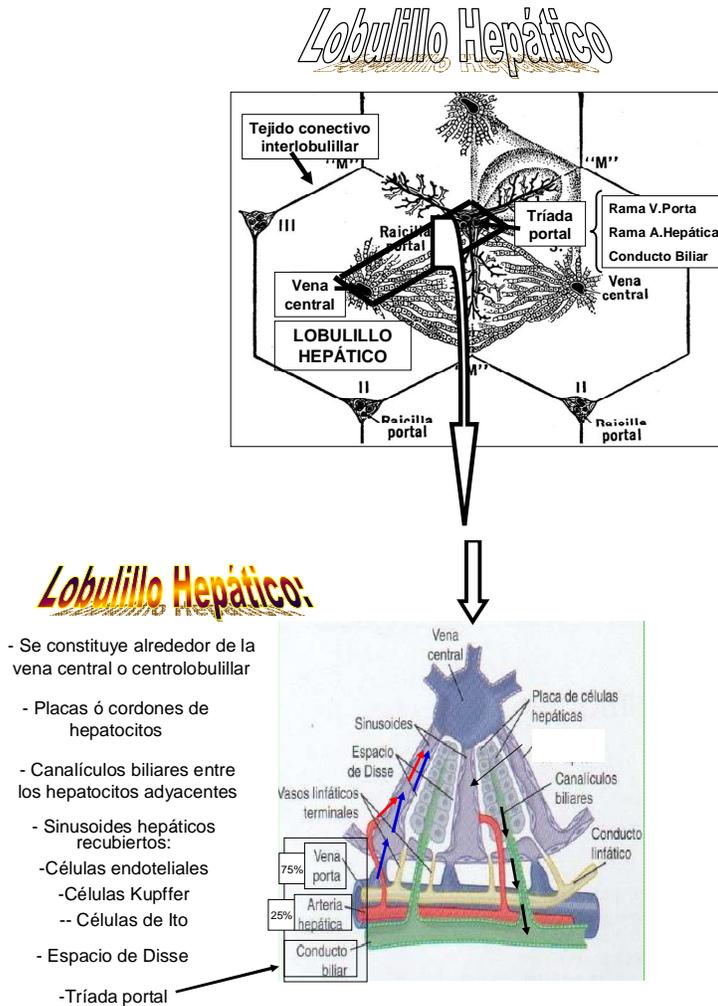


En pacientes con enfermedad hepática (inflamatoria, fibrosis, enfermedades infecciosas, etc) este proceso de regeneración y la capacidad funcional del hígado se deteriora.

El hígado tiene una enorme capacidad de reserva funcional: un 70-80% del mismo debe ser extirpado antes que el mismo manifiesta alteraciones funcionales.

Histológicamente el hígado está formado en un 60% por hepatocitos, que están agrupados radialmente en gruesas placas unicelulares alrededor de las venas hepáticas terminales, formando anatómicamente las unidades hepáticas más pequeñas, los clásicos **lobulillos**. El lobulillo (figura 1) es la *unidad estructural básica*, es de forma hexagonal alrededor de una vena central.

Figura 1:



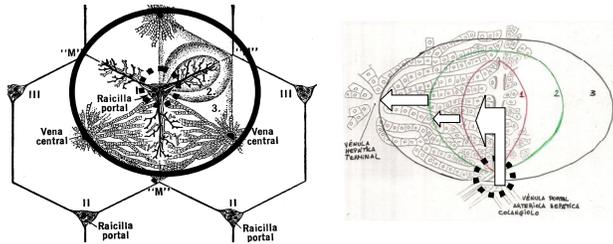
Rappaport definió la *unidad funcional básica* como **acino hepático** (Figura 2). En este concepto, las células parenquimatosas están agrupadas en zonas concéntricas alrededor de los vasos terminales aferentes. La presión de oxígeno y el nivel de nutrientes disminuyen desde la zona 1 (periportal) a la zona 3 (pericentral). En las diferentes zonas acinares existe una heterogeneidad hepatocelular funcional

Figura 2:

## La unidad funcional del hígado: **ACINO**

Es la unidad funcional más pequeña del parénquima hepático de tamaño y forma irregular distribuido alrededor de una triada portal y que se extiende entre dos o más venas centrales

El acino como unidad funcional permitió comprender la fisiopatología y los cambios patológicos del hígado



**Función hepática:** el hígado tiene multitud de funciones, todas las cuales pueden ser alteradas en la enfermedad hepática. El hígado, por ejemplo, desempeña un papel central en el metabolismo de las proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales. El almacenamiento de glucógeno hepático proporciona al organismo una fuente de glucosa fácilmente disponible. Las reservas de glucógeno se agotan en la insuficiencia hepática severa (asociada con cirrosis o anomalías vasculares) y pueden predisponer a la hipoglucemia. La deficiencia puede ser acentuada por la disminución en la ingesta de alimentos que agota más la reserva de glucógeno ya insuficiente.

Todos los aminoácidos excepto los de cadena ramificada (BCM) son degradados por el hígado (los BCM son degradados en el músculo, la pared intestinal y el riñón). El hígado también es el sitio de la conversión de amoníaco y aminos en urea. La insuficiencia hepática puede provocar Encefalopatía hepática como resultado de la alteración del metabolismo de las proteínas. El hígado está involucrado con muchos aspectos del metabolismo de los lípidos. Los triglicéridos se acumulan para causar un hígado graso cuando la tasa de síntesis hepática sobrepasa la velocidad de dispersión de lípidos. Los triglicéridos hepáticos son producidos a partir de la esterificación intrahepática de ácidos grasos derivados de la circulación sistémica (a partir de fuentes dietéticas y almacenamiento). Los ácidos grasos dentro del hígado son esterificados a triglicéridos y empaquetados con apoproteína B, fosfolípidos y colesterol para formar las lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Ellos también pueden ser esterificados a fosfolípidos y ésteres de colesterol o someterse a la oxidación en el hígado. La liberación de las nacientes partículas de VLDL depende de varios eventos subcelulares. La acumulación de triglicéridos puede ocurrir en forma secundaria a una deficiencia de apoproteína, una anomalía en el proceso de ensamblaje subcelulares o a una liberación defectuosa desde el hepatocito. En el gato se reconoce un síndrome en el que la movilización de grasa hepática está tan gravemente alterada que la insuficiencia hepática se desarrolla y puede ser reflejada por el desarrollo de ictericia (lipidosis hepática felina).

El hígado también desempeña un papel importante en la función inmunológica en la que las células de Kupffer desempeñan un papel fundamental. También interviene en el almacenamiento de una variedad de compuestos, incluyendo las vitaminas hidrosolubles y liposolubles, glucógeno, hierro, cobre y grasa. El hígado también es importante para la desintoxicación y la excreción de bilirrubina, esteroides, amoníaco y muchas drogas.

Funciones hematológicas importantes incluyendo la síntesis de procoagulantes del plasma: factor I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII, VIII, IX y X. Los factores II, VII, IX, y X dependen de la vitamina K para la síntesis hepática normal. Una prolongado Tiempo de Quick o de protrombina (TP) y del KPTT ocurre en trastornos hepáticos severos o extensos. El diagnóstico diferencial importante para las pruebas de coagulación prolongada son enfermedades que causan daño grave hepatocelular y perjudican la síntesis de factores de

coagulación. La administración parenteral de vitamina K1 no lleva a un TP normal en estas situaciones (las células están muy dañadas). Como la vitamina K1 es liposoluble, su absorción se reduce en la obstrucción de las vías biliares. En esos casos la administración parenteral de vitamina K1 normaliza el PT dentro de 48 horas. El TP también puede ser prolongado (y corregido por administración parenteral vitamina K) en pacientes con malabsorción de nutrientes.

La Coagulopatía intravascular diseminada (CID) puede desarrollarse en la enfermedad hepática grave, fulminante. La liberación de sustancias de tipo tromboplastina por el hepatocito dañado y la reducción de la limpieza hepática de la producción de factores promotores de coágulos son en parte responsables de la iniciación de la diátesis hemorrágica. La función digestiva más importante es la síntesis y la excreción de los ácidos biliares.

El hígado juega, pues, un papel muy importante en los mecanismos de defensa del organismo (barrera inmunológica, detoxificante de numerosas sustancias), así como en la homeostasis metabólica. Tiene una enorme capacidad de reserva, de manera que la disfunción hepática solamente se manifiesta tras una pérdida grave de masa celular hepática. El hígado también tiene la capacidad de regenerarse tras la pérdida de hepatocitos, proceso regulado por los factores de crecimiento como insulina, glucagón y factor de crecimiento de los hepatocitos. La disfunción hepática puede ser primaria, pero con frecuencia el hígado se ve afectado de forma secundaria por desórdenes de otros sistemas orgánicos, ya que el hígado interviene en muchos procesos metabólicos y detoxificantes. Puesto que los signos de enfermedad hepática (ya sea primaria o secundaria) son inespecíficos, cuando se detecta la enfermedad ya es en estadios avanzados. Para seguir la evolución de la enfermedad hepática suele ser necesario determinar los parámetros laboratoriales.

## HEPATOPATIAS:

- **Hepatotoxicidad:** El hígado es la potencia metabólica del cuerpo. Recibe la sangre que vuelve del tracto gastrointestinal para el procesamiento de entrantes aminoácidos, azúcares, y otros nutrientes, y también debe metabolizar y desintoxicar las sustancias ingeridas y absorbidas a través del tracto gastrointestinal que puede ser perjudicial.

**El hígado como objetivo** (Figura 3): El hígado es un blanco para las toxinas debido a su proximidad a las toxinas ingeridas, su medio ambiente pobre en oxígeno, y sus capacidades de transformación metabólica

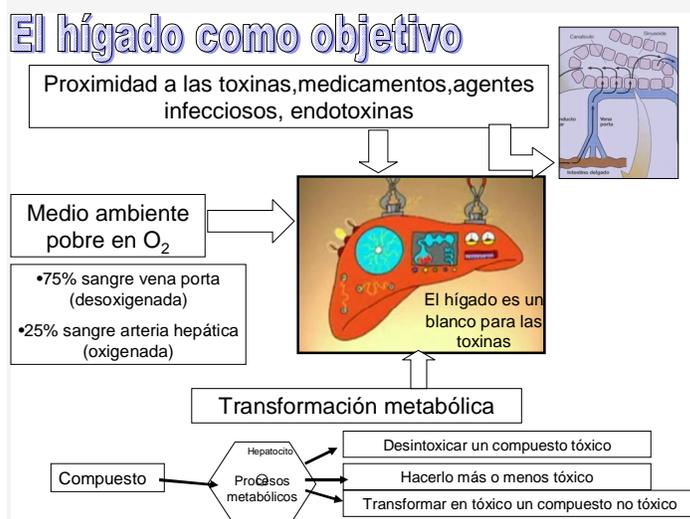
**1- La proximidad a las toxinas ingeridas:** Toda la sangre venosa del tracto gastrointestinal drena por la circulación portal, que va directamente al hígado. Una vez que la sangre portal llega al hígado se escurre en los sinusoides, en contacto con los hepatocitos. Por lo tanto, cualquier toxina ingerida va a llegar directamente al hígado a través de la circulación portal.

**2- Medio Ambiente pobre en oxígeno:** El hígado recibe aproximadamente el 75% de su suministro de sangre desde la vena porta, la cual es desoxigenada, y el 25% de la arteria hepática. A nivel microscópico, los acinos hepáticos están ubicados en torno a las ramas de la vena porta y arteria hepática. La sangre drena a través de los sinusoides hacia la vena central. Mientras esto ocurre, más oxígeno se agota. El área más cercana a la arteria hepática y la vena porta (Zona 1) es menos probable que pueda verse afectado por algunas toxinas, y el área más cercana de la vena central (Zona 3) es la que más puede verse afectada por algunas toxinas, ya que recibe menos oxígeno y, por tanto es más vulnerable al daño.

**3- Transformación metabólica:** Los hepatocitos pueden tomar compuestos y pueden modificarlos por varios procesos metabólicos: pueden desintoxicar un compuesto tóxico; hacer un compuesto tóxico más o menos tóxico, o transformar uno no tóxico en tóxico. Existen variaciones de especies e individuales. Por ejemplo, acetaminofeno (paracetamol) es mucho más tóxico en gatos que en perros debido a una deficiencia relativa de la glucuronil transferasa en el hígado de los gatos.

Las reacciones de idiosincrasia en animales individuales se cree que es causada por las diferencias en las enzimas metabólicas.

Figura 3:



La toxicidad hepática puede presentarse en dos diferentes clínicas: síndrome de necrosis hepática aguda o hepatitis crónica. La diferencia es causada por el tipo de toxina, la dosis, y la duración de la exposición. Vamos a discutir lo que ocurre en cada tipo de toxicidad.

### -HEPATOPATÍAS:

Según su curso las hepatopatías pueden dividirse en:

- **1- AGUDA:** Se desarrolla en un paciente previamente sano y en un corto período de tiempo (horas-días). Se produce una necrosis masiva de los hepatocitos. Es **POTENCIALMENTE REVERSIBLE**
- **CRONICA:** Se desarrolla en un paciente con una enfermedad hepática previa. Pérdida gradual de función de los hepatocitos como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico del hígado que deriva en fibrosis. Es un proceso **IRREVERSIBLE**

Las hepatitis pueden ser **primarias**, cuando el hígado es el blanco principal del agente causal (virus, drogas, respuestas inmunes). Cuando el blanco primario es un tejido o sistema extrahepático, toda hepatitis resultante se considera **secundaria** o como una consecuencia de la patología en el sitio primario (lesiones asociadas a infecciones, septicemia, cáncer y enfermedad primaria del aparato digestivo o vías urogenitales).

### HEPATOPATÍA AGUDA:

En la hepatopatía aguda, el perro o el gato entra en contacto con el agente causal el cual va al hígado y provoca una enfermedad aguda: *necrosis hepática fulminante*. Cuando por lo menos el 70% hepatocitos pierden su función, entonces el paciente comienza a padecer una *insuficiencia hepática aguda (IHA)*.

*Etiologías que pueden causar una Insuficiencia Hepática Aguda:*

**- Infecciosas:**

**Virales**

Hepatitis por adenovirus canino

Peritonitis infecciosa felina

**Bacterianas**

Leptospirosis

Salmonelosis

Septicemia

**Parasitarias**

Toxoplasmosis

Dirofilarias

**- Tóxicas:**

Plomo

Arsénico

Tetracloruro de carbono

Aflatoxinas

**- Medicamentosas**

Griseofulvina

Ketoconazol

Halotano

Fenobarbital

**- Secundarias**

Pancreatitis aguda

Coagulación intravascular diseminada

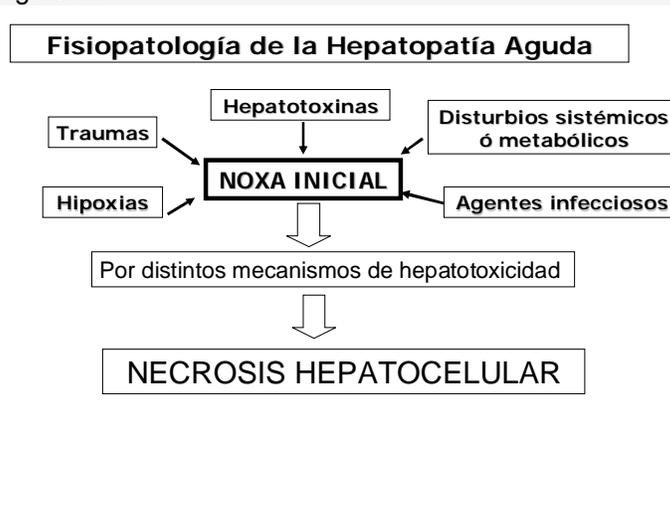
Anemias hemolíticas

Neoplasias primarias o metastásicas

**Fisiopatología de la Insuficiencia Hepática Aguda:**

Cualquiera de las posibles causas recién enunciadas actúa como una noxa que actúa sobre los hepatocitos, por distintos mecanismos de hepatotoxicidad, desencadenando una necrosis hepatocelular (Figura 4)

Figura 4:



**Mecanismos de hepatotoxicidad** (Figura 5): Existen varios mecanismos que pueden ejercer efecto tóxico sobre el hígado. Los efectos sobre los hepatocitos pueden conducir a daños en el hígado y al desarrollo de enfermedad hepática.

**a- La alteración estructural de las membranas:** Algunas toxinas o sus metabolitos pueden tener un efecto directo sobre las membranas celulares o intracelulares. Pueden producir un daño directo o una alteración en su composición química o en las propiedades eléctricas, alterando su permeabilidad. Por ej. el tetracloruro de carbono, una hepatotoxina bien estudiada, causa toxicidad a través de varios mecanismos, entre ellos lesión directa de la membrana celular.

**b-La inhibición de enzimas de la membrana:** Las toxinas pueden inhibir las enzimas sobre o dentro de la membrana celular de los hepatocitos, impidiendo la función normal de la célula.

**c- Deterioro de los procesos de captación hepática:** Si las toxinas alteran los procesos de captación hepática, los nutrientes necesarios para la supervivencia de los hepatocitos no pueden ser incorporados a la célula, por lo tanto éstas no podrán cumplir con sus funciones.

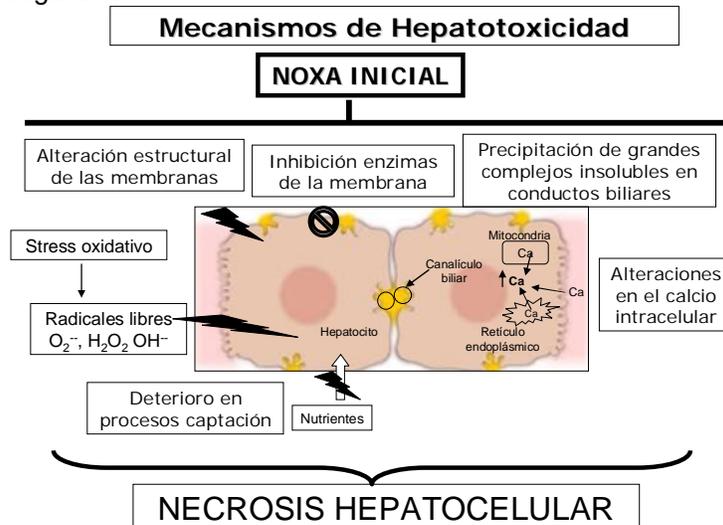
**d- Función del citoesqueleto alterada:** El citoesqueleto de los hepatocitos proporciona su estructura externa y ayuda con el transporte intracelular de la bilis. Algunas toxinas pueden dañar la integridad del citoesqueleto, haciendo que el transporte de la bilis se deteriore.

**e- La precipitación de complejos insolubles en la bilis:** El flujo biliar puede verse afectado si los grandes complejos de material insoluble tapan a los canalículos biliares en el hígado, provocando colestasis. Algunas toxinas son excretadas en la bilis como grandes complejos, siendo además insolubles y pueden conducir a este problema.

**f- Las alteraciones en el calcio intracelular:** Algunas toxinas pueden crear o permitir cambios en el calcio dentro del hepatocito, que pueden detener funciones metabólicas de la célula y causa la muerte celular.

**g- Conversión metabólica a intermediarios reactivos:** Muchas toxinas se metabolizan a través de la P-450 vía de la citocromo oxidasa a intermediarios reactivos, generando radicales libres en el proceso. Estos radicales, a su vez pueden causar más daños.

Figura 5:

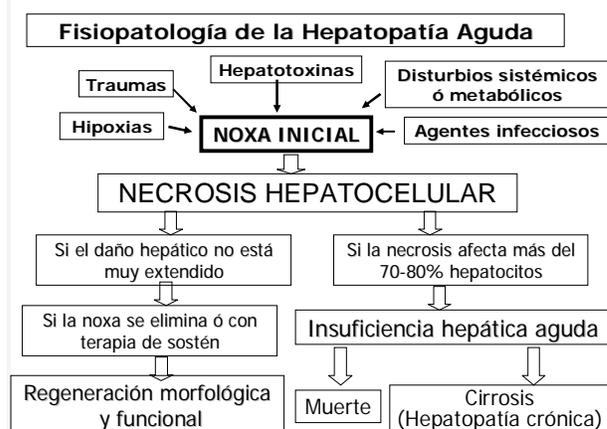


A medida que la toxina entra en los hepatocitos y altera la célula, ya sea directamente o a través de sus metabolitos, la célula sufre daños irreparables y se produce la muerte celular. Dependiendo de la toxina y de la dosis, los signos de toxicidad se observarán en unas horas o semanas más tarde. Por ejemplo, gatos que desarrollan necrosis hepática secundaria a diazepam generalmente los signos clínicos comienzan a manifestarse de 5 a 11 días después de la administración oral del fármaco, mientras que los perros que desarrollan necrosis hepática secundaria a sulfonamidas pueden tardar más de un mes para el desarrollo de signos clínicos. Estos signos de toxicidad hepática aguda se relacionan con

la rápida mortandad de los hepatocitos. La anorexia, vómitos y la debilidad son comunes, y algunos pacientes también presentan ictericia y ascitis.

Una vez instaurada la necrosis hepatocelular, dado la enorme capacidad de regeneración de los hepatocitos, la sustitución de las células dañadas puede enmascarar la detección de la lesión producida por la noxa inicial. La evolución de la hepatotoxicidad varía mucho, desde la supervivencia de las células (con un aumento asintomático de las transaminasas) hasta la apoptosis o la necrosis citolítica completa de más de un 70% de los hepatocitos, que pueden llevar a una insuficiencia hepática aguda, la cual puede llevar a la muerte al paciente o desencadenar un proceso crónico que termine en una cirrosis. El estado nutricional afecta a la toxicidad, de modo que la obesidad favorece la acumulación de metabolitos tóxicos liposolubles y la anorexia o la restricción proteicoenergética provoca la reducción de las concentraciones de glutatión (necesario para la detoxificación de metabolitos) que puede aumentar la hepatotoxicidad de ciertas sustancias (Figura 6).

Figura 6:



## HEPATOPATIA CRONICA

La hepatitis crónica se describe como un *grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales se producen cambios inflamatorios y necróticos, acompañado de cirrosis o sin ella, y llevan finalmente a la insuficiencia del órgano*. Puede afectar cualquier raza canina aunque hay mayor incidencia en algunas como se verá mas adelante.

La Hepatitis Crónica (HC) se refiere a un síndrome que antes se ha identificado con varios nombres ( p.ej. Hepatitis crónica activa, hepatitis crónica persistente, hepatitis lobulillar crónica). En la HC hay necrosis hepatocelular que se asocia a una inflamación predominantemente linfoplasmocítica que normalmente progresa a fibrosis y/o cirrosis.

Se han propuesto muchas causas posibles de la enfermedad, se destacan la **hepatitis familiar** en el Beldington terrier, Terrier blanco de west highland, Skye terrier, Doberman, y se especula en el Labrador retriever y Cocker spaniel. En las tres primeras se confirmó la presencia de cobre en altas concentraciones en el hígado (calcosis hepática) éste es tóxico para el mismo. Aún se discute si en el Doberman, el cobre que se acumula en esta raza provoca la enfermedad o es consecuencia de la colestasis que se establece en el curso de la misma.

Los **procesos infecciosos** pueden ser causa de la patología, se mencionan la hepatitis infecciosa canina, la hepatitis de células acidófilas causada aparentemente por un virus (reportada en Gran Bretaña) y la leptospirosis.

Muchos **medicamentos** pueden dañar el hígado se ha observado el mismo con el uso de una combinación antiparasitaria de dietilcarbamacina + oxibendazol, los anticonvulsivantes donde se destaca el fenobarbital, los glucocorticoides (hepatitis esteroidea), y la trimetoprim-sulfa. En la hepatitis esteroide se acumula anormalmente glucógeno en el hígado (no es un proceso necroinflamatorio) y es discutible la importancia de su impacto clínico.

Entre las de causa desconocida se destacan las **idiopáticas**: la hepatitis disecante lobulillar, la fibrosis hepática, y la hepatitis crónica idiopática.

La IH Crónica es una patología mucho más frecuente que la IH Aguda

### - Fisiopatología:

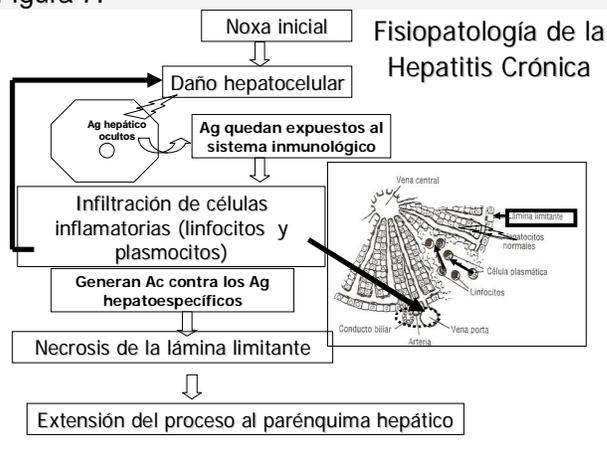
Cuando una noxa actúa sobre el hígado (fármacos, virus, bacterias, metales, reacciones inmunológicas) se produce una lesión hepatocelular. Luego de la misma comienza la regeneración y la morfología y función pueden normalizarse si la noxa desaparece. Cuando la noxa persiste provoca una reacción inflamatoria cuya secuela es una hepatitis aguda, subaguda o crónica. Estas consecuencias tienden a persistir cuando el agente lesivo continúa con sus efectos. Sin injuria adicional por virus, drogas o toxinas, es posible la restauración estructural hepática. En algunos casos la patología progresa a pesar de haber eliminado la causa. El mecanismo por el cual se produce la continuidad e intensificación del proceso en la hepatitis crónica se desconoce pero se la puede conjeturar a partir de la naturaleza de los cambios histopatológicos.

El tipo celular inflamatorio predominante en la HC es el *linfocito*, el cual asociado a los plasmocitos participarían en una función inmunomediada que perpetúa el proceso, prescindiendo de la causa inicial.

- **Patogenia** (Figura 7): Cuando la noxa inicial actúa sobre el hígado provoca una lesión en los hepatocitos, dejando expuestos al sistema inmune sistémico una serie de antígenos que hasta el momento de dañarse las células permanecían ocultos de la vigilancia inmunológica (Determinante críptico expuesto). Esto provoca una infiltración inflamatoria linfoplasmocítica del área portal. Se comprobó que los plasmocitos que infiltran el hígado pueden sintetizar anticuerpos dirigidos contra esos antígenos hepatoespecíficos que permanecían ocultos al sistema inmunológico.

Las células plasmáticas y linfocitos que penetran por el área portal causan necrosis de la membrana limitante permitiendo que el proceso se extienda dentro del parénquima hepático.

Figura 7:



El daño de la estructura hepática abre rutas para que las células inflamatorias migren desde las áreas portales.

Cómo responde el hígado los procesos de necrosis? Figura 8)

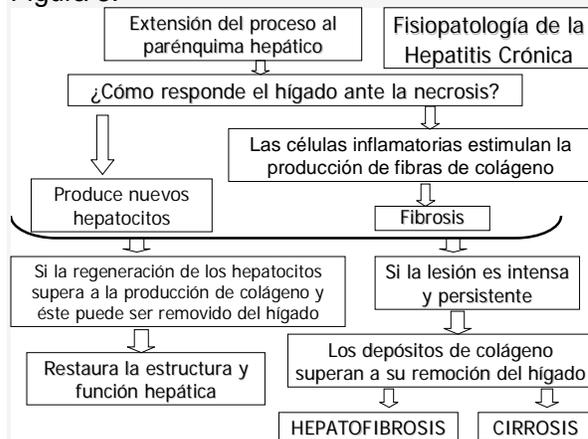
Las células inflamatorias causan necrosis hepatocelular, que crea un espacio (es decir, pérdida de hepatocitos) que se rellena con más células inflamatorias. La respuesta del hígado ante la necrosis consiste en producir hepatocitos y epitelio en el conducto biliar. Cuando la arquitectura hepática no es destruida es posible la regeneración. Sin embargo las células inflamatorias liberan una serie de sustancias que atraen a las células productoras de colágeno. El colágeno se deposita en adyacencias de los hepatocitos a lo largo de los

márgenes portales del lobulillo y en los tabiques de la inflamación que se propaga desde las áreas portales hasta las venas centrales.

Una acumulación anormal de colágeno en el hígado sin pérdida de la arquitectura normal se denomina **fibrosis**. Este proceso es potencialmente reversible y está asociado a una colagenasa presente en las células de Kupffer que exhibe hiperactividad en la fibrosis hepática.

La **cirrosis** es una fibrosis avanzada donde se pierde la arquitectura hepática normal. La anomalía principal de la cirrosis hepática es la presencia de fibrosis, que consiste en el depósito de fibras de colágeno en el hígado, pero para que se pueda hacer el diagnóstico anatomopatológico de cirrosis, este acúmulo de fibras ha de delimitar nódulos (nódulos regenerativos con desorganización estructural), es decir, aislar áreas de tejido hepático, alterando la arquitectura del órgano y dificultando la relación entre los hepatocitos y los finos vasos sanguíneos a través de los cuales ejercen su función de síntesis y depuración y a través de los cuales se nutren. A diferencia de la fibrosis, la cirrosis es un proceso irreversible.

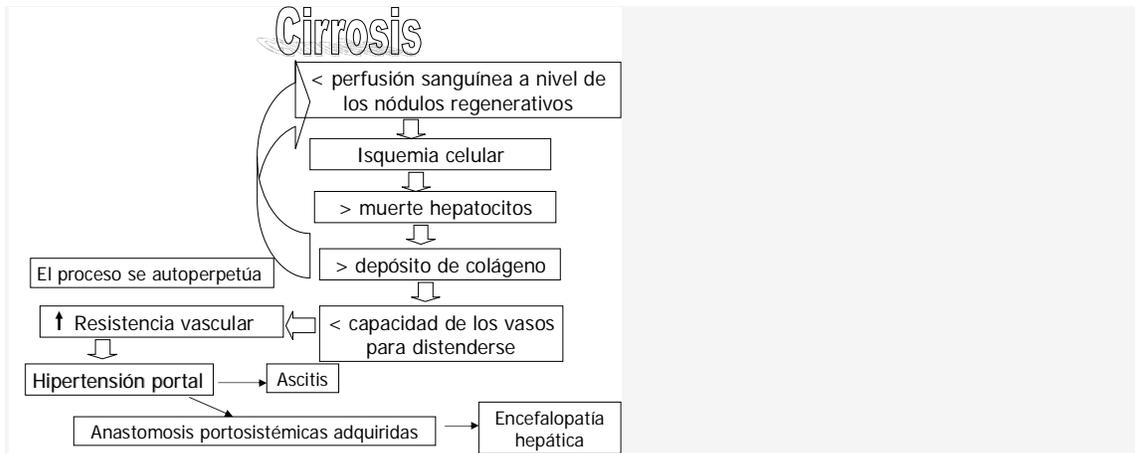
Figura 8:



¿Cuáles son las consecuencias de la cirrosis hepática? (Figura 9)

Al estar los nódulos regenerativos aislados por los tabiques de tejido fibroso, esto dificulta la relación entre los hepatocitos y los finos vasos sanguíneos a través de los cuales ejercen su función de síntesis y depuración y a través de los cuales se nutren; como consecuencia se produce una isquemia a nivel de los hepatocitos localizados dentro de los nódulos, lo cual ocasiona mayor muerte celular y mayor reemplazo por tejido fibroso. Cuanto mayor es este tejido menor es la capacidad de distensión de los vasos sanguíneos que discurren dentro de los tabiques, lo cual tiene como consecuencia una mayor resistencia vascular provocando Hipertensión a nivel de la vena porta. Este aumento de presión a nivel porta va a generar por un lado ascitis (por aumento de la presión hidrostática sanguínea) y por otro lado y tratando de disminuir ese exceso de presión intrahepática se establecerán una serie de anastomosis portosistémicas adquiridas cuya consecuencia será la encefalopatía hepática (que se explicará más adelante)

Figura 9:



## - Aproximación diagnóstica al paciente hepatópata:

### A) Signos clínicos y exploración del hígado

Como se vio anteriormente el hígado cumple innumerables funciones, por lo tanto los signos clínicos, los hallazgos físicos y las alteraciones clinicopatológicas que acompañan a las hepatopatías reflejan deficiencias en estas funciones diversas. Sin embargo el hígado, como ya se dijo anteriormente, tiene una gran capacidad de reserva para realizar estas funciones. Por lo tanto la aparición de signos relativamente específicos de enfermedad hepatobiliar (como ictericia, encefalopatía hepática, coagulopatías, ascitis) reflejan un agotamiento de las reservas funcionales hepáticas, lo cual sólo se produce en etapas avanzadas de la progresión de la enfermedad. Los signos clínicos iniciales son inespecíficos (anorexia intermitente, polidipsia/poliuria, vómitos, letargo) y se parecen a los que se presentan en muchas enfermedades de otros sistemas orgánicos.

**Recordar: NO EXISTE NINGUN SIGNO CLÍNICO PATOGNOMÓNICO DE UNA HEPATOPATIA**

¿Cómo llega al consultorio un paciente con una hepatopatía?

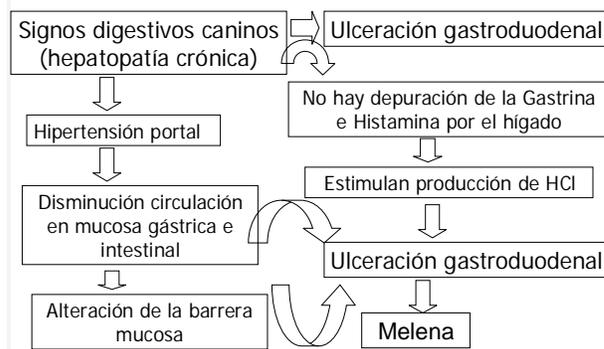
- Con signos progresivos de enfermedad hepática, aunque a menudo las manifestaciones son oscilantes
- Asintomáticos y se confirma el diagnóstico a través de los métodos complementarios
- Curso clínico fulminante, corto y mueren a poco tiempo de iniciado el cuadro sintomático

En general el paciente que cursa con una hepatopatía aguda, la cual tiene una muy rápida evolución llega a la consulta con un buen estado nutricional, a diferencia del paciente con una hepatopatía crónica donde se puede observar una marcada pérdida de peso, inclusive con un abdomen abalonado en aquellos casos que presente ascitis.

Un signo clínico precoz, muy variable, pero que suele predominar en muchos caninos y felinos con enfermedad hepatobiliar crónica es la presencia de poliuria, polidipsia o ambas. No se conoce el mecanismo exacto de producción pero existen alguna hipótesis: 1) polidipsia psicógena, 2) alteraciones en los osmorreceptores de la vena porta, 3) disminución de la producción de urea hepática que provoca la interrupción del gradiente de concentración medular renal, 4) depleción del potasio, 5) estimulación de los centros de la sed debido a la encefalopatía hepática, 6) aumento de la concentración de cortisol endógeno asociado a una disminución de la degradación hepática.

Muchos de los signos iniciales son gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea) y están asociados a la producción de úlceras gastrointestinales en pacientes con hepatopatía crónica. La producción de úlceras está asociada a una falta de depuración hepática de la Gastrina e Histamina, las cuales estimulan la producción de HCl. Esta continua hiperacidez gástrica favorece el desarrollo de úlceras. Por otro lado, como consecuencia de la hipertensión portal desarrollada en pacientes con HC, disminuye la circulación a nivel de la mucosa del estómago e intestino, provocando alteraciones en la membrana mucosa que agravan el desarrollo de las úlceras digestivas. (Figura 10)

Figura 10:

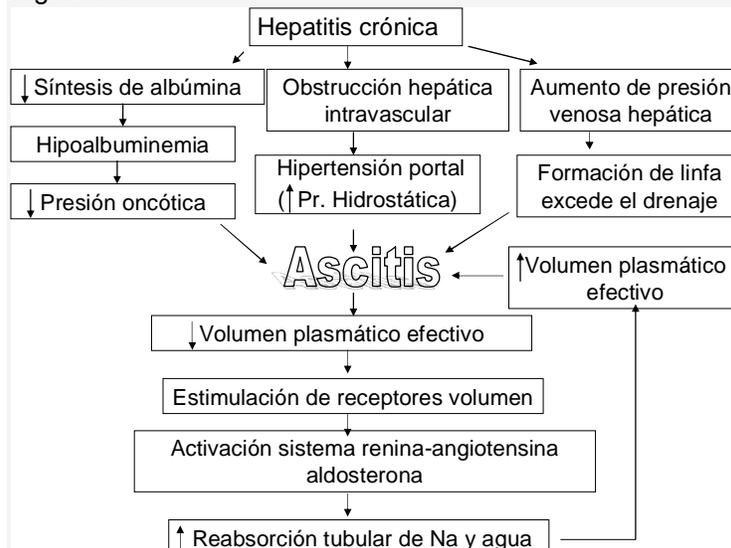


En pacientes con IH Aguda severa o en los estadio avanzados de la EH Crónica, o sea cuando más del 70% de los hepatocitos están severamente dañados comienzan a manifestarse una serie de signos que si bien **no son patognomónicos** son más específicos de una hepatopatía:

- Ascitis
- Coagulopatías
- Ictericia
- Encefalopatía

- **Ascitis:** Es la acumulación patológica de líquido seroso en cavidad abdominal. Si bien es un signo clínico frecuente en la HC debe recordarse que hay otras posibles causas de producción de la misma (por ej. insuficiencia cardíaca derecha). Los mecanismos productores de ascitis se describen en la Figura 11

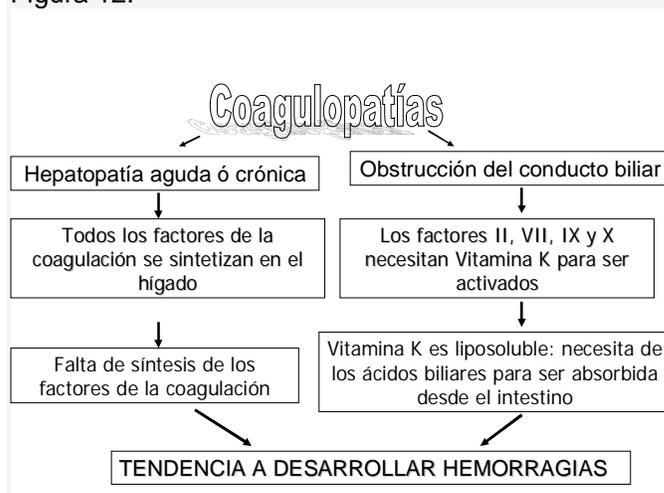
Figura11:



Es

- **Coagulopatías** (Figura 12): Todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado. Para que se produzca un déficit de los mismos más de un 70% de los hepatocitos tienen que estar dañados. Si bien este es el principal mecanismo por el cual se producen las lesiones hemorrágicas en un paciente con HC ó IHAguda fulminante, existe otro mecanismo por el cual pueden presentarse déficit de algunos factores de la coagulación, ya no asociado a una HC o una IHAguda sino a una obstrucción del conducto biliar. La bilis contiene ácidos y sales biliares, fundamentales para la absorción intestinal de productos liposolubles (por ej. Vitamina K). La vitamina K es fundamental para la activación de algunos factores de la coagulación: II, VII, IX y X. Si se produce una obstrucción completa del conducto biliar, los ácidos y sales biliares no pueden llegar al intestino y de esta forma la vitamina K no puede ingresar al organismo produciéndose un déficit de los factores vitamina K dependientes

Figura 12:



Las lesiones por sangrado espontáneo en un paciente con HC son difíciles de observar (< de un 2% de los pacientes) ; si son frecuentes en la IHAguda fulminante dado que la masiva destrucción de los hepatocitos impide la síntesis de los factores de la coagulación, por este motivo es común recibir un paciente con IHA con lesiones de sangrado. En el caso de la HC como la destrucción es gradual, si bien se observa una disminución en el porcentaje de actividad de los mismos por disminución en la síntesis, la misma no es tan severa como para que el paciente llegue con sangrado espontáneo. De ahí la importancia que adquieren las pruebas de coagulación, ya que las mismas darán alargadas cuando el porcentaje de actividad de los factores esté por debajo del 30%

Recordar: % normal de actividad de los factores de la coagulación: 50-150%

% por debajo del cual hay sangrado espontáneo; < 30%

% por debajo del cual dan alargadas las pruebas de coagulación (Tiempo de protrombina y KPTT): 30%

Estos conceptos son importantes de recordar para entender porque si bien solo el 2% de los pacientes con HC llega a la consulta con sangrado espontáneo, si a estos pacientes se les hacen las pruebas de coagulación el 65-80% de los mismos darán alargadas dichas pruebas. Esto es muy importante tenerlo en cuenta ya que toda vez que se decida hacer una punción de hígado debe previamente realizarse un coagulograma y si éste da alargado tener mucho cuidado porque se puede provocar una hemorragia en el momento de realizar la punción.

Si bien las coagulopatías pueden observarse en pacientes con hepatopatías recordar que hay otras causas que pueden dar alteraciones en la hemostasia (p. ej. Coagulación Intravascular Diseminada, Hemofilia, Intoxicación con warfarina, etc)

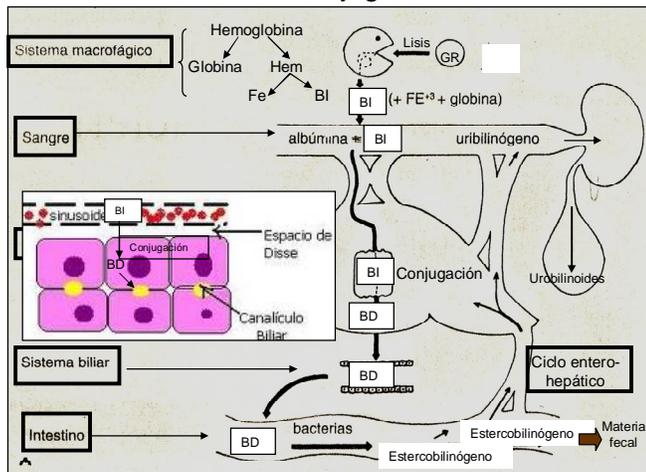
- **Ictericia:** Es la coloración amarillenta que toman los tejidos y mucosas cuando la concentración sérica de bilirrubina es mayor a 1,5 mg/dl

La bilirrubina es un pigmento que se forma en el Sistema Retículo Endotelial por el procesamiento enzimático del grupo Hem de la Hemoglobina. La bilirrubina que se produce B. Indirecta no es hidrosoluble y se transporta en el plasma unida a la albúmina en forma reversible. Esta BI es captada por el hígado y conjugada por esterificación con ácido glucurónico transformándose en B. Directa, la cual es hidrosoluble y se secreta activamente por la bilis, llegando al intestino a través del conducto biliar. A nivel intestinal por acción de las bacterias entéricas parte la BD es transformada en estercobilinógeno el cual se elimina por materia fecal a la cual le da color. Parte de la BD que llegó al intestino regresa nuevamente al hígado a través de la circulación enterohepática, para ser luego nuevamente excretada por la bilis. Pero una pequeña cantidad se desvía para ser eliminada a través de la orina a la cual le da color (Figura 12)

Figura 12:

### Metabolismo y excreción de la bilirrubina en el animal sano

- Bilirrubina Indirecta ó no conjugada
- Bilirrubina Directa ó conjugada



Las ictericias se clasifican según su origen en:

- Hemolítica ó prehepática
- Hepatocelular
- Obstructiva ó poshepática

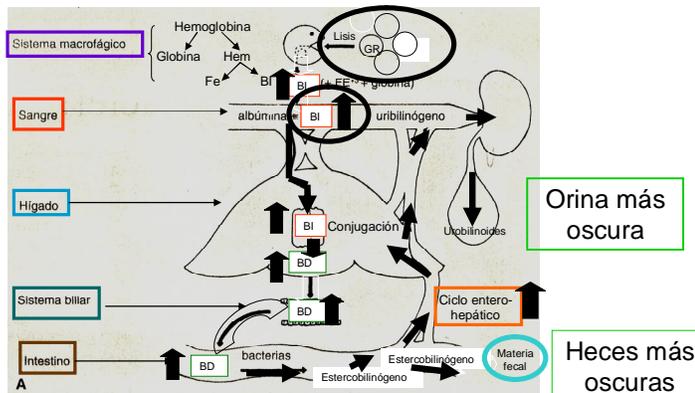
-**Hemolítica o Prehepática** (Figura 13): se asocia a un aumento en la producción de bilirrubina debido a la necesidad de procesar grandes cantidades del grupo Hem, como ocurre durante la anemia hemolítica. Debido al incremento en la lisis de los GR se produce un aumento importante en los valores de BI la cual no puede ser totalmente conjugada por los hepatocitos, por lo tanto ese exceso de BI se mantiene elevado en sangre periférica. Por lo tanto al hacer el dosaje en sangre de las bilirrubinas, se detecta un incremento de la BT a expensas de un aumento de la BI.

(Aclaración: cuando se hace el dosaje de bilirrubina en el laboratorio, se pueden medir la B.Total y la B. Directa; la B.Indirecta se saca por diferencia entre la BT – BD)

Figura 13:

## Ictericia Hemolítica ó Prehepática

- En sangre: BT aumentada a expensas de un aumento de la BI. La BD está en valores normales



## - Hepatocelular (Figura 14):

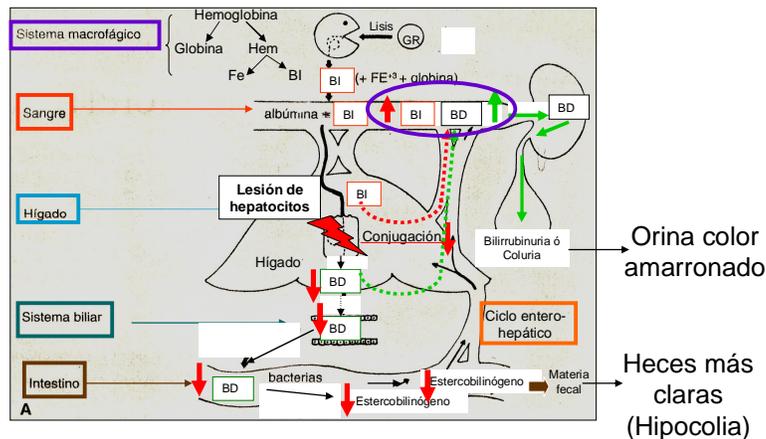
La ictericia hepatocelular se asocia a un deterioro de la captación hepática, la conjugación y la excreción de bilirrubina. Se observa en los trastornos hepáticos en los que además se produce una colestasis intrahepática.

Figura 14:

## Ictericia Hepatocelular

- En sangre: BTot total aumentada a expensas de la BI (40%) y de la BD (60%)

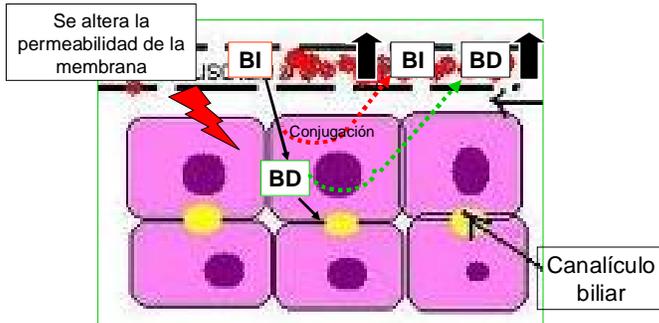
- En orina: Bilirrubinuria (BD) ó coluria



En estos pacientes la cantidad de BI que llega al hígado es normal, pero debido a que los hepatocitos están dañados no toda la BI que llega puede conjugarse. La porción que no puede conjugarse se mantiene elevada en sangre.

A nivel de los hepatocitos (Figura 15) como consecuencia del daño en la membrana de los hepatocitos, la BD que se produce en parte se vuelca al torrente sanguíneo provocando un aumento de BD en el suero y una pequeña cantidad sigue por el tracto biliar hasta el intestino, disminuyendo la conversión a estercobilinoides (por lo tanto las heces serán más claras: hipocólicas), también estará disminuido el retorno por la circulación enterohepática y disminuyen también los urobilinoides en orina.

Figura 15:



La BI no es hidrosoluble, no puede filtrar a través del glomérulo renal. En cambio la BD si lo puede hacer. Por eso en este caso al producirse un incremento en los valores séricos de BD, ésta filtra y aparece en orina, dando un color marrón oscuro a la misma. La presencia de BD en orina se denomina Coluria.

**- Posthepática u obstructiva (Figura 16):**

La ictericia posthepática se asocia a la interrupción del flujo en los conductos biliares extrahepáticos. Las causas más frecuentes son pancreatitis y neoplasias dentro y alrededor de la vesícula biliar y el colédoco.

En este caso la BI que llega al hígado lo hace en cantidad normal; como el hígado funciona normalmente conjuga toda la BI que le llega, por lo tanto no aumenta en sangre la BI.

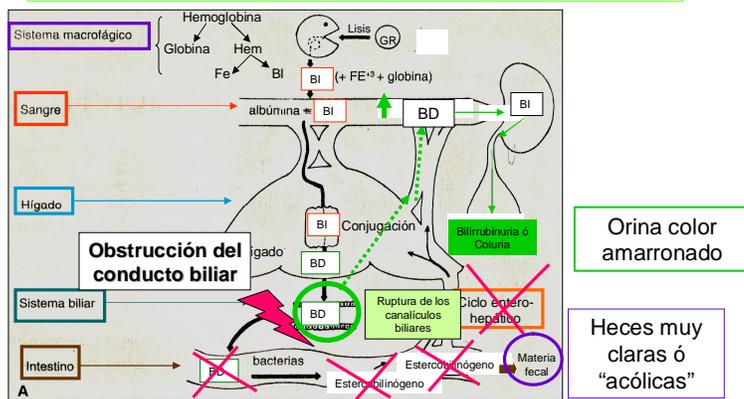
La BD que se conjugó en el hígado no puede avanzar hacia el intestino por la obstrucción del conducto biliar. La presión de la BD produce una ruptura de los canalículos biliares y de esa forma la BD se vuelca directamente a sangre incrementando sus valores. Al no llegar BD a intestino no hay formación de estercobilinoides por lo cual las heces carecen de color (acólicas), el ciclo enterohepático está frenado y tampoco se produce la eliminación de urobilinoides. El exceso de BD se elimina por orina por lo tanto también se detectará coluria.

Figura 16:

**Ictericia Obstructiva ó posthepática**

- En sangre: B. Total aumentada a expensas del incremento de la BD

- En orina: Bilirrubinuria (BD) ó coluria



Resumiendo:

## ICTERICIAS

	Prehepática ó Hemolítica	Hepatocelular	Poshepática ú Obstructiva
Bilirrubina directa	Normal	Aumentada (60%)	Muy aumentada
Bilirrubina indirecta	Muy aumentada	Aumentada (40%)	Normal
Color de las heces	Incrementada o (Hipercolia)	Disminuido (Hipocolia)	Anulado (Acolia)
Color de la orina	Amarillo intenso	Amarronado	Amarronado

### - Encefalopatía hepática (EH):

Conjunto de signos neurocontuctales que pueden presentarse en el curso de una hepatopatía adquirida o congénita

Hepatopatías adquiridas: - Insuficiencia hepática aguda fulminante  
- Cirrosis hepática

Hepatopatías congénitas: - Anastomosis portosistémicas

La EH es una alteración neurológica que se asocia a la incapacidad del hígado para desintoxicar las neurotoxinas inhibitoras que se generan en el intestino. El amoníaco y los aminoácidos son los dos factores principales. Los productos nitrogenados (especialmente el N3, ácidos grasos de cadena corta, mercaptano, etc) se acumulan en sangre como una consecuencia del pasaje a través de shunt portosistémicos o deterioro en la extracción hepatocelular. Se requiere una circulación colateral portosistémica, debido a hipertensión portal crónica, para alcanzar la circulación sistémica y la barrera hematoencefálica. Los signos clínicos son los de una enfermedad cerebral difusa.

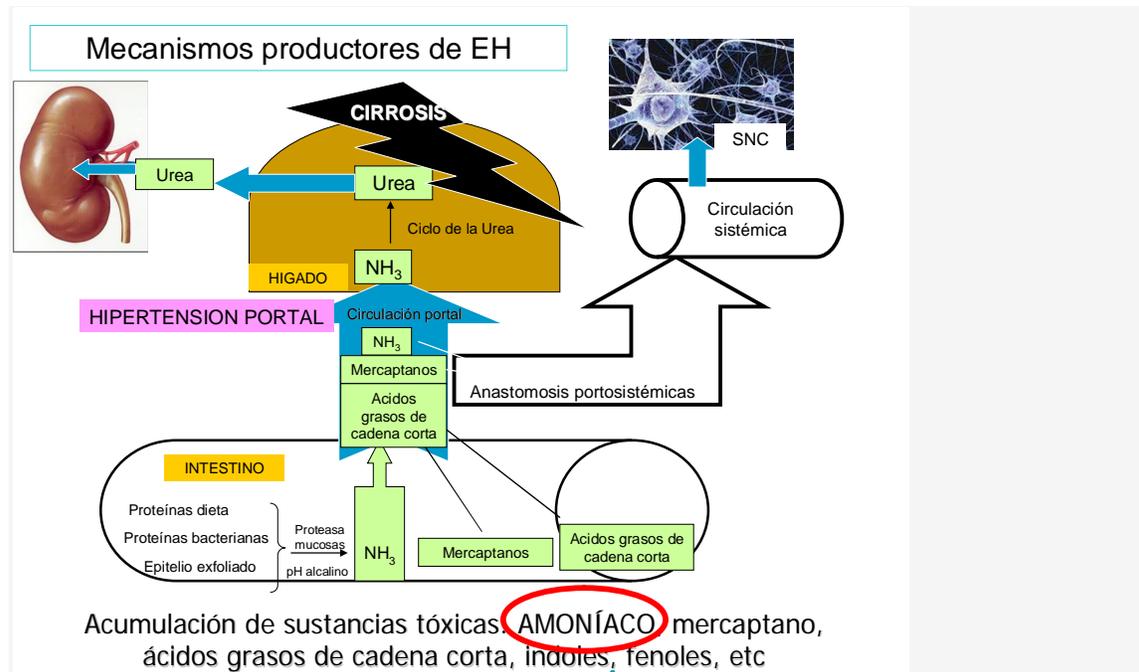
Los signos neurológicos son **POTENCIALMENTE REVERSIBLES** y usualmente **EVITABLES** si se mejora la hepatopatía subyacente ó anulando los factores desencadenantes si se los detecta

El NH3 es un producto importante del metabolismo aminoacídico. El organismo trata de mantener niveles bajos para que no existan signos tóxicos. El intestino es el órgano fundamental para la síntesis de N3 y el hígado es el único órgano capaz de convertir el NH3 en un producto que pueda ser excretado del cuerpo.

A nivel intestinal y a partir de las proteínas de la dieta, las proteínas bacterianas y el epitelio exfoliado por acción de las proteasas de la mucosa y en medio alcalino se transforman en NH3, el cual es absorbido y a través de la vena porta llega al hígado. La principal forma de detoxificación del NH3 es su conversión en urea a través del ciclo de la urea.

En pacientes con cirrosis los cuales cursan con hipertensión portal, el organismo trata de disminuir ese exceso de presión intrahepática generando una circulación colateral a la vena porta (shunt portosistémicos), por lo tanto el NH3 y el resto de los productos nitrogenados que deberían llegar al hígado para su detoxificación no pueden hacerlo y a través de estos vasos colaterales alcanzan la circulación sistémica y la barrera hematoencefálica (Figura 17)

Figura 17:



La acumulación de sustancias tóxicas es el principal mecanismo desencadenante de la EH. El  $\text{NH}_3$  genera toxicidad mediante mecanismos desconocidos, aunque se ha comprobado que interfiere en la producción de energía a nivel del SNC; además de un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que facilitaría el pasaje de neurotoxinas y falsos neurotransmisores al cerebro los cuales deberían ser depurados por el hígado, pero al estar afectado su funcionamiento comienzan a acumularse en el organismo (p.ej. Glutamato y Aspartato: que son neurotransmisores excitatorios y el ácido gamma aminobutírico (GABA) y glicina: que son neurotransmisores inhibitorios).

Los *signos clínicos asociados a EH* son muy variables: letargia, embotamiento mental, desorientación, comportamiento agresivo, marcha en círculos, presión de la cabeza contra objetos, ceguera central, convulsiones y muerte.

**- Resumiendo: NO EXISTE NINGUN SIGNO CLINICO PATOGNOMONICO DE HEPATOPATIAS**

■ **Signos clínicos inespecíficos:**

- anorexia (especialmente en felinos)
- letargia
- vómitos
- diarrea
- ptialismo (sialorrea)(felinos)

■ **Signos de enfermedad avanzada (algo más específicos):**

- Ascitis
- Coagulopatías
- Ictericia
- Encefalopatía

- **Exploración física del hígado:** El hígado en condiciones normales es explorable pero no es palpable. En algunos pacientes con hepatopatía el órgano tiene un tamaño anormal (mayor) y por lo tanto los bordes sobrepasan la arcada costal

Los pacientes que padecen procesos hepáticos agudos cursan muchas veces con hepatomegalia e incluso manifiestan dolor a la palpación (hepatodinia)  
Por el contrario en las hepatopatías crónicas el hígado está disminuido de tamaño (microhepatia) y no manifiesta dolor a la maniobra de palpación.  
También es muy importante recordar que muchos pacientes hepatópatas cursan con hígado de tamaño normal.

**- Métodos complementarios:**

Concepto muy importante de recordar: **NO EXISTE NINGUN SIGNO CLINICO NI DATOS DE LABORATORIO PATOGNOMONICOS DE HEPATOPATIAS**

**Perfil básico de laboratorio:** En este perfil se incluye: Hemograma, análisis de orina, pruebas de coagulación y bioquímico.

- **Hemograma:** En general en los pacientes con HC se detecta una anemia leve a moderada la cual generalmente está asociada a la anemia de la enfermedad crónica, por lo tanto será una anemia ARREGENERATIVA NORMOCITICA NORMOCROMICA. En el caso de pacientes con IH aguda, como consecuencia de la falta de síntesis de los factores de la coagulación, este paciente puede presentarse a la consulta con hemorragias espontáneas y en ese caso la anemia será REGENERATIVA MACROCITICA HIPOCRÓMICA lo que indica que la médula está respondiendo a las pérdidas de sangre liberando a circulación reticulocitos que tienen mayor tamaño y menor contenido de hemoglobina. En caninos y felinos con hepatopatía pueden observarse en el frotis sanguíneo alteraciones morfológicas de los eritrocitos, los cuales pueden asociarse a alteraciones en el contenido de las lipoproteínas de la membrana plasmática de los eritrocitos que producen una alteración en la capacidad de deformación de las células.

Con respecto al cuadro leucocitario en general no presenta alteraciones salvo una leucocitosis en pacientes con hepatopatías de origen infeccioso.

**- Análisis de orina:** Qué anormalidades se pueden encontrar en el análisis de orina?

- *Bilirrubinuria ó Coluria:* recordar que al hablar de ictericias se dijo que tanto en la I. hepatocelular como en la obstructiva o posthepática se produce un incremento de la B.Directa en sangre, la cual es hidrosoluble y puede ser eliminada por la orina dando un color amarillado intenso a la misma.

Es importante remarcar diferencias en la eliminación de BD en el perro y en el gato.

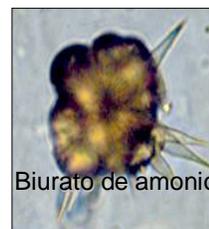
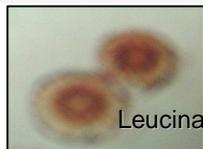
El perro tiene un bajo umbral renal para la BD por lo tanto la presencia de una pequeña cantidad de BD en la orina concentrada de un perro no es patológico.

En el gato el umbral renal es muy alto, por lo tanto si aparece BD en la orina de un gato siempre es patológico ya que debió subir mucho los valores en sangre para superar el umbral renal.

Si bien en la I. hemolítica o prehepática la BI es la que aumenta en sangre y ésta viene unida a albúmina por lo tanto no filtra por el glomérulo, puede en el caso de pacientes con hemólisis intravascular, donde se produce una masiva lisis de los eritrocitos liberando a sangre cantidades muy importantes de hemoglobina que al circular libre por la sangre (debida a la saturación de la haptoglobina proteína encargada del transporte de hemoglobina) filtra por el glomérulo y las células tubulares tienen la capacidad de transformar en bilirrubina parte de esa hemoglobina que filtró.

- *Cristales en el sedimento urinario:* la presencia de determinados cristales en orina está asociado a los trastornos metabólicos que sufren determinadas sustancias las cuales precipitan en pacientes con hepatopatías: tirosina, leucina, bilirrubina y biurato de amonio (éste aparece específicamente en los casos de shunt portosistémico asociado a la falta de depuración de ácido úrico y amonio que se combinan y precipitan)(Figura 18)

Figura 18:



- **Coagulograma:** Recordar que todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado por lo tanto ante una sospecha de hepatopatía y SIEMPRE PREVIO A UNA PUNCIÓN BIOPSIA O CON AGUJA FINA deben realizarse las pruebas de coagulación; T. Quick o protrombina , que mide el mecanismo extrínseco de la coagulación y el KPTT, que mide el mecanismo intrínseco y vía común de la coagulación.

Ya se comentó que un perro que viene con sangrado espontáneo generalmente está cursando una IH aguda donde la destrucción masiva de los hepatocitos hace que repentinamente dejen de sintetizarse todos los factores de la coagulación y comienza a sangrar. En los pacientes con HC sólo el 2% llega a la consulta con sangrado espontáneo ,esto ocurre ya que la destrucción de los hepatocitos es más lenta. Pero CUIDADO: que no presente hemorragias no quiere decir que no haya un déficit de factores (recordar que el sangrado se produce cuando la actividad de los factores es menor al 30%.) De ahí la importancia que adquieren las pruebas de coagulación previas a una punción con aguja fina o punción biopsia, ya que si las mismas dan alargadas (con un 30% de actividad o menos de los factores ya dan alargadas) se corre el riesgo de inducir una hemorragia en el momento de realizar la punción, la cual lo puede llevar a la muerte. El 65 al 80% de los pacientes con hepatopatía crónica dan alargadas las pruebas de coagulación aunque no vengán con sangrado espontáneo.

- **Bioquímica sanguínea:**

- **Urea:** los valores de urea pueden permanecer dentro de rango normal o estar disminuídos. El hígado es el órgano donde se realiza el ciclo de la urea. Por lo tanto en un hígado atrofiado es frecuente la disminución de sus valores por falta de síntesis. Pero debe recordarse que la disminución de la uremia no es específica de una hepatopatía, ya que la misma puede estar influenciada por el estado de hidratación y el contenido de proteínas de la dieta, la tasa de filtración glomerular y la diuresis de líquidos o solutos

- **Proteínas totales y albúmina:** el hígado sintetiza muchas proteínas plasmáticas (salvo las inmunoglobulinas), fundamentalmente la albúmina, único sitio de síntesis de la misma. La falla hepática debe ser muy severa (casi un 80% de su masa funcional comprometida) para que se detecte hipoalbuminemia. Debido a que la vida media de la albúmina sérica es prolongada (20 a 50 días), el colapso hepático agudo no se asocia con hipoalbuminemia, sino que la disminución de los valores de albúmina están asociados a la EH crónica.

Es importante recordar que una hipoalbuminemia no es patognomónica de la EH crónica ya que la síntesis puede ser normal pero esté incrementada la pérdida: enteropatía perdedora de proteínas, glomerulopatías, pérdidas por hemorragias.

- **Enzimas hepáticas:** los hepatocitos contienen muchas enzimas en las mitocondrias, ligadas a membranas celulares y en el citoplasma. Cantidades reducidas de estas enzimas por lo general escapan al plasma, donde sus actividades pueden ser medidas.

Las enzimas las podemos dividir en dos grupos:

1) Indicadoras de daño hepatocelular:

-**ALT** (alanin-aminotransferasa) ( antes llamada GPT)

-**AST** (aspartato aminotransferasa (antes llamada GOT)

2) Indicadoras de colestasis:

- **FAS** (*fosfatasa alcalina*)
- **GGT** (*gamma glutamil transpeptidasa*)

**Enzimas indicadoras de daño hepatocelular:**

-**ALT:** Esta es una enzima de ubicación citoplasmática específica del hígado. Su aumento está asociado a procesos inflamatorios (reversibles) hepáticos y también a procesos de necrosis. El aumento de la ALTE puede observarse en pacientes que reciben fenobarbital y corticoides , pero provocando elevaciones de la misma menores a los observados en una hepatopatía,. Lo que no está claro totalmente es si dicho incremento se debe a una inducción enzimática provocada por esto fármacos o es un reflejo de una posible hepatotoxicidad por fenobarbital o corticoides.

-**AST:** Esta enzima es mas sensible que la ALT para detectar la enfermedad hepatobiliar, aunque es considerablemente menos especifica ya que se la encuentra en cantidades importantes en el tejido muscular, eritrocitos, corazón, riñón). Tiene una ubicación primordialmente intramitocondrial y sólo una pequeña cantidad en citoplasma; por lo tanto su incremento importante está asociado a un daño de necrosis de los hepatocitos, el cual es irreversible (Figuras 19 y 20)

Figura 19:

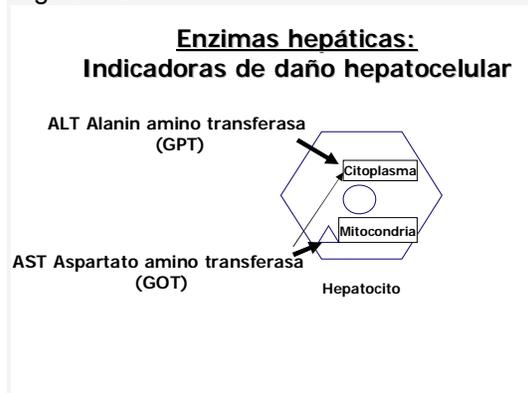
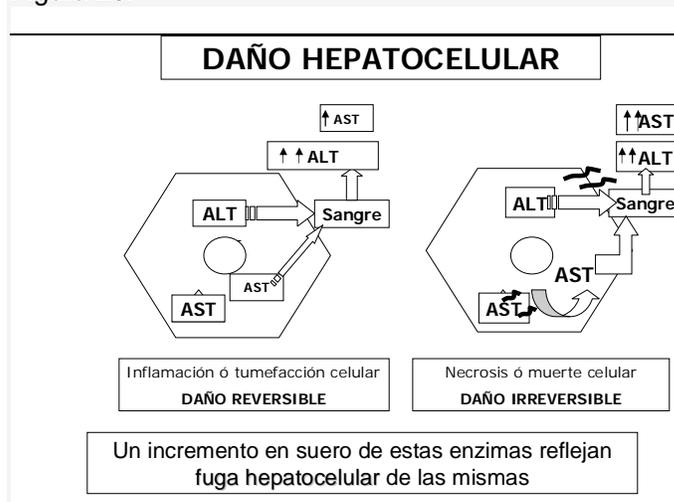


Figura 20:



Características diferenciales entre AST y ALT en pequeños animales (Figura 21)

Figura 21:

## Características de ALT y AST en pequeños animales

	ALT	AST
Localización	Citoplasmática	Citoplasmática (<) Mitocondrial (>)
Indicadora de daño	Reversible (tumefacción)	Irreversible (necrosis)
Especificidad	alta	Moderada (corazón, músculo esquelético, riñón, cerebro, eritrocitos)
Es de diagnóstico precoz	SI	NO
Tiene valor pronóstico	NO	NO

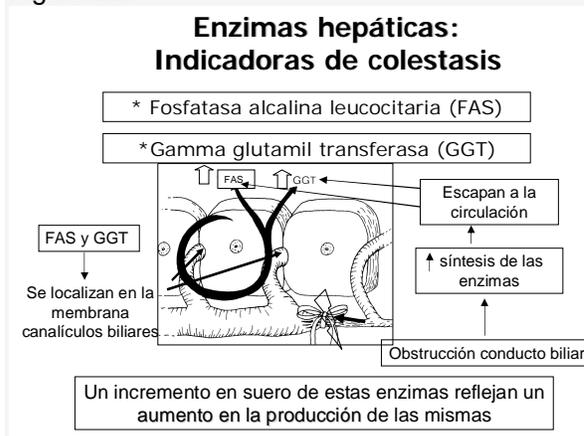
### Enzimas indicadoras de colestasis:

- **FA:** esta enzima se localiza rodeando la membrana de los canalículos biliares. Es una enzima de muy baja especificidad para las hepatopatías. Esta baja especificidad se asocia a la presencia de varias isoenzimas (hígado, riñón, hueso, intestino) y a una sensibilidad única a la inducción enzimática (por ej a los corticoides y en menor grado al fenobarbital). El aumento de esta enzima es el resultado del incremento de la síntesis, la pérdida de enzima desde la membrana celular o ambas.

En el felino es importante remarcar que la FA no es sensible a la inducción farmacológica, por lo tanto el aumento en esta especie es más específico de enfermedad hepatobiliar que en el canino. Sin embargo la magnitud del aumento de FA sérica en la enfermedad hepatobiliar felina no es tan grande como en el perro debido a que posee una vida media muy corta (6hs versus 66 en el perro) y al hecho que los depósitos de FA felina son menores que en el perro. Por lo tanto si bien es más específica, por otro lado es un indicador menos sensible de hepatopatía en el perro.

-**GGT:** la GGT sérica como la FA se localiza en la membrana canalicular de los hepatocitos. El aumento sérico es más frecuente en los trastornos colestásicos y se asocia a un aumento de la síntesis y liberación de la membrana. (Figura 22)

Figura 22:



Todas las enzimas que se vieron se utilizan normalmente para valorar la presencia de lesión hepatobiliar dado que después de una lesión a este nivel se produce un aumento constante de la concentración sérica de estas enzimas. Aunque estas enzimas séricas son muy sensibles para detectar enfermedad hepatobiliar, su falta de especificidad dificulta la interpretación de las anomalías. La función principal del hígado es el metabolismo y su elevado flujo sanguíneo le hacen excepcionalmente sensible a las lesiones secundarias. Por

este motivo es que existen alteraciones clínicas en las que pueden estar elevadas las enzimas hepáticas, pero en las que puede no existir una enfermedad hepatobiliar clínicamente importante. Aunque la magnitud del aumento de las enzimas séricas normalmente es proporcional a la gravedad de la lesión hepatobiliar activa, el grado de aumento no predice la capacidad funcional hepatobiliar. Un aumento marcado de las enzimas séricas puede indicar una lesión hepatobiliar importante pero, debido a la gran capacidad de regeneración hepática, no indica necesariamente un mal pronóstico. Por otro lado, en la última fase de las hepatopatías crónicas graves, las enzimas séricas pueden ser normales o estar levemente aumentadas porque la sustitución de los hepatocitos por la fibrosis, la pérdida prolongada de enzimas o ambas produce una depleción del contenido de enzimas hepáticas totales. La determinación de una sola enzima sérica nunca debe utilizarse para establecer un pronóstico. El valor pronóstico de la enzimología mejora cuando las enzimas séricas se determinan de forma secuencial, especialmente junto con una prueba de función hepática o biopsia hepática

Recordar estos conceptos: - El incremento de las enzimas en suero:

- Es proporcional al número de hepatocitos dañados
- No indica el estado funcional del hígado
- No permite establecer el grado de reversibilidad del proceso

Resumiendo: Como interpretar un incremento sérico de las enzimas (Figura23 y 24)  
Figura 23:

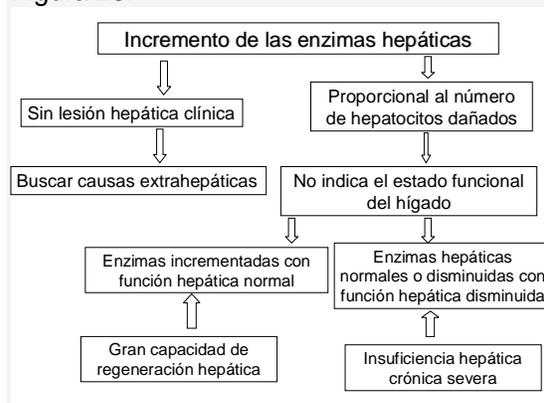
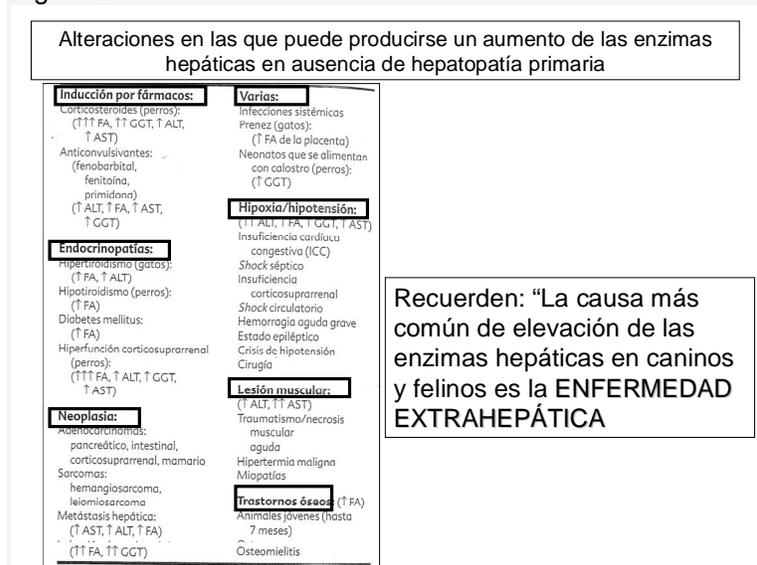


Figura 24



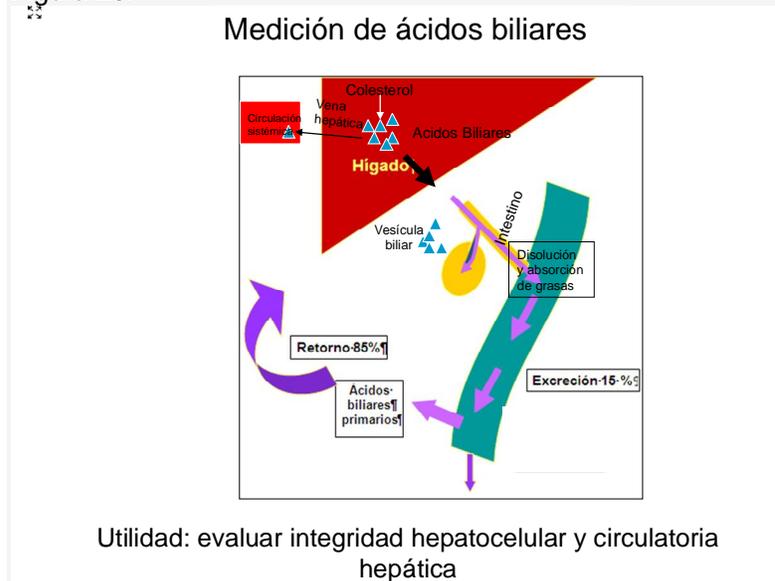
- **Dosaje de Bilirrubina:** ya se vio en detalle el metabolismo de la bilirrubina y como se modificaban esta bilirrubinas en los distintos tipos de ictericia (prehepática o hemolítica, hepatocelular y poshepática u obstructiva). Algunas consideraciones a tener en cuenta al solicitar el dosaje de bilirrubina, es que ésta se oxida fácilmente a biliverdina en contacto con la luz, por lo cual en el momento de la toma de muestra debe recogerse la sangre en un tubo encintado o colocar el mismo inmediatamente después de obtenida la muestra en un tubo oscuro. Además la muestra debe procesarse rápidamente al llegar al laboratorio. Se hará una revisión con respecto a como se encontrarán las bilirrubinas según el tipo de ictericia, agregando además que otro tipo de estudio puede ayudar en la diferenciación.

Figura 25:

Dosaje de Bilirrubina: Clasificación de Ictericias			
	Prehepática ó Hemolítica	Hepatocelular	Poshepática u Obstructiva
Bilirrubina directa	Normal	Aumentada (60%)	Muy aumentada
Bilirrubina indirecta	Muy aumentada	Aumentada (40%)	Normal
Color de las heces	Incrementado (Hipercolia)	Disminuido (Hipocolia)	Disminuido ó anulado (Hipocolia-Acolia)
Color de la orina	Amarillo intenso	Amarronado	Amarronado
Otros datos de laboratorio para confirmar	Hemograma	ALT(GPT) AST (GOT)	FAS GGT

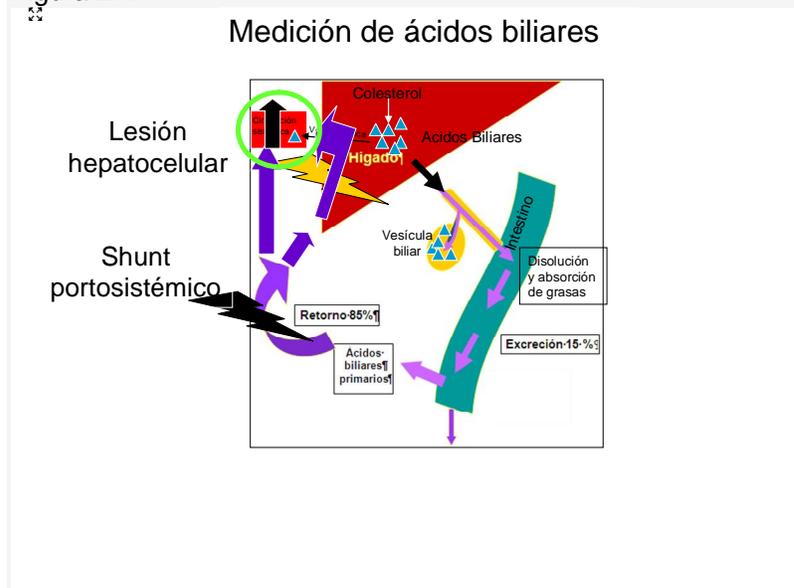
- **Medición de ácidos biliares:** los ácidos biliares se sintetizan exclusivamente en el hígado a partir del colesterol. Después de su conjugación se excretan en la bilis y se recogen, almacenan y concentran en la vesícula biliar. Después de la ingesta de alimentos se estimula la contracción de la vesícula biliar y el transporte de los ácidos biliares al intestino. En la luz intestinal, los ácidos biliares ayudan a la disolución y absorción de las grasas. Cuando los ácidos biliares alcanzan el íleon, son transportados hacia la circulación portal, donde son extraídos nuevamente por los hepatocitos. Esta circulación enterohepática de los ácidos biliares tiene una eficacia del 98%. (Figura 26)

Figura 26:



Los ácidos biliares totales séricos se utilizan para evaluar la integridad hepatocelular y circulatoria del hígado. El aumento de sus valores por encima del rango indica que no son captados correctamente por el hígado. Los ácidos biliares tienen utilidad en el diagnóstico de una enfermedad hepática oculta, alteraciones vasculares portosistémicas o evaluar la progresión de la enfermedad hepática. Se los considera una prueba más sensible que la de las bilirrubinas (son de utilidad en pacientes anictéricos) pero no distinguen entre enfermedad hepática, colestásica o vascular. Los valores de estos ácidos no permiten comparar dos animales con la misma patología para determinar cuál está más grave. Se consideran de valor en pacientes con enfermedad hepática esquivada, trastornos vasculares hepáticos y en la evaluación de la progresión de la enfermedad hepática.

Figura 27:



Repaso de la aproximación diagnóstica a una hepatopatía crónica:

1. Manifestaciones clínicas (no siempre presentes)
2. Perfil básico de laboratorio:
  - Hematología
  - Urianálisis
  - Bioquímica sanguínea:
    - Urea
    - Proteínas totales y albúmina
    - Enzimas hepáticas
    - Bilirrubina
    - Ácidos biliares

#### Diagnóstico por imágenes:

- **Ecografía:** Muchos cambios ecográficos se reconocen en la hepatitis crónica, los más significativos son la disminución del tamaño hepático, ecogenicidad heterogénea y aumentada, márgenes irregulares, presencia de nodulaciones múltiples. Puede observarse ascites y dilataciones de venas portales y esplénicas por la hipertensión portal que acompaña el cuadro. Estos cambios no son patognomónicos pero sí muy significativos. La **ecografía** es un método fundamental en la aproximación diagnóstica y debe realizarse en forma rutinaria. Los hallazgos ecográficos en las hepatopatías agudas son poco relevantes. Generalmente se observa una disminución de la ecogenicidad, incremento del tamaño, y la vasculatura más marcada.

La ecografía es también útil en felinos con sospecha de lipidosis o colangiohepatitis para realizar una toma de muestras con aguja fina (siempre recordar previamente realizar pruebas de coagulación)

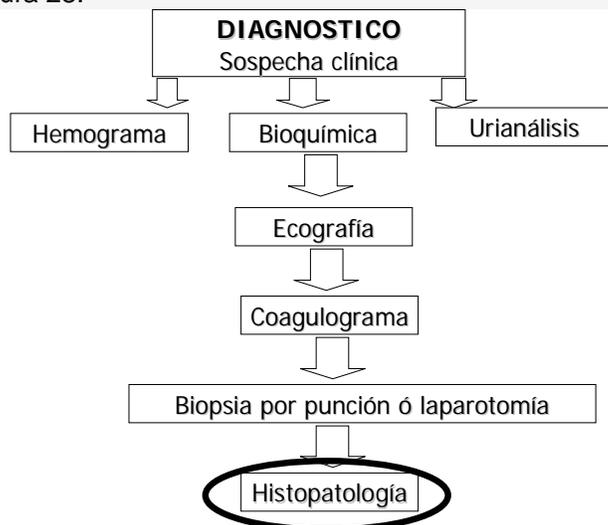
**Biopsia hepática:** *El diagnóstico definitivo de la hepatitis crónica requiere de una toma de muestra de biopsia del tejido hepático y su posterior análisis histopatológico.* Este análisis permite confirmar la enfermedad y determinar aproximadamente la etapa en que se encuentra a través de la observación de cambios tales como necrosis hepatocelular, fibrosis, regeneración nodular, infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios y otros. En la mayoría de los casos no permite determinar la causa de los cambios mencionados.

La toma de la muestra puede realizarse con el uso de una aguja de biopsia ej. : Tru-cut con guía ecográfica. Este método es menos invasivo que la laparotomía convencional pero tiene mayor riesgo de hemorragia y punción equivocada de tejidos u órganos. Debe ser realizado por un operador con experiencia.

La laparotomía permite explorar el hígado, vías biliares y órganos abdominales y minimiza el riesgo hemorrágico, el acceso directo al órgano permite que la toma de muestra sea representativa. Su mayor inconveniente es el tiempo anestésico y la posible dificultad en la cicatrización posterior.

Resumen final de la aproximación diagnóstica a una hepatopatía (Figura 28)

Figura 28:



Recordar. **No existen signos clínicos ni datos de laboratorio que sean patognomónicos de las hepatopatías.**

**Objetivos generales del tratamiento de una paciente con hepatopatía aguda/crónica:**

**1- Eliminar o revertir la causa:** En general esto puede intentarse en una hepatopatía aguda ya que en la crónica por el tiempo de evolución de la patología el enfoque terapéutico se dirige fundamentalmente a anular o disminuir la inflamación del hígado y la fibrosis, aportar una nutrición adecuada al paciente y tratar las complicaciones. Si la causa de la insuficiencia hepática es la ingestión de un tóxico, de ser posible debe intentarse removerlo de la circulación. Por regla general cuando llega un paciente con este cuadro ha pasado el tiempo en donde estaría indicado realizar un lavado de estomago, o la administración de eméticos. Inclusive a veces el uso de antídotos específicos se ve imposibilitada por el desconocimiento por parte del propietario o por no existir.

Si en cambio, la causa es infecciosa como por ejemplo una leptospirosis, parasitaria como la toxoplasmosis existe la posibilidad de un tratamiento específico.

2- *Controlar o eliminar los disturbios sistémicos:* la *fluidoterapia* suele indicarse en el tratamiento inicial de caninos y felinos con hepatopatía. Es muy importante mantener la hidratación de un paciente con una afección hepática ya que a través de este medio no solo se evitan las complicaciones habituales de la pérdida de fluidos y electrolitos, sino también puede prevenirse que se involucren otros órganos como el riñón.

La *hipocalemia* es la anormalidad más constante, siendo más frecuente de observar en HC. Otra alteración que puede detectarse y debe corregirse es la *hipoglucemia* la cual puede producirse como consecuencia de la endotoxemia o el deterioro de la glucógenolisis y gluconeogenesis hepática.

3- *Manejo nutricional:* Una vez que el paciente con falla hepática descompensada se ha estabilizado (restauración de la homeostasia hidroelectrolítica y ácido base) el manejo posterior a largo plazo se basa en el sostén nutricional. El sostén nutricional es importante para promover la regeneración hepática y el mantenimiento del peso corporal en el hepatópata. La dieta ideal también debería reducir la sobrecarga hepática (metabolismo), cubrir las altas demandas de la hepatopatía (suplementación de vitaminas y minerales, por ej. la vitamina E que es antioxidante y se recomienda en casos de fibrosis hepática) y suprimir los componentes dietéticos potencialmente peligrosos.

Sólo en aquellos pacientes que presenten signos neurológicos se deberá implementar una restricción en la cantidad de proteínas dietéticas. El grado de restricción dependerá de cada paciente en particular, debiendo tenerse en cuenta que ésta, no debe ser tan importante que impida los mecanismos reparadores del hígado, o interfiera con el metabolismo de las proteínas. Si el paciente no presenta signos neurológicos no existe motivo para realizar dicha disminución en la ingesta de proteínas.

4- *Manejo de las complicaciones:*

- *Encefalopatía:* Recordar que la EH se desarrolla por la falta de depuración por parte del hígado enfermo de sustancias tales como: amoníaco, mercaptanos, falsos neurotransmisores y otros. El tratamiento tiene como objetivo reducir la concentración de NH<sub>3</sub> y otras sustancias tóxicas en suero. Se debe disminuir la posibilidad de génesis y absorción de sustancias tóxicas en el lumen intestinal, principales implicadas en el desarrollo de la encefalopatía mediante el uso de enemas (lactulosa al 20% o iodopovidona al 10% en agua tibia, 20ml/kg).

Si el animal está conciente la lactulosa se utiliza por vía oral 0,5 a 1 ml/Kg cada 8 hs, junto con antibióticos orales: metronidazol a dosis de 7,5 mg/Kg c/ 8 a 12 hs; neomicina 20 mg/Kg c/ 8 hs. La ampicilina 20 mg/Kg cada 8 hs endovenosa se utiliza si hay coma hepático.

- *Ascitis:* Está causada por la hipertensión portal, la retención hidrosalina renal y la hipoalbuminemia. Es muy raro observar ascitis en felinos con hepatopatía crónica.

Se utilizan diuréticos para su corrección: furosemida 0.5 –1 mg/Kg C 12 hs. oral, espironolactona: 1 a 2 mg/Kg c 12 Hs. oral. La dieta debe ser baja en sodio. La abdominocentesis se reserva para los casos de ascites intensa que comprometa la función respiratoria.

- *Coagulopatías:* Es fundamental su control en los pacientes que serán sometidos a biopsia, con la administración de plasma o sangre entera si hay anemia concurrente; recordar que el hígado sintetiza la mayoría de los factores de la coagulación y pueden estar disminuidos.

La administración de vitamina K por vía parenteral está indicada sólo en caso de obstrucción del conducto biliar. Si existen evidencias de sangrado digestivo puede agregarse al tratamiento protectores de la mucosa gástrica (ranitidina o sucralfato). La presencia de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) subclínica o clínica es una complicación muy grave de pronóstico malo.

- *Controlar las complicaciones la Hepatopatía Crónica:*

#### *A- Disminuir la inflamación:*

1- Corticosteroides: se utilizan por sus efectos *antiinflamatorios* y *antifibróticos*, es de elección la prednisona en dosis de 1 a 2 mg / kg. día hasta remisión clínica, reduciéndose paulatinamente hasta 0,5 mg / kg / día o día por medio.

Están contraindicados en las enfermedades infecciosas del hígado y el sistema biliar. Deben reservarse para la hepatitis crónica con inflamación mononuclear. El momento adecuado para su administración es controvertido debido a sus efectos catabólicos y ulcerogénicos además pueden potenciar la ascites.

2- Azatioprina: Si la inmunosupresión es la acción deseada del tratamiento y los glucocorticoides tienen efectos adversos inaceptables, la azatioprina es un fármaco alternativo. Se usa por su efecto inmunosupresor, usándose en combinación permite disminuir la dosis de los corticoides Ej. : 1 mg / kg. día + corticoides al 50 % de la dosis con disminución paulatina. Puede producir supresión medular por lo cual debe evaluarse el hemograma periódicamente. No es el fármaco de primera elección en el tratamiento de una hepatopatía excepto en los raros casos que no toleren los corticoides. Debe evitarse su uso en felinos dado que son frecuentes los efectos adversos graves.

3- Acido Ursodesoxicólico: Es un ácido biliar de efecto colerético e inmunomodulador, se utiliza en combinación con otras drogas antiinflamatorias. La dosis recomendada es de 15 mg / kg. día oral. Se ha comprobado que dicho ácido biliar impide que las células entren en apoptosis y evita la lesión mitocondrial.

#### *B- Anular la fibrosis:*

1- Corticoides: Para suprimir la respuesta inflamatoria se han utilizado los glucocorticoides pero no han logrado la supresión de la fibrogénesis y la progresión a la cirrosis continúa.

2- Colchicina: Es el único fármaco que se usa específicamente para detener y reducir la fibrosis. Se cree que actúa inhibiendo la secreción de colágeno y estimulando la actividad de la colagenasa y de esa forma inhibe el depósito de nuevo tejido fibroso y estimula la eliminación del depositado en el hígado. Posee además efectos antiinflamatorios. Tiene importantes efectos adversos (vómitos, diarrea y signos neurológicos). El uso de colchicina en medicina veterinaria debe posponerse hasta que se haya demostrado firmemente su eficacia.

3- Antioxidantes: El empleo de drogas con propiedades antioxidantes como vitamina E, silimarina, fosfatidil-colina, S-adenosil-L-metionina, resveratrol y quercetín, en diferentes modelos experimentales mostraron que suprimen la respuesta fibrótica al daño oxidativo, sin embargo faltan estudios que valoren su seguridad y eficacia.

**RECORDAR: NO EXISTEN SIGNOS CLINICOS NI DATOS DE LABORATORIO PATOGNOMONICOS DE UNA HEPATOPATIA**