

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS LUEGO DE
RESECCIONES MAYORES DE HIGADO.**

Estudio descriptivo experimental realizado en 30 ratas en el laboratorio experimental del Hospital de Accidentes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período de Agosto y Septiembre del 2001.

ERNESTO BENITEZ ORDOÑEZ

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, junio de 2002

ASESORES: DR. ANGEL DARIO ROSALES PAZ
DR. MIGUEL MARTINEZ NOACK
REVISOR: DR. CARLOS FERNANDO HERRERA N.

**ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS LUEGO DE
RESECCIONES MAYORES DE HIGADO.**

Estudio descriptivo experimental realizado en 30 ratas en el laboratorio experimental del Hospital de Accidentes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período de Agosto y Septiembre del 2001.

INDICE GENERAL

| | | |
|--------------|--|-----------|
| I. | INTRODUCCION | 1 |
| II. | DEFINICION DEL PROBLEMA | 3 |
| III. | JUSTIFICACIÓN | 4 |
| IV. | OBJETIVOS | 5 |
| V. | REVISION BIBLIOGRAFICA | 6 |
| VI. | MATERIAL Y METODOS | 15 |
| VII. | PRESENTACION DE RESULTADOS | 20 |
| VIII. | ANÁLISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS | 25 |
| IX. | CONCLUSIONES | 27 |
| X. | RECOMENDACIONES | 28 |
| XI. | RESUMEN | 29 |
| XII. | BIBLIOGRAFÍA | 31 |
| XIII. | ANEXO | 34 |

I. INTRODUCCION

La resección de ciertos porcentajes de la masa hepática es un procedimiento que puede y muchas veces debe realizarse, por ciertas indicaciones como traumatismos, quistes, neoplasias primarias y tumores malignos secundarios. En la actualidad existe evidencia de que la extirpación de hasta el 80% de la masa hepática es compatible con la vida ya que los pacientes mantienen concentraciones de amoníaco y otras pruebas de función hepática en niveles normales.

Las pruebas hepáticas de laboratorio mas utilizadas con el fin de evaluar la función de este órgano son: fibrinógeno, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, tiempos de coagulación y proteínas totales.

El objeto de este Estudio Experimental fue determinar el comportamiento de algunas de estas pruebas de función (proteínas totales y tiempos de coagulación) durante 4 semanas, así como cambios histológicos del tejido hepático restante luego de realizar resecciones mayores de hígado en animales hemodinamicamente estables y sin patología asociada.

Dicho Estudio se realizó en el Laboratorio Experimental del Hospital General de Accidentes del I.G.S.S., para lo cual se utilizaron tres grupos de 10 ratas cada uno. El primer grupo (grupo control) se estudió para determinar los niveles séricos normales de proteínas totales y tiempos de coagulación, así como el patrón histológico hepático normal. Al segundo y tercer grupo se les practicó resección hepática del 25 y 50% respectivamente. Se les realizó pruebas de laboratorio al cumplir una, dos y cuatro semanas post-operatorias con el fin de determinar el comportamiento de las proteínas totales y tiempos de coagulación. Al completarse 4 semanas de Estudio se les realizó biopsia hepática a los tres grupos de Estudio con el propósito de identificar cambios en la estructura hepática restante y compararlos con un grupo control.

Los resultados mas relevantes fueron encontrados durante la segunda semana de Estudio donde el grupo con resección de 50% presento sus resultados mas alterados con aumento de las proteínas

totales y acortamiento de los tiempos de coagulación sin regresar a valores normales en ninguna de las anteriores, luego de completadas 4 semanas.

Lo anterior evidenció que al ser mayor el porcentaje de masa hepática resecada mayor fue el aumento de síntesis protéica hepática y acortamiento de tiempos de coagulación.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

Las indicaciones para resección hepática, incluyen: a) traumatismo con devascularización, b) quistes, c) granulomas, d) neoplasias primarias del hígado y e) tumores malignos secundarios que incluyen el hígado por extensión directa o metastásica. (2, 3, 5, 6, 7, 9, 11,12, 15, 17, 18, 24).

El traumatismo y el carcinoma hepático ocupan lugares importantes de morbi-mortalidad en la población mundial. (2, 11, 17, 18, 21, 23, 24, 25).

Actualmente se recurre a las pruebas sanguíneas de laboratorio que existen para medir el normal funcionamiento hepático, como: Niveles de bilirrubina, proteínas totales, deshidrogenada láctica, transaminasas, tiempos de coagulación y niveles de amonio; para lo cual se utilizan parámetros establecidos mundialmente para conocer la evolución de las enfermedades con afección hepática. (8, 10).

Sin embargo no se conoce la tendencia de los valores de estas pruebas en un período de tiempo establecido para determinar su comportamiento cuando se ha realizado una resección quirúrgica, lo cual nos haría poder observar el grado de recuperación, tanto funcional como histológicamente de este órgano despues de una cirugía de este tipo en pacientes hemodinámicamente estables y sin patología asociada .

III. JUSTIFICACION.

El hígado ocupa uno de los primeros lugares en la lista de órganos intra-peritoneales que se lesionan en traumatismos, principalmente por accidentes automovilísticos (trauma cerrado de abdomen), siendo solo superado por el bazo, el cual es el órgano que se lesiona con mayor frecuencia.

La frecuencia de traumatismo hepático es más alta en niños, debido a que en ellos éste órgano ocupa una buena parte de la cavidad abdominal, por ser más grande en la infancia.

En relación a las neoplasias hepáticas, el carcinoma hepático constituye de 17 al 53% del total de cánceres, siendo el carcinoma primario el más común en varones, pero raro antes de los cuarenta años; su forma de presentación más frecuente es el hepatocelular, o de las células hepáticas, existiendo metástasis en 48 a 73% de los pacientes.

No se conoce el comportamiento que sufren las pruebas de funcionamiento hepático, así como la presencia de cambios a nivel histológico después de realizar resecciones hepáticas en pacientes hemodinámicamente estables y sin patología asociada.

IV. OBJETIVOS.

A. GENERAL.

Determinar el comportamiento de las pruebas hepáticas sanguíneas, así como los cambios histológicos del tejido hepático en ratas después de la resección de un 25% y un 50% de su masa hepática, comparándolo con un grupo control.

B. ESPECIFICOS.

- 1.- Determinar los niveles de proteínas totales y tiempos de coagulación en la sangre de las ratas del grupo control.
- 2.- Determinar los niveles de proteínas totales, y tiempos de tiempos de coagulación en la sangre de las ratas del grupo con resección del 25% de su masa hepática durante 4 semanas.
- 3.- Determinar los niveles de proteínas totales, y tiempos de coagulación en la sangre de las ratas del grupo con resección del 50% de su masa hepática durante 4 semanas.
- 4.- Comparar los cambios histológicos del tejido hepático restante de las ratas sometidas a resección con el grupo control, mediante la realización de biopsia.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. HIGADO.

1. Anatomía:

a). Anatomía Microscópica:

El hígado es el órgano más voluminoso de la economía, pesa de 1200 a 1600 gramos, ocupa el hipocondrio derecho y gran parte del epigastrio y se extiende por el hipocondrio izquierdo.

El peritoneo se refleja en el hígado y forma diez diversos ligamentos que son: 1. Ligamento falciforme, 2. Ligamento redondo, 3. Y 4. Epiplon gastrohepático y ligamento hepatoduodenal, 5, 6, 7, y 8. Ligamento coronario con sus dos hojas superior e inferior, 9, y 10. Ligamentos triangulares derecho e izquierdo.

b). Lóbulos y segmentos:

El ligamento falciforme divide el hígado desde el punto de vista topográfico, pero no desde los puntos de vista anatómico o funcional, en un gran lóbulo derecho y un lóbulo izquierdo menor, además cava visceral, una serie de surcos y fosas dispuestas en forma de H separan otros dos lóbulos, que son el lóbulo de Spiegel o cuadrado, y el lóbulo caudado. El hígado también puede ser dividido en segmentos anatómicos con base en la distribución de las ramas de la arteria hepática, vena porta y conductos biliares. (11, 16, 18)

c). Riego sanguíneo, Linfático y Nervioso:

El hígado tiene como carácter único entre las vísceras abdominales su riego sanguíneo doble. La arteria hepática nace del tronco celiaco y llega al hígado en el epiplón menor. En el hilio hepático, se divide en arterias hepáticas derecha e izquierda. La vena porta avalvular, lleva sangre al hígado de estómago, intestino delgado, intestino grueso páncreas y bazo. Se forma por la unión de las venas mesentérica superior y esplénica detrás de la cabeza del

páncreas y por detrás de la primera porción del duodeno, hasta introducirse en el borde del epiplón menor y llegar al hilio hepático en donde se divide en ramas derecha e izquierda.

La corriente venosa de salida del hígado, es llevada por las venas hepáticas avalvulares que desembocan en la vena cava inferior por debajo del diafragma. El flujo venoso, que comienza en las venas centrales de los lobulillos hepáticos, pasa progresivamente por las venas mayores sublobulillares y venas de mayor calibre, hasta desembocar en las venas mayores hepáticas derecha e izquierda.

La inervación del hígado incluye fibras simpáticas de las ramas de los nervios dorsales séptimo a décimo, y fibras parasimpáticas que cursan en los neumogástricos derecho e izquierdo. Los nervios forman un plexo hepático. La inervación aferente depende de los nervios espláncnicos simpáticos y del nervio frénico derecho. (10, 11, 16, 18).

d). Anatomía Microscópica:

El hígado está cubierto por una cápsula gruesa de colágena y tejido elástico llamada cápsula de Glisson, que penetra en la masa del parénquima. Los sinusoides difieren de los capilares corrientes en que su revestimiento endotelial está compuesto de células fagocíticas especializadas, las células de Kupffer. Las capas de hepatocitos tienen el grosor de una célula y están en íntima asociación con los sinusoides para facilitar el intercambio máximo entre nutrientes y productos del metabolismo. En el centro de cada lobulillo se encuentra una vena central, tributaria de sistema venoso hepático de salida. Las ramas de la arteria hepática y la vena porta desembocan directamente en los sinusoides. La bilis es secretada por los hepatocitos en el interior de los canalículos. (10, 16).

2. Fisiología:

El hígado es el centro del metabolismo del cuerpo. En el hígado se llevan a cabo síntesis, modificaciones, almacenamiento, desdoblamiento y excreción de muchas de las sustancias de las que depende la vida.

Las principales funciones del hígado, las conocidas pueden dividirse en 8 categorías:

a). Formación y Excreción de Bilis:

La bilis es secretada por los hepatocitos en el interior de los canalículos, y es en promedio un volumen de 600 a 1000 ml. al día.

b). Metabolismo de Carbohidratos:

En el metabolismo de los carbohidratos, el hígado efectúa las siguientes funciones:

a. Almacenamiento de glucógeno, b. Conversión de galactosa y fructosa a glucosa, y c. Gluconeogenesis.

c). Metabolismo Lipídico:

1. Mantener un ritmo muy fuerte de oxidación de ácidos grasos para suministrar energía al organismo. 2. Formación de la mayor parte de lipoproteínas. 3. Formación de grandes cantidades de colesterol y fosfolípidos. 4. Conversión de grandes cantidades de carbohidratos y proteínas en grasas.

d). Metabolismo de las Proteínas:

1. desaminación de los aminoácidos, 2. Formación de urea para suprimir el amoniaco de los líquidos corporales, 3. Es el único órgano que produce albúmina y globulina alfa del plasma, y 4. Interconversiones entre los diferentes aminoácidos y otros compuestos.

e). Coagulación de la sangre:

El hígado es el centro primario de la síntesis de la mayor parte de las proteínas en la coagulación sanguínea. Sintetiza: fibrinógeno, protrombina, y los factores V, VII, VIII, IX, X, XI, XII.

f).Metabolismo de las Vitaminas:

Todas las vitaminas son almacenadas en el hígado y este órgano participa en su utilización. Es el sitio principal de almacenamiento de vitamina A, D, E, K, y B12.

g).Destoxificación:

Por oxidación, reducción, metilación, acetilación, esterificación y conjugación el hígado degrada o modifica gran variedad de sustancias endógenas (verbigracia, hormonas esteroideas, fármacos y sustancias químicas). Es por eso que el hígado es el centro de Destoxificación del organismo.

h). Fagocitosis e Inmunidad:

Por acción de las células de Kupffer de su sistema reticuloendotelial el hígado viene a ser un gran filtro en donde son eliminados bacterias, pigmentos y otros restos celulares de la sangre, por Fagocitosis.

Además las células de Kupffer son fuente importante de la globulina gamma que participa en los mecanismos de defensa inmunitarios. (10, 11, 16, 18).

3. Pruebas de funcionamiento hepático.

Estas pruebas se dividen en cuatro grupos siendo ellas:

a).La determinación de las enzimas séricas como aminotransferasas fosfatasa alcalina y 5-nucleotidasa. Aminotransferasas: son enzimas intracelulares implicadas en el metabolismo de los aminoácidos y de los carbohidratos. Estas enzimas existen en concentraciones altas en el músculo hígado y cerebro. La elevación en las concentraciones sanguíneas de estas enzimas indica necrosis o enfermedad, especialmente de estos tejidos.

b).La determinación de los productos de eliminación como bilirrubinas, ácidos biliares y amoniaco. Bilirrubinas: Su base fisiológica reside en la destrucción de la hemoglobina la cual produce bilirrubina, que es conjugada en el hígado a diclucuronido y excretada en la bilis. La bilirrubina se acumula en el plasma cuando hay insuficiencia hepática, obstrucción biliar o cuando aumenta la tasa de hemolisis. En raras ocasiones, las anomalías de los sistemas implicados en el metabolismo de la bilirrubina en el hígado conducen a concentraciones anormales de la misma. La concentración de bilirrubina se compone de las fracciones directa e indirecta.

c).La determinación de los productos de síntesis como la albúmina. Proteínas Séricas: La cifra normal de las proteínas totales, del suero está comprendida entre 6 y 8 g/mL, encontrándose 1g menos en pacientes que guardan cama por más de dos semanas. Las proteínas totales están integradas por la fracción albúmina, y la fracción globulina. La primera regula la presión osmótica coloidal de la sangre, aporta la nutrición celular e interviene en el equilibrio ácido-básico. La albúmina representa más de la mitad de las proteínas presentes en el suero. La costumbre de obtener el índice de relación A/G hoy en día tiene poca aplicación por la inconstancia con que se presenta.

d). Los factores de la coagulación y el colesterol. Tiempos de coagulación: Tiempo de Protrombina, se expresa en unidades de tiempo (segundos), y se da como resultado el valor en segundos, del Tiempo de protrombina del paciente en relación con un control normal conocido. En los tratamientos con anti-coagulantes, la concentración de protrombina baja a niveles del 30% que equivale a 35 o 40 segundos, presentándose manifestaciones hemorrágicas, cuando los niveles sobrepasan dicha concentración. Normal de 11 a 13 segundos. Tiempo parcial de tromboplastina, mide la vía intrínseca de la coagulación. Es un procedimiento que permite valorar la normalidad de los factores I, II, V, VIII, IX, X y XII. Es la prueba de elección cuando se administran anti-coagulantes a base de heparina. Normal 20 – 40 segundos. (1, 8, 10, 13).

B. RESECCIONES HEPÁTICAS.

1. Consideraciones Generales.

Las indicaciones actuales para la resección hepática son:

- 1) traumatismo con necrosis consecutiva del tejido hepático,
- 2) quistes, 3) granulomas, 4) neoplasias primarias del hígado
- 5) tumores malignos secundarios que afectan al hígado por diseminación directa o como lesiones metastásicas.

En la actualidad la extirpación de hasta el 80% de tejido hepático es compatible con la vida ya que los pacientes mantienen concentraciones de amoniaco en sangre normales. La producción de fibrinógeno se altera en forma no significativa, la ictericia clínica es un fenómeno transitorio, asociado al hecho de que al quinto día postoperatorio el 95% de los pacientes muestran mejoría clínica en la función hepática, las concentraciones de fosfatasa alcalina y bilirrubina se normalizan en el término de la tercera semana, los cambios más intensos se observan en la albúmina sérica; la regeneración es el resultado de la hipertrofia del tejido restante.

2. Técnicas de Resección.

Con base en los nuevos conceptos de anatomía segmentaria es aplicable la siguiente clasificación de las resecciones hepáticas:

- a) Resección subsegmentaria o en cuña; es la extirpación de una zona del hígado, menor que un segmento y no tiene un plano de disección anatómica.
- b) Segmentectomía lateral izquierda; (Lobectomía izquierda en la nomenclatura antigua), es la excisión de la masa hepática que se encuentra a la izquierda de la fisura segmentaria izquierda, a través de un plano anatómico.
- c) Segmentectomía medial izquierda; es la resección entre la fisura interlobular primaria y la fisura segmentaria izquierda.
- d) Lobectomía izquierda; es la excisión de todo el tejido hepático que se halla a la izquierda de la fisura lobar primaria.
- e) Lobectomía derecha; es la extirpación del hígado que se encuentra a la derecha de la fisura lobar primaria.
- f) Lobectomía derecha ampliada; es la excisión de todo el lóbulo derecho, más el segmento medial del lóbulo izquierdo (trisegmentectomía), es decir, la excisión del todo el tejido que se encuentra a la derecha de la fosa umbilical, la fosa para el ligamento venoso y el ligamento redondo. (11,18, 22,)

C. LA RATA. (Rattus norvegicus).

1. Consideraciones generales.

La rata es el animal que sigue en número al ratón, dentro de los mamíferos usados en investigación biomédica. Es uno de los animales más mansos y más efectivo de los animales de laboratorio; cuando están encerradas, a veces parecen torpes, pero la idea de que son estúpidas e insensibles es errónea, los psicólogos le dan a la rata un alto coeficiente de inteligencia. La rata sana es brillante, alerta, y siempre está preparada para venir al frente de su jaula para atención. Externamente tiene una apariencia parecida al ratón y, por cierto, está estrechamente relacionada con éste roedor; su período de gestación es solo dos días más largo; las ratas recién nacidas pueden ser destetadas, cuando tienen entre 23 y 26 días; la pubertad es

alcanzada aproximadamente a los 70 días, el tamaño es mucho mayor y así un macho pesa de 450 a 750g, y la hembra de 300 a 450g cuando son adultas. La rata tiene un ciclo de cinco días de estro y un período de gestación aproximadamente de 21 días. De preferencia para investigación biomédica deben oscilar entre 70 y 150 días de vida.

2. Glándulas de digestión (hígado).

El hígado está dividido en cuatro lóbulos: mediano o lóbulo cístico; lóbulo lateral derecho; lóbulo lateral izquierdo; y el pequeño. Carecen de vesícula biliar; los conductos biliares de varios lóbulos se unen para formar un conducto simple, el conducto colédoco el cual se abre dentro del duodeno. A nivel microscópico, el parénquima hepático está formado de cadenas de células que se irradian desde un área central. Ésta área central contiene sinusoides formados de la rama de la vena hepático portal, una arteria hepática, un conducto hepático y uno o más vasos linfáticos.

3. La vivienda.

La jaula debe ser lo suficientemente grande para que los animales puedan hacer ejercicio. Las jaulas pueden ser hechas de plástico o metal; ellas pueden tener unas rejillas de metal o malla que permitan pasar a través de ellas la materia fecal o una bandeja que debe ser removida y limpiada, sin molestar a los animales. El piso de las jaulas o bandejas debe estar cubierto con una capa limpia y seca de viruta de madera.

4. La alimentación.

La comida seca de buena calidad, en forma de píldoras debe estar al alcance de las ratas en todo momento, en dispositivos de que las jaulas fueron provistas. Los dispositivos deben mantenerse llenos, pero deben vaciarse y lavarse periódicamente. Las dietas en formas de cuadrillos pueden ser más ventajosas si se suplementan con leche, vegetales, carne, hígado, corazón, pescado, concentrado o algunos

granos. Estos materiales, dados como alimento de dos a cuatro veces a la semana, ayuda a desarrollar animales de primera clase y a hacerlos resistentes a enfermedades y previenen el canibalismo. El agua debe estar al alcance en todo momento, y las botellas de agua reemplazarlas por limpias.

5. La manipulación.

Una rata asustada va a morder y será difícil de manipular. Se aconseja darle al animal tiempo para comprender que va a ser manipulado. Esto puede ser realizado sujetándola por el rabo, cerca del cuerpo del animal, y entonces colocarla en el antebrazo del manipulador. El próximo paso es soltar el rabo, permitir al animal unos pocos minutos para tranquilizarse. (4, 14)

VI. MATERIAL Y METODOS.

A) METODOLOGIA.

1. Tipo de Estudio: Descriptivo-experimental.
2. Sujeto de estudio: Ratas tipo Winstard de 500 g de peso y de 70-150 días de vida.
3. Universo de la muestra: 30 ratas el cual es un número significativo para fines de Estudio.

Grupo I: Control (10 ratas)

Grupo II: Resección hepática 25% y biopsia hepática (10 ratas)

Grupo III: Resección hepática 50% y biopsia hepática (10 ratas)

4. Criterio de inclusión: Ratas con 500 g de peso, de 70-150 días de vida, en regulares condiciones generales y sin enfermedad aparente.
5. Procedimiento: Inicialmente se pidió la autorización del departamento de cirugía, de las unidades de docencia e investigación, del director del Hospital General de Accidentes y del jefe del laboratorio experimental de dicho hospital, luego de contar con las mismas se procedió a realizar el estudio de la siguiente manera.
 - a) Pre-intervención: Fueron mantenidas en sus jaulas, en el Laboratorio Experimental del Hospital de Accidentes del I.G.S.S., y alimentadas 4 veces por semana (con concentrado para conejos). En este punto se realizaron pruebas de laboratorio únicamente a las ratas del grupo de control.
 - b) Intervención: Las ratas de los grupos II y III fueron desprovistas de alimento 24 horas antes del procedimiento quirúrgico. La intervención fue realizada en sala de operaciones del Laboratorio Experimental del Hospital de Accidentes del I.G.S.S. Fueron anestesiadas con Ketamina (50mgs/kg) intraperitoneal, luego se realizó laparotomía exploradora, incisión mediana se hizo reconocimiento de las estructuras y se procedió a la resección de masa hepática de 25 y 50 % respectivamente

y se colocaron hemoclips para realización de hemostasia. Se cerró en bloque la herida operatoria utilizando sutura de vicryl 2-0 y luego de terminada la cirugía fueron puestas en su jaula nuevamente.

- c) Post-intervención: Fueron observadas y curadas las heridas abdominales diariamente. Luego de 6 horas post-operatorias fueron llenados de agua los reservorios existentes en cada jaula para dejar dicho liquido a su disposición. La dieta sólida fue reiniciada 24 a 36 horas post-cirugía . Posteriormente se dividieron los grupos dos y tres en tres subgrupos cada uno (dos subgrupos de cuatro ratas y uno de dos ratas), se les realizaron pruebas hepáticas a la primera (primer subgrupo de cuatro ratas), segunda (segundo subgrupo de cuatro ratas) y cuarta (subgrupo de dos ratas) semanas postoperatorias. Al completar 4 semanas post-cirugía se les realizaron biopsias hepáticas a los dos subgrupos de dos ratas con resección del 25 y 50% respectivamente y al grupo control. La información que se obtuvo fue anotada en la boleta de recolección de datos, la cual fue estructurada para cumplir con los objetivos del estudio.

6. Variables: Ver cuadro.

7. Instrumento de recolección de datos: Boleta

B. RECURSOS.

1. Materiales Físicos:

- Laboratorio de Cirugía Experimental del Hospital General De Accidentes Del I.G.S.S.
- Instrumental quirúrgico
- Laboratorio Clínico del Hospital Novicentro.
- Laboratorio de Patología y Citología Exfoliativa Dr. Oscar Cabrera.
- Boleta de recolección de datos
- Materiales para la elaboración de la investigación.

2. Recursos humanos

- Médicos del departamento de cirugía del Hospital General del Hospital General de Accidentes del I.G.S.S.(Dr. Miguel Martínez Noack y Dr. Angel Darío Rosales Paz)
- Química bióloga y técnicos de laboratorio del laboratorio clínico del Hospital Novicentro.
- Medico Patólogo del laboratorio de patología y citología Exfoliativa Dr. Oscar Cabrera.

VARIABLES

| VARIABLES | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICION | UNIDAD DE MEDIDA |
|-----------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|
| PESO | PESO DE UN | PESO DE RATAS | NUMERICA | GRAMOS |

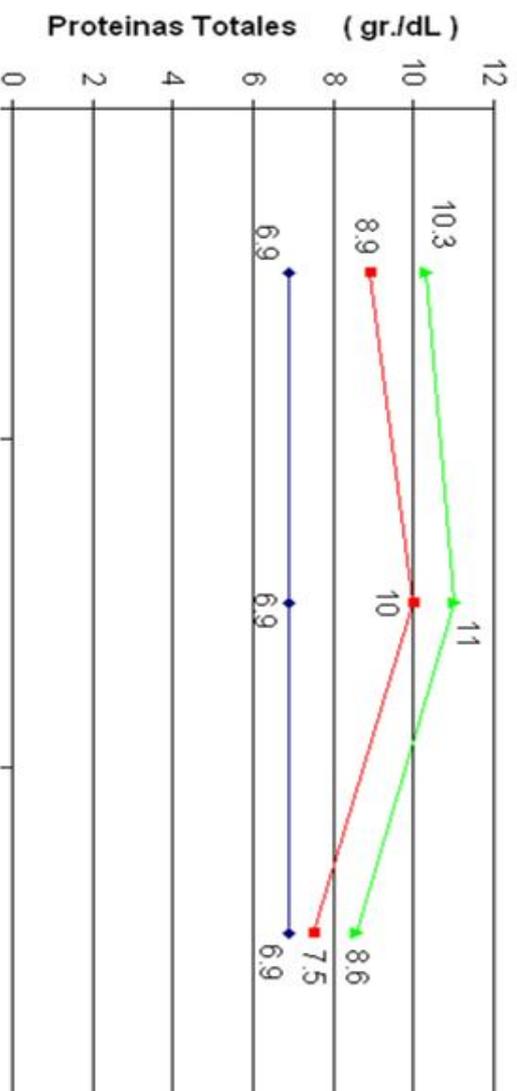
| | | | | |
|----------------------------------|---|--|----------|---|
| | CUERPO EN COMPARACION CON OTRO | AL MOMENTO DEL ESTUDIO | | |
| PROTEINAS TOTALES | COMPUESTO NUTROGENADO NATURAL DE CARÁCTER ORGANOCO COMPLEJO CONSTITUIDO POR MUCHOS AMINOACIDOS | NIVELES EN SANGRE DE RATAS | NUMERICA | GRAMOS POR DECILITRO 6-8 gr./dL. |
| TIEMPO DE PROTROMBINA | PROCESO DE COAGULACION EN CONDICIONES ESPECIALES EN EL CUAL HECHA INCOAGULABLE POR ADICION DE CITRATO SE RECALCIFICA Y SE AÑADE UN EXCESO DE TROMBOPLASTINA POR LO QUE LA COAGULACION OBSERVADA DEPENDE DE LA PRESENCIA DE LOS ACTIVADORES REPRESENTADOS EN LOS FACTORES I, IV, V, VII Y X. | PRUEBA DE COAGULACION REALIZADA A LOS SUJETOS EN ESTUDIO | NUMERICA | TIEMPO EN SEGUNDOS 11-13 Seg. |
| TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL | PRUEBA DE LABORATORIO QUE MIDE LA COAGULACION EN LA VIA INTRINCECA | PRUEBA DE LABORATORIO REALIZADA A LOS SUJETOS EN ESTUDIO | NUMERICA | TIEMPO EN SEGUNDOS 20-40 Seg. |

| | | | | |
|------------------|---|---|---------|---------------------------|
| BIOPSIA HEPATICA | TOMA DE MUESTRA DE TEJIDO HEPATICO SIN EXPOSICION DEL ORGANOS | TOMA DE MUESTRA HEPATICA POR PUNCION A LOS SUJETOS DE | NOMINAL | CON CAMBIOS Y SIN CAMBIOS |
|------------------|---|---|---------|---------------------------|

| | | | | |
|--------------------|---|---|----------|----------------------------|
| | POR MEDIO DE PUNCIÓN ATRAVÉS DE LA PARED ABDOMINAL | ESTUDIO | | |
| RESECCIÓN HEPÁTICA | PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO CON EXPOSICIÓN DEL ÓRGANO ATRAVÉS DE INCISIÓN EN PARED ABDOMINAL EN EL QUE ES RESECODA UN PORCENTAJE DE LA MASA DEL ÓRGANO | PROCEDIMIENTO DE RESECCIÓN DEL 25% Y 50% DE LA MASA HEPÁTICA PRESERBANDO LA INTEGRIDAD DEL RESTO DEL ÓRGANO | NUMÉRICA | RESECCIÓN DEL 25% Y EL 50% |

VII PRESENTACION DE RESULTADOS

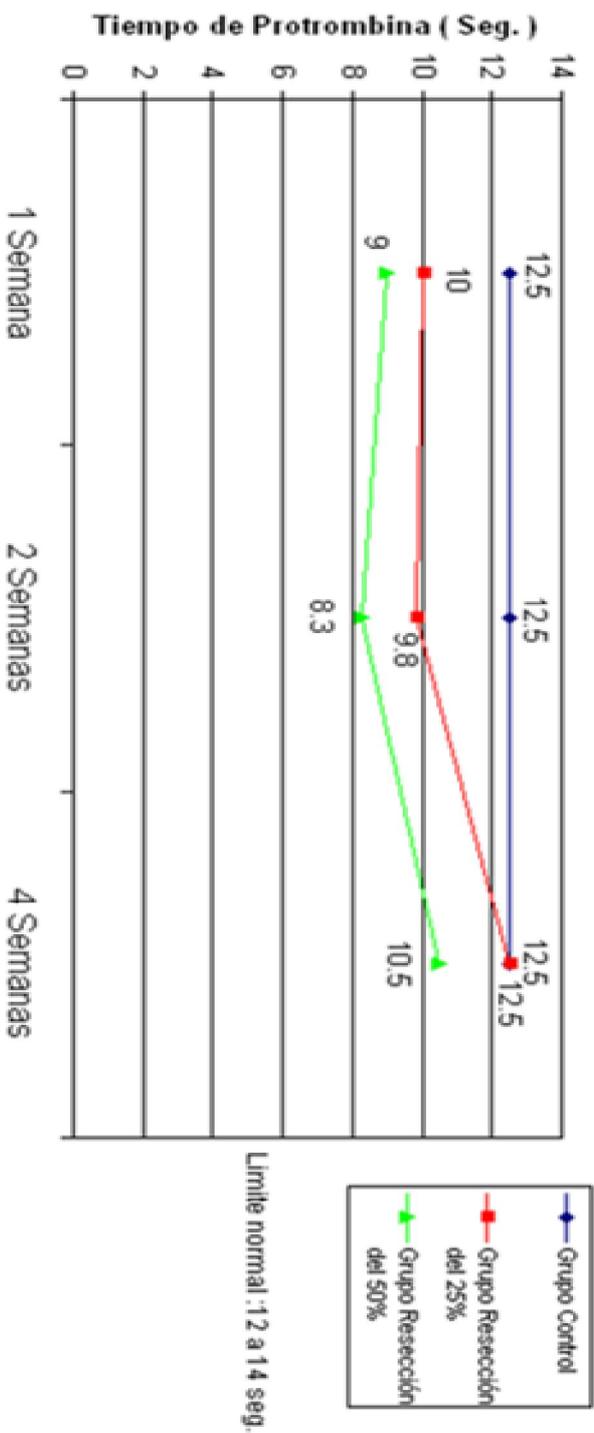
Gráfica No. 1 Valores de proteínas totales en ratas, según semana y grupos de estudio y grupo control. Laboratorio Clínico, Hospital Novicentro Septiembre 2,001



◆ Grupo Control
 ◆ Grupo Resección del 25%
 ◆ Grupo Resección del 50%
 Límite normal : 5.4 a 7.8 gr./dL

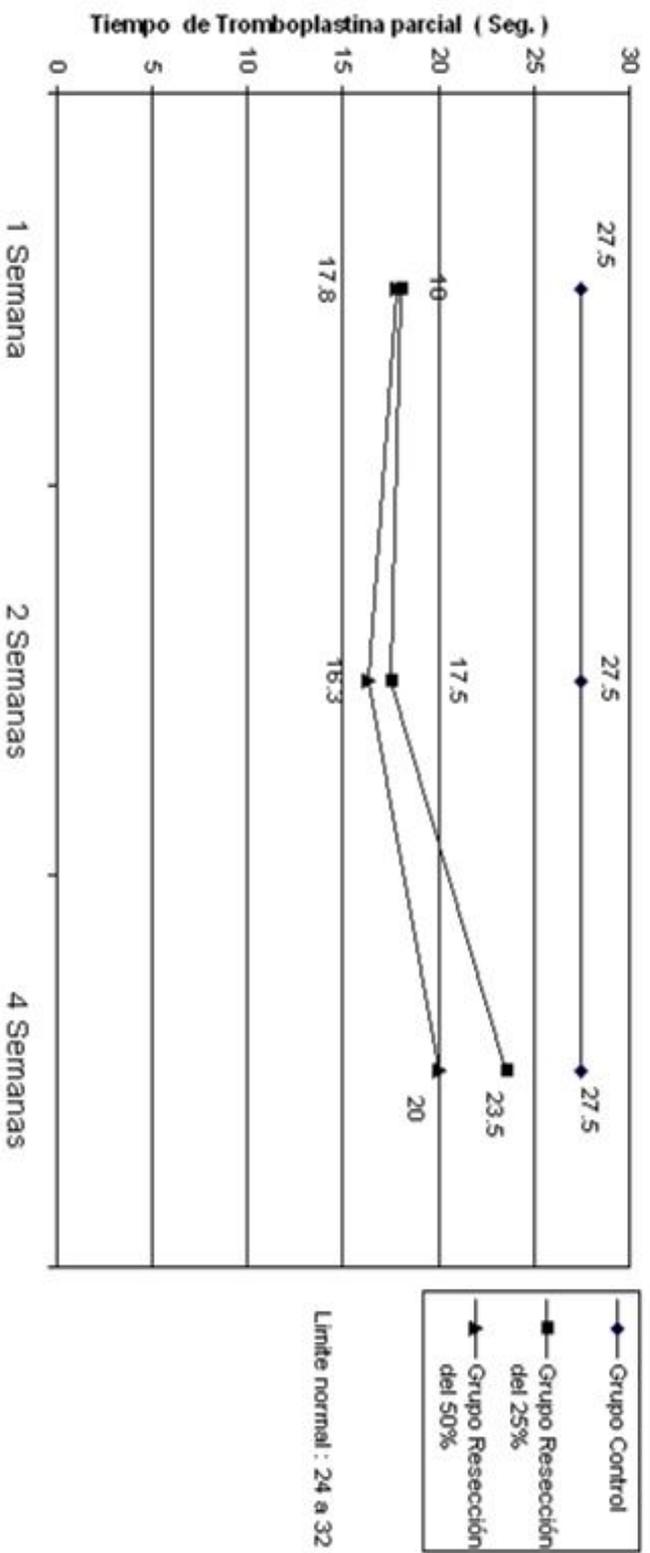
Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Gráfica No. 2 Valores de tiempo de protrombina en ratas, según semana y grupos de estudio y grupo control. Laboratorio Clínico, Hospital Novicentro Septiembre 2,001



Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Gráfica No. 3 Valores de tiempo de Tromboplastina parcial en ratas, según semana y grupos de Estudio y grupo control. Laboratorio Clínico, Hospital Novicentro Septiembre 2,001



Fuente: Boleta de Recolección de Datos

CUADRO No. 1

Resultados de biopsia hepática en ratas, según grupos de estudio y grupo control. Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología Exfoliativa. Dr. Oscar Cabrera, Septiembre 2,001.

| Descripción De la Pieza | | |
|------------------------------------|---|--|
| No. De rata | Hallazgos Macroscópicos | Hallazgos Microscópicos |
| Grupo Control | | |
| 1 | Tejido irregular color café, de 3.5x3.5x1.2 cm. | Estudio histológico muestra tejido hepático sin anormalidades |
| 2 | Tejido irregular color café, de 3.8x3.2x1.2 cm. | Estudio histológico muestra tejido hepático sin anormalidades |
| Grupo Con Resección Del 25% | | |
| 1 | Tejido irregular color café, de 4.0x3.5 cm. | Las secciones histológicas muestran espacios porta con ligera congestión vascular así como estroma ligeramente congestionado, no hay presencia de infiltrado inflamatorio agudo o crónico, ligera fibrosis en tejido vecino a cirugía previa |
| 2 | Tejido irregular color café, de 3.0x2.8 cm. | Las secciones histológicas muestran espacios porta con ligera congestión vascular así como estroma ligeramente congestionado, no hay presencia de infiltrado inflamatorio agudo o crónico, ligera fibrosis en tejido vecino a cirugía previa |
| Grupo Con Resección Del 50% | | |
| 1 | Tejido irregular color café, de 2.7x2.2 cm. | El tejido muestra espacios porta y áreas de sinusoides con ligera congestión y presencia de bandas de fibrosis en tejido vecino a cirugía previa. |
| 2 | Tejido irregular color café, de 2.5x2.3 cm. | El tejido muestra espacios porta y áreas de sinusoides con ligera congestión y presencia de bandas de fibrosis en tejido vecino a cirugía previa. |

Fuente: Boleta de recolección de datos.

VIII. ANÁLISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos en el presente trabajo de cirugía experimental, para determinar el comportamiento de los tiempos de coagulación y proteínas totales en ratas luego de resecciones hepáticas mayores antes mostrados en gráficas y cuadros se puede analizar que:

En la gráfica número uno se comparan los valores de proteínas totales en los tres grupos de Estudio. El grupo control presentó un valor promedio de 6.9 gr./dL a lo largo de las cuatro semanas de estudio. El grupo con resección del 25% presentó valores elevados durante la primera semana, 29% (8.6 gr) arriba de el grupo control. Continuó en ascenso durante la segunda semana donde aumentó hasta un 44%(10 gr) y hacia la cuarta semana tuvo tendencia a la normalización sin alcanzar los valores del grupo control persistiendo un 8%(7.5 gr) arriba de este. El grupo con resección del 50% mostró la primera semana valores aún mas elevados que el grupo con resección del 25% presentando 49%(10.3 gr) arriba del grupo control. Durante la segunda semana ascendió aún mas alcanzando un valor de 59%(11 gr) y descendió luego de 4 semanas de Estudio a 8.6 gr/dL que representa un 25% por encima del grupo control.

En la gráfica número dos se presentan los resultados de los tiempos de protrombina en los tres grupos de Estudio. El grupo control presentó valor promedio de 12.5 segundos a lo largo del estudio. La primera semana el grupo con resección del 25% disminuyó sus valores en un 20%(10 seg.) manteniéndose constante durante la segunda semana, descendiendo únicamente un 2% mas que la primera semana (22%=9.8 seg) y regresó a valores normales luego de cuatro semanas de Estudio. Mientras que el grupo con resección del 50% acortó su tiempo a 9 segundos que representa 28% menos que el grupo control; la segunda semana disminuyó hasta un 36%(8.3 seg.) persistiendo disminuídos aún en 16%(10.5 seg.) luego de completadas 4 semanas de Estudio.

En la gráfica número tres se comparan valores de tiempo de tromboplastina parcial en los tres grupos de Estudio, donde el grupo control presentó un valor promedio de 27.5 segundos a lo largo del

estudio. Durante la primera semana los dos grupos sometidos a resección disminuyeron sus valores en un 35%(18 seg. Grupo con resección del 25% y 17.8 seg. Grupo con resección del 50%), manteniendo la misma tendencia en descenso hacia la segunda semana donde presentaron una mínima diferencia entre ambos de un 4% (36%(17.5 seg.) grupo con resección de 25% y 40%(16.3 seg.) grupo con resección de 50%). Al completar 4 semanas de Estudio los dos grupos persistieron con valores disminuídos con respecto al grupo control. Al igual que en las gráficas anteriores el grupo con resección del 50% presentó la cifra mas alterada 27%(20 seg.), mientras que el grupo con resección del 25% mostró únicamente una disminución de 15%(23.5 seg.).

En el cuadro número uno se presentan los resultados de Biopsias Hepáticas de los tres grupos de Estudio, no se encontró diferencias significativas entre los grupos sometidos a resección evidenciando ambos congestión vascular y ligera fibrosis en tejido vecino a cirugía previa. El grupo control como era de esperarse no presentó ninguna alteración micro o macroscópica. A pesar de la magnitud de tejido hepático resecado no se encontró infiltrados o áreas de necrosis en ninguno de los grupos sometidos a este evento quirúrgico.

Lo anterior evidenció que los resultados no fueron exactamente los esperados, ya que la literatura tampoco proporciona mucha información en cuanto a la respuesta del hígado fisiológicamente y no fisiopatológicamente luego de resección hepática. Esto mostró que el hígado reacciona positivamente en condiciones fisiológicas presentando aumento de la síntesis protéica y acortamiento de los tiempos de coagulación; mientras que en condiciones asociadas a otra patología (Ca Hepático), se comporta catabólicamente disminuyendo la síntesis protéica y prolongando los tiempos de coagulación por exceso de consumo. Durante la práctica de las resecciones hepáticas no se realizaron maniobras que comprometieran la hemoperfusión del tejido hepático, lo que se evidenció en los resultados de Biopsias que no presentaron áreas necróticas en ninguno de los grupos de estudio.

IX. CONCLUSIONES

- 1.- El presente estudio sugiere que el comportamiento seguido por las proteínas totales se observó que ambos grupos sometidos a resección hepática (25 y 50%) presentaron aumento de sus valores durante las primeras dos semanas, donde el grupo con resección del 50% alcanzó un valor máximo de 11gr., que equivale al 59% arriba del valor del grupo control. Luego de cuatro semanas los dos grupos tuvieron tendencia a la normalización, siendo el grupo con resección del 25% el que presentó los valores más cercanos al grupo control; lo que evidenció que al ser mayor el grado de resección mayor fue el aumento de síntesis protéica hepática.
- 2.- Tanto el tiempo de protrombina como el tiempo de tromboplastina parcial acortaron sus tiempos en un promedio de 26% y 36% respectivamente en las primeras dos semanas post resección, con una tendencia a la normalización a la cuarta semana. Sin embargo únicamente el tiempo de protrombina en resecciones de 25% se normalizó al final del estudio, y el tiempo de protrombina en resecciones de 50% y tiempo de tromboplastina parcial en resecciones de 25 y 50% pareciera que requieren de un tiempo mas prolongado para su normalización.
- 3.- La comparación de cambios histológicos del tejido hepático entre el grupo control y los grupos sometidos a resecciones hepáticas, únicamente evidenció ligera congestión vascular con cambios normales de cicatrización, no encontrando cambios que fueran compatibles con deterioro de la viabilidad del tejido restante luego de resecciones mayores de hígado.

X. RECOMENDACIONES

- 1.- Promover la realización de estudios experimentales sobre Resecciones hepáticas en animales hemodinámicamente inestables o con patologías asociadas por parte de estudiantes de pregrado.

- 2.- Realizar estudios de seguimiento de pacientes humanos con resecciones hepáticas para determinar el comportamiento de las pruebas de laboratorio.

- 3.- Realizar estudios del comportamiento de las pruebas hepáticas por períodos mas prolongados que incluyan todas las pruebas de laboratorio de función hepática, para estudios comparativos posteriores.

XI. RESUMEN

El presente trabajo de tesis "Alteración en las Pruebas Hepáticas Luego de Resecciones Mayores de Hígado, Estudio Experimental en Ratas", fue realizado en el Laboratorio Experimental del Hospital General de Accidentes del I.G.S.S., para determinar el comportamiento de ciertas pruebas hepáticas (Proteínas Totales y Tiempos de Coagulación), durante 4 semanas luego de la remoción quirúrgica de una parte de la masa hepática. Se partió de la premisa que existen ciertas indicaciones para la realización de resecciones hepáticas siendo la principal el traumatismo hepático como consecuencia de trauma cerrado de abdomen. Para el efecto se incluyeron tres grupos de Estudio, cada uno conformado por 10 ratas. El grupo control fue utilizado para determinar los valores normales de las pruebas hepáticas, y para definir la estructura normal del hígado en los sujetos de Estudio; realizándose a los otros dos grupos Laparotomía Exploradora, incisión mediana y resección del 25 y 50% de la masa hepática. Se les realizaron pruebas hepáticas a la primera, segunda y cuarta semana post-operatorias para determinar el comportamiento de los niveles séricos de las proteínas totales y tiempos de coagulación, así como biopsia hepática al final de la cuarta semana al final de la cuarta semana a todos los grupos de Estudio para identificar alteraciones estructurales post-quirúrgicas y compararlos con el grupo control. Las proteínas totales tuvieron tendencia a aumentar, encontrándose valores con un 59%(11 gr/dL) por arriba del grupo control, en el grupo con resección del 50% lo que mostró que al ser mayor la cantidad de tejido resecaado mayor fue la síntesis protéica hepática. Al determinar los tiempos de coagulación, los cambios mas significativos también fueron encontrados durante la segunda semana, donde el grupo con resección del 50% presentó acortamiento de hasta un 40%(16.3 seg.) para Tiempo de Tromboplastina Parcial y un 36%(8.3 seg.) para Tiempo de Protrombina con respecto al grupo control. En ninguna de las pruebas de laboratorio estudiadas el grupo con resección del 50% regresó a valores normales; mientras que el grupo con resección del 25% llegó a valor normal únicamente en el tiempo de protrombina, y a valores mas cercanos a los manejados por el grupo control en proteínas totales y tiempo de tromboplastina parcial. No se encontraron alteraciones en la estructura hepática

mas allá de los cambios normales de cicatrización, como ligera fibrosis y congestión vascular en los grupos con resección comparados con el grupo control.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Angel, G. Et al. Pruebas de laboratorio de funcionamiento hepático. En: Interpretación clínica de laboratorio. 5ed. Colombia: Panamericana, 1,996.tl(p495,560-564).
2. Bailey, H. Lesiones traumáticas intraabdominales. En: Cirugía de urgencia. 8ed. Argentina: Intermédica, 1,970.tl(p558-589).
3. Brotman, S. Et al. The treatment of 179 blunt trauma- induced liver injuries in a statewide trauma center. Amer. J. Surgery. 1,992 Nov.; vol. 11: 603-608.
4. Chiasson Robert. Glands of digestion. En: Laboratory Anatomy of the White Rat. 2ed. Iowa U.S. A.: Brown company publishers, 1,976 (pp 42-50).
5. Corica, A. Et al. Blunt trauma on analysis of 75 treated patients. J. Trauma. 1,992 Jun.; vol. 9: 751-756.
6. Ein, S. Et al. Major hepatic tumor resection using profound hypothermia and circulation arrest. J. Pediatric Surgery. 1,992 Jun.; vol. 3: 339-342.
7. Feliciano, D. Surgery for liver trauma. Surgery Clin. North Am. 1,994 Apr.; vol. 2: 273-284.
8. Harfenist, E. Et al. Proteínas plasmáticas, inmunoglobulinas y factores de la coagulación. En: Bioquímica de Harper. Dirigido por Murria, R. Et al. 12ed. México: Manual Moderno, 1,992.(p619-637,701).
9. Issebacher, K. Tumores del hígado y vías biliares. En: Harrison principios de medicina interna. 14ed. México: Interamericana, 1,998. tl.(p659-663).
10. Kinney, J. Et al. Metabolismo de las proteínas, hígado como órgano. En: Guyton tratado de fisiología medica. Dirigido por

- Arthur, C. Et al. 8ed. España: Interamericana, 1,991.(p801-811).
11. Meyers, W. Et al. Hígado. En: Sabiston patología quirúrgica. 14ed. México: Interamericana, 1,992. tl.(p1,088-1,157).
 12. Miller, T. Et al. Hepatic trauma; a review of 55 consecutive treated patients. Arch. Surgery. 1,993 Feb.; vol. 2: 175-178.
 13. Mosby, Et al. Diccionario de Medicina. 3ed. Barcelona. Oceano, 1,995. (p1054).
 14. Organización Panamericana de la Salud. Animales de laboratorio, manual para tecnicos. Informe del centro panamericano de zoonosis. Argentina, 1,974 120p (publicación científica OPS No. 153)
 15. Richardson, R. Et al. Traumatic intrahepatic hematoma, an indication for hepatic lobectomy. Arch. Surgery. 1,992 Dec.; vol. 6: 940-943.
 16. Rouviere, H. Et al. Hígado. En: Anatomía humana descriptiva topográfica y funcional. 9ed. España: Masson, 1,991. tll(p436-463).
 17. Scherschmidt, B. Et al. Tumores hepáticos. En: Cecil tratado de medicina interna. Dirigido por Wyngaarden, J. Et al. 20ed. México: Interamericana, 1,997. tl.(p912-922).
 18. Shires Spencer, Et al. Hígado. En: Principios de Cirugía. Dirigido por Schwartz, Et al. 6ed. México: Interamericana, 1,995, tll. (pp1362-1379).
 19. Shimara, Y. Et al. Anterior approach to dorsal short hepatic and right hepatic veins in a right lobectomy. Nippon Yeka Hokan. 1,996 Jan.; vol. 1: 13-21.

20. Soulier, Y. Choleperitoneum due to rupture of the intrahepatic bile ducts caused by a closed injury of the abdomen a propose of two pediatric cases. Chir. Pediatric. 1,991 Jun.; vol. 4: 332-334.
21. Sugino, K. Et al. A case of hepatoblastoma occurring in an adult. Japan J. Surgery. 1,993 Jul.; vol. 4: 489-493.
22. Vajrabukka, T. Post operative problems and management after hepatic resection for blunt injury to the liver. Britannic J. Surgery. 1,994 Mar.; vol. 3: 189-200.
23. Wakai, T. Et al. Hepatocellular carcinoma associate with precirrhotic primary biliary cirrhotic successfully treated by a right hepatic lobectomy; report of a case. Surgery today. 1,992 Oct.; vol. 9: 723-726.
24. Walt, A. Symposium of trauma, three major problems in blind and penetrating abdominal trauma. Canadians J. Surgery. 1,991 Jul.; vol. 4: 343-345.
25. Yarhough, k. Et al. Hepatic lobectomy in the management of liver injuries. JSc Med. Assoc. 1,991 Dec.; vol. 12: 445-448.

XIII. ANEXOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
LABORATORIO EXPERIMENTAL I.G.S.S.
RESPONSABLE: ERNESTO BENITEZ ORDOÑEZ

ANEXO No.1

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha

A. GRUPO CONTROL

- Peso de la rata: _____
- Tiempo de protrombina: _____
- Tiempo de tromboplastina parcial: _____
- Nivel de proteínas totales en sangre: _____
- Descripción histológica del tejido hepático: _____
- _____
- _____

B. GRUPO CON RESECCIÓN DEL 25% DE MASA HEPÁTICA

- Peso de la rata Previo: _____ 4 Semanas posterior a intervención: _____
- Tiempo de protrombina: _____
- Tiempo de tromboplastina parcial: _____
- Nivel de proteínas totales en sangre: _____
- Cambios histológicos del tejido hepático restante: _____
- _____

C. GRUPO CON RESECCIÓN DEL 50% DE MASA HEPÁTICA

- Peso de la rata Previo: _____ 4 Semanas posterior a intervención: _____
- Tiempo de protrombina: _____
- Tiempo de tromboplastina parcial: _____
- Nivel de proteínas totales en sangre: _____
- Cambios histológicos del tejido hepático restante: _____
- _____
- _____

No. 01 - 1356

**LABORATORIO DE ANATOMIA
PATOLOGICA Y CITOLOGIA EXFOLIATIVA**

DR. OSCAR CABRERA

10ª. Calle 2-45 zona 14, 5to. Nivel, Of. 506. Clínicas Bella Aurora.

Tel. 3683650 - 3661211. Beeper 2383911 - 2323232.

INFORME DE PATOLOGIA

NOMBRE: ESTUDIO EXPERIMENTAL EDAD: SEXO:

ESPECIMEN: TEJIDO HEPATICO DE RATAS

MEDICO: Dr. ERNESTO BENITEZ FECHA: ---/09/01

HALLAZGOS MACROSCOPICOS:

Se reciben 6 frascos, todos identificados como hígados de ratas:

Frasco 1: Etiquetado como hígado normal: Tejido irregular color café de 3.5 x 3.5 x 1.2 cm. Secciones se incluyen con letra **A**.

Frasco 2: Etiquetado como hígado normal: Tejido irregular color café de 3.8 x 3.2 x 1.2 cm. Secciones se incluyen con letra **B**.

Frasco 3: Etiquetado como 4 semanas post resección del 25 % de hígado: Tejido irregular color café de 4 x 3.5 cm. Secciones se incluyen con letra **C**.

Frasco 4: Etiquetado como 4 semanas post resección del 25 % de hígado: Tejido irregular color café de 3 x 2.8 cm. Secciones se incluyen con letra **D**.

Frasco 5: Etiquetado como 4 semanas post resección del 50 % de hígado: Tejido irregular color café de 2.7 x 2.2 cm. Secciones se incluyen con letra **E**.

Frasco 6: Etiquetado como 4 semanas post resección del 50 % de hígado: Tejido irregular color café de 2.5 x 2.3 cm. Secciones se incluyen con letra **F**.

HALLAZGOS MICROSCOPICOS:

El estudio histológico de las muestras de hígado normal, muestran tejido hepático sin anomalías histológicas.

Las secciones histológicas de hígado correspondiente a 25 % resecado hace 4 semanas muestra espacios porta con ligera congestión vascular, así como estroma ligeramente congestionado. No hay presencia de infiltrado inflamatorio agudo o crónico. Ligera fibrosis en tejido vecino a cirugía previa.

El tejido que corresponde al 50 % resecado hace 4 semanas muestra espacios porta y áreas de sinusoides con ligera congestión, el tejido ligeras bandas de fibrosis en tejido vecino a cirugía previa.

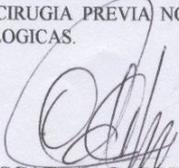
DIAGNOSTICO: TEJIDO HEPATICO DE RATAS (ESTUDIO EXPERIMENTAL):

-CONGESTION VASCULAR DE TEJIDO HEPATICO CON RESECCION PREVIA DEL 25 Y 50 %.

-FIBROSIS LIGERA EN TEJIDO VECINO A CIRUGIA PREVIA.

-TEJIDO HEPATICO SIN CIRUGIA PREVIA NO EVIDENCIA

ANORMALIDADES HISTOLOGICAS.


DR. OSCAR A. CABRERA
PATOLOGO