

Universidad Nacional
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina Veterinaria

**Abordaje para el diagnóstico clínico y patológico de
enfermedades hepáticas en perros y gatos.**

Modalidad: Práctica dirigida en pequeñas especies

**Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado
Académico Licenciatura en Medicina Veterinaria**

Leonel Altamirano Silva

**Campus Presbítero Benjamín Núñez
2014**

TRIBUNAL EXAMINADOR

Dr. Rafael A. Vindas Bolaños

Vicedecano _____

Dra. Laura Bouza

Subdirectora / Lectora _____

Dr. Alejandro Alfaro Alarcón

Tutora _____

Dr. José Pablo Solano Rodríguez

Lector _____

Dra. Nancy Astorga

Lectora _____

Fecha: _____

DEDICATORIA

A mi madre Lizeth Silva, mi padre Leonel Altamirano y novia Raquel Vega, por siempre estar a mi lado, ser mi guía y razón de ser.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por enseñarme el camino adecuado, y por darme una vida tan linda y disfrutada.

A mis padres y hermanas porque ustedes han sido una guía en mi vida, una fuente de energía y una razón para hacer las cosas siempre bien. Gracias por enseñarme que todos juntos, con amor real, podemos llegar cuan largo queramos.

A mi novia Raquel, por ser todo en mi vida, por ser mis ganas de superación, por ser mi pasado, presente y futuro. Mil gracias flaca por levantarme cuando caigo, por ser esas ganas de vivir siempre. Gracias por alimentar conmigo todos los días, esta pasión tan linda por los animales. Lo mejor, aún está por venir.

A mis amigos de la vida, que me enseñaron a disfrutar el proceso de crecimiento y maduración. En mi vida, siempre van a tener un espacio muy importante.

A todo el personal de la Escuela de Medicina Veterinaria de la UNA, que me brindaron su ayuda incondicional. A los doctores Alejandro Alfaro, Jose Solano y Mauricio Jimenez; a las doctoras Nancy Astorga, Laura Bouza e Isabel Hagnauer. Sin ustedes, este trabajo no se pudo haber llevado a cabo. Mil gracias por sus aportes dentro y fuera de las aulas.

A todos los profesores, que de alguna u otra forma me formaron como profesional. Cada día laboral los recordaré con mucho aprecio. A cada médico veterinario que creyó en el proyecto, y remitieron pacientes para ser incluidos en el protocolo. Especialmente al Dr. Oscar Robert por tenerme siempre en cuenta.

A toda persona que en algún momento tuvo un pensamiento positivo hacía mí, yo tendré mil hacia ustedes.

INDICE DE CONTENIDOS

TRIBUNAL EXAMINADOR.....	ii
DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
ÍNDICE DE CUADROS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
INDICE DE ABREVIATURAS	xi
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes	1
1.1.1 Pruebas de laboratorio	2
1.1.2 Ecografía Hepática	3
1.1.3 Biopsia Hepática.....	5
1.1.4 Aspiración con aguja fina	6
1.2. Justificación.....	7
1.3. Objetivos:	9
1.3.1. Objetivo <i>General</i>	9
1.3.2. <i>Objetivos</i> Específicos	9
2. METODOLOGÍA:	10
2.1 Lugar del estudio.....	10
2.2 Grupo de estudio	10
2.3 Materiales y métodos	11
2.3.1 Pruebas de laboratorio	13

2.3.2 Ultrasonografía hepática	14
2.3.2.1 Ecografía normal del hígado	15
2.3.2.2 Indicaciones para utilizar la ecografía en el hígado	16
2.3.2.3 Técnica de exploración ultrasonográfica.....	16
2.3.3 Aspiración con aguja fina	18
2.3.4 Biopsia hepática ecoguiada	19
2.3.4.1 Indicaciones para la realización de la biopsia hepática.....	19
2.3.4.2 Anestesia utilizada.....	20
2.3.4.3 Técnica de la biopsia hepática.....	20
2.3.4.4 Procesamiento de la biopsia y citología hepática.....	22
3. RESULTADOS Y DISCUSION:.....	23
3.1 Sujetos de estudio.....	23
3.2 Sintomatología observada en los casos durante la práctica dirigida	24
3.3 Resultados de las pruebas de laboratorio	26
3.4 Resultados de ultrasonido.....	27
3.5 Resultados y discusión de la técnica utilizada para la biopsia hepática	30
3.5.1 Toma de muestra	30
3.5.2 Protocolo anestésico utilizado	32
3.6 Resultados de biopsia con H & E:.....	34
3.6.1 Degeneración vacuolar	36
3.7 Resultados de las tinciones de PAS y Azul de Prusia	39
3.8 Resultados de la aspiración con aguja fina.....	42
3.9 Relación entre los resultados de los pacientes.....	43
3.9.1 Relación enzimas – Hallazgos de ultrasonido	43
3.9.2 Relación enzimas – Resultados de biopsia.....	45
3.9.3 Relación entre hallazgos de ultrasonido y resultado de biopsia.....	46
3.10 Carcinoma de ductos biliares en paciente canina cocker spaniel	47
3.10.1 Anamnesis.....	47
3.10.2 Exámenes de Laboratorio	48
3.10.3 Ultrasonido.....	50
3.10.4 Patología	51

3.10.5 <i>Neoplasia hepatobiliar</i>	53
4. CONCLUSIONES:.....	57
5. RECOMENDACIONES	60
5.1. Para la Escuela de Medicina Veterinaria, UNA	60
5.2. Para los estudiantes de la Escuela de Medicina Veterinaria, UNA.....	60
5.3. Para la comunidad de médicos veterinarios de especies menores en Costa Rica.....	60
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:	62
7. ANEXOS:.....	65

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Registro e información de los pacientes.....	65
Anexo 2. Resultados de ALT, ALP, ultrasonidos y biopsia hepática recopilado de los pacientes.....	66

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Síntomas clínicos presentes en pacientes incluidos en el protocolo diagnóstico.	25
Cuadro 2. Resultado de químicas sanguíneas.	48
Cuadro 3. Resultado del Hemograma.	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Protocolo de abordaje para el diagnóstico clínico y patológico de enfermedades hepáticas	12
Figura 2. Distribución de los casos de caninos incluidos en el protocolo según la raza.	23
Figura 3. Paciente con ictericia a causa de problemas hepáticos	26
Figura 4. Distribución de hallazgos ultrasonográficos de los pacientes incluidos en el protocolo.....	27
Figura 5. Paciente con ecogenicidad aumentada y ecoestructura heterogénea.	28
Figura 6. Paciente con la vesícula biliar vacía, engrosada (0,15 cm), y contenido anecoico.	28
Figura 7. Paciente con masas cavitarias de contenido anecoico y un parénquima con ecoestructura heterogénea.	29
Figura 8. Distribución de los hallazgos histopatológicos.....	34
Figura 9. Paciente Lola con degeneración vacuolar severa.....	34
Figura 10. Paciente Tony con diagnóstico histopatológico de linfoma.....	35
Figura 11. Distribución de la severidad de la degeneración vacuolar glicogénica diagnosticado mediante la tinción de PAS.	40
Figura 12. Paciente Lola con degeneración vacuolar lipídica y PAS negativo.....	39
Figura 13. Distribución porcentual del tipo de degeneración vacuolar.....	41
Figura 14. Paciente Gordo con tinción de PAS positiva severo.....	41
Figura 15. Distribución porcentual de la severidad de la presencia de hierro en el hígado diagnosticado mediante la tinción de AP.....	42
Figura 16. Paciente con tinción de Azul de Prusia positivo moderado.....	42
Figura 17. Paciente Tony con diagnóstico de linfoma mediante citología.	43
Figura 18. Paciente Nala con diagnóstico de SPS tanto por ultrasonido como por biopsia hepática.	47
Figura 19. Sobredistensión abdominal a causa de ascitis.....	48
Figura 20. Ultrasonido realizado a paciente con carcinoma de ductos biliares.....	50
Figura 21. Radiografía de tórax realizada a paciente con carcinoma de ductos biliares.	51
Figura 22. Carcinoma de ductos biliares. Células formando estructuras de tipo acinar.	52
Figura 23. Células de los ductos biliares con criterios de malignidad.	52
Figura 24. Tinción de PAS positivo.	53

INDICE DE ABREVIATURAS

ALP: Fosfatasa Alcalina

ALT: Alanino Amino Transferasa

AP: Azul de Prusia

g/dl: Gramos por decilitro

H & E: Hematoxilina y Eosina

HEMS: Hospital de Especies Menores y Silvestres

mg/Kg: Miligramos por Kilogramo

N.S.O.: No se observan

PAS: Técnica de Schiff

SNC: Sistema Nervioso Central

SPS: Shunt Portosistémico

UI: Unidades Internacionales

UI/L: Unidades Internacionales por litro

RESUMEN

La práctica dirigida se realizó en el Hospital de Especies Menores y Silvestres (HEMS), el Laboratorio de Patología y el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional desde el 1 de octubre al 31 de diciembre del 2012.

Durante este periodo, se trabajó en las tres áreas, enfocado en problemas hepáticos en caninos y felinos. Se estableció un protocolo diagnóstico para todo aquel paciente que se presentara al HEMS con sintomatología hepática.

En el HEMS se recibieron los pacientes, se tomó la anamnesis, se realizó un examen objetivo general y si se consideró necesario, se tomaron muestras para su respectivo estudio laboratorial. En el Laboratorio de Análisis Clínicos se determinó la actividad de al menos dos enzimas hepáticas, la Alanino Amino Transferasa (ALT) y la Fosfatasa Alcalina (ALP). Si los valores de estas enzimas se encontraban fuera de los rangos referenciales, se procedió a realizar una ecografía abdominal con énfasis en el hígado.

Posteriormente, se realizó una punción con aguja fina y una biopsia hepática guiada por ultrasonido, bajo anestesia general. Dicha muestra se remitió al Laboratorio de Patología de la Universidad Nacional para su estudio. Para el estudio de las citologías se utilizó la tinción de Giemsa. En cuanto a la biopsia hepática, se realizaron varios tipos de tinciones con el fin de lograr el mejor diagnóstico definitivo posible. Dentro de estas tinciones, las más utilizadas fueron la hematoxilina y eosina, la tinción de PAS y la tinción de azul de Prusia.

Durante la práctica dirigida se atendieron 49 pacientes bajo este protocolo diagnóstico.

En este documento se describen los resultados obtenidos por medio del protocolo diagnóstico establecido, así como las enfermedades hepáticas que mas fueron diagnosticadas por medio de ultrasonido y de las diferentes tinciones histopatológicas.

ABSTRACT

This study was conducted at the Small Animal and Wild Species Hospital (HEMS), the Pathology Laboratory and Clinical Analysis Laboratory of the School of Veterinary Medicine, National University, from October 1st, 2012 to December 31 of the same year.

During this period, the student worked on the three areas focused on liver problems in dogs and cats. A diagnostic protocol was established for any patient presented at the HEMS with hepatic disease symptoms. In the HEMS patients were received, the anamnesis was taken, a general objective examination was made and, if considered necessary, the respective sampled for laboratory study was obtained. At least two liver enzymes were measured at the Clinical Laboratory, such as ALT and ALP. If the values of these enzymes were presented about the normal range, an ultrasonographic study of the liver was performed.

Subsequently, a fine needle aspiration and ultrasound-guided liver biopsy under general anesthesia were made. The samples were sent to the Pathology Laboratory at the National University for their study. The cytology was studied by using giemsa staining. Regarding the liver biopsy, various types of stains were performed to achieve the best possible final diagnosis. Within these stains, the most used were hematoxylin and eosin, PAS staining and Prussian blue staining.

During the study, 49 patients were treated under this diagnostic protocol.

This paper describes the results of the diagnostic protocol established and the most common liver disease diagnosed by ultrasound and / or different histological stains.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El estudio del hígado es al menos tan antiguo, como la historia escrita. El modelo de arcilla asirio-babilónico de un hígado en el Museo Británico tiene aproximadamente 4.000 años de antigüedad, y sus segmentos son notablemente similares a los obtenidos actualmente con un control angiográfico moderno o estudios post-mortem. En el siglo XIX, muchos científicos contribuyeron en el conocimiento del hígado. Paul Ehrlich, en 1884, y Lucatello, en 1885, ambos realizaron "pinchazos" del hígado a través de laparoscopios, por diversas razones. Los estudios de histopatología se encontraban en sus inicios en ese momento, y los tejidos fueron, en su mayoría, obtenidos para la industria química, más que para el estudio morfológico. La punción con aguja fina en el hígado se llevó a cabo en varias ocasiones durante la última parte del siglo XIX y el primer tercio del siglo XX, principalmente para el drenaje de abscesos hepáticos y quistes hidatídicos (Geller, 2009).

En 1958, la técnica de la biopsia hepática se perfeccionó con la introducción de la aguja de Menghini, lo que permitió la recuperación de un núcleo de tejido hepático. Más recientes dispositivos de punción con aguja de biopsia, tales como la biopsia tru-cut y pistolas de biopsia, han perfeccionado la técnica (Geller, 2009).

La práctica de la gastroenterología se ha modificado en forma llamativa en la última década. La frustración bastante frecuente que experimentaban veterinarios y propietarios al enfrentarse a mascotas afectadas con procesos gastrointestinales crónicos se ha transformado hoy día en el logro de resultados muy satisfactorios en muchos casos. Esta situación, en gran parte se atribuye a los enormes avances que se alcanzaron en nuestras capacidades de diagnóstico y la posibilidad de agentes terapéuticos más eficientes (Tams, 2004).

Como fenómeno adicional, se ha verificado el crecimiento de las técnicas imagenológicas (ultrasonografía y gammagrafía nuclear) y ahora son de empleo rutinario varios estudios más específicos del funcionamiento hepático. Nyland y Park son los primeros en demostrar las capacidades diagnósticas de la sonografía en la detección de varias enfermedades hepáticas, incluyendo metástasis, abscesos, necrosis, hematoma y quiste, en esta lista se debe incluir calcificación (Farrow, 2003).

Entre los años sesenta y setenta, la biopsia hepática era la condición *sine qua non* (ingrediente necesario y esencial) para el establecimiento de los diagnósticos de cirrosis, obstrucción biliar extrahepática y la hepatitis viral aguda. Esos diagnósticos son hoy en día, por lo general, fáciles de establecer debido al comportamiento clínico característico, a las pruebas de laboratorio relativamente específicas, incluyendo marcadores serológicos de hepatitis, y los estudios de imagen, incluyendo varias técnicas para el estudio del árbol biliar (Geller, 2009).

1.1.1 Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio se utilizan para facilitar el diagnóstico de las enfermedades, para evaluar el estado de salud o de la posible enfermedad, orientar el pronóstico y controlar la respuesta al tratamiento (Davidson et al., 2000).

La alanina amino transferasa (ALT) es la enzima más útil para detectar que existe daño hepatocelular en caninos y felinos, pero no debe usarse como prueba única para evaluar la presencia de enfermedad hepática (Willard y Tvedten, 2004).

La ALT está presente en grandes cantidades en el citoplasma de los hepatocitos; dicha enzima se encuentra aumentada en circulación cuando los hepatocitos resultan

dañados o destruidos y circula por el torrente sanguíneo durante unos pocos días (Sodikoff, 2002).

La fosfatasa alcalina (ALP) está presente tanto en el hígado como en el tejido óseo. Una actividad elevada de ALP no sugiere necrosis hepática ni ósea. Las principales causas de actividad aumentada de la fosfatasa alcalina sérica en el canino son la hepatopatía colestática, la administración de corticosteroides y al haber dificultad del flujo de bilis (Sodikoff, 2002). El gato presenta niveles de fosfatasa alcalina más bajos que los perros y pequeños excesos son rápidamente excretados por vía renal. Cualquier aumento de la actividad de la ALP es muy significativo en esta especie y sugiere colestasis; sin embargo, no todos los felinos con enfermedad hepática presentan incremento de esta enzima (Willard y Tvedten, 2004).

1.1.2 Ecografía Hepática

El diagnóstico por imágenes ultrasonográficas es una de las herramientas más útiles que se tienen para el diagnóstico de diferentes patologías, sin necesidad de tener que someter al animal a un procedimiento de anestesia para una exploración interna (Burk y Feeney, 2003).

La ecografía se ha convertido en una herramienta diagnóstica por imagen esencial para identificar anomalías del parénquima hepático, del tracto biliar y del sistema vascular (Nyland y Mattoon, 2002). Las enfermedades que afectan de manera difusa los órganos o tejidos abdominales pueden alterar la relación de ecogenicidad normal; cuando se está realizando el estudio ultrasonográfico es importante la evaluación del tamaño, forma, localización, ecogenicidad, intensidad y homogeneidad de las diferentes estructuras (Burk y

Feeney, 2003). El parénquima normal del hígado es ecogénico, homogéneo y con una textura media. (Mannion, 2006; Zarate, 2008).

Las principales razones para el uso de la ultrasonografía en la evaluación de la enfermedad hepática son diferenciar procesos locales de difusos, con lo cual se facilita la elección del método de biopsia más conveniente. Las indicaciones adicionales para la evaluación ultrasónica del hígado incluyen cualquier anomalía en la función, tamaño o radiodensidad (Richter, 2004). Se puede observar también irregularidad del contorno del hígado cuando masas periféricas deforman las cápsulas. Las anomalías del parénquima focales están producidas por quistes, hemorragia, hematomas, abscesos, necrosis (inflamatoria, tóxica o inmunomediada), hiperplasia nodular, granulomas y neoplasia primaria o metastásica (Nyland y Mattoon, 2002; Niles y Williams, 2012).

Las comparaciones relativas de ecogenicidad pueden sugerir una anomalía en uno o más órganos, pero eso debe confirmarse mediante otra información clínica o biopsia (Nyland y Mattoon, 2002; Kealy y Mcallister, 2005).

Según Konde y colaboradores (2004) y Barr y Gaschen (2011) los casos en los que se indica la realización de un ultrasonido hepático son:

- Incremento en las enzimas hepáticas.
- Presencia de dolor abdominal craneal.
- Presencia de líquido abdominal libre.
- Determinación del alcance de la neoplasia hepática.
- Diferenciación de ictericia obstructiva de la no obstructiva.
- Diferenciación entre masas quísticas y sólidas.
- Identificación de colecolitos, colecistitis o ruptura de vesícula biliar.

- Identificación de anastomosis portosistémicos o portocavales congénitas o adquiridas.
- Búsqueda de posible enfermedad metastásica cuando un tumor primario ha sido encontrado en otro órgano.
- Realización de biopsia hepática guiada por ultrasonido.

1.1.3 Biopsia Hepática

El análisis de las biopsias hepáticas es el único medio para el diagnóstico y clasificación preciso de la hepatopatía. Los estudios bioquímicos, radiografías y ultrasonografía se emplean para determinar que existe enfermedad hepática. Ninguno de estos métodos establece con precisión la etiología, tratamiento apropiado o pronóstico (Richter, 2004). Es imposible tener un diagnóstico definitivo sin una biopsia hepática, con la única excepción del diagnóstico de shunt porto sistémico (Bexfield y Watson, 2006).

Los avances recientes en los métodos de biopsia e imagenología no invasiva del hígado han posibilitado que el muestreo hepático sea una herramienta rutinaria y esencial en el diagnóstico y manejo de animales hepatópatas. La biopsia guiada por sonografía se recomienda debido a que las complicaciones son mucho menos frecuentes que con las técnicas a ciegas (Nyland y Mattoon, 2002).

Los resultados de la biopsia, además brindan información vital para establecer el tratamiento más apropiado (Fischer y Spengler, 2008). Sin una biopsia hepática, los tratamientos serían, en el mejor de los casos, inespecíficos, y en el peor, contraproducentes (Bexfield y Watson, 2006). Los análisis de las biopsias hepáticas ayudan a determinar si la anormalidad es: 1) reversible o irreversible 2) progresiva o estática 3) primaria o secundaria

o 4) tratada con terapia específica o sólo con medidas de sostén; y si es necesaria la biopsia de control luego del tratamiento (Nyland y Mattoon, 2002).

Históricamente, las biopsias hepáticas han sido usadas casi exclusivamente como herramienta diagnóstica. Sin embargo, a partir del 2009, las biopsias hepáticas tienen tres papeles principales: el diagnóstico, la valoración de la prognosis (grado de la enfermedad) y/o para la toma de decisiones en cuanto al manejo terapéutico (Wong, 2003; Rockey et al., 2009).

En cuanto al procedimiento, la punta del biopsiador no debe ir más allá del tejido hepático, y estructuras vasculares o biliares deben ser evitadas. Lesiones cavitarias deben ser aspiradas o drenadas. Si hay congestión hepática o enfermedad biliar obstructiva, el muestreo es contraindicado (Kealy y Mcallister, 2005). La biopsia debe llevarse a cabo bajo sedación profunda o anestesia general (Bexfield y Watson, 2006). Varias biopsias pueden ser tomadas de varias partes del hígado y lesiones específicas pueden ser localizadas guiándose con el ultrasonido (Harvey, 2009).

1.1.4 Aspiración con aguja fina

La aspiración es el procedimiento de elección si la lesión tiene aspecto quístico, complejo o muy vascular o si se sospecha de infiltración difusa o neoplasia, como sucede en linfoma o mastocitoma (Nyland y Mattoon, 2002).

La aspiración con aguja fina es útil sólo si es posible el diagnóstico con células individuales aisladas. Esto se aplica a la identificación de células tumorales a partir de una lesión local, o modificaciones que sean difusamente presentes en todos los hepatocitos como la esteatosis (hígado graso) o hepatopatía esteroide (WSAVA, 2006).

Los procedimientos de aspiración y biopsia percutáneas eco-guiadas se han convertido en prácticas rutinarias en los pequeños animales, porque es posible situar la aguja con más precisión debido a la monitorización ecográfica en tiempo real, incluso para lesiones profundas. Comparado con otros métodos de biopsia, el porcentaje de muestras diagnosticadas positivas es superior, así como la rapidez y la seguridad en la toma de la muestra (Nyland y Mattoon, 2002).

1.2. Justificación

Hoy en día, existe la falta de un protocolo claro y bien establecido al atender un paciente con enfermedad hepática, en el Hospital de Especies Menores y Silvestres y en general, en las clínicas del país. En estos momentos no se hacen biopsias guiadas por ultrasonido en el HEMS, con lo que no se puede dar un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos de enfermedades hepáticas. Por otro lado, debido a la falta de estas técnicas, es prácticamente imposible poder dar el tratamiento más adecuado en este tipo de patologías.

Esta práctica ayudará a implementar tanto el protocolo diagnóstico, como la biopsia hepática, y a su vez aumentará el trabajo en conjunto de tres áreas diferentes de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional, como lo son el Laboratorio de Análisis Clínicos, el Laboratorio de Patología y el Hospital de Especies Menores y Silvestres. Esto beneficiará en gran medida al paciente, debido a que ninguna de estas áreas se debe ver por separado en el análisis de la enfermedad hepática.

Para el veterinario de pequeños animales, las enfermedades hepáticas representan con frecuencia un reto diagnóstico. La gran capacidad de reserva del hígado significa que muchos caninos no muestren signos clínicos hasta tarde en el proceso de enfermedad y los signos son comúnmente no específicos. Los hallazgos en pruebas sanguíneas e imágenes

diagnósticas también son relativamente no específicos y, generalmente, se requiere una biopsia para dar un diagnóstico definitivo (Bexfield y Watson,2006) .

La enfermedad hepática puede estar precedida por signos relativamente específicos (hepatomegalia, micromegalia, ictericia, ascitis, encefalopatía hepática asociada con las comidas) o inespecíficos (depresión, pérdida de peso, anorexia, vómitos). Estos últimos son síntomas comunes de muchas enfermedades y este es el motivo de la indicación del perfil bioquímico sérico en pacientes con signos crónicos o de enfermedad sistémica (Willard y Tvedten, 2004).

En la mayoría de casos puede realizarse un diagnóstico presuntivo a partir de las pruebas de laboratorio y de las técnicas de diagnóstico por imagen. Sin embargo, para establecer un diagnóstico definitivo de una enfermedad hepática primaria suele ser necesario realizar un examen histológico de muestras de biopsia hepática (Bexfield y Watson, 2006).

Los avances recientes en la imagenología no invasiva del hígado y en los métodos de biopsia, permiten que el muestreo hepático sea una herramienta rutinaria y esencial en el manejo de los animales hepatópatas. Esto puede llevar al diagnóstico, lo cual facilita la orientación que el clínico tendrá frente al enfermo (Richter, 2004).

1.3. Objetivos:

1.3.1. Objetivo *General*

Elaborar un protocolo de abordaje para el diagnóstico clínico y patológico de enfermedades hepáticas en caninos y felinos.

1.3.2. *Objetivos* Específicos

- Estimar la relación entre el aumento de enzimas hepáticas, el tipo de enfermedad hepática que presente el paciente y el daño tisular en la biopsia hepática mediante estadística descriptiva
- Mejorar destrezas en el uso de ultrasonografía, dando énfasis al diagnóstico de enfermedades hepáticas y a su vez, identificar los hallazgos que se observan más frecuentemente mediante esta técnica.
- Implementar la técnica de biopsia guiada por ultrasonido con aguja (tru-cut) en el Hospital de Especies Menores y Silvestres (HEMS) de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Costa Rica.
- Describir los resultados de la biopsia hepática y la citología, utilizando diferentes tinciones como lo son el PAS, la hematoxilina y eosina y el azul de prusia.
- Identificar las enfermedades que se observan más frecuentemente en el grupo estudiado mediante análisis simple de frecuencias.

2. METODOLOGÍA:

2.1 Lugar del estudio

La práctica dirigida se realizó en el Hospital de Especies Menores y Silvestres (HEMS), el Laboratorio de Patología y el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional. La supervisión de la práctica estuvo a cargo de la Dra. Nancy Astorga, Dr. Alejandro Alfaro Alarcón y la Dra. Laura Bouza, respectivamente.

La práctica dirigida se llevó a cabo durante un periodo de tres meses, que corresponden a los meses de octubre a diciembre del 2012. El cronograma de trabajo se distribuía en dos días de la semana en el HEMS, y un día tanto en el Laboratorio de Patología como en el Laboratorio de Análisis Clínicos.

En el HEMS se dio enfoque al diagnóstico mediante ultrasonografía, así como el correcto abordaje durante la consulta de problemas hepáticos y en la toma de muestra de biopsia hepática ecoguiada. En el Laboratorio de Análisis Clínicos se trabajó con los sueros de los pacientes para realizar el monitoreo o la determinación de las enzimas hepáticas y en el Laboratorio de Patología se trabajó en la tinción de las biopsias y citologías, y en la lectura de cada una de ellas hasta lograr a llegar a un diagnóstico definitivo.

2.2 Grupo de estudio

En la práctica dirigida se incluyó todo paciente del HEMS que tuviera sintomatología compatible con enfermedad hepática, por ejemplo vómito, ascitis, ictericia, depresión, letargia, anorexia, petequias, tendencias hemorrágicas, melena (Richter, 2004) o que sus enzimas hepáticas (ALT y ALP) estuvieran fuera de los rangos normales.

2.3 Materiales y métodos

Un diagnóstico definitivo de una enfermedad del hígado, del tracto biliar, o de la vena porta por lo general requiere un enfoque multi paso (Steiner, 2008).

Se aplicó un protocolo diagnóstico para las enfermedades hepáticas, el cual incluye la anamnesis, la medición de enzimas hepáticas, la ultrasonografía y/o la aspiración con aguja fina y la biopsia hepática guiada por ultrasonido (Figura 1).

A los pacientes se les realizó un examen objetivo general, dándole énfasis a todos aquellos síntomas que nos evidencien un posible problema a nivel hepático. A su vez, se recopiló la historia clínica suministrada por los propietarios.

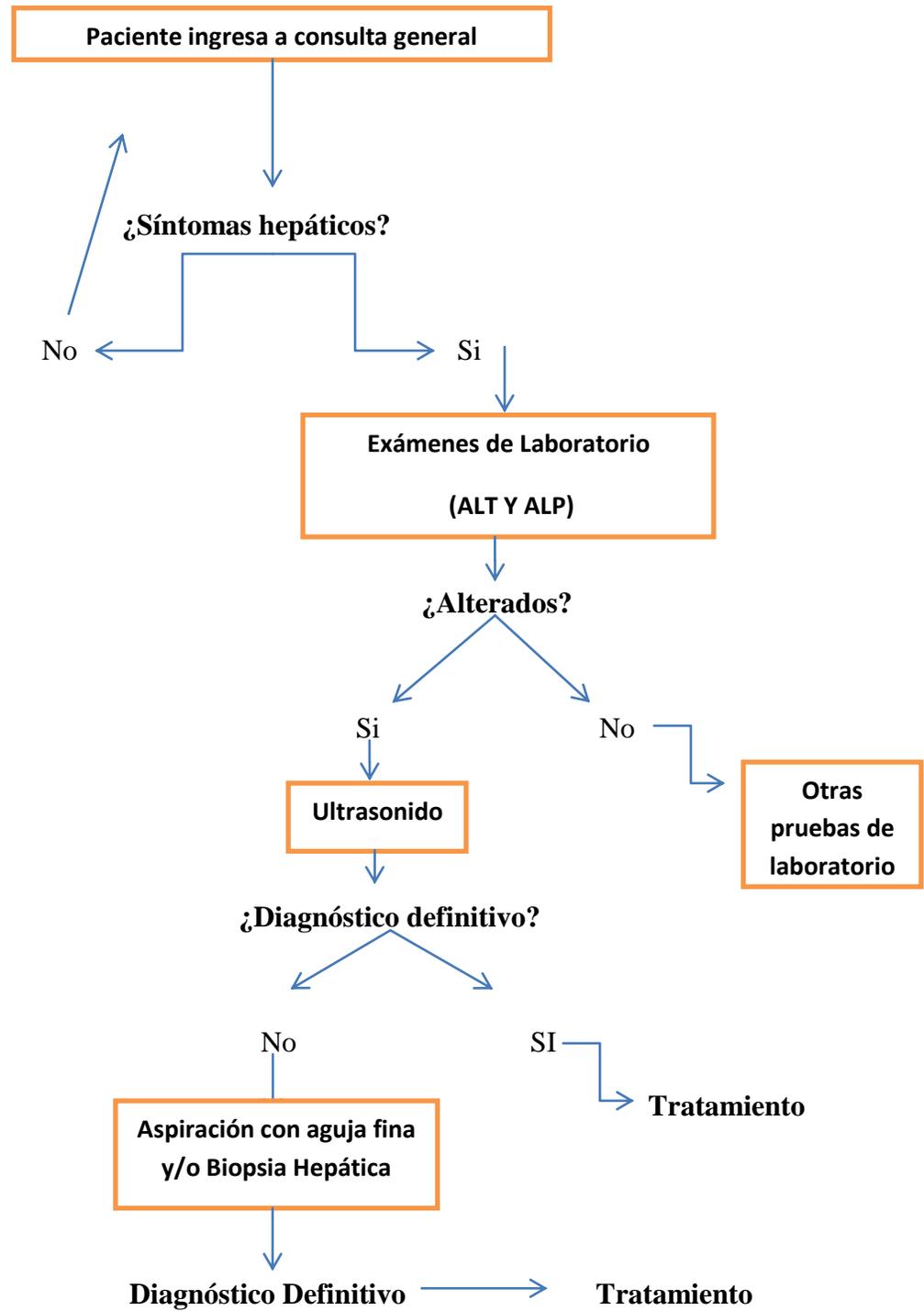


Figura 1. Protocolo de abordaje para el diagnóstico clínico y patológico de enfermedades hepáticas

2.3.1 Pruebas de laboratorio

Si el animal mostró sintomatología que hiciera sospechar algún problema hepático, se tomaron muestras de sangre sin anticoagulante para la obtención de suero, y se envió al Laboratorio de Análisis Clínicos, y se solicitó la medición de dos enzimas hepáticas como lo son la alanina amino transferasa (ALT) y la fosfatasa alcalina (ALP).

Las pruebas de laboratorio se utilizan para facilitar el diagnóstico de las enfermedades, para evaluar el estado de salud o de la posible enfermedad, orientar el pronóstico y controlar la respuesta al tratamiento (Davidson, Else y Lumsden, 2000).

La alanina amino transferasa (ALT) es la enzima más útil para detectar que existe daño hepatocelular en caninos y felinos, pero no debe usarse como prueba única para evaluar la presencia de enfermedad hepática. Los veterinarios tienen varias opciones en lo que respecta a las pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio deben usarse para: 1) identificar la presencia de enfermedades hepáticas y 2) determinar si está indicada la realización de una biopsia o un procedimiento radiográfico de contraste (Willard y Tvedten, 2004).

La ALT es un indicador sensible de lesión hepática activa, pero no indica la causa o la reversibilidad del daño. Un aumento en la actividad sérica de la ALT señala una lesión reciente o en curso de los hepatocitos. Un incremento de al menos 3 veces el valor normal sugiere un daño significativo del hígado en los 2-5 días anteriores a la realización de la prueba (Sodikoff, 2002). La magnitud del aumento no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática y no es un indicador pronóstico, a menos que se considere una entidad específica (Willard y Tvedten, 2004).

En el hígado, la ALP está unida a las membranas microsomal y del canalículo biliar de los hepatocitos y normalmente es escretada en la bilis. La ALP se encuentra en hígado, hueso, intestino, riñones y placenta. No obstante, las fuentes renal e intestinal raramente contribuyen al incremento en los niveles séricos y las principales causas de incremento de la ALP sérica son la colestasis, inducción por fármacos/hormonas y aumento de la actividad osteoblástica (German y Hall, 2012).

Las principales causas de aumento de ALP en felinos son lipidosis hepática, colangitis y colangiohepatitis, hipertiroidismo y Diabetes Mellitus (Willard y Tvedten, 2004).

Si la química sanguínea evidenciaba un daño a nivel del hígado, se procedía a un ultrasonido general, en el cual se daba mayor importancia al área del hígado

2.3.2 Ultrasonografía hepática

La ecografía es una técnica que reproduce la anatomía en cualquier plano tomográfico deseado. Por lo tanto, el ecografista debe estar familiarizado con la anatomía tridimensional normal para poder reconocer los artefactos, interpretar las variaciones normales y detectar los cambios patológicos (Nyland y Mattoon, 2002).

La ecografía se ha convertido en una herramienta diagnóstica por imagen esencial para identificar anormalidades del parénquima hepático, del tracto biliar y del sistema vascular (Nyland y Mattoon, 2002). La ultrasonografía ahora es de amplia aplicación para evaluar el hígado por la óptima visualización de los tejidos blandos. Brinda información específica referida a alteraciones estructurales y puede distinguir con facilidad las

estructuras ocupadas con líquido de aquellas con tejido blando sólido, incluyendo la visualización de la vesícula biliar, vasos hepáticos y parénquima adyacente (Richter, 2004).

2.3.2.1 Ecografía normal del hígado

El parénquima normal del hígado es ecogénico, homogéneo y con una textura media. Se observan estructuras tubulares anecoicas, que corresponden a las venas hepáticas y porta. La vena porta se presenta con paredes más ecogénicas que las venas hepáticas. El margen craneal del hígado está rodeado por el diafragma, el cual se presenta como una estructura curvilínea, ecogénica. Al lado izquierdo se puede encontrar el estómago o el bazo. En la parte derecha del hígado, caudalmente, se presenta la fosa renal donde encontramos el riñón derecho y el lóbulo medial. En algunos casos el cuello de la vesícula puede ser seguido hasta el ducto cístico el cual toma los ductos del hígado (Mannion, 2006; Zarate, 2008).

La ecogenicidad del hígado debe compararse con la de los riñones y el bazo, a la misma profundidad y con los mismos valores de ganancia. El hígado normalmente es similar a la corteza del riñón derecho en ecogenicidad, o ligeramente más ecogénico y ligeramente menos ecogénico que el bazo. Así, las comparaciones relativas de ecogenicidad pueden sugerir una anormalidad en uno o más órganos, pero eso debe confirmarse mediante otra información clínica o biopsia (Nyland y Mattoon, 2002; Kealy y Mcallister, 2005). Las enfermedades que afectan de manera difusa los órganos o tejidos abdominales pueden alterar la relación de ecogenicidad normal (Burk y Feeney, 2003).

2.3.2.2 Indicaciones para utilizar la ecografía en el hígado

La principal razón para el uso de la ultrasonografía en la evaluación de la enfermedad hepática es diferenciar los procesos locales de los procesos difusos, con lo cual se facilita la elección del método de biopsia más conveniente. Las indicaciones adicionales para la evaluación ultrasónica del hígado incluyen cualquier anomalía en la función, tamaño o radiodensidad (Richter, 2004). Las anomalías del parénquima hepático se dividen generalmente en desórdenes focales y difusos.

Se puede observar también irregularidad del contorno del hígado cuando masas periféricas deforman las cápsulas. Las anomalías focales en el parénquima están producidas por quistes, hemorragia, hematomas, abscesos, necrosis (inflamatoria, tóxica o inmunomediada), hiperplasia nodular, granulomas y neoplasia primaria o metastásica (Nyland y Mattoon, 2002; Niles y Williams, 2012).

En muchos casos la ecografía ha reemplazado a la radiografía como procedimiento de imagen inicial en el estudio inicial de enfermedades hepáticas (Nyland y Mattoon, 2002), debido a su naturaleza no invasiva, facilidad de examinación y alta sensibilidad (Barr y Bowman, 2011). Sin embargo, los hallazgos ecográficos normales no descartan enfermedad hepática, mientras que hallazgos anormales pueden no ser patognomónicos (Nyland y Mattoon, 2002).

2.3.2.3 Técnica de exploración ultrasonográfica

A los pacientes se les preparó adecuadamente para la realización del ultrasonido. Se rasuró el pelo en la zona ventral del abdomen, desde el arco costal craneal hasta la región inguinal craneal, caudal y lateralmente a lo largo de la pared corporal. El paciente debía

estar en ayunas, si era posible, de manera que el estómago distendido no interfiera en la imagen del hígado (Nyland y Mattoon, 2002).

Se aplicó gel de acoplamiento acústico generosamente en la piel para homogenizar el contacto de la sonda con la zona rasurada. El animal se sujetó sobre una mesa acolchonada en forma de V en decúbito dorsal. Se hacen cortes del hígado barriendo el haz en un arco de izquierda a derecha a través de todo el hígado. El haz se orienta en un plano transversal medio y se hace un barrido en arco a través del hígado de ventral a dorsal. El hígado también se visualiza en ambos planos moviendo el transductor lateralmente a lo largo del aspecto caudal del arco costal, hacia la izquierda y la derecha de la línea media si el aire del estómago no interfiere con la visualización. (Nyland y Mattoon, 2002)

Se empieza colocando el transductor en la línea ventral en dirección caudal al proceso xifoides del esternón, la marca indicadora apuntando cranealmente, aplicando suficiente presión para desplazar el intestino lleno de aire que esta subyacente. Esto no es necesario si el hígado esta marcadamente aumentado de tamaño. En pacientes de gran tamaño, es necesario mover suavemente el transductor craneal y caudalmente para observar la dimensión total (craneal a caudal) del hígado, porque el hígado entero no puede encuadrarse en una solo imagen. Cuando el transductor cruza a la derecha de la línea media, la vesícula biliar es identificada como una estructura circular u ovalada anecogénica con una delgada pared ecogénica alrededor en el parénquima hepático (Nyland y Mattoon, 2002).

La examinación por ultrasonido de la cavidad abdominal, enfocada en el hígado, tracto biliar y vena porta, es una preparación esencial antes de una biopsia hepática. Una evaluación sistemática es requerida y se debe evaluar:

- El tamaño del hígado (hepatomegalia, hígado normal o hígado pequeño).

- La presencia de cambios locales o difusos
- El diámetro y grosor de la pared de los ductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos.
- La vesícula biliar, su tamaño y contenido.
- Cambios vasculares, especialmente de la vena porta
- La presencia de líquido abdominal libre. (WSAVA, 2006)

Esto permite planear el procedimiento basado en el tipo de patrones de ecos, tamaño lesional, proximidad de otros órganos y vasos sanguíneos, determinación del tejido quístico o sólido, y establecer una ruta para la aguja (Richter, 2004).

2.3.3 Aspiración con aguja fina

Dependiendo del tipo de lesión que se mostraba en la ecografía, se tomaba una muestra del hígado, mediante biopsia guiada por ultrasonido, aspiración con aguja fina o ambos.

La aspiración con aguja fina se realizó con una aguja de calibre 20 – 22 G. La muestra adquirida mediante la aspiración con aguja fina se expandió en un cubreobjetos, se dejó secar y se fijó con alcohol al 95% (WSAVA, 2006). Para la citología se utilizó la tinción de Giemsa, la cual se utiliza de rutina en el Laboratorio de Patología.

La aspiración proporciona muestra para análisis celular individual, mientras que la biopsia puede obtener tejido para examen de celularidad, arquitectura y contenido. (Oglive, 2008). Puede continuar con una biopsia con saca bocados si el aspirado no es diagnóstico y puede realizarse la biopsia de la porción sólida de forma segura (Nyland y Mattoon, 2002).

La citología con aguja fina del hígado es generalmente de poco valor diagnóstico en la investigación de enfermedad hepática en felinos. La principal circunstancia en la que puede ser de mucha ayuda es en el diagnóstico de lipidosis hepática; sin embargo, no es capaz de distinguir entre lipidosis primaria o secundaria (Harvey, 2009).

La aspiración con aguja fina se realiza con una aguja de calibre 20 -22 G. Una aguja de inyección desechable suele ser suficiente, pero para lesiones profundas otras agujas pueden ser requeridas. La punción con aguja fina se realiza generalmente bajo la guía del ultrasonido con el fin de muestrear las células de una lesión focal (WSAVA, 2006).

2.3.4 Biopsia hepática ecogiada

2.3.4.1 Indicaciones para la realización de la biopsia hepática

Según Richter (2004), dentro de las indicaciones más comunes para realizar la biopsia hepática están:

- a) Disfunción del hígado y/o incrementos de las actividades enzimáticas hepáticas séricas de origen desconocido.
- b) Las actividades enzimáticas hepáticas séricas anormales persistentes.
- c) El tamaño hepático anormal de etiología desconocida (ya sea microhepatía o hepatomegalia).
- d) A menudo se requieren biopsias múltiples o seriadas para documentar una remisión y, por lo tanto, para establecer el protocolo terapéutico apropiado.

La muestra puede obtenerse mientras el hígado es observado en un plano sagital, transversal o dorsal, siempre y cuando el grosor del parénquima hepático sea adecuado para

alojar completamente el trayecto de la aguja durante el procedimiento de la biopsia (Nyland y Mattoon, 2002). La biopsia debe llevarse a cabo bajo sedación profunda o anestesia general (Bexfield y Watson, 2006).

2.3.4.2 Anestesia utilizada

En términos generales, se utilizó un protocolo anestésico con Diazepam (0.1mg/kg) como premedicación y tramadol (3 mg/kg), y Propofol (4 mg/kg) como inductor (Oglive, 2008).

En casos de animales con enfermedad cardíaca diagnosticada previamente, se utilizó un protocolo anestésico con diazepam y tramadol como premedicación y ketamina (5 mg/kg) como inductor. Solo en casos de pacientes con enfermedad cardíaca grave, se utilizó el isoflurano para el mantenimiento de la anestesia y se mantuvieron con ventilación asistida.

Si en algún caso, solamente se procede con la aspiración con aguja fina, no se indica el uso de anestesia general. Sin embargo, en pacientes que se muestren intranquilos a la hora del procedimiento, si es indicado el uso de sedantes.

2.3.4.3 Técnica de la biopsia hepática

- Para la máxima visión del hígado, colocar al paciente en decúbito dorsal con su lado derecho levemente inclinado hacia la superficie de la camilla. En la situación ideal, la parte caudal del animal debería estar en un plano inferior, a los efectos que el hígado “carga” hacia atrás facilitando el acceso.
- La zona se debe preparar en forma aséptica.
- Se realiza una incisopunción cutánea con aguja #11 en un punto orientado por el ultrasonido.

- Bajo asistencia ecográfica, la aguja de la biopsia es avanzada a través del tejido subcutáneo y pared abdominal. Se utilizó un biopsiador tipo tru-cut con aguja número 14.
- La aguja es orientada hacia craneal y a la izquierda del paciente. En este punto, para evitar laceración del hígado y estructuras subyacentes, el instrumento de biopsia no debe avanzar más de uno a tres centímetros dentro del abdomen hacia el hígado. Entonces el estilete interno es avanzado dentro del hígado y la cánula externa se desliza sobre aquel para cortar el tejido (Oglive, 2008). La punta del biopsiador no debe ir más allá del tejido hepático, y estructuras vasculares o biliares deben ser evitadas (Kealy y Mcallister, 2005).

Si la punta de la aguja no se observa, un movimiento suave del transductor debería permitir su visualización. Para diferenciar la aguja de otras estructuras ecogénicas en la imagen, se mueve con delicadeza hacia adentro y afuera. La aguja es dirigida de manera que la trayectoria evite otras estructuras cuando sea disparada (Richter, 2004). Lesiones cavitarias deben ser aspiradas o drenadas. Si hay congestión hepática o enfermedad biliar obstructiva, el muestreo es contraindicado (Kealy y Mcallister, 2005). Las lesiones muy vasculares se evitan y se recomienda realizar una biopsia quirúrgica, a menos que se pueda identificar una región no vascular adecuada (Nyland y Mattoon, 2002).

- Obteniendo el núcleo de tejido hepático, la aguja se remueve después de cada intento. El núcleo tisular debe mantenerse dentro de la escotadura correspondiente de la aguja. Entonces una aguja de calibre 25 se utiliza con cuidado para transferir el tejido dentro del envase con formol al 10%. El número de biopsias obtenidas

dependerá del estado hemostático del animal, tipos de estudios diagnósticos planeados y adecuación del tejido recolectado (Richter, 2004). .

- Colocar al paciente en posición esternal y supervisar por 24 a 48 horas por posibles sangrados o complicaciones (Oglive, 2008). Después de completar el procedimiento, la exploración ultrasonográfica se empleó para determinar si hay hemorragia excesiva (Richter, 2004).

2.3.4.4 Procesamiento de la biopsia y citología hepática

La biopsia y citología hepática se procesaron según los protocolos ya establecidos en el Laboratorio de Patología de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional. Con respecto a las citologías, en su totalidad se utilizó la tinción de Giemsa. En cuanto a las biopsias se utilizaron al menos tres diferentes tinciones con el fin de dar el mejor diagnóstico posible. Las tinciones utilizadas en cada muestra fueron: Hematoxilina y eosina (H&E), la técnica de Schiff (PAS) y el Azul de Prusia. En casos específicos, también fue necesario utilizar otras tinciones, como lo son el Grocott, el azul de toluidina y el Ziehl Neelsen.

La H&E se utiliza para ver la morfología microscópica del tejido hepático y con ello clasificar el tipo de patología presente. Para muchos casos esta tinción es adecuada para la correcta evaluación del tejido. Con la tinción de PAS buscamos la presencia de glicógeno para diferenciar la degeneración vacuolar lipídica, de la degeneración vacuolar glicogénica. Además, con el azul de Prusia buscamos la presencia de hierro en las muestras, para con ello, diagnosticar enfermedades que puedan acumular esta sustancia en el hígado (WSAVA, 2006).

3. RESULTADOS Y DISCUSION:

3.1 Sujetos de estudio

Durante la práctica dirigida, se atendieron 40 pacientes bajo este protocolo diagnóstico, de los cuales 38 fueron perros y dos fueron gatos. Los pacientes son de razas variadas y las edades rondan desde los cinco meses hasta los 15 años de edad.

Las razas que más mostraron problemas hepáticos fueron la Schnauzer, French Poodle así como los perros mestizos (Figura 2). En cuanto a los felinos, uno de ellos era de raza Siamés y el otro no tenía raza definida.

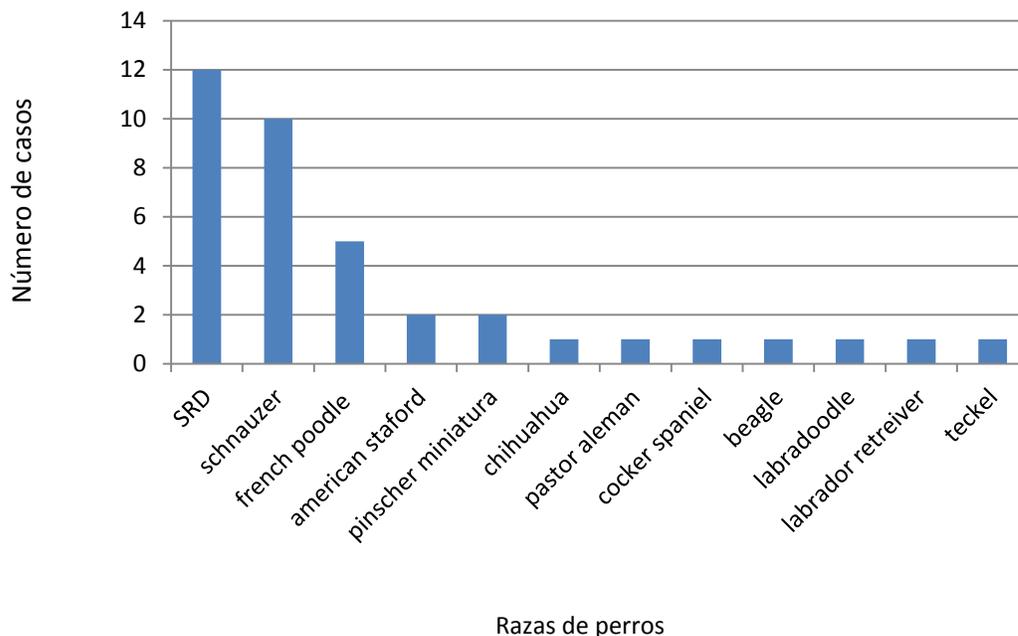


Figura 2. Distribución de los casos de caninos incluidos en el protocolo según la raza.

La mayoría de los casos se dieron en perros sin raza definida, lo cual pareciera justificarse porque son la población más grande del país, y muchos de ellos fueron pacientes que llegaron al Hospital por medio de asociaciones protectoras de animales.

En cuanto al Schnauzer miniatura y el French Poodle, aunque también son razas muy comunes en el país, llama más la atención su alta incidencia. El 60 % de los Schnauzer presentaron algún tipo de degeneración vacuolar, mientras el 20% presentaron linfomas. Al ultrasonido, el 60% de los perros de esta raza presentaron hepatomegalia. Los french poodle presentaron degeneración vacuolar en un 40 %, y un 60% presentaron hepatomegalia al ultrasonido. El restante de las razas, presentaron incidencias muy parecidas.

Con respecto a la predisposición por sexo no se logra ver alguna tendencia clara, ya que el 55% de los pacientes eran hembras, mientras que 45% eran machos.

Se dio mayor cantidad de casos de perros viejos; sin embargo, en algunos casos de enfermedades congénitas, los pacientes eran muy jóvenes. El promedio de edad de los pacientes fue de 8,3 años.

Los perros y gatos mayores (>10 años) son los más afectados y muestran signos vagos e inespecíficos de disfunción hepática que a menudo no aparecen hasta bien avanzada la enfermedad. Los signos clínicos incluyen letargia, anorexia, pérdida de peso, vómitos y poliuria/polidipsia. Otros signos pueden incluir ictericia, ascitis y signos de encefalopatía hepática debido a disfunción hepática o metástasis al sistema nervioso central (Niles y Williams, 2012).

3.2 Sintomatología observada en los casos durante la práctica dirigida

Los signos clínicos de la enfermedad hepatobiliar en gatos y perros puede ser extremadamente variable, que van desde anorexia y pérdida de peso a efusión abdominal, ictericia y coma hepático. La severidad de los signos clínicos, no necesariamente está correlacionado con la prognosis o con el grado de lesión en el hígado, aunque muchos de

estos signos a menudo son observados en conjunto en etapas finales de la enfermedad hepática.

Los signos clínicos más comunes fueron ictericia, vómito, inapetencia y pérdida de peso. Otros síntomas se observaron en una menor incidencia, como lo son los problemas nerviosos y la ascitis (Cuadro 1). Los signos clínicos se presentan cuando el daño hepático está avanzado y la complicación de estos estará determinada por el grado de daño que presenta el hígado (Twedt, 2007).

Cuadro 1. Síntomas clínicos presentes en pacientes incluidos en el protocolo diagnóstico.

Síntomas clínicos presentes en los pacientes	
Ictericia	Ascitis
Vómito	Inapetencia
Depresión	Abdomen distendido
Sangrados	Sintomatología nerviosa
Disminución de peso	

Otros seis pacientes se ingresaron al protocolo por el aumento constante de las enzimas hepáticas, practicadas en el HEMS o en clínicas de colegas que los remitieron al HEMS.



Figura 3. Paciente con ictericia a causa de problemas hepáticos

El fluido ascítico que se acumula secundario a una enfermedad hepática normalmente es un transudado. Un gran acúmulo de fluido ascítico puede desplazar el diafragma y restringir la expansión pulmonar. La extracción de parte del fluido inmediatamente tras la inducción anestésica puede ayudar a prevenir la hipoventilación (Niles y Williams, 2012).

3.3 Resultados de las pruebas de laboratorio

Los valores de ALT y de ALP variaron mucho entre un paciente y otro. En términos generales todos los pacientes presentaron promedios de ALT de 261 UI/L y de ALP de 1371 UI/L.

En pacientes con degeneración vacuolar lipídica, el promedio de los valores de ALT fue de 298 UI/L, mientras que la ALP tuvo un promedio de 717 UI/L.

En pacientes con degeneración vacuolar lipídica y glicogénica, la ALT tuvo un promedio de 160 UI/L, y la ALP de 2051 UI/L. En pacientes con degeneración vacuolar glicogénica el promedio de ALT fue de 172 UI/L y de ALP fue de 1300 UI/L.

La ALT de perros con diagnóstico de linfoma fue muy similar entre ellos, siendo en promedio 422 UI/L, y en cuanto a la ALP los cuatro pacientes presentaron valores muy altos, siendo en promedio 1921 UI/L.

Solamente dos casos presentaron valores enzimáticos más bajo de lo normal, pero en ambos casos, se presentaron en enfermedades muy graves o avanzadas, como lo son la colangiohepatitis crónica y la hepatitis necrótica.

3.4 Resultados de ultrasonido

Durante la exploración ecográfica se evaluó tamaño, ecogenicidad y ecoestructura del parénquima hepático, vesícula biliar y vasos sanguíneos (Nyland y Mattoon, 2002).

La evaluación de los márgenes hepáticos debe permitir la detección de nódulos y de irregularidades superficiales y, valorar el contorno redondeado de los márgenes cuando el hígado esta aumentado de tamaño (Nyland y Mattoon, 2002)

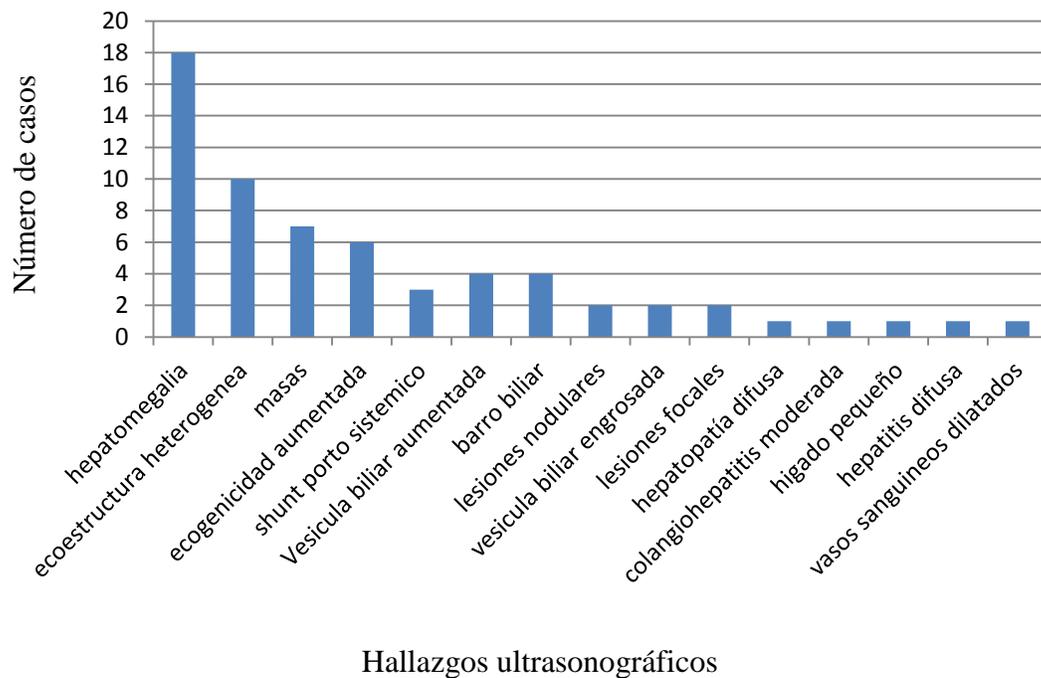


Figura 4. Distribución de hallazgos ultrasonográficos de los pacientes incluidos en el protocolo.

Los hallazgos de ultrasonidos fueron muy variados (Figura 4). La hepatomegalia fue el hallazgo más común con un 45 % de los casos. Otros hallazgos comunes fueron la ecogenicidad aumentada (15% de los casos), la ecoestructura heterogénea (25% de los casos) y las masas (17.5% de los casos). En menos del 10% de los casos se reportaron el shunt porto sistémico, la vesícula biliar aumentada, el barro biliar, las lesiones nodulares, los vasos sanguíneos dilatados, colangiohepatitis, el hígado pequeño entre otras. Estos datos coinciden con el estudio realizado por Morelli 2010, en el cual el hallazgo ultrasonográfico más común también fue la hepatomegalia.



Figura 5. Paciente con ecogenicidad aumentada y ecoestructura heterogénea.



Figura 6. Paciente con la vesícula biliar vacía, engrosada (0,15 cm), y contenido anecoico.



Figura 7. Paciente con masas cavitarias de contenido anecoico y un parénquima con ecoestructura heterogénea.

Es importante destacar el diagnóstico de tres pacientes con shunt portosistémico, esto debido a que esta patología es la única que la ecografía es más diagnóstica que la biopsia hepática.

Sin embargo, los hallazgos ecográficos normales no descartan enfermedad hepática, mientras que hallazgos anormales pueden no ser patognomónicos (Nyland y Mattoon, 2002).

La hepatomegalia debe sospecharse cuando hay (1) un aumento de la distancia entre el diafragma y el estómago, (2) un aumento en la extensión del hígado ventral al estómago o ventral al riñón derecho y (3) márgenes hepáticos redondeados (Nyland y Mattoon, 2002).

Un hígado pequeño debe sospecharse cuando hay (1) mala visualización del hígado incluso sin demasiado aire en el estómago (2) disminución de la distancia entre el diafragma y el estómago, (3) disminución en la extensión del hígado ventral al riñón derecho o mala visualización del hígado craneal al riñón derecho y (4) evidencia de márgenes hepáticos irregulares o nódulos regenerativos (Nyland y Mattoon, 2002). En este estudio, sólo se identificó un caso de hígado pequeño mediante la ultrasonografía.

Muy pocas lesiones neoplásicas tienen características ecográficas específicas y las diferencias en la apariencia de la neoplasia entre el perro y el gato no han sido descritas. La detección de lesiones del parénquima compatibles con neoplasia hepática es uno de los usos de diagnóstico y pronóstico más importante de la ecografía (Nyland y Mattoon, 2002).

Con la neoplasia hepática, las lesiones hipoecoicas o mixtas focales o multifocales parecen ser más frecuentes que lesiones focales uniformemente hiperecoicas. Las lesiones multifocales que tienen un centro hiperecoico y un borde hipoecoico se encuentran frecuentemente con carcinomas, pero no se limitan a ellos (Nyland y Mattoon, 2002).

Hay lesiones multifocales o cambios substanciales del parénquima con la mayoría de tumores primarios y metastásicos hepáticos. El linfosarcoma debe considerarse en animales con hepatomegalia cuando el hígado aparece normal o hay lesiones focales o multifocales en el hígado, incluso sin la presencia de linfadenopatía periférica (Nyland y Mattoon, 2002).

3.5 Resultados y discusión de la técnica utilizada para la biopsia hepática

3.5.1 Toma de muestra

El procedimiento de la toma de muestra se dio de forma exitosa, reconociendo que la facilidad de este muestreo depende de la localización del área que se desea revisar. Solamente en un caso durante la práctica dirigida no fue probable el muestreo debido a su localización. A todos los pacientes se les realizó un ultrasonido de control, unas horas después de la biopsia hepática, esto con el fin de descartar algún sangrado interno importante, y en ningún caso se logró evidenciar alguno.

El correcto desarrollo de este muestreo, va a ser muy dependiente de las habilidades del médico veterinario tanto en el ultrasonido como con el tru-cut, y de tal modo lograr evitar la perforación de algún vaso sanguíneo importante y de la vesícula biliar. A su vez también es importante, definir mediante el ultrasonido, si el paciente es candidato o no de biopsia hepática ecoguiada.

En cuanto al biopsiador utilizado, funciono de forma muy satisfactoria, no solamente en el momento de la toma de muestra, sino también por el núcleo tisular resultante, el cual permite la correcta evaluación histopatológica. Dicho tru cut tiene dos tamaños de muestra, el cual en este estudio, se decidió dependiendo del tamaño del animal, siendo más común el nivel 1 (el de menor longitud).

Los pacientes con coagulopatías no tienen mayor probabilidad de sangrar que aquellos con hemostasia normal. En la mayoría de los casos de sangrado significativos luego de la biopsia hepática existen problemas técnicos. La rapidez de sangrado y/o examen de necropsia sugiere que un vaso grande ha sido lesionado más que la exudación de sangre persistente desde los sitios de punción. La excepción ocurre con pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), los cuales a menudo tienen sangrado profuso sin importar la técnica de biopsia utilizada (Richter, 2004).

La principal dificultad a la hora de tomar una muestra de biopsia fue la localización incómoda de muchas lesiones. La diversidad geográfica y tamaño restringido de la muestra puede explicar las fallas en tales situaciones. Otra dificultad se halló al tener pacientes con ascitis.

3.5.2 Protocolo anestésico utilizado

En términos generales, se utilizó el protocolo descrito anteriormente, a base de diazepam, tramadol y propofol.

La elección del propofol, se hizo debido a que es un agente hipnótico inyectable de corta acción (Plumb, 2011), con lo cual los pacientes tenían una rápida recuperación. Rápidamente cruza la barrera hematoencefálica y tiene un inicio de acción usualmente menor a un minuto. La corta duración del propofol se debe principalmente a su rápida redistribución desde el sistema nervioso central (SNC) hacia otros tejidos. Es rápidamente biotransformado en el hígado a metabolitos inactivados, los cuales son principalmente excretados por el riñón. (Plumb, 2011).

El propofol es muy útil como agente inductor (especialmente antes de una intubación endotraqueal o una anestesia inhalatoria), y como un anestésico para el diagnóstico de pacientes ambulatorios o procedimientos menores (por ejemplo la reparación de laceraciones, procedimiento radiográficos, dentistería menor, biopsias menores, endoscopia, etc.) (Plumb, 2011).

El propofol puede ser usado de forma segura en animales con enfermedades hepáticas o renales, y leve a moderada enfermedad cardíaca. En perros, el propofol tiene como indicaciones: 1) para inducción de anestesia; 2) para mantenimiento de anestias de hasta 20 minutos; 3) para inducción de anestesia general donde el mantenimiento anestésico se provee mediante anestesia inhalatoria (Plumb, 2011). Felinos con enfermedad hepática preexistente pueden ser susceptibles a tiempos de recuperación más largos (Plumb, 2011).

El tramadol se utilizó, debido a su potente, rápida y sostenida acción analgésica, el cual se recomienda en dolor de intensidad moderada a severa, agudo o crónico, de cualquier etiología (Thomson, 2010). El tramadol es un opioide que actúa a nivel central como

agonista (Plumb, 2011). El propofol no proporciona analgesia, es por esto que se considera usar analgésicos perioperatorios (Plumb, 2011). En este estudio no se analizó a profundidad el efecto de estas drogas, sin embargo, se cree que tuvo un buen resultado, debido a que los parámetros cardiacos y respiratorios del animal, no variaron notablemente después de la biopsia hepática y/o aspiración con aguja fina. El tramadol se utilizó en dosis de 3mg/kg.

El etamsilato es un medicamento hemostático usado en medicina veterinaria aprobado por The European Agency for Evaluation of Medicinal (EMA), para el control de las hemorragias espontánea y post operatoria en animales domésticos. Se ha demostrado que el etamsilato actúa por incremento en la resistencia de la pared capilar y el favorecimiento de la adhesividad plaquetaria, en presencia de una lesión vascular, por inhibición de biosíntesis y acciones de prostaglandinas que causan disgregación plaquetaria, vasodilatación y un incremento en la permeabilidad capilar.

Es indicado como coadyuvante en el tratamiento de trastornos de la coagulación y prevención de hemorragias de pequeños vasos sanguíneos. Como agente hemostático sistémico en contexto prequirúrgicos y posquirúrgicos (SENASA, 2013)

3.6 Resultados de biopsia con H & E:

La patología más encontrada fue la degeneración vacuolar (Figura 8), tanto lipídica como glicogénica, la cual estuvo presente en el 84.6 % de los pacientes, sin embargo, se consideró como hallazgo hepático primario en el 53.8% de los casos (Figura 9). Es posible asociar este hallazgo, con que la hepatomegalia sea el hallazgo más comúnmente encontrado en el estudio ultrasonográfico del hígado. Pero para asegurar este criterio, se debe tener mayor investigación.

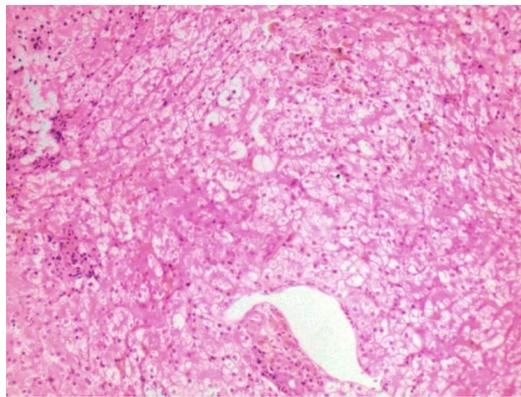


Figura 8. Paciente Lola con degeneración vacuolar severa.

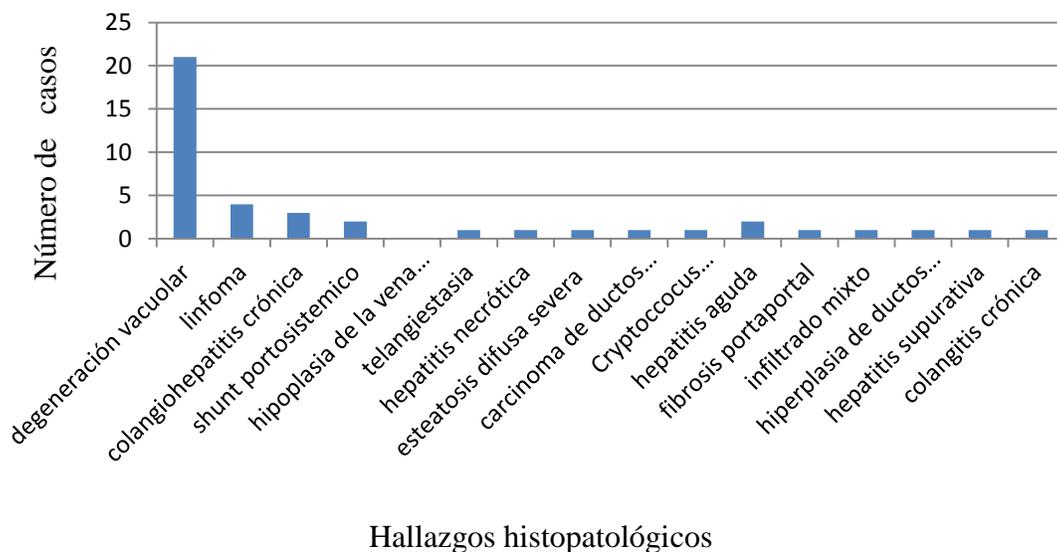


Figura 9. Distribución de los hallazgos histopatológicos.

En cuanto a las neoplasias, el linfoma fue el más encontrado con el 10 % de los casos (Figura 10), el cual se reporta como el tumor metastásico más comúnmente diagnosticado.

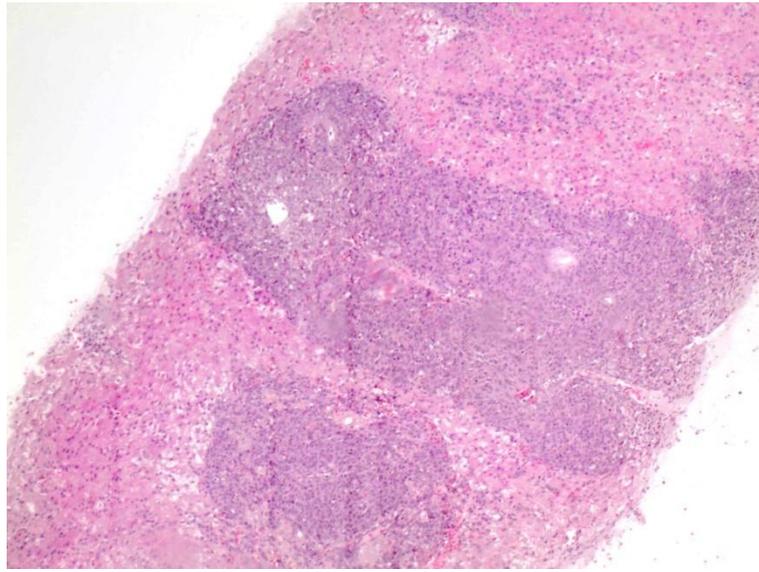


Figura 10. Paciente Tony con diagnóstico histopatológico de linfoma.

En los perros y los gatos, los tumores metastásicos son mucho más frecuentes que los primarios, con diseminación hacia el hígado a través de la arteria hepática, la vena porta y los vasos linfáticos o extensión directa a partir de los órganos adyacentes como el estómago y el páncreas. Es posible la afectación difusa o focal del hígado tanto con tumores primarios como metastásicos. Se ha aceptado en forma general que la neoplasia metastásica no puede diferenciarse de la neoplasia primaria, ni puede averiguarse el tipo de tumor únicamente a partir de su apariencia ecográfica. Los diferentes tipos histológicos de tumores primarios o metastásicos pueden aparecer extremadamente similares ecográficamente. A pesar de estos hallazgos, algunas guías generales pueden ayudar al ecografista a predecir el tipo de tumor (Nyland y Mattoon, 2002).

La neoplasia debe estar de las primeras en la lista de diagnósticos diferenciales en un animal viejo con lesiones hepáticas focales o multifocales (Couto y Nelson, 2009).

Otra neoplasia encontrada fue el carcinoma de ductos biliares. Es una neoplasia maligna del epitelio biliar que usualmente surge de los ductos biliares intrahepáticos. Su presentación puede como una gran masa única, sin embargo, a menudo se presentan como múltiples tumores irregularmente formados, como lo fue en el caso del paciente orejas. (WSAVA, 2006).

3.6.1 Degeneración vacuolar

Las etiologías de la acumulación de lípidos en el hígado son variadas, dentro de las que se destacan la nutricional (sobre nutrición prolongada, inanición, obesidad, deficiencia de nutrientes esenciales (agentes lipotrópicos), deficiencia de proteínas), enfermedades endocrinológicas (Diabetes Mellitus), toxinas (fármacos, endotoxinas bacterianas, sustancias químicas, vegetales) hipoxia, y la idiopática (Síndrome de lipidosis hepática felina). Las causas idiopáticas pueden ser crónicas, pero no causan disfunción hepática considerable. No hay tratamiento conocido para estos casos (Steiner, 2008).

La grasa se acumula en los hepatocitos y causa esteatosis microvesicular, y en casos avanzados esteatosis macrovesicular(lipidosis) (Steiner,2008).

La degeneración hepática solía ser la enfermedad hepática más común en gatos en norte América y Europa. En el pasado reciente, ha habido una disminución dramática en la incidencia de esta enfermedad. Los gatos obesos parecen estar predispuestos, pero el detonante de la enfermedad es el catabolismo y gatos pueden desarrollar lipidosis hepática cuando consumen una cantidad insuficiente de calorías o no comen en absoluto por

cualquier causa. En los gatos con lipidosis hepática inducida experimentalmente, la deficiencia de ciertos aminoácidos esenciales, tales como arginina y metionina, han desempeñado un papel importante en la acumulación hepática de lípidos (Steiner, 2008).

Estos términos (lipidosis, esteatosis, degeneración lipídica) se utilizan indistintamente por algunos, pero otros tienen fuertes opiniones sobre el uso de estos términos. En la literatura de patología humana y patología toxicológica usan los términos esteatosis y degeneración grasa de manera intercambiable, mientras que libros de texto veterinarios, y otros de patología toxicológica tienden a utilizar los términos cambio grasa y lipidosis indistintamente. Los médicos deben reconocer que los patólogos continuarán utilizando esteatosis, lipidosis y degeneración vacuolar lipídica (hígado grasa) refiriéndose a los mismos cambios en los hepatocitos. La esteatosis hepatocelular es la acumulación de vacuolas que contienen lípidos en el citoplasma de los hepatocitos. En el material fijado en formol y parafina, la grasa se ve como, vacuolas vacías claras ya que la grasa se pierde durante el proceso (WSAVA, 2006).

Dos patrones principales de la esteatosis se reconocen en la microscopía de luz: la esteatosis microvesicular y la macrovesicular. En la esteatosis microvesicular, el citoplasma de los hepatocitos está lleno de vacuolas, que son uniformes en tamaño y más pequeñas que el núcleo situado en el centro. La esteatosis microvesicular se ve típicamente en los perros con diabetes mellitus, en la que la acumulación de lípidos se inicia en las zonas centrolobulillar, y en la hipoglucemia juvenil de perros de raza pequeña, en la que la acumulación puede ser difusa o centrolobulillar. En la esteatosis macrovesicular las vacuolas citoplásmicas son del tamaño del núcleo o de mayor tamaño y las vacuolas pueden desplazar el núcleo a la periferia de la célula (WSAVA, 2006).

La esteatosis (sin. lipidosis) puede ser consecuencia de defectos en cualquiera de los eventos de esta secuencia, e incluye:

- Transporte excesivo de los ácidos grasos en el hígado a partir de la ingesta dietética de grasa, hidratos de carbono o a partir de la movilización de triglicéridos del tejido adiposo (inanición, la diabetes mellitus).
- Función de los hepatocitos anormal con disminución de la energía de la oxidación de ácidos grasos (hipoxia) o daño tóxico a las mitocondrias.
- Aumento de la esterificación de los ácidos grasos a triglicéridos en respuesta al aumento de las cantidades de glucosa y de la insulina (hiperadrenocorticismos).
- Disminución de la síntesis de apoproteína (deficiencia en la dieta, hepatotoxinas y drogas tóxicas).
- Alteración de la secreción de las lipoproteínas del hígado causada por defectos de secreción (hepatotoxinas y medicamentos tóxicos) (WSAVA, 2006).

Es necesario que el patólogo le informe al médico veterinario, no sólo el tipo de vacuolización, sino también la gravedad y la distribución (focal, periportal, centrolobulillar difusa) de la esteatosis (sin. lipidosis), así como otras lesiones hepáticas posibles que pueden dar una pista al mecanismo de la enfermedad subyacente (WSAVA, 2006).

Se encuentra una relación entre los pacientes con hallazgo de hepatomegalia en el ultrasonido, y los pacientes que presentan degeneración vacuolar en la biopsia, esto debido a que la vacuolización de los hepatocitos hace que aumente su tamaño y por ende el tamaño del órgano en general.

Los dos felinos del estudio, presentaron degeneración vacuolar lipídica. La enfermedad hepática en gatos es un problema relativamente común. La lipidosis hepática

es la segunda enfermedad más común en felinos, siendo la colangitis/colangiohepatitis neutrofílica aguda la más común (August J. 2010).

3.7 Resultados de las tinciones de PAS y Azul de Prusia

En cuanto a la tinción de PAS, la cual ayuda a diferenciar entre una degeneración vacuolar lipídica y una glicogénica, el 74% de los pacientes fueron PAS negativos (Figura 11), lo que indica que no había presencia de degeneración vacuolar glicogénica. Un 13% tenían una presencia leve de degeneración vacuolar glicogénica. Un 5% fue PAS positivo moderado y un 8% PAS positivo severo (Figura 12).

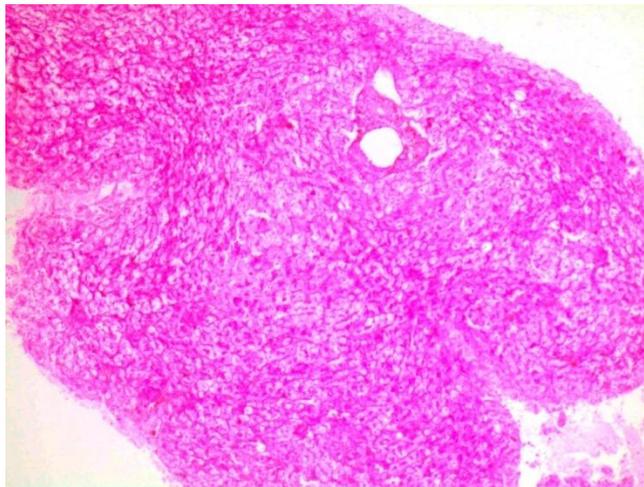


Figura 11. Paciente Lola con degeneración vacuolar lipídica y PAS negativo.

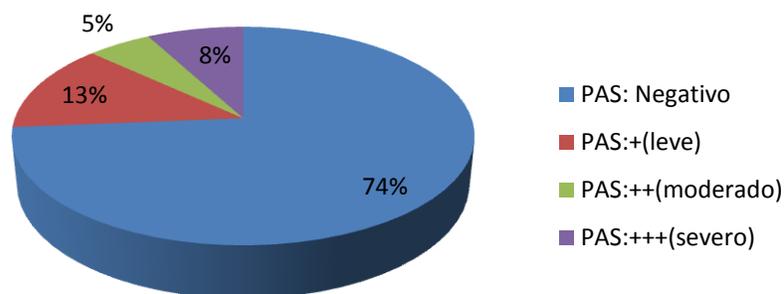


Figura 12. Distribución de la severidad de la degeneración vacuolar glicogénica diagnosticado mediante la tinción de PAS.

Mediante la tinción de PAS, se clasificó los casos de degeneración vacuolar en, degeneración vacuolar lipídica, degeneración vacuolar glicogénica y en degeneración vacuolar lipídica y glicogénica. Como se muestra en la Figura 13, el 52 % de los casos presento tanto degeneración vacuolar lipídica como glicogénica, en el 40% presentaron degeneración vacuolar lipídica y solo el 8% presentaban degeneración vacuolar glicogénica (Figura 14).

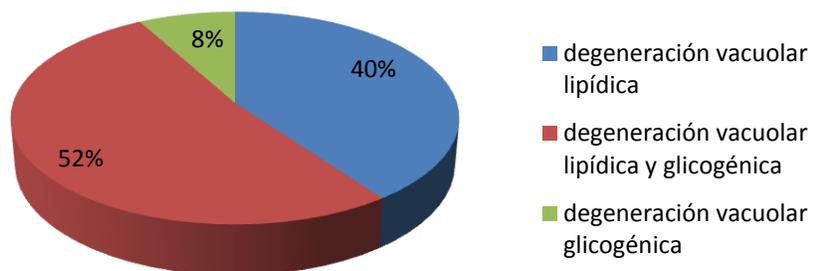


Figura 13. Distribución porcentual del tipo de degeneración vacuolar.

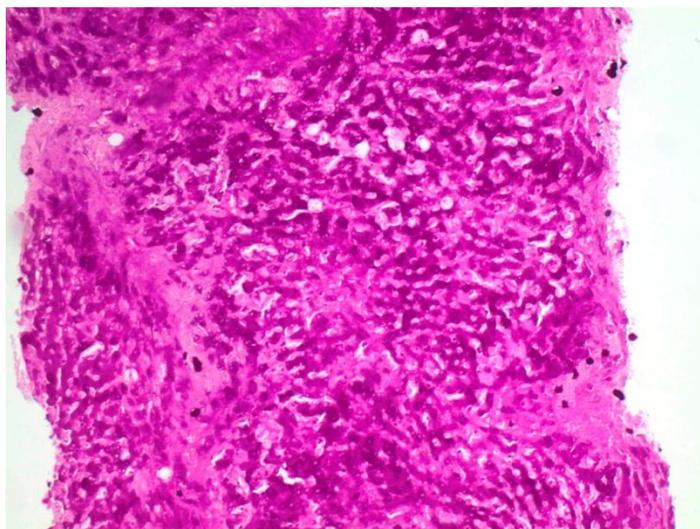


Figura 14. Paciente Gordo con tinción de PAS positiva severo.

El estudio patológico también incluía la tinción de azul de Prusia (AP). La intención fue determinar cuántos pacientes presentaban concentraciones de hierro mayor a lo normal en su hígado. El 79% de los pacientes fueron AP negativos (Figura 15). Solamente seis

pacientes presentaron AP leve (15% de los pacientes) y un paciente presento AP moderado (Figura 16) y AP severo respectivamente.

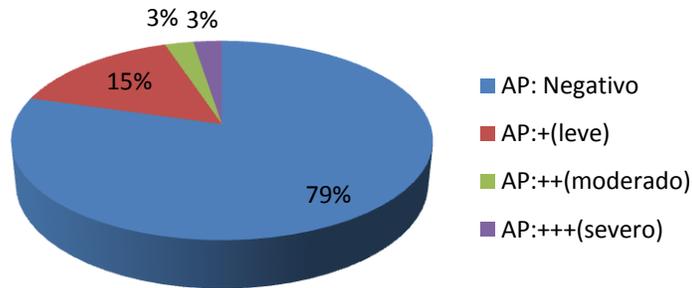


Figura 15. Distribución porcentual de la severidad de la presencia de hierro en el hígado diagnosticado mediante la tinción de AP.

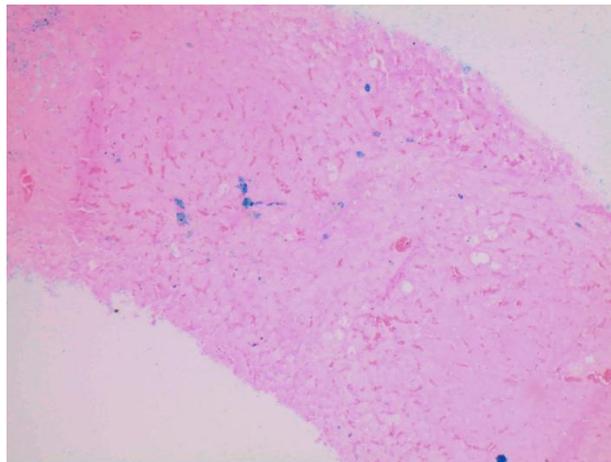


Figura 16. Paciente con tinción de Azul de Prusia positivo moderado.

3.8 Resultados de la aspiración con aguja fina

Los aspirados con aguja fina son de utilidad solo bajo ciertas condiciones, como la confirmación del diagnóstico de lipidosis hepática y algunos tipos de neoplasias como el linfoma y el tumor de células cebadas (Figura 17). Sin embargo, los aspirados con aguja

finas por lo regular no logran definir la arquitectura lobulillar, localización de la inflamación dentro del lobulillo, grado de fibrosis, grado de colestasis, condición patológica vascular, etc. Los aspirados también suelen perder confiabilidad en las lesiones mixtas.

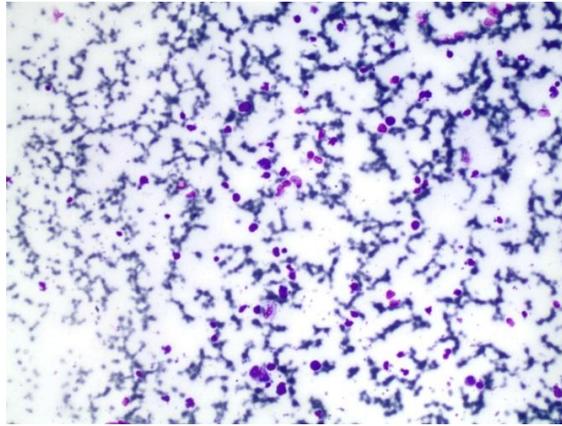


Figura 17. Paciente Tony con diagnóstico de linfoma mediante citología.

3.9 Relación entre los resultados de los pacientes

Los pacientes se agruparon en tres grupos. El primer grupo lo constituyeron los pacientes con resultados de ALT o ALP entre 0-300 UI/L. En el segundo grupo se encontraban los pacientes con valores entre 300 – 800 UI/L y en el tercero, pacientes con valores mayores a 800 UI/L. Teniendo en cuenta que el grupo de estudio no es lo suficientemente grande para sacar conclusiones definitivas, si es importante valorar las tendencias que mostraron los resultados obtenidos.

3.9.1 Relación enzimas – Hallazgos de ultrasonido

De los pacientes con hepatomegalia diagnosticada por medio de la ultrasonografía, el 61 % de los pacientes presentaron ALT entre 0 - 300 UI/L, 38. 8 % de los pacientes entre los 300-800 UI/L y ningún paciente tuvo ALT mayor a los 800 UI/L. En cuanto a la ALP,

la mayoría (el 44.4%) presentaron resultados mayores a 800 UI/L, el 33% de los pacientes presentaron resultados entre 0 -300 UI/L, 22.2 % entre 300 – 800 UI/L.

Mediante la ultrasonografía, se hallaron siete pacientes con masas en el hígado. La gran mayoría de estos pacientes, el 71. 4% de los casos, presentaron niveles de ALP menores a 300 UI/L y 14, 2% presentaron ALP entre 300 – 800 UI/L , la misma cantidad de pacientes que presentaron valores mayores a 800 UI/L. En relación a la ALT, el 57,14% presentaron resultados entre 0 – 300 UI/L, mientras el restante (42, 85%) presentaron niveles entre 300 – 800 UI/L. En los casos en que se vieron masas por ultrasonografía, pero no se diagnosticaron tumores en la microscopía, es muy probable que se tratase de nódulos regenerativos.

Dos de los tres pacientes diagnosticados con shunt portosistémico (SPS), presentaron ALT entre los 0 – 300 UI/L, mientras el otro paciente presentó resultados entre los 300 – 800 UI/L. En cuanto la ALP, se dieron valores muy variados (801, 351 y 160 UI/L).

El único paciente con hallazgos de hígado pequeño en el estudio ultrasonográfico, presentó ALT entre 300 – 800 UI/L y ALP mayor a 800 UI/L.

El aumento de las enzimas hepáticas, no se ve relacionado con la severidad de los hallazgos de ultrasonografía. Un ejemplo claro de ello son los pacientes diagnosticados con masas en la ecografía, muchos de ellos presentaron niveles de ALP no superiores a los 300 UI/L, siendo en muchos de estos casos, patologías severas las que presentaba el paciente. Otro ejemplo es el paciente con carcinoma de ductos biliares. Aún cuando su diagnóstico fue bastante severo, y en el ultrasonido se encontraron muchas masas, la ALT estaba prácticamente en rangos normales (64 UI/L) y la ALP en el rango de 300 – 800 UI/L.

3.9.2 Relación enzimas – Resultados de biopsia

En cuanto a tumores, el 20 % de los casos se mantuvieron en el rango de 0 - 300 UI/L de ALT, y entre 300 - 800 UI/L de ALP. Mientras que el 80% de los pacientes tuvieron ALT entre 300-800 UI/L y ALP mayor a los 800 UI/L. En cuatro linfomas diagnosticados se dieron resultados de ALT entre 300 – 800 UI/L y ALP mayor a 800 UI/L. Solamente el paciente con carcinoma de ductos biliares varió en este resultado, presentando ALT normal (60 UI/L) y ALP de 545 UI/L.

De los pacientes con degeneración vacuolar el 80.9 % de los pacientes tuvieron resultados de ALT entre 0 - 300 UI/L, el restante de pacientes con degeneración vacuolar se mantuvieron con ALT entre 300 – 800 UI/L. Ningún paciente con degeneración vacuolar, presentó niveles de ALT mayores a 800 UI/L. En cuanto a la ALP, la cantidad de pacientes en las diferentes clasificaciones, fue exactamente la misma.

De los dos pacientes con SPS diagnosticados por microscopía, uno presentó niveles de ALT entre 0-300 UI/L y ALP entre 300 – 800 UI/L, mientras el otro paciente mostró ALT entre 300 – 800 UI/L y ALP mayor a 800 UI/L.

El aumento de las enzimas hepáticas no parece estar relacionado con la severidad del diagnóstico. Mientras pacientes con diagnósticos graves como lo son la hepatitis necrótica, el carcinoma de ductos biliares o la colangiohepatitis crónica, tuvieron resultados de ALT bajos (0-300 UI/L), cuatro pacientes con degeneración vacuolar tuvieron resultados considerablemente más altos (300-800 UI/L). Sin embargo, es importante notar que todos los pacientes con linfoma se mantuvieron en el mismo rango (300 – 800 UI/L).

3.9.3 Relación entre hallazgos de ultrasonido y resultado de biopsia

De los 18 pacientes que se diagnosticaron con hepatomegalia mediante la ultrasonografía, nueve pacientes (el 50%) presentaron degeneración vacuolar en el resultado de la biopsia. Solamente un 19% de los pacientes con degeneración vacuolar, presentaron ecoestructura heterogénea en la ultrasonografía.

En cuanto a los tumores, solamente en dos de los cinco diagnósticos por biopsias, se reportaron con masas en la ultrasonografía: un linfoma y un carcinoma de ductos biliares. El 75 % de los casos de linfoma presentaron hepatomegalia. La ecoestructura heterogénea se presentó en tres de los cuatro casos de linfoma. Solamente dos casos de linfomas presentaron ecogenicidad aumentada.

Mediante la ultrasonografía se diagnosticaron siete pacientes con masas, de los cuales tres fueron diagnosticados con degeneración vacuolar solamente, y dos pacientes, se diagnosticaron con hepatitis agudo mediante microscopía.

De los tres casos de SPS diagnosticado por ultrasonografía, dos se confirmaron mediante la biopsia (Figura 18). El paciente restante, solamente reportó degeneración vacuolar en la ultrasonografía. Esto es concordante con la literatura, la cual indica que el SPS es la única enfermedad hepática en la cual es más confiable su diagnóstico mediante la ultrasonografía, que mediante los hallazgos microscópicos.

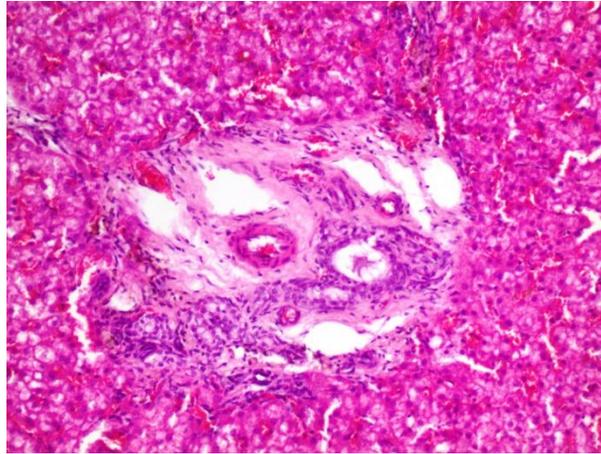


Figura 18. Paciente Nala con diagnóstico de SPS tanto por ultrasonido como por biopsia hepática.

Esta discusión confirma la importancia de cumplir el protocolo completo en el diagnóstico de enfermedades hepáticas. Si el clínico decide dar un diagnóstico definitivo sin completar el protocolo, puede correr el riesgo de subestimar la gravedad de ciertas patologías y no poder establecer el tratamiento más adecuado.

3.10 Carcinoma de ductos biliares en paciente canina cocker spaniel

3.10.1 Anamnesis

El caso corresponde a un canino, hembra, castrada, raza cocker spaniel, de nombre Orejas. La paciente ingresa al HEMS con 14 años de edad el jueves 4 de octubre del 2012, con síntomas de inapetencia, decaimiento, mucosas ictericas y sobre distensión abdominal (Figura 19). Hace cinco años le removieron tres masas en región abdominal inguinal. Además presentaba masas en piel lumbar craneal al ala del fleon izquierdo. En la consulta regular se decide tomar muestras de sangre, tanto un hemograma como una química sanguínea para iniciar con el protocolo diagnostico establecido.



Figura 19. Sobredistención abdominal a causa de ascitis.

3.10.2 Exámenes de Laboratorio

Al Laboratorio de Análisis Clínicos, se les solicitó la medición de las enzimas ALT y ALP para evaluar el funcionamiento del hígado (Cuadro 2). Los resultados fueron:

Cuadro 2. Resultado de químicas sanguíneas.

Alanina Amino transferasa	64 UI/L	Rango normal: menor a 60 UI/L
Fosfatasa Alcalina	545 UI/L	Rango normal: menor a 130UI/L

A su vez se solicitó un hemograma completo (Cuadro 3), el cual presentó los siguientes resultados:

Cuadro 3. Resultado del Hemograma.

Hematocrito	33%	Rango de referencia: 36-47 %
Hemoglobina	10.4 g/dl	11-16 g/dl
CHCM	32 g/dl	32-36 g/dl
Leucocitos	9750 ul	6000-12000 ul
Neutrófilos	86% (8385 ul)	3000-9000 ul
Segmentados		
Linfocitos	12% (1170 ul)	1000-4800 ul
Monocitos	2% (195 ul)	60-840 ul
Hemoparásitos	No se observan (N.S.O.)	
Reticulocitos	0%	0.8%
Conteo Plaquetario	121110 ul	200000- 500000 ul
Observaciones morfológicas: Macroplaquetas, basofilia difusa, eritroblastos 2%.		

Dentro de los hallazgos más significativos, el paciente presentaba una anemia leve no regenerativa debido a que su hematocrito era menor al 36% y el porcentaje de reticulocitos reportado fue cero. A su vez, presentaba una trombocitopenia moderada.

Es interesante observar que la ALT no tuvo un aumento significativo y se encuentra dentro de los rangos normales, mientras la ALP si se encuentra aumentada ya que su rango máximo es de 130 UI/L.

3.10.3 Ultrasonido

Se observaron masas cavitarias de contenido anecoico en el hígado (Figura 20), una hepatopatía difusa, ascitis con líquido sanguinolento. Además se halló hepatomegalia y ecogenicidad aumentada. La vesícula biliar estaba engrosada y con contenido anecoico. El bazo se observaba con apariencia marmoleada.



Figura 20. Ultrasonido realizado a paciente con carcinoma de ductos biliares.

La ecografía proporciona el pilar básico del diagnóstico. Deben de tomarse radiografías torácicas para detectar evidencia de metástasis (Niles y Williams, 2012). Dichas radiografías no evidencian una posible metástasis pulmonar en esta paciente (Figura 21).



Figura 21. Radiografía de tórax realizada a paciente con carcinoma de ductos biliares.

Se realiza una biopsia y una aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido, utilizando el protocolo anestésico antes mencionado. Se extrae un núcleo tisular de 0.5 x 0.2 cm de tamaño, y se deposita de inmediato en un frasco con formalina al 10%, para posteriormente enviar al Laboratorio de Patología.

3.10.4 Patología

En el análisis histopatológico realizado, se denota en forma focal, la proliferación de células de núcleo ovalado basofílico con cromatina condensada, con moderada anisocariosis y anisocitosis, mitosis, citoplasma moderado eosinofílico (Figura 22). Las células se organizan formando estructuras de tipo acinar bien delimitadas (Figura 23). En forma multifocal se observa la presencia de degeneración vacuolar lipídica. Con tinción de PAS, se observa la presencia de degeneración glicogénica multifocal (Figura 24). Además, hay presencia de pigmento de color marrón en los hepatocitos y células de kupffer.

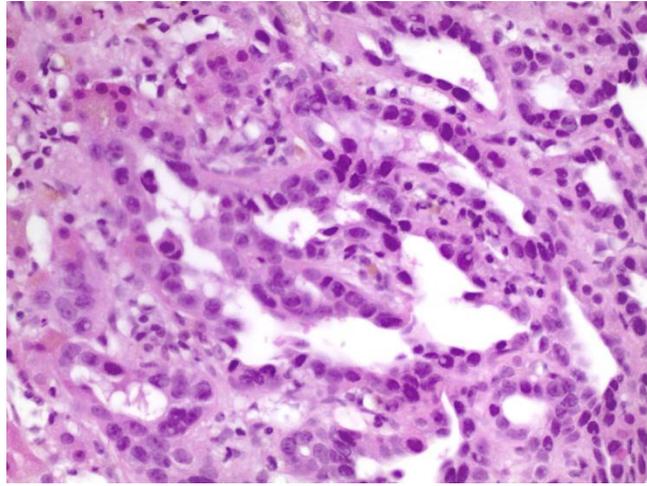


Figura 22. Células de los ductos biliares con criterios de malignidad.

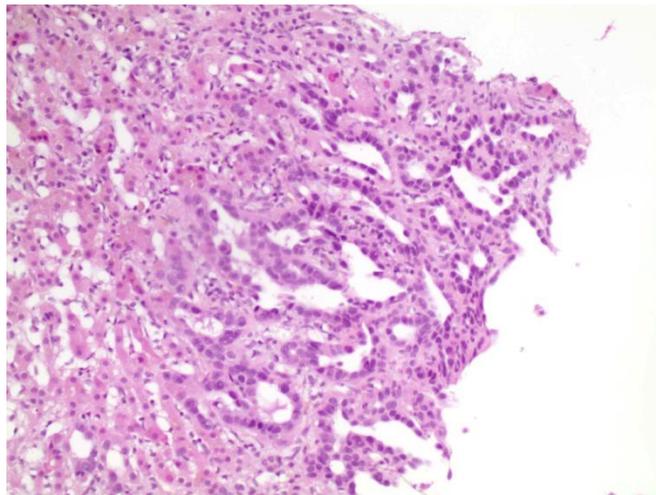


Figura 23. Carcinoma de ductos biliares. Células formando estructuras de tipo acinar.

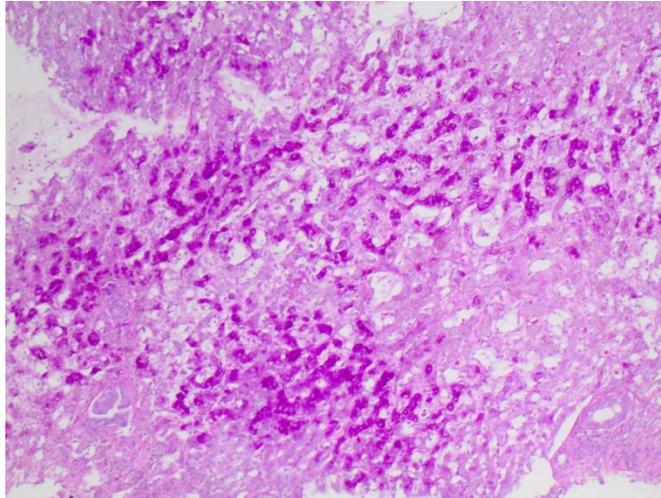


Figura 24.Tinción de PAS positivo.

Diagnóstico: Hígado, carcinoma de ductos biliares, degeneración lipídica y glicogénica e ictericia moderada.

3.10.5 Neoplasia hepatobiliar

Los tumores que afectan el hígado se clasifican de acuerdo con el tejido del cual se originan. Los tumores hepáticos primarios son raros y se originan de los hepatocitos (adenoma hepatocelular (hepatoma) o carcinoma) o del epitelio de los conductos biliares (adenoma o carcinoma biliar) (Niles y Williams, 2012). Son los responsables de menos del 1.5% de todos los tumores en caninos (Couto y Nelson, 2009).

Los tumores metastásicos son más comunes en perros, especialmente el hemangiosarcoma, el adenocarcinoma pancreático, el insulinooma y otros tumores del tracto gastrointestinal y urinario. En gatos los tumores hemolinfáticos son los más comúnmente diagnosticados (linfosarcoma, mastocitoma) (Niles y Williams, 2012). Los tumores metastásicos son 2.5 veces más comunes que los tumores primarios en perros y particularmente surgen de neoplasias en el bazo, páncreas y tracto gastrointestinal. El

hígado también puede estar envuelto en neoplasias sistémicas como lo son el linfoma, histiocitosis malignas y mastocitosis (Couto y Nelson, 2009).

Los carcinomas hepatocelulares y carcinomas del conducto biliar pueden ocurrir en una de estas tres formas patológicas distintas:

- Forma solitaria o masiva (masa única de gran tamaño en un lóbulo hepático).
- Nódulos multifocales (nódulos discretos de diferente tamaño en varios lóbulos)
- Infiltración difusa de grandes zonas del hígado (Niles y Williams, 2012).

Un carcinoma de conducto biliar es un tumor del epitelio biliar y se produce infrecuentemente. Generalmente hacen metástasis rápidamente por todo el hígado a través de los vasos linfáticos y el árbol biliar. Esto puede causar severa colestasis e ictericia (Steiner, 2008).

Estos tumores presentan una elevada tasa metastásica, que es variable en función del subtipo de tumor. Para los carcinomas hepatocelulares se ha descrito que la metástasis en el momento del diagnóstico son del 100% en tipos difusos, del 93% en los nodulares y del 36% en los solitarios. La tasa metastásica descrita para los carcinomas de conducto biliar es del 87.5%. Los lugares más comunes de metástasis para ambos tipos de tumor incluyen los nódulos linfáticos hepáticos, pulmón y peritoneo (Niles y Williams, 2012).

El carcinoma ducto biliar es una de las causas más comunes de la obstrucción biliar extrahepática (Richter, 2004). Muchos pacientes con carcinoma de conducto biliar tienen ictericia severa, malestar general, y a menudo vómitos. El hígado suele aumentarse de tamaño y es palpable (Steiner, 2008).

El examen físico y evaluación de laboratorio indican colestasis. El tumor suele ser detectable por ecografía y el diagnóstico se realiza mediante biopsia guiada por ultrasonido (Steiner, 2008).

Según Niles y Williams (2012), los hallazgos del examen físico en animales con neoplasia hepatobiliar incluyen:

- Masa abdominal craneal o marcada hepatomegalia.
- Ascitis.
- Hemoperitoneo (muy probablemente con rotura de un adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular o hemangiosarcoma).
- Ictericia.
- Anemia.
- Marcada pérdida de peso.

El tratamiento es la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección, pero solo las masas solitarias son susceptibles de resección quirúrgica vía lobectomía hepática. El abdomen entero debería explorarse minuciosamente y se deberían de tomar muestras para biopsia de los nódulos linfáticos hepáticos (Niles y Williams, 2012).

El carcinomas de los conductos biliares se extiende rápidamente, no hay tratamiento y la enfermedad es fatal (Steiner, 2008).

Existe poca información acerca del pronóstico tras la resección de tumores hepatobiliares en perros y gatos. La escisión de tumores benignos tiene buenos resultados. La neoplasia hepática difusa presenta un diagnóstico muy malo, pero los pacientes con tumores localizados que son reseccionables pueden sobrevivir más de un año. En un estudio, el 50% de los perros sobrevivieron, sin evidencia de enfermedad, una media de

377 días tras la escisión de un carcinoma hepatocelular y raramente la causa de la muerte estuvo relacionada con el tumor (Niles y Williams, 2012).

El cuerpo médico del HEMS en conjunto con los propietarios de la mascota, decidieron realizar la eutanasia de Orejas, debido a la gravedad de su diagnóstico, su pronóstico muy negativo y su deterioro clínico.

4. CONCLUSIONES:

1. Se realizó una práctica dirigida en el HEMS, el Laboratorio de Análisis Clínicos y en el Laboratorio de Patología de la Universidad Nacional, utilizando el protocolo descrito en 40 pacientes entre caninos y felinos. Los datos de cada paciente, así como los resultados de los respectivos exámenes diagnósticos fueron documentados. La alta casuística del HEMS, así como el interés y amabilidad de los trabajadores de las áreas donde se trabajó, facilitó el desarrollo adecuado de este trabajo.
2. Se elaboró un protocolo diagnóstico clínico y patológico de enfermedades hepáticas en perros y gatos. Dicho protocolo se realizó de manera adecuada y sin mayores inconvenientes, colaborando así a mejorar el diagnóstico y tratamiento de animales con enfermedad hepática en el HEMS.
3. No se logra estimar una relación entre el aumento enzimático y el tipo de enfermedad hepática presente. Muchas enfermedades hepáticas graves y muy avanzadas presentaron aumentos enzimáticos menores, o incluso se presentaron dentro de los rangos normales. Además, pacientes con un mismo diagnóstico final, presentaron valores enzimáticos muy diferentes entre ellos. Por ende, los incrementos moderados o marcados de enzimas hepáticas, no siempre son directamente proporcionales al daño del parénquima hepático. Por lo tanto, los incrementos de enzimas hepáticas no son sinónimo de mal pronóstico ni de alteraciones histopatológicas severas. Muy posiblemente, lo avanzado y la gravedad de cada caso varía considerablemente estos resultados, y solamente el realizar el protocolo diagnóstico de forma completa, nos puede dar un pronóstico real.

4. Durante esta práctica dirigida se logró mejorar mucho en destrezas médicas como lo es la ultrasonografía abdominal. Dentro de los hallazgos ultrasonográficos mas encontrados destaca el de la hepatomegalia, la ecogenicidad aumentada, la ecoestructura heterogénea y las masas. La ultrasonografía sigue siendo muy importante en el diagnóstico de las enfermedades del hígado ya que nos demuestra la presencia y localización de las patologías presentes. Sin embargo, no logra brindarnos un diagnóstico definitivo, por lo cual la biopsia hepática sigue siendo fundamental para llegar a él. La excepción de la regla sigue siendo los shunt porto sistémicos, en los cuales el ultrasonido es por excelencia, el método diagnóstico.
5. Se implementó la técnica de biopsia hepática guiada por ultrasonido, en el HEMS de la Universidad Nacional, siendo hoy en día una práctica común para el diagnóstico de enfermedades en este órgano. La técnica demostró ser muy segura, siempre y cuando se realice por médicos veterinarios con experiencia tanto en ultrasonografía como en biopsias intraabdominales. La ultrasonografía nos muestra cual es el mejor lugar para realizar este muestreo, ubicando la zona afectada y evitando la punción de vasos mayores. La única limitante se encontró en perros en los cuales la zona afectada no era fácil su acceso, o en pacientes con ascitis abdominal. La técnica no amerita anestesia profunda, y el protocolo utilizado, funciono de manera adecuada. Realizando la técnica de manera adecuada, se evita que haya sangrados pos biopsia, sin embargo, siempre es recomendable realizar un ultrasonido de chequeo, unas horas después del muestreo, para descartar la presencia de líquido libre abdominal.
6. Dentro de los resultados de la biopsia hepática, se destaca la alta incidencia de degeneración vacuolar lipídica y/o glicogénica. Esto nos hace cuestionarnos sobre el

desempeño de las dietas y el uso de los medicamentos que se administran hoy en día, sin embargo, para obtener más conclusiones sobre este tema, se amerita de mayor investigación. En cuanto a las neoplasias, el linfoma tuvo la mayor incidencia, coincidiendo con los reportes de la literatura. También se lograron diagnosticar neoplasias como el carcinoma de ductos biliares.

7. Las tinciones de PAS y azul de Prusia son un complemento muy importante en el análisis de una biopsia hepática. Con la tinción de PAS se logró diferenciar entre la degeneración vacuolar lipídica y la glicogénica, y con ello establecer un mejor tratamiento para el paciente. La tinción de Prusia a su vez, evidencia la presencia o no de hierro en el hígado del paciente. Ciertos casos ameritan el uso de tinciones más especiales como lo son el Grocott , el azul de toluidina y el Ziehl Neelsen.
8. La citología fue diagnóstica para algunos casos de degeneración vacuolar, para un caso de linfoma y para reconocer la presencia de células inflamatorias sin embargo, en su gran mayoría, no logró ser diagnóstica por sí sola, por lo cual se recomienda utilizarla como método diagnostico único, solamente en animales no candidatos a biopsia hepática.

5. RECOMENDACIONES

5.1. Para la Escuela de Medicina Veterinaria, UNA

1. Continuar con investigaciones, las cuales permitan el crecimiento tanto de la universidad, del gremio profesional, como del estudiantado.
2. Mantener la intención de implantar técnicas novedosas en el HEMS y laboratorios de la Universidad Nacional.
3. Incentivar los trabajos de graduación que logren la interacción entre varias áreas de la universidad, como laboratorios, hospitales etc.
4. Realizar estudios de biopsias guiadas con ultrasonido, en otros órganos abdominales, como lo pueden ser riñones o bazo.

5.2. Para los estudiantes de la Escuela de Medicina Veterinaria, UNA

1. Realizar trabajos de graduación, que actualicen los diferentes métodos diagnósticos y quirúrgicos en especies menores.
2. Actualizar sus conocimientos por medio de revistas, libros, foros, seminarios etc, con el fin de mejorar la práctica veterinaria día a día.

5.3. Para la comunidad de médicos veterinarios de especies menores en Costa Rica

1. Utilizar protocolos diagnósticos bien estructurados, para cada paciente atendido. De este modo, se realizan pruebas de una forma más esquemática y es más probable el llegar a una conclusión diagnóstica adecuada.

2. Realizar citologías y/o biopsias hepáticas guiadas por ultrasonido en pacientes que así lo ameriten, y remitirla a su laboratorio de confianza.
3. En pacientes que lo permitan, realizar una biopsia hepática y no solamente una aspiración con aguja fina, para mejorar la precisión del diagnóstico.
4. Realizar especializaciones médicas en diversos temas, para con ello poder brindar mejor servicio y atención a los pacientes.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- August. J. 2010. Consultations in feline internal medicine, vol. 6. Saunders, Philadelphia.
- Barr, F. & L. Gaschen. 2011. Manual of canine and feline ultrasonography, 1. ed. BSAVA, Hampshire.
- Barr, S. & D. Bowman. 2011. Canine and feline infectious disease and parasitology, 2. ed. Wiley Blackwell, Iowa.
- Bexfield, N. & P. Watson. 2006. Diagnosis of canine liver disease. In Pract. 28:444-453
- Brunt, E. 2000. Liver biopsy interpretation for the gastroenterologist. Current gastroenterology reports. 2:27-32
- Burk, R.L. & D.A. Feeney. 2003. Small animal radiology and ultrasound: A diagnostic atlas and text, 3. ed. Saunders, Philadelphia.
- Couto C. G. & R.W. Nelson. 2009. Small animal internal medicine, 4th ed. Elseiver, Philadelphia
- Davidson, M.G. & R.W. Else, J.H. Lumsden. 2000. Manual de patología clínica en pequeños animales, Harcourt , Madrid.
- Farrow, C.S. 2003. Veterinary diagnostic imaging the dog and cat. 1. ed. Mosby, Canada.
- Fischer, H & U. Spengler. 2008. Liver biopsy at the intersection of clinical and pathological diagnosis. Pathologie. 29:6-14
- Geller, S. 2009. Biopsy interpretation of the liver. 2. ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- German, A. J. & E. Hall. 2012. Evaluación laboratorial de la enfermedad hepática. P. 259. In E. Villiers (ed). Manual diagnóstico de laboratorio en pequeños animals. Lexus. Barcelona.

- Harvey, A. 2009. Feline inflammatory liver disease: diagnosis and management. *In Pract.* 31: 414-422
- Kealy, J.K. & H. Mcallister. 2005. Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat, 4. ed. Saunders, Philadelphia.
- Konde, L., P.A. Green & C.R. Pugh. 2004. Radiología y ultrasonografía del sistema digestivo. p. 53. *In* T.R. Tams (ed). Manual de gastroenterología en animales pequeños. 2. ed. Intermedica, Buenos Aires.
- Mannion, P. 2006. Diagnostic ultrasound in small animal practice. 1.ed. Blackwell, Oxford.
- Morelli, G. 2010. Determinación de diferentes patologías hepáticas en caninos enfermos por medio de la ultrasonografía. Tesis de licenciatura, Universidad Nacional, C.R.
- Niles, J.D. & J.M. Williams. 2012. Manual de cirugía abdominal en pequeños animales. Lexus, Barcelona.
- Nyland, T. & J.S. Mattoon. 2002. Diagnostico ecográfico en pequeños animales. 2da ed. Multimedica, Barcelona.
- Oglive, M. 2008. Manejo del paciente canino oncológico. Intermedica, Buenos Aires.
- Plumb, D. 2011. Veterinary drug handbook. 7. ed. Wiley-blackwell, Iowa.
- Richter, K.P. 2004. Enfermedades del hígado y sistema hepatobiliar. p. 298. *In* T.R. Tams (ed). Manual de gastroenterología en animales pequeños. 2. ed. Intermedica, Buenos Aires.
- Rockey, D.C., S.H.Caldwell, Z.D. Goodman, R.C. Nelson & A.D. Smith. 2009
Liver biopsy. *Hepatology*. Vol. 49:1017-1044.
- SENASA (Servicio Nacional de Salud Animal). 2013. Dirección de medicamentos veterinaries [en línea]. MAG, C.R. <http://www.senasa.go.cr/medivet/WebForm2.aspx?id=CO-17-23-1-4118> (Consulta: 28 Jun. 2013).

- Sodikoff, Ch.H. 2002, Pruebas diagnosticas y de laboratorio en pequeños animales. Una guía para el diagnostico de laboratorio. 3. ed. Mosby, Madrid.
- Stainer. J. 2006, Small animal gastroenterology. Schluetersche, Hannover.
- Tams, T.R. 2004. Manual de gastroenterología en animales pequeños. 2. ed. Intermedica, Buenos Aires.
- Thompson, P. 2010. Diccionario de especialidades farmaceuticas. Ed. 40. Panamericana de libros de medicina, Bogotá.
- Willard,M.D. & H. Tvedten. 2004. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods 4. ed. Saunders, Philadelphia.
- WSAVA (World Small Animal Veterinary Association), 2006. Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease. Saunders, Philadelphia.
- Wong, F. 2003. The role of liver biopsy in the management of patients with liver disease. Canadian journal of gastroenterology.17:651-4.
- Zachary, J.F. & M.D. McGavin. 2012. Pathologic basis of veterinary disease. 5ta ed. Elseiver, Missouri.
- Zarate, A. 2008. Evaluación de la vesicular biliar canina y su vaciamiento estimulado por la ingestión de un alimento estándar alto en grasa. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional. Heredia, C.R.

7. ANEXOS:

Anexo 1. Registro e información de los pacientes.

Paciente: _____

Especie: _____ Raza: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Anamnesis: _____

Químicas hepáticas y otros exámenes
sanguíneos: _____

Ultrasonografía: _____

Patología:

- Citología:

-H y E:

- PAS: _____

- Azul de Prusia: _____

- Otros: _____

Comentarios:

Anexo 2. Resultados de ALT, ALP, ultrasonidos y biopsia hepática recopilado de los pacientes.

Paciente	ALT (0-70U/L)	ALP (0-130U/L)	Hallazgos de Ultrasonido			Diagnóstico de Biopsia
Miguel	55	198	Masas			Degeneración vacuolar
Demi	167	320	Lesiones focales	Linfoadenopatía generalizada	Linfonodos mesentéricos agrandados	Hígado normal
Caoba	52	2900	Lesiones nodulares			Degeneración vacuolar
Thiago	215	150	Hepatomegalia			Degeneración vacuolar
Pirulina	1	990	Hepatomegalia			Colangiohepatitis crónica
Lola	271	3207	Ecoestructura heterogénea			Degeneración vacuolar
Estrellita	700	2030	Ecogenicidad aumentada			Necrosis
Nala	323	801	SPS			SPS
Hem315-11-11	103	160	Masas	SPS		Degeneración vacuolar

Anexo 2. Resultados de ALT, ALP, ultrasonidos y biopsia hepática recopilado de los pacientes.

Paciente	ALT (0-70U/L)	ALP (0-130U/L)	Hallazgos de Ultrasonido			Diagnóstico de Biopsia	
Chepita	350	135	Masas	Hepatopatía difusa	Hepatomegalia	Ecoestructura heterogénea	Hepatitis aguda
Gordo	142	2288	Hepatomegalia				Degeneración vacuolar
Tony	469	870	Ecoestructura heterogénea				Linfoma Degeneración vacuolar
Klauss	136	225	Hepatomegalia				Degeneración vacuolar
Boli	240	309	Hepatomegalia				Degeneración vacuolar
Cesar gato	545	630	Vesicula biliar aumentada	Barro biliar			Degeneración vacuolar Hepatitis supurativa
Max	61	351	SPS				SPS
Boris	100	295	Lesiones focales				Degeneración vacuolar
Dolly	202	506	Ecoestructura heterogénea	Hepatopatía difusa			Degeneración vacuolar

Anexo 2. Resultados de ALT, ALP, ultrasonidos y biopsia hepática recopilado de los pacientes.

Paciente	ALT (0-70U/L)	ALP (0-130U/L)	Hallazgos de Ultrasonido			Diagnóstico de Biopsia	
Cristal	180	02	Hepatomegalia	Barro biliar		Degeneración vacuolar	
Darla	93	162	Vesícula biliar aumentada			Hipoplasia de la vena porta	
Sasha	378	91	Hepatomegalia			Telangiectasia	
Travis	117	415	Hepatomegalia			Degeneración vacuolar	
Coby	1	10	Barro biliar			Hepatitis necrótica	
Bruno	184	5096	Hepatomegalia	Vesícula biliar aumentada		Esteatosis difusa severa	
Luna	376	3878	Hepatomegalia	Barro biliar	Colangiohepa- titis moderada	Linfoma	
Lucca	115	815	Vesícula biliar aumentada	Hepatomegalia		Degeneración vacuolar	
Dreats	201	313	Hepatomegalia	Ecogenicidad aumentada		Degeneración vacuolar	Colangitis crónica

Anexo 2. Resultados de ALT, ALP, ultrasonidos y biopsia hepática recopilado de los pacientes.

Paciente	ALT (0-70U/L)	ALP (0-130U/L)	Hallazgos de Ultrasonido				Diagnóstico de Biopsia	
Sasha	407	1035	Lesiones nodulares	Ecoestructura heterogénea	Hígado pequeño		Degeneración vacuolar	
Orejas	64	545	Masas				Carcinoma de ductos biliares	
Cuquita	63	17630	Ecogenicidad aumentada	Ecoestructura heterogénea	Vesícula biliar engrosada		Colangiohepa- titis crónica	Degenera- ción vacuolar
Andy	220	200	Hepatomegalia				Degeneración vacuolar	
Enano	397	775	Hepatomegalia	Ecogenicidad aumentada	Ecoestructura heterogénea	Hepatitis difusa	Linfoma	
Spoon	819	1489	Vesícula biliar engrosada	Ecoestructura heterogénea			Colangiohepa- titis crónica	
Flora	445	2161	Hepatomegalia	Ecogenicidad aumentada	Ecoestructura heterogénea	Masas	Linfoma	Degenera- ción vacuolar
Bella	458	671	Hepatomegalia	Ecogenicidad aumentada			<i>Cryptococcus neoformans</i>	Degenera- ción vacuolar
Pequeña	204	209	Masas				Degeneración vacuolar	Infiltrado mixto

Anexo 2. Resultados de ALT, ALP, ultrasonidos y biopsia hepática recopilado de los pacientes.

Paciente	ALT (0-70U/L)	ALP (1-130U/L)	Hallazgos de Ultrasonido		Diagnóstico de Biopsia
Tito	459	149	Ecoestructura heterogénea	V.S. dilatados Masas	Hepatitis aguda
Prima nancy	398	965	Hepatomegalia		Hepatitis crónica activa multifocal
Gin gin	487	187	Ecoestructura heterogénea	Ecogenicidad aumentada	