

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA Y BIOANÁLISIS
POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA



**INDICACIONES DE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA Y SU
RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN
PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO
ENERO 2015 – JUNIO 2019**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

MD. RUBIO CÓRDOVA MARCO ANDRÉS

DIRECTORA: DRA. ESTEFHANIE VILLALBA LEIVA

A Dios:

Por ser mi guía en cada momento de mi vida, de su mano he cumplido cada meta que me he propuesto y sé que siempre está ahí para mí. Gracias por sus bendiciones.

A mi familia:

A mis padres por su apoyo incondicional, por ser mi fuerza y fortaleza en los momentos difíciles a pesar de la distancia; su amor y confianza me han permitido crecer y saber que con esfuerzo y dedicación los sueños se cumplen.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por cada día de vida, por hacernos fuertes para atravesar este largo camino y lograr cumplirlo.

Al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín especialmente al Servicio de Gastroenterología y Endoscopia por ser parte de nuestra formación profesional y permitirme realizar este estudio. . A las Dras. Estefhanie Villalba Leiva, Ximena Armijos, y a la M.Sc. Ana Troya Zuleta por su apoyo incondicional durante este proyecto.

A la Pontificia Universidad Católica de Ecuador, institución que me permitió seguir mi sueño de ser Gastroenterólogo; a todos los docentes, especialmente al Dr. Galo Pazmiño Quirós por ser siempre un gran maestro, tutor, amigo, y ahora colega.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	12
ABSTRACT.....	14
CAPÍTULO I.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO II	17
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1. BIOPSIA HEPÁTICA	17
2.1.1. MÉTODOS DE BIOPSIA HEPÁTICA	17
2.1.1.1. BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA.....	17
2.1.1.2. BIOPSIA HEPÁTICA QUIRÚRGICA/ LAPAROSCÓPICA.....	18
2.1.1.3. OTROS MÉTODOS DE BIOPSIA HEPÁTICA	19
2.1.2. INDICACIONES DE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	20
2.1.3. CONTRAINDICACIONES.....	21
2.1.4. COMPLICACIONES	23
2.2. LESIONES HEPÁTICAS FOCALES.....	25
2.2.1. LESIONES HEPÁTICAS FOCALES MALIGNAS.....	25
2.2.1.1. CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	25
2.2.1.2. COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO.....	26
2.2.1.3. METÁSTASIS HEPÁTICAS.....	27
2.2.2. LESIONES HEPÁTICAS FOCALES BENIGNAS.....	27
2.3. LESIONES HEPÁTICAS PARENQUIMATOSAS (DIFUSAS).....	29
2.3.1. HEPATOPATÍAS INFECCIOSAS.....	29
2.3.2. HEPATOPATÍAS METABÓLICAS	32
2.3.2.1. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NASH/EHNA).....	32
2.3.2.2. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA	33
2.3.2.3. ENFERMEDAD DE WILSON (WD).....	34
2.3.2.4. DEFICIENCIA A1-ANTRITRIPSINA.....	35
2.3.3. HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES.....	36
2.3.3.1. HEPATITIS AUTOINMUNE (AIH).....	36
2.3.3.2. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (PBC).....	37
2.3.3.3. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (PSC).....	38
2.3.3.4. SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN	39
2.3.4. HEPATOPATÍAS TÓXICAS	40
2.3.4.1. HEPATITIS ALCOHÓLICA (AH).....	40
2.3.4.2. LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DILI).....	41

CAPÍTULO III.....	43
3. METODOLOGÍA	43
3.1. JUSTIFICACIÓN	43
3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	43
3.3. OBJETIVOS.....	44
3.3.1. OBJETIVO GENERAL	44
3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
3.4. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	44
3.5. UNIVERSO Y MUESTRA.....	44
3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:	44
3.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	44
3.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	44
3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	45
3.8. RECOLECCIÓN DE DATOS	47
3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	48
3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS	48
CAPÍTULO IV.....	49
4. RESULTADOS.....	49
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	49
4.2. INDICACIONES DE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	51
4.3. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA	51
4.4. EVALUACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS	55
4.5. CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES HEPÁTICAS FOCALES	56
4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES HEPÁTICAS PARENQUIMATOSAS	60
CAPÍTULO V	65
CAPÍTULO VI.....	71
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXOS.....	87

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

AASLD	Asociación Americana de Estudio de la Enfermedades del Hígado
AFP	Alfafetoproteína
AH	Hepatitis alcohólica
AIAT	Alfa 1 antitripsina
AIH	Hepatitis Autoinmune
ALEH	Asociación Latinoamericana para Estudio del Hígado
ALT	Alanin aminotransferasa
AMA	Anticuerpos antimitocondriales
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti LKM	Anticuerpos microsomales de hígado riñón
Anti SLA/LP	Antígeno hepático soluble/hígado páncreas
APRI	Índice de relación AST/ plaquetas
ARFITM	Imágenes de fuerza de radiación acústica
ASMA	Anticuerpos antimúsculo liso
AST	Aspartato aminotransferasa
AUDIT	Test de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol
CAP	Parámetro de atenuación de coeficiente
CCA	Colangiocarcinoma

CCE	Colangiocarcinoma Extrahepático
CCI	Colangiocarcinoma Intrahepático
CMV	Citomegalovirus
CNB	Biopsia core
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
DILI	Lesión Hepática Inducida Por Fármacos
DPIT	Derivación portosistémica intrahepática transyugular
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EBV	Virus de Epstein – Barr
EUS-LB	Biopsia hepática guiada por ultrasonido endoscópico
FNA	Punción con aguja fina
HBSAG	Antígeno de superficie VHB.
HCA	Adenoma hepatocelular
HCC	Carcinoma hepatocelular
HGNA	Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico
HH	Hemocromatosis Hereditaria
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HNF	Hiperplasia Nodular Focal
HSV	Herpes virus
IAIHG	Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune

IGG	Inmunoglobulina G
LIRADS	Sistema de Datos e Informes de Imagenología Hepática
MDB	Cuerpos de Mallory Denk
MRE	Elastografía Basada en MRI
MRI – PDFF:	Densidad de protones de la fracción grasa por resonancia magnética
NASH / EHNA	Esteatohepatitis No Alcohólica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBC	Colangitis Biliar Primaria
PSC	Colangitis Esclerosante Primaria
RES	Sistema reticuloendotelial
RM	Resonancia Magnética
SWE	Elastografía de onda corta
TB	Tuberculosis
TC	Tomografía Computarizada.
TJLB	Biopsia hepática transyugular
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
WD	Enfermedad de Wilson

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Indicaciones de biopsia hepática percutánea.....	20
Tabla 2: Contraindicaciones de biopsia hepática percutánea.....	22
Tabla 3: Complicaciones de biopsia hepática percutánea.....	23
Tabla 4: Frecuencias y porcentajes de pacientes según año de estudio y el servicio que lo indica .	50
Tabla 5: Frecuencias y porcentajes de los métodos utilizados para los pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea.....	51
Tabla 6: Frecuencias y porcentajes de la indicación de biopsia hepática percutánea.....	51
Tabla 7: Frecuencia de complicaciones de la biopsia hepática percutánea.....	52
Tabla 8: Hallazgos histopatológicos de las lesiones focales obtenidas mediante biopsia hepática percutánea.....	56
Tabla 9: Hallazgos histopatológicos de las lesiones focales obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con el antecedente de hepatopatía crónica.....	59
Tabla 10: Descripción de los hallazgos histopatológicos evidenciados en las lesiones hepáticas parenquimatosas obtenidos mediante biopsia hepática percutánea.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Frecuencias y porcentajes de pacientes según el grupo etario	49
Figura 2: Distribución de los pacientes según el sexo.....	50
Figura 3: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y su relación con el grupo etario	52
Figura 4: Distribución de complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea por sexo	53
Figura 5: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y la presencia de hepatopatía crónica.....	53
Figura 6: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y su relación con el tipo de aguja utilizada.....	54
Figura 7: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y su relación con el tipo de lesión biopsiada	54
Figura 8: Tipo de lesiones hepáticas obtenidas con muestra satisfactoria para análisis histopatológico mediante biopsia percutánea	55
Figura 9: Tipo de lesiones hepáticas obtenidas con muestra satisfactoria para análisis histopatológico mediante biopsia percutánea y su relación con la edad.....	55
Figura 10: Relación entre el tipo de lesiones hepática y el sexo	56
Figura 11: Lesiones hepáticas focales malignas.....	57
Figura 12: Lesiones hepáticas focales metastásicas	57
Figura 13: Hallazgos histopatológicos de las lesiones hepáticas focales malignas obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con la edad	58
Figura 14: Hallazgos histopatológicos de las lesiones hepáticas focales malignas obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con el sexo	58
Figura 15: Lesiones hepáticas focales benignas.....	59
Figura 16: Hallazgos histopatológicos de las lesiones hepáticas focales malignas obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con el antecedente de cirrosis hepática	60
Figura 17: Presentación clínica de los pacientes con lesiones hepáticas parenquimatosas.....	60
Figura 18: Patrón de alteración de las pruebas de función hepática en pacientes con lesión parenquimatosas	61
Figura 19: Lesiones hepáticas parenquimatosas	61
Figura 20: Presencia de anticuerpos en las lesiones hepáticas autoinmunes.....	62
Figura 21: Lesiones hepáticas parenquimatosas y la presentación clínica.....	63
Figura 22: Lesiones hepáticas parenquimatosas y su relación con el grupo etario	63
Figura 23: Lesiones hepáticas parenquimatosas y su relación con el sexo	64
Figura 24: Distribución de pacientes con lesiones parenquimatosas y su relación con la edad y grupo etáreo.....	64

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Criterios Lirads	87
Anexo 2: Sistema de puntuación de diagnóstico simplificado del Grupo internacional de hepatitis autoinmune	88

RESUMEN

Antecedentes: La evaluación histológica del hígado mediante biopsia es considerada el método diagnóstico principal en los pacientes con enfermedad hepática, y aunque, actualmente existen métodos menos invasivos, como análisis sanguíneos y técnicas de imagen dinámicas, que han ido reemplazando paulatinamente el uso de la biopsia como método diagnóstico, aún quedan casos en que es meritorio obtener una muestra histológica en fin de determinar dichas anomalías. Actualmente hay tres indicaciones principales, que son: confirmar diagnóstico, determinar pronóstico y para evaluar efectividad del manejo de pacientes con enfermedad hepática conocida.

Objetivo: Determinar la relación entre las indicaciones de biopsia hepática percutánea y los hallazgos histopatológicos en pacientes adultos atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 – junio 2019.

Métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo. El universo estuvo constituido por todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el período establecido.

Resultados: Se analizaron 346 pacientes, comprendidos entre los 18 y 92 años (media: 57,56 años, DE: ± 15.19), de los cuales 52,6% fueron mujeres y 47,4% hombres. La confirmación del tipo de hepatopatía fue la principal indicación (97,7%), sin embargo en 32,7% de los pacientes la muestra fue insuficiente para obtener un resultado histopatológico. El dolor fue la principal complicación observada posterior a la toma de biopsia percutánea (24,86%). Las complicaciones no tuvieron relación con la edad, el sexo, el tipo de aguja, el tipo de lesión biopsiada y el antecedente de cirrosis hepática. No se registró ningún caso de fallecimiento durante el periodo estudiado. Las lesiones hepáticas focales constituyeron la principal indicación de este método (68,7%), de las cuales las lesiones metastásicas las más comúnmente encontradas, y el cáncer colorrectal el primario más frecuente (10%). En pacientes con cirrosis hepática el carcinoma hepatocelular (HCC) fue el más comúnmente encontrado. Las lesiones parenquimatosas constituyeron el 32,3% de los pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea, presentándose clínicamente como una hepatitis crónica

(60,27%). Los trastornos autoinmunes fueron la principal de lesión parenquimatosa (42,5%), seguido de los trastornos metabólicos (30,1%).

Conclusiones: La biopsia hepática percutánea es un procedimiento seguro y aún representa un pilar fundamental en la evaluación de patologías hepáticas, tanto en hombres como en mujeres independiente de la edad, por lo que continúa siendo una herramienta diagnóstica útil.

Palabras clave: biopsia hepática percutánea, morbilidad, hígado, patología hepática.

ABSTRACT

Background: Histological evaluation of the liver by biopsy is considered the main diagnostic method in patients with liver disease, and although, non-invasive methods such as blood tests and the use of dynamic imaging techniques are currently available, which have largely replaced its use, given its sensitivity to detect and diagnose liver diseases, there are still cases where it is worthwhile to obtain a histological sample in order to determine these anomalies.

Objective: To determine the relationship between percutaneous liver biopsy indications and histopathological findings in adult patients treated at the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital in the period January 2015 - June 2019.

Methods: An observational, descriptive, retrospective study was conducted. Universe: constituted by all the patients that meet the inclusion criteria in the established period.

Results: 346 patients were analyzed, between 18 and 92 years (57,56 years, SD: ± 15.19), of which 52,6% were women and 47,4% men. The diagnosis of liver disease was the main indication (97,7%), however, the sample was insufficient to obtain a histopathological result in 32,7% of the patients. Pain was the main complication observed (24,86%). The complications were not related to age, sex, type of needle, type of biopsy lesion and history of liver cirrhosis. No case of death was recorded during the period studied. Focal liver lesions were the main indication of this method (68,7%), of which, the most commonly found was metastatic lesions, and the most frequent was primary colorectal cancer (10%). In patients with liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) was the most commonly found. Parenchymal lesions constituted 32,3% of patients undergoing percutaneous liver biopsy, presenting clinically as chronic hepatitis (60,27%). Autoimmune disorders were the main parenchymal lesion (42,5%), followed by metabolic disorders (30,1%).

Conclusions: Percutaneous liver biopsy is a safe procedure and still represents a fundamental pillar in the evaluation of liver pathologies, both in men and women and at all ages, and it is mainly used as a diagnostic tool.

Keywords: percutaneous liver biopsy, morbidity, liver, liver histopathology.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

Se pueden usar varias técnicas para obtener tejido del hígado, todas requieren capacitación específica para asegurar la recuperación de la muestra del tamaño adecuado y la menor tasa de complicaciones, entre las técnicas más comunes se encuentran, la técnica transyugular, laparoscópica y percutánea, siendo esta última la más ampliamente utilizada, por ser simple, rápida, económica y bastante segura (Rockey et al., 2009).

Hay dos métodos principales para la biopsia percutánea guiada por imagen: biopsia por aspiración con aguja fina (Fna) y biopsia core (Cnb). La Fna tiene una sensibilidad entre el 76.5% -96.9% y su especificidad es del 100%, constituyendo el método de elección inicial en la mayoría de los casos. La Cnb es comúnmente utilizada en el caso de lesiones focales, especialmente cuando se requiere una mayor cantidad de material para la tinción inmunohistoquímica o el análisis genético (Pang, 2016).

Las biopsias hepáticas generalmente son solicitadas en pacientes ambulatorios, cuyo ingreso hospitalario se realiza un día previo al procedimiento, a fin de obtener exámenes sanguíneos actuales y compensar alteraciones en caso de ser necesario, principalmente coagulopatía y trombocitopenia, que son las principales contraindicaciones a la misma (Randazzo, Licata & Almasio, 2012).

La complicación más frecuente posterior a la toma de la biopsia hepática percutánea es el dolor; aproximadamente el 25% de los pacientes tienen dolor en el cuadrante superior derecho o en el hombro derecho y es catalogado como leve y autolimitado (Randazzo et al., 2012). Se ha reportado que, aproximadamente el 1% de las biopsias hepáticas presentan complicaciones significativas, con menos del 0,1% de mortalidad. (Tannapfel, Dienes, Lohse, 2012). El riesgo más importante es el sangrado, que a menudo es inmediato, pero puede presentarse hasta una semana después del procedimiento; otros riesgos incluyen la hemobilia, punción de órganos no hepáticos, infección y reacción al anestésico local (Tannapfel et al., 2012). El sangrado severo después de una biopsia

hepática percutánea suele ser intraperitoneal y la inestabilidad hemodinámica en estos casos es frecuente (Boyd, Cain, Chauhan, Webb, 2019).

Inicialmente, la biopsia hepática se indicó casi exclusivamente como una herramienta de diagnóstica, sin embargo, la introducción de nuevas terapias en los pacientes con enfermedad hepática, han permitido que la biopsia y el análisis histológico, amplíe su utilización para el diagnóstico, determinar pronóstico y para evaluar la efectividad del manejo de pacientes con enfermedad hepática conocida (Randazzo et al., 2012).

La evaluación del paciente, se pueden dividir en dos grupos dependiendo del tipo de lesión a investigar. La primera es el estudio de lesiones focales hepáticas, las cuales generalmente son detectadas a través de estudios de imagen dinámicos como la tomografía o resonancia magnética, que actualmente, dado sus características morfológicas en las diferentes fases obtenidas después de la administración de contraste (simple, arterial, portal) identifica en su gran mayoría la naturaleza del mismo, ya sea maligna primaria, metastásica o benigna, en aproximadamente el 98.2% de los casos; cuando estas imágenes son equivocadas o atípicas, se considera la decisión de biopsia hepática (Pang et al., 2016). Hay que tener en cuenta que los hallazgos de dichas lesiones tienen relación con las características clínicas individuales, siendo más probable que encontremos un carcinoma hepatocelular en un paciente con cirrosis preestablecida, o una lesión benigna o metastásica en un paciente sin este antecedente (Tannapfel et al., 2012).

La segunda indicación es el estudio de enfermedades parenquimatosas del hígado, que se presentan como una elevación persistente de las enzimas del perfil hepático (citólisis o colestasis); se estima que el 8% de las personas en los Estados Unidos lo presenta (Tapper & Lok, 2017).

Finalmente al considerar que la mayoría de patologías hepáticas tienen un componente crónico-progresivo cuyo estadio final es la cirrosis hepática, enfermedad con una elevada morbimortalidad, la misma que mediante biopsia se podría detectar en estadios iniciales, permitiendo un manejo clínico precoz, previniendo su cronicidad (Randazzo et al., 2012).

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. BIOPSIA HEPÁTICA

Practicada desde finales del siglo XIX, la biopsia hepática constituye uno de los principales métodos invasivos realizados en radiología intervencionista para el diagnóstico de enfermedades hepáticas tanto benignas como malignas (Kenneth, 2019). En Alemania se realizó la primera biopsia hepática percutánea por Paul Ehrlich en 1883, y Menghini desarrolló una técnica de aspiración de un segundo a finales de la década de 1950 que condujo a un uso más amplio del procedimiento e incrementó sus aplicaciones. (Kenneth, 2019).

2.1.1. MÉTODOS DE BIOPSIA HEPÁTICA

La elección de una técnica sobre otra se basa en la disponibilidad, situación clínica, indicación de la misma, y sobre todo los riesgos individuales de cada paciente; existen diferentes métodos para obtener tejido hepático: percutáneo, intraoperatorio (quirúrgico), transyugular, endoscópico, cada uno con sus ventajas y desventajas (Tannapfel et al., 2012).

2.1.1.1. BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA

Desde Menghini, se ha extendido la evolución de la biopsia hepática, actualmente puede llevarse a cabo de dos maneras: abordaje ciego mediante palpación/percusión, o guiada por imágenes, tanto ecografía, tomografía o resonancia magnética (Kararavaş et al., 2019), las cuales han mejorado la precisión de la biopsia y han disminuido la tasa de complicaciones, que aún siguen presentes y pueden provocar una morbi-mortalidad significativa para el paciente (Rockey et al., 2009).

La biopsia hepática percutánea guiada por ultrasonido es la más comúnmente utilizada, ayuda a dirigir la aguja de la biopsia hacia el hígado, lejos de la vesícula, estructuras vasculares, el colon y el pulmón derecho; dada la anatomía del hígado, esta se realiza mediante un abordaje transtorácico, colocando al paciente en posición supina con su brazo derecho colocado detrás de su cabeza, en una posición cómoda que permite al radiólogo una correcta visualización del área a manipular (Rockey

et al., 2009). La piel se prepara y se cubre, luego se anestesia con un agente local, típicamente lidocaína, la cual se infiltra con cuidado desde la piel hasta el peritoneo por encima de la costilla seleccionada, debido a que las arterias intercostales generalmente se extienden por debajo de las mismas, así se evita lesionar las arterias intercostales al insertar la aguja, además de asegurarse que la anestesia no se inyecte en una estructura vascular; el dolor con la inserción de la aguja de biopsia indica que la anestesia local es inadecuada (Randazzo et al., 2012)

Actualmente existe una amplia variedad de agujas disponibles para realizar una biopsia hepática percutánea, y se clasifican en dos grupos: agujas de succión (Menghini, Klatskin, Jamshidi, Franseen), y agujas de corte (Vim-Silverman, Tru-cut) (Randazzo et al., 2012). La elección de un tipo específico de aguja depende de la preferencia local y disponibilidad de la misma. Las agujas de corte generalmente obtienen una muestra más grande por lo que tienen menos probabilidad de obtener muestras inadecuadas que las agujas de succión, y su probabilidad de complicaciones es similar, aunque existen estudios que indican que las agujas de succión causan más dolor (Kararavaş et al., 2019).

En el manejo posterior a la biopsia hepática el paciente descansa y es observado cuidadosamente, los signos vitales generalmente se obtienen al menos cada 15 minutos durante la primera hora, y cada 30 minutos durante la segunda hora. El paciente a menudo es colocado en la posición de decúbito lateral derecho (presumiblemente para permitir que el hígado descanse contra la pared abdominal lateral y, por lo tanto, limite el sangrado), aunque esta práctica se realiza como resultado de la experiencia clínica, ya que actualmente no existe evidencia de que el reposicionamiento del lado derecho postbiopsia disminuya las complicaciones (Rockey et al., 2009).

2.1.1.2. BIOPSIA HEPÁTICA QUIRÚRGICA/ LAPAROSCÓPICA

La biopsia hepática laparoscópica se utiliza específicamente cuando los métodos convencionales han fallado en obtener una muestra suficiente para su análisis o como hallazgo incidental de hepatopatía durante otro tipo de procedimiento quirúrgico, además como se mencionó previamente, requiere de disponibilidad del centro médico.

Entre sus beneficios permite una inspección macroscópica de la superficie hepática permitiendo un muestreo adecuado de tejido hepático y una inspección simultánea del peritoneo, el bazo y otras estructuras intraperitoneales (Tannapfel, Dienes & Lohse, 2012).

Los estudios que han comparado la biopsia laparoscópica con la biopsia percutánea transtorácica han demostrado una mayor precisión en el diagnóstico de hepatopatía, debido a la mayor cantidad de muestra obtenida; sin embargo, este estudio se realiza bajo anestesia general, motivo por el cual se debe tener en cuenta las complicaciones asociadas a la sedación, el riesgo de trauma intraperitoneal y sangrado por lo que se requiere de experiencia y manejo especiales (Rockey et al., 2009).

2.1.1.3. OTROS MÉTODOS DE BIOPSIA HEPÁTICA

La **biopsia hepática transyugular** (TJLB, por sus siglas en inglés) es un método para obtener muestra del parénquima hepático desde el lado de la vena hepática a través de un catéter colocado en ésta y recolectar la muestra de tejido, es realizada en pacientes en los cuales la biopsia percutánea está contraindicada, como en el caso de ascitis, coagulopatía, obesidad mórbida, o para aquellos casos en que los pacientes se sometan a una derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) (Dohan et al., 2014).

La biopsia transyugular no se usa generalmente debido a que es difícil controlar la guía metálica que debe pasar por el corazón hasta llegar a la vena hepática, por lo que se ha reportado entre las complicaciones arritmias cardíacas; aun así muestra tasas de complicaciones bajas (Sue et al., 2019).

Este método, obtiene muestras apropiadas para histología y es practicable en pacientes con coagulopatía, y una adecuada opción en lugar de la biopsia hepática percutánea en pacientes con falla hepática aguda; sin embargo requiere un tiempo de procedimiento más largo, un radiólogo intervencionista experimentado y el costo es mayor que la biopsia percutánea (Ishikawa et al., 2018).

La **biopsia hepática guiada por ultrasonido endoscópico** (EUS-LB, por sus siglas en inglés) es una técnica practicada desde hace tres décadas, con el uso del primer ecoendoscopio lineal a inicio de los noventa. Permite el uso del ultrasonido de alta resolución para caracterizar adecuadamente los conductos biliares y vasos sanguíneos intrahepáticos y evitarlos durante la biopsia, reduciendo así probables complicaciones (Shah, Al-Hanayneh, Chowdhry, Bilal & Singh, 2019). Existen varias

ventajas de este método, en primer lugar, es un estudio realizado con sedación reduciendo así la ansiedad del paciente, ya que los otros métodos como el percutáneo y el transyugular se realiza con anestesia local; es importante recordar y tener en cuenta las complicaciones de la sedación, como la depresión respiratoria (Shah et al., 2019).

La ecoendoscopia además permite la biopsia de ambos lóbulos del hígado, permitiendo un acceso fácil a lesiones parenquimatosas y focales del lóbulo izquierdo, y tiene superioridad frente a lesiones pancreáticas (Diehl, 2018). Otras ventajas de este método consisten en poder tomar biopsia en pacientes con obesidad mórbida, ascitis, peliosis hepática y coagulopatía, así como también tiempo de recuperación menor (alrededor de 4 horas frente a 10 horas de la biopsia percutánea) (Shuja, 2019).

A pesar de las ventajas mencionadas, su aplicación en la práctica diaria es limitada dada su “reciente aparición” en comparación con la técnica percutánea y transyugular, las cuales además son más fáciles y requieren menos experiencia técnica que EUS-LB, además es practicada exclusivamente por médicos endoscopistas y tiene un costo mucho mayor (Shah, 2019).

2.1.2. INDICACIONES DE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA

Desde su aparición la biopsia hepática ha sido ampliamente utilizada como un método diagnóstico en la evaluación de enfermedades que afectan al hígado, sin embargo, desde el surgimiento de nuevas terapias como el trasplante, ahora la evaluación histológica del hígado se ha ampliado para un mejor manejo clínico, y su uso actualmente se extiende tanto para el diagnóstico, determinar el pronóstico y para evaluar la eficacia del tratamiento de los pacientes con hepatopatías (Randazzo et al., 2012).

Tabla 1: Indicaciones de biopsia hepática percutánea

Diagnóstico

- Identificación y estadificación de las enfermedades hepáticas parenquimatosas y colestásicas.
 - Enfermedad hepática alcohólica
 - Esteatohepatitis no alcohólica
 - Hepatitis autoinmune
 - Colangitis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante primaria

<p>Enfermedades hepáticas de almacenamiento mitocondrial y metabólicas como la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, la enfermedad de Gaucher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de pruebas bioquímicas hepáticas anormales persistentes después de un estudio serológico negativo o no concluyente • Evaluación del tipo y extensión de la lesión hepática inducida por fármacos. • Evaluación de fiebre de origen desconocido o pacientes inmunocomprometidos con hepatomegalia o niveles elevados de enzimas hepáticas • Identificación y determinación de la naturaleza de las anomalías intrahepáticas focales / difusas en los estudios de imagen.
<p>Pronóstico - estadificación de enfermedad hepática conocida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación pretrasplante del donante vivo • Evaluación del paciente postrasplante con pruebas hepáticas anormales (rechazo versus etiología infecciosa)
<p>Manejo - desarrollo de planes de tratamiento basados en análisis histológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación previa al tratamiento y estadificación de la hepatitis crónica. • Evaluación de la efectividad de las terapias para enfermedades hepáticas (p. Ej., Hepatitis autoinmune)

Nota: Tomada de Randazzo et al., 2012, p. 2.

En la mayoría de los casos los patrones clínicos, serológicos y de imagen son suficientes para establecer un diagnóstico específico de patología hepática, tanto de lesión parenquimatosa difusa o focal, sin embargo en los casos “atípicos” en que las pruebas convencionales no han logrado determinar dicha alteración, la biopsia hepática tiene especial importancia (Randazzo et al., 2012). Su objetivo principal es mostrar mediante la correlación histopatológica un diagnóstico específico y optimizar el manejo del paciente. Como se muestra en la tabla 1, existe una amplia variedad de hepatopatías en los que es útil, principalmente para catalogar hepatitis agudas y crónicas, enfermedades colestásicas, enfermedad del hígado graso, alteraciones tóxicas inducidas por fármacos, enfermedades vasculares, enfermedades infiltrativas o de almacenamiento, algunas enfermedades infecciosas, granulomatosas y otros trastornos que están asociados con anormalidades histológicas específicas (Tannapfel et al., 2012).

2.1.3. CONTRAINDICACIONES

En la práctica clínica, sobre todo en áreas intervencionistas es igual de importante conocer las contraindicaciones de realizar cualquier procedimiento invasivo, la biopsia hepática no es exenta de

esta regla (tabla 2); la principal condición es tener un paciente cooperativo especialmente en la respiración, ya que si el paciente se mueve inadvertidamente en el momento en el que se realiza la punción, podría provocar una laceración hepática e incrementar el riesgo de sangrado; se puede considerar el uso de sedación en estos pacientes sin olvidar las complicaciones de la anestesia, como la depresión respiratoria; o considerar otros métodos como los mencionados previamente (Rockey et al., 2009).

Tabla 2: Contraindicaciones de biopsia hepática percutánea

<p>Absolutas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente no cooperador • Historia de sangrado inexplicable • Alteración de la hemostasia <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de protrombina > 3-4 segundos del valor normal – INR mayor a 1.5 • Recuento de plaquetas <50.000 / mm³ • Tiempo de sangrado prolongado (≥10 min) • Falta de disponibilidad de transfusiones sanguíneas • Uso reciente de aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (en los últimos 7-10 días)
<p>Relativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ascitis • Obesidad Mórbida • Infección en la cavidad pleural derecha o debajo del hemidiafragma derecho • Sospecha de hemangioma u otro tumor vascular • Enfermedad hidatídica (quistes equinocócicos)

Nota: Tomada de Randazzo et al., 2012, p. 7.

Las alteraciones de la hemostasia ya sean primarias (p ej. hemofilia) o adquiridas (uso de antiagregantes o anticoagulantes) son factores que pueden favorecer el sangrado, por lo que deben ser corregidas previas a la toma de la biopsia. Son contraindicaciones absolutas, el tiempo de protrombina por encima de 3 a 4 segundos del valor normal, un INR (índice internacional normalizado) mayor a 1.5 o cuando el recuento plaquetario sea menor a 50.000 mm^3 , que no revierten pese a la compensación previa (Rockey et al., 2009).

La ascitis es una contraindicación relativa, debido a que el líquido abdominal aumenta la distancia entre el sitio de punción y el parénquima hepático, dificultando obtener una muestra adecuada, además de un taponamiento inefectivo en caso de sangrado, por lo que es necesario realizar una

paracentesis evacuatoria previa a la toma de biopsia; lo mismo ocurre con la obesidad mórbida, en ambos casos se puede considerar otros métodos diagnósticos (Randazzo et al., 2012).

La biopsia hepática de lesiones tumorales es segura, aunque se debe tener cuidado con las lesiones vasculares como hemangiomas por su elevado riesgo de sangrado. Las lesiones malignas deben ser biopsiadas con cuidado por su hipervascularidad y el riesgo de diseminación, aunque no existe evidencia de aquello (Randazzo et al., 2012).

Actualmente la biopsia de lesiones infecciosas como el quiste equinocócico (enfermedad hidatídica) es una práctica segura, con bajo riesgo de diseminación o anafilaxia, sin embargo, se debe tener preparación y conocimiento de su manejo si se presentan (Rockey et al., 2009).

2.1.4. COMPLICACIONES

Cuando se realiza una biopsia hepática percutánea, se debe tener siempre presente el riesgo general de complicaciones (tabla 3), las que deben ser explicadas previamente al paciente aunque su tasa presentación sea baja (6%); de ellas menos del 0,11% pueden llegar a ser mortales (Randazzo et al., 2012).

Tabla 3: Complicaciones de biopsia hepática percutánea

Mayores <ul style="list-style-type: none">• Muerte• Hemorragia (intraabdominal, intrahepática, hemotórax)• Perforación de la vesícula biliar o intestinal• Neumotórax, hemotórax• Biopsia del riñón derecho o el páncreas• Fístula arteriovenosa intrahepática• Peritonitis biliar
Menores <ul style="list-style-type: none">• Dolor (sitio de biopsia, cuadrante superior derecho u hombro derecho)• Hipotensión transitoria (Respuesta vasovagal)• Neumoperitoneo• Hemobilia• Infección (sepsis bacteriana, absceso local)• Hematoma intrahepático o subcapsular

Nota: Tomada de Randazzo et al., 2012, p. 10

La complicación más común presentada en pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea es el dolor en el sitio de punción (25%), el cual comúnmente es leve, transitorio y difuso. El mecanismo por el que se produce no está claramente dilucidado, se cree que es por sangrado o extravasación de bilis en el sitio de punción y por edema de la cápsula de Glisson (Randazzo et al., 2012). Si el dolor es severo se debe considerar complicaciones mayores y ampliar estudios como el ultrasonido o la tomografía abdominal, basado siempre en un análisis específico en cada caso (Rockey et al., 2009). Las complicaciones mayores se refieren a aquellas que son potencialmente mortales, el 60% se presenta dentro de las primeras dos horas post biopsia, aunque pueden ocurrir dentro de las primeras 24 horas; entre ellas la más común es el sangrado, causado por lesión de una estructura vascular (Randazzo et al., 2012).

El sangrado subclínico como hematomas intrahepáticos o subcapsulares se presentan hasta el 23% de los pacientes, incluso asintomáticos y son detectados principalmente por ultrasonido. Un sangrado leve se presenta en 1/500 biopsias y clínicamente se asocia a hipotensión y taquicardia pero sin requerir intervención (Rockey et al., 2009). La hemorragia severa se presenta en 1 de cada 2500 a 10000 pacientes postbiopsia, en la misma existe evidencia radiológica de pérdidas intraperitoneales mayores con signos clínicos de hipovolemia marcada, y requiere una intervención emergente radiológica o quirúrgica (Rockey et al., 2009).

Complicaciones como el neumotórax, hemotórax, hemobilia, perforaciones intestinales, entre otras son más infrecuentes (Randazzo et al., 2012).

Los factores de riesgo establecidos, están en relación con el paciente, el operador y el procedimiento. Como se mencionó previamente, este estudio requiere un radiólogo experimentado para disminuir dicho riesgo y un paciente cooperativo durante la toma. Un factor adicional es el tamaño y el tipo de aguja y el número de muestras tomadas, incrementando el riesgo global de complicaciones hasta el 2% (Midia, Odedra, Shuster, Midia & Muir, 2019).

2.2. LESIONES HEPÁTICAS FOCALES

La identificación, caracterización y manejo de lesiones focales detectadas a nivel hepático es un problema común en la práctica clínica, y son usualmente detectados por estudios de imagen abdominal solicitados por otras indicaciones; la evidencia clínica y serológica ayuda en la determinación de su etiología por lo que en la mayoría de los casos la biopsia de las mismas se vuelve innecesaria (Pang et al., 2016).

No existe una indicación específica sobre cuando es necesario realizar biopsia de una lesión hepática, sin embargo se considera una práctica aceptada en que esta se realice cuando los estudios radiológicos, no hayan podido establecer el diagnóstico, o bien, se necesite confirmación histológica de las lesiones malignas para administrar un tratamiento oncoespecífico (Tapper & Lok, 2017).

El principal antecedente clínico a tomar en cuenta es si el paciente tiene una hepatopatía crónica (cirrosis), ya que en este contexto, es muy probable de que la lesión corresponda a un carcinoma hepatocelular (HCC), no así en pacientes jóvenes sin este antecedente en los que seguramente nos enfrentamos a una lesión benigna, principalmente para diferenciar la hiperplasia nodular focal o el adenoma (Tapper et al., 2017).

2.2.1. LESIONES HEPÁTICAS FOCALES MALIGNAS

2.2.1.1. CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular ocupa el cuarto lugar dentro de los tumores malignos con alta tasa de mortalidad a nivel mundial, en EE.UU se reportan de 7.2 a 10.3 muertes por cada 100.000 habitantes; puede estar asociada a una hepatopatía crónica en estadio cirrótico como en el caso de infección por Hepatitis B o C y el consumo crónico de alcohol; o en el caso de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que se puede presentar en estadios previos a la cirrosis (Villanueva, 2019).

Los pacientes con cirrosis hepática entran a vigilancia para detectar precozmente esta lesión, si se observa ecográficamente un nódulo hepático mayor a 1 cm, asociado o no a una AFP > 20 ng /ml necesariamente debe realizarse una tomografía computarizada o resonancia magnética multifásica para caracterización de la misma mediante los criterios LIRADS (Liver Imaging Reporting and Data

System) (Anexo 1), criterios radiológicos que tienen una sensibilidad entre 66% y 82%, y una especificidad superior al 90% (Lim & Singal, 2019).

La Asociación Americana de Estudio del Hígado (AASLD) actualmente recomienda la biopsia hepática cuando 2 estudios dinámicos de imagen no sean concluyentes, es decir tengan un score de LIRADS de LR-3 o LR-4, o cuando este score no sea aplicable, como en el caso de pacientes sin hepatopatía crónica (Desai, Sandhu, Lai & Sandhu, 2019).

Históricamente se reconocen varios subtipos del HCC dado sus características patológicas, el HCC convencional, fibrolamelar, carcinoma indiferenciado, HCC escirro, tipo linfopitelioma y HCC sarcomatoide, cada uno con sus características histopatológicas, sin influir en su manejo clínico (Jabbour, Lagana & Lee, 2019). Actualmente se está analizando una nueva clasificación del Hepatocarcinoma en 12 subtipos morfológicos a incluir en la quinta edición de la clasificación de los tumores digestivos brindada por la OMS (Jabbour et al., 2019).

2.2.1.2. COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

El colangiocarcinoma (CCA) constituye la neoplasia maligna relacionadas con el árbol biliar, según su localización anatómica se puede clasificar en intrahepático, extrahepático o perihilar y distal; por su morfología, se clasifica en formador de masa, infiltrante periductal e intraductal (Forner, Vidili, Rengo, Bujanda, Ponz-Sarvisé & Lamarca, 2019).

Los CCA intrahepáticos se presentan generalmente como lesiones focales a nivel del parénquima hepático, mientras que los extrahepáticos se asocian a obstrucción biliar (Forner et al., 2019). En la actualidad el colangiocarcinoma intrahepático se presenta en 2,1 por cada 100,000 habitantes, y se asocia a factores de riesgo como la colangitis esclerosante primaria, infecciones parasitarias (p.ej. *Clonorchis sinensis*), quistes de colédoco, cirrosis, diabetes y tabaquismo (Bridgewater et al., 2014). En los estudios radiológicos dinámicos puede tener diferentes características. En la tomografía computarizada muestra un realce en la fase arterial con un progresivo realce central, el cual persiste en la fase tardía; la invasión vascular, ganglionar y diseminación periférica (metástasis) también son observadas. En la Resonancia magnética son hiperintensos en T2 con hipointensidad central por

fibrosis, y en T1 se muestra iso o hipointensos con zonas hipovasculares en la fase retardada (Pang et al., 2016).

La biopsia es obligatoria para la confirmación diagnóstica y se basa en la clasificación de la OMS en la que se evidencia un adenocarcinoma o carcinoma mucinoso con patrón un histológico de estructuras papilares/tubulares con diferente grado de fibrosis estromal, los cuales pueden ser indistinguibles de tumores extrabiliares, como el esófago, el estómago, los pulmones y el páncreas, por lo que requiere un estudio meticuloso y un patólogo experto (Forner et al., 2019).

2.2.1.3. METÁSTASIS HEPÁTICAS

El hígado se encuentra comúnmente afectado por lesiones metastásicas, principalmente de órganos digestivos, entre ellos de estómago, páncreas y colon, siendo este último el más frecuente (35%); así como también de órganos extradigestivos: riñón, neuroendócrino, tiroides, entre otros, donde su morfología, patogenia y patología corresponden a la neoplasia primaria (Ridder, Wilt, Simmer, Overbeek, Lemmens & Nagtegaal, 2016).

Estas lesiones tienen diferentes características radiológicas según su estirpe, generalmente son hipoeoicas en la ecografía, hipodensas en la TC e hipointensas en la RM durante la fase venosa portal, y corresponden a tumores hipovasculares, comúnmente a neoplasias gastrointestinales, cáncer de mama o pulmón. Las lesiones hipervasculares muestran un realce homogéneo en la fase arterial e incluyen neoplasias como tumores neuroendócrinos, tiroides, melanoma y células primarias renales (Pang et al., 2016).

2.2.2. LESIONES HEPÁTICAS FOCALES BENIGNAS

En pacientes adultos la lesión hepática benigna más frecuente es el hemangioma, sin embargo estas lesiones no son objeto de biopsia debido a su vascularidad y sus subsecuentes complicaciones (p. ej. hemorragia) (Hamad & Mukherjee, 2019).

- **HIPERPLASIA NODULAR FOCAL (HNF)**

La hiperplasia nodular focal representa un 8% de las lesiones benignas, se presenta principalmente en mujeres (8:1 vs hombres), entre 20-50 años, por lo que se considera que tiene una asociación hormonal (estrógenos) (Hamad & Mukherjee, 2019). Actualmente no se ha comprobado que el uso de anticonceptivos orales sea una causa de HNF, sin embargo las mujeres que los utilizan tienen lesiones más grandes (Fukahori et al., 2019).

La HNF son lesiones constituidas por hepatocitos normales, se comporta como una lesión regenerativa; su característica principal es la presencia de “cicatriz central”, la cual histológicamente consiste en fibras de colágeno rodeadas por arterias y venas aberrantes con septos fibrosos (Hamad et al., 2019).

Ecográficamente demuestra cambios muy sutiles, es iso o hipoecogénico, ligeramente no homogéneo debido a la cicatriz central; en los estudios dinámicos (TC y RM) muestra una rápida y homogénea captación de contraste en la fase arterial temprana con un rápido retorno en las fases venosa portal y tardía (Venkatesh et al., 2014).

- **ADENOMA HEPATOCELULAR (HCA)**

El HCA es un tumor epitelial benigno del hígado, que se presenta principalmente en mujeres menores de 50 años, hombres que utilizan anabólicos o en pacientes pediátricos con enfermedades de almacenamiento del glucógeno; y es 10 veces menos frecuente que HNF (Renzulli, Clemente, Tovoli, Cappabianca, Bolondi & Golfieri, 2019).

El estudio histopatológico muestra una lesión tumoral con dispersos canales vasculares de paredes delgadas y ausencia venas portales, centrales, vías biliares o tejido conectivo. Dependiendo del subtipo de HCA (HCA – factor nuclear hepatocítico 1 α mutado, HCA - β -catenina mutada, HCA-inflamatorio, y HCA – no clasificado) pueden estar presentes diversos grados de esteatosis hepática, células inflamatorias, proliferación de los conductos biliares, hemorragia o vasos sanguíneos distróficos (Dietrich, Tannapfel, Jang, Kim, Burns & Dong, 2019).

Radiológicamente son lesiones bien definidas, encapsuladas, hipervasculares y heterogéneas; en la tomografía se observa como focos hipo o hiperdensos según su contenido (lipídico o hemorrágico). La resonancia magnética muestra lesiones heterogéneas en sus 2 fases (Pang et al., 2016).

2.3. LESIONES HEPÁTICAS PARENQUIMATOSAS (DIFUSAS)

2.3.1. HEPATOPATÍAS INFECCIOSAS

- **VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)**

A nivel mundial la infección crónica por hepatitis B (VHB) sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad, con aproximadamente 257 millones de personas afectadas; su cronicidad varía desde un portador inactivo hasta cirrosis hepática, etapa con sus ya conocidas complicaciones y un riesgo elevado de HCC. Este espectro de enfermedad depende tanto del huésped como del virus, y sin un tratamiento oportuno presenta una mortalidad entre 15 a 40% (Aberra et al., 2019).

El diagnóstico se basa en marcadores serológicos que indican su cronicidad (p.ej. HBsAg y carga viral) y es indispensable evaluar los pacientes con enfermedad hepática progresiva en los que el tratamiento antiviral oportuno logra revertir la fibrosis hepática, reduciendo notablemente el riesgo de cirrosis, insuficiencia hepática y HCC (European Association for the Study of the Liver, 2017).

La evaluación de fibrosis hepática y necroinflamación es fundamental para tomar decisiones sobre el tratamiento antiviral y actualmente se usan métodos no invasivos como el Fibroscan o scores serológicos (p.ej APRI score), aunque son extrapolados de estudios realizados en pacientes con hepatitis C (Gou et al., 2019).

La biopsia hepática es el gold estándar para evaluar dichos parámetros aunque actualmente no se usa ampliamente en la práctica clínica; no existen hallazgos histológicos patognomónicos que lo diferencien de otras hepatitis virales, sin embargo el rasgo más característicos de la hepatitis B crónica es el hepatocito en vidrio deslustrado, el cual se cree que se debe a la acumulación de HBsAg dentro del mismo (Thio & Hawkins, 2015).

- **VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)**

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía crónica, con un espectro muy variable de enfermedad hasta llegar a una fibrosis extensa y cirrosis; los avances médicos permiten actualmente una mejor comprensión de su evolución, métodos de diagnóstico y tratamientos óptimos, aun así se estima que existen aproximadamente 71 millones de afectados (European Association for the Study of the Liver, 2018).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la detección en suero o plasma de ARN de hepatitis C y debe realizarse un screening en pacientes con factores de riesgo y según la epidemiología local; si un paciente es positivo debe ser tratado y se debe evaluar la severidad de fibrosis hepática principalmente con métodos no invasivos como los mencionados en la hepatitis B; la combinación de biomarcadores serológicos y de rigidez hepática mejoran la precisión (European Association for the Study of the Liver, 2018).

La biopsia hepática generalmente es indicada en casos de etiología mixta (p.ej autoinmunidad) y las características histológicas generalmente observadas son: daño epitelial de pequeños conductos biliares, formación de agregados linfoides, a veces con centros germinales en los tractos portales y esteatosis, aunque estos no son patognomónicos de VHC (Limaiem, Sassi, Bouraoui & Mzabi, 2017).

- **VIRUS NO HEPATOTROPOS**

Las hepatitis virales son en su mayoría causadas por virus Hepatotropos como los mencionados anteriormente, sin embargo existen otros agentes virales (no Hepatotropos) que clínicamente pueden ser indistinguibles; la mayoría de los virus no hepatotropos pertenecen a la familia del herpes virus (HSV), como el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV) (Gupta, Ballani, Kumar & Sarin, 2015).

El **Virus de Epstein Barr (EBV)** es miembro de esta familia y aproximadamente el 95% de la población adulta es seropositiva y se presenta generalmente como una virosis la cual es autolimitada, y aunque el 90% de los paciente tienen alteraciones de las pruebas de función hepática son raros los

casos que se presentan como una hepatitis fulminante principalmente en inmunocomprometidos; su diagnóstico es principalmente serológico y su tratamiento es sintomático (Kim, 2011).

La gran mayoría de casos no necesitan biopsia hepática, pero cuando se realiza los hallazgos histopatológicos muestran un infiltrado sinusoidal de células mononucleares, el llamado patrón de cuentas indias, infiltrado inflamatorio del tracto portal mixto y balonización - vacuolización hepatocitaria (Talwani, Gilliam & Howell, 2011).

El **Citomegalovirus (CMV)** es similar al EBV, tanto en su sintomatología y alteraciones hepáticas con tasas de seroprevalencia entre 60 – 100% en adultos, sin embargo tiene especial importancia en pacientes inmunocomprometidos, principalmente postrasplante hepático en las que la incidencia varía del 2 al 34% (Talwani et al., 2011), condición que podría comprometer la supervivencia del paciente.

El diagnóstico se realiza con detección de antígenos serológicos o detección de DNA mediante técnicas de inmunoensayo. El análisis histológico del parénquima hepático muestra una respuesta inflamatoria con reacción celular multinucleada gigante, necrosis multifocal y estasis biliar. Las células gigantes que contienen inclusión nuclear, a veces llamadas inclusiones de 'ojo de búho', se pueden encontrar en los hepatocitos o el epitelio del conducto biliar (Kim, 2011).

• OTROS AGENTES INFECCIOSOS

La **Tuberculosis** a nivel hepático es una entidad poco frecuente, alrededor de 1% del total de casos presentados de esta enfermedad, clínicamente se manifiesta con fiebre (60 – 90%), pérdida de peso (55 – 75%), hepatomegalia (80 – 95%), esplenomegalia (25 – 57%) e ictericia (11 a 35%); acompañadas hasta un 70% con elevación de transaminasas (Talwani et al., 2011).

Los estudios de imagen, principalmente la tomografía muestra lesiones focales únicas o múltiples (tuberculoma) que muchas veces puede ser difícil diferenciarlo de lesiones malignas, por lo que es útil la biopsia hepática, la cual a la toma de la muestra se tiene una “sensación arenosa”, e histológicamente el hallazgo del granuloma caseificante (encontrado en 30-67%) es diagnóstico; la presencia de un granuloma no caseificante, se utiliza la prueba rápida bacilo/ ácido o cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* (Bandyopadhyay & Maity, 2013).

La infección hepática de **Cándida** se presenta generalmente como una complicación de una candidiasis diseminada en pacientes con neoplasias hematológicas que se están recuperando de una neutropenia grave prolongada, sin embargo cada vez es más infrecuente dada a la profilaxis antifúngica en estos pacientes. El síntoma más común es el dolor abdominal y signos clínicos como fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia; estas características clínicas se acompañan de elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina. En los estudios de imagen dinámicos se observa múltiples lesiones pequeñas en aspecto de “ojo de buey”. La biopsia hepática cuando se la realiza muestra inflamación granulomatosa y elementos fúngicos observados con tinciones específicas (Talwani et al., 2011).

2.3.2. HEPATOPATÍAS METABÓLICAS

2.3.2.1. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NASH/EHNA)

El hígado graso no alcohólico es una de las patologías hepáticas más frecuentes, que afecta aproximadamente al 25% de la población adulta, y hasta un 90% de los pacientes con obesidad; se estima que la prevalencia mundial aumentará a un 33.5% para el 2030 (Zhou, Cai, She & Li, 2019). Esta enfermedad tiene un amplio espectro de presentación, iniciando en una esteatosis simple y progresando a una esteatohepatitis con grados variables de fibrosis o complicaciones de una ya presente cirrosis (Zhou et al., 2019).

Entre su patogénesis tiene especial mención el estado nutricional y el consumo de macronutrientes, principalmente dietas altas en grasas saturadas, hidratos de carbono y baja en fibra; la sacarosa y fructosa se consideran esteatogénicas debido a su impacto en las vías metabólicas, hormonales y disbiosis intestinal (Carr, Oranu & Khungar, 2019).

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina produce aumento de la lipólisis, reducción del almacenamiento de glucógeno hepático y aumento de la gluconeogénesis, desencadenando una lipotoxicidad, que deteriora aún más la señalización insulínica, produce mayor daño oxidativo y promueve la necroinflamación, su progresión de HGNA a NASH y el desarrollo de fibrosis y carcinoma hepatocelular (Carr et al., 2019).

La biopsia hepática proporciona con precisión información el grado de inflamación y fibrosis hepática y ayuda a confirmar HGNA/NASH o descartar otras entidades. La esteatosis resulta de la acumulación hepatocelular de gotas de lípidos macrovesiculares citoplasmáticos que desplazan el núcleo; estas inclusiones son núcleos lipídicos neutros (triglicéridos) rodeados por una única membrana de fosfolípidos (Arab, Barrera & Arres, 2018).

La evaluación histológica proporciona información importante del grado de inflamación y fibrosis que puede guiar las estrategias de tratamiento, estratificar el riesgo de que un paciente determinado desarrolle una enfermedad hepática avanzada o establecer la etapa de la enfermedad (Arab et al., 2018).

Los estudios no invasivos pueden ayudar a clasificar a los pacientes con HGNA y evitar la biopsia hepática en un número significativo de sujetos; estos estudios incluyen varias herramientas de predicción clínica, como marcadores directos de necroinflamación (medición de fragmentos circulantes de la queratina 18), fibrosis (evaluación del colágeno plasmático tipo III, Pro-C3), determinaciones de proteínas involucradas en la fibrogénesis (FibroTest), o modelos predictivos compuestos (por ejemplo, índice FIB-4, puntaje de fibrosis NAFLD, puntaje BARD y otros) (Arab et al., 2018).

Los nuevos métodos de imagen como la elastografía transitoria controlada por vibración (VTCE, Fibroscan), imágenes de fuerza de radiación acústica (ARFITM), elastografía de onda corta (SWE); o elastografía basada en RM (MRE); evalúan NASH y fibrosis, además, algunas de estas pruebas son útiles para la cuantificación de la esteatosis (es decir, el parámetro de atenuación de coeficiente [CAP] y la densidad de protones de la fracción grasa por resonancia magnética [MRI-PDFF]), que también pueden tener importancia pronóstica (Zhou et al., 2019).

2.3.2.2. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno de sobrecarga de hierro producido por una afectación autosómica recesiva que resulta en la falla de la respuesta normal de la hepcidina en las reservas de hierro del cuerpo, lo que lleva a un aumento de su absorción duodenal en la ingesta diaria (Pilling et al., 2019).

Es la afección genética más común en personas de ascendencia europea, y ocurre en los casos de homocigosidad atribuible a dos mutaciones del gen HFE, con el 95% de las personas afectadas con la mutación p.C282Y (p.Cyst282Tyr) y el 4% con la variante p.His63Asp (Pilling et al., 2019).

La acumulación de hierro en los órganos parenquimatosos desencadena principalmente diabetes y cirrosis hepática; esta sobrecarga produce un daño oxidativo dependiente del hierro con deterioro mitocondrial, microsomal y lisosomal; las células de Kupffer se activan como subproductos liberados de los hepatocitos lesionados cargados de hierro y producen citocinas profibrogénicas, que a su vez estimulan a las células estrelladas hepáticas para que sinteticen mayores cantidades de colágeno lo que conduce a fibrosis patológica (Bacon, Adams, Kowdley, Powell & Tavit, 2011).

Aunque el estudio del gen HFE es confirmatorio de la enfermedad, la biopsia hepática constituye una herramienta fundamental en el diagnóstico de hemocromatosis, en donde se observa la concentración de este mineral; el gradiente descendiente de hierro de la región periportal a la pericentral con ausencia de hierro en las células del sistema reticuloendotelial (RES) son características de la HH tipo 1 y 3 (Kanwar & Kowdley, 2013). La HH tipo 2 se caracteriza por una tinción de hierro mucho más pesada que puede ser panlobular y sin preservar las células RES y la tipo 4 tiene un patrón de tinción de hierro significativamente diferente con una preponderancia de hierro en las células RES y la implicación de los hepatocitos a medida que la enfermedad progresa (Kanwar et al., 2013).

2.3.2.3. ENFERMEDAD DE WILSON (WD)

La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario autosómico recesivo debido a la acumulación de cobre causado por una disfunción de una ATPasa de tipo P transportadora de cobre, que es esencial en su excreción por la bilis; es una enfermedad muy infrecuente y ocurre en aproximadamente 1 de cada 30.000 habitantes (Poujois & Woimant, 2017).

El gen afectado (ATP7B), se encuentra en el cromosoma 13q14.3 y produce la acumulación de cobre principalmente en el hígado, pero también en el cerebro, la córnea y el riñón. La presentación clínica más frecuente de WD es la afectación hepática, con amplias manifestaciones, que varían desde

hepatomegalia e hígado graso, hasta hepatitis aguda, con aminotransferasas elevadas, insuficiencia hepática, ictericia, y cirrosis (Poujois et al., 2017).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en pacientes entre 3 y 40 años con alteración neurológica inexplicada (principalmente con trastorno motor extrapiramidal y cerebeloso), disfunción hepática o psiquiátrica. Los estudios que orientan el diagnóstico es la concentración de ceruloplasmina (<20 mg/dl), cobre urinario (> 100ug/24h), junto con la visualización de los anillos de Kayser-Fleischer al examen oftalmológico (Shribman, Warner & Dooley, 2019).

Las anomalías evidenciadas mediante biopsia hepática en etapas tempranas de la enfermedad incluyen esteatosis leve (tanto microvesicular como macrovesicular), núcleos glucogenados y necrosis hepatocelular focal; la apoptosis es una característica prominente en la insuficiencia hepática aguda debido a WD (Roberts & Schilsky, 2008).

La detección de cobre en los hepatocitos es variable, se encuentra en el citoplasma unido a la metalotioneína en etapas tempranas, y predominantemente en los lisosomas en etapas posteriores. La proteína de unión al cobre se puede teñir mediante varios métodos, incluida la tinción de rodamina u orceína; La tinción de azufre Timms es más sensible para la proteína de unión al cobre pero no se aplica de manera rutinaria (Roberts et al., 2008).

El análisis ultraestructural de las muestras de hígado revela anormalidades mitocondriales específicas, los hallazgos típicos incluyen variabilidad en tamaño y forma, mayor densidad del material de la matriz y numerosas inclusiones lipídicas y material granular fino que puede ser cobre; la alteración más llamativa es el aumento del espacio intracrystal con la dilatación de las puntas de las crestas, creando un apariencia quística; en ausencia de colestasis, estos cambios se consideran esencialmente patognomónicos de WD (Roberts et al., 2008).

2.3.2.4. DEFICIENCIA A1-ANTRITRIPSINA

La deficiencia de A1- antitripsina forma parte de un grupo de enfermedades llamadas serpinopatías que se caracterizan por la polimerización intracelular de los miembros del inhibidor de la serin proteasa o la superfamilia de la serpina, y es el más común de estos trastornos genéticos con la deficiencia severa del alelo Z, que causa una retención de estas proteínas dentro de los hepatocitos;

está presente en 1:25 de la población caucásica del norte de Europa, de los cuales 1: 2000 son homocigotos. No existe un tratamiento específico para la enfermedad hepática y ocupa el 3,5% y el 1,1% de los trasplantes de hígado pediátricos y de adultos en el Reino Unido, respectivamente (Lomas, Hurst & Gooptu, 2019).

El diagnóstico se confirma mediante la detección de niveles séricos de A1AT y la fenotipificación por enfoque isoeléctrico es el gold estándar; aunque la biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, puede ser útil en casos difíciles y/o para el pronóstico. Histológicamente, las proteínas ATZ insolubles se caracterizan por glóbulos que se tiñen de color rosa brillante con el ácido peryódico de Schiff, pero a diferencia de los gránulos de glucógeno, son resistentes al tratamiento con diastasa. El anticuerpo anti-humano A1AT también puede confirmar la presencia de glóbulos de ATZ (Mitchell & Khan, 2017).

Los estudios de microscopía electrónica pueden identificar múltiples inclusiones globulares dentro de las cisternas del retículo endoplasmático, las cuales se encuentran dilatadas y congestionadas. A medida que se acumulan los glóbulos de ATZ, la lesión crónica de hepatocitos por estrés por toxicidad conduce al daño mitocondrial (Mitchell & Khan, 2017).

2.3.3. HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES

2.3.3.1. HEPATITIS AUTOINMUNE (AIH)

La hepatitis autoinmune (AIH) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, de causa desconocida que afecta a todos los grupos de edad, etnia y está presente en todas las regiones geográficas, afectando principalmente al género femenino en un 76% de todos los casos. Se estima que su prevalencia es de 16-18 casos/100.000 habitantes. Es una de las principales causas de trasplante hepático (2% al 3% de los trasplantes de hígado pediátricos y del 4% al 6% de los adultos) (Lowe & John, 2019).

Se desconoce la patogénesis de esta enfermedad, se cree que en individuos genéticamente predispuestos expuestos a un desencadenante (posiblemente medicamentos, toxinas, agentes infecciosos) se produce una respuesta inmunitaria mediada por células T dirigidas al hepatocito que

lleva a un proceso inflamatorio progresivo y fibrosis; esta predisposición genética esta principalmente asociada al antígeno leucocitario humano (HLA), principalmente HLADR3 en la población caucásica (Lowe & John, 2019).

El diagnóstico de AIH se basa en la sospecha clínica, marcadores serológicos y análisis de la histología hepática, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) en 1999 creó unos criterios diagnósticos con una sensibilidad entre el 97 y 100%, y con una especificidad entre el 66 y 92%, por lo que en el 2008 se desarrollan nuevos criterios simplificados que mejoran la especificidad al 97%, disminuyendo la sensibilidad al 88% (Morillas, Sala & Planas, 2010). El anexo dos enumera los criterios mencionados (Czaja, 2018).

La biopsia hepática debe realizarse previo al inicio del tratamiento, ya que evalúa la actividad y respuesta necroinflamatoria. Los hallazgos típicos consisten en hepatitis de interfase con células linfocíticas / linfoplasmáticas portales que se extienden hacia el lóbulo, hepatocitos en rosetas y emperipolesis (linfocitos localizados dentro de los hepatocitos); aunque ninguno de estos hallazgos es patognomónico de la enfermedad (Dalekosa, Koskinasc & Papatheodoridis, 2019).

En procesos agudos se puede observar hepatitis panlobular con colapso parenquimatoso, presencia de folículos linfoides portales, infiltrados inflamatorios enriquecidos por células plasmáticas, perivenulitis central y necrosis pericentral, hallazgos similares a los observados en el daño agudo inducido por fármacos (Dalekosa et al., 2019).

2.3.3.2. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (PBC)

La colangitis biliar primaria (PBC) es una enfermedad crónica, colestásica y autoinmune, y al igual que AIH se cree que es combinación de predisposición genética y desencadenantes ambientales; se presenta con mayor frecuencia en mujeres en su quinta o sexta década de la vida y se considera una enfermedad rara que afecta aproximadamente a 4,5 casos/100.000 habitantes en EEUU (Younossi, 2018).

La PBC se caracteriza por una destrucción inflamatoria, predominantemente mediada por células T, de los conductos biliares intrahepáticos. Clínicamente los pacientes presentan fatiga, prurito, osteopenia/osteoporosis, hipercolesterolemia y xantelasmas. Analíticamente los pacientes presentan

elevación de las pruebas de función hepática con un predominio del patrón colestásico, asociado a la presencia serológica del anticuerpo mitocondrial (AMA), el cual es altamente específico de la enfermedad detectado en el 90-95% de los pacientes con PBC (Lindor, Bowlus, Boyer, Levy & Mayo, 2018).

La biopsia hepática en la mayoría de los pacientes ya no es necesaria para el diagnóstico. Histológicamente se caracteriza por una colangitis crónica no supurativa que afecta principalmente a los conductos biliares interlobulares y septales; cuando las lesiones focales muestran cambios inflamatorios intensos y necrosis alrededor de los conductos biliares, a menudo se usa el término "lesión ductal florida". El infiltrado inflamatorio consiste en células plasmáticas, macrófagos y células polimorfonucleares (especialmente eosinófilos) y está en contacto cercano con la membrana basal de los colangiocitos, los cuales sufren necrosis; hay pocas (si las hay) lesiones arteriales, en contraste, las vénulas portales a menudo son comprimidas y ocluidas por la reacción inflamatoria (Lindor et al., 2018).

2.3.3.3. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (PSC)

La colangitis esclerosante primaria (PSC, por sus siglas en inglés) es una enfermedad hepática crónica que se caracteriza por estenosis biliares multifocales intra y extrahepáticas, las cuales son mediadas inmunológicamente, y se presenta en aproximadamente 0,91 a 1,3/100.000 habitantes. De acuerdo a la zona de estenosis se puede clasificar de pequeños o grandes conductos (Maurice & Thorburn, 2019).

Los síntomas son infrecuentes en etapas tempranas de la enfermedad, en los casos más establecidos se presentan hasta en el 56% de los pacientes que cursan generalmente con dolor en el cuadrante superior derecho, prurito, fatiga, ictericia, fiebre y pérdida de peso; el 75% de los pacientes presentan alteración bioquímica dada por colestasis, y en estudios de imagen (ecografía, Colangiografía o CPRE) se observa dilataciones y estenosis del árbol biliar (Maurice et al., 2019).

El amplio uso de técnicas de imagen ha reducido el uso de la biopsia hepática y este debe solicitarse para aclarar el diagnóstico y modificar el tratamiento, principalmente cuando existe la sospecha que

se encuentre asociada a IgG4, síndrome de sobre posición o para el diagnóstico de PSC de pequeños conductos (Maurice et al., 2019).

El hallazgo patognomónico de PSC es la fibrosis periductal concéntrica de "piel de cebolla"; otras características incluyen proliferación del conducto biliar, cambios inflamatorios periportales crónicos, colangioectasia, ductopenia y diversos grados de fibrosis y cirrosis. En la práctica, la evaluación histológica a menudo no es específica, lo que demuestra las características generales de colestasis. Un sistema reconocido describe cuatro etapas: (1) inflamación periportal, (2) fibrosis periportal, (3) fibrosis ductopénica, y (4) cirrosis (Chapman et al., 2019).

2.3.3.4. SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN

Las hepatopatías autoinmunes se describieron previamente, sin embargo existen pacientes afectados por una combinación de los mismos, generalmente pacientes con hepatitis autoinmune (IAH) con patrones colestásicos que pueden estar en relación a colangitis biliar primaria (PBC) en una prevalencia del 7% al 13%, o colangitis esclerosante primaria (PSC) presente del 6% a 11% de pacientes con IAH. La sobreposición se sospecha principalmente cuando no existe una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor convencional (Czaja, 2013).

Se debe tener en cuenta que un 5% a 11% de pacientes con IAH, puede presentar un síndrome colestásico en ausencia de PBC y PSC de conductos grandes (Czaja, 2013).

El síndrome de sobreposición PBC/PSC es extremadamente raro, con una frecuencia estimada en un 0,7%, analizada en una cohorte de 261 pacientes con enfermedad hepática autoinmune seguida durante 20 años. (Aguilar et al., 2015).

En el **síndrome de superposición HAI-PBC** se considera diagnóstico la presencia del anticuerpo antimitocondrial (AMA), acompañado de los hallazgos histológicos de lesión o pérdida del conducto biliar en un paciente con una hepatitis autoinmune clásica; el nivel de fosfatasa alcalina sérica y los hallazgos histológicos de colangitis destructiva indican la fuerza de la asociación con PBC y dirigen la estrategia de manejo (Aguilar, Zamora & Torre, 2015). Otros hallazgos histológicos pueden incluir granulomas portales o acinares, y colangitis linfocítica no destructiva. Los Criterios de París

proporcionan una base objetiva para hacer el diagnóstico del síndrome de superposición con PBC y tienen una alta sensibilidad (92%) y especificidad (97%) (Aguilar et al., 2015).

En el **síndrome de sobreposición HAI / PSC**, los pacientes con hepatitis autoinmune muestran cambios colangiográficos de estenosis focales y dilataciones del árbol biliar característicos de PSC, los cuales justifican el diagnóstico. La biopsia hepática puede revelar hepatitis de interfase con o sin células plasmáticas, edema portal o fibrosis, ductopenia, tortuosidad ductal, proliferación ductal, y raramente colangitis fibrosa obliterante (Aguilar et al., 2015).

La enfermedad inflamatoria intestinal es común en adultos con este síndrome de superposición, pero su ausencia no impide el diagnóstico. La colangiografía de rutina no se ha promulgado para adultos con AIH clásica en ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal, y la detección del síndrome de superposición AIH-PSC en adultos generalmente se debe a la presencia de colitis ulcerosa crónica, características colestásicas marcadas o deficiente respuesta al tratamiento (Chapman et al., 2019).

2.3.4. HEPATOPATÍAS TÓXICAS

2.3.4.1. HEPATITIS ALCOHÓLICA (AH)

La enfermedad hepática alcohólica es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo; la OMS indica que existen 3,3 millones de muertes al año (6% de todas las muertes globales), son atribuibles al consumo de alcohol; su abuso es un factor de riesgo en aproximadamente el 50% de los casos de cirrosis (Singal et al., 2019). Sin embargo, el abuso y la dependencia no son sinónimo de enfermedad hepática alcohólica, ya que solo entre el 10 y el 20% de los bebedores crónicos desarrollan formas graves como hepatitis alcohólica (AH) o cirrosis (Singal et al., 2019).

La enfermedad del hígado graso alcohólico se diagnostica en un paciente con un desorden del consumo de alcohol que presentan en la ecografía esteatosis hepática acompañado de elevación de transaminasas (AST > ALT), bilirrubina sérica <3 mg /dL y ausencia de otras causas de enfermedad hepática; dichas alteraciones son producidos por el efecto toxico directo del acetaldehído (metabolito del alcohol) sobre las mitocondrias y los microtúbulos de los hepatocitos. La mayoría de los pacientes son asintomáticos (Kong et al., 2019).

El diagnóstico es clínico, ya que no existen pruebas de laboratorio definitivas y se realiza mediante exclusión otras causas de enfermedad hepática. La principal herramienta de detección de abuso del alcohol y dependencia es el test de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol (AUDIT), el cual es un cuestionario de 10 ítems que ha sido validado como una herramienta clínica para la detección precisa de consumo de alcohol, un puntaje > 8 indica abuso de alcohol y un puntaje de > 20 indica dependencia con una alta sensibilidad y especificidad (Kong et al., 2019).

Aunque el diagnóstico histológico no es necesario, la biopsia hepática ayuda a esclarecer el mismo en caso de duda y a excluir las condiciones coexistentes. Las características histológicas de lesión por alcohol pueden variar dependiendo de la extensión y el estadio de la lesión, sin ser patognomónicas de la misma. La esteatosis macrovesicular es el patrón temprano y más comúnmente visto, la cirrosis puede ocurrir después de un consumo promedio de 10.5 años en el 10% de los pacientes con esteatosis (Asociación Latinoamericana para Estudio del Hígado, 2019).

En pacientes con hepatitis alcohólica, los principales hallazgos son esteatosis, lesión hepatocelular caracterizada por hepatocitos balonizados que a menudo contienen inclusiones eosinofílicas amorfas llamadas MDB rodeadas de neutrófilos, fibrosis intra-sinusoidal, también fibrosis perivenular y / o periportal, y cirrosis; otros hallazgos histológicos asociados con AH pueden incluir megamitocondrias, degeneración espumosa de hepatocitos y necrosis esclerosante hialina aguda (ALEH, 2019).

2.3.4.2. LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DILI)

La lesión hepática inducida por fármacos es un problema clínico poco frecuente, con una incidencia estimada entre 14 a 19 casos por cada 100.000 personas, y clínicamente debuta con ictericia en el 30% de los casos. Esta lesión es responsable del 3 al 5% de los ingresos hospitalarios por ictericia y es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda en la mayoría de los países occidentales, representando más de la mitad de los casos (Hoofnagle & Björnsson, 2019).

La lesión hepática inducida por fármacos se clasifica como directa e idiosincrática. La hepatotoxicidad directa se presenta como una lesión predecible, dosis-dependiente y es reproducible; es causada por agentes que son intrínsecamente tóxicos para el hígado. La hepatotoxicidad

idiosincrática es una lesión impredecible, no depende de la dosis y no es reproducible; es causada por agentes que tienen poca o ninguna toxicidad hepática y es más infrecuente, generalmente se presenta en 1 de cada 2.000 a 100.000 exposiciones de pacientes (Hoofnagle et al., 2019).

La biopsia hepática tiene un papel limitado cuando la afección se presenta con manifestaciones típicas y las pruebas no invasivas se consideran diagnósticas. El DILI clínicamente simula otras enfermedades hepáticas y la lesión hepática puede resolverse rápidamente al suspender la medicación causal. En el 9% de los casos es indistinguible de AIH incluso después de investigaciones detalladas y se piensa que la droga fue el desencadenante de la AIH (European Association for the Study of the Liver, 2019).

Los hallazgos histológicos que demuestran DILI son colestasis hepatocelular y la presencia de neutrófilos portales, mientras que la presencia de fibrosis sugiere AIH. La eosinofilia en las biopsias hepáticas se ha asociado con una tasa más alta de recuperación de DILI, mientras que la presencia de necrosis se asoció con una tasa de supervivencia más baja (European Association for the Study of the Liver, 2019).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

La biopsia hepática conjuntamente con su estudio histopatológico es el método de mayor utilidad para el diagnóstico, pronóstico y manejo de enfermedades hepáticas, cuando a través de técnicas no invasivas no se ha logrado dilucidar la etiología de las mismas (Randazzo et al., 2012).

Este estudio generalmente se solicita a pacientes del área clínica de gastroenterología y hepatología, en dos escenarios clínicos; pacientes quienes presentan alguna lesión sólida hepática la cual no se ha determinado su estirpe en los estudios de imagen realizados, y pacientes quienes presentan alteración bioquímica de las enzimas hepáticas, en las que los estudios serológicos no han hallado el desencadenante de dicha alteración (Rockey et al., 2009).

La presente investigación se enfocó en determinar las indicaciones de biopsia hepática percutánea en los pacientes adultos atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 – junio 2019, con el fin de establecer cuáles fueron las principales patologías y así iniciar un tratamiento oportuno, modificando de forma positiva el pronóstico de los pacientes.

Este proyecto de investigación no presenta ningún conflicto bioético al tratarse de un análisis de datos tomados de registros médicos e historias clínicas.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las indicaciones para realizar biopsia hepática percutánea y su relación con los hallazgos histopatológicos en pacientes adultos atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 – junio 2019?

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la relación entre las indicaciones de biopsia hepática percutánea y los hallazgos histopatológicos en pacientes adultos atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2015 – junio 2019.

3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar de acuerdo al sexo y edad los pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea.
- Determinar la frecuencia de los diagnósticos histopatológicos evidenciados en los pacientes adultos sometidos a biopsia hepática percutánea.
- Identificar la frecuencia de complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea.

3.4. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El diseño del estudio fue de tipo observacional descriptivo, retrospectivo.

3.5. UNIVERSO Y MUESTRA

En el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín se realizaron 556 biopsias hepáticas en el periodo comprendido entre enero 2015 – junio 2019, de los cuales 392 se tomaron de manera percutánea y 346 cumplieron los criterios de inclusión.

3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

3.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Historias clínicas completas.
- Pacientes adultos sometidos a biopsia hepática percutánea.

3.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes adultos no sometidos a biopsia hepática percutánea.

3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	DIMENSIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INDICADOR
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la realización del procedimiento.	Cuantitativa discreta	Años de vida	Años	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximos y mínimos
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	1 = Masculino 2 = Femenino	Frecuencias Porcentaje
INDICACIÓN DE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	Motivo clínico por el cual se solicitó una biopsia hepática percutánea	Cualitativa Nominal	Diagnóstico Pronóstico Manejo	1= Diagnóstico 2= Pronóstico 3= Manejo	Frecuencias Porcentajes
TIPO DE OBTENCIÓN DE BIOPSIA HEPÁTICA	Es la obtención de una muestra de tejido hepático para su estudio al microscopio. Se realiza una punción en el hígado con una aguja que obtiene, por aspiración o por corte, obteniendo un pequeño fragmento de hígado.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB) Biopsia core (CNB)	1= Biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB) 2= Biopsia core (CNB)	Frecuencias Porcentajes
TIPO DE LESIÓN QUE REQUIERE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	Alteración hepática evidenciada por métodos no invasivos, serológicos o radiológicos que requieren confirmación histopatológica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesión focal Lesión parenquimatosa	1 = Lesión focal 2 = Parenquimatosa	Frecuencias Porcentaje
LESIONES HEPÁTICAS FOCALES	Lesión hepática sólida o quística extraña a la anatomía normal del hígado	Cualitativa Nominal	Malignas Benignas	1= Malignas 2= Benignas	Frecuencias Porcentajes
LESIÓN FOCAL HEPÁTICA MALIGNA	Lesión hepática sólida o quística extraña a la anatomía normal del hígado la cual su estudio histopatológico ha confirmado su estirpe maligna.	Cualitativa Nominal	Carcinoma Hepatocelular Colangiocarcinoma intrahepático Metástasis Otros	1= Carcinoma Hepatocelular 2= Colangiocarcinoma Intrahepático 3= Metástasis 4= Otros	Frecuencias Porcentajes

LESIÓN FOCAL HEPÁTICA METASTÁSICA	Lesión hepática sólida o quística maligna que se ha diseminado al hígado desde otro órgano del cuerpo.	Cualitativa Nominal	Cáncer de mama Cáncer pancreático Cáncer colorectal Cáncer gástrico Cáncer pulmonar Cáncer de primario desconocido Otro	1= Cáncer de mama 2= Cáncer pancreático 3= Cáncer colorectal 4= Cáncer gástrico 5= Cáncer pulmonar 6= Cáncer de primario desconocido 6= Otro	Frecuencias Porcentajes
LESIÓN FOCAL HEPÁTICA BENIGNA	Lesión hepática sólida o quística extraña a la anatomía normal del hígado la cual su estudio histopatológico ha confirmado su estirpe benigna	Cualitativa Nominal	Hiperplasia Nodular Focal (HNF) Adenoma Hepatocelular Otros	1= Hiperplasia Nodular Focal (HNF) 2= Adenoma Hepatocelular 3= Otros	Frecuencias Porcentajes
LESIONES HEPÁTICAS PARENQUIMATOSAS	Lesión difusa que afecta el parénquima hepático que se manifiesta con alteración persistente de hepatograma.	Cualitativa Nominal	Hepatopatías infecciosas Hepatopatías metabólicas Hepatopatías autoinmunes Hepatopatías tóxicas	1= Hepatopatías infecciosas 2= Hepatopatías metabólicas 3= Hepatopatías autoinmunes 4= Hepatopatías tóxicas	Frecuencias Porcentajes
LESIONES HEPÁTICAS INFECCIOSAS	Lesión difusa que afecta el parénquima hepático que se manifiesta con alteración persistente de hepatograma producido por un agente infeccioso.	Cualitativa Nominal	-Virus de Hepatitis B (VHB) -Virus de Hepatitis C (VHC) -Virus No Hepatotropos - Otros	1= Virus de Hepatitis B (VHB) 2= Virus de Hepatitis C (VHC) 3= Virus No Hepatotropos 4= Otros	Frecuencias Porcentajes
LESIONES HEPÁTICAS METABÓLICAS	Lesión difusa que afecta el parénquima hepático que se manifiesta con alteración persistente de hepatograma producido por una alteración metabólica.	Cualitativa Nominal	-NASH/EHNA - Hemocromatosis -Enfermedad de Wilson -Deficiencia A1-Antritripsina -Otros	1= NASH/EHNA 2= Hemocromatosis 3= Enfermedad de Wilson 4= Deficiencia A1-Antritripsina 5= Otros	Frecuencias Porcentajes

LESIONES HEPÁTICAS AUTOINMUNES	Lesión difusa que afecta el parénquima hepático que se manifiesta con alteración persistente de hepatograma producido por una alteración autoinmune.	Cualitativa Nominal	-Hepatitis Autoinmune - Colangitis Biliar Primaria -Colangitis Esclerosante Primaria - Síndrome de sobreposición	1= Hepatitis Autoinmune 2= Colangitis Biliar Primaria 3= Colangitis Esclerosante Primaria 4= Síndrome de sobreposición	Frecuencias Porcentajes
LESIONES HEPÁTICAS TÓXICAS	Lesión difusa que afecta el parénquima hepático que se manifiesta con alteración persistente de hepatograma producido por un agente externo tóxico	Cualitativa Nominal	Hepatitis Alcohólica Hepatitis farmacológica (DILI) Otros	1= Hepatitis Alcohólica 2= Hepatitis farmacológica (DILI) 3= Otros	Frecuencias Porcentajes
COMPLICACIONES POST BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	Problema médico que se presenta posterior a un procedimiento, en este caso, biopsia hepática percutánea.	Cualitativa ordinal	Complicaciones menores Complicaciones mayores	1= Complicaciones menores 2= Complicaciones mayores	Frecuencias Porcentajes
COMPLICACIONES MENORES POST BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	Problema médico que se presenta posterior a un procedimiento, en este caso, biopsia hepática percutánea, el cual tiene bajo riesgo de morbi-mortalidad.	Cualitativa nominal	Dolor Síntomas vasovagales Neumoperitóneo Hemobilia Infección Hematoma intrahepático o subcapsular	1= Dolor 2= Síntomas vasovagales 3=Neumoperitóneo 4= Hemobilia 5= Infección 6= Hematoma intrahepático o subcapsular	Frecuencias Porcentajes
COMPLICACIONES MAYORES POST BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA	Problema médico que se presenta posterior a un procedimiento, en este caso, biopsia hepática percutánea el cual tiene alto riesgo de morbi-mortalidad.	Cualitativa nominal/ordinal	Muerte Hemorragia Perforación visceral Neumotórax Fístula Peritonitis	1= Muerte 2= Hemoperitoneo 3= Perforación visceral 4= Neumotórax 5= Fístula 6= Peritonitis	Frecuencias Porcentajes

3.8. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recolectó la información del sistema informático del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) AS400.

3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados se tabularon en el paquete estadístico SPSS[®] 25. Para el análisis univariado de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar, mínimo y máximo). Mientras que para variables cualitativas se realizaron tablas de frecuencias y porcentajes. Adicionalmente, se hizo el análisis bivariado mediante tablas de contingencia.

3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS

El autor de la presente investigación mantuvo absoluta confidencialidad de los datos respetando las normas de la Declaración de Helsinki y que para guardar la confidencialidad del paciente se le asignó código alfanumérico. Se guardó durante todo el proceso el debido cuidado con la privacidad y la confidencialidad de los participantes, utilizando un sistema de codificación para el manejo de los casos.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

En el presente estudio se evaluó la información de 392 pacientes que se realizaron biopsia hepática percutánea en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, desde enero del 2015 a junio del 2019, de los cuales 346 cumplieron los criterios de inclusión.

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se analizaron un total de 346 casos, los pacientes se encuentran comprendidos entre los 18 y 92 años, con una media de 57,56 años (DE: ± 15.19 años). Se realizaron principalmente a adultos (n=164) y adultos mayores (n=171), con una distribución homogénea en ambos grupo de edad (Figura 1).

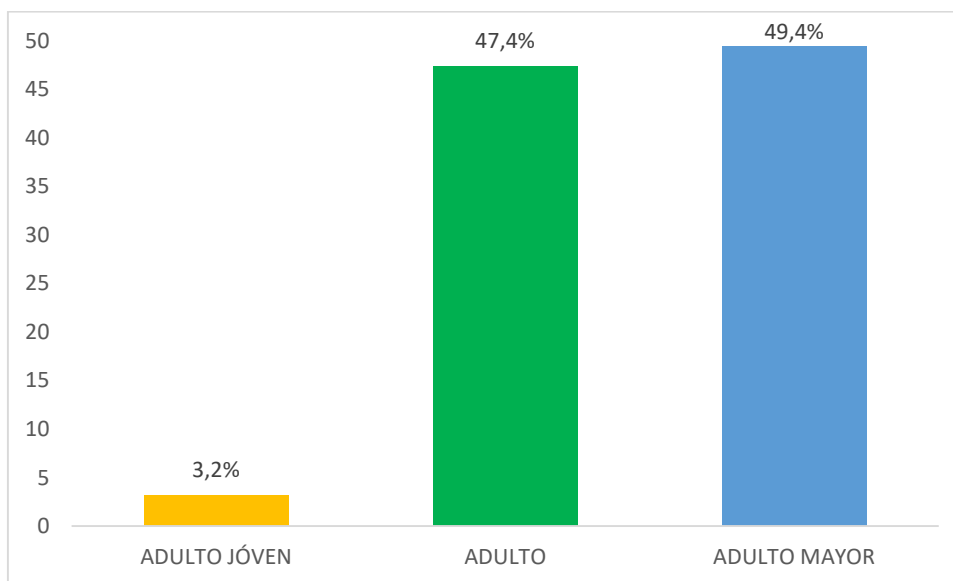


Figura 1: Frecuencias y porcentajes de pacientes según el grupo etario

Elaborado por el autor.

En la distribución por sexo se determinó que el 52,6% (n=182) corresponden al sexo femenino y el 47,4% (n=164) al sexo masculino (Figura 2).

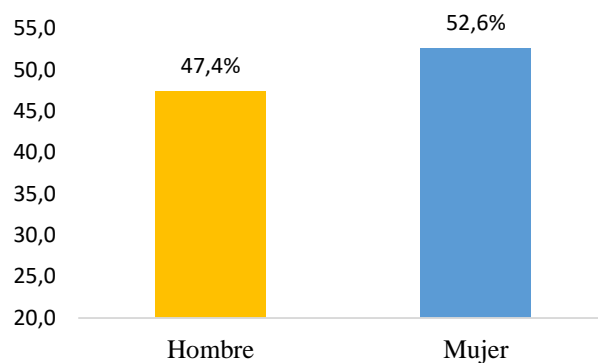


Figura 2: Distribución de los pacientes según el sexo

Elaborado por el autor.

La tabla 4 muestra la distribución por años estudiados y el servicio que solicita las biopsias percutáneas. El año 2017, fue el período con mayor número de pacientes (29,2%, n=101), seguido del 2015 con 80 pacientes (23,1%). El servicio de Gastroenterología fue quien solicitó la mayor cantidad de biopsias hepáticas percutáneas (67,9%, n = 235), seguido del servicio de Oncología (17,6%) y Medicina Interna (11%).

Tabla 4: Frecuencias y porcentajes de pacientes según año de estudio y el servicio que lo indica

Variable	N	%
Año de biopsia		
2015	80	23,1%
2016	63	18,2%
2017	101	29,2%
2018	70	20,2%
2019	32	9,2%
Total	346	100%
Servicio que solicita		
Gastroenterología	235	67,9%
Oncología	61	17,6%
Medicina Interna	38	11,0%
Cirugía General	6	1,7%
Otros	6	1,7%
Total	346	100%

Elaborado por el autor.

El método de imagen utilizado con mayor frecuencia para realizar una biopsia hepática percutánea fue la ecografía en el 97,1% de los pacientes. La punción con aguja fina (Fna) se utilizó en el 51,4% de los pacientes (n=178) (Tabla 5).

Tabla 5: Frecuencias y porcentajes de los métodos utilizados para los pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea

Variable	n	%
Método de imagen		
Ecografía	336	97,1%
Tomografía	10	2,9%
Total	346	100%
Tipo de biopsia percutánea		
Punción con aguja fina (Fna)	178	51,4%
Biopsia core (Cnb)	168	48,6%
Total	346	100%

Elaborado por el autor.

4.2. INDICACIONES DE BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA

El 97,7% de los pacientes que se sometieron a biopsia hepática percutánea fue para el diagnóstico de algún tipo de hepatopatía, con casos aislados solicitados fue para establecer el pronóstico y determinar el manejo (Tabla 6).

Tabla 6: Frecuencias y porcentajes de la indicación de biopsia hepática percutánea

	n	%
Indicación		
Diagnóstico	338	97,7%
Pronóstico	5	1,4%
Manejo	3	0,9%
Total	346	100%

En el 67,6% de los casos (n = 234) fue para la evaluar la histología de las lesiones focales, sin discriminar si fueron únicas o múltiples; mientras que en el 32,4% de los pacientes (n= 112) fue para el estudio de lesiones parenquimatosas, representadas por alteración inexplicada del hepatograma.

4.3. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA

Las complicaciones asociadas a la biopsia hepática percutánea se presentaron en el 28,9% de los pacientes (100/346). El dolor fue la principal complicación observada en el 24,86% de los casos (86/346), seguida del hematoma hepático (1,73%) y la hemorragia (0,87%). No existió ningún caso de mortalidad en el periodo descrito (Tabla 7).

Tabla 7: Frecuencia de complicaciones de la biopsia hepática percutánea

Complicación	N	%
Sin Complicaciones	246	71.67%
Dolor	86	24.86%
Hematoma	6	1.73%
Hemorragia	3	0.87%
Infección	1	0.29%
Hemobilia	1	0.29%
Peritonitis	1	0.29%

Elaborado por el autor.

En relación a la edad, se observó un incremento de las complicaciones a partir de los 27 años, porcentaje que se mantiene similar tanto para el adulto como en el adulto mayor, aunque esta asociación no es estadísticamente significativa ($X^2= 2,18$, $p=0,34$). (Figura 3).

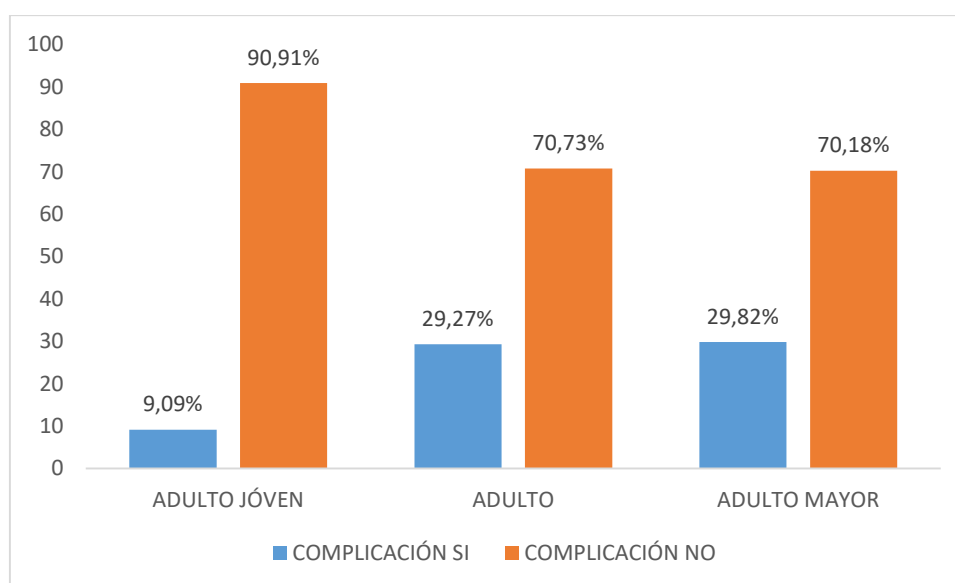


Figura 3: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y su relación con el grupo etario

Elaborado por el autor.

En relación al sexo, la presencia de complicaciones fue mayor en las mujeres (33%, 60/182) que en los hombres (24,4%, 40/164). Al comparar el sexo con la presencia de complicaciones, se observa un predominio de las mismas en las mujeres sobre todo previo a los 60 años, valores que no tiene asociación estadísticamente significativa ($X^2= 3,92$, $p=0,14$) (Figura 4).

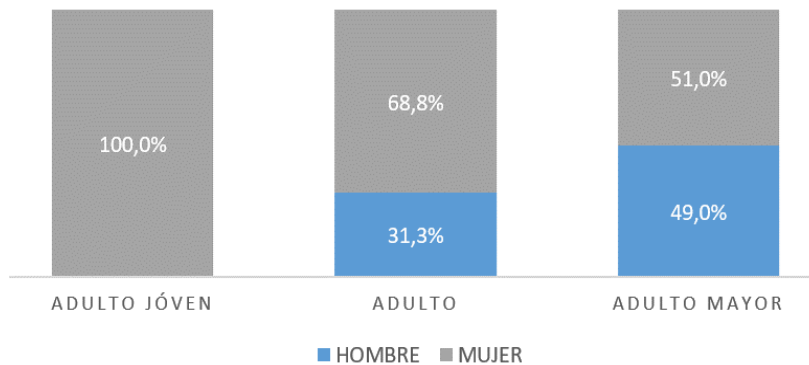


Figura 4: Distribución de complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea por sexo

Elaborado por el autor.

El antecedente de cirrosis hepática no tuvo relación con la existencia de complicaciones de la biopsia hepática percutánea, debido que se presentó en ambos grupos en similar frecuencia (30 y 28,7% respectivamente) ($X^2=0,34$, $p=0,85$), como lo demuestra la figura 5.

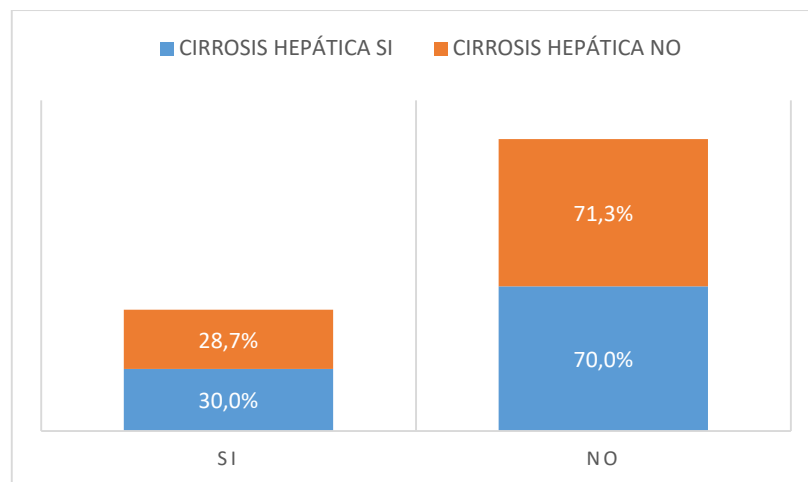


Figura 5: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y la presencia de hepatopatía crónica

Elaborado por el autor.

Al analizar si existió algún tipo de relación entre la presencia de complicaciones y tipo de aguja utilizada para la realización de biopsia hepática percutánea, se observó una distribución homogénea en el caso de las dos herramientas ($X^2=0,118$, $p=0,73$) (Figura 6).

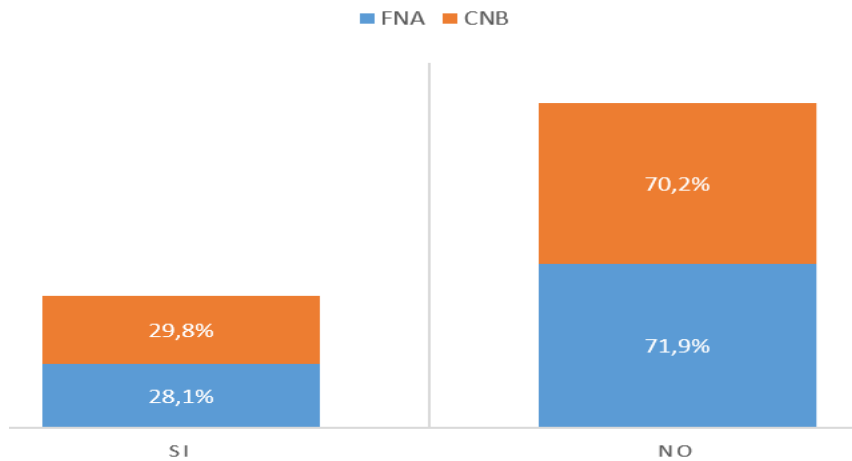


Figura 6: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y su relación con el tipo de aguja utilizada

Elaborado por el autor.

Al comparar la presencia de complicaciones según el tipo de lesión, presentaron un porcentaje similar de afectación, como lo indica la figura 7, sin encontrar hallazgos estadísticamente significativos ($X^2=0,171$, $p=0,67$).

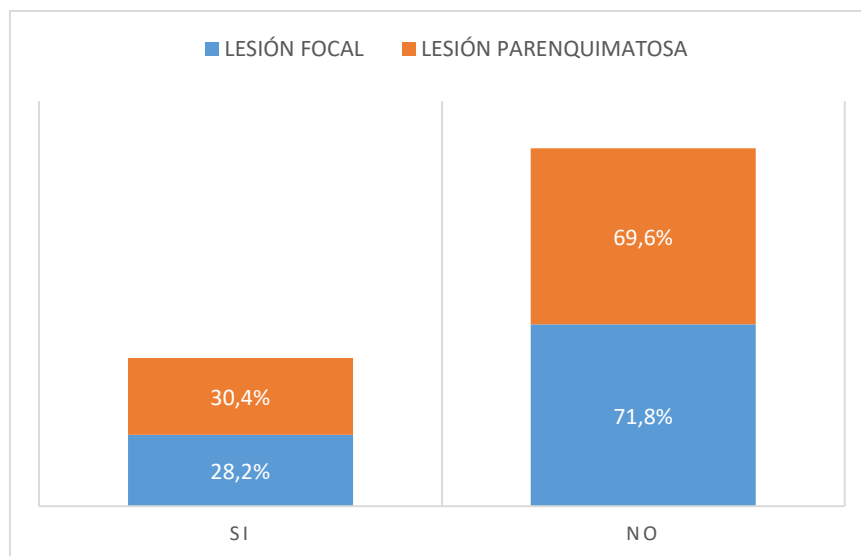


Figura 7: Complicaciones asociadas a biopsia hepática percutánea y su relación con el tipo de lesión biopsiada

Elaborado por el autor.

4.4. EVALUACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

De los 346 pacientes descritos, el 67.3% (233) tuvieron una muestra satisfactoria para el análisis histopatológico, de ellos el 68,7% (160) correspondieron a lesiones focales (Figura 8).

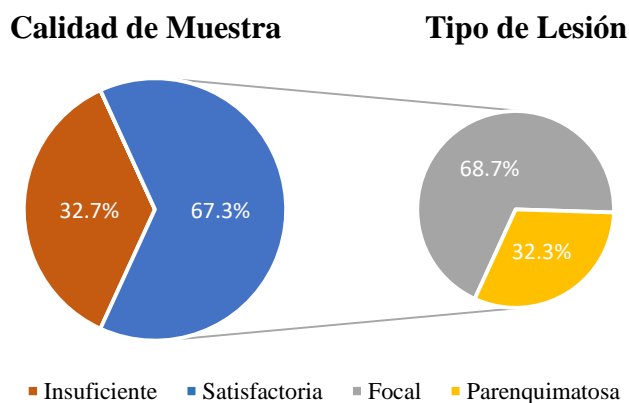


Figura 8: Tipo de lesiones hepáticas obtenidas con muestra satisfactoria para análisis histopatológico mediante biopsia percutánea

Elaborado por el autor.

En la figura 9 se observa la distribución del tipo de lesión hepática en relación con la edad, llama la atención que en los pacientes adultos jóvenes no se evidenciaron lesiones focales. Mientras conforme pasan los años, la lesiones focales se convirtieron en el principal hallazgo, es así que en los adultos mayores se presentaron en un 86,55% (148/171), encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($X^2= 68.230$, $p=0,00$, 16,7%).

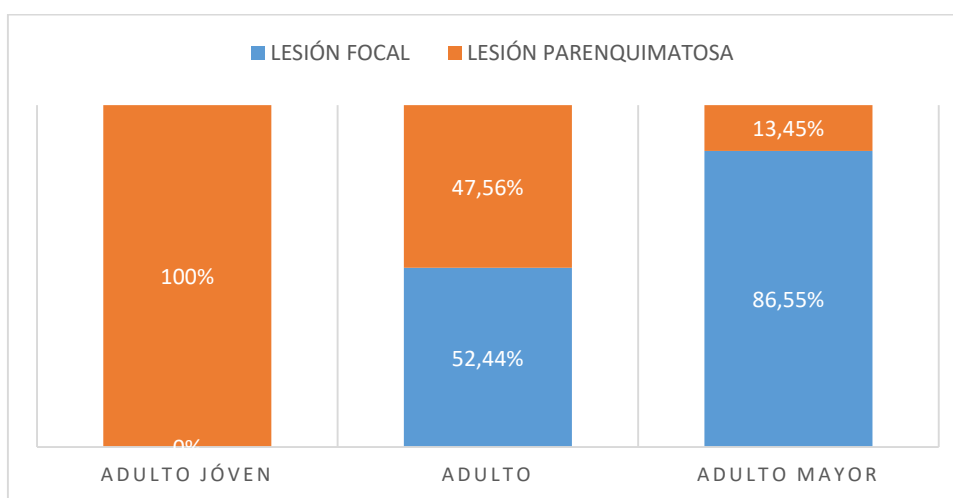


Figura 9: Tipo de lesiones hepáticas obtenidas con muestra satisfactoria para análisis histopatológico mediante biopsia percutánea y su relación con la edad

Elaborado por el autor.

Al observar la distribución por sexo, se encuentra que la lesión focal es la principal causa de biopsia tanto en hombres como en mujeres, con un 71,9% (112/164) y 65,5% (122/182) respectivamente ($X^2= 0,63$, $p=0,80$) (Figura 10).

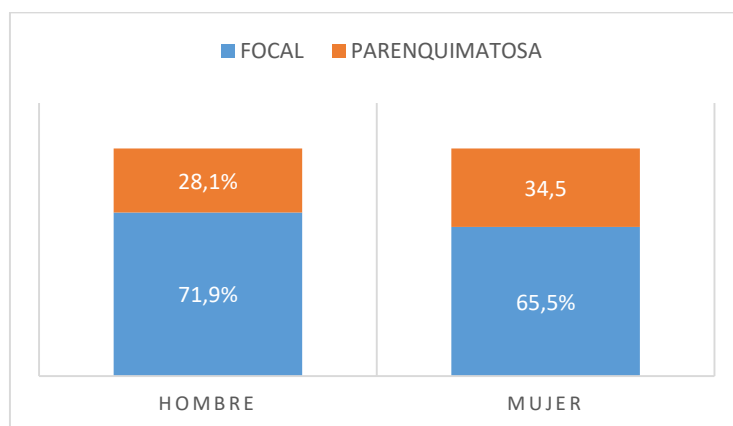


Figura 10: Relación entre el tipo de lesiones hepática y el sexo

Elaborado por el autor.

4.5.CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES HEPÁTICAS FOCALES

Dentro de las lesiones hepáticas focales, el 96,3% corresponde a una causa maligna. (Tabla 8).

Tabla 8: Hallazgos histopatológicos de las lesiones focales obtenidas mediante biopsia hepática percutánea

	n	%
Lesión Focal		
Maligna	154	96,3%
Benigna	6	3,8%
Total	160	100%

Elaborado por el autor.

Las lesiones metastásicas fueron el hallazgo más común 71,4 % (110/154), frente al 28,6% (44/154) que corresponde a lesiones primarias hepáticas; de estas lesiones, el carcinoma hepatocelular (HCC) fue la principal lesión con un 52,27% (23/44) (Figura 11).

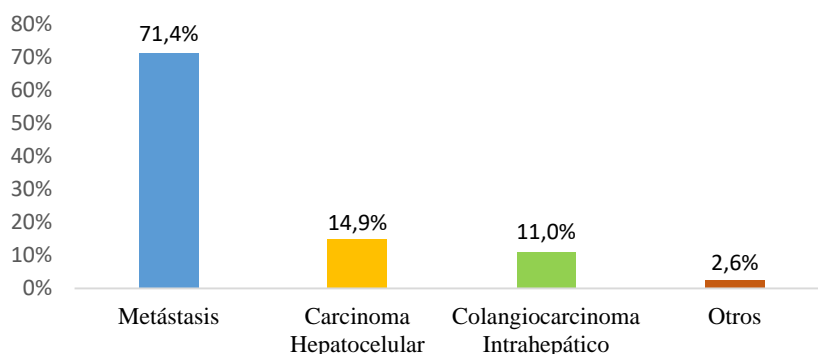


Figura 11: Lesiones hepáticas focales malignas

Elaborado por el autor.

Durante el análisis histopatológicos de las lesiones metastásicas hepáticas, el 31,8 % de los pacientes (35/110) no se logró identificar a la neoplasia primaria. El cáncer colorrectal fue la principal causa de lesiones metastásicas hepáticas identificadas (10%), seguido del colangiocarcinoma extrahepático (CCE), neuroendócrino (NET) y cáncer de mama, con un 9,1%, 7,3%, 7,3% respectivamente (Figura 12). En el 90% de los pacientes con una neoplasia primaria establecida, el resultado histopatológico hepático correspondió al primario.

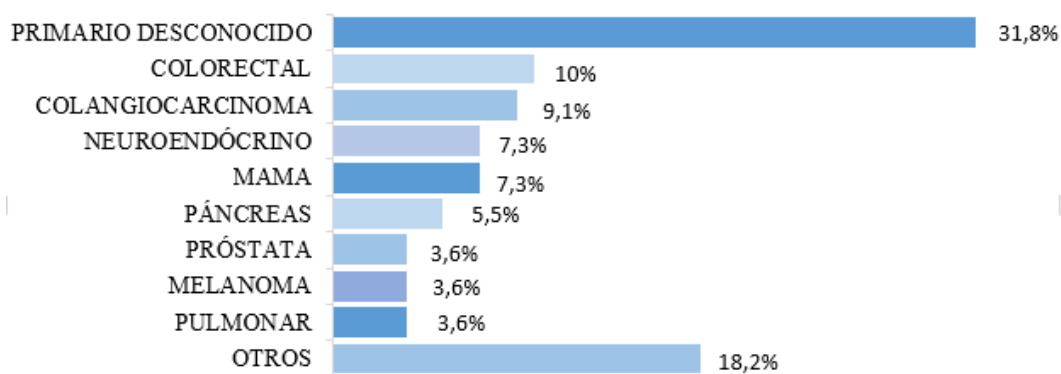


Figura 12: Lesiones hepáticas focales metastásicas

Elaborado por el autor.

La distribución del tipo de lesión hepática focal por edad se observa en la figura 13. Las metástasis son las principales causas de lesión hepática focal tanto en el adulto como en el adulto mayor, con un 76,47% (39/51) y 68,93% (71/103) respectivamente ($X^2= 5,78$, $p=0,12$).

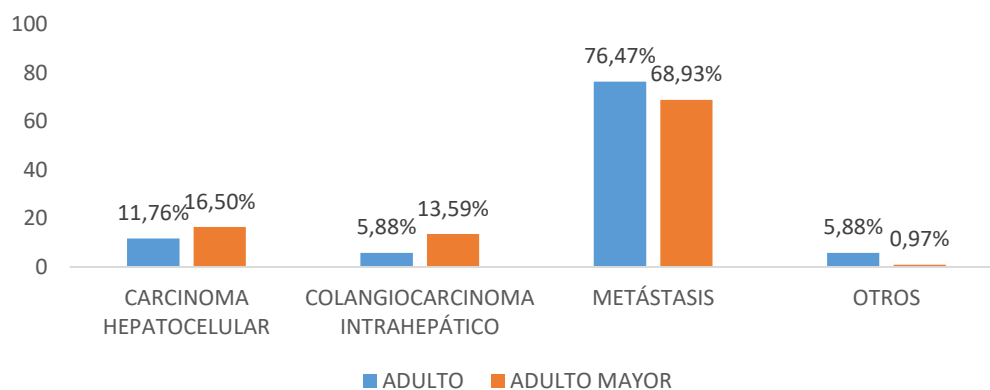


Figura 13: Hallazgos histopatológicos de las lesiones hepáticas focales malignas obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con la edad

Elaborado por el autor.

En relación con la distribución por sexo, tanto en hombres como en mujeres, las lesiones metastásicas son las más frecuentes (70,9% vs 72,0% respectivamente). En las mujeres, la segunda lesión observada es el Colangiocarcinoma Intrahepático (CCI) con el 14,7% de las pacientes; mientras que en los hombres, el Carcinoma Hepatocelular (HCC) ocupa este lugar con el 19% de los pacientes ($X^2=3,53$, $p=0,31$) (Figura 14).

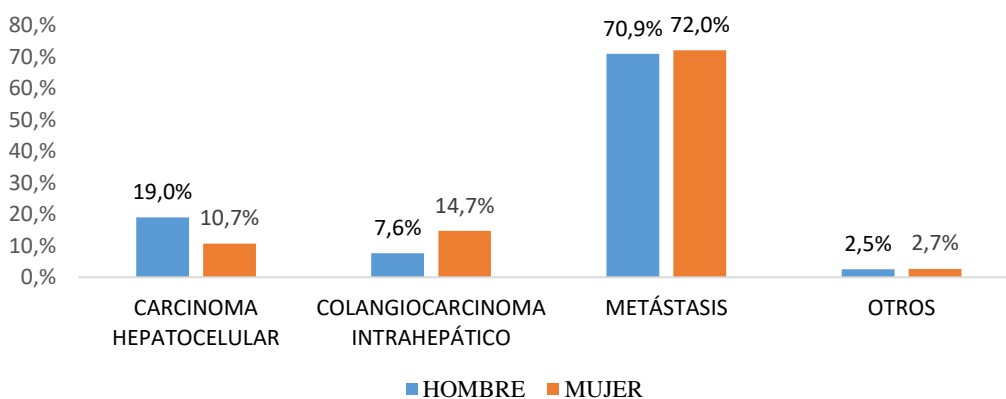


Figura 14: Hallazgos histopatológicos de las lesiones hepáticas focales malignas obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con el sexo

Elaborado por el autor.

Las lesiones hepáticas benignas se presentó en el 3,8% (6/160). El Adenoma Hepatocelular fue el principal hallazgo, observado en el 33,3% de los pacientes (2/6) (Figura 15).

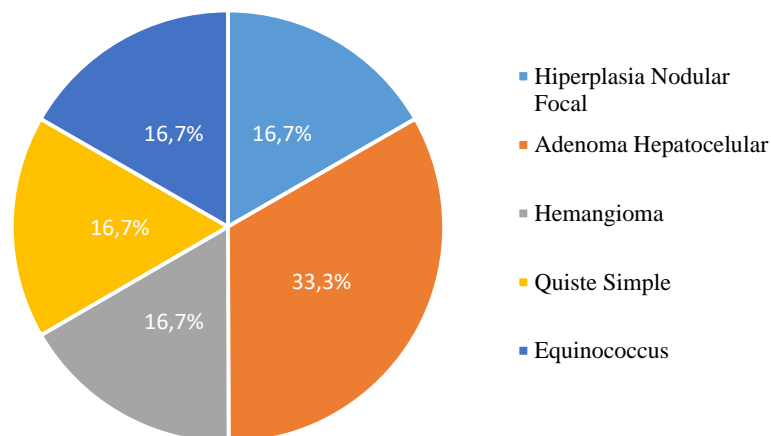


Figura 15: Lesiones hepáticas focales benignas

Elaborado por el autor.

En los pacientes con antecedente de cirrosis hepática (n=50), sólo el 30% (15/50) presentó una lesión focal. El 100% de las lesiones biopsiadas en estos pacientes fueron malignas (Tabla 9).

Tabla 9: Hallazgos histopatológicos de las lesiones focales obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con el antecedente de hepatopatía crónica

	Lesión Focal			
	Maligna		Benigna	
Cirrosis Hepática	n	%	n	%
Si	15	100,00	0	0,00
No	139	95,86	6	4,14
Total	154	96,25	6	3,75

Elaborado por el autor.

En los pacientes con cirrosis hepática, el 60% de las lesiones encontradas corresponden al Carcinoma Hepatocelelular (HCC) (9/15), seguido de lesiones metastásicas en el 26,67% (4/15) (Figura 16).

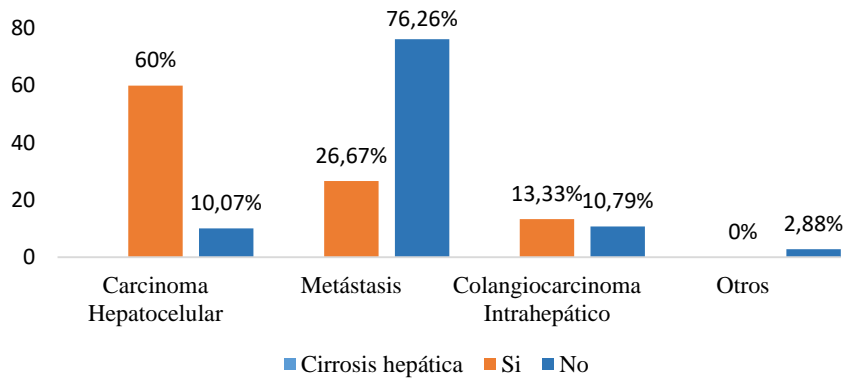


Figura 16: Hallazgos histopatológicos de las lesiones hepáticas focales malignas obtenidas mediante biopsia hepática percutánea y su relación con el antecedente de cirrosis hepática

Elaborado por el autor.

4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES HEPÁTICAS

PARENQUIMATOSAS

La solicitud de biopsia hepática percutánea para el análisis de hepatopatías parenquimatosas representadas y observadas en la historia clínica como una alteración inexplicable del perfil hepático, constituyó el 32,3% de los pacientes (73/233). Clínicamente, el 60,27% (44/73) se presentó como una hepatitis crónica (alteración del hepatograma > a 6 meses) (Figura 17).

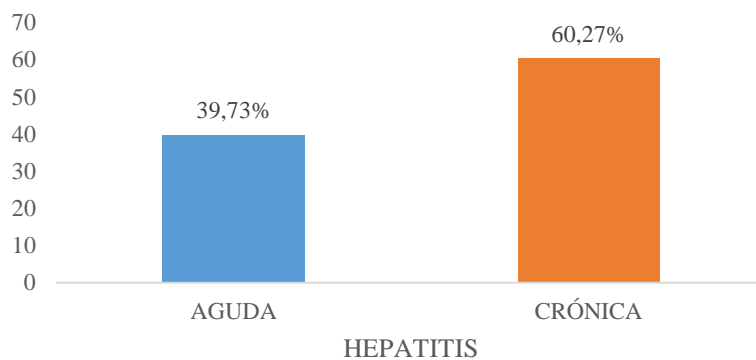


Figura 17: Presentación clínica de los pacientes con lesiones hepáticas parenquimatosas

Elaborado por el autor.

En el hepatograma, la hipertransaminasemia (citólisis) fue el principal patrón de injuria hepática encontrado, en un 53,4% (39/73), seguido del patrón colestásico en el 31,5% (23/73) (Figura 18).

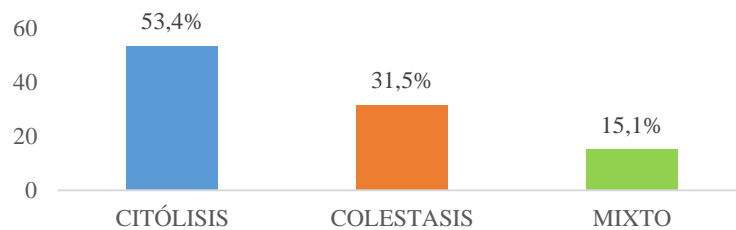


Figura 18: Patrón de alteración de las pruebas de función hepática en pacientes con lesión parenquimatosa

Elaborado por el autor.

De acuerdo al resultado histopatológico de los pacientes con lesión parenquimatosa, se observó que el 42,5% (31/73) correspondieron a lesiones de tipo autoinmune, seguido de las lesiones metabólicas, tóxicas e infecciones en menor frecuencia (Figura 19).

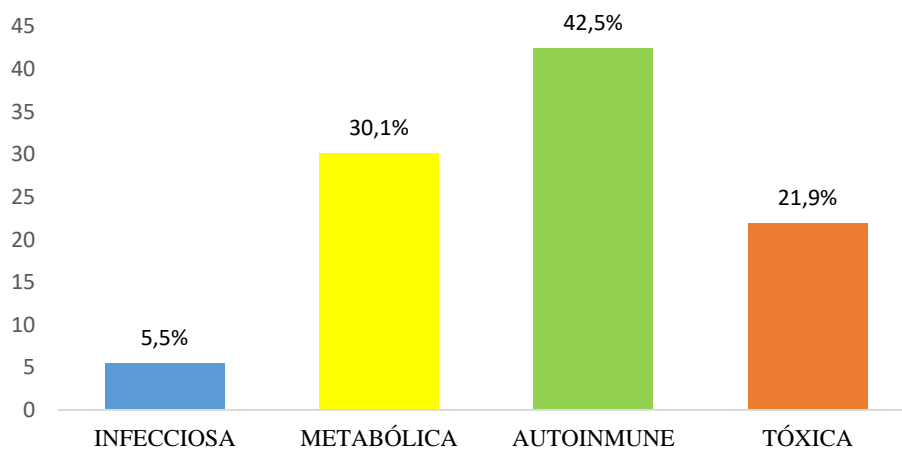


Figura 19: Lesiones hepáticas parenquimatosas

Elaborado por el autor.

La tabla 10 subclasifica los principales hallazgos encontrados dentro de las lesiones hepáticas parenquimatosas. Pese a que las infecciones son poco frecuentes (5.5%), la tuberculosis hepática es el principal hallazgo (50%, 2/4). Dentro de los trastornos metabólicos, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) representa en el 87% de los casos (20/23). Además llama la atención que todos los casos de hepatopatía tóxica corresponden al daño inducido por drogas (DILI). Al analizar las lesiones autoinmunes, se observó que la hepatitis autoinmune (AIH) fue el principal hallazgo (70%, 21/30), seguido del rechazo de órgano, tanto agudo como crónico en un 16,7%.

Tabla 10: Descripción de los hallazgos histopatológicos evidenciados en las lesiones hepáticas parenquimatosas obtenidos mediante biopsia hepática percutánea

	n	%
Lesión Infecciosa		
Tuberculosis	2	50,0%
Virus no Hepatotropos	1	25,0%
Virus de Hepatitis B	1	25,0%
Lesión Metabólica		
NASH	20	87,0%
Amiloidosis	2	8,7%
Hemocromatosis	1	4,3%
Lesión Autoinmune		
Hepatitis Autoinmune	21	70,0%
Rechazo Crónico	3	10,0%
Rechazo Agudo	2	6,7%
Colangitis Esclerosante Primaria	2	6,7%
Síndrome De Sobreposición	1	3,3%
Colangitis Biliar Primaria	1	3,3%
Lesión Tóxica		
DILI	16	100,0%

Elaborado por el autor.

En relación a la presencia de anticuerpos solicitados en exámenes serológicos (p.ej. ANA, AMA) en los pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea, se puede observar que aproximadamente un tercio de los mismos fueron negativos, sin embargo el análisis histopatológico confirmó la enfermedad (Figura 20).

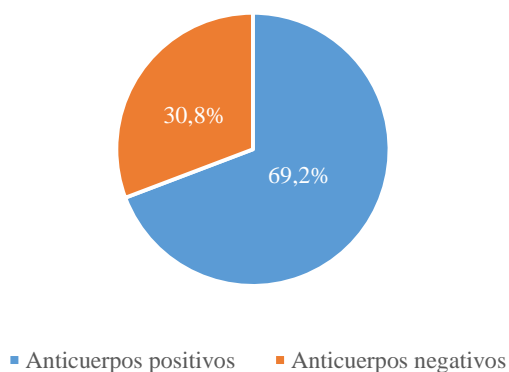


Figura 20: Presencia de anticuerpos en las lesiones hepáticas autoinmunes

Elaborado por el autor.

Al comparar el tipo de lesión parenquimatosa con las alteraciones en el hepatograma, se observó que tanto en el caso de lesiones infecciosas como de tóxicas, el 75% se presentó como una hepatitis aguda. En el caso de lesiones metabólicas, el 90,9% de los casos se manifestó como una hepatitis crónica ($X^2= 17,34, p=0,01$) (Figura 21).

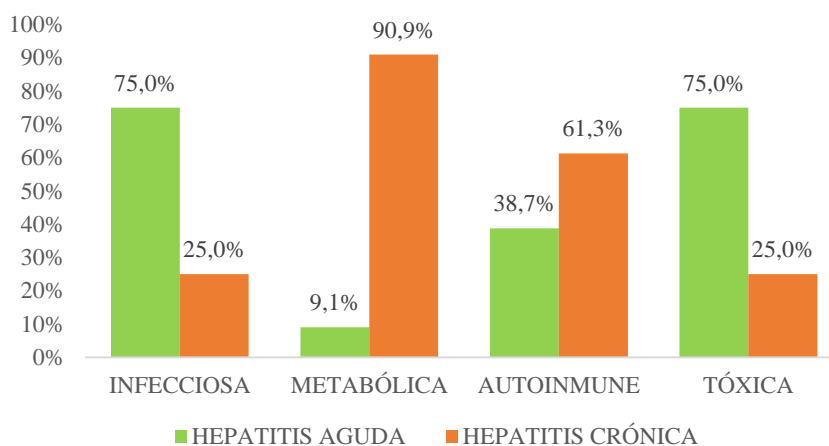


Figura 21: Lesiones hepáticas parenquimatosas y la presentación clínica

Elaborado por el autor.

La distribución del tipo de lesión parenquimatosa de acuerdo a los diferentes grupos etarios, se observa en la figura 22. Las hepatopatías autoinmunes fueron la principal patología observada en los adultos jóvenes con un 66,7% (6/9), mientras que en el adulto las patologías metabólicas fueron su principal hallazgo (42,32%, 22/52) ($X^2= 12,86, p=0,45$).

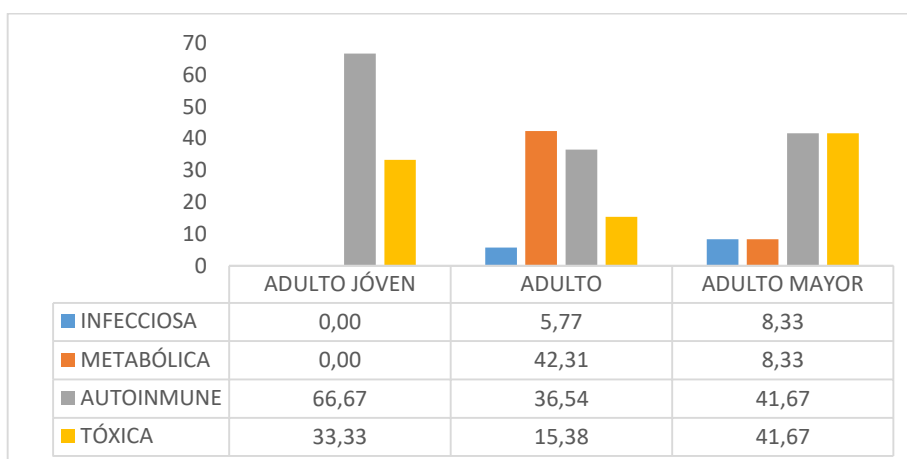


Figura 22: Lesiones hepáticas parenquimatosas y su relación con el grupo etario

Elaborado por el autor.

En relación con la distribución por sexo, se evidenció que en las mujeres las lesiones autoinmunes fue el principal hallazgo (46,3%, 19/41), además llamó la atención que no se registró ningún caso de lesiones infecciosas. En el caso de los hombres, las lesiones autoinmunes correspondieron al 37,5% de los casos (12/32), seguido por hepatopatías metabólicas y tóxicas, en el 31,3% y 18,8% respectivamente. No se llegó a establecer asociación estadísticamente significativa entre el tipo de lesión parenquimatosa y el sexo ($X^2= 6,16$ $p=0,10$) (Figura 23).

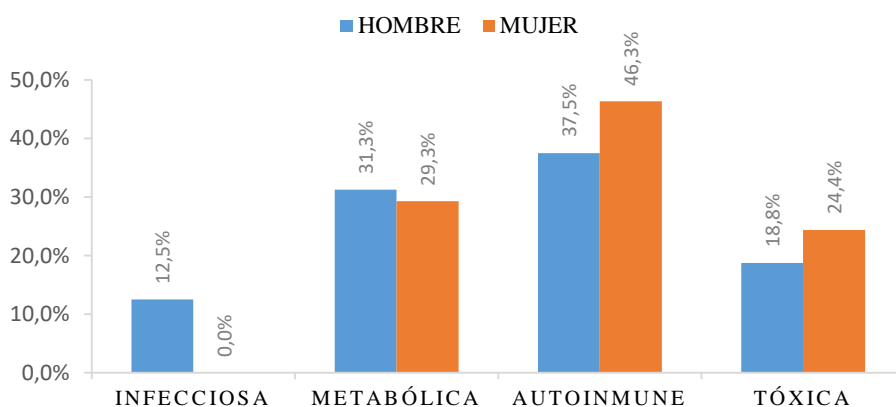


Figura 23: Lesiones hepáticas parenquimatosas y su relación con el sexo

Elaborado por el autor.

La Figura 24, indica la comparación entre el tipo de lesión parenquimatosa con edad y sexo, descartando una asociación estadísticamente significativa ($X^2= 12,865$ $p=0,045$ 66,7%).

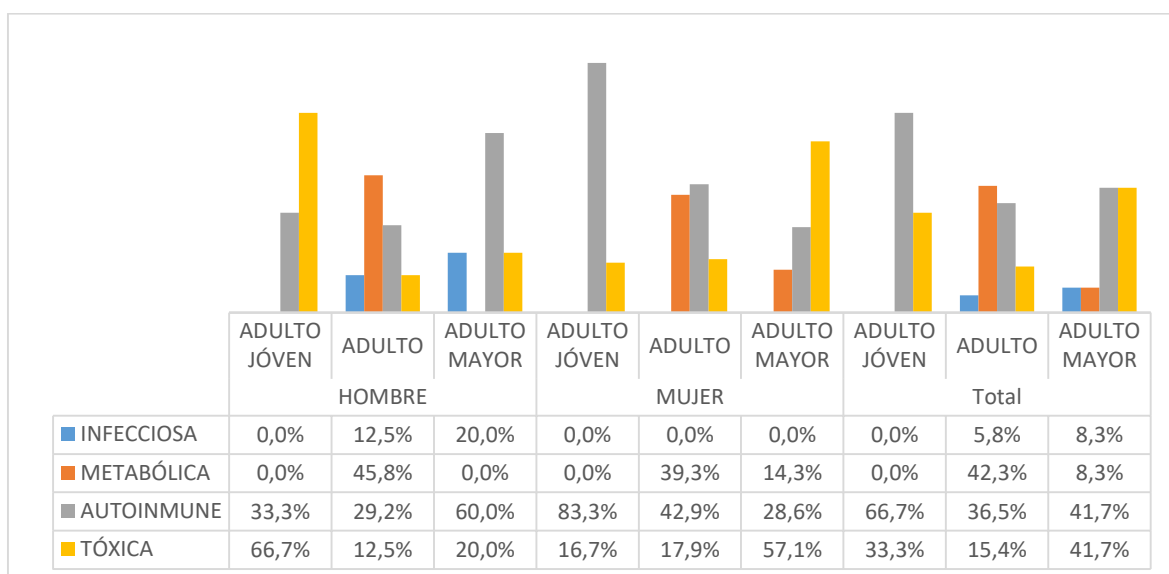


Figura 24: Distribución de pacientes con lesiones parenquimatosas y su relación con la edad y grupo étnico

Elaborado por el autor.

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

A pesar de la aparición de técnicas menos invasivas, tanto serológicas como radiológicas, la biopsia percutánea tiene un papel central en la evaluación y el manejo de pacientes con enfermedad hepática y se ha considerado durante mucho tiempo como un componente integral del arsenal de diagnóstico clínico (Rockey et al., 2009) (Tannapfel et al., 2012).

En el presente estudio se analizó 556 pacientes sometidos a biopsia hepática en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, entre enero del 2015 y junio del 2019, de los cuales 392 se realizaron mediante técnica percutánea y de ellos, 346 cumplieron los criterios de inclusión.

Los pacientes estuvieron comprendidos entre los 18 a 92 años de edad, con una media de edad de 57,56 años y al evaluar la distribución por grupos etarios según la OMS, se encontró que el 96,8% de los pacientes fueron adultos (47,4%) y adultos mayores (49,4%). En relación al sexo se determinó que el 52,6% corresponden al sexo femenino y el 47,4% al masculino. Los datos son similares a los observados en otros estudios (Mueller et al., 2012) (Randazzo et al., 2012) (Ridder et al., 2016).

Sobre la información recabada, en cuanto al servicio que solicitó el estudio de biopsia hepática, se observó que los médicos de gastroenterología fueron quienes más prescribieron el estudio, seguido por el servicio de oncología. No existe información en la literatura internacional sobre este particular.

Sobre el método de imagen utilizado para la realización de la biopsia hepática percutánea, el 97,1% de los casos se usó la ecografía, dado principalmente por su disponibilidad y seguridad, como lo indica Rockey et al., (2009). Existen varias agujas disponibles en el mercado para la realización de la biopsia hepática, la elección de la misma dependerá de la disponibilidad y de la preferencia local (Kararavaş et al., 2019) (Randazzo et al., 2012) (Rockey et al., 2009), y en el presente estudio, se observó una distribución similar entre el uso de biopsia core y la punción por aguja fina.

Como se explicó previamente, existen varias indicaciones para la solicitud de la biopsia hepática (Randazzo et al., 2012), en el presente estudio, la biopsia hepática percutánea se utilizó

principalmente como una herramienta diagnóstica (97,7%) sobre todo para discriminar los diferentes tipos de hepatopatías ante la discrepancia clínica. En los casos que se utilizó para evaluar el pronóstico (1,4%,) y manejo (0,9%), la mayoría de estos casos fueron pacientes sometidos a trasplante hepático, tratamiento realizado en el HECAM desde el 2016.

La presencia de complicaciones asociadas a la biopsia hepática percutánea se presentó en el 28,9% de los pacientes (n= 100). El dolor fue la principal complicación observada en el 24,86% (n=86) de los casos; y aunque no se conoce claramente su fisiopatología, se sugiere que es debido a sangrado o extravasación de bilis en el sitio de punción, con un edema de la capsula de Glisson subsecuente. Al revisar la bibliografía disponible, llama la atención que existen estudios que toman en cuenta al dolor como un evento esperado tras la punción y analizan al resto de complicaciones de manera separada; es así que si observamos de manera desglosada la misma, la incidencia encontrada coincide con los diferentes estudios publicados (Arora, 2019) (Mueller et al., 2012) (Randazzo et al., 2012). Según el estudio de Midia et al. (2019) y Salam et al. (2019), el sangrado postbiopsia (hematoma, hemorragia) constituye la complicación más comúnmente observada, con tasas menores al 2%; en nuestro estudio se observó una frecuencia algo mayor (2,6%, n=9), donde se observó que el 66,6% presentó hematoma subcapsular y el 33,3% hemorragia intraperitoneal.

Al igual que lo indica la literatura (Claudi et al., 2013) (Goodwin et al., 2015) (Pabla & Porayko, 2018) (Randazzo et al., 2012), la hemobilia, la infección sistémica postbiopsia y la peritonitis biliar se presentaron en el 0,29% c/u, considerándose como complicaciones infrecuentes.

Al realizar un análisis comparativo entre las complicaciones y la edad, el sexo, el tipo de aguja, el tipo de lesión biopsiada y la presencia de cirrosis hepática, no se llegó a establecer una asociación estadísticamente significativa, datos que corroboran la literatura (West et al., 2010) (Oliveira et al., 2018) (Mueller et al., 2012) (Seef et al., 2010).

En cuanto a las complicaciones mayores reportadas, la mortalidad asociada a la biopsia hepática percutánea se puede presentar en un 0,04% a 0,5% (Randazzo et al., 2012) (Rockey et al., 2009) (Seef et al., 2010) (West et al., 2010); llama la atención que en los 5 años estudiados, no se reportó ningún caso de muerte secundaria a la toma de biopsia hepática, probablemente por la rápida detección de complicaciones menores y la oportuna derivación a cuidados intensivos y cirugía.

Lo hallazgos histopatológicos obtenidos, indican que solo el 67,3% (233/346) de los casos pudo confirmar el diagnóstico, con un porcentaje no despreciable de pacientes (32,7%) en los que la biopsia hepática percutánea fue fallida; mientras que el estudio de Szymczak, Simon, Ingot & Gladysz (2012) demostró que la efectividad de la biopsia llegó al 91,7%. No se encontró bibliografía que indique cuál es el porcentaje de pérdida esperado, a excepción de un estudio en la población infantil realizado por Short et al. (2013) en el que la demuestra que fue insuficiente en el 19,2% de los pacientes, dato que se duplica en el presente estudio, sin llegar a establecer la causa.

Las lesiones hepáticas focales constituyeron el principal hallazgo histopatológico (68,7%, 160/233), llamó la atención que éstas aparecieron a partir de los 27 años de edad y que el 96,3% (154/160) fueron lesiones malignas; datos que se son similares a la literatura, donde se demuestra que la edad es un factor de riesgo no modificable en la aparición de neoplasias (National Cancer Institute, 2015) (UK Cancer Research, 2018) (White et al., 2014), principalmente a que el desarrollo de una lesión maligna requiere de tiempo para su formación y diseminación.

Las lesiones metastásicas dentro de las lesiones focales, fue el hallazgo más frecuente (71,4 %, 110/154), dato que se justifica con lo expuesto por Abdeldayem et al. (2013), quien indica que el hígado es un sitio común de metástasis debido a múltiples factores que permiten la infiltración maligna por diferentes vías. Dentro de las principales neoplasias que realizan metástasis al hígado, se conoce que el cáncer colorrectal es la más común con una incidencia del 32 al 73% (Ridder et al., 2019) (Chow & Chok, 2019), en el presente estudio pese a que ocupa el primer lugar, únicamente se presentó en el 10% de lesiones focales. La literatura indica a su vez, que el porcentaje de lesión maligna con primario desconocido se encuentra entre el 18% (Ridder et al., 2019), este porcentaje se duplica en el presente estudio, probablemente debido a que en ocasiones no existen los reactivos para una adecuada caracterización de los hallazgos histopatológicos.

Las lesiones primarias malignas hepáticas constituyeron el 28,6% (n = 44/154) de los casos, de las cuales el carcinoma hepatocelular (HCC) es la principal lesión primaria reportada con una porcentaje del 52,27% (23/44), dato que se correlaciona con lo publicado por Tannapfel et al. (2012) y

Villanueva (2019). No se encontró relación estadísticamente significativa al comparar los tipos de lesión hepática focal y su distribución por sexo y edad.

Al analizar la relación de lesiones hepáticas focales con presencia de cirrosis hepática, se encontró que el 100% de las lesiones biopsiadas en estos pacientes, fueron de etiología maligna, correspondiendo el 60% (n=9) de las mismas a HCC, dato que discrepa de lo publicado por Ronot et al. (2017) y Galia & Taibbi (2014) en el que indica que se pueden observar también lesiones benignas.

En cuanto a las lesiones benignas, el estudio histopatológico es excepcional, debido principalmente al gran avance tecnológico de los estudios radiológicos dinámicos, que como lo señala Pang et al. (2016), se llega a determinar su etiología en el 98,2% de los casos, corroborado por nuestro estudio donde tan solo el 3,8% (6/160) de todas las lesiones focales fueron de etiología benigna; con una frecuencia similar de aparición tanto de Hiperplasia Nodular Focal, Hemangioma, Quiste Simple y Quiste de equinococcus y Adenoma Hepatocelular, que, como lo indica la EASL (2016) fueron biopsiadas al considerarse lesiones atípicas en métodos de imagen mencionados.

El estudio de las lesiones parenquimatosas, representadas en la historia clínica como una alteración inexplicable del perfil hepático, correspondieron al 32,3% (73/233) de los casos. Más del 60% de ellos, con una alteración del hepatograma mayor de 6 meses, y en un 53,4% de los casos con un patrón citolítico evidente. Al comparar los tipos de lesión parenquimatosa con el patrón observado en el hepatograma, se evidenció que las lesiones tóxicas e infecciosas, se presentan principalmente como un evento agudo grave y que son derivadas a biopsias hepática percutánea para establecer la etiología del daño e instaurar un adecuado manejo clínico, para así disminuir las secuelas. Mientras que en el caso de las lesiones metabólicas y autoinmunes, el daño celular es progresivo, viéndose reflejado en una alteración del hepatograma persistente y discreta (Carr et al., 2016) (Jagadisan, 2015) (Kranidiotis et al., 2013) (Tsai et al., 2017).

El estudio histopatológico demostró que la principal causa de la afección parenquimatosa, fueron las lesiones de tipo autoinmune (42,5%, 31/73). Se debe recordar que las lesiones autoinmunes, tienen

un alto espectro de presentación, debido a la predisposición genética a la autoinmunidad, sumada a la exposición de antígenos ambientales, que conducen al desarrollo de una respuesta inmune anómala de los hepatocitos y/o del epitelio biliar (Gideon & Hirschfield, 2016) (Lowe & John, 2019). En el presente estudio fueron representados por la hepatitis autoinmune (AIH) en el 70% de los pacientes (21/30), y con menor frecuencia, la colangitis esclerosante primaria (6,75%, 2/30), colangitis biliar primaria (3,3%) y el síndrome de sobreposición (3,3%). En estos pacientes llama la atención, que el 31,8% tuvieron anticuerpos negativos, muy por encima de los descritos en la literatura (Sherigar et al., 2017) (Sebode et al., 2018), los que demuestran que la frecuencia de esta seronegatividad estuvo entre el 10 al 15% de los casos, probablemente debido a que en dichos estudios, se realiza una investigación con anticuerpos más específicos (p.ej: anticuerpo del antígeno insoluble hígado/páncreas – anti SLP/LP o anticuerpos anti sp-100), estudios serológicos que no son comúnmente disponibles en nuestro medio.

Al recordar que el HECAM, es uno de los pocos hospitales donde se realiza trasplante hepático a nivel nacional, no es de extrañarse que el rechazo de órgano, tanto agudo (6,7%) como crónico (10%) sea un hallazgo dentro de las lesiones autoinmunes; las indicaciones de biopsia hepática percutánea en este casos fueron solicitadas para determinar el pronóstico de los pacientes. Choudhary & Dheeraj (2017) reporta que el rechazo agudo se estima en el 10 al 30% de los pacientes trasplantados, mientras que el rechazo crónico ocurre en el 2 al 9% de los casos, datos que se corroboran en el estudio.

En cuanto a las hepatopatías metabólicas, estas constituyeron la segunda causa de afección dentro de las lesiones parenquimatosas, representando el 30,1% (23/73) de los pacientes. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) constituyó la principal causa de hepatopatía metabólica y representó el 27,4% (20/73) de todos los pacientes con alteración inexplicable del perfil hepático, hallazgo similar a la literatura encontrada, donde Younossi et al. (2017) indican que este se encuentra en el 26,8%.

Las hepatopatía tóxicas correspondieron al 21,9% de los pacientes con patología parenquimatosas, el 100% de los casos correspondió al daño inducido por fármacos (DILI), siendo la forma aguda la presentación clínica más frecuente (75%), recordando que el 13% de los todos los casos de hepatitis aguda en el mundo occidental se atribuyen a DILI (Lee, 2015).

Únicamente el 5,5% de los casos, correspondieron a las lesiones parenquimatosas infecciosas, de ellas el 25% se presentó como un cuadro crónico, que correspondió a un caso por infección por hepatitis B. En el caso de las infecciones agudas (75%) se reportó infección por CMV (1) y tuberculosis hepática (2); durante la revisión de las historias clínicas se observó que el 75% de estos pacientes, presentaba algún tipo de comorbilidad que comprometía directamente su inmunidad; Talwani et al. (2011) y Gupta et al. (2015) corroboran que el inmunocompromiso es factor de riesgo para el desarrollo de una amplia variedad de agentes infecciosos, tanto víricos, bacterianos y parasitarios que pueden afectar al hígado.

En cuanto a la relación de los diferentes tipos de lesiones parenquimatosas y su distribución por sexo y grupo etáreo, se encontró que las lesiones autoinmunes son más frecuentes en mujeres entre los 27 y 60 años de edad (adulto), que correspondió al 40% de todas las hepatopatías autoinmunes (12/30), tal y como lo señala Durazzo et al. (2014) y Guy & Peters (2013) en el estudio de la medicina de género de enfermedades hepáticas, en la que demuestra que la presencia de estrógenos influye en la maduración y activación de los linfocitos, citocinas y anticuerpos.

Además se vio una distribución homogénea en el caso de enfermedades metabólicas (31,3% hombres vs 29,3% mujeres), con una presentación a partir de los 27 años, probablemente por el consumo lipídico dietético (Durazzo et al., 2014). En el caso del DILI, Guy & Peters (2013) y Buzzetti et al. (2017) señalan que las mujeres son más propensas a la hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI) que los hombres, diferencia producida por la expresión del citocromo p450 y la influencia hormonal en la biodisponibilidad, el metabolismo y la excreción de los mismos, dato corroborado en el presente estudio, donde las mujeres tuvieron el 57,1% de afectación.

Pese a los resultados expuestos, en que varios de los casos tienen relación con la evidencia publicada en estudios internacionales, llama la atención que únicamente en el caso del tipo de lesión parenquimatosas en relación con la edad, se halla una asociación estadísticamente significativa, pero esta se pierde al desglosar la información según cada subtipo de lesión, probablemente porque el número de pacientes no es el óptimo.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- La biopsia percutánea aún representa un pilar fundamental en la evaluación de patologías hepáticas, tanto en hombres como en mujeres y en todas las edades; y es utilizada principalmente como una herramienta diagnóstica.
- El servicio de Gastroenterología fue el departamento quien solicitó con más frecuencia la biopsia hepática percutánea (67,9%).
- La ecografía fue el principal método de imagen utilizado para obtener muestras hepáticas, y tanto la punción con aguja fina, como la biopsia core, son utilizadas en similar frecuencia.
- El dolor fue la principal complicación observada en 28,9% de pacientes.
- El hematoma subcapsular y la hemorragia intraperitoneal postbiopsia fueron las principales complicaciones significativas, presentadas en 2,6% de los pacientes. Otro tipo de complicaciones son infrecuentes.
- La biopsia hepática percutánea es un procedimiento seguro debido a que no hubo ningún caso de mortalidad asociado a este procedimiento en el periodo descrito.
- La presencia de complicaciones observadas no tuvo relación con la edad, el sexo, el tipo de aguja, el tipo de lesión biopsiada y la presencia de cirrosis, sin ser estadísticamente significativo.
- Existió aproximadamente un tercio de pacientes (32,7%), en los que la muestra obtenida para análisis histopatológico es insuficiente para proporcionar un diagnóstico.
- Las lesiones hepáticas focales constituyeron la principal indicación de este método invasivo (68,7%), siendo las lesiones malignas las más frecuentemente diagnosticadas (96,3%).
- No se observó lesiones hepáticas focales en pacientes adultos jóvenes.

- Las lesiones metastásicas (71,4%), constituyeron el principal hallazgo de lesiones focales hepáticas tanto en hombres como en mujeres, tanto de órganos digestivos como extra digestivos.
- El cáncer colorrectal es la neoplasia primaria, que con más frecuencia afectó al hígado (10%).
- En 31,8% de los pacientes con lesiones metastásicas no se logró identificar el tipo histológico (primario desconocido).
- Todas las lesiones hepáticas focales observadas en pacientes con cirrosis hepática fueron malignas, y el hepatocarcinoma (HCC) fue el principal hallazgo (60%).
- El estudio histopatológico de las lesiones benignas es infrecuente (3,8%).
- Las lesiones parenquimatosas constituyen el 32,3% de los pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea, siendo la hipertransaminasemia (citólisis) la principal alteración observada (53,4%).
- Las hepatopatías tóxicas e infecciosas se presentan clínicamente como una hepatitis aguda (75%), mientras que las lesiones metabólicas y autoinmunes como una hepatitis crónica (90,9% y 61,3%, respectivamente).
- Las principales causas de lesión hepática parenquimatosa son los trastornos autoinmunes (42,5%, 30/73), y la hepatitis autoinmune fue la más observada (70%, 21/30).
- El rechazo de órgano tanto agudo (6,7%) como crónico (10%) también fue causa de biopsia hepática percutánea y fue solicitada para determinar el pronóstico de los pacientes trasplantados.
- Las hepatopatías metabólicas fueron la segunda causa de trastornos parenquimatosos (30,1%, 23/73), principalmente por pacientes afectados por NASH.
- La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) representó el 27,4% (20/73) de los pacientes con elevación anormal de las pruebas de función hepática.
- Todos los casos de hepatopatía tóxica (16/73) se debieron a la lesión hepática inducida por fármacos (DILI), presentados en el 75% como una hepatitis aguda.

- Las hepatopatías infecciosas fueron una causa infrecuente de lesión parenquimatosa que requiere biopsia hepática (5,5%), y se presentó principalmente en pacientes inmunocomprometidos.
- Las mujeres adultas fueron afectadas principalmente por enfermedades autoinmunes y tóxicas.
- Los trastornos metabólicos afectaron de igual manera a hombres y mujeres, afectando a pacientes sobre los 27 años.
- Las lesiones infecciosas se observaron únicamente en hombres, sin afectar a adultos jóvenes.
- La única asociación estadística hallada, fue entre el tipo de lesión hepática en relación con el grupo etáreo.

RECOMENDACIONES

- Mejorar y ampliar las técnicas no invasivas utilizadas en enfermedades hepáticas, tanto serológicas como radiológicas para disminuir el número de pacientes que requieran este estudio, ya que a pesar de que se considere un procedimiento seguro, no está exento de complicaciones.
- Establecer programas de educación continua tanto a médicos generales y especialistas sobre las indicaciones de biopsia hepática percutánea y elegir correctamente a los pacientes sometidos a la misma.
- Implementar otros métodos de biopsia hepática (p.ej ultrasonido endoscópico) que permita estudiar a pacientes que presenten enfermedad hepática y que tengan contraindicación al método percutáneo.
- El correcto llenado de una historia clínica ayuda a un adecuado seguimiento del paciente y es la base de todo estudio científico.
- Considerar este estudio como una guía hacia el entendimiento de las patologías hepáticas en este hospital, y realizar estudios multicéntricos que permitan ampliar nuestro conocimiento.

- En futuros estudios, de preferencia prospectivos, considerar la evaluación de la causa por la cual la muestra tisular obtenida mediante este método diagnóstico, es insuficiente en una elevada proporción de pacientes.
- Consultar previamente la disponibilidad de tinciones y reactivos en el área de patología, principalmente en los pacientes donde se sospeche una lesión hepática focal metastásica y se requiera confirmación histopatológica, para disminuir la alta frecuencia de lesiones observadas en las que no se llegó a determinar su estirpe.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdeldayem, H. et al. (2013). Secondary Liver Tumors. InTech Hepatic Surgery. DOI: 10.5772/3461.
- Aberra, H., Desalegn, H., Berhe, N., Mekasha, B., Medhin, G., Gundersen, S. & Johannessen, A. (2019). The WHO guidelines for chronic hepatitis B fail to detect half of the patients in need of treatment in Ethiopia. *J Hepatol* (2019).
- Aguilar-Nájera O., Velasco-Zamora J. y Torre A. (2015). Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Revista de Gastroenterología de México*. 2015;80(2):150---159.
- Amarapurkar, D. & Amarapurkar, A. (2015). Indications of Liver Biopsy in the Era of Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Vol. 5 | No. 4 | 314–319.
- Arab, J., Barrera, F. & Arrese, M. (2018). The evolving role of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*, 2018; 17 (6): 899-902.
- Arndtz, K. & Hirschfield, G. (2016). The Pathogenesis of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis* 2016; 34:327–333. DOI: 10.1159/000444471.
- Aun Raza Shah, Muhannad Al-Hanayneh et: al. (2019). Endoscopic ultrasound guided liver biopsy for parenchymal liver disease. *World J Hepatol* 2019 April 27; 11(4): 335-343.
- Bacon B., Adams P., Kowdley K. et:al. (2011). Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *HEPATOLOGY*, Vol. 54, No. 1, 2011.
- Bandar Knawy & Mitchell Shiffman. (2007). Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver International* ISSN 1478-3223.

- Boyd A., Cain O. Chauhan A. & Webb G. (2019). Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterology*. 0:1–8.
- Bridgewater J., Galle P., Khan S. (2014). Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 2014 vol. xxx j xxx–xxx.
- Buzzetti, E., Parikh, PM., Gerussi, A. & Tsochatzis E, (2017). Gender differences in liver disease and the drug-dose gender gap, *Pharmacological Research*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.014>
- Cadranela J., Noursbaumb J-B., Gouillouc M. & Hanslikd B. (2016). Major changes in the number and indications of liver biopsy for chronic liver diseases over one decade in France. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 28 No.9.
- Carr, R., Oranu, A. & Khungar V. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 December; 45(4): 639–652.
- Celia Marginean E., Gown Allen., Jain D. (2013). Diagnostic Approach to Hepatic Mass Lesions and Role of Immunohistochemistry. *Surgical Pathology* 6 (2013) 333–365.
- Choudhary, N. & Dheeraj, B. (2017). Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *Clinical and Experimental Hepatology*. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jceh.2017.10.003>.
- Chow, F. & Chok, K. (2019). Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol*. 2019 Feb 27; 11(2): 150–172.
- Clark, I. & Torbenson, M. (2017). Immunohistochemistry and special stains in medical liver pathology. *Adv Anat Pathol* Volume 24, Number 2. 99–109.
- Claudi. C., et al. (2013). Fulminant sepsis after liver biopsy: A long forgotten complication?. *World J Clin Cases*. 2013 Apr 16; 1(1): 41–43.
- Cresswell, A., Welsh, F. & Rees, M. (2009). A diagnostic paradigm for resectable liver lesions: to biopsy or not to biopsy?. *HPB* 2009, 11, 533–540.

- Czaja Albert J. (2016). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*, Vol. 10, No. 2, March 2016, pp. 177-203.
- Czaja Albert J. (2016). Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* Vol 27 No 7 July 2013.
- Czeczok T., Arnam J. & Wood L. (2017). The Almost-normal Liver Biops. *Am J Surg Pathol* _ Volume 00, Number 00, '' 2017. *Hepatology*, Vol. 49, No. 3.
- Dalekosa G., Koskinasc J., Papatheodoridis G. (2019). Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Annals of Gastroenterology* (2019) 32, 1-23.
- Desai, A., Sandhu, S., Lai, J. & Sandhu, D. (2019). Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol* 2019 January 27; 11(1): 1-18.
- Dhruv L., Savio J. (2018). Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. *World Journal of Hepatology*. *World J Hepatol* 2018 December 27; 10(12): 892-965.
- Diehl David. (2018). Endoscopic Ultrasound–guided Liver Biopsy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* - (2018) 1052-5157/18^a.
- Dietrich, C., Tannapfel, A., Jang, H., Kim, T., Burns, P. & Dong, Y. (2018). Ultrasound Imaging Of Hepatocellular Adenoma Using The New Histology Classification. *Ultrasound in Medicine & Biology* Volume 45, Number1, 2019.
- Dohan, A., Guerrachea, G., Boudiafa, M., Gavini, J., P., Kacid, R. & Soyera, P. Transjugular liver biopsy: Indications, technique and results. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2014) 95, 11—15.
- Durazzo, M. et al. (2014). Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J Gastroenterol* 2014 March 7; 20(9): 2127-2135.

- European Association for the Study of the Liver. (2016). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of Hepatology* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
- European Association for the Study of the Liver. (2017). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398. *Journal of Hepatology* 2018 vol. xxx j xxx–xxx.
- European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018.
- European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology* 2019 vol. 70 j 1222–1261.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398.
- Fornier A., Vidili G., et al. (2019). Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International*. 2019;39(Suppl. 1):98–107.
- Galia, M. & Taibbi, A.(2014). Focal lesions in cirrhotic liver: what else beyond hepatocellular carcinoma? *Diagn Interv Radiol*. 2014 May-Jun; 20(3): 222–228.
- Girón, D., Marulanda, H. & Otero, W. (2018). Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. DOI: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.355>
- Goodwin, A. et al. (2015). Bile Peritonitis after Percutaneous Liver Biopsy and Persistent Bile Leak. *The American Journal of Gastroenterology*. Volume 110, Supplement 1 , October 2015
- Gupta, E., Ballani, N., Kumar, M. & Sarin, S. (2015). Role of non-hepatotropic viruses in acute sporadic viral hepatitis and acute-on-chronic liver failure in adults. *Indian Journal of Gastroenterology*. 34.

- Guy, J. & Peters, M. (2013). Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 9, Issue 10 October 2013.
- Hamad S, Mukherjee S. Focal Nodular Hyperplasia. [Updated 2019 Mar 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.
- Hongying Guo., BeidiZhu., ShuLi. et:al. (2019). Development and Validation of a Novel Model to Predict Liver Histopathology in Patients with Chronic Hepatitis. *BioMed Research International* Volume 2019, Article ID 1621627, 8 pages.
- Hoofnagle J. and Björnsson E. (2019). Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. *n engl j med* 381;3 nejm.org July 18, 2019.
- Huang Ch., Lorentzen T., Skjoldbye B., Rosenberg J., & Pallson C. (2015). Fast-track, ambulatory ultrasound- guided Tru-Cut Liver biopsy is feasible and cost-efficient. *Dan Med J.* 62(7):A5110.
- Huang, JY., Qiang L., & Liu JB. (2018). Delayed hepatic rupture post ultrasound – guided percutaneous liver biopsy. *Medicine*, 97:9.
- Huw M., Thorburn D., et:al. (2019). British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Chapman MH, et al. *Gut* 2019;68:1356–1378.
- Ishikawa, T. et al. (2018). Transjugular Liver Biopsy in the Real World. *Ann Med Medical Res.* 2018; 1:1014.
- Jabbour, T., Lagana, S. & Lee, H. (2019). Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists’ review. *World J Gastroenterol* 2019 April 14; 25(14): 1653-1665.
- Jagadisan, B. (2015). Acute Hepatitis. *Systemic Disorders*, Chapter 37.7
- Karavas E., Karakecili F., M Balci. (2019). A Comparison of Needle Types and Biopsy Techniques used in Liver Biopsies of Chronic Hepatitis B Patients. *Viral Hepatitis Journal* 2019.

- Kenneth I (2019), Diagnostic liver biopsy. Recuperado el 18 de septiembre de 2019 de <https://emedicine.medscape.com/article/1819437-overview>.
- Kim, Y., J. (2011). Viral hepatitis accompanying fever caused by non hepatitis viruses. Postgraduate Course 2011: The Liver and Other Organs.
- Kleiner David. (2017). Drug-induced Liver Injury The Hepatic Pathologist's Approach. Gastroenterol Clin N Am 46. 273–296.
- Knawy, B. & Shiffman, M. (2007). Percutaneous liver biopsy in clinical practice. Liver International. ISSN 1478-3223.
- Kong, L. et al. (2019). Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 2712.
- Kranidiotis, G., Angelidi, A., Sevdalis, E., Telios, T., Gougoutsi, A. & Melidonis, A. (2013). Acute steatohepatitis, due to extreme metabolic dysregulation, as the first presentation of non-alcoholic fatty liver disease. Clinics and Practice 2013; 3:e17.
- Lankisch T., Wedemeyer H. (2017). Clinical Impact of Liver Biopsies in Liver Transplant Recipients. Ann Transplant, 22: 108-114.
- Lee, B. et al (2015). Clinical Features of Drug-induced Liver Injury According to Etiology. J Korean Med Sci 2015; 30: 1815-1820.
- Lidbury J. (2016). Getting the Most Out of Liver Biopsy. Vet Clin Small Anim. Elsevier. 0195-5616/16^A.
- Lim, J. & Singal, A. (2019). Surveillance and Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. Clinical Liver Disease, VOL 13, NO 1, JANUARY 2019.
- Lindor, K., Bowlus, C., Boyer, J., Levy, C. & Mayo, M. (2018). Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, VOL. 0, NO. 0, 2018.

- Lomas, D., Hurst, J. & Gooptu, B. (2016). Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: New therapies. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 65 j 413–424.
- López, R. (2016). Useful Algorithms for Histopathological Diagnosis of Liver Disease Based on Patterns of Liver Damage. *Rev Col Gastroenterol / 31 (4)* 2016.
- Maurice, J. & Thorburn, D. (2019). Precision medicine in primary sclerosing cholangitis. *J Dig Dis.* 2019; 20:346–356.
- Midia, M., Odedra, D., Shuster, A., Midia, R. & Muir, J. (2019). Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25: 71–80.
- Misdraji, J. (2014). Changing indications for liver biopsy: viral hepatitis. *Diagnostic Gastroenterology*. Elsevier Ltd. *Diagnostic histopathology* 20:3.
- Mitchell, E. & Khan1, Z. (2017). Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr Pathobiol Rep* (2017) 5:243–252.
- Morillas, R., Sala, M., & Planas, R. (2010). Criterios clásicos frente a simplificados en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune. *GH CONTINUADA*. Septiembre-octubre 2010. Vol. 9 Nº 5.
- Mueller et al (2012). Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterology*, 12:173.
- National Cancer Institute (2015). Age: the biggest cancer risk factor. Recuperado de <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2018/06/20/age-the-biggest-cancer-risk-factor/>
- Noureddin M. & Loomba R. (2012). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Indications for Liver Biopsy and Noninvasive Biomarkers. *Clinical Liver Disease*, Vol. 1, No. 4.
- Oliveira, R., Alexandrino, H., Cipriano, M. & Tralhão, J. (2019). Liver Metastases and Histological Growth Patterns: Biological Behavior and Potential Clinical Implications—Another Path to Individualized Medicine?. *Journal of Oncology*, Volume 2019, Article ID 6280347, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/6280347>.

- Oliveira, L., et al. (2018). Computed tomography-guided percutaneous biopsy of abdominal lesions: indications, techniques, results, and complications. *Radiol Bras.* 2018 Mai/Jun; 51(3):141–146
- Pabla, B. & Porayko M. (2018). Hemobilia following Percutaneous Liver Biopsy in the Setting of Malignancy (with Video): Diagnosis and Management of a Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019; 2019: 3087541.
- Pang EH., Harris AC., & Chang SD. (2016). Approach to the Solitary Liver Lesion: Imaging and When to Biopsy. *Canadian Association of Radiologists Journal* 67, 130-148.
- Poujois, A. & Woimant, F. (2017). Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.007>.
- Pushpjeet Kanwar and Kris V Kowdle. (2013). Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7(6), 517–530 (2013).
- Randazzo C., Licata C. & Almasio P. (2012). Liver Biopsy: Indications, Procedures, Results. An Overview. *Janeza Trdine* 9,5100. Rijeka, Croatia.
- Raschi, E. & De Ponti, F. (2015). Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol* 2015 July 8; 7(13): 1761-1771.
- Renzulli M., Clemente A., Tovoli F. et:al (2019). Hepatocellular adenoma: An unsolved diagnostic enigma. *World J Gastroenterol* 2019 May 28; 25(20): 2442-2449.
- Ridder, J., Wilt, J., Simmer, F., Overbeek, L., Lemmens, V. & Nagtegaal, I. (2016). Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget*, Vol. 7, No. 34.
- Roberts E. and Schilsky M. (2008). Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *HEPATOLOGY*, Vol. 47, No. 6, 2008.

- Rockey D., Caldwell S., Goodman Z., Nelson R. & Smith A. (2009). Liver Biopsy. *HEPATOLOGY*, Vol. 49, No. 3, 2009.
- Ronot, M., Burgio, M., Purcell, Y., Pommier, R., Brancatelli, G. & Vilgrain, V. (2017). Focal lesions in cirrhosis: Not always HCC. *European Journal of Radiology* 93 (2017) 157–168.
- Salam B, Mubarak F, Waheed Y, et al. (2019) Complications of Ultrasound-guided Liver Biopsy at a Tertiary Care Hospital in Pakistan: An Audit. *Cureus* 11(10): e5811. doi:10.7759/cureus.5811
- Sanjay Bandyopadhyay¹, Pranab K Maity (2019). Hepatobiliary Tuberculosis. *Journal of the association of physicians of india* • june 2013 • VOL. 61.
- Sassi, A., Bouraoui, S. & Mzabi, S. (2017). Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Hepatitis: A Global Health Concern*. Chapter: 1, pp.1-14
- Sebode, M., Weiler-Normann, C., Liwinski, T. & Schramm, C (2018). Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease—Clinical and Diagnostic Relevance. *Front. Immunol.* 9:609. doi: 10.3389/fimmu.2018.00609.
- Seeff, L. et al. (2010). Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies among Persons with Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 October; 8(10): 877–883. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.025.
- Sherigar, J., Yavgeniy, A., Guss, D., Ngo, N. & Mohanty, S. (2017). Seronegative Autoimmune Hepatitis A Clinically Challenging Difficult Diagnosis. *Hindawi Case Reports in Medicine*, Volume 2017, Article ID 3516234, 3 pages <https://doi.org/10.1155/2017/3516234>.
- Short, S. et al. (2013). (2013). Percutaneous Liver Biopsy: Pathologic Diagnosis and Complications in Children. *JPGN*, Volume 57, Number 5, November 2013
- Shribman S., Warner T., Dooley J. (2019). Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S60.

- Shuja A., Alkhasawneh A. Fialho A., et: al. (2019). Comparison of EUS-guided versus percutaneous and transjugular approaches for the performance of liver biopsies. *Digestive and Liver Disease* 51 (2019) 826–830.
- Singal A., Bataller R., Ahn J., et: al. (2018). ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. American College of Gastroenterology. pp: 1-20.
- Skelly M., James P. & Ryder S. (2015). Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. Elsevier. *Journal of Hepatology* 35. 195±199.
- Sudhakar K., Vishal Chandan, & Lewis R. (2014). Liver Masses: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 12:1414–1429.
- Sue, M. et al. (2019). Transjugular Liver Biopsy: Safe Even in Patients With Severe Coagulopathies and Multiple Biopsies. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2019; 10: e - 00063.
- Sun, Y., et al. (2017). New Classification of Liver Biopsy Assessment for Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients Before and After Treatment. *HEPATOLOGY*, VOL. 65, NO. 5, 2017.
- Susumu Fukahori, Tetsuya Kawano, Yasushi Obase et. al. (2019). Fluctuation of Hepatic Focal Nodular Hyperplasia Size with Oral Contraceptives Use. © *Am J Case Rep*, 2019; 20: 1124-1127.
- Szymczak, A., Simon, K., Ingot, M. & Gladysz, A. (2012). Safety and Effectiveness of Blind Percutaneous Liver Biopsy: Analysis of 1412 Procedures. *Hepat Mon.* 2012; 32-7. DOI: 10.5812/kowsar.1735143X.810
- Taibbi A., Brancatelli G., Matranga D. et:al. (2019). Focal nodular hyperplasia: a weight-based, intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadoxetate disodium-enhanced MRI. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25:95–101.
- Talwani, R., Gilliam, B. & Howell, C. (2011). Infectious Diseases and the Liver. *Clin Liver Dis.* 2011 February; 15(1): 111–130.

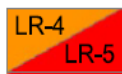
- Tannapfel, A., Dienes, H. & Lohse, A. (2012). The Indications for Liver Biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(27–28):477–83. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0477
- Tapper E. & Lok A. (2017). Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 377; 8.
- Thio C, Hawkins C (2015). Chapter 148 - Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus, Pages 1815-1839.e7.
- Tsai, J., Ferrel, L., Tan, V. Yeh, M., Sarkar, M & Gill,R. (2017). Aggressive non-alcoholic steatohepatitis following rapid weight loss and/or malnutrition. *Modern Pathology* (2017) 30, 834–842.
- UK Cancer Research. (2018). Cancer incidence by age. Recuperado de <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-Zero>
- Venkatesh, S., Chandan, V. & Roberts, L. (2014). Liver Masses: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 1414–1429.
- Villanueva, A. (2019). Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1450-62.
- Vlad Andrei Ichim, Romeo Ioan Chira, Petru Adrian Mircea. (2019). Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided biopsy of focal liver lesions *MEDICINE AND PHARMACY REPORTS* Vol. 92 / No. 1 / 2019: 15 – 20.
- West J. & Card T. (2010). Reduced Mortality Rates Following Elective Percutaneous Liver Biopsies. *Gastroenterology*.139:1230–1237.
- White, M. et al. (2014). Age and Cancer Risk. *Am J Prev Med*. 2014 Mar; 46(3 0 1): S7–15. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.029
- Younossi, Z. Et al (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* Volume 15 | January 2018 | 11.

Zhou, J., Cai, J., She, Z. & Li, H. (2019). Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol* 2019 March 21; 25(11): 1307-1326.

ANEXOS

Anexo I: Criterios Lirads

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		APHE (not rim)		
Observation size (mm)		<20	≥20	<10	10-19	≥20
Count major features: • “Washout” (not peripheral) • Enhancing “capsule” • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observations in this cell are categorized LR-4, except:

- LR-5g, if ≥ 50% diameter increase in < 6 months (equivalent to OPTN 5A-g)
- LR-5us, if “washout” and visibility at screening ultrasound (per AASLD HCC criteria)

Nota: Tomada de Lim & Singal, 2019, p 4.

Anexo 2: Sistema de puntuación de diagnóstico simplificado del Grupo internacional de hepatitis autoinmune

Category	Scoring elements	Results	Points
Autoantibodies	ANA or SMA	1:40 by IIF	+1
	ANA or SMA	≥1:80 by IIF	+2
	Anti-LKM1 (alternative to ANA and SMA)	≥1:40 by IIF	+2
	Anti-SLA (alternative to ANA, SMA and LKM1)	Positive	+2
Immunoglobulins	Immunoglobulin G level	>ULN	+1
		>1.1 times ULN	+2
Histological findings	Interface hepatitis	Compatible features	+1
		Typical features	+2
Viral markers	IgM anti-HAV, HBsAg, HBV DNA, HCV RNA	No viral markers	+2
		Probable diagnosis	≥6
		Definite diagnosis	≥7

ANA, antinuclear antibodies; SMA, smooth muscle antibodies; anti-LKM1, antibodies to liver kidney microsome type 1; SLA, soluble liver antigen; IIF, indirect immunofluorescence; ULN, upper limit of the normal range; IgM, immunoglobulin M; HAV, hepatitis A virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; DNA, deoxyribonucleic acid; HCV, hepatitis C virus; RNA, ribonucleic acid.

Adapted from Hennes EM, *et al.* Hepatology 2008;48:169-176, with the permission of John Wiley & Sons, Inc. and the American Association for the Study of Liver Disease.²⁰

Nota: Tomada de Czaja, 2018, p 5.