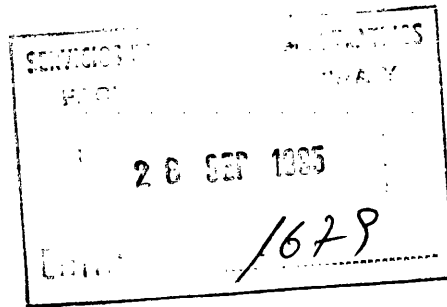


938

BID. T 4396

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGÍA



**LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL ESTUDIO DE LAS
HEPATOPATÍAS CRÓNICAS DIFUSAS Y SU CORRELACIÓN
CON LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Dña. AMALIA TALENS FERRANDO

DIRIGIDA POR:

Dr. D. JOSÉ VILAR SAMPER

Dr. D. LUIS MARTÍ BONMATÍ

R.52045

UMI Number: U607473

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607473

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

BID. T 4396

FACULTAD: DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

DEPARTAMENTO: MEDICINA

Autor: AMALIA TALENS FERRANDO

Título completo de la Tesis: 2ª La Resonancia Magnética en el estudio de las hepatopatías crónicas difusas y su Correlación con los hallazgos histopatológicos "

Calificación: APTO CUM LAUDE

Fecha de Lectura: 19 de diciembre de 1995

Tribunal (Nombre y apellidos completos de los componentes):

Dr D José Manuel Rodrigo Gomez

Dr D José Peiró Escrivá

Dr D Antonio Ferrandez Izquierdo

Dr D Jaume Gili Planas

Dr D Antonio Martínez Noguera

Director/es. de la Tesis:

Dr D José Vilar Samper

Dr D Luis Martí Bonmatí

Dirección particular y teléfono del Autor:

Avda Alfahuir nº 39, Bloque 1, pta 2
46019 Valencia

Tno 3663182

D. JOSÉ VILAR SAMPER, Doctor en Medicina, Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset y Profesor Asociado de la Facultat de Medicina i Odontología de la Universitat de València, y

D. LUIS MARTÍ BONMATÍ, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset de Valencia

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada "**LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL ESTUDIO DE LAS HEPATOPATÍAS CRÓNICAS DIFUSAS Y SU CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS**" ha sido realizada bajo nuestra dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. **AMALIA TALENS FERRANDO**.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, se extiende la presente certificación en el lugar y fecha indicados.

Valencia, a 10 de julio de 1995



Fdo. Dr. **D. J. VILAR SAMPER**



Fdo. Dr. **D. L. MARTÍ BONMATÍ**

A Adolfo.

A Paula, Javier y Carlos.

A mis Padres.

Vicente Torres, Médico Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Peset y D. Miguel Rayón, Jefe Clínico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe tuvieron la paciencia de estudiar, analizar y puntuar cada estudio histológico, proporcionándome toda la información necesaria y el material ilustrativo.

Debo agradecer a los Dres D. Carlos Torrijo, D. Carlos Casillas y especialmente al Dr. D. Vicente Belloch Ugarte, las prácticas explicaciones para el análisis de los datos y el asesoramiento estadístico de esta Tesis.

Mi agradecimiento también al equipo médico del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset, de manera particular al Dr. Cecilio Poyatos, por su apoyo, interés y entusiasmo.

El personal de Enfermería de la Unidad de Resonancia, Dña. Josefa Tomás y D. Ángel Sobejano, así como Dña. Enriqueta Saez, eficaz secretaria del Departamento, y el resto de personas que componen actualmente la Unidad, han alentado con su afecto la conclusión de esta Tesis.

Dña. Concepción Castellano, Diplomada en Enfermería, del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario La Fe, me prestó diligentemente toda la cooperación necesaria para el seguimiento de los enfermos.

Debo reconocer los solícitos esfuerzos de D. Francisco Ara en la búsqueda de la mejor fotografía.

Finalmente, quiero mostrar mi agradecimiento al Dr. D. Julián Celma Marin, Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General Universitario, al Dr. José García Novales, a la Dra. M^a Pilar Donderis, al Dr. Carlos Cardona y al resto de miembros del Servicio, por su colaboración y cálido estímulo.

ABREVIATURAS

BH: Biopsia Hepática

BSP: Bromosuftaleina

CH: Cirrosis Hepática

CHC: Carcinoma Hepatocelular

EH: Esteatosis Hepática

EHD: Enfermedad Hepática Difusa

EHNA: Esteatohepatitis No Alcohólica

FH: Fibrosis Hepática

FOV: Campo de Visión

Gd-DTPA: Gadolinio quelado con Acido Dietilen-Triamino-Pentaacético

GOT: Aspartato-aminotransferasa

GPT: Alanina-aminotransferasa

HBsAg: Antígeno de superficie de la Hepatitis B

HA: Hepatitis Alcohólica

HC: Hepatitis Crónica

HCA: Hepatitis Crónica Activa

HCAI: Hepatitis Crónica Alcohólica

HCL: Hepatitis Crónica Lobular

HCP: Hepatitis Crónica Persistente

IK: Índice de Knodell

IR-T1: Secuencia Recuperación de Inversión

IS: Intensidad de Señal

LHI: Lóbulo Hepático Izquierdo

LHD: Lóbulo Hepático Derecho

MHz: Megahertzio

MN: Medicina Nuclear

Mn-DPDP: Manganeso *N,N'*-dipiridoxiletildiamina-*N,N'*-diacetato 5,5'-bis (fosfato)

mseg: milisegundos

NK: "Natural Killer" o Células Agresoras Naturales

ABREVIATURAS

NSA: Número de Medidas Promediadas

PAS: Acido Periódico de Schiff

QH: Quiste Hidatídico

RF: Radiofrecuencia

RM: Resonancia Magnética

ROI: Región de Interés

SE: Spin-Eco

SE-T1: Secuencia Spin-Eco potenciada en T1

SE-T2: Secuencia Spin-Eco potenciada en T2

STIR: Secuencia de Recuperación de Inversión con TI corto

T: Tesla

TADQ: Tiempo de Adquisición de una secuencia RM

TC: Tomografía Computarizada

TE: Tiempo de Eco

TI: Tiempo de Inversión

TR: Tiempo de Recuperación

UH: Unidades Hounsfield

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VHD: Virus de la Hepatitis D ó Agente Delta

ÍNDICE GENERAL

I. ÍNDICE GENERAL	1
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	12
III. INTRODUCCIÓN	15
- HEPATITIS CRÓNICAS	16
1. Etiología	16
2. Anatomía Patológica	19
2.1. Histología del lobulillo hepático	19
2.2. Hepatitis crónica persistente	21
2.3. Hepatitis crónica activa	21
2.4. Hepatitis crónica lobular	22
2.5. Hepatitis crónica septal	22
2.6. Hepatitis crónica con cambios mínimos	23
2.7. Hepatitis crónica con esteatosis	23
3. Patogenia	23
4. Hepatitis crónica persistente (HCP)	24
4.1. Etiología	24
4.2. Diagnóstico diferencial histopatológico	24
4.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico	25
4.4. Pronóstico	25
5. Hepatitis crónica activa (HCA)	25
5.1. Etiología	25
5.2. Diagnóstico diferencial histopatológico	26
5.3. Clínica y diagnóstico	26
5.4. Pronóstico	27
6. Hepatitis crónica lobular (HCL)	28
6.1. Clínica y diagnóstico	28
6.2. Pronóstico	28

7. Reconocimiento del grado de actividad de la HC	28
8. Exploraciones complementarias en las HC	29
8.1. Biopsia hepática	29
8.2. Medicina nuclear	29
8.3. Ecografía	29
8.4. Tomografía computarizada	30
8.5. Resonancia magnética	30
- CIRROSIS HEPÁTICA	31
1. Clasificación	32
2. Etiología	32
3. Anatomía patológica	34
3.1. Cirrosis micronodular	35
3.2. Cirrosis macronodular	35
3.3. Cirrosis mixta o micromacronodular	36
4. Clínica	36
5. Pruebas de laboratorio	37
6. Exploraciones complementarias	38
6.1. Biopsia hepática	38
6.2. Medicina nuclear	39
6.3. Ecografía	39
6.4. Tomografía computarizada	41
6.5. Resonancia magnética	42
7. Grado de actividad de la cirrosis hepática	46
8. Diagnóstico diferencial	46
9. Pronóstico	46
10. Cirrosis y hepatocarcinoma	47
- ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA	48
1. Patogenia de las enfermedades hepática producidas por el alcohol	49

2. Formas clínicas de enfermedad hepática alcohólica	50
2.1. Esteatosis hepática	50
2.1.1. Anatomía patológica	51
2.1.2. Clínica	52
2.1.3. Diagnóstico	52
2.1.3.1. Biopsia hepática	52
2.1.3.2. Ecografía	53
2.1.3.3. Tomografía computarizada	53
2.1.3.4. Resonancia magnética	54
2.1.3.5. Esteatosis focal	54
2.1.4. Pronóstico	55
2.2. Fibrosis hepática alcohólica	55
2.3. Hepatitis alcohólica	56
2.3.1. Anatomía patológica	56
2.3.2. Manifestaciones clínicas	57
2.3.3. Pronóstico	58
2.4. Hepatitis crónica alcohólica	59
2.5. Cirrosis hepática alcohólica	59
2.5.1. Anatomía patológica y patogenia	59
2.5.2. Manifestaciones clínicas	60
2.5.3. Pronóstico	61
- LAS SECUENCIAS SPIN-ECO Y STIR	62
- LA SECUENCIA SPIN-ECO	62
- LA SECUENCIA STIR	63
- SEMIOLOGÍA HEPÁTICA EN RM	65
- TÉRMINOS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS	67
A. ÍNDICES ESTADÍSTICOS	67

1. Conceptos de población y muestra	67
2. Concepto y tipos de variables estudiadas	67
3. Índices estadísticos de una variable continua	68
4. Concepto de error estándar	70
5. Conceptos de intervalo de probabilidad e intervalo de confianza	71
B. SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	71
1. Pruebas de significación	71
2. Riesgos en una prueba de significación	72
3. Formulación del resultado de una prueba de significación	73
C. PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN QUE RELACIONAN VARIABLES CUALITATIVAS EN GRUPOS INDEPENDIENTES	74
1. Pruebas de significación para variables cualitativas con dos categorías	74
1.1.- Pruebas de significación en muestras en las que se puede aplicar aproximación a la Ley Normal	74
2. Pruebas de χ^2	75
2.1.- Coeficiente de Pearson	75
2.2.- Razón de verosimilitud	76
2.3.- Prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel	76
2.4.- Intensidad de relación entre variables	76
2.4.1.- Intensidad de relación entre variables con más de 2 categorías	77
2.4.2.- Intensidad de relación entre dos variables cualitativas con dos categorías (tablas 2x2)	77

D. PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN QUE RELACIONAN VARIABLES CUALITATIVAS CON VARIABLES CUANTITATIVAS	79
1. Pruebas de comparación de medias	79
a) Prueba z	79
b) Prueba t de Student	79
2. Análisis de la varianza	80
a) Cálculo de la prueba de significación del análisis de la varianza	81
b) Intensidad de la relación entre variables	82
c) Intervalo de confianza de la magnitud de la diferencia entre dos medias en la población	82
d) Contrastes: contrastes "a priori" y contrastes "a posteriori"	83
E. PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN QUE RELACIONAN VARIABLES CUANTITATIVAS CON VARIABLES CUANTITATIVAS: ANÁLISIS DE REGRESIÓN	87
a) Vertiente descriptiva del análisis de la regresión	88
1.- Criterios de ajuste de la recta de regresión	88
2.- Descomposición de la variabilidad de la suma de cuadrados	89
3.- Valoración del ajuste de la recta: coeficiente de determinación r^2	91
4.- Mejora de ajuste	91
b) Vertiente inferencial del análisis de la regresión	92
1.- Condiciones de aplicación del modelo de regresión lineal	92
2.- Estimación de los parámetros del modelo	93
3.- Prueba de significación de los parámetros del modelo	93
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	94
1. Descripción del aparato	95
2. Preparación y posicionamiento de los pacientes	95
3. Secuencias de pulso	97

4. Pacientes y patología	97
5. Protocolo de lectura RM	103
5.1. Criterios cuantitativos: Intensidad de señal	103
5.2. Criterios cualitativos	104
6. Análisis estadístico	104
V. RESULTADOS	107
1. Pacientes y patología asociada	108
2. Relación entre la intensidad de señal y la existencia de enfermedad hepática difusa	110
3. Relación entre la intensidad de señal y los hallazgos histopatológicos	117
VI. DISCUSIÓN	167
- CONSIDERACIONES GENERALES	168
- CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS	173
1. Consideraciones sobre las interrelaciones entre las variables cuantitativas y cualitativas	173
2. Consideraciones sobre otras causas de alteración de la señal hepática en la secuencia STIR	177
3. Lesiones focales hepáticas y otras patologías asociadas	180
4. Aplicaciones de la secuencia STIR en el estudio de las enfermedades hepáticas difusas	184
VII. CONCLUSIONES	187
VIII. BIBLIOGRAFÍA	190

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA I. Índice de Knodell	101
TABLA II. Cocientes cuantitativos en RM (media±EE) en hígados normales y hepatopatías crónicas	112
TABLA IIIa. Análisis cualitativo. Brillo hepático en STIR en hepatopatías crónicas	113
TABLA IIIb. Análisis cualitativo. Brillo hepático en STIR en hepatopatías crónicas (agrupando HCP con HCL y las HCA)	114
TABLA IVa. Análisis cualitativo. Patrón de intensidad en STIR en hepatopatías	115
TABLA IVb. Análisis cualitativo. Patrón de intensidad en STIR en hepatopatías crónicas (agrupando HCP con HCL y las HCA)	116
TABLA Va. Índice de Knodell agrupado por severidad en hepatopatías crónicas	121
TABLA Vb. Índice de Knodell agrupado por severidad en hepatopatías crónicas (agrupando HCP con HCL y las HCA)	122
TABLA VI. Ajuste de la relación lineal entre la intensidad de señal en STIR y SE-T1 e índice de actividad histológica de Knodell	123
TABLA VII. Valores de la ecuación de regresión	123
TABLA VIII. Brillo hepático y patrón de intensidad en STIR según el índice de Knodell agrupado por severidad	124
TABLA IX. Variables interrelacionadas, modelos estadísticos empleados y significaciones obtenidas	125

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y los diferentes diagnósticos histopatológicos de hepatopatías crónicas	128
FIGURA 2. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y los diferentes diagnósticos histopatológicos agrupados	129
FIGURA 3. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el brillo hepático	130
FIGURA 4. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el índice de actividad histológica	131
FIGURA 5. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el grado histológico de necrosis periportal	133
FIGURA 6. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el grado histológico de necrosis lobulillar	134
FIGURA 7. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el grado histológico de inflamación portal	135
FIGURA 8. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el grado histológico de fibrosis	136
FIGURA 9. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en STIR y el índice de Knodell agrupado por severidad	137
FIGURA 10. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo en SE-T1 y el grado histológico de necrosis periportal	138
FIGURA 11. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo en SE-T1 y el grado histológico de necrosis lobulillar	139
FIGURA 12. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en SE-T1 y el grado histológico de necrosis periportal	140
FIGURA 13. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en SE-T1 y el grado histológico de necrosis lobulillar	141
FIGURA 14. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa en SE-T1 y el índice de Knodell agrupado por severidad	142

FIGURA 15. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo en SE-T1 y el índice de Knodell agrupado por severidad	143
FIGURA 16. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo en SE-T1 y el grado histológico de esteatosis	144
FIGURA 17. Relación entre el índice de Knodell y el brillo hepático en la secuencia STIR	145
FIGURA 18. Relación entre el valor de la alanina-aminotransferasa sérica y el brillo hepático en la secuencia STIR	146

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA 1. HEPATITIS CRÓNICA LOBULAR	148
FOTOGRAFÍA 2. HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE	150
FOTOGRAFÍA 3. HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE	152
FOTOGRAFÍA 4. ESTEATOSIS HEPÁTICA	154
FOTOGRAFÍA 5. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA	156
FOTOGRAFÍA 6. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA	158
FOTOGRAFÍA 7. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA	160
FOTOGRAFÍA 8. CIRROSIS HEPÁTICA	162
FOTOGRAFÍA 9. CIRROSIS HEPÁTICA	164
FOTOGRAFÍA 10. CIRROSIS HEPÁTICA	166

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La utilidad de la Resonancia Magnética (RM) en la detección, localización y tipificación de las lesiones hepáticas focales es incuestionable (1-13). En el estudio de estas lesiones, las secuencias Spin-eco (SE) y Recuperación de la inversión con tiempo de inversión corto (STIR) son las que se han mostrado más eficaces (14-18). Sin embargo, no se ha establecido con claridad la utilidad de la RM en la enfermedad hepática difusa. La mayoría de los estudios se refieren a la esteatosis y a la hemocromatosis, existiendo escasa información respecto a otras hepatopatías (19,20). Estos trabajos fueron realizados con secuencias convencionales SE incluyendo un escaso número de pacientes (19,21-24) o animales de experimentación (20). El único estudio que analizaba las alteraciones en la secuencia STIR en las hepatopatías crónicas, incluía únicamente dos pacientes con cirrosis hepática y no tuvo relevancia en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas difusas (25).

La secuencia STIR puede ser considerada como una técnica de imagen altamente sensible para la detección de cambios histopatológicos en el cuerpo humano (17,25-27). Aunque su análisis teórico ha recibido un excelente tratamiento en la literatura, las aplicaciones clínicas de esta secuencia no han merecido tanta atención (4,28). En la Unidad de RM del Hospital Dr. Peset de Valencia, esta secuencia se utiliza habitualmente en la evaluación de la lesión focal hepática (29,30). En el examen de pacientes con carcinoma hepatocelular se observó en algunos casos que el hígado se mostraba difusamente hiperintenso en la secuencia STIR, casi siempre asociado a la existencia de un proceso cirrótico de base (31). Sin embargo, no se observaban alteraciones cualitativas en la secuencia SE potenciada en T1.

La hipótesis de trabajo de esta Tesis Doctoral es la posibilidad de reconocer mediante RM el grado de actividad inflamatoria en pacientes con hepatopatía crónica correlacionando la intensidad de la señal del hígado en STIR con los hallazgos histopatológicos, para lo que deberíamos evaluar la prevalencia de la hiperintensidad hepática en las hepatopatías crónicas y establecer si existe alguna relación entre el tipo de hepatopatía, grado de actividad

histológica y alteración de la señal hepática en RM. Esta información podría ser utilizada para valorar la efectividad de los agentes terapéuticos sin necesidad de procedimientos tan agresivos como la biopsia hepática y para predecir el pronóstico en las hepatitis crónicas y en la cirrosis hepática.

El objetivo básico planteado en la presente Tesis Doctoral es analizar la utilidad de la RM en el estudio de algunas formas de enfermedad hepática difusa. Para su desarrollo, se han diseñado dos líneas de estudio:

1. En primer lugar, investigar la intensidad de señal del hígado en STIR en diferentes tipos de hepatopatía crónica, y
2. Comparar esta intensidad hepática con los hallazgos histopatológicos.

INTRODUCCIÓN

HEPATITIS CRÓNICAS (HC)

Se denominan así un conjunto de procesos de distinta etiología, características clínicas, curso evolutivo y tratamiento que tienen en común una duración superior a seis meses y unas características morfológicas bien definidas. Estas consisten fundamentalmente en una lesión inflamatoria portal (32), necrosis celular y, en algunos casos, fibrosis. De este concepto se excluyen algunos procesos que, a pesar de cumplir estos criterios, presentan peculiaridades específicas, como ocurre con la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la hepatopatía alcohólica. No existen criterios clínicos específicos para el diagnóstico de ésta enfermedad, que exige la utilización simultánea de criterios clínicos e histológicos. La enfermedad incide en ambos sexos y en todos los grupos de edad, existiendo diferencias que dependen de la etiología. La evolución es muy variable, ya que el proceso puede permanecer estable, autolimitarse o progresar hacia la cirrosis hepática (33).

1. ETIOLOGÍA

Aunque la HC puede deberse a una amplia variedad de causas, la mayor parte son debidas a una infección vírica persistente, reconocida por la identificación de marcadores serológicos específicos. En otros casos, el diagnóstico etiológico se apoya en la conjunción de datos clínicos, bioquímicos y serológicos.

Los únicos **virus** identificados como capaces de producir HC son el de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis D o agente delta (VHD). Este último se presenta siempre asociado a una infección por el VHB. En todos estos casos, la enfermedad resulta de la incapacidad del individuo de eliminar el virus de su organismo. No se ha demostrado que el virus de la hepatitis A produzca HC (34).

En los países del área mediterránea, un tercio de los casos de HC son debidos a la infección crónica por el VHB (35), reconocida por la positividad persistente del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en el suero. Es más frecuente en los varones, en drogadictos, en homosexuales masculinos, en hijos de madres portadoras del virus y en sujetos inmunodeprimidos. Los últimos estudios sugieren que la evolución a la cronicidad de la hepatitis aguda B es poco frecuente en los adultos inmunocompetentes, pero es más probable en los pacientes con cualquier tipo de inmunodeficiencia (36).

La infección delta de un portador previo del VHB (sobreinfección) suele ocasionar una hepatitis aguda que da lugar a una infección delta crónica, identificada por la presencia de antígeno delta en el tejido hepático o de títulos elevados de anticuerpos antidelta en el suero, capaz de causar lesiones de HC activa. La prevalencia de la infección por el VHD como causa de HC varía ampliamente con el área geográfica y, en zonas no endémicas, los adictos a drogas por vía intravenosa constituyen el mayor contingente de pacientes con infección delta (37).

El 20-50% de los pacientes con hepatitis C desarrollan HC, sin que se conozcan las razones que determinan esta frecuente cronificación (38,39). Aunque en el pasado en gran parte de pacientes con HC no era posible determinar ninguna causa, en la actualidad se reconoce la existencia de anticuerpos contra el VHC en la mayoría de los pacientes con HC criptogénica, datos que sugieren que el VHC es un factor muy importante en la etiología de las HC (38,40-43).

La mayoría de los fármacos hepatotóxicos suelen provocar cuadros de enfermedad aguda, pero algunos como la alfa-metildopa, la nitrofurantoína y la oxifenisatina, más frecuentemente, o el dantroleno, la clometacina, la isoniacida, las sulfamidas, el propiltiouracilo, el halotano, el ácido tienílico, el paracetamol, el ácido acetilsalicílico, la amiodarona, el maleato de perhexilina y la vitamina A, de forma menos probada, han sido implicados en la producción de un cuadro indistinguible tanto desde el punto de vista clínico como biológico del de una HCA (44,45). Generalmente se desarrolla tras períodos prolongados

de administración y en un porcentaje que varía según las series entre un 28% y un 66%. Los hallazgos histológicos en la HC inducida por drogas pueden ser indistinguibles de los de las formas con daño hepático severo por otras causas. Incluyen intensa inflamación portal y periportal con linfocitos y células plasmáticas, así como puentes de necrosis y necrosis multilobular. Este tipo de hepatitis yatrógena puede remitir totalmente con la supresión del medicamento responsable (44,45).

Existen dudas sobre el papel etiológico del **alcohol** en la HC, ya que aunque ha sido incriminado como la causa de HC en pacientes alcohólicos que no presentan otros factores desencadenantes, no ha podido excluirse completamente la posibilidad de una infección vírica B ó C en estos enfermos (46,47).

La **enfermedad de Wilson**, desorden hereditario del metabolismo del cobre que cursa con degeneración cerebral progresiva asociada a cirrosis hepática y anillos de Kayser-Fleischer corneales, puede tener diferentes manifestaciones: enfermedad neurológica en adultos jóvenes, hepatitis aguda, HC o cirrosis en niños y adolescentes (48). Debe sospecharse en todo paciente menor de cuarenta años con HCA de etiología desconocida, aunque probablemente, sólo en el 5% de estas HCA se encontrará esta enfermedad (49).

En algunos adultos sin evidencia de enfermedad pulmonar, el **déficit de alfa 1-antitripsina** causa un síndrome similar en sus manifestaciones clínicas y biológicas al de la HC activa (50). Un número importante de HC tienen un origen no determinado, asociándose a alteraciones inmunológicas y enfermedades sistémicas (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, colitis ulcerosa, anemia hemolítica) lo que sugiere su naturaleza **autoinmune**, con anormalidad de la respuesta inmunológica frente a agentes externos. La clásica HC autoinmune afecta preferentemente a mujeres jóvenes, aunque puede observarse a cualquier edad. Es más frecuente en los países anglosajones, donde también lo es la HC por drogas, presentando menores incidencia y manifestaciones sistémicas en España (51). En un estudio realizado por Olsson et al (46) en pacientes con HCA, se demostró un origen vírico en el 45% de casos y no se pudo determinar la causa en el 53%. El 71% de estas HCA idiopáticas

presentaban anticuerpos antinucleares, incidían con más frecuencia en mujeres y mostraban mayores proporciones de incremento de la IgG sérica. Otros estudios (40,41) informan de la alta frecuencia de anticuerpos VHC (40%) entre los pacientes con HCA autoinmune, lo que cuestiona el papel del virus C en la etiología y patogénesis de la HCA autoinmune.

2. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los cambios morfológicos del hígado han permitido la clasificación de la HC en dos grandes grupos: HC Persistente y HC Activa (52,53), aunque se han descrito otras variantes histológicas como la HC lobular, HC septal, HC con cambios mínimos o la HC con esteatosis (54). El substrato morfológico básico es una reacción inflamatoria a nivel de los espacios porta, a la que se asocian, en grado variable, daño hepatocelular y fibrosis (55), detalles histológicos importantes en la graduación y estadificación de la enfermedad (56).

2.1. Histología del lobulillo hepático

El hígado está formado por múltiples y pequeñas subunidades que adoptan un patrón en panal, siendo la subunidad básica tradicional el **lobulillo hepático** (57). Según este concepto, cada lobulillo, de forma hexagonal, está compuesto por una rama de la vena hepática en el centro y un espacio portal en cada ángulo. El espacio porta es una estructura conjuntiva que representa la trama de sostén de los elementos vasculares y por la que discurren un conducto biliar, una rama de la vena porta y una arteriola hepática, así como linfáticos y nervios, rodeados todos ellos por gruesos haces de colágeno y por una lámina continua de hepatocitos que conforma la membrana limitante. Desde los espacios portales irradian hileras de hepatocitos a la vena central. Dentro del lobulillo hepático se distinguen clásicamente tres zonas: una zona central, una zona media y una periférica o periportal.

Debido a la dificultad que entraña identificar los lobulillos hexagonales en el hígado humano, se estableció un concepto alternativo, el **lobulillo portal** (58). En estos lobulillos, de morfología triangular, las venas centrales se disponen en los vértices y el espacio

porta en el centro. Los hepatocitos se hallan dispuestos en forma radiada alrededor del espacio portal. Este concepto representa un esfuerzo para delimitar los lobulillos del hígado en términos de función excretora biliar.

Otra unidad estructural diferente y al parecer más fisiológica que el lobulillo tradicional es el **acino hepático** propuesto por Rappaport (57). Cada acino está formado por un espacio porta central con un conducto biliar, una rama portal y una arterial, que aportan la sangre a los sinusoides, y las venas centrales dispuestas en la periferia, adoptando una morfología más o menos rómbica; cada extremo converge en una vena central.

Cada acino se subdivide, en orden decreciente de su perfusión vascular, en tres zonas (59,60). Los hepatocitos de la zona 1, muy próximos a las venas axiales, corresponden al área periportal del lobulillo clásico, y constituyen la zona más activa metabólicamente; en ella ocurre principalmente la regeneración hepática. Las zonas 2 y 3 son las más periféricas y alejadas de los vasos axiales y, por tanto, son las zonas peor irrigadas y más susceptibles a la anoxia. La zona 3 o perivenular corresponde al área centrolobulillar del lobulillo clásico. El concepto de acino ayuda a comprender por qué diversas zonas de lobulillos hepáticos se lesionan más que otras en condiciones diversas y por qué, en las situaciones de anoxia, las células hepáticas centrolobulillares son las que se afectan en mayor grado.

Existe también una evidente heterogeneidad metabólica entre los hepatocitos de las distintas zonas (61). En los hepatocitos de la zona 1 la actividad de la fosforilación oxidativa es más intensa, mientras que en los hepatocitos de la zona 3 la glucólisis anaerobia es más marcada, produciéndose un mayor acumulo de glucógeno. Así mismo, las aminotransferasas, la glutamiltranspeptidasa y la alcohol deshidrogenasa se localizan principalmente en los hepatocitos de la zona 1, mientras que las esterasas se encuentran predominantemente en los hepatocitos de la zona 3.

2.2. Hepatitis crónica persistente (HCP)

Existe un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos que agranda los espacios porta, pero no altera la integridad de la membrana limitante, elemento diferencial entre la HCP y otras HC. En este tipo se conserva la arquitectura hepática. Pueden observarse en los lobulillos algunas necrosis celulares aisladas, pero la disposición trabecular no está alterada (52,53).

2.3. Hepatitis crónica activa (HCA)

En esta variedad, además del agrandamiento de los espacios porta ocasionado por el infiltrado inflamatorio, se evidencia en la región periportal degeneración y necrosis de los hepatocitos de la capa de células que constituye la interfase entre el lobulillo y el espacio porta, la membrana limitante; es la denominada "necrosis parcelar periférica, erosiva marginal o periportal", característica diferencial de la HCA (54). Existe pues infiltración inflamatoria portal y periportal constituida fundamentalmente por linfocitos y macrófagos, así como grados variables de fibrosis portal (53). Estos cambios afectan a todo el hígado, pero su intensidad varía de unas zonas a otras, por lo que no siempre la biopsia hepática aislada resulta perfectamente representativa de lo que sucede en la totalidad del órgano (52). Además, la necrosis parcelar periférica puede encontrarse también en la cirrosis biliar primaria, enfermedad de Wilson, colangitis esclerosante y en la hepatitis alcohólica (54,62).

Desde el punto de vista morfológico la HCA puede clasificarse en tres subgrupos (62):

a) **HCA sin puentes de necrosis:** se caracteriza por presentar infiltrado inflamatorio portal y periportal, así como fibrosis portal de intensidad variable. La arquitectura hepática suele estar conservada. En la región periportal, además de las necrosis celulares, se pueden distinguir cambios celulares regenerativos, unas veces con formación de trabéculas gruesas (hiperplasia regenerativa celular) y otras con formación de pequeños grupos de hepatocitos dispuestos en forma de acinos rodeados por fibras conectivas. En los lobulillos existen grados variables de

daño hepatocelular, con necrosis focales, necrosis confluentes y cuerpos acidófilos, así como reacción inflamatoria (54).

b) **HCA con puentes de necrosis:** existen puentes de necrosis hepatocelular que unen espacios porta entre sí (unión portal-portal) o con vénulas hepáticas terminales centrales (unión central-portal). Habitualmente, los puentes de necrosis evolucionan hacia la formación de septos de tejido fibroso acompañados o no de elementos inflamatorios. Este subgrupo, corresponde a una forma más severa de HCA que la HCA sin puentes (63,64).

c) **HCA con necrosis multilobular:** se observan necrosis hepatocelulares confluentes que incluyen lobulillos completos, afectándose áreas más extensas. Las zonas de necrosis son posteriormente reemplazadas por bandas de colapso o septos fibrosos. Los pacientes con este tipo de lesión tienen un pronóstico menos favorable (65).

2.4. Hepatitis crónica lobular (HCL)

Su patrón histológico es similar al de la hepatitis aguda, con mínima ó moderada reacción inflamatoria portal y periportal, y gran pleomorfismo lobulillar debido a una combinación de fenómenos de degeneración, necrosis celular y cambios regenerativos dispersos (53,55,62). Los cambios lobulillares se atenúan o desaparecen en las fases de remisión de la enfermedad, persistiendo únicamente la infiltración inflamatoria portal. En esta fase la entidad es indistinguible de la HCP (54).

2.5. Hepatitis crónica septal

Se caracteriza por la existencia de septos fibrosos que se extienden desde los espacios porta hacia el parénquima, conservándose la arquitectura normal del hígado. No hay necrosis a nivel de la membrana limitante. Los espacios porta presentan un infiltrado inflamatorio similar al de la HCP. Esta variante probablemente representa una fase residual o quiescente de la HCA (62).

2.6. Hepatitis crónica con cambios mínimos

En algunos pacientes con hipertransaminasemia prolongada la biopsia hepática muestra únicamente un aumento en el contenido celular de los espacios porta, alguna necrosis unicelular y activación de las células de Kupffer, alteraciones que podrían incluirse en el concepto de hepatitis reactiva inespecífica, una lesión que se observa frecuentemente en varias alteraciones sistémicas y que se define patológicamente como una necrosis hepatocelular focal junto con degeneración hidrópica y linfocitos dispersos en los tractos portales o en los lobulillos (66).

2.7. Hepatitis crónica con esteatosis

La HC asociada a esteatosis suele presentarse en pacientes que consumen alcohol, drogas hepatotóxicas, obesos, malnutridos o diabéticos, y en algunos casos de HC producidos por el VHC. En ocasiones, la presencia de vacuolas de grasa es la única o más aparente lesión en la biopsia hepática de pacientes con alteraciones clínicas y biológicas idénticas a las de la HC, y en los que no se determina ningún agente causal para la esteatosis. La histología muestra moderada o severa infiltración grasa, principalmente macrovesicular, distribuida difusamente entre los lóbulos hepáticos asociada a inflamación portal, necrosis parcelar periférica y necrosis lobular focal (67).

3. PATOGENIA

Los estudios realizados en los últimos años (68) han puesto de manifiesto que en los pacientes con HC existen alteraciones complejas de la inmunidad celular y humoral. Aunque existen diferencias patogénicas en relación con la etiología de la enfermedad, el resultado final sería la necrosis hepatocitaria continuada, que ejercería un estímulo sobre la fibrinogénesis, alterándose de forma progresiva la arquitectura hepática normal. Se considera que el mecanismo patogénico fundamental de la HC autoinmune consiste en una reacción contra algún constituyente antigénico de la membrana del hepatocito por pérdida del control inmunológico a

nivel de los linfocitos T supresores (51), mientras que en la HC por VHB la hepatocitolisis corre a cargo de linfocitos T citotóxicos y células NK que actúan contra hepatocitos que expresan en su membrana antígenos víricos. Otro factor involucrado sería la producción de bajos niveles de interferon o un funcionamiento defectuoso de su sistema, observado en pacientes con HC por VHB (69). La información disponible acerca de la patogenia de otras formas etiológicas, todavía es insuficiente. Se ha sugerido que los virus D y C podrían ser citopáticos por si mismos, aunque es probable que en la génesis de la lesión hepática también intervengan mecanismos inmunitarios (36).

4. HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE (HCP)

4.1. Etiología

La causa más frecuente de HCP es la hepatitis B. Aunque pueden encontrarse hallazgos morfológicos de HCP en pacientes con hepatitis C y en las HC autoinmunes, en la mayoría de éstos, las lesiones histológicas son compatibles principalmente con HCA. Varios fármacos, entre los que se encuentra la isoniacida, condicionan un patrón histológico de HCP (44).

4.2. Diagnóstico diferencial histopatológico

Cuando en una biopsia hepática se observan lesiones propias de la HCP debe hacerse el diagnóstico diferencial con las hepatitis reactivas inespecíficas que se observan en algunos procesos infecciosos, en las enfermedades inflamatorias intestinales y en la afectación hepática por linfomas (52,53). En las hepatitis reactivas inespecíficas existe un aumento en el número y tamaño de las células macrofágicas sinusoidales y pequeños nódulos histiocitarios en el lobulillo, así como alteración de hepatocitos aislados en lugar de las necrosis focales visibles en la HCP. En el caso de los linfomas, la presencia de un denso infiltrado portal constituido por elementos celulares monomorfos es un detalle morfológico de gran valor diagnóstico (66).

4.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la HCP

Las manifestaciones clínicas de las HC son bastante parecidas en la mayoría de casos e independientes, hasta cierto punto, del substrato morfológico.

Generalmente, los pacientes con HCP están asintomáticos y se descubren por una moderada elevación de las aminotransferasas séricas en un examen clínico rutinario. Algunos presentan malestar en el hipocondrio derecho o discreta astenia. La exploración física suele ser normal puesto que en la HCP no existe hepatoesplenomegalia. Los exámenes de laboratorio demuestran comúnmente una hipertransaminasemia leve o como mucho, entre diez a quince veces el valor normal (65). El diagnóstico de HCP se basa en los hallazgos de la biopsia hepática: inflamación portal, indemnidad de la membrana limitante y ocasionales focos aislados de necrosis intralobular, sin evidencia de inflamación periportal significativa, puentes de necrosis ni fibrosis. La distinción histológica entre HCP y HCA simple puede ser difícil, particularmente con muestras de tejido pequeñas (34,62).

4.4. Pronóstico de la HCP

El pronóstico de la HCP se estableció como bueno a partir de los primeros estudios (52). La enfermedad generalmente se mantiene estable durante años y puede desaparecer en algunos casos. Sin embargo, se sabe que algunos pacientes con HCP, especialmente los infectados por el VHB o VHC, pueden evolucionar hacia una HCA e incluso una cirrosis hepática (70-72).

5. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA (HCA)

5.1. Etiología

Aunque en los países escandinavos la etiología más frecuente de las HCA parece ser la autoinmune, seguida de la idiopática (46), en el área mediterránea los VHB y VHC son

los agentes causales principales (35,40). Rara vez las drogas, el alcohol y las alteraciones metabólicas se identifican como factores etiológicos.

5.2. Diagnóstico diferencial histopatológico de la HCA

Si la biopsia hepática muestra infiltración inflamatoria periportal sugestiva de HCA, el diagnóstico diferencial debe incluir la porfiria cutánea tardía, la enfermedad de Wilson y la cirrosis biliar primaria (52). La porfiria cutánea tardía puede sospecharse por la presencia de estasis y hemosiderosis de moderada intensidad. En la enfermedad de Wilson pueden observarse cambios morfológicos orientadores, como la presencia de vacuolas grasas en los hepatocitos, degeneración glucogénica nuclear o una tinción positiva para el cobre, pero el diagnóstico diferencial exige el estudio del metabolismo de este metal (48). En la cirrosis biliar primaria es común observar un depósito de cobre en forma de pigmento granular negro en los hepatocitos periportales, lesión y proliferación de los ductos biliares, fibrosis de distribución irregular y acumulos focales de linfocitos (55,73,74).

5.3. Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la HCA son más amplias que las de la HCP. Van desde formas asintomáticas descubiertas accidentalmente hasta afectación del estado general, ictericia y ascitis. La analítica suele mostrar una elevación de las aminotransferasas de forma constante y por lo general aparecen más elevadas que en la HCP. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y la gammaglobulina están elevadas en algunos casos. Algunos pacientes con HC autoinmune presentan además manifestaciones sistémicas como fiebre, artralgias, lesiones cutáneas, tiroiditis o fibrosis pulmonar (65). Actualmente, la HC autoinmune se diferencia de otras formas de HC por la presencia de anormalidades inmunoserológicas, principalmente anticuerpos antimúsculo liso (AML) y anticuerpos antinucleares (ANA) (51). Los pacientes portadores de la enfermedad de Wilson que debutan con HCA frecuentemente no presentan los síntomas neurológicos ni el anillo de Kayser-Fleischer y la ceruloplasmina y el cobre séricos

pueden ser normales. Como resultado, el diagnóstico de enfermedad de Wilson puede retrasarse, lo que implica un peor pronóstico (48).

5.4. Pronóstico de la HCA

La HCA tiene un pronóstico difícil de establecer al no disponerse de criterios que permitan predecir que pacientes progresarán a una cirrosis y cuales no (64). La presencia de puentes de necrosis en la biopsia hepática, principalmente centrales-portales, parece ser el principal factor de riesgo, aunque también se ha demostrado la transición a cirrosis en pacientes asintomáticos con biopsia hepática de HC poco activa (64,72). Otras lesiones histológicas como la necrosis parcelar periférica, la presencia de hepatitis lobular y la necrosis focal no parecen mostrar relación con el desarrollo de cirrosis hepática (63).

La edad de presentación de la enfermedad es el segundo factor de riesgo en importancia; la incidencia de cirrosis es alta en niños con HCA, especialmente en el tipo autoinmune y en la HCA secundaria a infección por VHB, y puede ocurrir precozmente independientemente de la causa (75).

En la HC autoinmune los niveles de anticuerpos no guardan relación con la clínica ni con la respuesta al tratamiento y, aunque es posible la resolución completa de la actividad inflamatoria, la evolución a cirrosis es frecuente aun con el tratamiento esteroideo (51). Otros pacientes se mantienen estables durante períodos prolongados de tiempo y en algunos casos se ha evidenciado la regresión completa de forma espontánea (76).

El pronóstico de la HCA debida a VHB es peor que el de las HCA de otras etiologías, desarrollándose cirrosis hepática en el 71% de casos (64). La probabilidad de evolucionar a cirrosis es mayor y más precoz en pacientes con HCA con puentes de necrosis en quienes el VHB se replica de forma persistente (72). De manera particular, la HCA de la enfermedad de Wilson tiene un pronóstico especialmente bueno tras la instauración del tratamiento con d-penicilamina (49).

6. HEPATITIS CRÓNICA LOBULAR (HCL)

La categoría de HCL fue añadida a la clasificación histológica de las HC para definir a un grupo de pacientes con mínima inflamación portal, indemnidad de la membrana limitante, ausencia de inflamación periportal y considerable inflamación lobular focal. Este patrón histológico se asemeja al encontrado en las hepatitis víricas agudas. No existen puentes de necrosis. La ausencia de progresión a cirrosis hepática diferencia también la HCL de la HCA (54,55,62).

6.1. Clínica y diagnóstico

La HCL suele comenzar como una hepatitis aguda que, después de una aparente curación, presenta recidivas sucesivas con elevación de las aminotransferasas seguidas de remisiones espontáneas. Durante los períodos de remisión el paciente se halla libre de síntomas, mientras que los brotes son similares a una hepatitis aguda (55).

6.2. Pronóstico

En la HCL el pronóstico es bueno puesto que no se ha demostrado su transición a la cirrosis hepática, aunque es posible observar numerosos brotes de agudización que se mantienen durante períodos de tiempo prolongados (55,76).

7. RECONOCIMIENTO DEL GRADO DE ACTIVIDAD DE LA HEPATITIS CRÓNICA

El grado de actividad de la HC puede evaluarse de un modo objetivo mediante el "índice de Knodell" (77), índice numérico que resulta de la suma de puntos concedidos, según su intensidad y extensión, a varios caracteres morfológicos: la necrosis periportal, la necrosis intralobular, la inflamación portal y la fibrosis. Las HCP presentan índices de bajo valor numérico, mientras que las biopsias de hígados con lesiones más severas, incluyendo progresivamente HCA sin puentes, HCA con puentes y cirrosis activas, tienen índices de

actividad altos. La actividad y severidad de las HCA está relacionada principal y estrechamente con la existencia de necrosis periportal con o sin necrosis en puentes. La aplicación del índice de Knodell o índice de actividad histológica es útil para juzgar, al examinar biopsias sucesivas y las variaciones en sus puntuaciones, tanto la evolución espontánea de la enfermedad como los efectos del tratamiento (56,77).

8. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN LAS HEPATITIS CRÓNICAS

8.1. Biopsia hepática

La biopsia hepática es la única prueba con valor diagnóstico establecido. En la HC las alteraciones pueden distribuirse de forma irregular, condicionando un posible error en la biopsia tomada a ciegas. La laparoscopia aporta información complementaria sobre el aspecto de la superficie hepática y ofrece la oportunidad de obtener muestras de biopsia de las áreas que parezcan más afectadas. En la HCA puede observarse proliferación arteriolar y bandas fibrosas en la superficie del hígado (78).

8.2. Medicina nuclear (MN)

La gammagrafía hepática con Tecnecio-99m puede mostrar alteraciones sugestivas de hepatopatía crónica tales como hepatomegalia, heterogeneidad en el depósito del trazador, esplenomegalia, captación por la médula ósea y alteración de la relación normal de actividades hígado/bazo, pero posee escaso valor diagnóstico específico (79,80).

8.3. Ecografía

Esta técnica tiene un papel de cierta relevancia en la valoración de la hepatopatía crónica. El infiltrado inflamatorio portal, junto a la fibrosis y los cambios inflamatorios que circundan los lóbulos, condicionan un aumento en la ecogenicidad del parénquima y una disminución en la ecogenicidad de las paredes de los radicales portales (81). En la HCA se ha

descrito ocasionalmente la presencia de nódulos que aparecen como áreas hipoecoicas dando un patrón similar a las metástasis hepáticas (82). En el 19% de los pacientes con HC, principalmente de origen autoinmune, se observan adenopatías localizadas más frecuentemente en el hilio hepático cerca de la vena porta. La biopsia de tales adenopatías revela hiperplasia reactiva sin evidencia de malignidad, y representa la afectación de los ganglios linfáticos del hígado por el proceso inflamatorio crónico (83).

8.4. Tomografía computarizada (TC)

La HC no condiciona alteraciones morfológicas ni densitométricas por lo que la TC no aporta datos significativos, aunque ayuda a excluir otras enfermedades (84).

8.5. Resonancia magnética (RM)

Las aplicaciones de la RM en el hígado se centran actualmente en la patología focal, existiendo pocas publicaciones sobre las pequeñas alteraciones en la intensidad de señal que pueden producirse en las hepatitis crónicas. Las secuencias más utilizadas en el estudio hepático son las Spin-eco (SE). Otras técnicas de RM, como el eco de gradiente y la recuperación de la inversión (IR) no se han evaluado en profundidad (85).

En las técnicas SE, está descrito un aumento en los tiempos de relajación T1 y T2 del hígado en la HCA, observándose un incremento en la intensidad de señal del hígado en relación al músculo en secuencias potenciadas en T2 (19,21,22,86,87). La RM espectroscópica realizada tras la infusión de fructosa (88) y la utilización de medios de contraste celulares específicos (89) pueden resultar de utilidad en la evaluación funcional hepática de los pacientes con hepatitis crónica.

CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis hepática (CH) es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la existencia histológica de fibrosis y nódulos de regeneración que conducen a una alteración de la arquitectura lobular hepática normal (53). Aunque sus manifestaciones clínicas, biológicas y radiológicas pueden sugerir el diagnóstico, éste es sólo posible de forma certera mediante el estudio histológico. El pronóstico de la enfermedad es grave, y los pacientes pueden fallecer por hemorragia digestiva, insuficiencia hepatocelular, degeneración neoplásica o procesos intercurrentes infecciosos.

El concepto de cirrosis es histopatológico y está definido por la existencia de fibrosis y nódulos de regeneración (90). La sola presencia de fibrosis en una muestra de tejido hepático no permite establecer de forma definitiva el diagnóstico de cirrosis, ya que se produce también en otras enfermedades del hígado. La fibrosis hepática puede ser definida como un incremento en la proporción del tejido conectivo fibroso en el parénquima; esta formación excesiva de colágeno conduce al desarrollo de septos, frecuentemente infiltrados por células inflamatorias. La capilarización de los sinusoides y la fibrosis perisinusoidal son rasgos de fibrosis relativamente precoces en una gran variedad de condiciones crónicas, tales como la hepatitis, la enfermedad hepática alcohólica, la esclerosis hepatoportal, la diabetes mellitus y la púrpura trombocitopénica (90). Aunque el incremento gradual de la fibrosis generalmente precede a la cirrosis hepática, no todos los pacientes desarrollaran necesariamente esta enfermedad, puesto que en determinadas circunstancias la cantidad de colágeno puede disminuir o incluso desaparecer. En contraste, la cirrosis hepática es virtualmente irreversible a causa de la transformación nodular difusa de la arquitectura hepática. Tampoco es diagnóstico de cirrosis el hallazgo de nódulos difusos aislados sin fibrosis, que puede observarse en pacientes con necrosis hepática submasiva y en algunas HCA. En cambio, el hallazgo de fibrosis y nódulos de regeneración de forma simultánea sí es exclusivo de la cirrosis hepática (53,90).

1. CLASIFICACIÓN

La cirrosis hepática se puede clasificar según criterios morfológicos, etiológicos o clínicos. Estas clasificaciones son complementarias y no alternativas, puesto que catalogar una cirrosis por su etiología puede ser difícil en un momento determinado. Además, el mismo patrón morfológico puede ser producido por una gran variedad de agentes causales y un simple agente puede producir varias apariencias morfológicas incluso en el mismo paciente. La caracterización completa de la cirrosis hepática en un determinado caso debe incluir los hallazgos morfológicos, la etiología, la evolución, el grado de actividad y las complicaciones de la enfermedad (53).

2. ETIOLOGÍA

Existen numerosos factores responsables del desarrollo de la cirrosis hepática. En nuestro medio las causas más frecuentes son el alcohol, el VHB y el VHC.

El alcohol es el factor etiológico en el 60-70% de las cirrosis en España (91). Se considera que el tiempo mínimo para que el tóxico sea capaz de originar una cirrosis es de diez años. Sin embargo, no todos los alcohólicos crónicos desarrollan esta enfermedad, por lo que es probable que otros factores inmunológicos y genéticos se hallen involucrados (92). El mecanismo por el cual el alcohol ocasiona cirrosis hepática no se conoce con exactitud; probablemente se desarrolle a través de sucesivos brotes de hepatitis alcohólica o de una estimulación directa de la fibrogénesis hepática. Se admite que el consumo de 80-100 gr. de alcohol al día durante aproximadamente unos diez años es suficiente para provocar la enfermedad en varones. En las mujeres las cantidades necesarias son menores, alrededor de 40-60 gr./día (93,94).

El 5-10% de las cirrosis hepáticas se deben al VHB. Estudios recientes indican que más del 75% de los pacientes con cirrosis criptogénica, que constituyen un 20-30% de las

CH, tienen anticuerpos contra el VHC, por lo que se considera que este virus puede tener un papel etiológico muy importante en su desarrollo (39-41,92,95).

La **Cirrosis biliar primaria** es una enfermedad crónica del hígado cuya lesión inicial consiste en la destrucción de los conductillos biliares, probablemente como consecuencia de una reacción inmunológica. Se añaden luego fenómenos de inflamación, necrosis celular, fibrosis y colagenización progresivas, apareciendo en el último estadio nódulos de regeneración (55,73).

La **Cirrosis biliar secundaria** está condicionada por cualquier proceso que ocasione un bloqueo del flujo biliar durante un tiempo prolongado, como la atresia de las vías biliares, la litiasis coledocal, compresiones extrínsecas, estenosis benignas o malignas de la vía biliar principal o la colangitis esclerosante. El mecanismo patogénico de este tipo de cirrosis es todavía poco conocido (96).

El desarrollo de una cirrosis se puede observar también si existe **obstáculo al drenaje venoso del hígado** de forma mantenida, es decir, en la fase final de la insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva, enfermedad venooclusiva y en el síndrome de Budd-Chiari (96).

En pacientes tratados durante períodos de tiempo prolongados con metotrexate o con dosis elevadas de vitamina A se ha constatado la aparición de cirrosis hepática. Ambos fármacos inducen la hiperplasia de las células de Ito, presentes normalmente en los sinusoides como macrófagos almacenadores de grasa, y la formación de tejido fibroso en los espacios porta y en los espacios de Disse (97). La interrupción de su administración es fundamental para evitar la progresión a cirrosis. Además, el riesgo de hepatotoxicidad aumenta considerablemente en pacientes tratados con metotrexate que ingieren alcohol (98). Así mismo, la alfametildopa, la oxifenisatina, la isoniacida, el halotano, la nitrofurantoina y la hidralacina pueden ser causa de cirrosis después de un período más o menos prolongado (44).

Muchas enfermedades de base genética pueden acompañarse de cirrosis hepática: la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson (48,49), el déficit de alfa₁-antitripsina (99), la galactosemia, la fructosemia, la glucogenosis tipo IV, la abetalipoproteinemia, la tirosinemia, la porfiria cutánea tarda, la fibrosis quística del páncreas y la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Estas cirrosis suelen aparecer en edades tempranas de la vida y tienen como substrato una alteración de tipo metabólico determinada genéticamente (96).

La exclusión del intestino delgado mediante anastomosis yeyunoileal o yeyunocólica para el tratamiento de la obesidad refractaria ocasiona en el 80% de pacientes una esteatosis hepática. Con menor incidencia se ha descrito el desarrollo de una lesión hepática similar a la de la hepatopatía alcohólica y, en el 5-10% de los casos, la aparición de cirrosis hepática a los 7 años de la intervención (100). Una lesión idéntica con esteatosis, fibrosis centrolobulillar y cirrosis, se ha observado en algunos diabéticos obesos (96).

En el 20-30% de todos los casos de cirrosis hepática no es posible averiguar de forma precisa la causa de la misma. Es probable que la gran mayoría de cirrosis criptogénicas estén causadas por el virus de la hepatitis C (41).

3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista morfológico, pueden distinguirse en relación con el tamaño de los nódulos de regeneración tres tipos de cirrosis hepática. Los lóbulos normales, de un milímetro de diámetro, son reemplazados por pseudolóbulos regenerativos menores de un cm (cirrosis micronodular), mayores de un cm (cirrosis macronodular) o de tamaño variable (cirrosis mixta). Esta clasificación morfológica no tiene valor etiológico, pronóstico ni terapéutico, puesto que un mismo agente etiopatogénico puede dar lugar a un tipo u otro de cirrosis, el patrón predominante puede variar en diferentes partes del hígado o un tipo morfológico puede convertirse en otro (90).

3.1. Cirrosis micronodular

Los nódulos de regeneración son pequeños, de tamaño bastante homogéneo, la mayoría menores de tres mm de diámetro, y generalmente carecen de elementos portales (53). Las bandas conectivas que los separan suelen ser gruesas y pueden estar más o menos inflamadas según el grado de actividad del proceso. Macroscópicamente, el hígado suele estar aumentado de tamaño, en especial si hay esteatosis o inflamación importante. La superficie es uniformemente irregular y aparece sembrada de pequeños nódulos que se extienden de forma difusa por todo el órgano. Este tipo de cirrosis hepática es conocida también como cirrosis portal, cirrosis nutricional o cirrosis de Laennec y es típica de los alcohólicos. Algunas cirrosis asociadas con obstrucción biliar, obesidad y anastomosis yeyunoileal, obstrucción al drenaje venoso, enfermedad de Wilson, hemocromatosis o cirrosis infantil de la India pertenecen a esta categoría micronodular (53,90).

3.2. Cirrosis macronodular

En la cirrosis macronodular, tanto el tamaño de los nódulos como la amplitud de las bandas fibrosas varían de un lugar a otro. Los nódulos, mayores de un cm de diámetro, pueden contener en su interior estructuras portales mejor o peor conservadas y venas eferentes (53). Las células hepáticas, de tamaño y núcleo a menudo grandes, se disponen en forma apelonada o constituyendo trabéculas, lo que indica una regeneración activa, que suele ser más patente que en los nódulos de la cirrosis micronodular. Las bandas conectivas pueden adoptar la forma de finos tabiques fibrosos, prácticamente acelulares, o ser amplias y contener yuxtapuestos los restos de varios tractos portales, expresión de un colapso lobular previo. Macroscópicamente el tamaño del hígado es variable; generalmente es de tamaño reducido, tanto menor cuanto mayor es la fibrosis. La superficie es irregular y puede presentar grandes nódulos separados por profundas depresiones correspondientes a las cicatrices fibrosas. Este tipo de cirrosis también ha sido llamado cirrosis postnecrótica y es el más común, desarrollándose generalmente como secuela de la HCA (90).

3.3. Cirrosis mixta o micromacronodular

Como su nombre indica, presenta aspectos intermedios entre los dos tipos mencionados, observándose micro y macronódulos en aproximadamente la misma proporción (53). Esta forma parece ser la menos frecuente y se conoce también como cirrosis septal incompleta o cirrosis posthepatitis (90). La hepatitis crónica por el VHC parece conducir frecuentemente a este tipo de cirrosis hepática (101).

4. CLÍNICA

La cirrosis hepática suele diagnosticarse entre los cuarenta y los sesenta años, aunque puede manifestarse a cualquier edad. Afecta a los dos sexos, pero es más frecuente en el varón, posiblemente porque la prevalencia de alcohol y hepatitis crónica de origen vírico es mayor en el sexo masculino (91).

En las llamadas **cirrosis compensadas**, el diagnóstico es casual en muchas ocasiones. Un examen médico efectuado por cualquier otro motivo descubre la existencia de una hepatomegalia con o sin esplenomegalia palpable, o alteraciones en las pruebas analíticas de funcionalismo hepático, cuya investigación ulterior proporciona el diagnóstico de cirrosis hepática. Los enfermos con cirrosis compensada pueden permanecer durante largos períodos de tiempo sin presentar complicaciones. A los diez años del diagnóstico la enfermedad sigue compensada en un 40% de los pacientes (102).

Otras veces, la enfermedad se manifiesta por alteraciones que traducen el fallo de una o más funciones del hígado. Son las denominadas **cirrosis descompensadas**. La mayoría de los pacientes presentan numerosos signos cutáneos, entre ellos, las arañas vasculares en el territorio de la vena cava superior, las telangiectasias, el eritema palmar y las alteraciones ungueales. En la cirrosis alcohólica son muy frecuentes la hipertrofia parotídea y la contractura palmar de Dupuytren. En la mayoría de los cirróticos existe hepatoesplenomegalia y también son frecuentes las alteraciones endocrinas como la atrofia testicular, ginecomastia, alteraciones del

ciclo menstrual y la esterilidad. La ictericia es un signo que acompaña a menudo a las cirrosis descompensadas. Además suelen verse varios tipos de lesiones hemorrágicas (petequias, equimosis, hematomas ante lesiones mínimas, gingivorragias y epistaxis) que traducen el trastorno de la coagulación que presentan estos pacientes. La ascitis, la hemorragia digestiva, la encefalopatía hepática y las infecciones bacterianas son complicaciones muy frecuentes en la cirrosis (102).

5. PRUEBAS DE LABORATORIO

Debido a un trastorno en la captación, conjugación y eliminación de la bilirrubina, ésta suele hallarse elevada en sus dos fracciones. Las transaminasas aspartatoaminotransferasa (AST,GOT) y alaninaaminotransferasa (ALT,GPT), que suelen mostrar una elevación moderada, pueden ser normales en las cirrosis poco activas o estar significativamente elevadas como expresión de una citólisis acusada. En los alcohólicos la GOT suele ser más alta que la GPT, mientras que en las restantes etiologías ocurre lo contrario. La fosfatasa alcalina, en general poco aumentada, presenta elevaciones más considerables en caso de transformación neoplásica. Los niveles de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) se elevan cuando hay colestasis y en los pacientes alcohólicos que no realizan abstinencia. Es frecuente el hallazgo de hipergammaglobulinemia, que se debe a un aumento en la producción de anticuerpos secundario al paso de antígenos intestinales a la circulación general por una disminución en la actividad fagocitaria del sistema reticuloendotelial hepático (103). El déficit en las funciones de síntesis de la célula hepática se traduce también en un descenso de la tasa de protrombina, de albúmina y de colesterol. En los estadios iniciales y en las cirrosis poco evolutivas, estas pruebas pueden ser normales. Los trastornos de la coagulación suelen ser llamativos; al sintetizarse la mayoría de los factores de la coagulación en el hígado su concentración plasmática suele hallarse descendida en los cirróticos. La anemia, por pérdidas hemáticas o por hemólisis, es el signo hematológico más frecuente. Son comunes la plaquetopenia y la leucopenia debidas al hiperesplenismo (102).

6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias para el estudio de la enfermedad hepática pueden ser de tipo funcional o morfológico. Entre las pruebas funcionales hepáticas, el transporte máximo de la bromosulfaleína (BSP) y el aclaramiento sanguíneo del Verde indocianina se han mostrado útiles para separar poblaciones con o sin cirrosis hepática (104).

6.1. Biopsia hepática

La laparoscopia permite comprobar la superficie hepática deformada por los nódulos de regeneración y realizar una biopsia hepática para establecer con plena seguridad el diagnóstico de cirrosis al mostrar nódulos de regeneración rodeados por tejido fibroso y un mayor o menor grado de necrosis celular e infiltrado inflamatorio (78). Algunos hallazgos morfológicos pueden orientar acerca de la etiología de la cirrosis (90). Así, las vacuolas de grasa en el interior de los hepatocitos son más frecuentes en el alcoholismo, aunque también pueden verse en obesos con exclusión del intestino delgado, en la psoriasis (particularmente en los pacientes tratados con metotrexate), en la enfermedad de Wilson y, en menor proporción, en la HCA y en diabéticos. La *hialina de Mallory* sugiere alcoholismo, diabetes mellitus, obesidad mórbida, anastomosis yeyunoileal, cirrosis infantil de la India y, de forma menos específica, enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria o HCA. Pequeñas gotas PAS positivo en la periferia de los nódulos sugieren deficiencia de alfa₁-antitripsina. El depósito de hemosiderina, particularmente en los hepatocitos y en el epitelio de los ductos biliares, es indicativo de hemocromatosis, aunque también puede verse en menor cantidad en la cirrosis alcohólica. Tinciones positivas para el cobre son sugestivas de enfermedad de Wilson. El depósito de material anormal en los hepatocitos y células de Kupffer orienta hacia desórdenes metabólicos del tipo de glucogenosis y mucopolisacaridosis. En la cirrosis hepática inducida por vitamina A, la evidencia de hipertrofia e hiperplasia de células con depósito de grasa y núcleo indentado en la biopsia conduce al diagnóstico (97). El estudio de la biopsia bajo luz ultravioleta descubre la fluorescencia que se produce en la porfiria cutánea tardía y en la protoporfiria eritropoyética.

6.2. Medicina nuclear (MN)

La MN es un procedimiento de interés en la cirrosis, tanto desde el punto de vista diagnóstico como para evaluar la función del sistema mononuclear fagocítico del hígado (79). El patrón más específico consiste en la presencia de un hígado de pequeño tamaño, relativa hipertrofia del LHI, y la captación del coloide por un bazo aumentado de tamaño y por la médula ósea (80). Asimismo, permite una estimación de la función hepática mediante el empleo de radiomarcadores con afinidad hacia las células de Kupffer, como el sulfuro coloidal marcado con Tecnecio-99m o el Yodo-125 con microagregados de albúmina, o hacia los hepatocitos (^{99m}Tc HIDA, ^{99m}Tc galactosilneoglico-albúmina). La gammagrafía con radionúclidos captados por las células de Kupffer demuestra una apariencia moteada en el hígado cirrótico, que refleja una reducción en el número de células de Kupffer causada por la inflamación, la cicatrización, la necrosis y la regeneración, y suele mostrar un crecimiento del lóbulo izquierdo. Además, debido también a una disminución de la función de las células de Kupffer, el radiocoloide se redistribuye en las células reticuloendoteliales del bazo y la médula ósea. Se sabe que el estado funcional de las células de Kupffer guarda una estrecha correlación con la función de los hepatocitos. En la enfermedad difusa hepática la capacidad de eliminación del hepatocito está disminuida debido a una perfusión hepática alterada por la existencia de shunts intrahepáticos (bypass en el sistema sinusoidal a través de tractos fibrosos, paso directo de la sangre de la arteria hepática y del sistema portal a las venas centrales, capilarización de los sinusoides) y portosistémicos, resultado de la hipertensión portal. Así, cerca del 80% de la sangre portal puede no entrar en el hígado afecto de cirrosis. La existencia de shunts intrahepáticos ayuda a explicar la reducida captación del sulfuro coloidal en la cirrosis. A pesar de la baja resolución espacial, la gammagrafía es más sensitiva (94%) en el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica que la TC (83%) o la ecografía (64%) (105).

6.3. Ecografía

El diagnóstico de cirrosis hepática por medio de pruebas tomográficas se basa en la demostración de cambios morfológicos groseros tales como irregularidad en la superficie del

hígado, disminución en el tamaño y volumen del LHD con relativa hipertrofia del LHI y del caudado, y la presencia de cambios secundarios a hipertensión portal (varices, ascitis, esplenomegalia) (81,105).

La ecografía abdominal puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de la cirrosis, principalmente en dos aspectos: por una parte valorando la ecogenicidad y el tamaño hepáticos y, por otra, valorando la presencia de signos de hipertensión portal (esplenomegalia, ascitis, varices y permeabilidad de la vena umbilical) (106). En los estadios iniciales hay una hiperecogenicidad difusa, homogénea, sin atenuación, debida al aumento del colágeno en el hígado cirrótico (82,107). Con el uso de transductores de alta frecuencia ($>7,5$ MHz) se puede demostrar la irregularidad de la superficie hepática, producida por los nódulos de regeneración, en fases precoces (108), aunque este hallazgo parece tener un bajo valor predictivo (17%) (109). En los estadios más avanzados la hiperecogenicidad es más heterogénea debido a la presencia de los nódulos de regeneración hipoecogénicos. El estudio ecográfico permite observar el tamaño del hígado y del bazo, la presencia de ascitis y la existencia de colaterales portosistémicas. El volumen hepático está aumentado en el estadio inicial de la cirrosis, mientras que en los estadios finales es característica la existencia de atrofia hepática (110). Puede realizarse el diagnóstico de cirrosis hepática con una confianza próxima al 96% si el cociente entre el diámetro transversal del lóbulo caudado y el diámetro transversal del LHD a nivel de la porta principal es igual o mayor de 0,65 (111,112). El aumento de diámetro de las venas porta y esplénica y la ausencia de variaciones en sus calibres con el ciclo respiratorio constituyen una evidencia indirecta de hipertensión portal. En el estudio ultrasónico con efecto Doppler, el aplanamiento de las ondas trifásicas que reflejan el flujo en las venas hepáticas parece ser sugestivo de la existencia de cirrosis, y se correlaciona de forma adecuada con el grado de severidad de la enfermedad (113).

La trombosis de la vena porta es una complicación relativamente usual de la cirrosis observándose frecuentemente como una lesión ecogénica dentro de la luz portal; sin embargo, los trombos recientemente formados pueden aparecer hipo o anecoicos, por lo que el aumento o la disminución de la ecogenicidad de la luz de la porta no es suficiente para asegurar

o excluir el diagnóstico. El ultrasonido con efecto Doppler evalúa de forma más eficaz el sistema portal al determinar la dirección y la velocidad del flujo sanguíneo (114-116).

La sensibilidad de la ecografía en el diagnóstico de cirrosis hepática varía entre el 65% y el 81% (107), y dada su disponibilidad y bajo coste es, junto a la determinación de la alfa-fetoproteína, el método de elección para el despistaje del cáncer primitivo de hígado, con una sensibilidad del 90% y una especificidad próxima al 95% en su diagnóstico (81,117). Dado que el hepatocarcinoma asienta fundamentalmente sobre hígados cirróticos, se aconseja realizar ecografías seriadas para el diagnóstico precoz de este tumor (13,118).

6.4. Tomografía computarizada (TC)

La TC también es útil en el diagnóstico de cirrosis avanzada, observándose la atrofia hepática, el aumento de tamaño de la cisura intrahepática y la superficie nodular, la interposición del colon, la esplenomegalia, la ascitis y la existencia de circulación colateral. La medida del diámetro transversal del lóbulo caudado y su comparación con el diámetro del LHD adyacente, proporciona un índice de la atrofia del LHD e hipertrofia del segmento 1, y es una medida relativamente específica de cirrosis hepática (119). Aunque es menos sensible que la ecografía detectando el incremento del colágeno (87), la TC puede mostrar la fibrosis confluyente como áreas focales de baja atenuación que se extienden típicamente en forma de cuña desde la porta hepatis, o bien, como bandas periféricas o afectando de forma global un lóbulo o segmento hepático, el segmento medial del LHI o el segmento anterior del LHD con mayor frecuencia, que aparecen disminuidos de volumen. Tras la administración de contraste, la fibrosis confluyente iguala su densidad a la del parénquima o se muestra mínimamente hipodensa (112,120). Otros hallazgos asociados, incluyendo la infiltración grasa difusa, los nódulos de regeneración y el hepatocarcinoma, pueden también documentarse por la TC.

Asimismo, la TC puede poner de manifiesto la presencia de adenopatías, localizadas principalmente en el área periportal, alrededor del tronco celíaco, gastrohepáticas y

cardiofrénicas, que traducen una hiperplasia inflamatoria benigna de los ganglios abdominales (121,122).

La TC suele mostrar la trombosis portal como un defecto isodenso o ligeramente hipodenso dentro de la luz, aunque trombos recientemente formados (menos de un mes) pueden ser hiperdensos y no visualizarse en los estudios con contraste intravenoso (116).

6.5. Resonancia magnética (RM)

La RM tiene mayor sensibilidad en la demostración de la cirrosis hepática que la ecografía y la medicina nuclear, y detecta, al igual que la TC, las alteraciones anatómicas que aparecen en la enfermedad: cambios en el tamaño del hígado, márgenes irregulares, nódulos de regeneración, el aumento del lóbulo caudado, esplenomegalia, presencia de vasos colaterales y ascitis (22,87).

En la cirrosis están descritos diferentes hallazgos en la intensidad de señal hepática dependiendo de la intensidad del campo de la RM. Mientras que con el uso de RM de campo bajo (0,35 T) no parecen existir alteraciones en los tiempos de relajación SE-T1 y SE-T2 (20,23,86,105), el empleo de RM de campo alto (1,5 T) permite observar una prolongación del SE-T1 y un incremento de la intensidad de señal en secuencias SE potenciadas en T2 (123). Las bandas fibrosas de tejido cicatricial, de baja señal de intensidad, constituyen una pequeña fracción del volumen hepático y no parecen tener una gran influencia en el tiempo de relajación del agua hepatocelular en RM de campo bajo (0,35 T) (23). El alargamiento del T1 del hígado cirrótico descrito por algunos autores con RM de campo bajo (0,04-0,15 T) (21,22), no parece deberse al componente fibrótico de la enfermedad, si no más bien a la actividad histológica (19,20,23) o al edema inflamatorios (123). Con RM de campos medio y alto, la fibrosis confluyente puede evidenciarse como áreas focales hipointensas en SE-T1 y con alta intensidad de señal en secuencias SE-T2 y STIR, con las mismas características de forma, afectación de segmentos y pérdida de volumen observados en la TC (31,124,125). La presencia de hierro, común en la biopsia de los cirróticos alcohólicos (126-128), puede contribuir a acortar el valor

de T2 (123). Por todo ello, las intensidades de señal descritas en SE-T1 y SE-T2 por la mayoría de autores han sido ineficaces para establecer el diagnóstico de cirrosis y, así, la cirrosis hepática se diagnostica generalmente en RM utilizando hallazgos morfológicos similares a los establecidos para la TC. Recientemente se ha introducido el óxido de hierro superparamagnético en calidad de medio de contraste reticuloendotelial para el diagnóstico de cirrosis y hepatitis por RM (105,129). Tras la administración de éste agente el tejido normal aparece homogéneamente hipointenso en las secuencias T1 y T2, mientras que el hígado cirrótico muestra una apariencia inhomogénea, con áreas de baja señal rodeadas por finos septos hiperintensos, que representan nódulos de regeneración y bandas fibrosas. La existencia de shunts intrahepáticos es el mecanismo más probable para explicar la captación disminuida de este medio de contraste. El empleo de AG-USPIO, un contraste superparamagnético con alta especificidad para los receptores asialoglico-proteínicos de los hepatocitos, puede asimismo valorar la función hepática de forma más directa (89). Los estudios iniciales sugieren que el empleo de estos medios de contraste en la RM posibilita el estudio de la función hepática unida a los hallazgos morfológicos, combinando la información fisiológica proporcionada por la medicina nuclear con el alto detalle anatómico proporcionado por la RM (89,105).

En ecografía y TC se puede sugerir frecuentemente la presencia de nódulos de regeneración por la nodularidad del contorno hepático (130), aunque en algunas ocasiones pueden observarse como pequeñas masas hipoecoicas en ecografía (131) o, más raramente, como innumerables y minúsculos nódulos de alta densidad en la TC (125). En la angiografía, algunos nódulos de regeneración pueden aparecer como áreas teñidas, lo que hace difícil su diferenciación con el hepatocarcinoma. En RM los nódulos de regeneración generalmente tienen características tisulares similares al tejido hepático normal, aunque con técnicas de eco de gradiente y principalmente en secuencias Spin-eco potenciadas en T2, tanto en RM de campo bajo como de campo alto, pueden aparecer como pequeños nódulos hipointensos (130,132), en número y tamaño variable, generalmente de morfología redonda u oval; ésta pérdida de señal es debida al efecto de susceptibilidad magnética causado por el depósito de hemosiderina (hierro) en su interior, como demuestran varios estudios (133,134). El edema inflamatorio, que incrementa la intensidad de señal hepática en T2, puede ser suficiente para hacer resaltar los

nódulos de regeneración como masas de baja señal, incluso aquellos que no contienen hierro (123). De forma ocasional, y especialmente en equipos de campo alto, los nódulos regenerativos benignos pueden aparecer hiperintensos en T1 e isointensos en T2 (132).

La hiperplasia adenomatosa, referida como la presencia de nódulos hiperplásicos en la cirrosis hepática (53) y considerada una entidad premaligna, se describe como grandes nódulos regenerativos que pueden contener focos de degeneración maligna. Los nódulos adenomatosos hiperplásicos sin atipia se observan con una apariencia diagnóstica en RM de campo alto, hiperintensos en SE-T1 e hipointensos en SE-T2, mientras que los que presentan hepatocitos atípicos y acumulo graso se muestran hiperintensos en T2 (135). La presencia de hierro, fibrosis y/o edema, que disminuye la intensidad de la señal hepática, puede contribuir a la relativa hiperintensidad en T1 de los nódulos adenomatosos hiperplásicos (123). Sin embargo, otros estudios describen los nódulos adenomatosos hiperplásicos sin atipia como hipointensos en T1 por su alto contenido en hierro, y los focos malignos isointensos por su bajo contenido en este metal (136). Cuando existen dificultades para determinar el grado de malignidad de estas lesiones la evaluación conjunta de la RM y la TC-portografía puede ser útil, puesto que el aporte sanguíneo portal intranodular tiende a decrecer conforme aumenta el grado de atipia (137).

Por otra parte, se ha descrito en la cirrosis en las secuencias SE potenciadas en T2 una hiperintensidad de señal lineal o anular alrededor de las venas portales intrahepáticas, que parece traducir la proliferación ductal biliar que ocurre en los tractos portales del hígado cirrótico. Esta alteración en la intensidad de señal periportal es un hallazgo inespecífico que se observa en otros muchos procesos y es sólo un signo de alteración en los tractos portales del hígado (138).

Las alteraciones anatómicas secundarias a la hipertensión portal pueden demostrarse de forma ventajosa mediante resonancia magnética (20,139,140). Los vasos portales extrahepáticos se visualizan permeables y aumentados, sugiriendo obstrucción portal intrahepática secundaria a la cirrosis. En ocasiones, puede observarse dentro de la vena porta principal un aumento de señal que, junto a la existencia de colaterales prominentes, debe sugerir

obstrucción al flujo venoso, aunque este hallazgo ha sido descrito en ausencia de obstrucciones completas (140,141). Los trombos intraluminales de menos de cinco semanas de duración aparecen marcadamente hiperintensos en relación con el hígado tanto en SE-T1 como en SE-T2, mientras que los trombos con mayor tiempo de evolución, aparecen hiperintensos sólo en SE-T2 (142). La RM es equivalente a la angiografía (portografía) en la detección de varices y más sensible que la endoscopia detectando colaterales submucosas, serosas y periesofágicas (140). Las colaterales portosistémicas se observan en resonancia magnética como múltiples estructuras tubulares con ausencia de señal en localizaciones características: paraesofágicas, pararrenales y adrenales izquierdas, y a nivel del ligamento hepatoduodenal. La visualización de las varices gastroesofágicas requiere el uso de sincronismo cardíaco, y la distinción de la vena gástrica izquierda puede ser difícil. Cuando existe trombosis portal asociada, se hacen evidentes los vasos colaterales a nivel del hilio hepático (142). Las venas hepáticas generalmente no pueden distinguirse en su porción más periférica cuando existe hipertensión portal debido a la compresión causada por los nódulos de regeneración del hígado cirrótico (141).

La angioresonancia magnética permite confirmar la permeabilidad del sistema venoso portal, la detección y localización de trombos y vasos colaterales, así como determinar la velocidad y la dirección del flujo portal (143), evaluando de forma más eficaz que el ultrasonido con efecto Doppler el sistema venoso portal (144,145). La distinción entre un trombo y un flujo lento, problema ocasionalmente planteado en las imágenes SE convencionales, es relativamente fácil con el empleo de ésta técnica. Además, al utilizar métodos bi o tridimensionales (time-on-flight y phase contrast respectivamente) las imágenes pueden reconstruirse en proyecciones angiográficas, proporcionando una información visual de gran valor (146,147).

La señal del bazo en la hipertensión portal es variable. El edema debido a la congestión venosa condiciona una prolongación en los tiempos de relajación T1 y T2 (23). El incremento de presión venosa puede también producir roturas intraesplénicas que condicionan un aumento en el depósito de hierro intracelular, fibrosis y procesos cicatriciales que pueden modificar los tiempos de relajación y, por tanto, la intensidad de señal esplénica. El tamaño del

bazo también varía dependiendo del tiempo de evolución del proceso, observándose particularmente aumentado en pacientes con cirrosis hepática de larga evolución (22).

7. GRADO DE ACTIVIDAD DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

En todos los casos de cirrosis debe establecerse el grado de actividad del proceso valorando en la biopsia hepática la necrosis hepatocelular, el infiltrado inflamatorio y, especialmente, la necrosis periportal y la activación de las células de Kupffer (90). La enfermedad puede ser así clasificada como inactiva o activa, y la actividad puede ser graduada subjetivamente como leve, moderada o severa. Esta valoración morfológica normalmente se correlaciona bastante bien con la severidad de los hallazgos clínicos y analíticos de daño hepático, particularmente con las aminotransferasas. La determinación histológica del grado de actividad mediante el índice de Knodell proporciona información sobre el ritmo de progresión de la cirrosis y, por tanto, del pronóstico (90).

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la cirrosis hepática debe realizarse con procesos tales como el hígado metastásico, el hígado de estasis, la fibrosis hepática congénita y otros muchos procesos que pueden cursar con hepatomegalia, alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, ascitis, ictericia, encefalopatía hepática o hipertensión portal (102). La exploración física permite descubrir la presencia de estigmas cirróticos, de gran valor diagnóstico.

9. PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática compensada (enfermos que nunca han presentado ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía hepática) es relativamente prolongada. El 47% de estos enfermos sigue vivo diez años después del diagnóstico (102). Sin embargo, una vez que la descompensación clínica ha ocurrido, el pronóstico es malo en un corto período de tiempo. La probabilidad de supervivencia cinco años después de la descompensación

de la enfermedad es de alrededor del 16% (103,110). Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia hepática, la hemorragia digestiva, las infecciones bacterianas y el hepatocarcinoma. Las medidas terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la cirrosis no han modificado en gran medida el pronóstico de ésta enfermedad. Existen evidencias de que la supresión del alcohol en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica prolonga la supervivencia (148).

El grado de actividad observado en la biopsia hepática, así como el grado de necrosis paracelular periférica o necrosis intranodular no parecen influir en la evolución de la enfermedad. En cambio, sí tiene valor pronóstico el grado de fibrosis perisinusoidal en el sentido de que los pacientes con fibrosis perisinusoidal escasa tienen una supervivencia mayor que los que la presentan moderada o intensa (148).

10. CIRROSIS Y HEPATOCARCINOMA

Se ha demostrado que la cirrosis hepática está vinculada al carcinoma hepatocelular (CHC). El riesgo de malignidad parece depender de la etiología y de la duración del proceso cirrótico, desarrollándose el tumor en el 10% de las cirrosis, principalmente en hombres y en el tipo macronodular (90,118). La infección crónica por el VHB puede contribuir al desarrollo de hepatocarcinoma (64,92,149), aunque en determinados países parece que el VHC es el factor etiológico más importante (39). El alcohol y la hemocromatosis son otros factores etiológicos involucrados (90).

La hiperplasia de células hepáticas en la cirrosis hepática algunas veces produce pseudonódulos compuestos de placas de hepatocitos con gran basofilia citoplasmática. Esta apariencia ha sido denominada **hiperplasia adenomatoidea** (53) o nódulos adenomatosos hiperplásicos. Se define como una lesión nodular mucho mayor que los nódulos de regeneración en el hígado cirrótico, carente de cápsula, pero con áreas portales conteniendo vasos y conductos biliares. Dadas sus variadas características histológicas y el hallazgo ocasional de focos de atipia

hepatocelular en su interior, en la actualidad se considera como una lesión premaligna en la cirrosis (90,135,136,150).

ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

El consumo de alcohol representa un problema médico de primera magnitud con grave repercusión socioeconómica en todos los países del mundo, especialmente en los más industrializados. En España, la prevalencia del alcoholismo es especialmente alta, ya que el consumo medio de alcohol es uno de los más elevados de Europa (91). Estudios epidemiológicos efectuados en varias regiones españolas coinciden en demostrar que alrededor del 10% de la población efectúa un consumo excesivo de bebidas alcohólicas. El alcohol se metaboliza casi exclusivamente en el hígado, lo que explica que las alteraciones hepáticas sean las que se observan con mayor frecuencia en los pacientes alcohólicos (151).

Está perfectamente establecida la vinculación del alcohol con una serie de enfermedades hepáticas. La mortalidad por cirrosis hepática es de siete a catorce veces superior en los alcohólicos que en los no bebedores. La morbilidad por cirrosis en los alcohólicos es, en comparación con los no alcohólicos, todavía superior a la mortalidad (96).

Las lesiones hepáticas de origen alcohólico son independientes del tipo de bebida consumida. Sí existe relación entre la duración del hábito y la cantidad de alcohol ingerida diariamente y la aparición de lesión hepática. La incidencia de enfermedad hepática grave empieza a aumentar con un consumo medio diario de más de 40 a 60 gr. de etanol para el hombre y quizás con cantidades tan pequeñas como 20 gr. en la mujer (93). Estas cantidades de alcohol deben ser consumidas durante un largo período y deben considerarse orientativas para el riesgo de enfermedad. La ingesta de 80 a 160 gr. de alcohol puro al día conlleva un riesgo cinco veces mayor, mientras que una dosis diaria de 180 gr. consumida durante veinticinco años, lleva asociada con mucha probabilidad el desarrollo de una cirrosis hepática (94). Estas cifras deben

rebajarse substancialmente en la mujer, tanto en cantidad diaria como en duración del consumo, dada su mayor susceptibilidad (93).

1. PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR EL ALCOHOL

El 90-95% del etanol ingerido es metabolizado en el hígado mediante un proceso de oxidación a acetaldehído y posteriormente a acetato. El resto se excreta intacto vía respiratoria, urinaria y sudorípara. La oxidación en el hígado es el principal mecanismo para el metabolismo de la casi totalidad del alcohol, y en ella intervienen como enzimas catalizadoras la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa (152).

La acción del etanol como tóxico hepático directo está bien demostrada, aunque los mecanismos por los que el alcohol produce las lesiones hepáticas no se conocen con exactitud. Por el efecto tóxico del alcohol a nivel de los hepatocitos se produce inicialmente un depósito de vacuolas de grasa. La grasa se deposita en forma de triglicéridos, debido principalmente a un aumento de su síntesis. Por acción del acetaldehído, metabolito del etanol, se produce una retención celular de agua. Finalmente, las alteraciones estructurales y funcionales de las distintas organelas intracelulares conducen a la necrosis celular y a la aparición de una reacción inflamatoria alrededor de los focos de necrosis (94,152). Simultáneamente a la lesión celular se produce una alteración del metabolismo normal del colágeno, que conduce a un depósito intersticial de fibras de este material. La necrosis y la inflamación son un estímulo muy importante para la síntesis de colágeno. Un hecho de gran importancia fisiopatológica es que, tanto la necrosis celular como la fibrogénesis, se inician alrededor de la vena centrolobulillar (94).

El efecto tóxico directo del alcohol no es suficiente para explicar la lesión hepática, ya que no todos los alcohólicos crónicos presentan enfermedades hepáticas graves y sólo aproximadamente una tercera parte de ellos desarrolla cirrosis (92). Por lo tanto, en la aparición y progresión de las lesiones inducidas por el alcohol intervienen otros mecanismos,

como son los factores de susceptibilidad individual, posiblemente de tipo genético, y algunos mecanismos inmunológicos (47,149). Es conocido que las mujeres desarrollan una lesión hepática más grave con una menor cantidad y una duración inferior de la ingesta que los varones, posiblemente en relación con un menor volumen total de agua corporal y una menor actividad de la alcohol-deshidrogenasa gástrica en el sexo femenino, que conlleva unos niveles plasmáticos de etanol tras la ingesta más elevados que en los varones (152,153).

No existe evidencia clara de que el VHB sea un elemento que contribuya a la progresión de la lesión hepática, aunque se ha observado que la prevalencia de marcadores del VHB en los alcohólicos es mayor en los que presentan lesión hepática (149). Del mismo modo, en los alcohólicos crónicos con lesión hepática se ha detectado un aumento de la prevalencia de anticuerpos antiviral C, en relación directa con la gravedad de la lesión (92).

2. FORMAS CLÍNICAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

El abuso de alcohol produce tres formas de enfermedad hepática: esteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis. Los pacientes frecuentemente tienen una combinación de estas tres lesiones, por lo que los hallazgos clínicos tienden a superponerse. Los signos y síntomas son generalmente el resultado de la necrosis hepatocelular y/o de la hipertensión portal. Las alteraciones histológicas van a condicionar la capacidad funcional del hígado, y por tanto, la evolución y el pronóstico (127).

2.1. ESTEATOSIS HEPÁTICA (EH)

Aunque procesos tales como la desnutrición proteica, la diabetes mellitus, la obesidad, la derivación yeyunoileal, las dosis altas de corticoides, la colitis ulcerosa, la hiperalimentación intravenosa, el tratamiento con dosis masivas de tetraciclinas y la intoxicación con tetracloruro de carbono pueden ser responsables de la infiltración difusa de los hepatocitos por triglicéridos, es el alcoholismo crónico la causa más frecuente de hígado graso (154). La esteatosis es común en la cirrosis hepática independientemente de la causa y puede observarse en

las hepatitis crónicas activas (90). Es también la lesión hepática inducida por el alcohol más frecuente, traduciendo la alteración que el metabolismo del alcohol ejerce en el metabolismo de los lípidos. Puede existir como lesión única o asociarse a otras alteraciones más graves (94).

2.1.1. Anatomía patológica

La esteatosis es el cambio morfológico más frecuentemente observado en la enfermedad alcohólica hepática. Puede existir sin inflamación o necrosis y puede afectar virtualmente a cada hepatocito, doblando o triplicando el peso del hígado, o involucrar a sólo unas pocas células hepáticas. Se caracteriza por el depósito de vacuolas de grasa de distinto tamaño en el interior de los hepatocitos, en cantidades variables. Estas vacuolas se van uniendo progresivamente, desplazando el núcleo hacia la periferia. En ocasiones rompen la membrana celular, lo que induce una respuesta inflamatoria con la participación de linfocitos y macrófagos, observándose focos, preferentemente localizados en las áreas centrolobulillares, de degeneración balonzante y en los que con frecuencia se detectan *cuerpos de Mallory* y megamitocondrias (94). Pueden asociarse grados variables de fibrosis perisinusoidal (capilarización sinusoidal) de disposición inicialmente centrolobulillar, pero que suele progresar formando septos que aíslan nódulos hepatocitarios, conduciendo a una cirrosis hepática (155).

Los mismos hallazgos ocurren en una amplia variedad de cuadros, denominándose entonces la lesión esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o esteatonecrosis (154). En el déficit severo de proteínas y en los pacientes marcadamente obesos se aprecia un significativo incremento en la cantidad de triglicéridos hepáticos con las mismas características morfológicas. La diabetes, juvenil o del adulto, puede asociarse a EHNA; las vacuolas en estos pacientes son más prominentes en las células centrolobulillares. Cambios grasos difusos con necrosis pericentral deben sugerir intoxicación con tetracloruro de carbono; cambios grasos periportales con necrosis sugieren intoxicación con fósforo (94).

En los últimos años se ha descrito una forma especial de esteatosis en los alcohólicos caracterizada por la presencia de múltiples vacuolas grasas de pequeño tamaño en el

citoplasma celular que no suelen desplazar al núcleo. Esta lesión, denominada esteatosis microvesicular alcohólica (156), se distribuye con preferencia en los hepatocitos situados alrededor de la vena central. Se acompaña de una sintomatología más florida, con acusados trastornos del metabolismo de los lípidos. La prevalencia de esta entidad es baja, y probablemente refleja una mayor lesión celular (156).

2.1.2. Clínica

La esteatosis hepática aislada suele ser asintomática, manifestándose en forma de hepatomegalia blanda e indolora con mínima alteración de las pruebas de funcionalismo hepático. Es habitual la elevación de la GGT y pequeños aumentos de las aminotransferasas. Con frecuencia se asocia a hepatitis alcohólica o cirrosis y, en estas ocasiones, las manifestaciones clínicas dependerán fundamentalmente de la enfermedad asociada y no del depósito de grasa (156).

La esteatosis hepática masiva tiene mayor repercusión clínica, ya que puede presentarse con manifestaciones de insuficiencia hepática grave y encefalopatía hepática. La esteatosis microvesicular alcohólica suele asociarse a esteatosis de vacuolas pequeñas y alteraciones propias de una hepatitis alcohólica. Clínicamente se presenta con sintomatología inespecífica como astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y, en ocasiones, dolor abdominal. La hepatomegalia es constante y la ictericia frecuente. Las alteraciones de los lípidos séricos, con aumento de los triglicéridos y de colesterol, son prácticamente constantes (156).

2.1.3. Diagnóstico de la EH

2.1.3.1. Biopsia hepática

En la esteatosis hepática alcohólica la biopsia constituye el único método diagnóstico, ya que los datos anamnésticos, clínicos o bioquímicos, no van a ser válidos para

determinar la presencia de esteatosis ni menos aún su intensidad (127). La metamorfosis grasa puede detectarse en la visión laparoscópica por un hígado de color amarillento (78).

2.1.3.2. Ecografía

El hígado graso se visualiza ecográficamente como un hígado de ecogenicidad aumentada de forma homogénea, con una alta reflectividad debida a una elevada proporción de ecos de gran amplitud (107). La atenuación del sonido puede ser normal o estar incrementada, de tal forma que los vasos intrahepáticos, el diafragma y las zonas más profundas del hígado son difíciles de objetivar en las infiltraciones severas (81). Existe una pérdida de resalte de las paredes de las ramas portales intrahepáticas, ya que contrastan poco con el resto del parénquima hepático. Del mismo modo, la esteatosis puede hacer más difícil la identificación de las paredes de la vesícula y de lesiones focales hepáticas (82).

La ecografía es capaz de detectar alteración en el hígado cuando el grado de esteatosis excede del 10% de la masa global hepática (104) con una sensibilidad próxima al 60% (107,157).

2.1.3.3. Tomografía Computarizada (TC)

La infiltración grasa se identifica y cuantifica más exactamente por medio de la TC. En el estudio sin contraste la atenuación del hígado normal es de 5 a 10 UH mayor que la del bazo. En presencia de esteatosis difusa la densidad del parénquima hepático se reduce de sus valores normales (40-80 UH) a 10-30 UH, siendo su valor de atenuación igual o menor que el del bazo. Debido a la presencia de grasa la vena porta puede ser vista como una estructura tubular hiperdensa sin inyección de material de contraste (87,158). Tras la administración de contraste, el diagnóstico de infiltración grasa difusa es más difícil de establecer y viene dado por un valor de atenuación del hígado 25 UH menor que el del bazo (119).

2.1.3.4. Resonancia Magnética (RM)

Las técnicas SE en RM de campo bajo se han mostrado relativamente insensibles en la detección de la esteatosis hepática (4,15,19,22,86). El acumulo de triglicéridos en el hígado graso significa poco en la cantidad total de núcleos de hidrógeno y no altera los tiempos de relajación del agua hepatocelular (23). Empleando RM de campo alto se ha descrito una intensidad de señal alta del hígado en secuencias SE-T1 y SE-T2 (84,159), siendo necesario un acumulo de triglicéridos de al menos el 15-20% del peso hepático para que se produzca el acortamiento de T1 y la prolongación de T2. Son las técnicas especiales de desplazamiento químico (160) o espectroscópicas (método de Dixon) sin embargo, las que mejor pueden detectar el hígado graso aprovechando la diferencia en la frecuencia de resonancia entre los protones de la grasa y del agua. Estas técnicas pueden producir una imagen en la que el componente graso de la señal es sustraído del componente acuoso, resultando un hígado con baja señal de intensidad si existe infiltración grasa, siendo por ello el método incruento más preciso que existe para identificar y cuantificar el acumulo graso en el hígado (87,123,131,160,161). Una tercera posibilidad en el diagnóstico RM de la esteatosis hepática es la utilización de medios de contraste celulares específicos, como el arabinogalactan estabilizado con óxido férrico (AG-USPIO), cuya distribución se ve afectada por la infiltración grasa (89).

2.1.3.5. Esteatosis focal

La infiltración grasa focal del hígado, entidad poco frecuente, tiene una morfología y distribución irregulares. Junto a la apariencia característica de la grasa (hiperecogénica en ecografía, baja atenuación en Tomografía computarizada, sin alteración o con aumento en la intensidad de señal en SE-T1 en RM), la presencia de vasos sanguíneos normales en el área infiltrada, la ausencia de efecto masa, los bordes discretos o vagos, la morfología normal del hígado y la captación del contraste similar al resto del parénquima hepático, sugieren el diagnóstico de esteatosis focal. Las secuencias de RM con desplazamiento químico pueden confirmarlo (81,84,119,131,158,161).

2.1.4. Pronóstico

El pronóstico de la esteatosis hepática alcohólica, sin otras lesiones asociadas, es generalmente favorable. La abstinencia de alcohol se acompaña en la mayoría de las ocasiones de una desaparición del acumulo de grasa en un breve plazo de tiempo (148). Sin embargo, se han descrito casos de rápida evolución hacia la muerte en la esteatosis masiva. La esteatosis microvesicular suele recuperarse con la abstinencia, aunque se han descrito algunos casos con alteración acusada de la función hepática (156).

La posible evolución de la esteatosis alcohólica a cirrosis hepática ha sido motivo de discusión durante muchos años. Si bien la esteatosis aislada tiene un buen pronóstico, la evolución puede ser menos favorable en los pacientes que siguen bebiendo (148). Para algunos autores la esteatosis alcohólica no es una lesión precirrótica puesto que la supresión del alcohol hace desaparecer el proceso y, además, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) no siempre conduce a cirrosis (94). Se ha sugerido que la presencia de una fibrosis perivenular es un signo predictivo de la progresión de la lesión hacia formas de fibrosis septal y cirrosis (127), aunque otros estudios señalan que es la fibrosis sinusoidal o la fibrosis paravenular (fibrosis perisinusoidal distribuida en el área 3 del acino hepático) la responsable de la progresión de las lesiones (148,162).

Se conoce poco la historia natural de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El porcentaje de progresión de la lesión hasta cirrosis hepática es inferior al que se produce en la esteatosis alcohólica y además dicha progresión suele ser subclínica, de tal forma que la mayoría de los enfermos permanecen estables clínica y analíticamente y la cirrosis suele ser inactiva y sólo en raras excepciones causa complicaciones graves (155).

2.2. FIBROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

La fibrosis hepática sin lesiones de hepatitis alcohólica, sin esteatosis y sin cirrosis no es una entidad clinicopatológica suficientemente reconocida. Existe un grupo de

pacientes alcohólicos que presentan un aumento de la reticulina y del colágeno hepáticos como única lesión histológica. Esta fibrosis es consecuencia del incremento de la actividad fibrogénica hepática. El exceso de tejido conectivo tiende a depositarse en los tractos portales, especialmente alrededor de los ductos, y en las paredes de las venas hepáticas terminales así como en el espacio sinusoidal de Disse, obliterando los sinusoides de forma progresiva y rodeando pequeños grupos de hepatocitos (163). El término necrosis hialina esclerosante o esclerosis hialina perivenular define una forma de daño hepático alcohólico no cirrótico en el que las ramas de las venas hepáticas son preferentemente envueltas por necrosis, inflamación y fibrosis (162).

Las manifestaciones clínicas de la fibrosis hepática son más acusadas que las de los pacientes con esteatosis, pero menos intensas que las de la hepatitis alcohólica. Muchos enfermos tienen trastornos inespecíficos y hepatomegalia y, en menor proporción, ictericia. Analíticamente destaca la elevación de las aminotransferasas séricas (156).

La evolución de la fibrosis hepática es poco conocida pero se considera que la fibrosis pericelular y el engrosamiento de la pared de las venas terminales (esclerosis hialina perivenular) podrían tener un papel importante en la progresión a la cirrosis (162).

2.3. HEPATITIS ALCOHÓLICA

El término hepatitis alcohólica traduce las consecuencias clínicas, biológicas y morfológicas de la acción tóxica del alcohol sobre las células hepáticas. Esta acción tóxica puede determinar manifestaciones clínicas variadas, que van desde formas asintomáticas a enfermedad hepática grave, pero que coinciden en un substrato morfológico común, que puede observarse tanto aislado como asociado a esteatosis, fibrosis o cirrosis (162).

2.3.1. Anatomía patológica

El patrón morfológico de la hepatitis alcohólica consiste en áreas de balonización y necrosis celular, generalmente de localización centrolobulillar, con infiltración inflamatoria

constituida por leucocitos polimorfonucleares. Es característico de las áreas de necrosis celular la presencia de hepatocitos grandes de citoplasma pálido, en cuyo interior se observan acumulos de un material homogéneo, de distribución perinuclear, intensamente acidófilos en la tinción de hematoxilina-eosina. Estos acumulos reciben el nombre de *hialina alcohólica* o *cuerpos de Mallory* y están constituidos por una agregación de fibrillas de naturaleza proteica. Los *cuerpos de Mallory* no son exclusivos de la hepatitis alcohólica ya que pueden observarse en otras enfermedades como la colestasis crónica, la enfermedad de Wilson, cirrosis infantil de la India, hepatopatía del bypass intestinal y en algunos carcinomas hepatocelulares; sin embargo, su asociación con necrosis de localización centrolobulillar e infiltración polinuclear los hace muy característicos de hepatitis alcohólica (162).

Otros hallazgos menos típicos de hepatitis alcohólica son la necrosis en puentes, los cuerpos acidófilos, la fibrosis portal más o menos extensa, y un grado variable de fibrosis intersticial. La localización centrolobulillar de las lesiones justifica la observación de colagenización reparativa de esta área, lo que comporta la oclusión de la vénula eferente y por consiguiente, el establecimiento de una hipertensión portal progresiva (156).

2.3.2. Manifestaciones Clínicas

La hepatitis alcohólica posee un amplio espectro clínico que va desde formas asintomáticas, que constituyen un hallazgo de biopsia, a formas fulminantes con insuficiencia hepatocelular grave. Existe cierta correlación entre la gravedad del cuadro clínico y la intensidad de las lesiones morfológicas (156).

La forma *asintomática* se presenta en pacientes que consultan por motivos distintos a su hepatopatía y en quienes el hallazgo de hepatomegalia o de alguna alteración en las pruebas de función hepática induce a practicar una biopsia que revela los cambios morfológicos propios de la enfermedad.

El cuadro de **hepatitis alcohólica aguda** consiste en la aparición súbita de dolor abdominal, principalmente en hipocondrio derecho, ictericia, fiebre y leucocitosis en alcohólicos crónicos, generalmente tras una intensificación de la ingesta alcohólica habitual. La exploración física suele revelar una hepatomegalia dolorosa, estigmas de alcoholismo e ictericia. Muchos pacientes presentan además ascitis y signos de malnutrición. La VSG está muy acelerada y suele existir anemia y plaquetopenia. La elevación de las aminotransferasas tiende a ser moderada, con predominio de las GOT sobre las GPT. La GGT está generalmente muy elevada (164).

La **forma fulminante** de la hepatitis alcohólica cursa con signos y síntomas de grave insuficiencia hepatocelular y conduce a la muerte del paciente en un breve período de tiempo, generalmente a través de una insuficiencia renal funcional progresiva.

En ocasiones, la hepatitis alcohólica se manifiesta como una **colestasis** de instauración brusca. La biopsia hepática debe realizarse después de descartar una colestasis extrahepática. El cuadro histológico consiste en una colestasis centrolobulillar asociada en algunos casos a discreta fibrosis (162). Otras veces el cuadro clínico de la hepatitis alcohólica aguda se asocia a una esteatosis masiva, hemólisis e hiperlipidemia transitoria, constituyendo el **síndrome de Zieve** (156).

2.3.3. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica aguda es variable y depende de la severidad de la lesión y de la existencia o no de cirrosis hepática asociada. La mortalidad de la hepatitis alcohólica oscila entre un 10 y un 20% de los casos (164). Son criterios de mal pronóstico la aparición de una encefalopatía hepática o de una insuficiencia renal, una hiperbilirrubinemia superior a 12 mg/dl, una hipergammaglobulinemia superior a 18 g/l y una reducción de la tasa de protrombina por debajo del 50% (148). La hepatitis alcohólica es una lesión precirrótica y se ha considerado que sería el paso intermedio para el desarrollo de una cirrosis alcohólica, aunque puede persistir durante años de forma subclínica (94). La

persistencia de la ingesta alcohólica, la extensión de la lesión hepática y el sexo femenino son factores que contribuyen al desarrollo de una cirrosis hepática (148).

2.4. HEPATITIS CRÓNICA ALCOHÓLICA

Los hallazgos histológicos en esta forma de enfermedad inducida por el alcohol son indistinguibles de la hepatitis crónica causada por virus, siendo más evidente la balonización de los hepatocitos en la zona centrolobulillar (47).

Incluye pacientes con manifestaciones de hepatopatía crónica, particularmente aquellas que son consecuencia de una hipertensión portal: ascitis y hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. En estos casos, es frecuente comprobar que a los signos histológicos propios de la hepatitis alcohólica se asocia la presencia de colágeno en las áreas centrolobulillares, hecho que justifica la hipertensión portal aún en ausencia de cirrosis hepática (165).

La analítica suele mostrar unos niveles de GPT inferiores a los que se detectan en la hepatitis crónica de origen vírico. Asimismo, es más frecuente que exista un aumento del volumen eritrocitario y del cociente GOT/GPT y una menor concentración sérica de proteínas totales y de albúmina, como consecuencia del consumo crónico de alcohol (156).

2.5. CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

Es el estadio final de la enfermedad hepática alcohólica crónica.

2.5.1. Anatomía patológica y Patogenia

Morfológicamente se aprecia la existencia de grandes tractos fibrosos que aíslan nódulos o simplemente grupos hepatocitarios, comprometiendo su irrigación y, por tanto, su funcionalismo. Acompañando a todo esto hay necrosis hepatocelular más o menos manifiesta.

En el caso de la etiología etílica es frecuente observar además de la esclerosis perivenular y del espacio de Disse, esteatosis más o menos severa e hinchazón o balonización de los hepatocitos (166). Los *cuerpos de Mallory*, indicativos de hepatitis alcohólica, pueden observarse en el interior de algunas células hepáticas formando parte del cuadro histológico. Con mayor frecuencia, la presencia de megamitocondrias es el hecho distintivo de enfermedad hepática alcohólica (96).

El aumento del tamaño hepatocitario obedece a un doble mecanismo: 1) acumulo de grasa, secundario a un efecto directo inhibitorio del acetaldehído sobre la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria, a un exceso en la síntesis de triglicéridos, y a un trastorno en la secreción de lipoproteínas, y 2) acumulo de proteínas por alteración en su secreción, hecho que provoca un arrastre osmótico de agua hacia el interior del hepatocito (166).

Los mecanismos que conducen a la aparición de la hipertensión portal en la cirrosis etílica son múltiples: compresión de las raicillas suprahepáticas por nódulos de regeneración, arterialización de la porta, distorsión de la arquitectura vascular, colagenización del espacio de Disse y compresión del sinusoides por los hepatocitos hinchados (165,166).

2.5.2. Manifestaciones clínicas

La cirrosis hepática alcohólica presenta las mismas manifestaciones clínicas que las cirrosis de otra etiología. Los hallazgos físicos pueden ser numerosos o estar prácticamente ausentes. La presencia de ictericia es indicativa de una hepatitis alcohólica coexistente o del desarrollo de una complicación. Las arañas vasculares, la contractura palmar de Dupuytren y la hipertrofia asintomática de las glándulas parótidas, debida a infiltración grasa de la glándula, se ven más frecuentemente en la cirrosis alcohólica (94). El diagnóstico etiológico se basa en la anamnesis, en la observación de otras consecuencias de la ingesta excesiva de alcohol y en el hallazgo en la biopsia hepática de alteraciones evocadoras del origen alcohólico de la lesión hepática, particularmente la presencia de *cuerpos de Mallory* en la periferia de algunos nódulos de regeneración.

2.5.3. Pronóstico

La evolución de la cirrosis hepática alcohólica es variable, pero en general la supervivencia depende del abandono o no de la ingesta de alcohol. La abstinencia mejora la supervivencia de aquellos pacientes que tienen una lesión hepática avanzada y que además presentan signos incipientes de insuficiencia hepática. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes que suprimen la ingesta alcohólica tardan más tiempo en desarrollar complicaciones (148). La presencia o ausencia de éstas (ascitis, ictericia o hemorragia gastrointestinal), determina el pronóstico (94).

Una complicación relativamente frecuente de la cirrosis alcohólica es la aparición de un carcinoma hepatocelular y debe considerarse su existencia en aquellos pacientes que presentan un rápido deterioro de su estado general tras un período de estabilidad (156).

LAS SECUENCIAS DE PULSOS SPIN-ECO Y STIR

Mediante el empleo de secuencias de pulsos podemos variar el contraste de la imagen obtenida modificando los parámetros de relajación tisular. La secuencia más utilizada por sus posibilidades en la potenciación de la imagen es la Spin-eco (SE).

LA SECUENCIA SPIN-ECO

En la secuencia SE se emplea un pulso de 90° que excita los núcleos, y después de dejarlos relajarse durante un cierto tiempo " t ", se envía un segundo pulso de 180° , recogiendo la señal una vez transcurrido de nuevo un tiempo " t ". El tiempo transcurrido entre el primer pulso y la recogida de la señal se denomina tiempo de eco (TE) y el tiempo en el que tarda en repetirse este módulo, tiempo de repetición (TR).

Con esta secuencia pueden obtenerse imágenes potenciadas en T1, en T2 o en densidad protónica (DP), estando determinada la potenciación por los parámetros TR y TE seleccionados. Así, aunque en toda imagen SE están presentes los tres factores T1, DP y T2, cuanto menor es el TR, mayor es la potenciación en T1 y cuanto mayor es el TE, mayor es la potenciación en T2. Eligiendo diferentes TE (tiempos diferentes después del pulso de 90°) pueden potenciarse las señales en T2 en diversos grados. Si el TE es muy corto, no pueden mostrarse los efectos del T2, mientras que si utilizamos un TE largo, resulta una imagen potenciada en T2. Cuando elegimos un TR largo y un TE corto, las diferencias en la intensidad de la señal debidas a las diferencias en el T1 de los tejidos examinados, no influirán en la señal puesto que ha pasado el tiempo suficiente para permitir relajarse totalmente a los tejidos con un TR largo, y las diferencias en el T2 de los tejidos no han tenido todavía tiempo suficiente para manifestarse, por lo que obtenemos una señal que no está potenciada en T1 ni en T2, sino principalmente influida por las diferencias en protones de los tejidos: la imagen en densidad protónica (4,21,85,167).

LA SECUENCIA STIR

En la evaluación por imagen del hígado, los objetivos son dobles: una buena resolución anatómica y máximo contraste entre la lesión y el parénquima normal. Bydder y Young describieron en 1985 (28) una secuencia Recuperación de la inversión (IR) especial, con un tiempo de inversión (TI) muy corto, denominada STIR, con la que se conseguía suprimir la alta señal de intensidad de la grasa.

El STIR es una forma de la secuencia Recuperación de la inversión que usa un pulso de radiofrecuencia de 180° seguido por un pulso de 90° y otro de 180°. En la secuencia Recuperación de la inversión convencional con tiempo de inversión medio, muy potenciada en T1, el tiempo entre el primer pulso de 180° y el de 90°, llamado TI, es relativamente largo (300-500 mseg), potenciando el contraste en T1. En la secuencia STIR, el TI es relativamente corto (<250 mseg) con el fin de producir supresión de la grasa, y de aquí surge el acrónimo STIR (*short-inversion-time inversion recovery*). Para conseguir esta supresión de la grasa, se debe seleccionar tal valor de TI que el pulso de 90° ocurra exactamente cuando la magnetización longitudinal de los espines de la grasa sea cero y, al mismo tiempo, exista aún alguna magnetización longitudinal en los espines del agua. Todo esto produce una eficaz supresión (ennegrecimiento) de la señal grasa y un relativo realce de la señal del agua tisular al mejorar el rango dinámico. La supresión de la señal de la grasa subcutánea en la pared abdominal conlleva el beneficio adicional de eliminar artefactos condicionados por el movimiento respiratorio (17,168-171). Hemos de resaltar que la secuencia STIR no es una técnica selectiva de supresión grasa, pues suprime, en función del TI, todas aquellas sustancias cuyo T1 sea similar y haga que la curva de recuperación de la magnetización cruce el umbral cero (30).

La secuencia STIR también realza las diferencias entre el contenido de agua de los tejidos porque es una potenciación del contraste en T1 y T2, un efecto aditivo que hace destacar la patología (25,27,28,172). En contraste con la secuencia Recuperación de la inversión convencional con TI medio, en la que los tejidos con T1 largo son oscuros, en STIR los tejidos

con T1 largo brillan. Además, el TE en STIR suele ser más largo que en la Recuperación de la inversión con el fin de hacer que los tejidos con T2 largo brillen también. Así, en STIR, el T1 largo y el T2 largo tienen un efecto aditivo en el brillo tisular: el efecto T1 producido por el TI corto y el efecto T2 producido por el TE largo. Con ello se consigue que la relación de los contrastes usuales entre los tejidos sea similar a secuencias potenciadas en T2: el parénquima hepático normal aparece oscuro mientras que las lesiones ocupantes de espacio aparecen brillantes, dando pues un efecto semejante a la técnica SE-T2 (25,27,28,172).

Mientras que las secuencias Spin-eco son frecuentemente consideradas como T1 o T2, en realidad no hay imágenes puras potenciadas totalmente en T1 o T2. Además, los efectos T1 y T2 son substractivos entre sí en el efecto del brillo tisular, por lo que disminuye la señal de la mayoría de lesiones al tener valores de T1 y T2 largos. Sin embargo, la secuencia STIR permite una relativa adición de los mecanismos T1 y T2 (7,17,171,173) que resultan en un brillo adicional de la lesión. Además, debido a que la mayor parte de las lesiones tienen T1 y T2 largos en relación con el tejido normal (174), este efecto aditivo de T1 y T2 puede hacer más evidente la patología y por ello el STIR puede considerarse muy útil en la identificación de ésta, habiéndose mostrado por ejemplo más sensible que las secuencias SE-T1 y SE-T2 en la detección de metástasis hepáticas (171,175). Debido a que casi todo el tejido anormal brilla de forma marcada, la técnica es incapaz generalmente de diferenciar distintos tipos de patología, como el edema de tumor, sobrestimando la extensión tumoral en algunos casos (170,176), y parece tener una baja especificidad diagnóstica (18).

Uno de los inconvenientes de la técnica es que la relación señal/ruido es peor que en las imágenes Spin-eco, aumentando así los artefactos de movimiento dependientes de los tejidos y de la sangre circulante. Para disminuir estos artefactos pueden utilizarse pulsos de saturación, bandas compresivas o sincronismo cardíaco o respiratorio. Asimismo, la resolución espacial es menor con esta secuencia, por lo que la imagen STIR rara vez se utiliza de forma aislada en la evaluación del hígado. Sin embargo, debido a que la secuencia STIR puede obtenerse con un menor tiempo de adquisición que el necesario para conseguir la secuencia SE-T2, en muchas exploraciones se ha sustituido la información T2 por la de STIR

(15,16,85,168,176). Así, con la técnica SE potenciada en T1 se consigue una buena información anatómica y con la técnica STIR un alto contraste entre el hígado y la lesión (17,170,177).

SEMIOLÓGÍA HEPÁTICA EN RM

El hígado sano presenta una señal en RM dependiente de la técnica de estudio y de la potenciación relativa de la secuencia.

En secuencias Spin-eco potenciadas en T1 (SE-T1) el hígado presenta una intensidad de señal relativamente alta, la mayor del abdomen, sólo por debajo de la intensidad de la grasa, mientras que en secuencias Spin-eco potenciadas en T2 (SE-T2) la intensidad de señal es baja (29). Así, a diferencia de la tomografía computarizada, donde hígado y bazo tienen una densidad radiológica similar, la señal del hígado en secuencias SE-T1 es mayor que la del bazo, y mayor también que la del músculo, pero menor que la de la grasa subcutánea (22). El bazo es hipointenso en secuencias T1 e hiperintenso en secuencias potenciadas en T2, observándose en secuencias SE-T2 con una intensidad de señal aumentada con respecto al hígado, al igual que la grasa, mientras que el músculo presenta una intensidad de señal algo menor que el hígado (22,131).

La secuencia SE potenciada en T1 muestra un considerable contraste tisular, observándose las venas hepáticas, la vena cava inferior y las venas portales como estructuras hipointensas en comparación con la intensidad del parénquima hepático debido al flujo, aunque ocasionalmente, un flujo turbulento puede ocasionar señal en el interior de estos vasos. Los conductos biliares aparecen asimismo hipointensos, mientras que la señal de la vesícula depende de la concentración de ácidos biliares, colesterol y fosfolípidos en la bilis y, por tanto, del tiempo de ayuno, observándose generalmente en ayunas hiperintensa y con baja señal tras la ingesta (161). La grasa en secuencias convencionales potenciadas en T1 aparece blanca, pudiéndose diferenciar perfectamente la grasa subcutánea de la extraperitoneal y peritoneal (22). Actualmente pueden combinarse secuencias potenciadas en T1 ó T2 con técnicas de saturación

grasa, anulándose selectivamente la señal de la grasa mediante la aplicación de un pulso selectivo al pico de precesión de los triglicéridos (178).

El páncreas muestra una intensidad de señal muy cercana a la del hígado. El aire y las asas intestinales rellenas de líquidos, también aparecen con una baja intensidad de señal. La señal de la aorta y de la vena cava inferior puede ser variable, dependiendo de la posición de la sección con respecto a la dirección del flujo sanguíneo. Debido a la presencia de espines no saturados presentes en la sangre que entra desde otras zonas del organismo, la sección de entrada (más caudal para la vena cava inferior y más cefálica para la aorta) presenta una alta intensidad de señal en estos vasos. Esta señal, decrece progresivamente y los vasos aparecen vacíos de señal en ausencia de alteración patológica del flujo sanguíneo (167,168). Este artefacto de flujo se elimina con técnicas de presaturación o de compensación de flujo, que introducen pulsos de presaturación exteriores al volumen estudiado.

En secuencias potenciadas en T2 los vasos sanguíneos hepáticos siguen apareciendo con vacío de señal, mientras que los conductos biliares aparecen hiperintensos.

En resumen, la intensidad de señal de los tejidos normales en el abdomen superior en secuencias Spin-eco es:

a) en imágenes potenciadas en T1: grasa > hígado > páncreas > músculo > bazo > vasos;

b) en imágenes potenciadas en T2: conductos biliares > grasa > bazo > páncreas > hígado > músculo > vasos (168).

TÉRMINOS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Realizaremos a continuación una breve descripción de las pruebas y términos estadísticos más utilizados (179,180).

A. ÍNDICES ESTADÍSTICOS

1. Conceptos de población y muestra

Se define como población al conjunto completo de individuos a los cuales se refieren las conclusiones de un estudio. Se define como muestra a un reducido grupo de individuos de la población. Se considera a una muestra como representativa cuando analizando las características y relaciones existentes entre los individuos de dicha muestra se puede inferir mediante técnicas estadísticas las características y relaciones existentes en la población. Al valor inferido de la muestra se denomina estimador, dándose habitualmente como un intervalo, llamado intervalo de confianza. Se considera que los individuos de una muestra han sido seleccionados aleatoriamente cuando no hay criterios que determinen dicha selección. La obtención de una muestra representativa no necesita inenudiblemente de una selección aleatoria de sus individuos.

2. Concepto y tipos de variables estudiadas

Se define escala de medida como el orden en que se clasifica una observación científica. Las escalas de medida se dividen en:

- a) escala nominal: la observación no sigue ningún orden, siendo en la mayor parte de los casos dicotómicas (ausencia-presencia de una característica);
- b) escala ordinal: la observación se incluye dentro de un orden predeterminado;
- c) escala numérica discreta: la observación se obtiene como valores que son números enteros que se corresponden con algún tipo de recuento;

d) escala numérica continua: la observación se obtiene como valores que pueden ser cualquier número.

Se denomina variable a cada uno de los caracteres o aspectos que se miden en un estudio. Según el tipo de escala de medida, las variables se clasifican en:

- a) cualitativas: los valores de las variables siguen una escala de medida nominal u ordinal, expresándose como una proporción y,
- b) cuantitativas: los valores de las variables siguen una escala de medida numérica discreta o continua.

3. Índices estadísticos de una variable continua

Se define como distribución al conjunto de valores observados de una variable continua. Se define como índices estadísticos descriptivos o parámetros de una variable continua a las medidas que caracterizan a su distribución. Se consideran dos tipos de índices estadísticos:

- a) índices fundamentales, que son aquellos que se consideran como imprescindibles a la hora de conocer el tipo de distribución y,
- b) índices complementarios, que comparan la distribución obtenida respecto a la ley normal.

Los índices fundamentales se subdividen a su vez en:

- a) medidas de tendencia central, que indican el valor de la variable hacia donde se agrupan las observaciones y,
- b) medidas de dispersión, que expresan el grado de agrupación o de homogeneidad de las observaciones en torno a un valor central.

Son medidas de tendencia central la media, la mediana y la moda, y son medidas de dispersión la varianza, la desviación estándar, la amplitud intercuartil, la desviación cuartil, la amplitud o rango y el coeficiente de variación.

Los índices fundamentales más empleados para describir una distribución son la media, la varianza y la desviación estándar, y se consideran estadísticamente fiables porque en su cálculo intervienen todos los valores de la distribución.

Dada una distribución (x_i), se define la media como la suma de cada uno de los valores de dicha distribución dividida por el número de observaciones. La simbología de la media se representa de forma diferente si se calcula a partir de los valores de una población o de una muestra. Cuando se calcula en una población con N individuos se simboliza por μ , y viene dada por la fórmula $\sum(x_i/N)$. Cuando se calcula en una muestra con n individuos, el estimador de la media μ de la población se simboliza por \bar{x} , y viene dada por la fórmula $\sum(\bar{x}_i/n)$. Las unidades de medida de una media son las mismas que las de la variable que se describe.

La varianza se define como la suma de los cuadrados de las diferencias entre cada valor de la variable (x_i) y la media de la distribución, de forma que cuando se calcula la varianza en una población con N valores, se simboliza como σ^2 , y viene dada por la fórmula $\sum [(x_i - \mu)^2 / N]$, y cuando se calcula en una muestra con n individuos, la varianza se simboliza por s^2 y viene dada por la fórmula $\sum[(x_i - \bar{x})^2 / (n-1)]$. La varianza tiene como unidades de medida el cuadrado de las unidades de medida de la variable que describe. Dado que las unidades de medida de la varianza son difíciles de interpretar, se utiliza la desviación estándar, que es la raíz cuadrada positiva de la varianza y que tiene las mismas unidades de medida que la variable que describe. La desviación estándar se simboliza como s , DE ó SD, y su formulación matemática es $DE = \sqrt{s^2}$, y cuantifica la variabilidad de las observaciones en torno al valor medio.

Los índices complementarios se subdividen en:

- a) medidas de posición, que indican el valor en el que se agrupa un determinado porcentaje de observaciones y,
- b) índices de forma, que evalúan la asimetría y el grado de apuntamiento de la distribución observada respecto de la ley normal.

Las medidas básicas de posición son los percentiles, que son los valores de la variable que indican la posición relativa de un individuo dentro de la población de referencia. El percentil de orden k corresponde al valor de la variable que deja por debajo el k por 100 de los sujetos de la población. Derivan de los percentiles el resto de medidas de dispersión, que son la mediana (corresponde al percentil 50), los cuartiles (corresponden a los percentiles 25, 50 y 75), los deciles (percentiles 10, 20, 30, etc.), la amplitud o rango (la resta del valor del percentil 100 respecto del percentil 0), la amplitud intercuartil (la resta del valor del percentil 75 respecto del percentil 25) y la desviación cuartil (la resta del valor del percentil 75 respecto del percentil 25, dividida por 2). El valor de las medidas de posición es útil para comparar un determinado valor con el de una población de referencia.

Los índices de forma son el grado de simetría y de apuntamiento respecto de la distribución normal. La distribución normal se considera simétrica y mesocúrtica, definiéndose los parámetros Γ_1 y Γ_2 para los grados de simetría y apuntamiento respectivamente. Si $\Gamma_1 = 0$, la distribución se considera simétrica; si $\Gamma_2 = 0$, la distribución es mesocúrtica.

Para considerar que una muestra procede de una población en la que el carácter estudiado se distribuye según una ley Normal, es de esperar que:

- a) la práctica totalidad de los sujetos estarán situados dentro del intervalo $x \pm 3SD$.
- b) el coeficiente de asimetría tendrá un valor próximo a cero.
- c) el coeficiente de apuntamiento tendrá un valor próximo a cero.

La hipótesis de normalidad se rechaza si alguno de estos coeficientes está más alejado de cero que dos veces su error estándar.

4. Concepto de error estándar

Se define como distribución muestral de un índice estadístico a la distribución de frecuencias de los valores obtenidos al aplicar el índice estadístico a todas las muestras posibles de tamaño n , extraídas aleatoriamente de la población. En consecuencia, existe una distribución

muestral de cada índice estadístico (medias, varianzas, asimetría, apuntamiento, etc.). Cada una de estas distribuciones muestrales tendrá una media y una desviación estándar. La desviación estándar de la distribución muestral de un índice estadístico dado recibe el nombre de error estándar y se designa por EE.

El error estándar y la desviación estándar cuantifican aspectos completamente distintos. La desviación estándar de la media de una muestra cuantifica la variabilidad de las observaciones de una muestra, mientras que el error estándar de la media de una muestra cuantifica la precisión con que se estima la media de la población a partir de la de la muestra. En una muestra grande (de más de 30 observaciones) el intervalo $\bar{x} \pm 2EE$ tiene aproximadamente un 95 % de probabilidad de contener el valor μ de la media de la población origen de la muestra.

5. Conceptos de intervalo de probabilidad e intervalo de confianza

Se define como intervalo de probabilidad a aquel intervalo que contiene una probabilidad alta de contener las proporciones observadas en muestras de tamaño n extraídas al azar de una población con una proporción conocida. Por convenio se considera que la probabilidad es elevada si su valor es igual o superior a 0,95.

Se define como intervalo de confianza a aquel intervalo que contiene una probabilidad alta de estimar el valor de una proporción o índice estadístico desconocido en la población de referencia a partir de la proporción o índice estadístico observado y conocido en una muestra.

B. SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

1. Pruebas de significación

Se considera que dos variables están relacionadas o son dependientes si al ir tomando una de ellas diferentes valores, se van modificando los valores que en promedio va

tomando la otra variable. En caso contrario, es decir, cuándo al tomar diferentes valores una de las variables, no se modifican los valores que en promedio va tomando la otra, se dice que las dos variables no están relacionadas o son independientes.

Se define como prueba de significación o de hipótesis a aquellas pruebas que permiten verificar hipótesis sobre la forma de distribución de la población (pruebas de bondad de ajuste), el valor de un determinado parámetro de la población (pruebas de conformidad) o verificar, a partir de una relación entre variables observadas en una muestra, si dichas variables están o no relacionadas en la población origen (pruebas de independencia).

Según la naturaleza cualitativa o cuantitativa de las variables que se relacionan, existen tres tipos de modelos de pruebas de significación:

- a).- Relación entre variables cualitativas.
- b).- Relación entre variables cualitativas y una cuantitativa.
- c).- Relación entre dos variables cuantitativas.

2. Riesgos en una prueba de significación

Se define como hipótesis nula (H_0) a la hipótesis estadística a contrastar. La aceptación de la hipótesis nula no equivale a demostrar que sea verdadera. La hipótesis alternativa (H_1) es la hipótesis complementaria a la hipótesis nula. La hipótesis alternativa no está directamente sometida a prueba; resulta la más verosímil cuando se rechaza la hipótesis nula.

Las pruebas de significación presentan una probabilidad de establecer una verosimilitud que en realidad en la población no se produce. Dichas probabilidades son conocidas como riesgos. Se define como riesgo α a la probabilidad de rechazar la hipótesis nula condicionada al hecho de que la hipótesis nula sea verdadera. Dicho riesgo es siempre conocido y se fija a priori. Se define como riesgo β a la probabilidad de aceptar la hipótesis nula condicionada al hecho de que la hipótesis alternativa sea verdadera. La magnitud del riesgo β es

siempre desconocida. Al aumentar el tamaño de la muestra disminuye el riesgo β . Se define como potencia de la prueba de significación a la probabilidad de rechazar la hipótesis nula condicionada a que la hipótesis alternativa sea verdadera.

El grado de significación P es el resultado del cálculo matemático de la prueba de significación aplicada.

3. Formulación del resultado de una prueba de significación

El valor del grado de significación se compara con el valor del riesgo α que previamente se ha fijado. Se decide no rechazar la hipótesis nula (no existen diferencias estadísticamente significativas) si el grado de significación presenta un valor superior al del riesgo α . Se decide rechazar la hipótesis nula y, en consecuencia, considerar más verosímil la hipótesis alternativa, si el grado de significación presenta un valor inferior al del riesgo α .

El valor de referencia de α más empleado es 0,05. Por tanto, si $P < 0,05$, se rechaza H_0 ; si $P > 0,05$, no se rechaza H_0 . El problema surge cuándo el grado de significación presenta valores muy próximos al riesgo α . Pueden aplicarse correcciones conservadoras a la prueba de significación, o aplicar otra prueba de significación que tenga mayor potencia.

Los valores del grado de significación que son muy inferiores al riesgo α no implican mayor magnitud de la diferencia entre dos variables ni mayor intensidad en la relación entre las variables. La formulación del resultado de una prueba de significación debe completarse con el cálculo de la magnitud de la diferencia entre las variables y su intervalo de confianza, que evaluarán la relevancia clínica de la decisión tomada.

C. PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN QUE RELACIONAN VARIABLES CUALITATIVAS EN GRUPOS INDEPENDIENTES

1. Pruebas de significación para variables cualitativas con dos categorías

1.1.- Pruebas de significación en muestras en las que se puede aplicar aproximación a la Ley Normal

Dadas dos muestras A y B de n_A y n_B sujetos cada una, en las que se quiere evaluar la distribución de la observación x . Se desea comprobar si las dos muestras proceden de una misma población. Se define como p_A a la proporción de casos en los que se ha observado la característica x en la muestra A (x_A) y p_B a la proporción de casos en los que se ha observado la característica x en la muestra B (x_B), de forma tal que $p_A = x_A/n_A$; $q_A = 1 - p_A$; $p_B = x_B/n_B$; $q_B = 1 - p_B$; $n = n_A + n_B$; $p = (x_A + x_B)/n$; $q = 1 - p$.

La prueba de significación se puede aplicar si $5 \geq n_A p$; $n_A q$; $n_B p$; $n_B q$. La fórmula matemática es:

$$z = \frac{p_A - p_B}{\sqrt{[(p_A q_A/n_A) + (p_B q_B/n_B)]}}$$

siendo el grado de significación $P = Q(z)$, que se obtiene por lectura de las tablas de la función estadística z . En el caso de que el resultado de la prueba sea significativo, se estima la magnitud de la diferencia con su intervalo de confianza.

Si consideramos a la diferencia entre proporciones en la población de origen como U , tal que $U = p_A - p_B$, se define como error estándar EE de su estimador estadístico ($p_A - p_B$) la fórmula $EE = \sqrt{[(p_A q_A/n_A) + (p_B q_B/n_B)]}$, de forma que el intervalo de confianza estimado de U es $U = (p_A - p_B) \pm z_\alpha \times EE$, siendo α la precisión con que se quiera medir dicho intervalo de confianza (habitualmente 0,05, a fin de establecer un intervalo de confianza al 95%). Además de las condiciones de aplicación necesarias para la prueba de significación, los valores de las proporciones deben pertenecer al intervalo 0,1 - 0,9, y darse en más de 30 casos.

2. Pruebas de χ^2

Las pruebas de χ^2 permiten comparar variables cualitativas con más de dos categorías.

Dada una variable con k categorías y L muestras, se define:

- a).- efectivo observado o_{ij} de la categoría i en la muestra j : el número de casos en que se da dicha categoría en dicha muestra.
- b).- efectivo esperado e_{ij} de la categoría i en la muestra j : el número total de casos con la categoría i multiplicado por el número de casos total de la distribución j , dividido por el número total de casos de todas las muestras.
- c).- grados de libertad: el número de magnitudes independientes que intervienen en el cálculo de la prueba de significación; en la prueba de χ^2 $gl = (k-1)(L-1)$.

Las pruebas de χ^2 se pueden aplicar siempre que ninguno de los efectivos esperados tenga un valor inferior a 5.

2.1.- Coeficiente de Pearson

El coeficiente de Pearson o prueba clásica χ^2 se obtiene mediante la fórmula:

$$\chi^2 (\text{Pearson}) = \sum^L \sum^k (o_{ij} - e_{ij})^2 / e_{ij}.$$

Conocido el grado de libertad, el grado de significación $P = Q(\chi^2)$, que se obtiene por lectura de las tablas de la función estadística χ^2 .

En el caso de tratarse de dos muestras con una variable con dos categorías (tablas de 2x2), con efectivos esperados que no cumplen las condiciones de aplicación pero que ninguno

de ellos es inferior a 3, se pueden aplicar las pruebas de ji al cuadrado si se realiza la corrección de Yates χ^2_c :

$$\chi^2_c = \sum^L \sum^k (|o_{ij} - e_{ij}| - 0.5)^2 / e_{ij}.$$

2.2.- Razón de verosimilitud

Consiste en obtener el logaritmo neperiano de la prueba clásica de ji al cuadrado.

Se considera una prueba de control de esta prueba clásica. Si de su cálculo se obtiene un grado de significación similar al de la prueba clásica de ji al cuadrado, refuerza la significación estadística de la relación entre variables. La fórmula de la razón de verosimilitud es la siguiente:

$$\chi^2 = 2 \sum^L \sum^k o_{ij} [\ln (o_{ij}/e_{ij})].$$

2.3.- Prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel

Se utiliza cuando se relacionan dos variables cualitativas ordinales, o una variable cualitativa nominal dicotómica y una variable cualitativa ordinal. Para ello se debe obtener por el método de regresión lineal el coeficiente de correlación de Pearson r_{xy} . La fórmula que la expresa es:

$$\chi^2 = r_{xy}^2 (n-1),$$

siendo n el número de observaciones de la muestra, y 1 el número de grados de libertad.

2.4.- Intensidad de relación entre variables

Las pruebas de ji al cuadrado no permiten estimar la magnitud de la diferencia entre proporciones. Existe, sin embargo, la posibilidad de evaluar la intensidad de la relación entre las variables.

2.4.1.- Intensidad de relación entre variables con más de 2 categorías

La intensidad de relación entre variables con más de 2 categorías se calcula mediante el coeficiente V de Cramer:

$$V = \sqrt{[\chi^2/n(m-1)]}$$

siendo χ^2 el valor del resultado del coeficiente de Pearson, n el número total de casos de todas las muestras, y m el valor mínimo entre las k categorías y las L muestras.

Otra forma de evaluación de relaciones entre más de 2 variables cualitativas se realiza mediante modelos log-lineales pertenecientes al análisis multivariante.

La intensidad de relación en una tabla 2x2 se denomina coeficiente Φ :

$$\Phi = \sqrt{(\chi^2/n)}.$$

2.4.2.- Intensidad de relación entre 2 variables cualitativas con 2 categorías (tablas 2x2)

Se denomina medida de riesgo a la evaluación de la intensidad de relación entre variables de tablas 2x2.

Dada una tabla 2x2 con las siguientes características:

	10	20	
01	a	b	a+b
02	c	d	c+d
	a+c	b+d	n

se define:

A).- Riesgo relativo: $RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$. Si los efectivos son suficientemente grandes, se demuestra que el $\ln RR$ sigue una distribución Normal, por lo que puede estimarse el intervalo de confianza del riesgo relativo de la siguiente manera:

$$EE(\ln RR) = \sqrt{[(1/a)-(1/(a+b))+(1/c)-(1/(c+d))]};$$

$$\ln RR \pm z_{\alpha/2} \times EE(\ln RR) \rightarrow r_i \text{ a } r_s;$$

Intervalo de confianza $(1 - \alpha)$ del riesgo relativo $RR = e^{r_i}$ a e^{r_s} .

B).- Odds ratio. Se utiliza cuando se trata de estudios con muy baja prevalencia, en los que los valores a y c son despreciables frente a b y d :

$$RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)];$$

si $a \ll b$ y $c \ll d$; $RR = OR = (a/b)/(c/d) = axd/bxc$. Si los efectivos son suficientemente grandes, se demuestra que el $\ln OR$ sigue una distribución Normal, por lo que puede estimarse el intervalo de confianza del odds ratio de la siguiente manera:

$$EE(\ln OR) = \sqrt{[(1/a)+(1/b)+(1/c)+(1/d)]};$$

$$\ln OR \pm z_{\alpha/2} \times EE(\ln OR) \rightarrow r_i \text{ a } r_s;$$

Intervalo de confianza $(1 - \alpha)$ del odds ratio $OR = e^{r_i}$ a e^{r_s} .

D. PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN QUE RELACIONAN VARIABLES CUALITATIVAS CON VARIABLES CUANTITATIVAS EN GRUPOS INDEPENDIENTES

1. Pruebas de comparación de medias

a) Prueba z

Cuando las muestras son suficientemente grandes, la distribución muestral de la diferencia entre las medias sigue una ley Normal, sea cual sea la distribución de probabilidad de la variable estudiada. Esta aproximación es aceptable si ambos grupos tienen 30 ó más casos.

La prueba z viene dada por la expresión:

$$z = [y_1 - y_2]/EE = [y_1 - y_2]/ \sqrt{\{(s_1)^2/n_1\} + \{(s_2)^2/n_2\}}$$

siendo EE la estimación del error estándar de la distribución muestral de la diferencia de medias, la cual depende de las varianzas muestrales $(s_1)^2$ y $(s_2)^2$, y de los tamaños n_1 y n_2 de las muestras, y siendo y_1 e y_2 las medias de las 2 muestras.

b) Prueba t de Student

En el caso de muestras pequeñas la distribución muestral de la diferencia entre las medias sigue una ley de Student-Fisher si las variables estudiadas siguen, en la población de origen, distribuciones normales de igual varianza. Por consiguiente, antes de aplicar esta prueba se deben comprobar previamente ambos supuestos.

El supuesto de igualdad de varianzas se verifica con la prueba F, basada en la ley de Snedecor:

$$F = (s_1)^2/(s_2)^2 \rightarrow F_{n-1;n-2; \alpha/2} \text{ (siendo } (s_2)^2 > (s_1)^2 \text{)}.$$

Demostrada la igualdad de varianzas, se estima el valor de la varianza conjunta s^2 , que tiene $g_l = n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad:

$$s^2 = [(n_1 - 1)(s_1)^2 + (n_2 - 1)(s_2)^2] / (n_1 + n_2 - 2).$$

El supuesto de normalidad de la distribución muestral de la diferencia entre las medias no es en la práctica necesario, dado que la prueba t es poco sensible a la vulneración del supuesto de normalidad. En rigor, dicho supuesto se calcula mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La prueba t viene dada por la expresión:

$$t = [y_1 - y_2] / \sqrt{[(s^2/n_1) + (s^2/n_2)]}$$

Cuando el resultado de estas pruebas es significativo, tiene interés estimar la verdadera magnitud de la diferencia $U = \mu_1 - \mu_2$ entre ambas medias, debiendo determinar el intervalo de confianza de esta diferencia.

Para grupos independientes, el intervalo de confianza que tiene la probabilidad $1 - \alpha$ de contener la verdadera magnitud \hat{U} de la diferencia entre las medias es, según se aplique la prueba z o la t, la siguiente:

A).- Muestra grande : $[y_1 - y_2] \pm z_{\alpha/2} \sqrt{[(s_1^2/n_1) + (s_2^2/n_2)]}$.

B).- Muestra pequeña: $[y_1 - y_2] \pm t_{g_l; \alpha/2} \sqrt{[(s^2/n_1) + (s^2/n_2)]}$.

2. Análisis de la varianza

Permite comparar las medias de k grupos con un riesgo aceptable para la prueba de significación. Si por ejemplo se desea comparar las medias de 4 grupos A, B, C y D, de dos en dos, será necesario efectuar un número de pruebas igual a $k(k-1) = 4 \times 3 / 2 = 6$. Es incorrecto

estudiar estas 6 comparaciones con la prueba t, porque si cada prueba se evalúa con un riesgo $\alpha = 0,05$, el conjunto de las 6 comparaciones tiene un riesgo casi del 30%.

Las condiciones de aplicación del análisis de la varianza exigen que las poblaciones origen de las k muestras sean todas ellas normales y con igual varianza. El supuesto de homogeneidad de varianzas de la población origen de k grupos independientes se verifica mediante la prueba de Cochran:

$$C = s_{\text{máx}}^2 / \alpha s_i^2 \rightarrow C_{k;m-1;\alpha}$$

$$C = \frac{s_{\text{max}}^2}{\sum s_i^2} \rightarrow C_{k;n-1}$$

a) Cálculo de la prueba de significación del análisis de la varianza

La prueba se basa en el cálculo de la varianza entre las medias y_i observadas en las k muestras. Si las k muestras proceden de poblaciones con diferentes medias μ es de esperar que la varianza entre las k medias y_i sea mayor que si procedieran de poblaciones con igual media μ . Por lo tanto, la prueba consiste en comparar la varianza del conjunto de la media de los k grupos con la varianza que se obtendría si las muestras procedieran de poblaciones con la misma media μ , mediante una prueba F de Snedecor.

Considerando que las sumas de cuadrados son el numerador del cociente por el que se calcula la varianza, y los grados de libertad su denominador, si los grupos tienen igual número de observaciones, tanto la suma de cuadrados como los grados de libertad de la varianza del conjunto de observaciones (variación total) se descompone en dos componentes o fuentes de variación; la suma de cuadrados y grados de libertad debida a los diferentes tratamientos (variación entre grupos) y la suma de cuadrados y grados de libertad residual (variación intragrupos), cumpliéndose que:

$$\begin{aligned}
 SC_{tot} &= SC_{grup} + SC_{res} \\
 GL_{tot} &= GL_{grup} + GL_{res} \\
 \downarrow \quad \downarrow \quad \downarrow \\
 (n-1) &= (k-1) + (n-k)
 \end{aligned}$$

Del valor SC_{grup} con GL_{grup} se obtiene el grado de significación con la función F de Snedecor.

En el caso de grupos desiguales, la suma de cuadrados entre grupos (SC_{grup}) se calcula mediante la siguiente expresión:

$$SC_{grup} = [n_1(y_1 - y_T)^2 + \dots + n_k(y_k - y_T)^2]$$

b) Intensidad de la relación entre variables

El cociente η^2 indica la proporción de la variación total producida por la relación entre variables, y es un indicador de la intensidad de la relación entre variables.

$$\eta^2 = SC_{grup} / (SC_{grup} + SC_{res}).$$

c) Intervalo de confianza de la magnitud de la diferencia entre 2 medias en la población

Si el resultado de un análisis de la varianza es significativo puede importarse estimar la magnitud de la diferencia entre 2 medias de las k incluidas en el análisis en la población.

El intervalo de confianza de la diferencia entre 2 medias $\mu_i - \mu_j$, a partir de las medias $y_i - y_j$, es:

$$[y_1 - y_2] \pm t_{GL_{res}; \alpha/2} \sqrt{[(V_R/n_i) + (V_R/n_j)]},$$

siendo V_R la varianza residual (SC_{res}/GL_{res}).

d) Contrastes: contrastes "a priori" y contrastes "a posteriori"

Se define como contraste c_i a toda combinación lineal que exprese una hipótesis nula.

Se define Φ como la magnitud de un efecto, es decir, la magnitud de las diferencias entre las medias de 2 grupos o conjunto de grupos:

$$\Phi = c_1\mu_1 + c_2\mu_2 + \dots + c_k\mu_k \text{ con } \sum c_i = 0.$$

Dependiendo de si se diseña un experimento para responder a una serie de preguntas (actitud confirmatoria) o si tras un resultado significativo en el análisis de la varianza el investigador desea encontrar los grupos que han producido el resultado significativo (actitud exploratoria), se establecerán contrastes "a priori" y "a posteriori".

Los contrastes "a priori" son aquellos que se establecen cuando el diseño de un experimento se efectúa con actitud confirmatoria y su formulación depende de cada experimento.

Si se define por Φ un contraste entre k medias:

$$\Phi = \sum c_i \mu_i$$

se demuestra que la estimación puntual de este contraste, obtenida a partir de las medias y_i de los k grupos es:

$$\Phi = \sum c_i y_i$$

y la varianza de esta estimación vale:

$$s_{\Phi}^2 = V_R \sum (c_i^2/n_i)$$

siendo V_R la varianza residual obtenida al efectuar el análisis de la varianza.

La estimación por intervalo de la magnitud del contraste Φ viene dada por su intervalo de confianza:

$$\Phi \pm t_{GL_{res}; \alpha/2} S_{\Phi} = \Phi \pm \sqrt{(F_{1; GL_{res}; \alpha} S_{\Phi}^2)}.$$

El contraste es significativo (diferente de 0) si su intervalo de confianza no incluye el valor 0 y sólo en este caso podrá ser considerado como una estimación de la magnitud de la diferencia entre las medias de los 2 grupos comparados.

El grado de significación de un contraste se determina con la prueba t de Student-Fisher con un número de grados de libertad igual a los de la varianza residual:

$$t = [\Phi]/s_{\Phi}$$

y también se puede hallar comparando el cociente:

$$F = \Phi^2/s_{\Phi}^2$$

con la ley de Snedecor para $gl_1 = 1$ y $gl_2 = gl_R$ grados de libertad.

Los contrastes "a posteriori" o comparaciones múltiples se establecen cuando tras un resultado significativo en el análisis de la varianza el investigador desea encontrar los grupos que han producido el resultado significativo, con una actitud exploratoria.

Efectuar las comparaciones múltiples con las pruebas t o F es incorrecto, dado que el riesgo α se va incrementando a medida que se efectúa más de una prueba; es decir, el riesgo α del conjunto de c comparaciones efectuadas con las pruebas descritas es superior al riesgo α fijado a priori para una de estas pruebas.

En efecto, supongamos que la hipótesis nula es verdadera:

$$\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

y que se efectúan comparaciones múltiples con la prueba t de Student-Fisher. Si se fija en 0,05 el riesgo α de todas estas pruebas, la probabilidad de que una prueba tome la decisión correcta (no rechazar la hipótesis nula) es $1 - \alpha = 0,95$.

Si se efectúan c comparaciones, la probabilidad de tomar la decisión correcta en todas las c pruebas, aplicando la ley multiplicativa de las probabilidades, es:

$$0,95 \times 0,95 \times \dots \times 0,95 = 0,95^c = (1 - \alpha)^c.$$

La probabilidad de equivocarse en alguna de estas c pruebas, que equivale al riesgo α_c del conjunto de las c comparaciones, es:

$$\alpha_c = 1 - 0,95^c = 1 - (1 - \alpha)^c.$$

Es decir, si k poblaciones tienen igual media y se efectúan, por ejemplo, $c = 10$ comparaciones (con riesgo $\alpha = 0,05$) hay una probabilidad del 40% que alguna de las 10 pruebas concluya que las medias son diferentes:

$$\alpha_c = 1 - 0,95^{10} = 1 - 0,599 = 0,401 \quad (40,1\%).$$

Si se desea que el conjunto de c comparaciones tenga un riesgo $\alpha_c = 0,05$, cada una de las pruebas deberá efectuarse con un riesgo α menor:

$$\alpha_c = 1 - (1 - \alpha)^c \rightarrow \alpha = 1 - (1 - \alpha_c)^{1/c} \equiv \alpha_c / c.$$

Si hay k grupos, el número máximo posible de comparaciones entre pares de medias es:

$$c_{\text{máx}} = k(k-1)/2.$$

A este procedimiento general, que consiste en reemplazar el riesgo α por el valor α_c/c cuando se desea realizar un conjunto de c comparaciones con un riesgo global α , se le denomina procedimiento de Bonferroni.

Existen varias pruebas que permiten realizar comparaciones múltiples de manera que el riesgo α del conjunto de pruebas no supere un valor fijado "a priori". Las pruebas más utilizadas son la de Scheffé y la de Newman-Keuls-Fisher.

La prueba de Scheffé permite efectuar un número indeterminado de contrastes "a posteriori" con un riesgo que no supere el valor fijado por el investigador.

Sea Φ un contraste cualquiera entre k medias. La estimación puntual $\hat{\Phi}$ de este contraste viene dada por:

$$\hat{\Phi} = \sum c_i \bar{y}_i$$

y la varianza s_{SCHEFFE}^2 de esta estimación (bajo el supuesto de que se realiza un número k de contrastes) es igual a la varianza s_{\circ}^2 calculada como si fuera un contraste "a priori" multiplicada por el factor corrector $(k-1)$:

$$(k-1)s_{\circ}^2 = (k-1)V_R \sum (c_i^2/n_i).$$

La prueba de Scheffé se realiza comparando el cociente:

$$F = \hat{\Phi}^2 / [(k-1)s_{\circ}^2]$$

al valor F dado por la ley de Snedecor con $gl_1 = k-1$ y $gl_2 = gl_R$.

La prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls-Fisher, también conocida como el método de la mínima diferencia significativa, está basado en la prueba t de Student-Fisher:

$$t = [y_i - y_j] / \sqrt{[(V_R/n_i) + (V_R/n_j)]}$$

con una protección contra el incremento de la probabilidad de error mediante la sustitución del riesgo α por un umbral de significación α^* más bajo. Aplicando el procedimiento de Bonferroni, y considerando el número máximo de contrastes, dicho umbral será:

$$\alpha^* = \alpha/c = \alpha/[k(k-1)/2].$$

Si los k grupos tienen el mismo tamaño n, la mínima diferencia significativa vendrá dada aplicando la prueba t de Student-Fisher por:

$$y_i - y_j = t_{gIR; \alpha^*/2} \sqrt{(2V_R/n)}$$

E. PRUEBAS DE SIGNIFICACIÓN QUE RELACIONAN VARIABLES

CUANTITATIVAS CON VARIABLES CUANTITATIVAS: ANÁLISIS DE REGRESIÓN

La técnica de regresión múltiple permite analizar la relación entre una variable cuantitativa dependiente o criterio y una o más variables cuantitativas independientes o predictores. En el caso de haber una sola variable predictora se denomina regresión simple.

El análisis de la regresión tiene dos vertientes, una descriptiva y otra inferencial. La vertiente descriptiva del análisis de la regresión permite demostrar la relación lineal entre la variable criterio y las variables predictoras, estableciendo la recta que mejor ajuste a estos datos, descomponiendo la variabilidad total de la variable criterio en las partes explicada y no explicada por la variable predictora, con objeto de evaluar el ajuste. La vertiente inferencial supone que los datos del estudio son una muestra al azar y permite evaluar si en la población de donde proceden

las variables están relacionadas y, en caso afirmativo, estimar la recta de regresión que mejor predice la variable criterio en función de la variable independiente elegida.

a) Vertiente descriptiva del análisis de la regresión

1.- Criterios de ajuste de la recta de regresión

Dado un estudio con una variable independiente x , y una variable criterio y , supongamos que la nube de puntos resultante de representar gráficamente estas dos variables sugiere la existencia de una relación positiva entre ambas. La ecuación de la recta que representara esta relación lineal sería:

$$y = a + bx$$

en donde a indica el valor de y para $x = 0$ y b representa su pendiente, es decir, el incremento de y por cada unidad que se incrementa x .

Debido a la variabilidad de los datos, si se utiliza esta recta para predecir la variable criterio, se observa que para el caso i existe una diferencia e_i , llamada residual, entre el valor real de y_i respecto del predicho por la recta en función de x_i . Este residual vale:

$$e_i = y_i - (a + bx_i).$$

Para hallar la recta de regresión se debe establecer un criterio de ajuste y luego determinar los valores a y b de esta recta de forma que cumplan el criterio establecido. El criterio más adecuado para minimizar los residuales es el de determinar los valores de a y b que minimizen la suma de cuadrados de los residuales, llamado criterio de mínimos cuadrados:

$$\sum e_i^2 = \sum [y_i - (a + bx_i)]^2 = \text{mínimo}.$$

Los valores a y b que minimizan esta función son las soluciones del sistema de ecuaciones resultante de igualar a cero las derivadas parciales de esta función respecto de los coeficientes a y b :

$$d/d_a \sum [y_i - (a + bx_i)]^2 = \sum 2[y_i - a - bx_i](-1) = 0$$

$$d/d_b \sum [y_i - (a + bx_i)]^2 = \sum 2[y_i - a - bx_i](-x_i) = 0$$

despejando a y b se obtiene:

$$a = \sum(y_i/n) - b\sum(x_i/n) = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \{(\sum x_i y_i) - [\sum x_i \sum (y_i/n)]\} / \{\sum x_i^2 - [(\sum x_i)^2/n]\}$$

todo ello implica que la recta ajustada por el criterio de mínimos cuadrados viene dada por la ecuación:

$$y = a + bx = (\bar{y} - b\bar{x}) + bx = \bar{y} + bx - b\bar{x} = \bar{y} + b(x - \bar{x})$$

siendo \bar{y} la media de los valores de la distribución de la variable criterio y \bar{x} la media de los valores de la distribución predictora.

De esta expresión se deduce que la recta de regresión pasa por el punto $(\bar{x}; \bar{y})$ definido por las medias de las distribuciones de las variables x e y;

$$\text{si } x = \bar{x} \rightarrow y = \bar{y} + b(x - \bar{x}) = \bar{y}$$

2.- Descomposición de la variabilidad de la suma de cuadrados

De igual modo que en el análisis de la varianza, es posible descomponer la variación total de la variable y en la parte explicada por la recta de regresión y en la no explicada o residual.

Para un sujeto i cualquiera, y considerando y como el valor real de la variable dependiente, y_i como el valor predicho en función de la variable independiente x_i ; e \bar{y} como la media de los valores reales, tendremos que al aplicar el análisis de la varianza:

$$(y - \bar{y}) = (y_i - \bar{y}) + (y - y_i)$$

de forma que para el conjunto de los n sujetos:

$$\sum(y - \bar{y}) = \sum(y_i - \bar{y}) + \sum(y - y_i)$$

Si la recta de regresión ha sido ajustada con el criterio de mínimos cuadrados se demuestra que la suma de cuadrados de las desviaciones totales, denominada variación total, se descompone de igual manera que en el análisis de la varianza (propiedad aditiva de las sumas de cuadrados):

$$SC: \sum(y-\bar{y})^2 = \sum(y_i-\bar{y})^2 + \sum(y-y_i)^2$$

$$GL: \quad n-1 \quad \quad 2-1 \quad \quad n-2$$

TOTAL REGRESION RESIDUAL

La variación total tiene $n-1$ grados de libertad porque está formada por n observaciones independientes y por el valor de 1 estadístico, la media \bar{y} , calculado con las mismas n observaciones. La variación explicada por la regresión tiene $2-1 = 1$ grado de libertad. En efecto, los n valores de y_i sólo tienen 2 grados de libertad porque están sobre la recta de regresión y una recta queda definida por 2 puntos, pero además interviene el valor de 1 estadístico, la media \bar{y} , que está sobre la recta y que ha sido calculada con las mismas observaciones.

La variación residual tiene $n-2$ grados de libertad porque está formada por n observaciones y independientes y por un conjunto de valores $y_i = a + bx_i$ que tienen 2 grados de libertad y que han sido obtenidos ajustando una recta, es decir, calculando los 2 coeficientes a y b a partir de estas mismas n observaciones. La suma de cuadrados explicada por la regresión puede expresarse de otra manera. Sustituyendo y_i por su valor dado por la ecuación de regresión:

$$\sum(y-\bar{y})^2 = \sum(\bar{y} + b(x_i - \bar{x}) - \bar{y})^2 + \sum(y - \bar{y} + b(x_i - \bar{x}))^2.$$

De esta forma, la descomposición de la variación de las sumas de cuadrados queda expresada en las siguientes fórmulas:

$$\text{REGRESION } SC_{\text{REG}} = b^2 \sum (x_i - \bar{x})^2 \quad GL_{\text{REG}} = 1$$

$$\text{RESIDUAL } SC_{\text{RES}} = \sum (y-y_i)^2 = SC_T - SC_{\text{REG}} \quad GL_{\text{RES}} = n-2$$

$$\text{TOTAL } SC_T = \sum(y - \bar{y})^2 = SC_y \quad GL = n-1$$

3.- Valoración del ajuste de la recta: coeficiente de determinación r^2

El ajuste perfecto se presenta cuando la recta de regresión explica completamente la variación total, es decir, cuando la variación explicada por la recta de regresión es igual a la variación total. En este caso la varianza residual será nula y todos los puntos están sobre la recta de regresión.

El ajuste nulo se presenta cuando la regresión no explica nada de la variación total, es decir, cuando la variación explicada por la regresión es cero. En este caso la variación residual coincide con la variación total y la recta de regresión es horizontal.

Una evaluación del ajuste realizado se obtiene a partir del cociente entre la variación explicada y la total, denominado coeficiente de determinación r^2 :

$$r^2 = (\text{Variación explicada})/(\text{Variación total}) = SC_{\text{REG}}/SC_T = b^2 SC_x/SC_y.$$

Este cociente, que expresa la proporción de la variación total explicada por la recta de regresión, toma valores entre 1 (ajuste perfecto $SC_{\text{REG}} = SC_T$) y 0 (ajuste nulo: $SC_{\text{REG}} = 0$). El cociente r^2 expresa la linealidad de la relación entre 2 variables: un ajuste nulo ($r^2 = 0$) no debe interpretarse como ausencia de relación entre variables, sino ausencia de relación lineal entre 2 variables.

4.- Mejora de ajuste

La mejora del porcentaje de variación explicada puede realizarse por tres vías:

a).- Efectuar transformaciones de las variables para mejorar la linealidad de la nube de puntos. La transformación adecuada (logaritmo de la variable, raíz cuadrada, inversa, etc) depende de la forma de la nube de puntos.

b).- Disminuir el error de medición de la variable dependiente y el error aleatorio asociado al entorno experimental y a las técnicas utilizadas. Estos errores inciden sobre la varianza residual.

c).- Incorporar nuevas variables predictivas y realizar un ajuste mediante técnicas de regresión simple.

b) Vertiente inferencial del análisis de la regresión

El modelo lineal de regresión, que puede ser utilizado para predecir la variable dependiente de un sujeto i de la población a partir de la variable independiente, viene dado por la siguiente ecuación:

$$y^i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$$

en donde α y β son los parámetros del modelo y ε_i es el término de error o residual.

1.- Condiciones de aplicación del modelo de regresión lineal

Para estimar los parámetros y sus correspondientes errores estándar es necesario que se cumplan las siguientes condiciones o supuestos:

a).- Condición de linealidad. Las medias μ_i de las distribuciones de la variable y condicionada a los diferentes valores x_i están situadas sobre una recta llamada línea de regresión verdadera:

$$\mu_i = \alpha + \beta x_i$$

b).- Condición de homocedasticidad. Las varianzas $\sigma^2_{y/x}$ de las distribuciones condicionales son todas iguales:

$$\sigma^2_{y/x=0} = \sigma^2_{y/x=40} = \sigma^2_{y/x=80} = \dots \sigma^2$$

c).- Ausencia de autocorrelación. Las variables y_i son independientes, es decir, un valor y_i no está asociado a un valor y_j .

d).- Para establecer intervalos de confianza y efectuar pruebas de significación, especialmente en el caso de muestras pequeñas, es necesario como supuesto adicional la

condicional de normalidad, es decir que las distribuciones condicionales de la variable y deben seguir leyes Normales.

2.- Estimación de los parámetros del modelo

Los parámetros α y β con su intervalo de confianza, estimadores de los valores a y b respectivamente de la muestra, se determinan aplicando la ley de Student-Fisher con $n-2$ grados de libertad:

$$\alpha \rightarrow a \pm t_{n-2; \alpha/2} s_a$$

$$\beta \rightarrow b \pm t_{n-2; \alpha/2} s_b$$

siendo s_a y s_b los errores estándar de los valores a y b , que se obtienen con las siguientes fórmulas:

$$s_a = \sqrt{\{s_{y/x}^2 [(1/n) + (x^2/SC_x)]\}}$$

$$s_b = \sqrt{(s_{y/x}^2 / SC_x)}$$

en donde $s_{y/x}^2$ es la estimación de la varianza σ^2 de las distribuciones condicionales (varianza residual).

3.- Prueba de significación de los parámetros del modelo

La existencia de relación lineal entre la variable criterio y la variable predictora se manifiesta con una recta de regresión verdadera inclinada ($\beta \neq 0$, no estando 0 tampoco dentro del intervalo de confianza estimado).

A partir de los intervalos de confianza de α y β , se deducen las pruebas de significación de las estimaciones a y b :

$$t = a/s_a; t = b/s_b.$$

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DESCRIPCIÓN DEL APARATO

Las imágenes de RM se obtuvieron con un equipo que consta de un imán superconductor enfriado por helio líquido, que opera a una intensidad de campo de 0,5 T (*Philips Gyroscan S5, Eindhoven, Holanda*) y a una frecuencia de 21,3 MHz. La señal generada se procesa en un ordenador *VAX 11-750* dotado de un sistema operativo VMS (Digital) y equipado con un disco duro de 456 Megabytes y un procesador vectorial AP500. Todos los estudios se archivaron en soporte magnético (*Digital TU-80*) y disco óptico regrabable (*Advance magnetics*) para su posterior manipulación.

2. PREPARACIÓN Y POSICIONAMIENTO DE LOS PACIENTES

Para familiarizar al paciente con la técnica a la que iba a ser sometido y evaluar su estado psíquico-físico, el personal de enfermería de la Unidad de RM realizó una entrevista preliminar a los sujetos elegidos. En dicha entrevista se valoraron las contraindicaciones absolutas y relativas al examen RM, así como la situación emocional del paciente.

Se consideró totalmente contraindicada la exploración RM en los portadores de marcapasos cardíacos, de clips quirúrgicos por aneurismas cerebrales, de implantes ferromagnéticos o en pacientes con aparatos de soporte vital. Se consideraron contraindicaciones relativas la presencia de prótesis valvulares cardíacas (constatando el tipo de válvula y la posible existencia de dehiscencias), implantes cocleares y bombas de insulina, así como los problemas de claustrofobia. Para evitar éste último, se explicó al paciente todo lo relacionado con la exploración y, en caso necesario, se le colocó en decúbito prono, mirando al exterior del imán, disminuyendo su ansiedad. Ningún paciente hubo de ser rechazado por presentar las situaciones mencionadas.

El estudio RM se realizó tras un periodo de ayuno de cuatro a seis horas para evitar la presencia de restos de comida en el estómago y duodeno y tras la administración por vía

oral, quince a treinta minutos antes del estudio, de 20 mg de N-butil bromuro de hioscina, fármaco anticolinérgico que disminuye los artefactos producidos por la motilidad de las asas intestinales. El estómago y las primeras porciones duodenales se rellenaron administrando a los pacientes dos dosis, quince y treinta minutos antes de la exploración, de un preparado de bario de alta densidad, en una suspensión al 250% p/v (130 ml de agua y 196 gr. de sulfato de bario comercial) (Barigraf A.D., Juste S.A.Q.F., Madrid) (181). Esta preparación de sulfato de bario de alta densidad, al carecer de señal en todas las secuencias, elimina las imágenes fantasmas que puede producir el contenido gastrointestinal, al tiempo que permite identificar el estómago y las primeras asas intestinales, evitando confundirlos con lesiones hepáticas, pancreáticas u omentales.

Para acceder a la sala de exploración, el sujeto se desprendió de los objetos ferromagnéticos que podían ser atraídos o alterados por el imán (horquillas, llaves, reloj, monedas y documentos con banda magnética).

Los pacientes se colocaron sobre la mesa de exploración en decúbito supino, con la cabeza apoyada sobre una almohada y un soporte trapezoidal debajo de las rodillas, en posición de relajación lumbosacra. Alrededor del abdomen superior se les ajustó una banda abdominal inextensible, similar a una faja de veinte cm de ancho rodeando el cuerpo, con la finalidad de disminuir los movimientos respiratorios abdominales y, por tanto, los artefactos por ellos producidos. Se insistió en la necesidad de que permanecieran inmóviles durante el tiempo que durara la exploración, respirando superficialmente, y en la existencia de una comunicación abierta por medio de micrófonos entre el sujeto y el equipo técnico realizador del estudio. Se advirtió del origen del ruido percibido (establecimiento de los gradientes magnéticos) en el interior del aparato. Una vez el paciente centrado, se introdujo en el interior del aparato, situando el hemiabdomen superior (región de interés) en el centro de la bobina de cuerpo para optimizar la calidad de la imagen.

3. SECUENCIAS DE PULSO

Para valorar los cambios morfológicos y las alteraciones en la intensidad de señal de las enfermedades hepáticas difusas en todos los pacientes se realizaron al menos dos secuencias: SE potenciada en T1 y STIR. La secuencia SE potenciada en T2 se reservó para el diagnóstico diferencial de algunas lesiones focales hepáticas encontradas de manera incidental (31).

Las secuencias SE-T1 se realizaron con un TR de 500 mseg y un TE de 20 mseg para disminuir la influencia T2. El número de medidas promediadas (NSA) o número de lecturas utilizadas para determinar cada señal distinta de la codificación de posición fue 4 y el tiempo de adquisición de la imagen (TADQ) de 13 minutos.

Las secuencias STIR se realizaron con un TR de 1.487 mseg, un TE de 44 mseg, un TI de 100 mseg, siendo 2 el número de medidas promediadas y 9 minutos el tiempo de adquisición. El TE se fijó en 44 mseg para obtener una adecuada información T2, asignando al TI un valor de 100 mseg para minimizar la intensidad del hígado y la grasa. Esta secuencia requirió una importante corrección de fase en dos direcciones para reconstruir la distribución de fuentes de señales en una dirección del espacio (codificación de fase y de frecuencia).

Ambas secuencias se reconstruyeron con un espesor de corte de 9 mm, un intervalo de intersección de 4,5 mm, con una matriz de adquisición de 256 x 192 y un campo de visión (FOV) de 400 mm. Se obtuvieron 15 secciones simultáneas en el plano transversal en todos los casos, abarcando todo el hemiabdomen superior en el estudio.

4. PACIENTES Y PATOLOGÍA.

El estudio incluye 152 pacientes afectos de hepatopatías crónicas difusas sometidos previamente a laparoscopia con toma de biopsia hepática o que reunían criterios clinicobiológicos de cirrosis hepática, a quienes se realizó estudio RM en un plazo de tiempo no

superior a ocho meses, siendo el intervalo de tiempo medio entre la biopsia y el examen RM de cuarenta y tres días. En un 70% de pacientes el intervalo entre la biopsia y la RM fue inferior a dos meses. Los pacientes fueron remitidos desde el Hospital Clínico Universitario, Hospital Universitario La Fe y Hospital Dr. Peset de Valencia y la selección de los mismos se realizó de forma consecutiva durante doce meses. Ningún paciente había recibido tratamiento inmunológico o antiviral previamente al estudio RM.

Del total de 152 pacientes, en 118 se practicó biopsia hepática vía laparoscópica y en otros 6 casos la biopsia se realizó por vía percutánea bajo control ecográfico, obteniéndose finalmente 124 biopsias. En 8 casos de cirrosis hepática se practicó únicamente estudio laparoscópico sin toma de muestra de biopsia por elevado riesgo de sangrado. Asimismo, fueron incluidos en el estudio 20 pacientes que cumplían criterios clinicobiológicos y radiológicos de cirrosis hepática, sin laparoscopia ni confirmación histológica.

El estudio histológico de las biopsias y los datos clinico-radiológicos establecieron el diagnóstico de las 152 hepatopatías estudiadas mediante RM de la siguiente forma: 2 hepatitis crónicas lobulares (HCL), 7 hepatitis crónicas persistentes (HCP), 45 hepatitis crónicas activas (HCA), 3 Esteatosis (EH) difusas, 4 Hepatitis crónicas alcohólicas (HCAI) y 91 cirrosis hepáticas (CH). De las HCA, 35 fueron sin necrosis en puentes y 10 con necrosis en puentes. Dicho diagnóstico no fue conocido previamente al análisis de las imágenes RM.

Para comparar los resultados se estudió, con las mismas secuencias RM, un grupo control de 28 sujetos sanos que incluía 6 voluntarios, 16 pacientes con hemangiomas y 5 con quistes hidatídicos. Ninguno de estos controles sanos consumía alcohol o fármacos y, por razones éticas, ninguno de ellos fue sometido a biopsia hepática.

En 37 pacientes cirróticos existía asociado un hepatocarcinoma (CHC) nodular de crecimiento expansivo, cuyo hallazgo fue casual en cinco casos. Se excluyeron todos los pacientes con CHC que presentaban diferencias segmentarias en la intensidad de señal hepática por trombosis portal, observada como áreas bien delimitadas homogéneamente hipointensas en

SE-T1 e hiperintensas en SE-T2. Los CHC infiltrativos y los multifocales tampoco fueron incluidos en el estudio.

Por lo que se refiere a la etiología, difiere según el proceso estudiado. En los 2 pacientes con HCL se identificó como causa al VHB en uno y un origen autoinmune en el otro. En el grupo de HCP (7 casos) el agente causal encontrado fue el VHC en 4, el VHB en 1, el alcohol en 1 y la causa idiopática en 1. De los 45 casos de HCA se atribuyeron al VHC 36 casos, 4 al VHB, 2 a la asociación de VHC y alcohol, 1 a VHB y alcohol, 1 al origen autoinmune y 1 idiopático. En 2 pacientes con esteatosis hepática se demostró la etiología alcohólica, mientras que en el tercer caso de esteatosis se demostró junto al alcohol el VHB. Asimismo, el alcohol por sí solo en 2 casos y asociado al VHC en otros 2, fue la causa en el grupo de la HC Alcohólicas. En el grupo de CH se determinaron como agentes etiológicos el alcohol en 22 casos, el VHB en 19, el VHC en 18, el VHC asociado al alcohol en 6, el VHB asociado al alcohol en 4, ambos virus junto al alcohol en 1, un origen autoinmune en 2 y en 19 la causa fue idiopática.

El diagnóstico histológico de hepatitis crónica y cirrosis se basó en los criterios internacionales (53,62). De las 124 biopsias obtenidas, las de doce pacientes no fueron útiles para valorar el grado de actividad histológica al contener menos de seis áreas portales, encontrarse el material en mal estado o no localizarse posteriormente, rechazándose asimismo las biopsias de cinco pacientes obtenidas con un intervalo de tiempo superior a ocho meses al examen RM. Las 107 biopsias restantes fueron examinadas microscópicamente con hematoxilina-eosina (H-E) y tinción de Gomori para la cuantificación de reticulina. Todas las biopsias fueron ≥ 2 cm de tamaño y contenían al menos seis áreas portales para su examen. La valoración del grado de actividad de cada proceso en la biopsia hepática se realizó mediante el índice de actividad histológica o índice de Knodell, que refleja la severidad de la lesión hepática y que puntúa la presencia de: a) necrosis periportal con o sin necrosis en puentes, b) degeneración intralobular y necrosis hepatocelular focal, c) la inflamación portal y d) la fibrosis (77). La necrosis en puentes fue definida como una forma de necrosis confluyente de los hepatocitos uniendo venas centrales con tractos portales o tractos portales entre sí. La valoración

fue realizada por tres anatomopatólogos. Se asignó una puntuación numérica a cada categoría y la suma de la puntuación de las cuatro conformó el índice para cada biopsia (TABLA I). Se acepta que altas puntuaciones en el índice reflejan mayor severidad que las bajas puntuaciones (77).

La esteatosis también se evaluó, clasificándose en cuatro categorías semicuantitativas según el grado de infiltración grasa en los lóbulos hepáticos: 0 (ausencia), 1 (escasa), 2 (moderada) y 3 (marcada).

El mismo día de la exploración laparoscópica se determinó para cada uno de los pacientes la alanina-aminotransferasa (ALT o GPT) sérica con objeto de relacionar sus valores, que suelen ser directamente proporcionales al grado de lesión hepática, con los cambios en la intensidad de señal. La determinación enzimática se realizó mediante autoanalizador (*Technicon RA 2.000* y *Beckman CX 7*). Debido a que cada uno de los laboratorios presentaba unos valores máximos normales diferentes, para la manipulación de los datos estadísticos se aplicó la fórmula $n/\text{valor de referencia de cada hospital}$, donde n es el valor determinado en sangre.

TABLA I. ÍNDICE DE KNODELL ⁽⁷⁾

I. NECROSIS PERIportal

A	NO	0
B	Leve necrosis en sacabocados	1
C	Moderada necrosis en sacabocados (Envuelve < 50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales)	3
D	Marcada necrosis en sacabocados (Envuelve más del 50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales)	4
E	Moderada necrosis en sacabocados + necrosis en puentes	5
F	Marcada necrosis en sacabocados + necrosis en puentes	6
G	Necrosis multilobular (dos ó más lóbulos contiguos con necrosis panlobular)	10

II. NECROSIS LOBULILLAR

A	NO	0
B	Leve (Cuerpos acidófilos, degeneración balonizante y/o focos aislados de necrosis hepatocelular en menos de 1/3 de lóbulos ó nódulos)	1
C	Moderada (Afectación de 1/3 - 2/3 de lóbulos o nódulos)	3
D	Severa (Afectación de más de 2/3 de lóbulos o nódulos)	4

TABLA I CONTINUACIÓN. ÍNDICE DE KNODELL
III. INFLAMACIÓN PORTAL

A	NO	0
B	Leve (Focos de células inflamatorias en menos de 1/3 de los espacios porta)	1
C	Moderada (Abundantes células inflamatorias en 1/3 - 2/3 de los espacios porta)	3
D	Severa (Densos infiltrados inflamatorios en 2/3 de los espacios porta)	4

IV. FIBROSIS

A	NO	0
B	Expansión fibrosa portal	1
C	Puentes fibrosos (porto-portales o porto-centrales)	3
D	Cirrosis	4

5. PROTOCOLO DE LECTURA RM

5.1. CRITERIOS CUANTITATIVOS: INTENSIDAD DE SEÑAL

En todos los estudios se realizó un análisis cuantitativo para calcular la relación entre la intensidad de señal del hígado y la grasa subcutánea (H/G) en la secuencia STIR. En las imágenes SE-T1 también se calculó ésta relación de intensidad de señal hígado/grasa subcutánea (H/G) y la existente entre el hígado y el bazo (H/B).

La intensidad de señal se midió determinando regiones de interés (ROI) con el cursor electrónico. Para cada valor de señal se promediaron las mediciones de seis ROIs. Estas medidas se tomaron de las áreas mayores y más representativas del hígado, bazo y grasa subcutánea, no siendo nunca inferiores a dos mm² para evitar errores por defecto de pixeles. En las apariencias muy heterogéneas se determinaron las áreas de mayor intensidad de señal. Las interfases tisulares (hígado-grasa y bazo-grasa) no se incluyeron en el ROI para minimizar los efectos de volumen parcial; tampoco se tuvieron en consideración las áreas obvias de artefactos de movimiento o intensidad de señal alterada artefactualmente. De forma ocasional, en pacientes muy delgados sin suficiente grasa subcutánea, las medidas de la intensidad fueron realizadas en la grasa retroperitoneal (182,183). Todas las medidas del hígado, bazo y grasa se obtuvieron en el mismo plano tomográfico; excepcionalmente, el bazo estaba situado en niveles inferiores al hígado, y hubo que medirlo en otros cortes.

No se determinó la intensidad de señal del bazo en STIR, y por tanto tampoco el cociente H/B en esta secuencia, al conocerse la variabilidad de la señal esplénica dependiendo de factores como el edema secundario a la congestión venosa de la hipertensión portal o el aumento del hierro intracelular por roturas intraesplénicas, la fibrosis y procesos cicatriciales.

5.2. CRITERIOS CUALITATIVOS

En las imágenes STIR se realizó asimismo un análisis cualitativo. Todas las imágenes se valoraron siempre sin conocer el resultado histopatológico. El brillo del hígado se estimó visualmente de la siguiente forma:

- a) ninguno, cuando el hígado y la grasa subcutánea presentaban una intensidad de señal similar;
- b) moderadamente hiperintenso, cuando el hígado presentaba discreta hiperintensidad con respecto a la grasa, y
- c) marcadamente hiperintenso, cuando se observó gran hiperintensidad hepática.

El brillo normal del hígado viene avalado por el estudio previo de aproximadamente 500 imágenes de hígados sin patología difusa con esta técnica.

El patrón de brillo fue establecido en tres categorías: isointensidad uniforme, hiperintensidad difusa y patrón en mosaico. El patrón en mosaico lo definimos por la existencia de áreas de intensidad de señal baja o normal rodeadas por tractos de intensidad de señal alta, resultando una señal hepática isointensa reticular o, más frecuentemente, hiperintensa. Una hiperintensidad subcapsular lineal con espiculaciones radiales proyectándose hacia el interior del hígado se observó en un paciente con cirrosis y se consideró como patrón en mosaico.

Debido a que las enfermedades hepáticas condicionan mínimos cambios en la intensidad de señal en las imágenes SE-T1 (131), la cuantificación visual y la detección de estas alteraciones por la simple inspección resulta dificultosa, lo que nos motivó a no realizar este análisis.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los criterios de selección de la muestra del presente estudio no fueron aleatorios. Se incluyeron los pacientes con sospecha de enfermedad hepática crónica difusa remitidos desde

una unidad de hepatología para el estudio mediante RM. Ningún paciente había recibido previo al estudio RM tratamiento inmunológico o viral.

Las variables estudiadas corresponden a cualitativas ordinales (brillo, patrón de brillo, grado de esteatosis, causa etiológica y diagnóstico histopatológico), cuantitativas discretas (índice de actividad histológica o de Knodell) y cuantitativas continuas (razón de la medida de ROI entre la intensidad de señal del hígado con el bazo en la secuencia SE-T1 y del hígado respecto de la grasa en las secuencias SE-T1 y STIR, y niveles de alanina-aminotransferasa sérica).

Para los datos cuantitativos se realizaron los parámetros descriptivos estándar (media, desviación estándar, error estándar de la media y límites de confianza al 95%). La desviación de la distribución normal se evaluó con el coeficiente kurtosis.

Para valorar las diferencias entre los cocientes de intensidad de señal hígado/grasa con respecto a los diferentes parámetros histológicos se empleó el test de análisis de la varianza tipo ANOVA, que constituye un potente método para analizar el modo en el que el valor medio de una variable es afectado por diferentes tipos de clasificaciones de los datos y permite comparar las medias de grupos con un riesgo aceptable para la prueba de significación (intervalos de confianza 95%).

Con el fin de realizar comparaciones múltiples y valorar la mínima diferencia significativa entre las medias se utilizó el análisis multivarianza de Newman-Keuls-Fisher, basado en la distribución de la amplitud estudentizada (prueba t de Student-Fisher).

Para el análisis de los datos cualitativos (brillo, patrón, etiología, diagnóstico y grupos histológicos) se empleó el test de ji al cuadrado (χ^2). Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

Al objeto de establecer la relación entre variables cuantitativas (cocientes H/B en SE e H/G en SE y STIR, índice de Knodell, valor de GPT), se empleó el análisis de regresión lineal.

Para evitar dispersión de resultados en el análisis estadístico los dos casos de HC lobulillares se agruparon con los 7 casos de HC persistentes. Del mismo modo, se agruparon las HC activas sin y con necrosis en puentes.

RESULTADOS

1. PACIENTES Y PATOLOGÍA ASOCIADA

De los 152 pacientes estudiados 105 eran hombres y 47 mujeres, con una media de edad de 51 años (desviación estándar 17,6 años). Los pacientes con cirrosis hepática fueron significativamente mayores (media de 60 años) que los que padecían otras hepatopatías difusas (media conjunta de 36 años, desviación estándar 13,3) (Newman-Keuls, $p < 0,001$).

En 37 pacientes cirróticos existía asociado un **hepatocarcinoma (CHC)** nodular, ya conocido en 32 casos y cuyo hallazgo fue casual en cinco. Esta lesión se observó en todos los casos como una lesión solitaria, hipointensa en SE-T1, presentando en 15 casos una cápsula fibrosa hipointensa, que aparecía iso o ligeramente hiperintensa en SE-T2. En la secuencia STIR, todas las lesiones fueron hiperintensas. Aunque ante tales hallazgos el diagnóstico de CHC es fiable (12), en estos pacientes se realizó además la secuencia SE-T2, muy útil en la detección y caracterización de esta neoplasia (6,7,184,185), donde el CHC fue siempre hiperintenso.

En 4 enfermos cirróticos las lesiones focales encontradas correspondieron a **metástasis**, observándose como pequeñas lesiones inhomogeneas en SE-T1. En SE-T2, la intensidad de señal fue similar a la del bazo y en STIR, fueron siempre hiperintensas (9). No observamos hemorragia ni necrosis intratumoral. Estos hallazgos coinciden con los descritos en la literatura para el diagnóstico de dichas lesiones (4,12).

Otras patologías asociadas encontradas en los estudios RM fueron: un quiste simple y un adenoma adrenal en dos hepatitis crónicas activas, un hemangioma en un caso de esteatosis y un quiste hidatídico y una malformación vascular en dos cirróticos. También se identificó colelitiasis en cuatro pacientes cirróticos y se encontraron adenopatías a nivel del hilio hepático en once casos de hepatitis crónicas activas y en tres casos de cirrosis hepática.

El **quiste simple** se evidenció como una lesión bien delimitada, marcadamente hipointensa en SE-T1 e hiperintensa en STIR (184), habiendo sido confirmada su naturaleza quística previamente mediante ecografía.

La lesión visualizada en la glándula adrenal izquierda de un paciente con HCA reunía peculiaridades de un **adenoma** no funcionante: masa focal de dos cm de diámetro con intensidad de señal similar a la del hígado en las secuencias SE, así como ausencia de neoplasia primaria conocida en el paciente y de alteraciones hormonales en sangre periférica (174,186).

El diagnóstico del **hemangioma** no planteó dudas al observarse como una lesión de bordes bien delimitados, homogénea, de localización subcapsular, hipointensa en SE-T1 y muy hiperintensa en STIR (4,184). Para una mejor caracterización de esta lesión se realizó la secuencia SE-T2 (3,6), que visualizó esta lesión con una señal muy elevada.

El **quiste hidatídico** se demostró con los hallazgos típicos: una lesión redondeada, multivesicular, con una periferia hipointensa en todas las secuencias, con las vesículas hijas menos intensas que la matriz hidatídica (12,184), sin observarse en RM signos sugestivos de complicación (187).

La **malformación vascular** se evidenció como un ovillo de imágenes tubulares y serpinginosas, hipointensas en todas las secuencias, dependientes de la rama portal derecha.

La **colecistitis** había sido diagnosticada previamente por ecografía, evidenciándose en RM hipointensa en todas las secuencias de pulso.

Se observaron **adenopatías** a nivel del hilio hepático en once casos de hepatitis crónica activa y en tres casos de cirrosis, con una apariencia característica en RM, iso o hipointensas al músculo en secuencias T1 e hiperintensas en la secuencia STIR (188).

2. RELACIÓN ENTRE LA INTENSIDAD DE SEÑAL Y LA EXISTENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA DIFUSA

Se relacionaron los diferentes cocientes de intensidad de señal hígado/grasa (H/G) en STIR, e hígado/bazo (H/B) e hígado/grasa en SE de los 28 controles sanos y de 7 tipos diferentes de hepatopatías crónicas que incluían: 2 hepatitis crónicas lobulillares, 7 hepatitis crónicas persistentes, 35 hepatitis crónicas activas sin necrosis en puentes, 10 hepatitis crónicas activas con necrosis en puentes, 3 esteatosis, 4 hepatitis crónicas alcohólicas y 91 cirrosis hepáticas (TABLA II). Para una menor dispersión de resultados estadísticos, se agruparon las HC lobulillares con las HC persistentes y las HC activas sin y con necrosis en puentes, considerándose entonces un total de 9 HC persistentes y 45 HC activas. Se obtuvieron así dos tipos diferentes de datos, según se trabajara con 7 (TABLAS IIIa y IVa) o con 5 (TABLAS II, IIIb y IVb) diagnósticos distintos de hepatopatía. Las diferencias resultaron significativas (ANOVA, $p < 0,01$) para el cociente H/G en STIR.

El mejor cociente de intensidad de señal para identificar los diversos grupos fue el cociente H/G en las imágenes en STIR (ANOVA, $p < 0,001$) (Figuras 1 y 2). Con este cociente, los hígados normales, las esteatosis, las HC lobulillares y las HC persistentes fueron significativamente diferentes con respecto a las HC alcohólicas, las cirrosis y las HC activas. La secuencia SE fue peor a este respecto puesto que los cocientes H/B e H/G no mostraron diferencias significativas ni siquiera cuando se agruparon los diagnósticos (Newman-Keuls, $p > 0,05$).

Se comprobó una relación estadística (ANOVA, $p < 0,001$) entre la intensidad hepática analizada cualitativamente y el cociente H/G en la secuencia STIR (Figura 3). Los hígados isointensos respecto a la grasa, 102, tuvieron un cociente H/G (media \pm EEM) de $1,34 \pm 0,02$; en los hígados moderadamente intensos, 57, el cociente H/G fue de $1,74 \pm 0,03$; y en los hígados marcadamente hiperintensos, 21, de $2,08 \pm 0,06$. Estos tres subgrupos fueron significativamente diferentes entre ellos (Newman-Keuls, $p < 0,001$).

Las relaciones entre el brillo hepático en las imágenes en STIR en hígados normales y en las diversas hepatopatías se muestran en la **TABLA IIIa** y **TABLA IIIb**. Los hígados normales fueron en todos los casos isointensos respecto a la grasa en STIR. Para el brillo, existieron diferencias entre los hígados normales y las distintas hepatopatías (χ^2 , $p < 0,01$). Sin embargo, aunque ningún paciente con HC lobulillar (**FOTOGRAFÍA 1**), HC persistente (**FOTOGRAFÍAS 2 y 3**), esteatosis (**FOTOGRAFÍA 4**) o HC alcohólica tuvo una hiperintensidad marcada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el brillo y las diferentes hepatopatías (χ^2 , $p > 0,05$) (**TABLA III**).

Existió una relación entre el patrón de intensidad en las imágenes en STIR y enfermedad (χ^2 , $p < 0,01$). La mayoría de los hígados con un patrón de hiperintensidad difusa correspondían a hepatitis crónicas activas (58,5%) (**FOTOGRAFÍAS 5-7**) o cirrosis hepática (29,2%) (**FOTOGRAFÍA 8**), mientras que los hígados con un patrón en mosaico eran principalmente cirrosis hepáticas (89,2%) (**TABLA IV**) (**FOTOGRAFÍAS 9 y 10**).

No hubo relación entre etiología y brillo o patrón (χ^2 , $p > 0,05$).

TABLA II. Cocientes cuantitativos en RM (media \pm EE) en hígados normales y hepatopatías crónicas.

COCIENTES RM			
	H/G en STIR	H/G en SE	H/B en SE
Normales (n=28)	1,23 $\pm 0,04$	0,52 $\pm 0,03$	1,17 $\pm 0,08$
HCP (n=9)	1,41 $\pm 0,08$	0,58 $\pm 0,01$	1,22 $\pm 0,01$
HCA (n=45)	1,65 $\pm 0,04$	0,58 $\pm 0,01$	1,16 $\pm 0,04$
Esteatosis (n=3)	1,26 $\pm 0,20$	0,55 $\pm 0,02$	1,30 $\pm 0,03$
HCAI (n=4)	1,61 $\pm 0,10$	0,58 $\pm 0,04$	1,17 $\pm 0,08$
CH (n=91)	1,62 $\pm 0,03$	0,52 $\pm 0,01$	1,07 $\pm 0,03$

Tabla III.a. Análisis cualitativo. Brillo hepático en STIR en hepatopatías crónicas.

BRILLO

DIAGNÓSTICO	BRILLO		
	Ausente o isointenso	Moderadamente hiperintenso	Marcadamente hiperintenso
Normales	28 100%	0 0%	0 0%
HCL	2 100%	0 0%	0 0%
HCP	5 71,4%	2 28,6%	0 0%
HCA sin puentes	14 40%	16 45,7%	5 14,3%
HCA con puentes	4 40%	4 40%	2 20%
Esteatosis	2 66,7%	1 33,3%	0 0%
HCAI	2 50%	2 50%	0 0%
CH	45 49,4%	32 35,2%	14 15,4%

Tabla III.b. Análisis cualitativo. Brillo hepático en STIR en hepatopatías crónicas (agrupando HCP con HCL y las HCA).

DIAGNÓSTICO	BRILLO		
	Ausente o isointenso	Moderadamente hiperintenso	Marcadamente hiperintenso
HCP	7 77,8%	2 22,2%	0 0%
HCA	18 40%	20 44,5%	7 15,5%
Esteatosis	2 66,7%	1 33,3%	0 0%
HCAI	2 50%	2 50%	0 0%
CH	45 49,4%	32 35,2%	14 15,4%

Tabla IV.a. Análisis cualitativo. Patrón de intensidad en STIR en hepatopatías crónicas.

DIAGNÓSTICO	PATRÓN		
	Uniformemente isointenso	Difusamente hiperintenso	Mosaico
HCL	2 100%	0 0%	0 0%
HCP	5 71,4%	2 28,6%	0 0%
HCA sin puentes	14 40%	19 54,3%	2 5,7%
HCA con puentes	4 40%	5 50%	1 10%
Esteatosis	2 66,7%	1 33,3%	0 0%
HCAI	2 50%	2 50%	0 0%
CH	29 31,9%	12 13,2%	50 54,9%

Tabla IV.b. Análisis cualitativo. Patrón de intensidad en STIR en hepatopatías crónicas (agrupando HCP con HCL y las HCA).

DIAGNÓSTICO AGRUPADO	PATRÓN		
	Uniformemente isointenso	Difusamente hiperintenso	Mosaico
HCP	7 77,7%	2 22,2%	0 0%
HCA	18 40%	24 53,3%	3 6,6%
Esteatosis	2 66,6%	1 33,3%	0 0%
HCAI	2 50%	2 50%	0 0%
CH	29 31,9%	12 13,2%	50 54,9%

3. RELACIÓN ENTRE LA INTENSIDAD DE SEÑAL Y LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Se estudiaron las relaciones entre el índice de actividad histológica de Knodell, los cocientes de intensidad de señal (H/G en STIR, e H/G e H/B en SE) y el brillo hepático y su patrón en STIR.

Se demostró una relación estadística entre el cociente de intensidad de señal H/G en STIR y el índice de Knodell (Regresión lineal, $p < 0,001$), de tal modo que a mayor cociente se correspondía un mayor índice de actividad histológica (**Figura 4**). Al relacionar el cociente H/G en STIR con las diferentes lesiones del índice de Knodell, se obtuvieron relaciones estadísticas del cociente con la necrosis periportal (Regresión lineal, $p = 0,001$) (**Figura 5**), con la necrosis lobulillar (Regresión lineal, $p = 0,01$) (**Figura 6**) y con la inflamación portal (Regresión lineal, $p = 0,05$) (**Figura 7**). No se encontró asociación estadística entre el cociente H/G en STIR y la fibrosis (Regresión lineal, $p > 0,05$) (**Figura 8**).

Para permitir otros análisis estadísticos, el índice de Knodell fue dividido en tres grupos (índice de Knodell agrupado por severidad): un índice bajo cuando resultó entre 1 y 4 (19 pacientes); un índice intermedio cuando fue de 5 a 12 (59 casos); y un índice alto entre 13 y 22 (29 casos). La relación entre estos subgrupos del índice de Knodell y enfermedad fue significativa (χ^2 , $p = 1.10^{-9}$) (**TABLA Va**), aumentando esta significación cuando se agruparon los diagnósticos (χ^2 , $p = 1.10^{-10}$) (**TABLA Vb**). Se observó así que los pacientes con cirrosis hepática y HC activa presentaban los índices más altos. Se comprobó una relación estadística (Regresión lineal, $p = 0,01$) entre los diferentes grupos del índice de Knodell agrupado por severidad y los cocientes de intensidad H/G en STIR (**Figura 9**).

No se encontraron relaciones estadísticas entre los cocientes de intensidad de señal H/B e H/G en SE y el índice de Knodell total (Regresión lineal, $p > 0,05$), aunque sí se evidenció gráficamente una tendencia a que los cocientes fuesen menores conforme aumentaba la

severidad de la lesión en algunos de los componentes del índice de Knodell (necrosis periportal y necrosis lobulillar) (**Figuras 10-13**). Por ello se relacionaron dichos cocientes con el índice de Knodell agrupado por severidad, observándose significación estadística (Regresión lineal, $p=0,02$) entre los tres subgrupos y el cociente H/G en SE (**Figura 14**). El cociente de intensidad H/B no modificó la significación (Regresión lineal, $p > 0,05$) (**Figura 15**).

Al realizar un análisis de regresión múltiple entre las variables cuantitativas de intensidad de señal del hígado en las secuencias STIR y SE-T1 respecto de la variable cuantitativa índice de Knodell, se objetivó una relación lineal positiva significativa ($p < 0,001$, **TABLA VI** y **TABLA VII**), quedando explicada un 18% de la variabilidad del índice de Knodell por una relación lineal con estas dos variables, de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Knodell} = 13,86 + 0,09\text{STIR} - 0,01\text{T1}$$

de forma que por cada aumento en una unidad del índice de Knodell total se estima, con un 95% de confianza, que se produce un aumento de la intensidad de señal del hígado en STIR de 0,06 a 0,12 unidades de medida de intensidad de señal y una disminución de la intensidad de señal en SE-T1 de 0,008 a 0,015 unidades de medida de intensidad de señal. Por consiguiente, la intensidad de señal del hígado en la secuencia STIR es en promedio nueve veces más susceptible a las modificaciones del índice de actividad histológica que la secuencia SE-T1.

No se encontró relación estadística significativa entre el grado de fibrosis y cualquiera de los cocientes tanto en STIR como en SE (Regresión lineal, $p > 0,05$).

A pesar de que no se demostró una relación estadísticamente significativa entre la esteatosis y el cociente H/B en SE (ANOVA, $p > 0,05$), se observó una marcada tendencia a que dicho cociente aumentara conforme aumentaba el grado de infiltración grasa hepática (**Figura 16**). No se encontró relación entre la esteatosis y los cocientes H/G en STIR y SE (ANOVA, $p > 0,05$). Al dividir las enfermedades en sus diagnósticos específicos, tampoco existió asociación estadística entre el índice de Knodell, la esteatosis y la intensidad de señal.

La GPT sérica no mostró relación con ningún cociente de intensidad de señal (Regresión lineal, $p > 0,05$). Si se encontró relación significativa entre los valores séricos de GPT y los diferentes diagnósticos de hepatopatía (ANOVA, $p < 0,001$) cuando se excluyeron de la relación los pacientes con cirrosis hepática.

El análisis visual cualitativo de la intensidad hepática en STIR tuvo relación con el índice de Knodell, agrupado o no. Así, a mayor brillo correspondía un índice más alto (TABLA VIII) (Figura 17). Se pudo observar también que a mayor brillo correspondía un mayor valor de los componentes de inflamación y necrosis del índice de Knodell existiendo diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p < 0,01$). El patrón de brillo tenía relación estadística con la hepatopatía (χ^2 , $p < 0,01$). El patrón en mosaico se encontró principalmente en la cirrosis hepática (FOTOGRAFÍAS 9 y 10). Como se observa en la TABLA IVa y la TABLA IVb, la mayoría de los patrones hiperintensos difusos fueron vistos en las HC activas y en las cirrosis (FOTOGRAFÍAS 5-8). Además, existía una relación entre los patrones de intensidad y el índice de Knodell agrupado por severidad (χ^2 , $p < 0,01$). De los patrones en mosaico, el 62,5% tenían un índice de Knodell alto y el 33,3% un índice intermedio (TABLA VIII).

Cuando se agruparon brillo y patrón, el 53% de los hígados con hiperintensidad difusa moderada tenían un índice de Knodell intermedio y el 30% un índice alto, mientras que el 100% de los que mostraban hiperintensidad difusa alta tenían un índice de Knodell intermedio. El patrón en mosaico estuvo asociado con un índice alto en el 57% de los casos y con un índice de Knodell intermedio en el 43% cuando el hígado subyacente era isoíntenso; si el hígado era altamente hiperintenso, los índices fueron altos en el 71% y moderados en el 28%. Los hígados homogéneamente isoíntensos estaban asociados con un índice de Knodell alto en sólo un 8% de casos.

La esteatosis no tuvo relación estadísticamente significativa en STIR ni con el brillo ni con el patrón.

El valor de la GPT se incrementó en la medida en que lo hacían el brillo y la hiperintensidad difusa. Por el contrario, la GPT disminuyó en los patrones en mosaico. Cuando se excluyó este patrón del análisis, la relación entre brillo y GPT sérica resultó estadísticamente significativa (ANOVA, $p < 0,001$) (Figura 18).

En la **TABLA IX** se muestran las variables interrelacionadas, el modelo estadístico empleado en cada caso y la significación estadística obtenida.

TABLA Va. Índice de Knodell agrupado por severidad en las diferentes hepatopatías crónicas.

ÍNDICE DE KNODELL AGRUPADO POR SEVERIDAD

DIAGNÓSTICO	Bajo (n=19)	Intermedio (n=59)	Alto (n=29)
HCL (n=2)	2 100%	0 0%	0 0%
HCP (n=7)	5 71,4%	2 28,6%	0 0%
HCA sin puentes (n=33)	7 21,3%	23 69,7%	3 9%
HCA con puentes (n=10)	0 0%	9 90%	1 10%
Esteatosis (n=3)	3 100%	0 0%	0 0%
HCAI (n=3)	2 66,7%	1 33,3%	0 0%
CH (n=49)	0 0%	24 49%	25 51%

TABLA Vb. Índice de Knodell agrupado por severidad en las diferentes hepatopatías crónicas (agrupando HCL con HCP y las HCA).

ÍNDICE DE KNODELL AGRUPADO POR SEVERIDAD

DIAGNÓSTICO AGRUPADO	Bajo (n=19)	Intermedio (n=59)	Alto (n=29)
HCP (n=9)	7 77,8%	2 22,2%	0 0%
HCA (n=43)	7 16,3%	32 74,4%	4 9,3%
Esteatosis (n=3)	3 100%	0 0%	0 0%
HCAI (n=3)	2 66,7%	1 33,3%	0 0%
CH (n=49)	0 0%	24 49%	25 51%

TABLA VI. Ajuste de la relación lineal entre intensidad de señal en STIR y SE-T1 e índice de actividad histológica de Knodell.

R múltiple	R²	R² estimada	F
0,42	0,18	0,16	10,46 p = 0,0001

TABLA VII. Valores de la ecuación de regresión.

VARIABLE	CONSTANTE	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO DEL I.C.	VALOR MÁXIMO DEL I.C.
CONSTANTE DE AJUSTE	13,86	5,03	8,83	18,89
STIR	0,09	0,03	0,06	0,12
SE-T1	-0,01	0,004	-0,015	-0,008

I.C.: Intervalo de confianza.

Tabla VIII. Brillo hepático y patrón de intensidad en STIR según el índice de Knodell agrupado por severidad.

ÍNDICE DE KNODELL AGRUPADO POR SEVERIDAD

BRILLO	Bajo	Intermedio	Alto
Ausente o isointenso	13 68,4%	29 49,2%	10 34,5%
Moderadamente hiperintenso	6 31,6%	19 32,2%	14 48,3%
Marcadamente hiperintenso	0 0%	11 18,6%	5 17,2%

PATRÓN

Uniformemente isointenso	13 68,4%	26 44,1%	5 17,2%
Difusamente hiperintenso	5 26,3%	25 42,4%	9 31%
Mosaico	1 5,3%	8 13,5%	15 51,8%

TABLA IX. Variables interrelacionadas, modelos estadísticos empleados y significaciones obtenidas.

VARIABLE INDEPEN DIENTE	TIPO	VARIABLE DEPEN DIENTE	TIPO	MODELO	RESULTA DO
H/G STIR	CT	DIAG HIS TOPATOL	CL	ANOVA	p<0,05
H/G STIR	CT	BRILLO	CL	ANOVA	p<0,05
H/G STIR	CT	KNODELL	CT	RL	p<0,05*
H/G STIR	CT	IK AGRUP	CT	RL	p<0,05*
H/G STIR	CT	ESTEATOS	CL	ANOVA	p>0,05
H/G STIR	CT	GPT	CT	RL	p>0,05
H/B SE	CT	DIAG HIS TOPATOL	CL	ANOVA	p>0,05
H/B SE	CT	KNODELL	CT	RL	p>0,05
H/B SE	CT	ESTEATOS	CL	ANOVA	p>0,05
H/B SE	CT	GPT	CT	RL	p>0,05
H/G SE	CT	DIAG HIS TOPATOL	CL	ANOVA	p>0,05
H/G SE	CT	KNODELL	CT	RL	p>0,05
H/G SE	CT	IK AGRUP	CT	RL	p<0,05*
H/G SE	CT	ESTEATOS	CL	ANOVA	p>0,05
H/G SE	CT	GPT	CT	RL	p>0,05

TABLA IX CONTINUACIÓN. Variables interrelacionadas, modelo estadísticos empleados y significaciones obtenidas.

V INDEPEN DIENTE	TIPO	V DEPEN DIENTE	TIPO	MODELO	RESULTA DO
BRILLO	CL	DIAG HIS TOPATOLO	CL	ji^2	$p < 0,05^{**}$
PATRÓN	CL	DIAG HIS TOPATOLO	CL	ji^2	$p < 0,05$ ***
BRILLO	CL	ETIOLOGÍA	CL	ji^2	$p > 0,05$
PATRÓN	CL	ETIOLOGÍA	CL	ji^2	$p > 0,05$
BRILLO	CL	I KNODELL	CT	ANOVA	$p < 0,05^*$
BRILLO	CL	I KNODELL AGRUPADO	CT	ji^2	$p < 0,05$
PATRÓN	CL	I KNODELL AGRUPADO	CT	ji^2	$p < 0,05$
BRILLO	CL	ESTEATOS	CL	ji^2	$p > 0,05$
PATRÓN	CL	ESTEATOS	CL	ji^2	$p > 0,05$
BRILLO	CL	GPT	CT	ANOVA	$p < 0,05^{*4}$
PATRÓN	CL	GPT	CT	ANOVA	$p < 0,05$
GPT	CT	DIAG HIS TOPATOLO	CL	ANOVA	$p < 0,05$

TABLA IX: CT: cuantitativa. CL: cualitativa. RL: Regresión lineal. Diag Histopatol: Diagnóstico histopatológico. IK Agrup: Índice de Knodell agrupado por severidad. Esteatos: Esteatosis.

* $p < 0,05$ para la necrosis periportal, necrosis lobulillar e inflamación portal; $p > 0,05$ para la fibrosis.

** Hígados isointensos vs hiperintensos.

*** Patrón en mosaico vs otros patrones.

*⁴ Significativo si se excluye el patrón en mosaico.

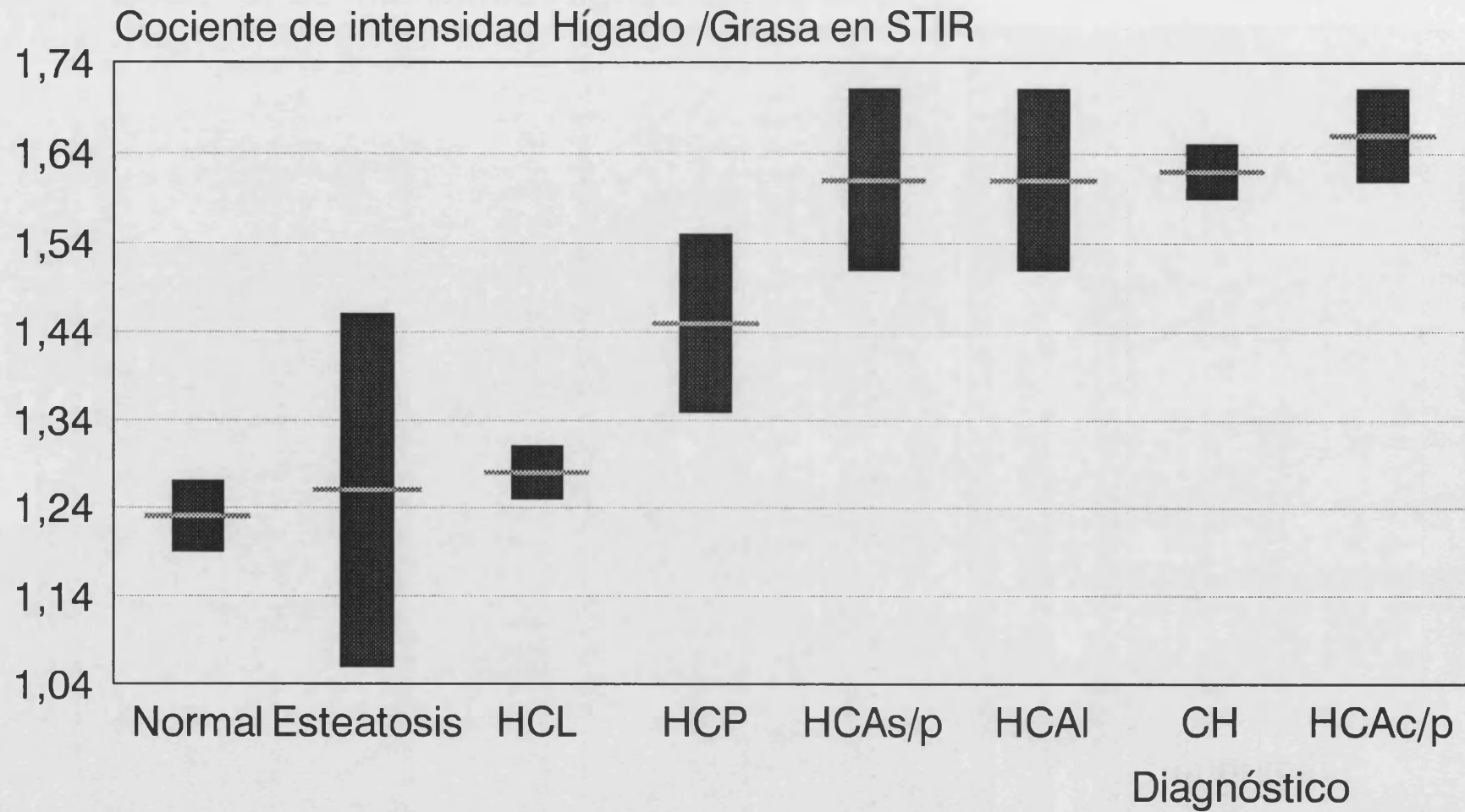


Figura 1. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR y los diferentes diagnósticos histopatológicos de hepatopatías crónicas (ANOVA, $p < 0,001$).

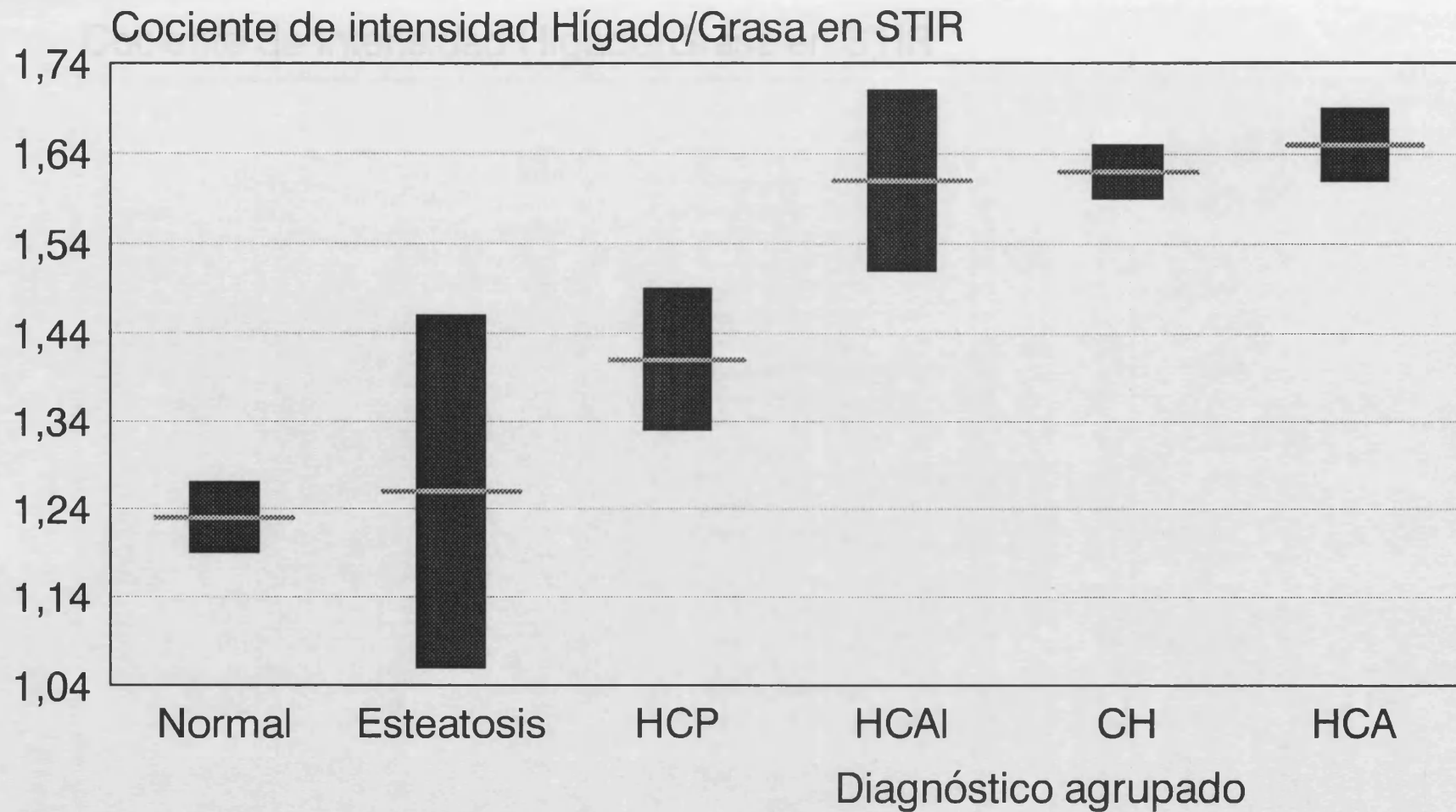


Figura 2. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR y los diagnósticos histopatológicos agrupados (ANOVA, $p < 0,001$).

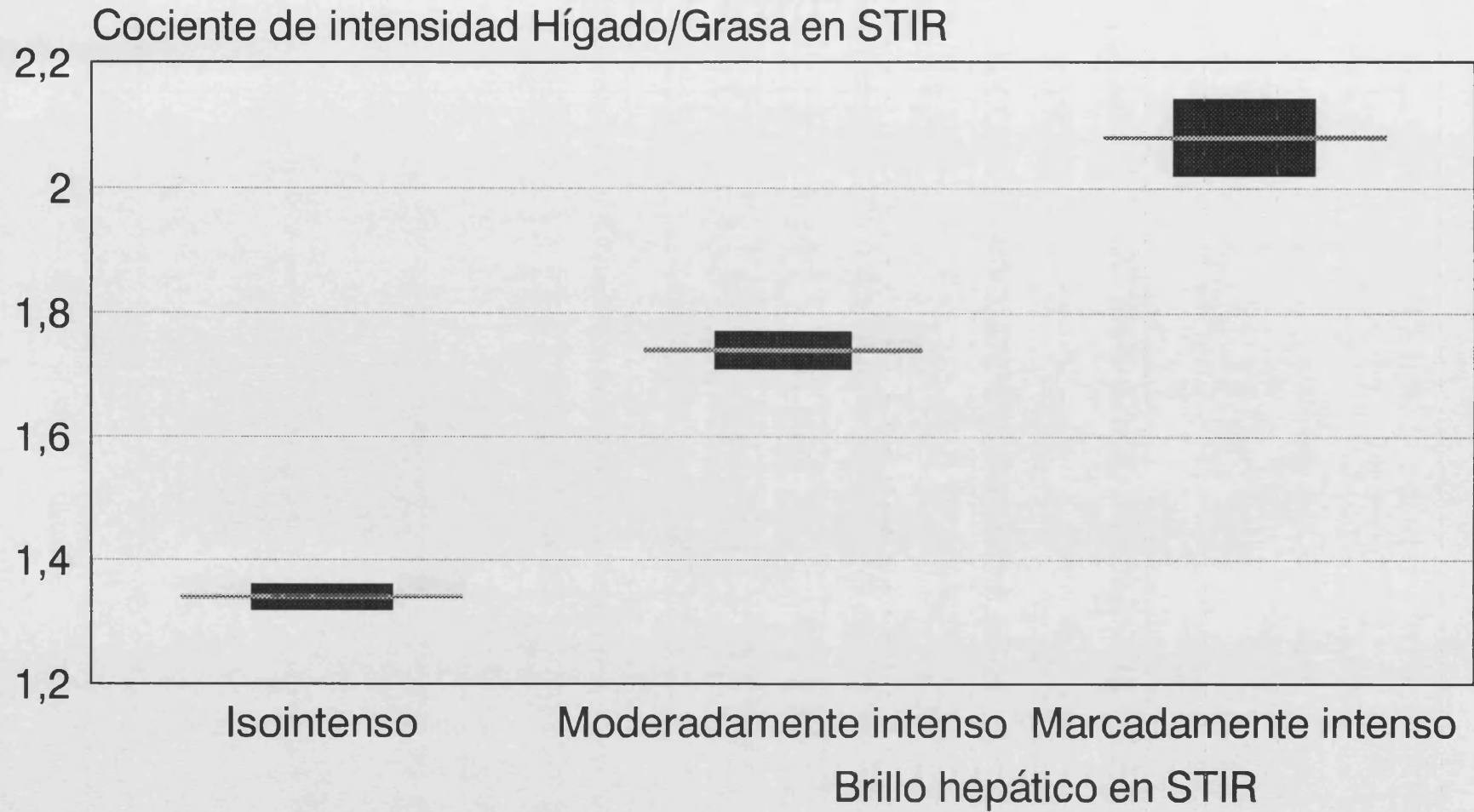


Figura 3. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR y el brillo hepático (ANOVA, $p < 0,001$).

FIGURA 4. Regresión lineal ($p < 0,001$)

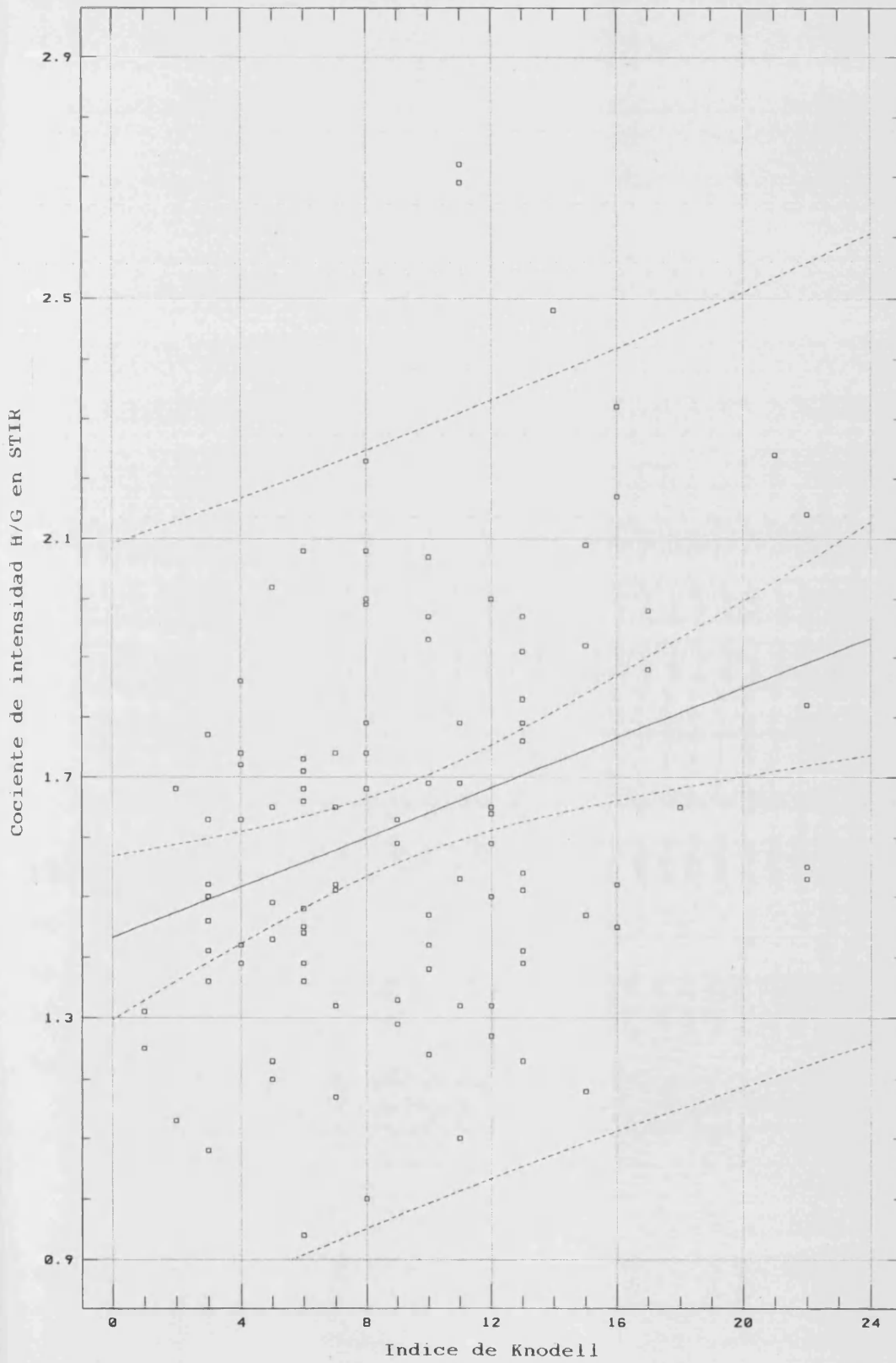


FIGURA 4. Relación entre el cociente de intensidad de señal H/G en STIR y el índice de actividad histológica (Regresión lineal, $p < 0,001$). La representación gráfica sugiere la existencia de una relación positiva entre las variables cuantitativas cociente de intensidad de señal H/G en STIR y el índice de Knodell al comprobarse que la nube de puntos sigue una disposición lineal ascendente.

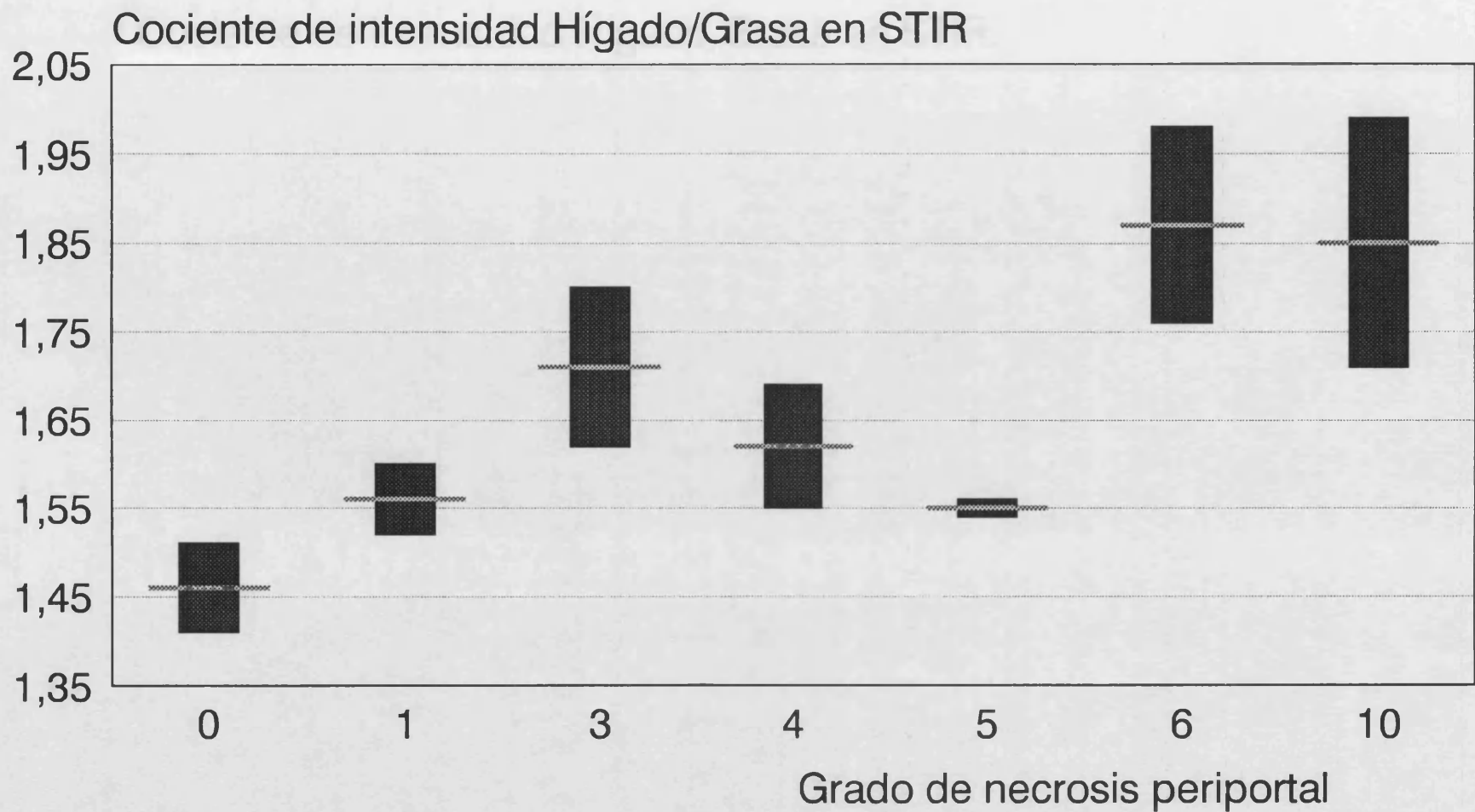


Figura 5. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media ± EE) en STIR y el grado histológico de necrosis periportal (Regresión lineal, $p = 0,001$).

Cociente de intensidad Hígado/Grasa en STIR.

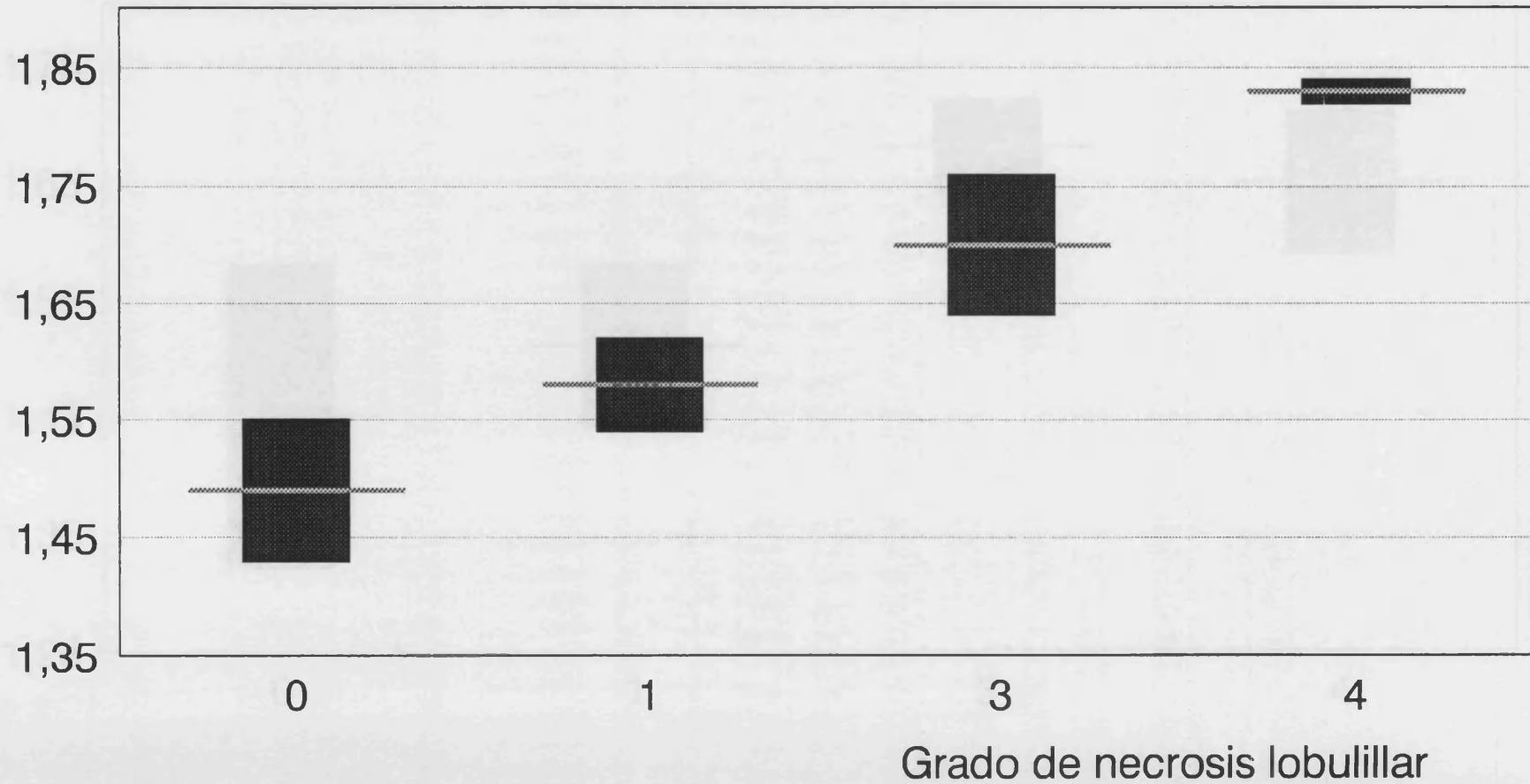


Figura 6. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR y el grado histológico de necrosis lobulillar (Regresión lineal, $p = 0,01$).

Cociente de intensidad Hígado/Grasa en STIR

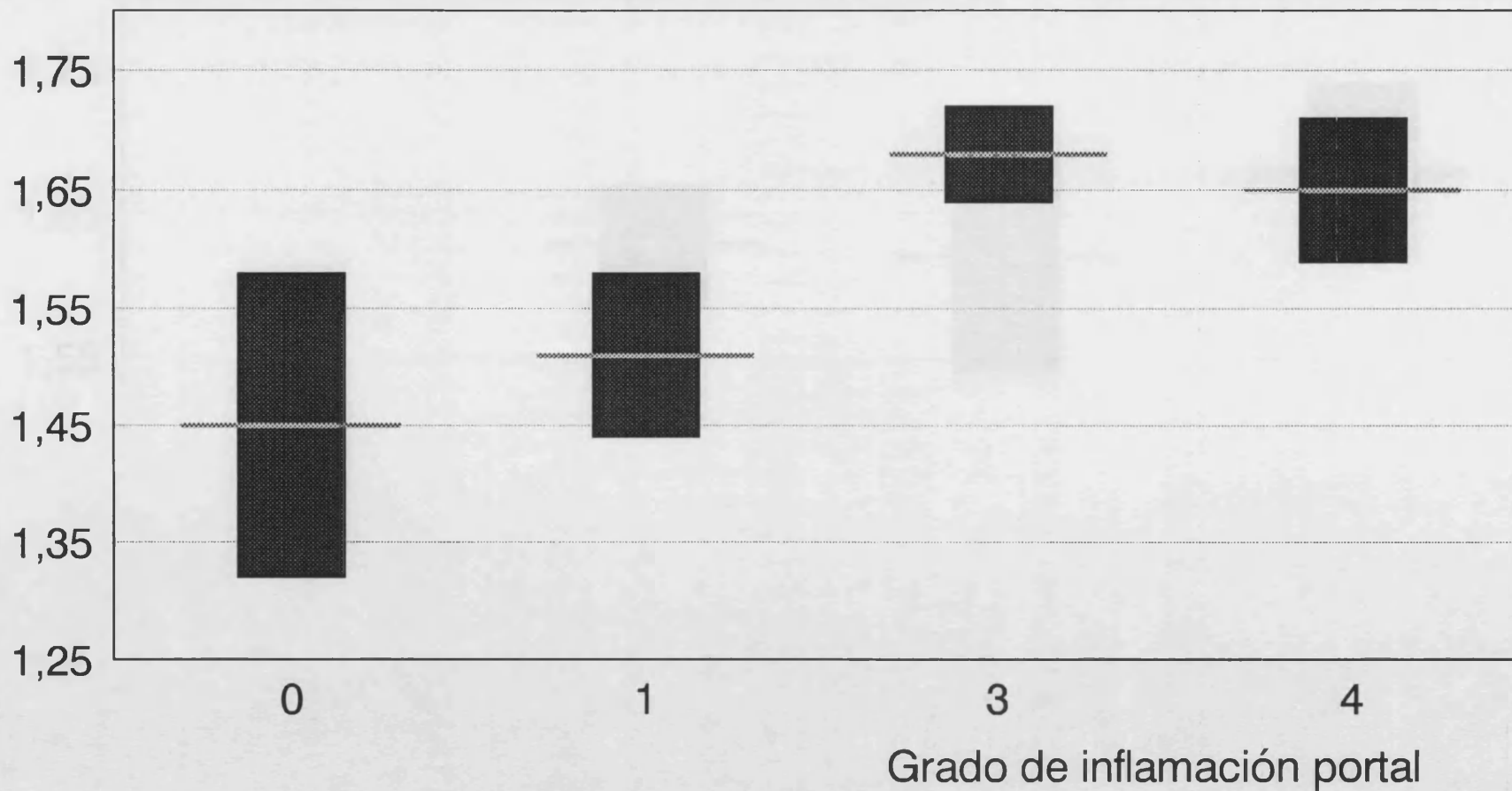


Figura 7. Relación entre cociente de intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR y el grado histológico de inflamación portal (Regresión lineal, $p < 0,05$).

Cociente de intensidad Hígado/Grasa en STIR

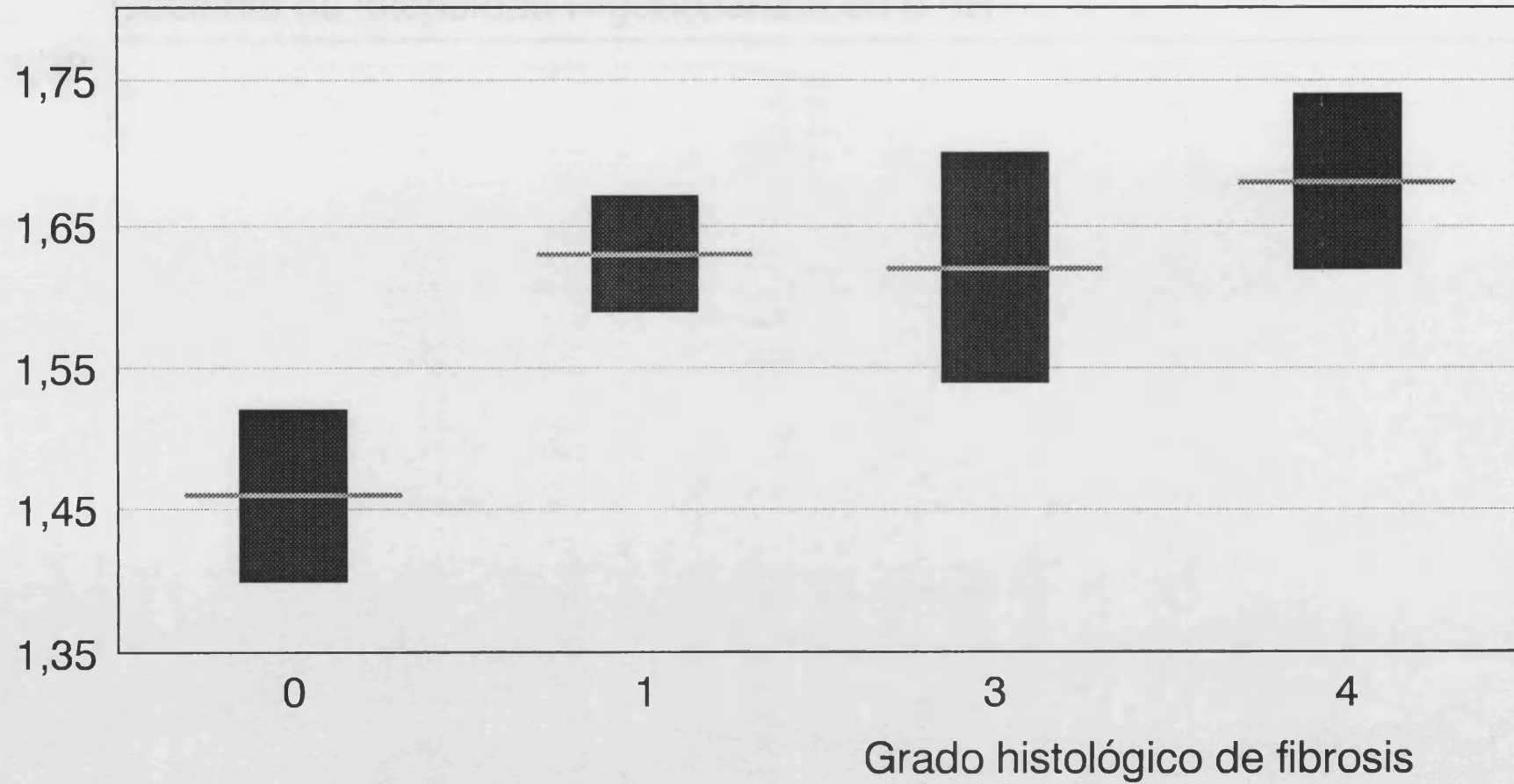


Figura 8. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR y el grado histológico de fibrosis (Regresión lineal, $p > 0,05$).

Cociente de intensidad Hígado/Grasa en STIR

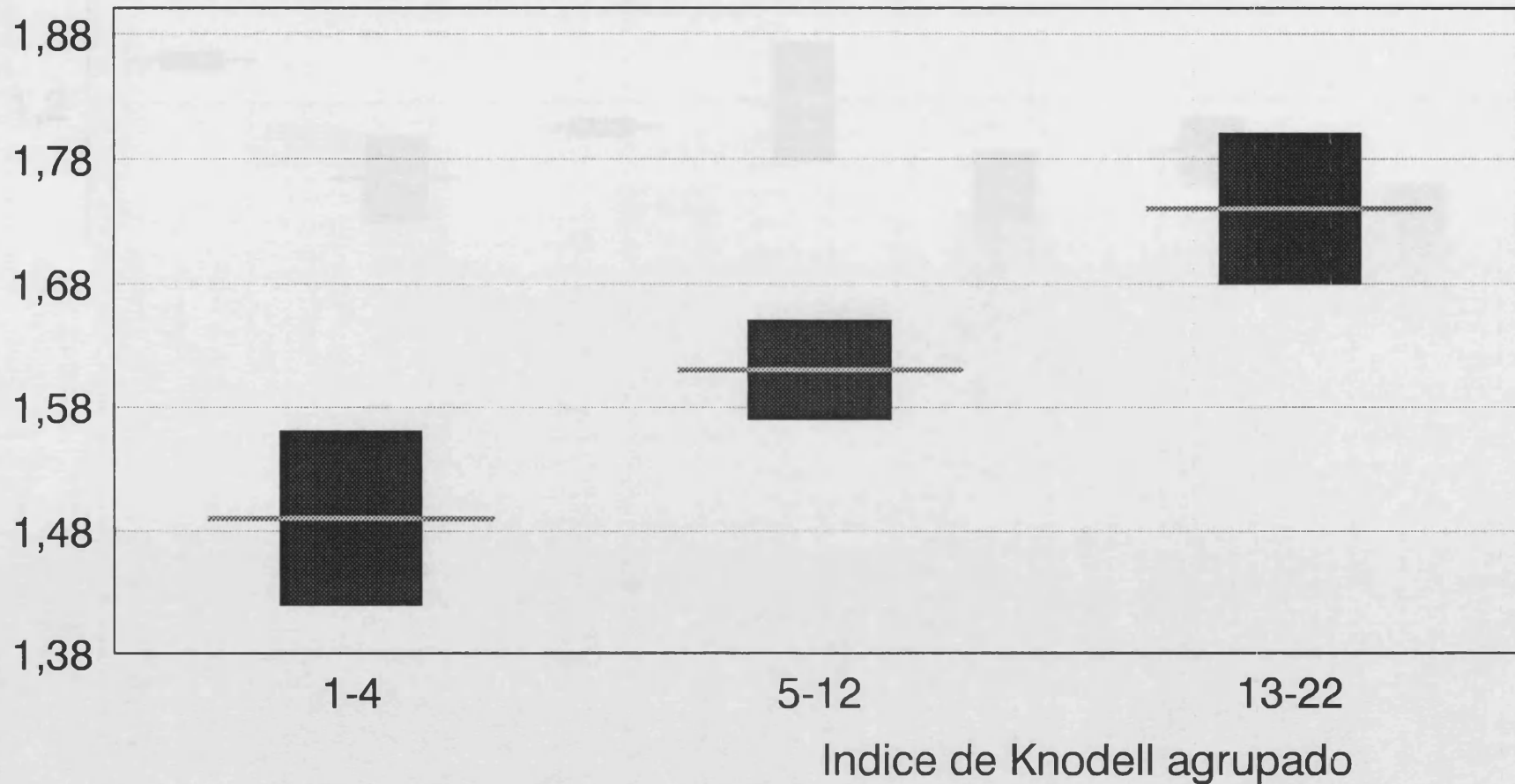


Figura 9. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en STIR e índice de Knodell agrupado por severidad (Regresión lineal, $p = 0,01$).

Cociente de intensidad Hígado/Bazo en SE-T1

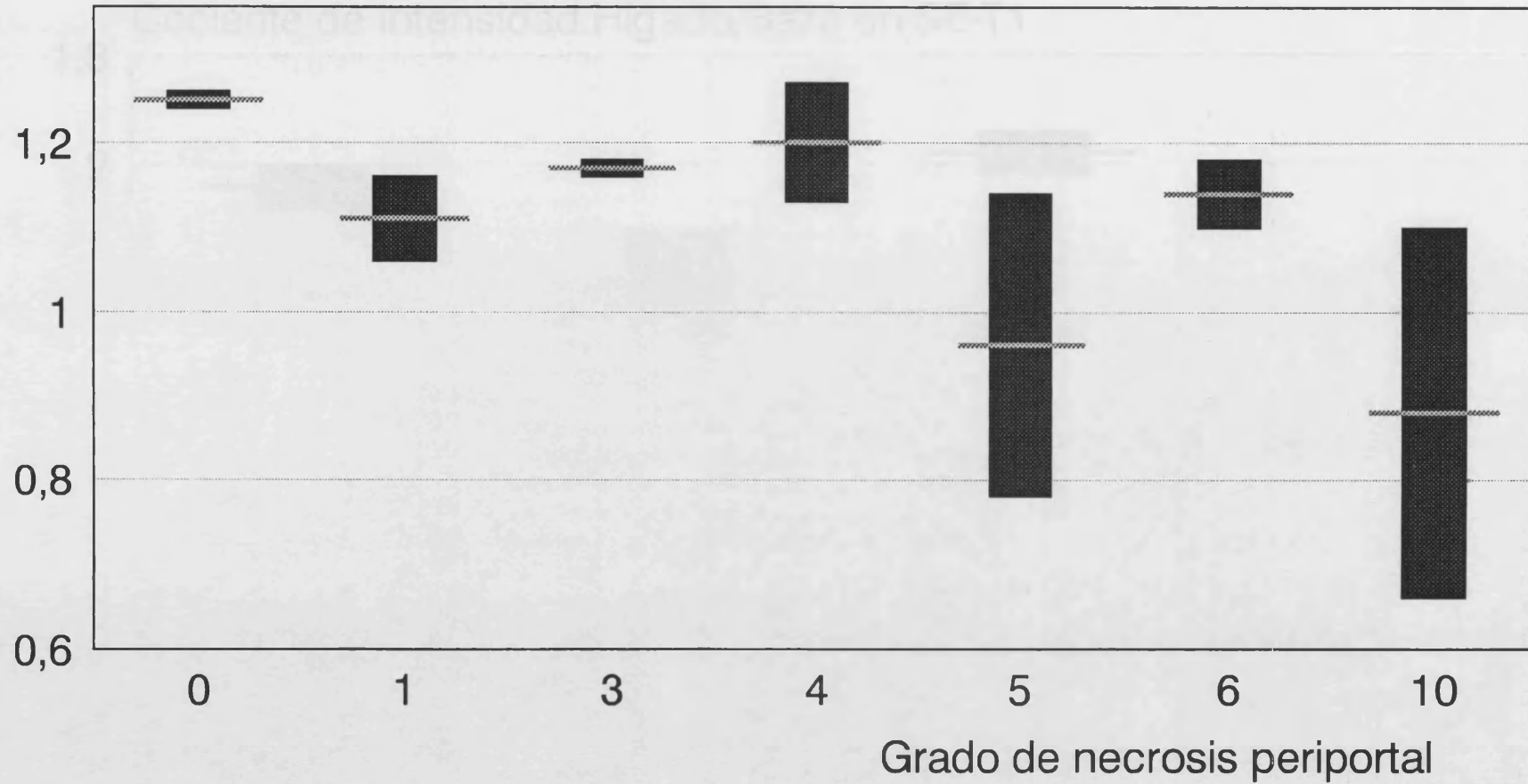


Figura 10. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo (media \pm EE) en SE-T1 y el grado histológico de necrosis periportal (ANOVA, $p > 0,05$).

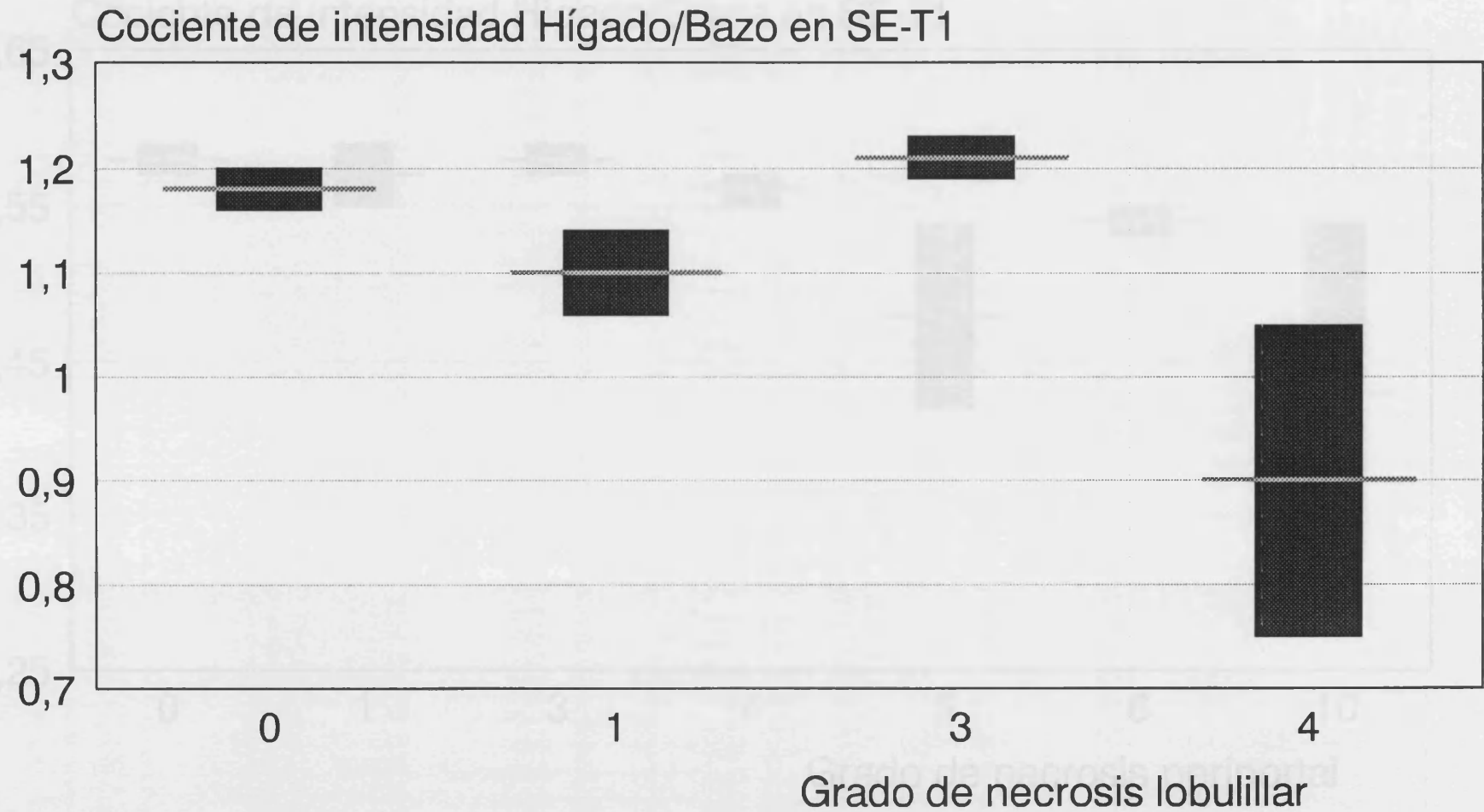


Figura 11. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo (media \pm EE) en SE-T1 y el grado histológico de necrosis lobulillar (Regresión lineal, $p > 0,05$).

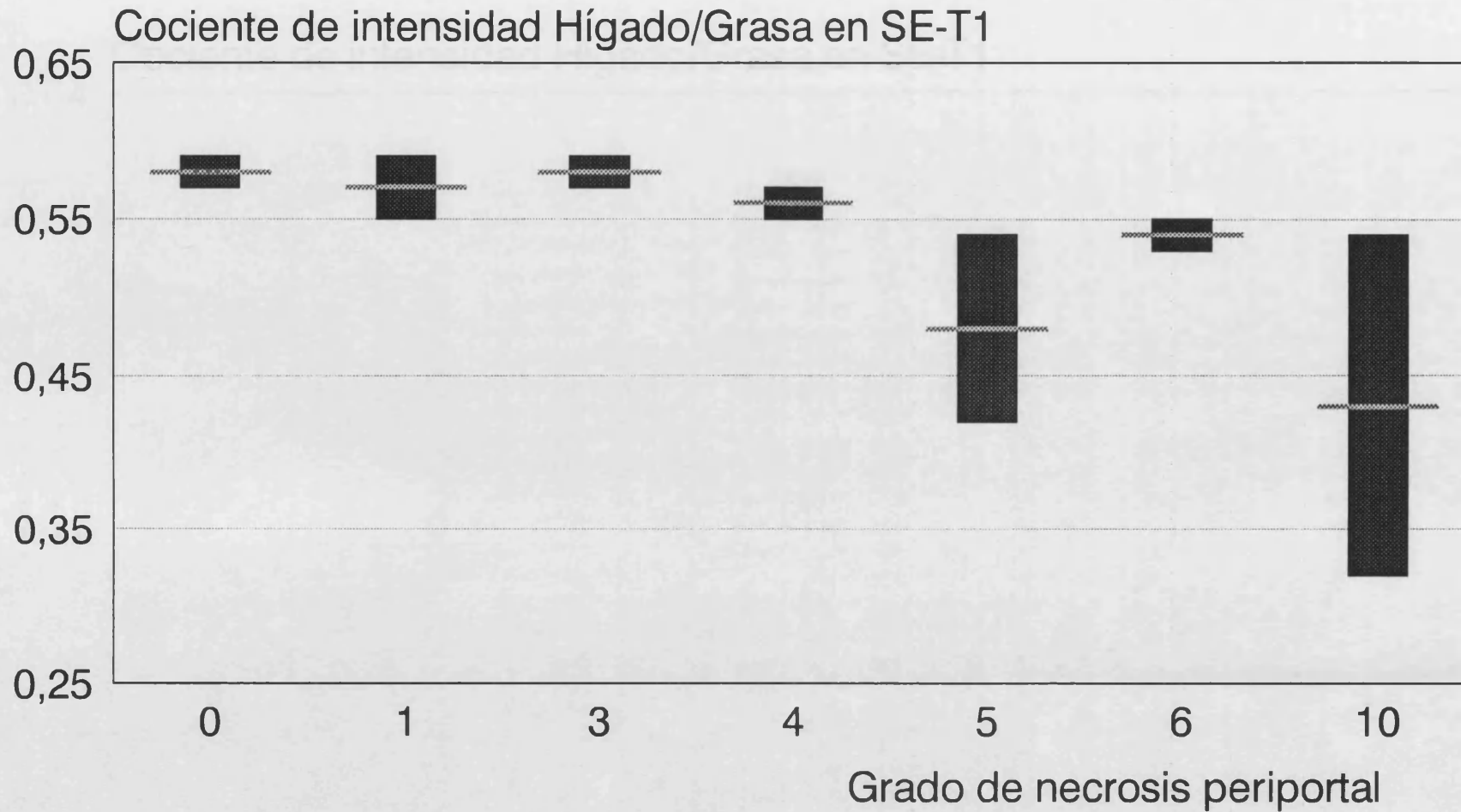


Figura 12. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en SE-T1 y el grado histológico de necrosis periportal (ANOVA, $p > 0,05$).

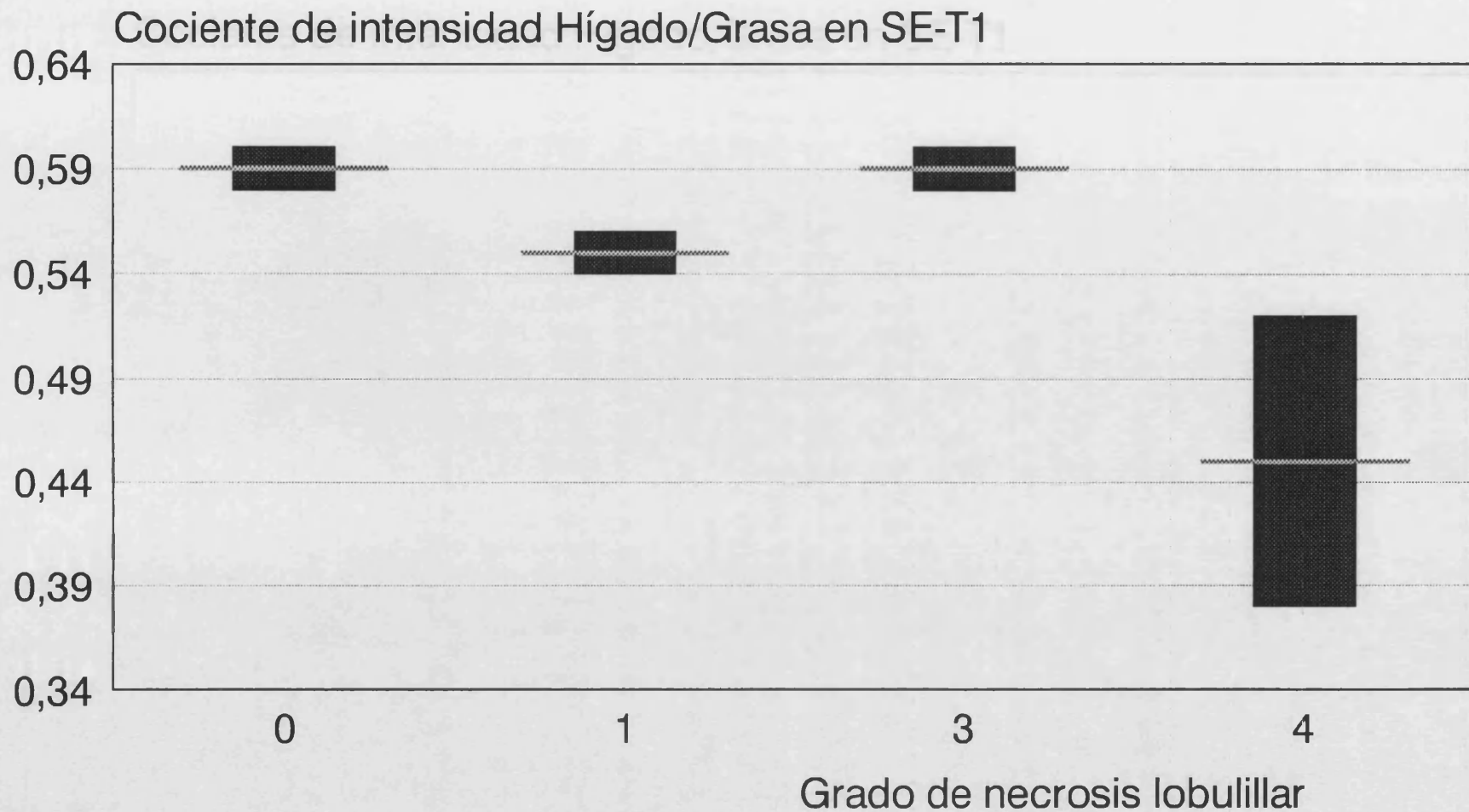


Figura 13. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en SE-T1 y el grado histológico de necrosis lobulillar (Regresión lineal, $p > 0,05$).

Cociente de intensidad Hígado/Grasa en SE-T1

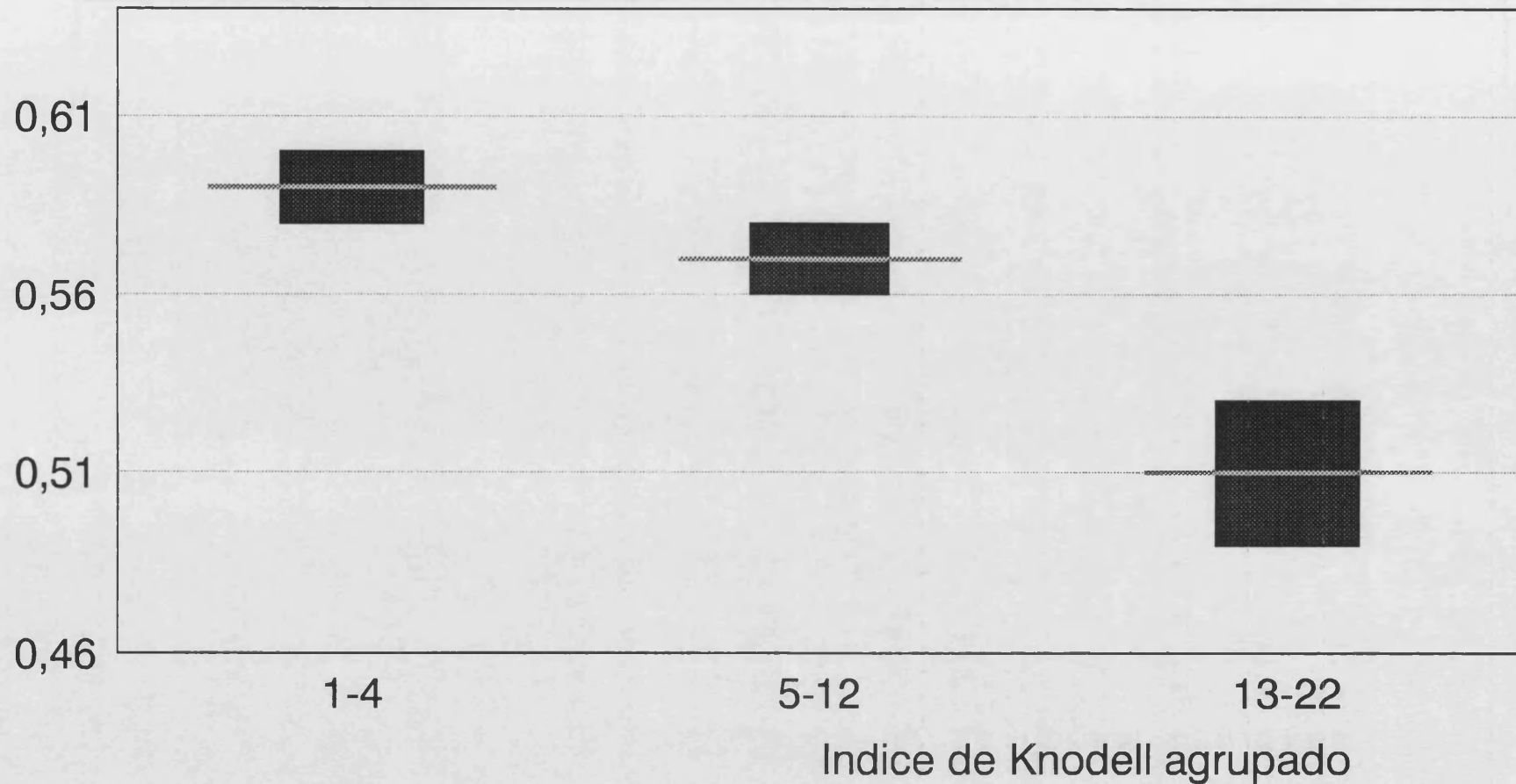


Figura 14. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Grasa (media \pm EE) en SE-T1 e índice de Knodell agrupado por severidad (Regresión lineal, $p = 0,02$).

Cociente de intensidad Hígado/Bazo en SE-T1

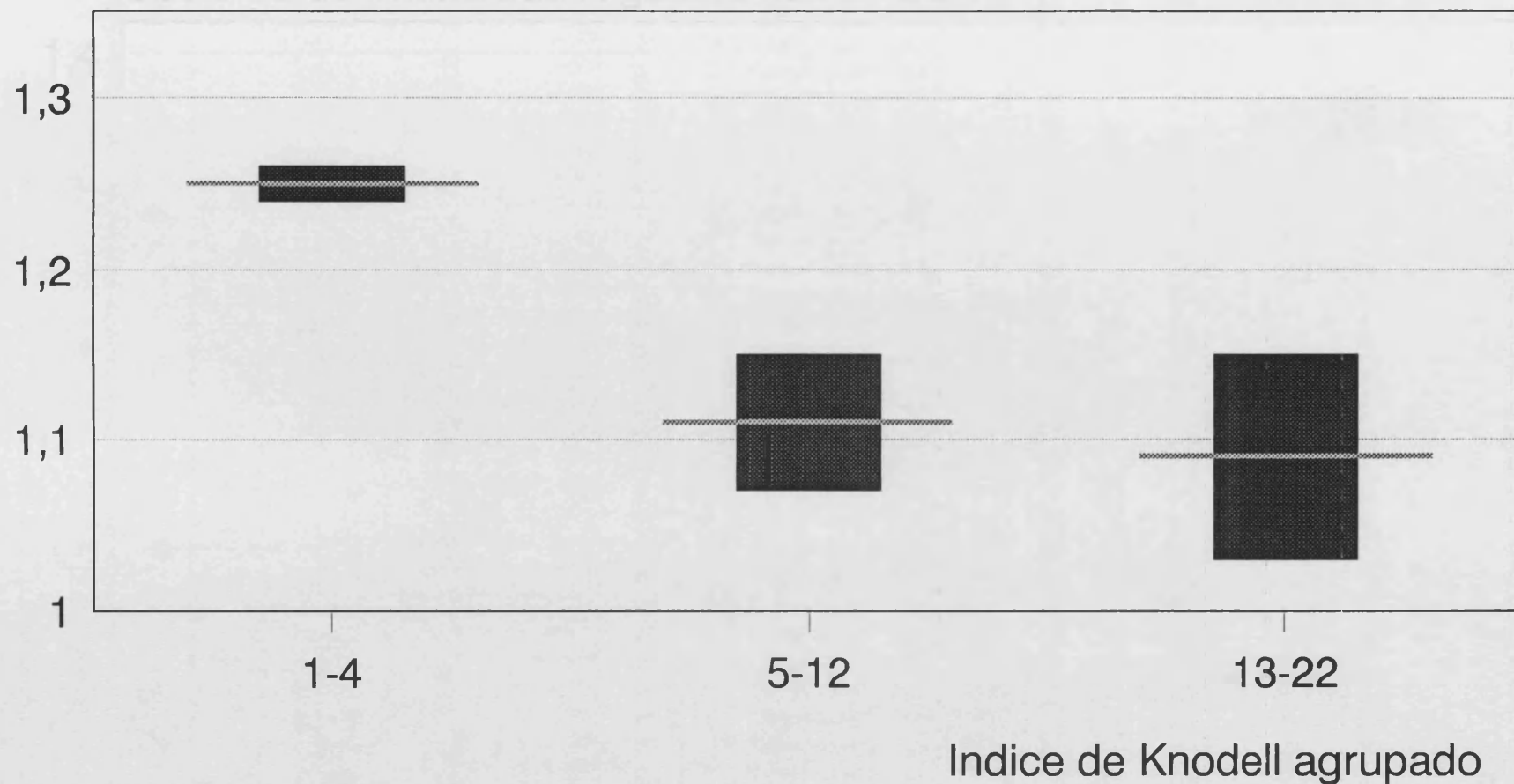


Figura 15. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo (media \pm EE) en SE-T1 e índice de Knodell agrupado por severidad (Regresión lineal, $p > 0,05$).

Cociente de intensidad Hígado/Bazo en SE-T1

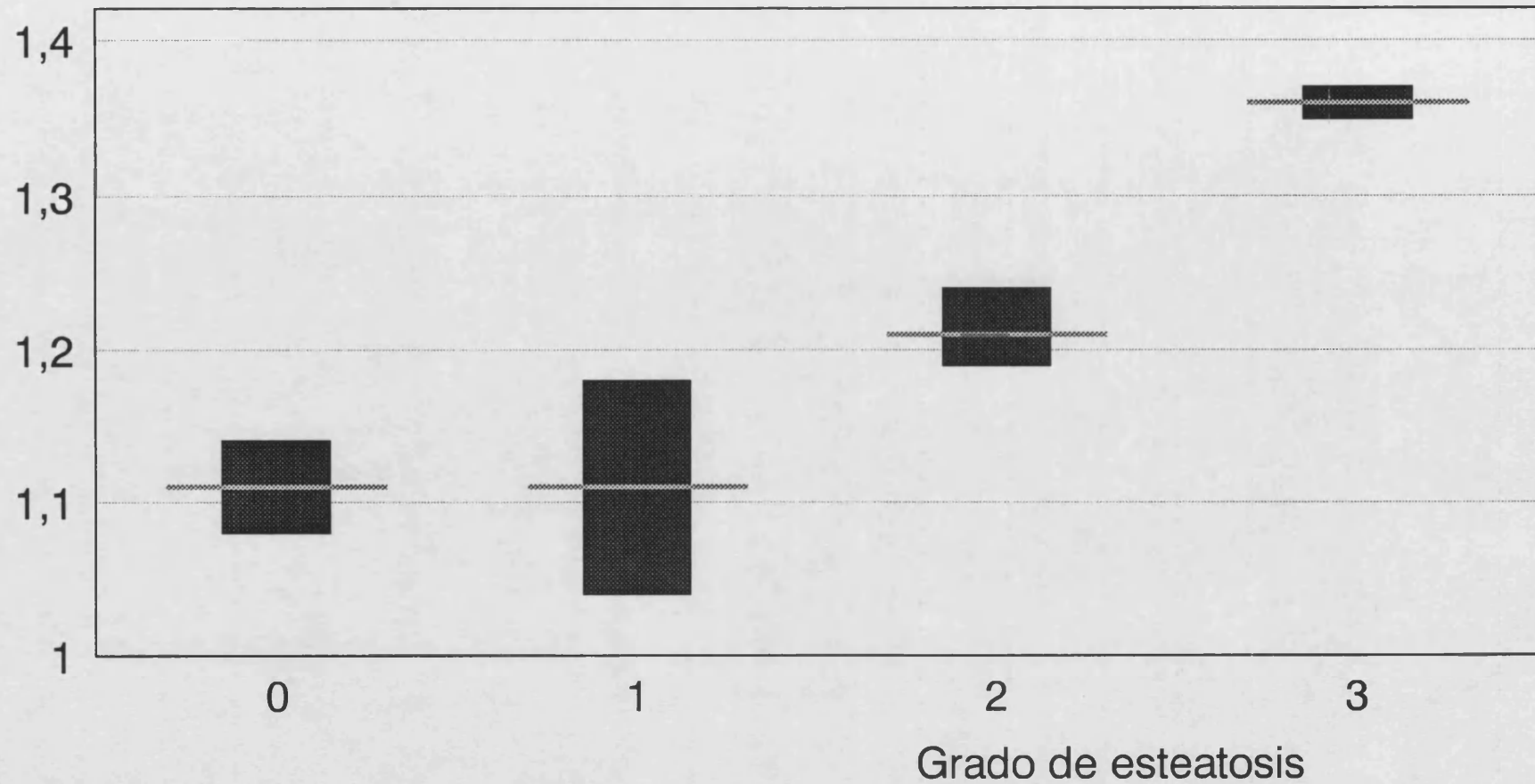


Figura 16. Relación entre cociente intensidad de señal Hígado/Bazo (media \pm EE) en SE-T1 y el grado de esteatosis (ANOVA, $p > 0,05$).

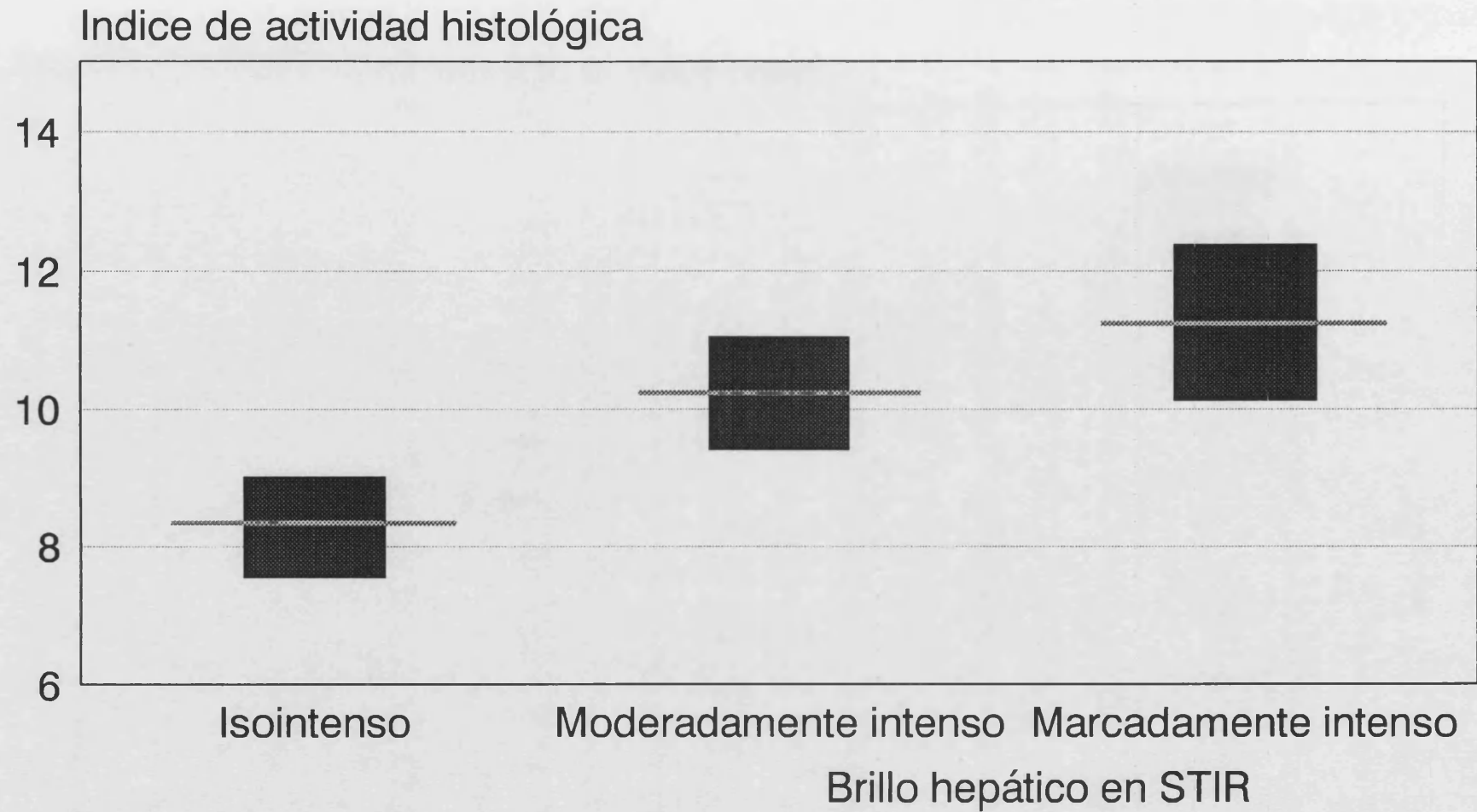


Figura 17. Relación entre índice de Knodell y brillo hepático en STIR (ANOVA, $p < 0,05$).

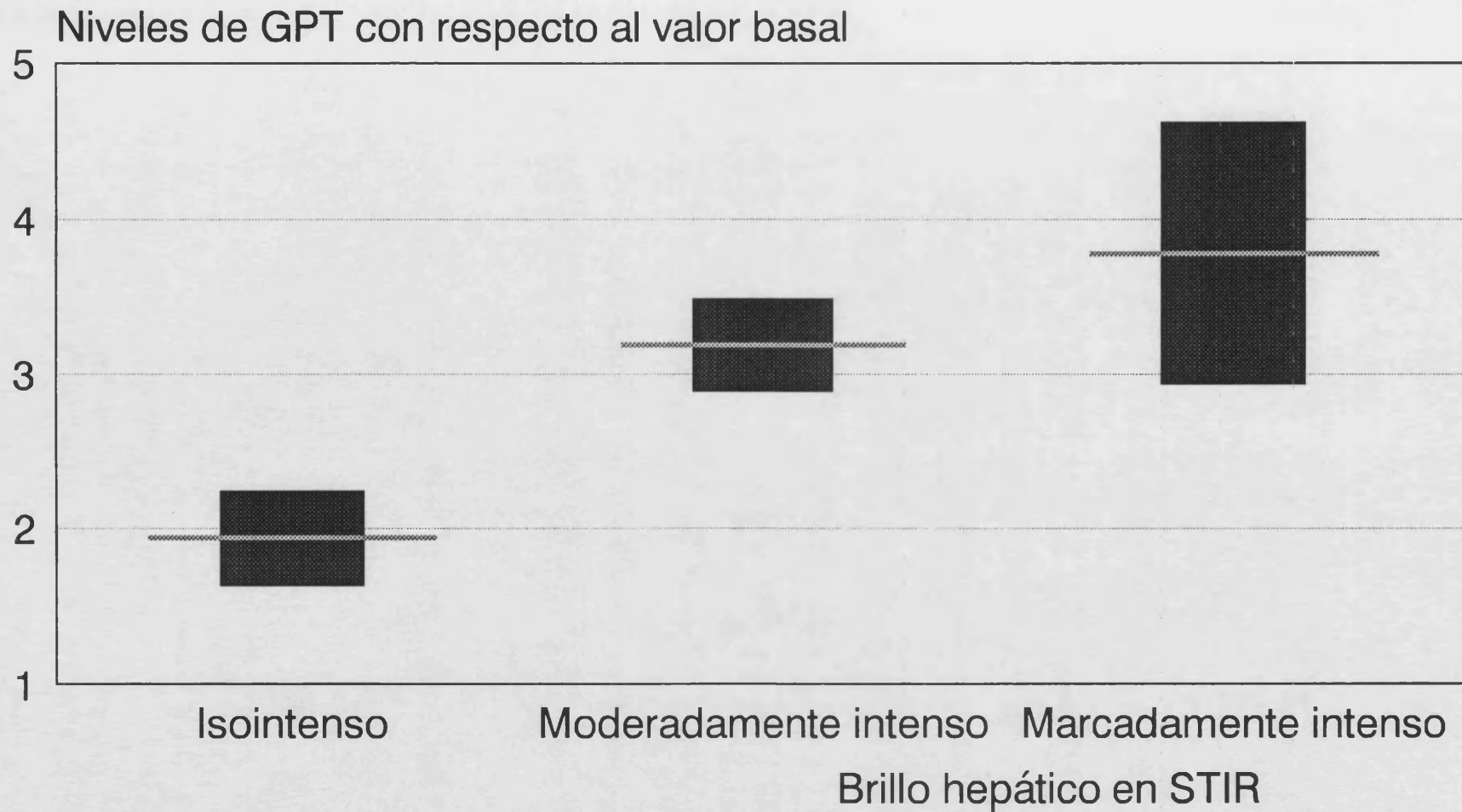
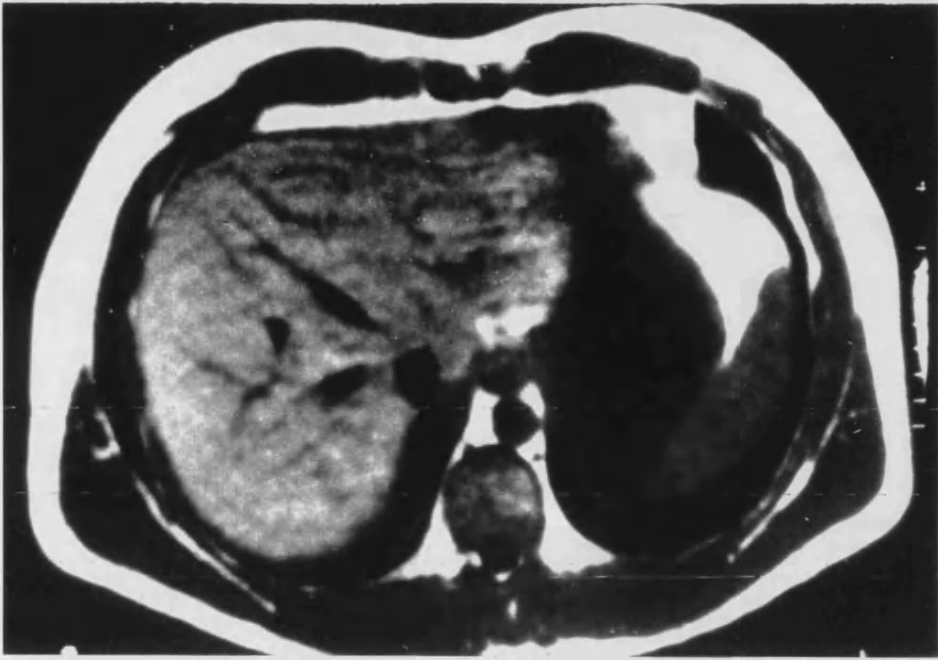
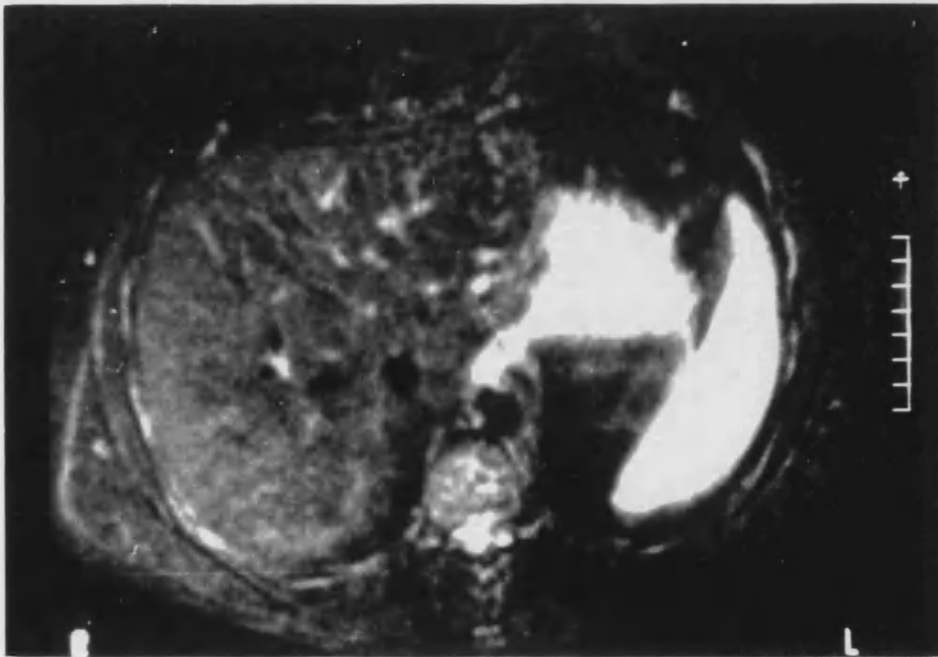


Figura 18. Relación entre el valor de la alanina-aminotransferasa sérica y el brillo hepático en la secuencia STIR (ANOVA, $p < 0,001$).

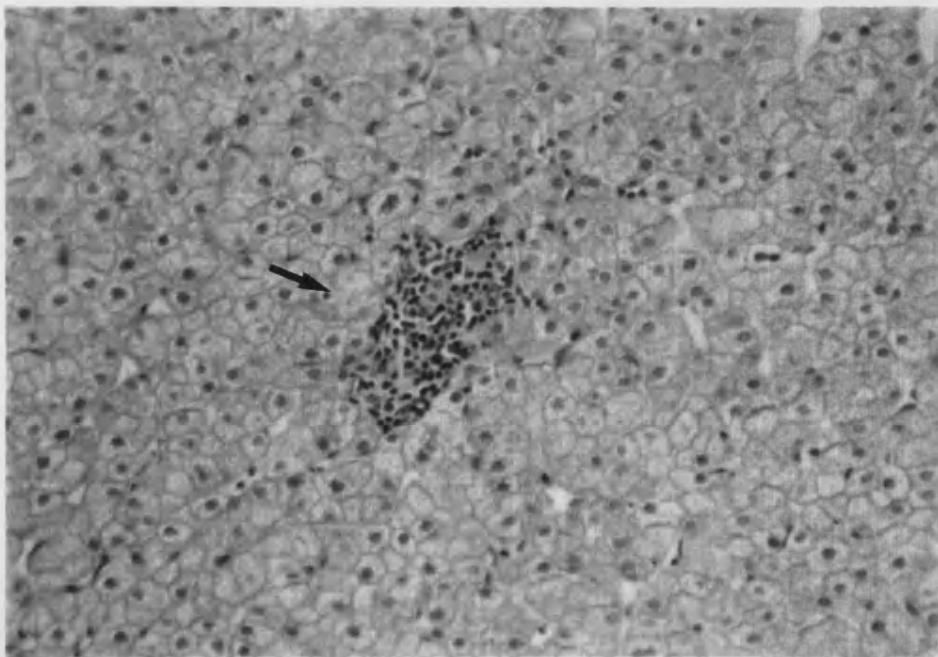
FOTOGRAFÍA 1. HEPATITIS CRÓNICA LOBULAR. Hombre de 25 años con HC lobular de origen autoinmune. Alanina-aminotransferasa sérica de 1,68 veces el valor de referencia. Las secuencias RM SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) y STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) muestran el parénquima hepático con una intensidad de señal normal (isointenso respecto a la grasa en la secuencia STIR). Cocientes de intensidad: H/B T1 = 1,30, H/G T1 = 0,6, H/G STIR = 1,25. (C) Aspecto histológico con un foco de necrosis y moderada inflamación lobulillar (flecha). Índice de Knodell de 1 (0-1-0-0). Tinción H&E, x16.



A

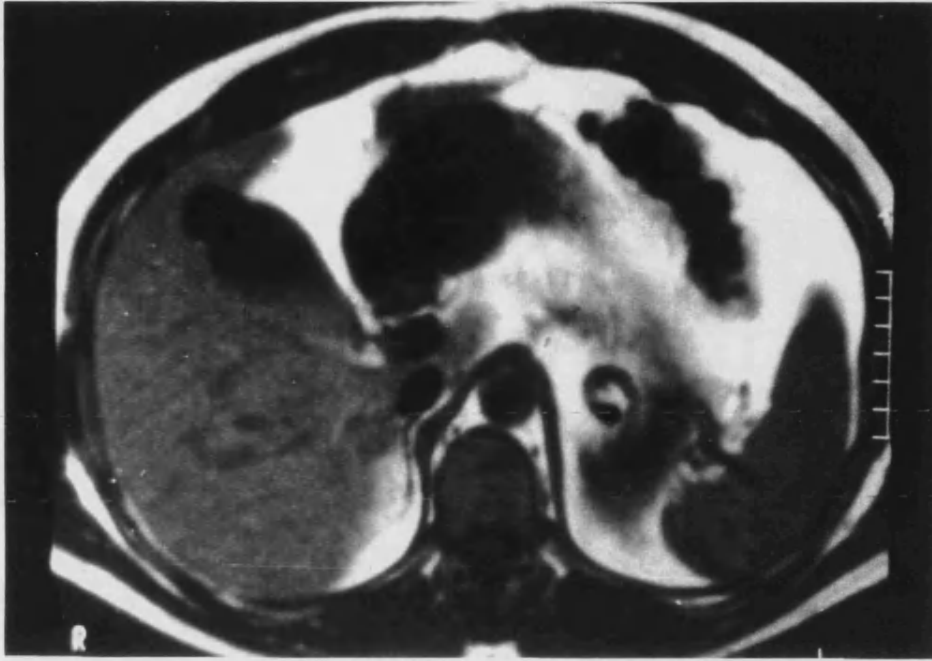


B

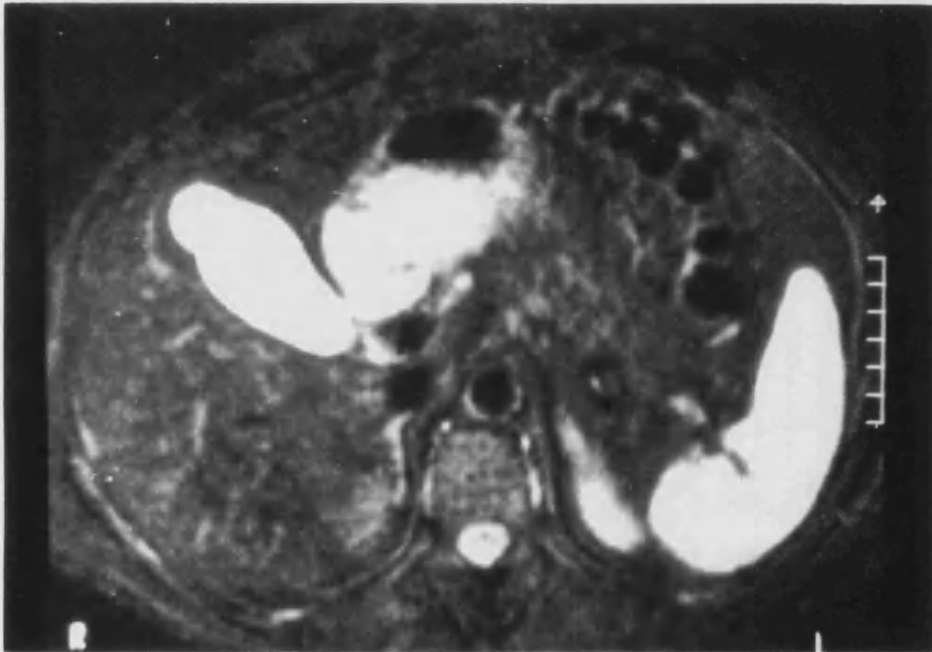


C

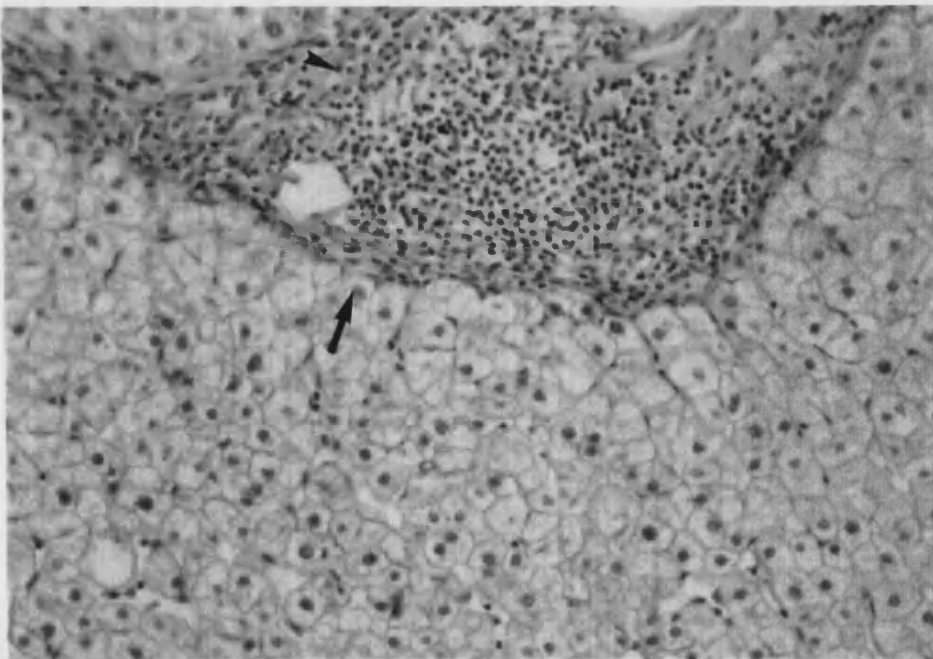
FOTOGRAFÍA 2. HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE. Hombre de 31 años con HC persistente atribuida a la infección por el VHC. Elevación de la GPT de 1,27 veces el valor de referencia. Parénquima hepático con intensidad de señal más baja de lo normal en la secuencia SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) e isointenso respecto a la grasa en la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B). Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,29, H/G T1 = 0,66, H/G en STIR = 1,08. (C) La sección histológica muestra infiltrado inflamatorio en el espacio porta (cabeza de flecha), integridad de la membrana limitante (flecha) y arquitectura hepática conservada. El índice de Knodell fue 2 (0-1-1-0). Tinción H&E, x16.



A

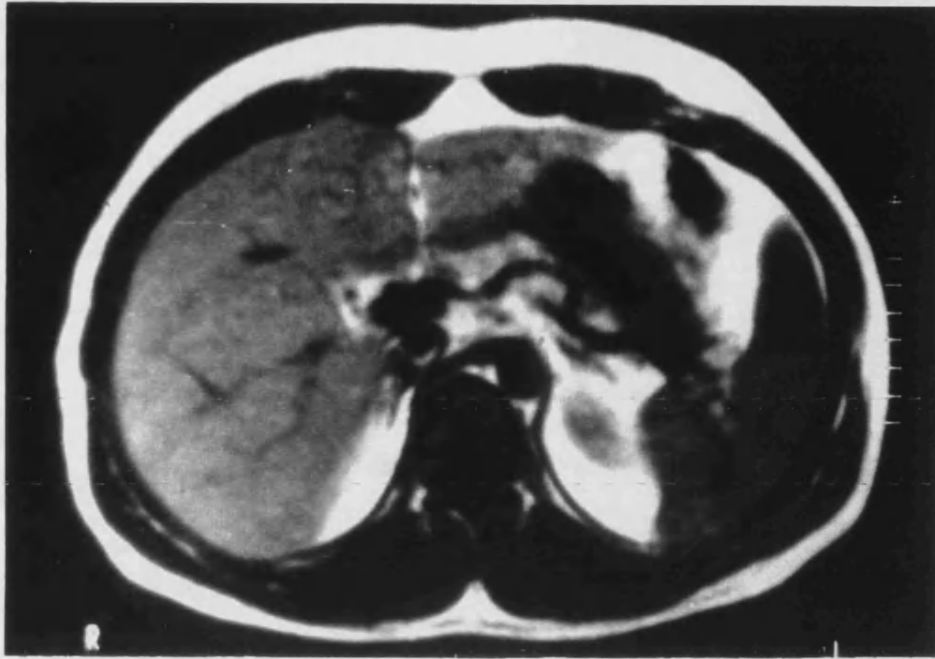


B

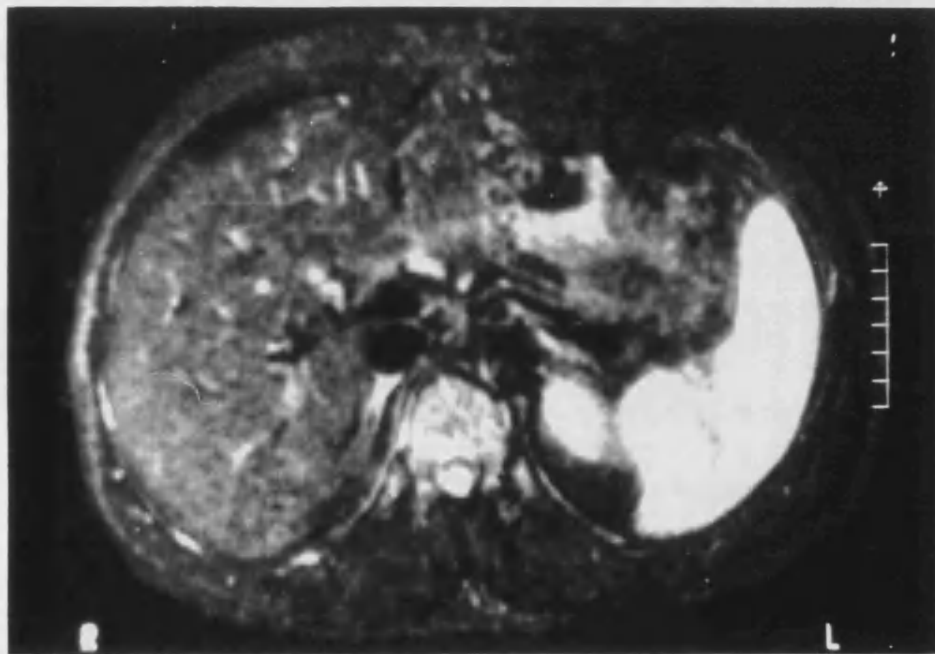


C

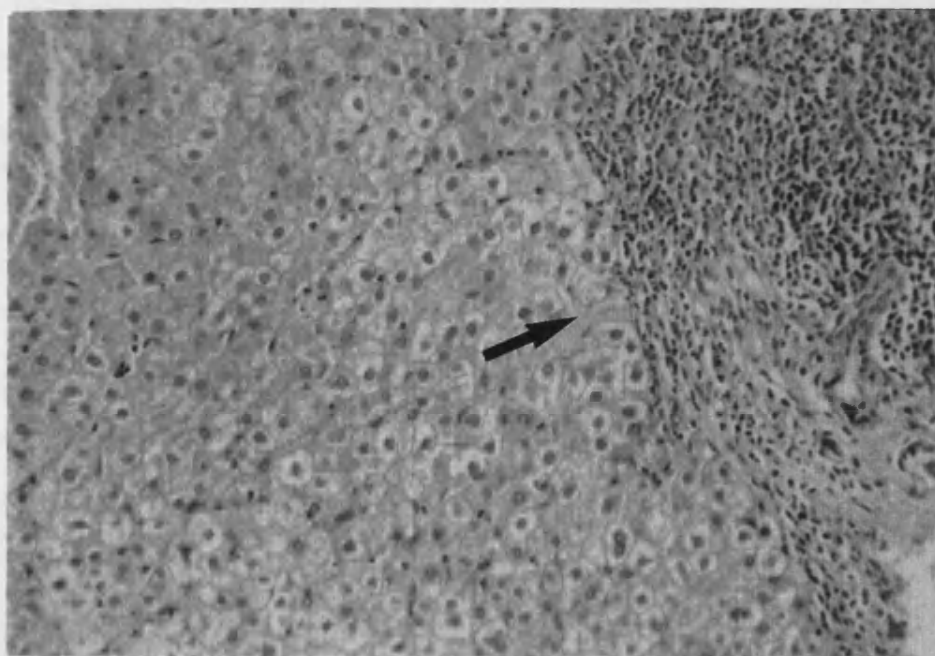
FOTOGRAFÍA 3. HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE. Hombre de 27 años con HC persistente atribuida a la infección por el VHC. Alanina-aminotransferasa sérica de 3,59 veces el valor de referencia. La intensidad de señal hepática es normal en la secuencia SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) mientras que en la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) el hígado muestra una hiperintensidad moderada y uniforme con respecto a la grasa. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,36, H/G T1 = 0,7, H/G en STIR = 1,5. (C) El estudio histológico evidencia espacio porta con intenso infiltrado inflamatorio (flecha), sin necrosis en la membrana limitante. Índice de Knodell de 6 (0-1-4-1). Tinción H&E, x16.



A

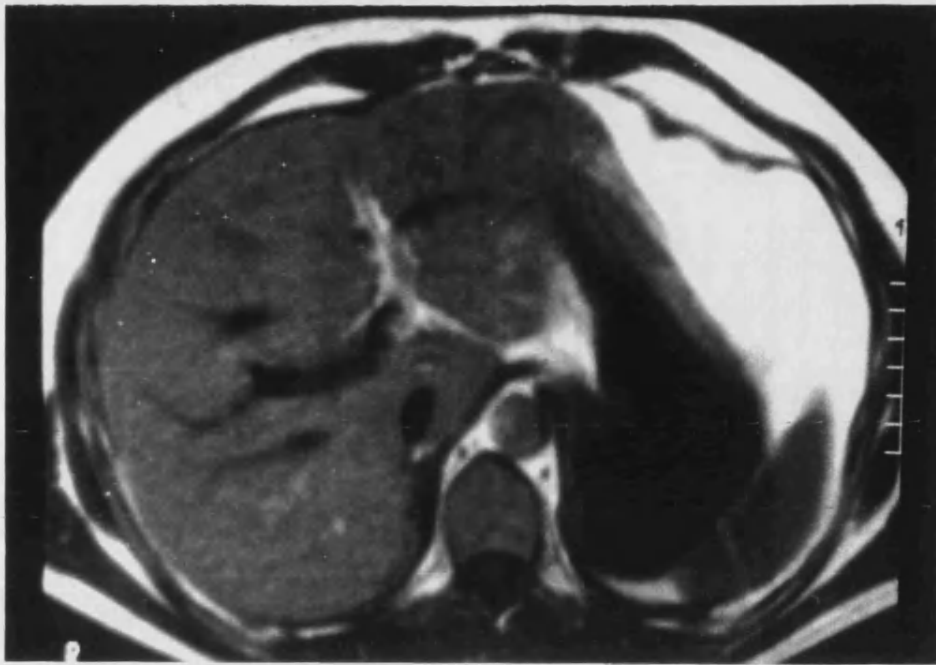


B

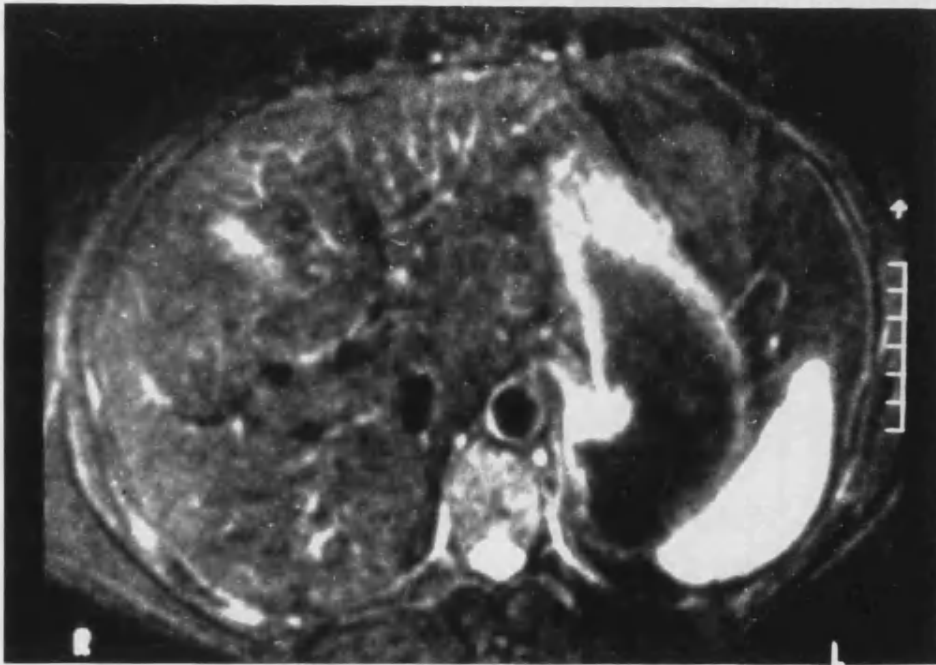


C

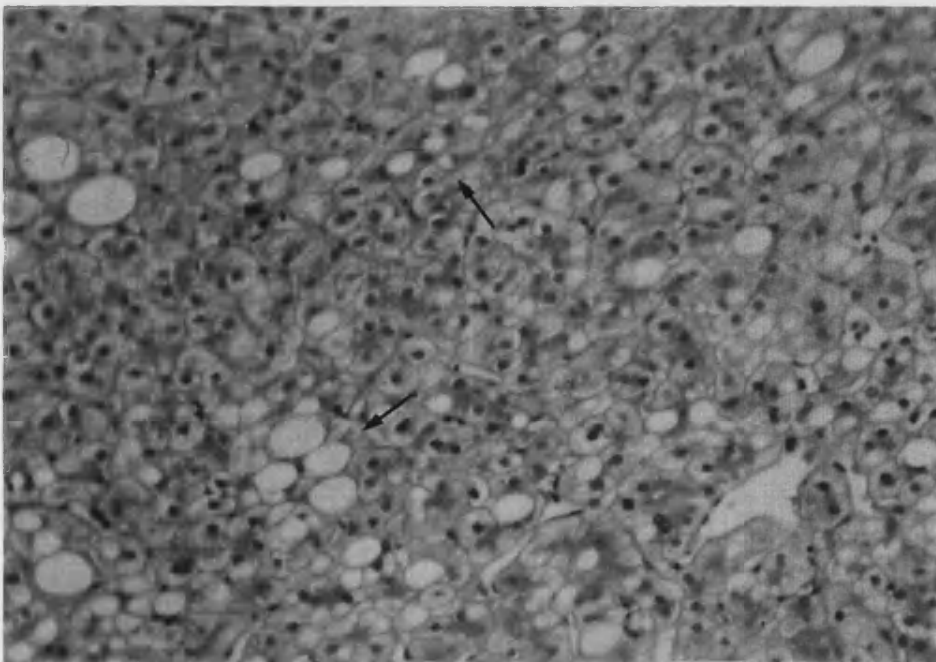
FOTOGRAFÍA 4. ESTEATOSIS HEPÁTICA. Hombre de 37 años, con una elevación de la alanina-aminotransferasa sérica de 1,81 veces respecto al valor de referencia, y hábito etílico. En las secuencias SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) y STIR (TR=1.487/TE=44/ TI=100) (B) el parénquima hepático se observa con una intensidad de señal normal (isointenso respecto a la grasa en la secuencia STIR). Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,19, H/G T1 = 0,53, H/G STIR = 1,13. (C) La sección histológica muestra múltiples vacuolas de grasa de pequeño y gran tamaño (flechas). El índice de actividad histológica fue de 2 (0-1-1-0). Tinción H&E, x16.



A



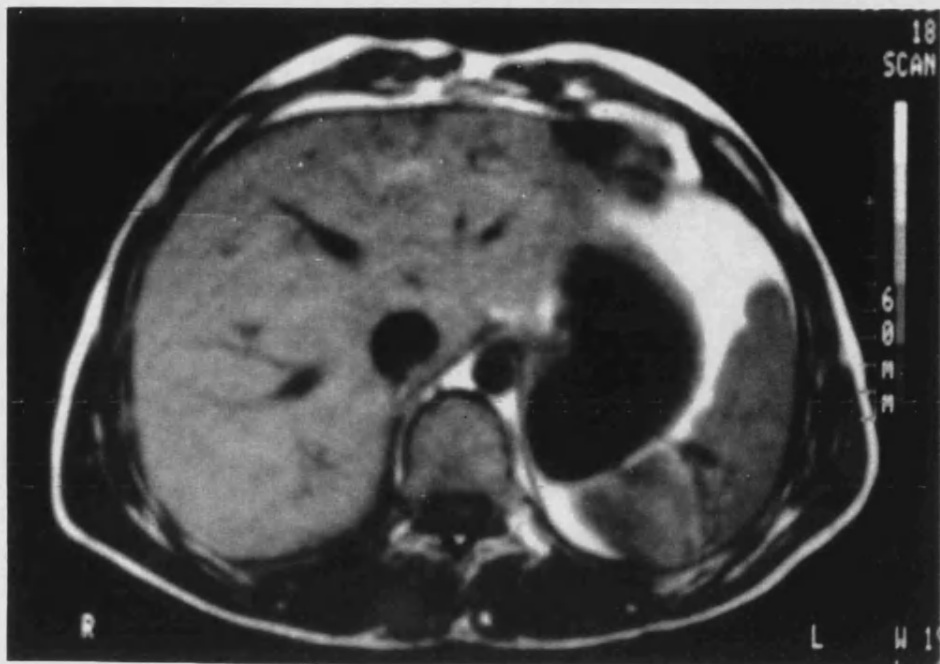
B



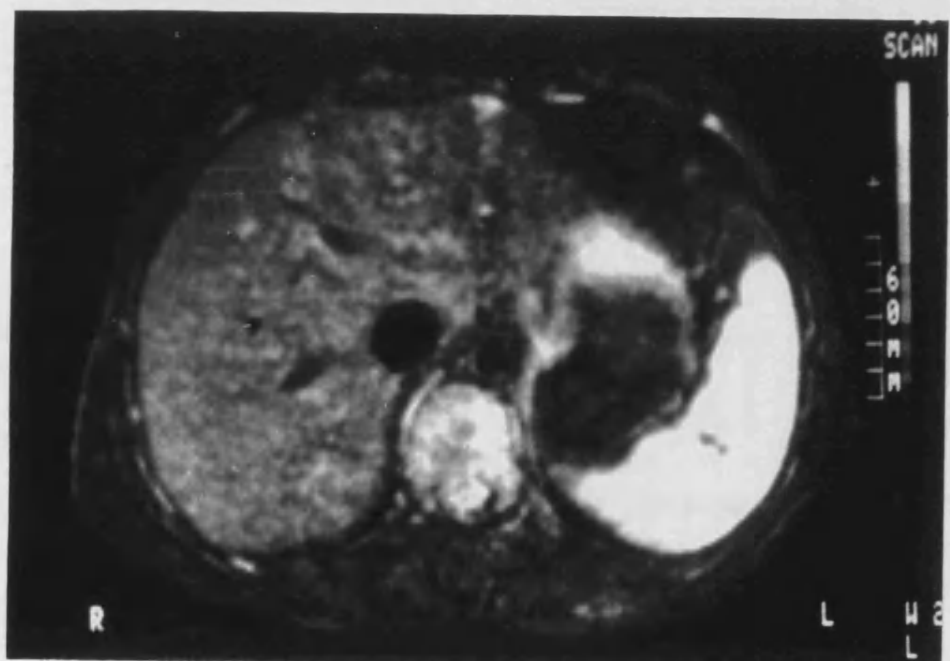
C

FOTOGRAFÍA 5. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA sin formación de necrosis en puentes.

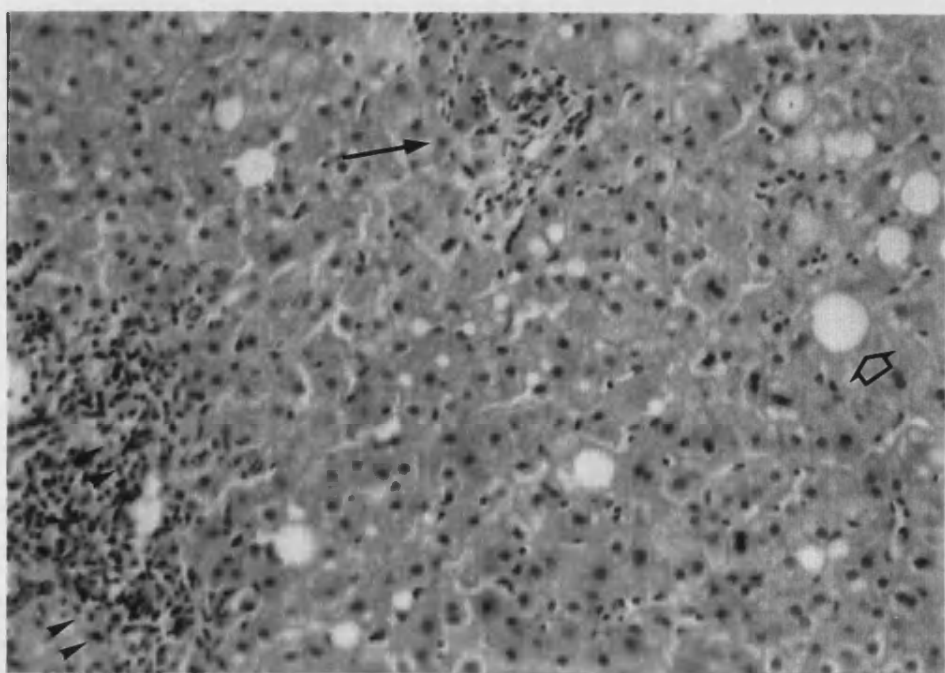
Hombre de 20 años portador del VHB, con elevación de la GPT 3,57 veces el valor de referencia. La secuencia SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) muestra un hígado con intensidad de señal normal. En la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) el parénquima hepático es moderadamente hiperintenso de forma difusa con respecto a la grasa. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,2, H/G T1= 0,6, H/G en STIR = 2. (C) La sección histológica muestra células inflamatorias que, desde el espacio porta, atraviesan la membrana limitante, rodeando algunos hepatocitos (puntas de flecha). Foco de necrosis lobulillar (flecha larga) y vacuolas grasas aisladas (flecha hueca). Índice de actividad histológica 8 (1-1-4-2). Tinción H&E, x16.



A



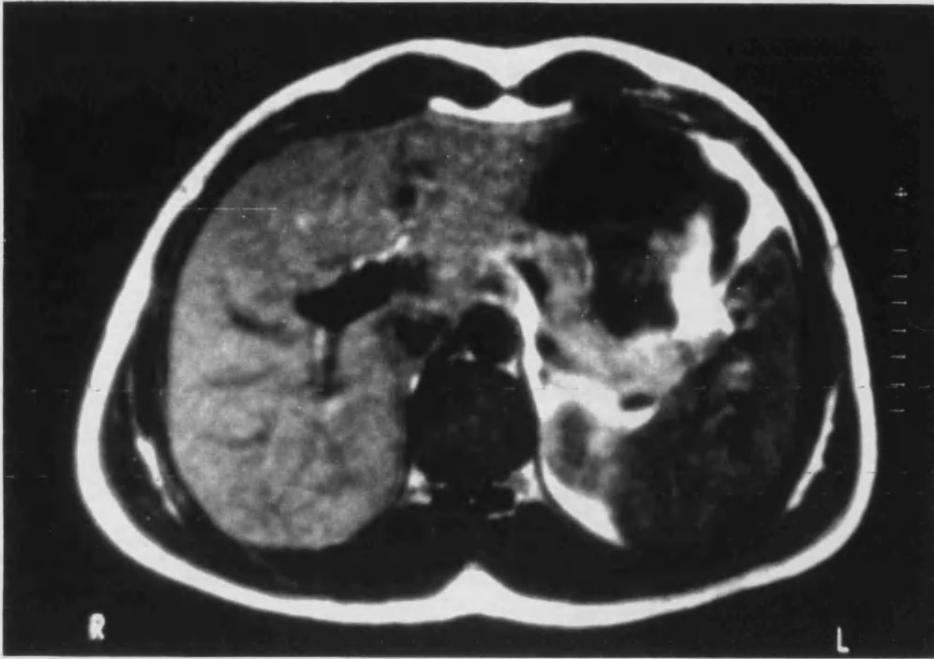
B



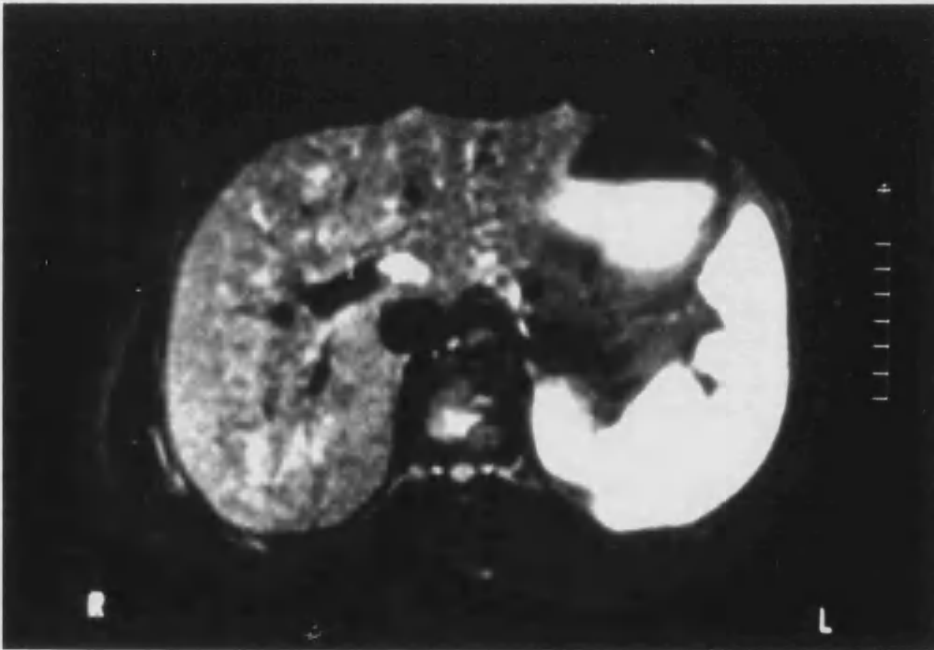
C

FOTOGRAFÍA 6. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA con formación de necrosis en puentes.

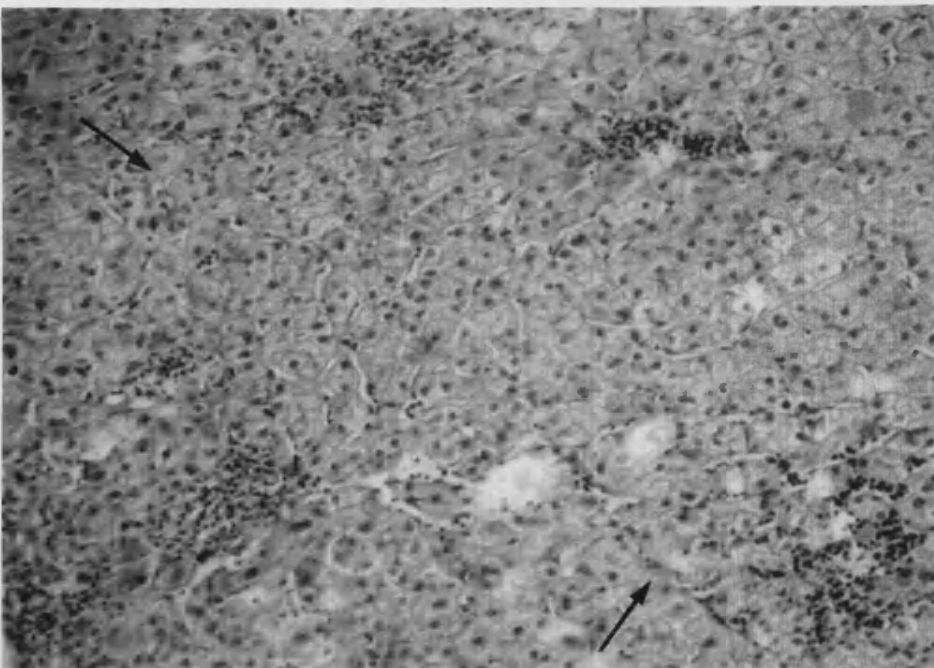
Hombre de 23 años con sospecha de HC activa por infección del VHC, que presenta una elevación de la GPT 5,13 veces el valor de referencia. En la secuencias SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) el hígado se evidencia con intensidad de señal normal, mientras que en la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) se observa moderadamente hiperintenso de forma difusa. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,25, H/G T1 = 0,6, H/G en STIR = 2,08. (C) Aspecto histológico de HC activa con intenso infiltrado inflamatorio en varios espacios porta e inflamación periportal que tiende a extenderse por tabiques fibrosos (flechas). Índice de actividad histológica 7 (1-1-4-1). Tinción H&E, x16.



A



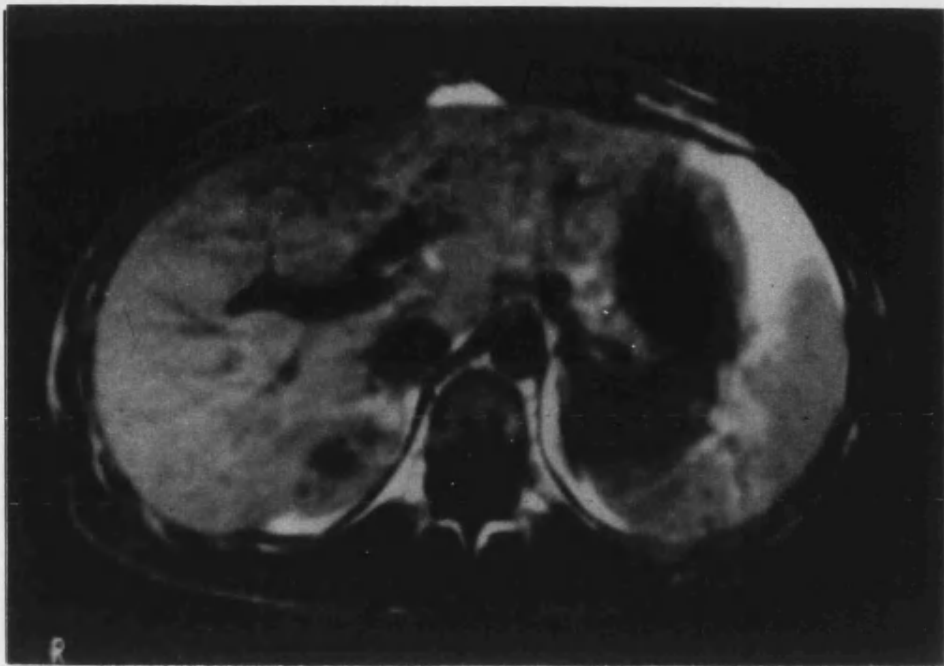
B



C

FOTOGRAFÍA 7. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA con formación de necrosis en puentes.

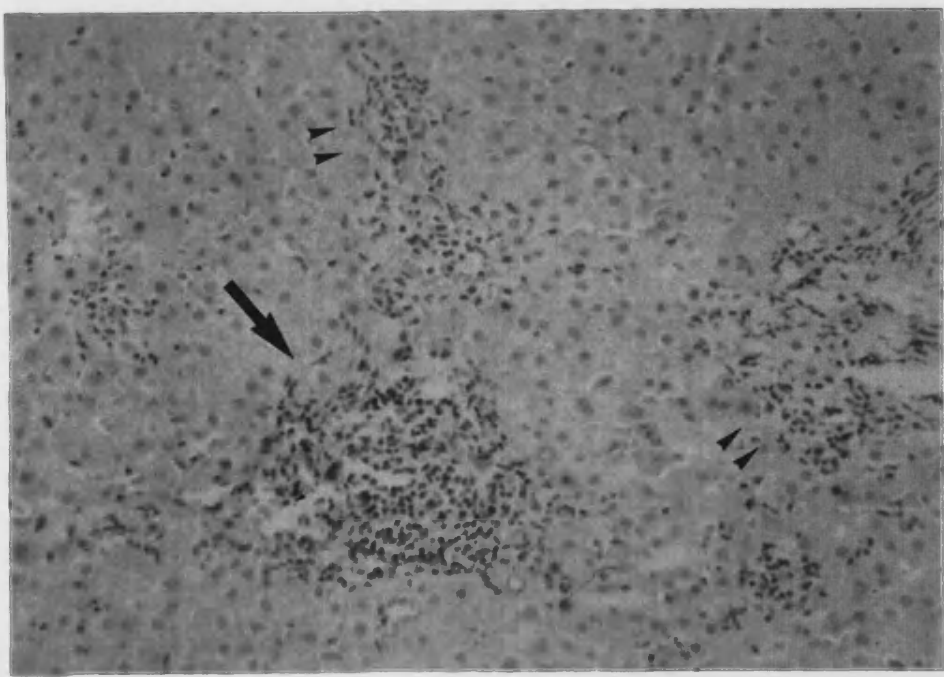
Mujer de 62 años con GPT elevada 3,59 veces el valor de referencia y sospecha de HC activa por infección del VHC. El parénquima hepático presenta una intensidad de señal normal en SE-T1 (TR=500/TE=20) (A). En la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/ TI=100) (B) el hígado es marcadamente hiperintenso de forma difusa con respecto a la grasa. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,2, H/G T1= 0,6, H/G en STIR = 2. (C) La sección histológica muestra espacio porta con infiltrado inflamatorio (flecha larga), rotura de la membrana limitante e infiltración inflamatoria de los tabiques fibrosos (puntas de flecha). El índice de actividad histológica fue 10 (2-3-4-1). Tinción H&E, x16.



A

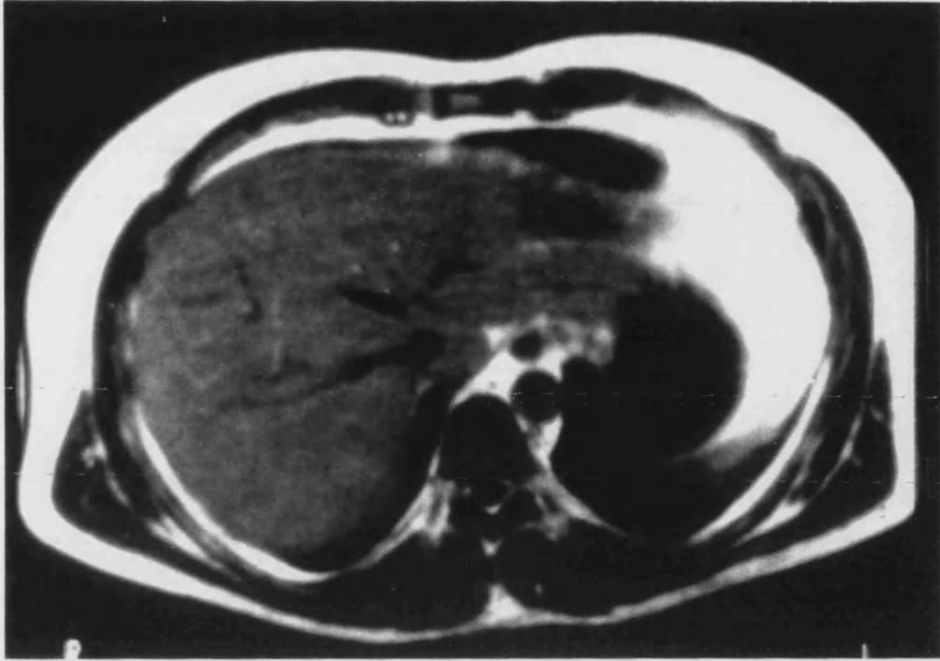


B



C

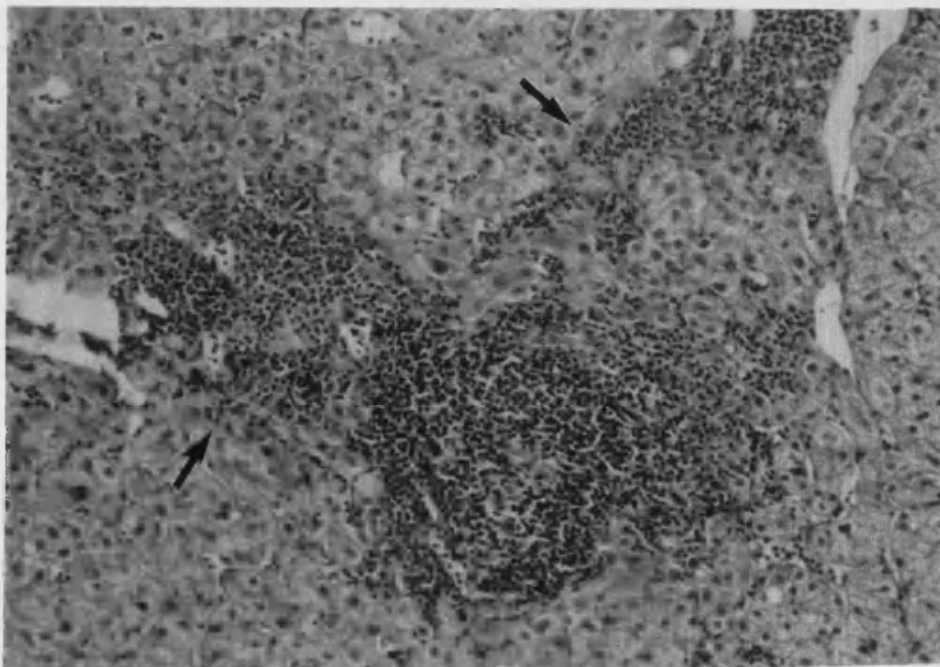
FOTOGRAFÍA 8. CIRROSIS HEPÁTICA. Hombre de 32 años con sospecha de cirrosis hepática secundaria a hábito etílico e infección por el VHC. Elevación marcada de la GPT (7,54 el valor de referencia). La secuencia SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) evidencia el hígado con una intensidad de señal normal, mientras que en la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) el parénquima hepático es moderadamente hiperintenso de forma difusa con respecto a la grasa. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,21, H/G T1 = 0,53, H/G en STIR = 2,07. (C) El estudio histológico muestra un espacio porta intensamente infiltrado por células inflamatorias del que parten dos tabiques que presentan también importante infiltrado inflamatorio (flechas). El índice de actividad histológica fue 13 (3-3-4-3). Tinción H&E, x16.



A

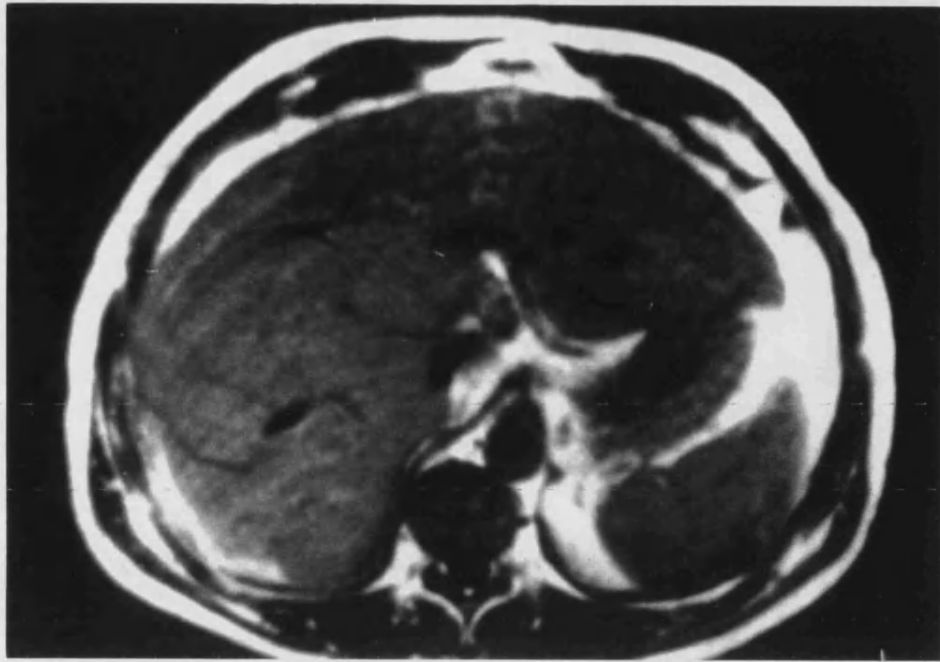


B



C

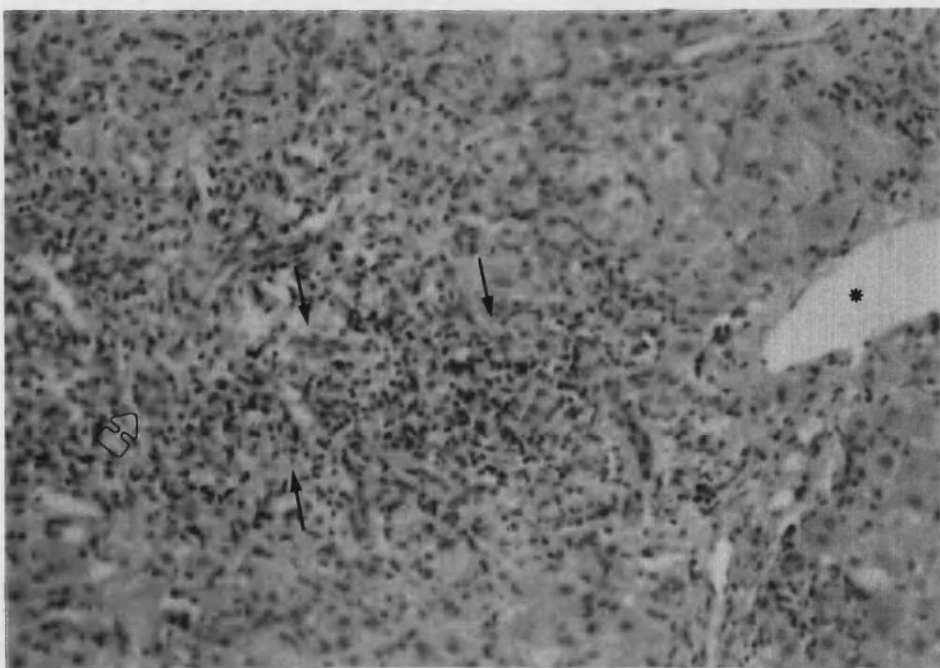
FOTOGRAFÍA 9. CIRROSIS HEPÁTICA. Hombre de 52 años con sospecha clínica de cirrosis hepática de origen alcohólico. Niveles de GPT 1,73 veces el valor de referencia. En las imágenes SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) se observan cambios morfológicos de cirrosis (disminución del tamaño del LHD, con hipertrofia del LHI y lóbulo caudado). En la secuencia STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) se evidencia el hígado marcadamente hiperintenso con un patrón en mosaico debido a la presencia de nódulos de regeneración isointensos. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,12, H/G T1= 0,59, H/G en STIR = 2,48. (C) El estudio histológico muestra un septo fibroso con intenso infiltrado inflamatorio (flechas largas) uniendo el espacio portal y la vena central del lobulillo (flecha hueca); es la denominada unión central-portal. (*) Rama portal. El índice de actividad histológica fue 14 (6-1-3-4). Tinción H&E, x16.



A

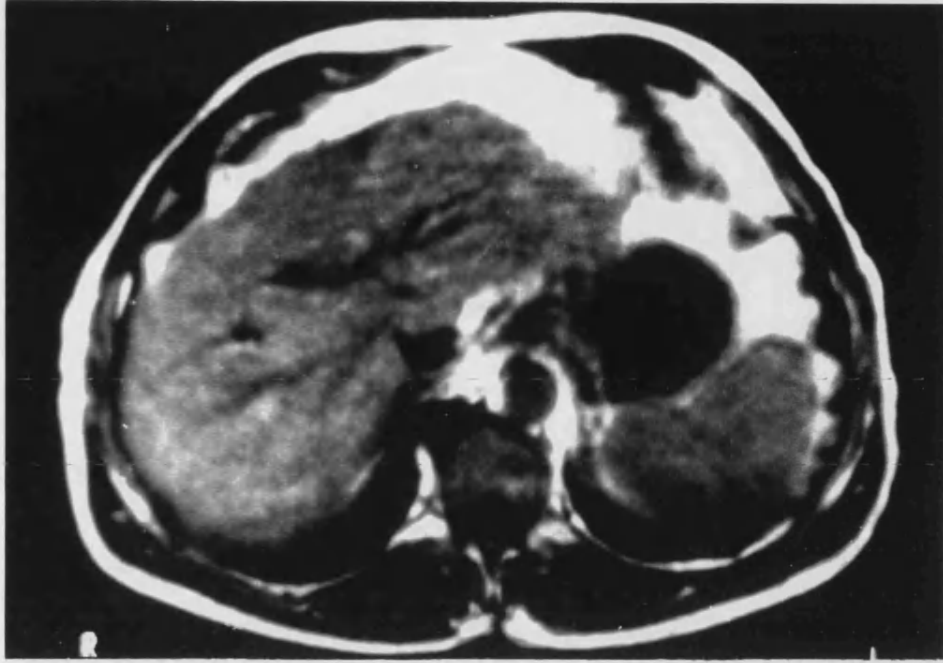


B

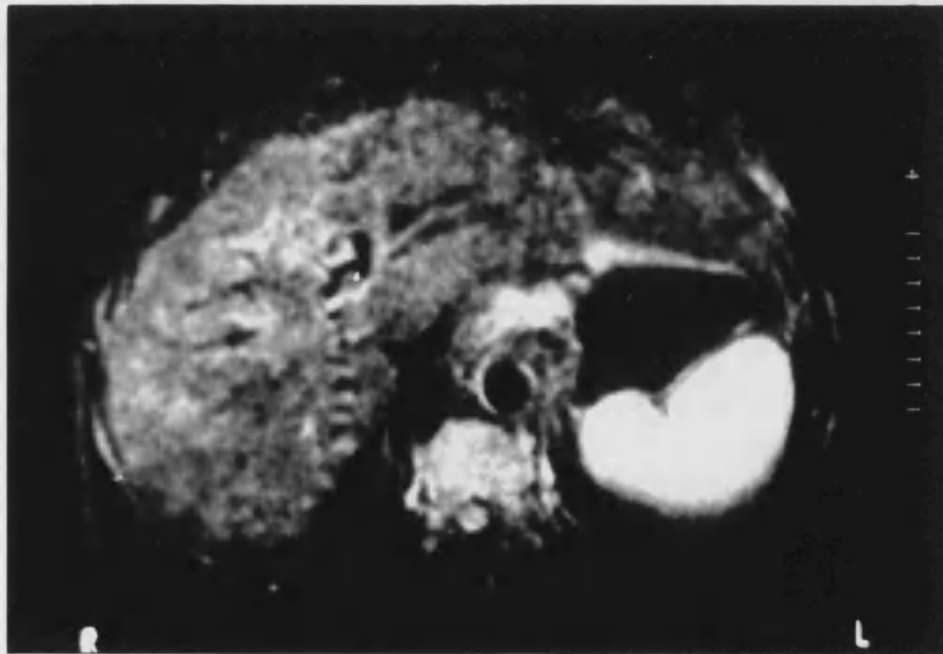


C

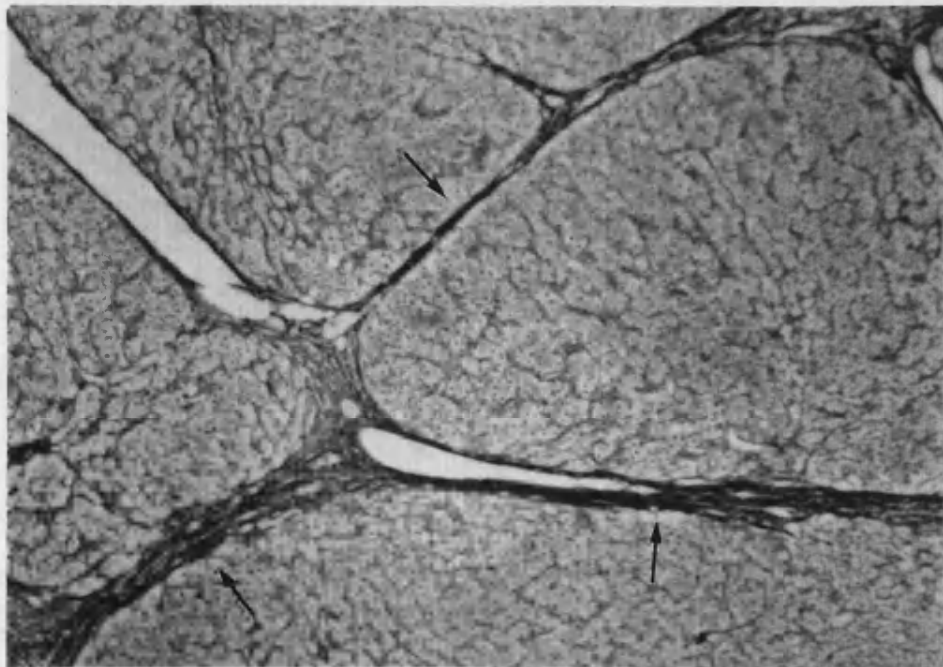
FOTOGRAFÍA 10. CIRROSIS HEPÁTICA. Hombre de 77 años con elevación de la GPT (2 veces el valor de referencia) y sospecha de hepatopatía secundaria al abuso de alcohol y a la infección por el VHB. En la secuencia SE-T1 (TR=500/TE=20) (A) la intensidad de señal hepática es normal, mientras que en las imágenes STIR (TR=1.487/TE=44/TI=100) (B) se observa el hígado moderadamente hiperintenso, con nódulos de regeneración que conforman un patrón en mosaico. Cocientes de intensidad de señal: H/B T1 = 1,03, H/G T1 = 0,59, H/G en STIR = 1,55. (C) Aspecto histológico de cirrosis hepática macronodular, con gruesos tabiques fibrosos (flechas) rodeando los nódulos de regeneración. El índice de actividad histológica fue 22 (10-4-4-4). Tinción Reticulina, x16.



A



B



C

DISCUSIÓN

CONSIDERACIONES GENERALES

La **hepatitis crónica (HC)** es una inflamación del hígado con una duración superior a seis meses. La clasificación en dos grandes grupos se sustenta en la demostración de lesiones histológicas características: infiltrado inflamatorio portal, de predominio linfocitario, sin necrosis de la membrana limitante en la HC persistente e inflamación portal y periportal y necrosis de los hepatocitos, con típica necrosis parcelar periférica, en la HC activa (53). Estos cambios histopatológicos están relacionados con el espacio porta que, situado en la periferia del lobulillo hepático, está formado por ramas de la arteria hepática, canalículo biliar y vena porta, circundados por la membrana limitante, constituida por los hepatocitos que conforman la interfase entre el lobulillo y el espacio porta. La necrosis parcelar periférica o necrosis en sacabocados consiste en la infiltración de algunas áreas portales por células inflamatorias con erosión de la membrana limitante, y su aparición se considera el principal indicador, aunque no el único, de la posible transición de la hepatitis crónica a cirrosis (56). Entre las causas de la hepatitis crónica se incluyen la infección crónica por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis D, las reacciones autoinmunes, fármacos y toxinas. En un pequeño porcentaje de pacientes, la causa es desconocida. La proporción de cada una de estas formas etiológicas varía considerablemente dependiendo de factores geográficos, la prevalencia de la infección viral y de conductas de alto riesgo, y el diagnóstico etiológico se basa principalmente en la verificación serológica.

La **HC lobulillar** parece ser una forma prolongada y fluctuante de hepatitis aguda, con la que tiene hallazgos clínicos e histopatológicos comunes, aunque la balonización de los hepatocitos, los cuerpos acidófilos y la inflamación portal tienden a ser menos notorios y, la necrosis focal, la activación de células de Kupffer y la fibrosis portal relativamente pronunciadas (62).

La **hepatitis alcohólica** se caracteriza por tumefacción de los hepatocitos con o sin cambios grasos, fibrosis pericelular, hialina de Mallory e infiltración focal por neutrófilos (162). Mientras la HC persistente raramente progresa a cirrosis hepática, la HC activa y la

hepatitis crónica alcohólica pueden hacerlo por medio de septos fibrosos irregulares localizados en la interfase portal-parenquimatoso (94).

La **esteatosis hepática (EH)** se caracteriza por el depósito de vacuolas de grasa en el interior de los hepatocitos, en ocasiones asociado a necrosis e infiltrado inflamatorio, localizándose preferentemente en las áreas centrolobulillares (94). Aunque puede ser un proceso reversible, se acepta la progresión a cirrosis en pacientes que no dejan de ingerir alcohol (148).

La **cirrosis hepática (CH)** es un proceso difuso caracterizado por fibrosis hepática asociada con nódulos de arquitectura anormal. Los nódulos pierden la organización lobular normal y están rodeados por septos fibrosos. La CH es una enfermedad crónica y progresiva, que condiciona disfunción de los hepatocitos e hipertensión portal (53).

El estudio anatomopatológico de las biopsias hepáticas es un parámetro valioso para evaluar el curso evolutivo y la severidad de estas enfermedades. Aunque se han propuesto diferentes sistemas de cuantificación (56,77,189), el más ampliamente utilizado es el índice de actividad histológica, también conocido como el índice de Knodell. Este método ofrece una buena correlación entre la severidad de las descripciones histológicas convencionales y un sistema de puntuaciones numéricas que valora, de forma independiente, los diferentes componentes de las lesiones histológicas separadas en cuatro grupos: necrosis periportal, necrosis lobulillar, inflamación portal y fibrosis (77). Es también un método objetivo y reproducible, con mínimas diferencias inter e intraobservador, y con una utilidad clínica demostrada (56). Su mayor limitación es un error potencial en la toma de muestra. La laparoscopia proporciona la oportunidad de obtener muestras de biopsia de las áreas que parecen estar mayormente afectadas, disminuyendo el posible error de muestreo de la biopsia a ciegas (190).

El diagnóstico y tratamiento de las hepatitis crónicas y cirrosis hepática se basa en una combinación de factores clínicos, bioquímicos, inmunes, virales e histológicos. El diagnóstico radiológico por medio de ecografía, medicina nuclear, TC y RM se fundamenta en la demostración de cambios morfológicos groseros. Estos métodos de imagen presentan una

capacidad diagnóstica limitada puesto que las alteraciones morfológicas que detectan son hallazgos tardíos y poco fiables de enfermedad parenquimatosa difusa (80,84,86,105,110,175). Algunos trabajos (19,21,22,86,87) describen un aumento en la intensidad de señal hepática con el empleo de las secuencias SE-T1 y SE-T2 en las HC activas, mientras que en la cirrosis hepática, los hallazgos en las secuencias SE dependen del campo magnético utilizado. Así, aunque los estudios iniciales describían un alargamiento en el valor de T1 en el hígado cirrótico (21,22), en otros trabajos no parecen existir alteraciones en la intensidad de señal hepática en RM de campos bajo o medio (0,15-0,5 T) (19,20,23,86,105), y sólo el empleo de RM de campo alto (1,5 T) permitió observar ocasionalmente una disminución y un aumento en la intensidad de señal en imágenes obtenidas con secuencias SE-T1 y SE-T2 respectivamente (123). Demostrada su ineficacia para establecer el diagnóstico en otras hepatopatías, la RM se ha utilizado para el estudio de las enfermedades hepáticas difusas que alteran la intensidad de señal del parénquima hepático, la esteatosis y la hemocromatosis, suscitando menor interés el estudio de la correlación entre los hallazgos en RM de las hepatitis crónicas y la cirrosis y la actividad histológica de estas enfermedades (19,20,30,191-194).

La mayoría de las secuencias de pulso en RM se destinan a optimizar la detección y caracterización de las lesiones hepáticas focales. Mientras que la secuencia SE es una técnica estándar en el examen RM del hígado, la secuencia STIR ha comenzado a utilizarse más recientemente (26). Haremos un breve repaso de la intensidad relativa de las diversas estructuras que componen el hemiabdomen superior en estas secuencias de pulso. En SE-T1 el hígado es mucho menos intenso que la grasa subcutánea y retroperitoneal, pero más intenso que el bazo, las adrenales y el músculo. El páncreas tiene una intensidad similar a la del hígado (22,182). El aire, el bario y el líquido en el interior del tubo digestivo son muy hipointensos. Los vasos son negros por el artefacto de vacío de señal, excepto cuando la sangre presenta turbulencias o genera artefactos que pueden producir cierta señal. En el interior del hígado los vasos hepáticos, en ocasiones, no se distinguen de la vía biliar, aunque suelen ser más oscuros: los vasos son negros por el artefacto de vacío por flujo, y la bilis es oscura por su T1 muy largo (168). En las secuencias SE-T2 la vía biliar es brillante (por su T2 largo) y los vasos continúan siendo hipointensos. En estas secuencias T2 el hígado es mucho menos intenso que el bazo y la grasa subcutánea, menos que el páncreas y más intenso que el músculo (29,131). En la secuencia

STIR la grasa es marcadamente hipointensa, algo más que el hígado. El páncreas es también bastante hipointenso y las adrenales discretamente hiperintensas. El bazo y los riñones son muy hiperintensos en esta secuencia STIR (29).

Las imágenes en STIR proporcionan una intensidad de señal global baja, aunque las relaciones de señal-ruido y contraste-ruido son similares a las del SE-T1. De gran importancia es la característica única de la secuencia STIR: el fenómeno de la anulación de señal. Este hecho es debido a la recuperación parcial de la magnetización longitudinal después de que la radiofrecuencia inicial de 180° invierta la magnetización. El punto nulo se basa en el T1 del tejido en el que se tiene interés en minimizar la señal. El TI elegido para los estudios hepáticos debe ser el idóneo para minimizar la señal de la grasa y del hígado normal, mientras que el TR y el TE deben incrementar al máximo la sensibilidad del T1 y T2 (27). En nuestro diseño de estudio hepático se eligieron para las secuencias SE-T1 un TR de 500 msec y un TE de 20 msec basados en la literatura (9,16,23) y se han utilizado en la secuencia STIR parámetros (TR=1487 msec/TI=100 msec/TE=44 msec) basándonos en otros investigadores (25,26) y en las características del equipo RM disponible. De cada uno de los 28 sujetos que conformaban el grupo de controles sanos se obtuvieron, mediante esta secuencia STIR, 15 imágenes en las que la intensidad de señal del hígado (660 ± 95 , media \pm DS) y de la grasa (545 ± 93) están disminuidas y son muy similares. El cociente entre ambas se aproxima a la unidad ($1,23 \pm 0,21$, media \pm DS). Esta práctica isointensidad permite que el análisis visual de la intensidad de señal del hígado sea fácil de establecer. Esta facilidad se ve fortalecida por la alta correlación que existe entre el cociente H/G y el brillo hepático. Es previsible que la intensidad de la señal del hígado y la grasa varíe según los parámetros de imagen seleccionados, principalmente el TI y el TE, y según la intensidad del campo magnético utilizado (195). Una mayor supresión de la señal de la grasa puede obtenerse con TI más largos (26), pero el cociente entre la intensidad de señal H/G obtenida resultaría diferente al nuestro, dificultando el análisis cualitativo del brillo.

Otra característica de la secuencia STIR es el efecto sinérgico de la prolongación de T1 y T2 sobre la intensidad de la señal. Este efecto sinérgico es opuesto al efecto de la prolongación de T1 y T2 en la secuencia SE. Así, en STIR, la prolongación de ambos tiempos de relajación, T1 y T2, condiciona un aumento en la intensidad de señal, mientras que en las

imágenes SE un incremento de T1 reduce la intensidad de señal y un aumento en T2 incrementa dicha intensidad, teniendo por tanto efectos antagónicos (14,25,27,28,173). Puesto que las enfermedades hepáticas difusas pueden producir cambios sutiles en los tiempos de relajación T1 y T2 (20), la secuencia STIR debe ser más sensible en la detección de estos cambios.

La técnica STIR empleada (IR/TR=1.487/TI=100/TE=44) presenta pocos artefactos de imagen, y aunque es una de las secuencias RM más sensibles para detectar lesiones hepáticas, la mayoría de estudios que comparan la detectabilidad de las secuencias hepáticas no la incluyen. En principio, la preferencia de muchos autores por las técnicas SE frente a las IR está basada probablemente en la capacidad de las SE de generar imágenes potenciadas tanto en T1 como en T2, la facilidad de su puesta en marcha y manejo en todos los equipos RM comerciales (176) y la menor resolución anatómica del STIR frente al SE-T1 (9,85). Sin embargo, cuando un equipo RM disponga adecuadamente de esta secuencia STIR, es aconsejable su empleo como técnica básica de estudio hepático debido a su alta sensibilidad tanto en la detección de lesiones como en la determinación de la extensión del proceso patológico (196).

La secuencia SE potenciada en T2 con doble eco (TR=2.200-2.500/TE=40,120) se debe añadir en el estudio en los casos en que existan lesiones focales asociadas, por su resolución anatómica y por su excelente capacidad para demostrar y caracterizar dichas lesiones con una alta fiabilidad (5,6,16).

CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS

1. CONSIDERACIONES SOBRE LAS INTERRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS

El análisis cuantitativo comparando los cocientes de intensidad de señal H/G en STIR permite diferenciar entre hígados normales y los afectos de hepatopatías difusas. Estos cocientes son significativamente diferentes para las enfermedades hepáticas crónicas leves y para las más severas. Así, las HC lobulillares, las HC persistentes y las esteatosis presentan unos cocientes pequeños mientras que las HC activas, las HC alcohólicas y las cirrosis hepáticas muestran cocientes mayores (Figuras 1 y 2). Por el contrario, los cocientes de intensidad de señal H/B e H/G en SE-T1 no permiten distinguir de forma precisa los hígados normales de los patológicos, ni son útiles para diferenciar las distintas hepatopatías entre sí.

Un hallazgo significativo es la relación encontrada entre los datos cuantitativos y cualitativos aportados por los cocientes H/G en STIR y la intensidad de la señal hepática, demostrando que el cociente H/G aumenta conforme aumenta el brillo hepático, presentando los hígados isointensos los cocientes menores y los hígados marcadamente hiperintensos los cocientes más altos (Figura 3). A ello se añade la relación también significativa entre el brillo hepático en las imágenes en STIR y la presencia de enfermedad difusa, que permite así diferenciar los hígados normales, isointensos en todos los casos, de los afectos de hepatopatía crónica (TABLA IIIa y TABLA IIIb). La intensidad del brillo hepático sin embargo, no es un parámetro válido para reconocer el tipo de enfermedad difusa crónica, aun cuándo ningún paciente con HC lobulillar (FOTOGRAFÍA 1), HC persistente (FOTOGRAFÍAS 2 y 3), HC alcohólica o esteatosis (FOTOGRAFÍA 4) presentó una hiperintensidad marcada. Del mismo modo, el análisis cualitativo del patrón de intensidad sirve para diferenciar sujetos normales de pacientes con enfermedad crónica severa. Como se observa en la TABLA IVa y en la TABLA IVb, el 58,5% de los hígados que presentaban un patrón de hiperintensidad difusa se correspondieron con el diagnóstico histopatológico de HC activa, y el 29,2% con el de cirrosis hepática. El patrón en mosaico se observó en el 89,2% en la cirrosis hepática. Con todo lo expuesto, se puede asignar un comportamiento distinto en el brillo y el patrón de brillo en STIR

de los hígados sanos y los afectos de hepatopatías difusas, lo que permite diferenciar visualmente sujetos normales de pacientes con enfermedad hepática crónica severa (**FOTOGRAFÍAS 5-8**). Aunque importante, esta distinción rara vez tiene relevancia clínica. El diagnóstico de las hepatitis crónicas y la cirrosis hepática se basa más en los estudios clínicos e histopatológicos que en los métodos de imagen. Sin embargo, debe conocerse la alta correlación existente entre un hígado difusamente hiperintenso en STIR y la presencia de hepatitis crónica y cirrosis, y entre un patrón en mosaico y la cirrosis hepática. Este patrón en mosaico es debido a la presencia de nódulos de regeneración de intensidad normal o baja, asociados a un fondo hepático iso o hiperintenso (**FOTOGRAFÍAS 9 y 10**). Así, este patrón reticulado o en mosaico está probablemente constituido por nódulos sideróticos hipointensos (**134**) en el seno de un hígado de intensidad normal, o por septos hiperintensos que rodean nódulos de intensidad normal. Las bandas hiperintensas que separan nódulos de regeneración representan septos fibrosos con infiltración de células inflamatorias (**134**). Este patrón en mosaico se ha observado también con el empleo de bobinas de superficie en secuencias eco de gradiente T2* (**197**) y en imágenes potenciadas en T1 después de la administración de contraste IV (gadopentetate de dimeglumina) (**161**), que realza preferentemente los septos inflamatorios alrededor de los nódulos. En nuestra experiencia, el patrón en mosaico puede estar raramente presente en las HC activas (5,3%), aunque la posibilidad de una cirrosis hepática coexistente debe ser completamente excluida en estos casos.

No se encontró ninguna relación entre las causas etiológicas de las hepatopatías estudiadas (VHB, VHC, alcohol, autoinmune y criptogénica) y el brillo o el patrón de las imágenes STIR, lo que sugiere una escasa influencia del origen de la enfermedad hepática crónica sobre la intensidad de la señal hepática.

Otro aspecto importante es el análisis cuantitativo que relaciona los cocientes de intensidad de señal H/G en STIR y el índice de actividad histológica y que pone de manifiesto una alta asociación entre ellos, resultando que a mayor cociente corresponde un mayor índice de Knodell (**Figura 4**). Cuando la relación se establece entre el cociente de intensidad de señal H/G y el índice de Knodell agrupado por severidad, se hace más patente esta dependencia (**Figura 9**). Existe además una relación significativa entre dicho cociente y los componentes histológicos del

índice de Knodell de necrosis periportal, necrosis lobulillar e inflamación portal, de manera que a medida que aumenta el grado de inflamación y necrosis en el hígado, se incrementa proporcionalmente este cociente H/G (Figuras 5-7). La fibrosis, sin embargo, no parece tener una clara asociación con el valor del cociente en STIR (Figura 8). Los resultados de este análisis concuerdan con la relación significativa entre los subgrupos del índice de Knodell y el tipo de enfermedad hepática difusa (TABLA Va), significación que aumenta cuando se agrupan los diagnósticos (TABLA Vb). Se observa así que los pacientes con cirrosis hepática y HC activa muestran los índices más altos al tiempo que presentan también los mayores cocientes de intensidad de señal H/G en STIR.

Del mismo modo, resulta de interés la relación encontrada entre los datos cuantitativos del índice de actividad histológica y los datos cualitativos aportados por la RM (TABLA VIII). Los hígados con un índice de Knodell alto presentaron una intensidad de señal alta en las imágenes STIR (FOTOGRAFÍAS 5-10). Esta relación mantiene la significación estadística cuando se agrupa el índice de Knodell por severidad. Se evidencia así que el brillo del hígado en STIR está relacionado con el índice de Knodell: cuánto más brilla el hígado, mayor es este índice (Figura 17). Cuando la relación se establece entre el brillo y los elementos individuales del índice se comprueba que las áreas de necrosis periportal, necrosis lobulillar e inflamación portal son los hallazgos histológicos más estrechamente relacionados con el brillo hepático en STIR, incrementándose proporcionalmente la señal a medida que aumenta el grado de necrosis e inflamación en el hígado. De nuevo, la fibrosis no parece influir en la intensidad de señal. Asimismo, se pone de manifiesto una alta correlación entre el patrón de intensidad y el índice de Knodell. La mayoría de los hígados con hiperintensidad difusa (64,1%) se asociaron con índices intermedios, y el 62,5% de los patrones en mosaico con índices altos. Según estos datos, una intensidad de señal hepática moderada o alta y un patrón difusamente hiperintenso se detectaron principalmente en enfermedades con un índice de Knodell intermedio. La intensidad de señal moderada o alta se relaciona con un índice alto si se asocia con un patrón en mosaico, y éste patrón se ha observado casi siempre (89,2%) asociado a las cirrosis hepáticas.

No menos apreciable es la relación entre los cocientes H/B e H/G en SE y el índice de actividad histológica. Los hígados con un índice de Knodell alto muestran una

tendencia a tener una intensidad de señal baja en SE-T1. Esta tendencia adquiere significación estadística para el cociente H/G cuándo se relaciona con el índice de Knodell agrupado por severidad, de manera que los hígados con menores cocientes presentan los mayores índices de actividad histológica (**Figura 14**). Sin embargo, este aspecto tiene una menor repercusión diagnóstica puesto que la cuantificación visual es más difícil de establecer, ya que los cambios en la intensidad de señal del hígado en SE-T1 con respecto al bazo o a la grasa abdominal, pueden pasar fácilmente desapercibidos a la inspección visual.

La fibrosis hepática tiene poca influencia sobre las imágenes RM en los estudios experimentales. Se considera que la señal RM proviene básicamente de las moléculas de agua y de la grasa, pero no del colágeno (20). Ohno et al (24) correlacionan el cociente de señal hígado/músculo en T1 y la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatopatía. En nuestro estudio, la intensidad de señal no se ha relacionado con la fibrosis. Se ha postulado que la hepatitis pero no la cirrosis altera la intensidad de señal del hígado (105). En nuestra experiencia, la hiperintensidad del hígado en las imágenes STIR en pacientes cirróticos es debida, principalmente, a la necrosis y la inflamación.

De forma similar, el grado de esteatosis no está relacionado con la intensidad de la señal hepática ni con el patrón de brillo en las imágenes STIR. Sin embargo, en imágenes SE-T1, los cocientes H/B son significativamente más altos a mayor grado de infiltración grasa (**Figura 16**). En pacientes con HC alcohólica, frecuentemente asociada a esteatosis, la intensidad de señal hepática en STIR fue independiente del grado de esteatosis pero no del índice de Knodell. Por tanto, las imágenes STIR podrían ser utilizadas para diferenciar de una forma incruenta la esteatosis aislada, que no se detecta en esta secuencia, de la esteatosis asociada a daño celular e inflamación en pacientes con hepatitis alcohólica.

El análisis cuantitativo de las relaciones entre los valores de la alanina-aminotransferasa sérica (GPT) y los cocientes H/G en STIR e H/B e H/G en SE-T1 no mostró ninguna asociación. Sin embargo, se encontró relación significativa entre los valores séricos de GPT y los diversas hepatopatías difusas cuando se excluyeron de la relación los pacientes con cirrosis hepática. Asimismo, la relación entre los niveles de GPT con respecto al valor basal de

referencia y el brillo en STIR fue especialmente significativa cuando se excluyeron las cirrosis hepáticas con patrón en mosaico. El incremento de la GPT refleja su liberación al torrente sanguíneo por parte de los hepatocitos lesionados o, simplemente, un aumento de la permeabilidad celular, y es tanto más acusado cuánto más aguda es la lesión; en la cirrosis hepática la GPT suele mostrar valores mas bajos que en la HC activa (91). La relación del valor de la GPT con el diagnóstico histopatológico una vez excluidos los enfermos cirróticos viene a reflejar el gran porcentaje de estos pacientes que presentan aminotransferasas normales y el hecho de que los niveles séricos de esta enzima no siempre representen de manera fidedigna la severidad de la hepatopatía (56). Sin embargo, la GPT es uno de los pocos parámetros analíticos que reflejan la actividad inflamatoria hepática (76) y su relación con el brillo, viene a sugerir de nuevo la influencia de la lesión hepatocelular y la inflamación sobre la intensidad de la señal hepática en STIR.

2. CONSIDERACIONES SOBRE OTRAS CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LA SEÑAL HEPÁTICA EN LA SECUENCIA STIR

Otros factores, no recogidos en el índice de actividad histológica, pueden influir sobre la intensidad de la señal hepática en STIR y SE. No hemos correlacionado esta intensidad con el contenido hídrico intra y extracelular, con pruebas metabólicas y funcionales, o con la perfusión sanguínea del hígado. Es posible que estos factores puedan modificar la apariencia hepática en las secuencias RM. Además, el papel de la secuencia STIR en la hepatopatía crónica probablemente pueda complementarse con alguna evaluación funcional, del tipo de la RM espectroscópica P-31 con administración de fructosa (88,198,199), o la RM realizada tras la administración intravenosa del contraste superparamagnético óxido férrico (89,105). Otras técnicas RM, como el eco de gradiente con TE corto (134) y las de desplazamiento químico (131,160), se han mostrado eficaces en la detección de nódulos de regeneración y esteatosis respectivamente. Sin embargo, nuestro estudio no intentaba evaluar específicamente estas alteraciones. Por otra parte, las diferencias en el campo magnético, en la radiofrecuencia y las diferencias intrínsecas existentes entre el *hardware* y *software* de los distintos equipos comerciales pueden condicionar variaciones tanto en la imagen obtenida como en los resultados observados (9,16,195).

El incremento de la intensidad de señal hepática en imágenes STIR no es causado exclusivamente por la hepatitis crónica y la cirrosis hepática. Existen varias causas que aumentan la intensidad de señal en STIR. Hemos observado un hígado difusamente hiperintenso en otras condiciones no incluidas en esta serie, tales como colestasis, congestión hepática y otras entidades que probablemente representan hepatitis reactiva inespecífica y cuya hiperintensidad ha sido descrita previamente en secuencias SE potenciadas en T2 (159,161). La congestión hepática sinusoidal, como la observada en pacientes con congestión crónica pasiva y en el síndrome de Budd-Chiari, puede presentarse como un hígado difusamente tumefacto debido a un incremento en el contenido acuoso (131,200). El diagnóstico en estos casos viene sugerido por otros hallazgos en el estudio RM y los datos clínicos (201). Se ha comunicado el aumento de señal difuso en la secuencia STIR en los pacientes afectos de hipernefroma sin evidencia de hepatopatía de base ni de metástasis, presumiblemente relacionado con la presencia de hepatitis reactiva inespecífica (202). Esta se define patológicamente como una necrosis hepatocelular focal junto con degeneración hidrópica y linfocitos dispersos en los tractos portales o en los lobulillos. El conocimiento de los factores predisponentes y la ausencia de síntomas clínicos son de importancia diagnóstica (66). Asimismo, la hiperintensidad hepática puede tener una distribución lobar o segmentaria, de forma contraria al brillo difuso observado en las hepatitis crónicas y cirrosis. Esta distribución parcial se observa en casos de oclusión de la vena porta o hepática por trombosis (159).

Las áreas de hiperintensidad del hígado cirrótico pueden confundirse, en los raros casos de predominio focal, con hepatocarcinomas infiltrativos y, de hecho, en ocasiones llegan a ser indistinguibles. Por ello, cuando se observen en pacientes cirróticos cambios hiperintensos no muy marcados, focales y mal delimitados, asociados a nódulos de regeneración hipointensos en la secuencia STIR, no debe descartarse la infiltración tumoral, siendo generalmente necesaria la biopsia dirigida a esta área. El área tumoral hiperintensa en STIR suele corresponderse en los estudios SE-T1 con una zona de hipointensidad mal delimitada, mientras que la cirrosis hepática no suele presentar alteraciones de señal focales en esta secuencia. Sin embargo, la detección de pequeños hepatocarcinomas puede resultar dificultosa por la presencia de fibrosis confluyente, inflamación focal o necrosis (124).

Con todo ello, la RM es la técnica de elección en la detección del hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico, dada su alta sensibilidad, siendo el principal problema diagnóstico de las formas infiltrativas la inflamación focal cirrótica. En estos casos, el empleo de contrastes superparamagnéticos como el óxido férrico podría detectar de forma más precisa las áreas de infiltración tumoral (203). En la cirrosis hepática, además de los cambios morfológicos hepáticos, pueden observarse cambios secundarios a la hipertensión portal (20,22,139,140), y en la secuencia STIR, áreas nodulares pequeñas hipointensas en el seno de la hiperintensidad difusa, que expresan nódulos de regeneración. Estos últimos son iso ó hipointensos en secuencias SE-T2 y STIR, por lo que su diferenciación con el CHC es fácil (123,130). De forma ocasional, los nódulos regenerativos benignos pueden aparecer hiperintensos en T1 e isointensos en T2 (132). Cuando un nódulo de regeneración hipointenso en secuencias potenciadas en T2 sea hiperintenso en SE-T1 deberemos sospechar un nódulo hiperplásico adenomatoso precanceroso (135).

Un posible punto de conflicto en el análisis de los resultados obtenidos es la influencia que puede tener en la señal hepática la hemosiderosis que se asocia, en algunos casos, a la cirrosis de origen alcohólico. Se ha demostrado en los pacientes cirróticos una sobrecarga de hierro determinada por varios factores, entre los que destacan el aumento de la absorción intestinal de hierro, la hemólisis, la deficiencia de folato, la disminución de la síntesis de transferrina y la propia acción hepatotóxica del alcohol (126). Este exceso de hierro se acumula de forma predominante en las células de Kupffer del sistema reticuloendotelial y puede detectarse por las alteraciones de los niveles séricos de hierro, la ferritinemia o la saturación de la transferrina. La cuantificación del hierro tisular y la detección en el examen histológico de la presencia de hierro son otras pruebas útiles en el diagnóstico. En los pacientes de esta serie no se planteó la determinación de dichos parámetros. El depósito de hierro se caracteriza en RM por una notable disminución de la intensidad de la señal hepática en todas las secuencias (29,128,204). Es posible que la hemosiderosis puede contribuir, como los nódulos de regeneración, al patrón en mosaico y no podemos descartar sea una de las causas que influyan en la baja intensidad de señal observada en SE-T1 de los hígados cirróticos.

3. LESIONES FOCALES HEPÁTICAS Y OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

La prevalencia de lesiones focales en pacientes con hepatopatía crónica es alta. En esta serie de 152 pacientes con enfermedad hepática difusa sometidos a estudio RM se visualizaron un total de 45 lesiones focales hepáticas, todas a excepción de una, en casos de HC activa y cirrosis, las hepatopatías mayoritarias en este estudio. En 40 pacientes se conocía la existencia de la lesión focal por exploraciones radiológicas previas (ecografía y TC), mientras que en 5 pacientes con hepatocarcinoma, se trató de un hallazgo no sospechado previamente. Dichas lesiones fueron catalogadas como 37 hepatocarcinomas, 4 metástasis, 1 quiste simple, 1 malformación arteriovenosa, 1 hemangioma y 1 quiste hidatídico.

La forma macroscópica más frecuente del **carcinoma hepatocelular (CHC)** es la nodular (60%), seguida de la multinodular (25%) e infiltrativa difusa (15%) (9,205). En este estudio no se incluyó ningún paciente con las dos últimas modalidades. Las formas nodulares suelen ser en SE-T1 moderadamente hipointensas con respecto al hígado, ocasionalmente con áreas focales hiperintensas. En estudios SE-T2 y STIR el CHC es hiperintenso, presentando necrosis central más hiperintensa (13,184). Suelen presentar una cápsula periférica de naturaleza fibrosa (5) hasta en un 36%, hipointensa en todas las secuencias (12), aunque raramente, si son muy hipervasculares, puede ser hiperintensa en secuencias SE-T2. Recientemente se ha descrito la apariencia de "nódulo en nódulo" en RM como altamente sugestiva de CHC en fase precoz, visualizándose un área hipointensa en un nódulo hiperintenso en SE-T1, con un comportamiento en SE-T2 hiperintenso en el nódulo hipointenso (150). En nuestro estudio, el CHC se observó en todos los casos como una lesión solitaria, hipointensa en SE-T1, presentando en 15 casos una cápsula fibrosa hipointensa, que aparecía en SE-T2 iso o ligeramente hiperintensa. En la secuencia STIR, todas las lesiones fueron hiperintensas. Aunque ante estos hallazgos el diagnóstico de CHC era fiable, en estos pacientes se realizó además la secuencia SE-T2, donde el CHC fue siempre hiperintenso. Esta última secuencia es muy útil, junto a los estudios dinámicos realizados tras la administración IV de Gd-DTPA, en la detección y caracterización del hepatocarcinoma (6,7,184,185). Los estudios SE-T2 y STIR excluyen con confianza la posibilidad de hemangioma o quiste (185).

En cuatro cirrosis las lesiones focales encontradas correspondieron a **metástasis**. En general son lesiones heterogéneas en SE-T1, en ocasiones con necrosis central hipointensa, e hiperintensas en SE-T2 y STIR con necrosis central hiperintensa (9). Nosotros las observamos como lesiones de pequeño tamaño, hipointensas en SE-T1. En SE-T2, la intensidad de señal era similar a la del bazo y en STIR, fueron siempre hiperintensas, con ocasional zona edematosa perilesional.

En un paciente con HC activa se evidenció como lesión focal un **quiste simple**. Los quistes simples o serosos son de retención y predominan en la mujer (206). Son lesiones muy bien delimitadas, marcadamente hipointensas en SE-T1 y muy hiperintensas en SE-T2 y STIR, por lo que su diagnóstico diferencial principal es con el hemangioma. Con la aparición de complicaciones como la hemorragia o la infección, la intensidad de señal del quiste varía, dificultando su diagnóstico RM (29,184). Los estudios dinámicos tras la administración IV de Gd-DTPA lo mostrarán como una lesión avascular. El quiste simple se evidenció como una lesión bien delimitada, hipointensa en SE-T1 e hiperintensa en STIR, habiendo sido evaluada su naturaleza quística previamente mediante ecografía.

Los **hemangiomas** son tumores vasculares compuestos por canales de tamaño variable rodeados de células endoteliales, existiendo a veces trombos en su interior, y con una discreta cantidad de tejido conectivo separando los canales vasculares. Generalmente son de pequeño tamaño (menores de cinco cm de diámetro), muy bien delimitados, con bordes lisos y estructura interna homogénea, de situación subcapsular o próximos a grandes vasos. De forma excepcional (menos del 20%) adquieren gran tamaño o son difusos (206). Son hipointensos en secuencias SE-T1 y marcadamente hiperintensos en SE-T2 y STIR, con una apariencia en "bombilla" (4,184). Este aspecto es compartido por los quistes hepáticos, que se diferencian fácilmente mediante ecografía, TC e incluso con RM tras la administración IV de Gd-DTPA. El hemangioma visualizado por nosotros no planteó dudas diagnósticas al presentar todas las características descritas: lesión de bordes bien delimitados, homogénea, de localización subcapsular, hipointensa en SE-T1 e hiperintensa en STIR. Para una mejor caracterización de esta lesión se realizó la secuencia SE-T2, revelando una intensidad de señal alta que típicamente diferencia el hemangioma de las metástasis (3,6,14).

Otra de las lesiones observadas en un paciente cirrótico fue un quiste hidatídico. El **quiste hidatídico** puede ser univesicular, multivesicular o complejo, dependiendo de la evolución del parásito y de la existencia o no de complicaciones. El quiste multivesicular presenta una periferia hipointensa en todas las secuencias, una matriz hipointensa en SE-T1 y muy intensa en SE-T2 y STIR, con unas vesículas hijas menos intensas que la matriz hidatídica en cualquier secuencia RM (12,29,184). El quiste hidatídico se demostró como una lesión redondeada, multivesicular, con una periferia hipointensa, con las vesículas hijas menos intensas que la matriz de la madre, no apreciándose signos sugestivos de complicación por rotura (187).

Visualizamos en un paciente cirrótico un acumulo de estructuras tubulares, arracimadas e hipointensas en todas las secuencias debido a la existencia de vasos anómalos con flujo en su interior (207), correspondiente a una **malformación arteriovenosa** dependiente de ramas tributarias de la porta. Estas anomalías congénitas de la vena porta, así como las alteraciones en su disposición, su multiplicidad, la existencia de fístulas arteriovenosas o anomalías de drenaje, son raras (208). Mucho más frecuente es el desarrollo de cortocircuitos entre el sistema de la arteria hepática y el sistema de la vena porta que, junto a la distorsión que en los elementos vasculares determina la desestructuración del hígado cirrótico, condicionaran hipertensión portal, que conduce al desarrollo de anastomosis derivativas entre el sistema venoso portal y los sistemas venosos de la cava inferior y superior, por intermedio de colaterales preexistentes, tributarias del eje esplenoportal y/o de venas embrionarias que se repermeabilizan (209).

Es conocida la mayor incidencia de **colecistitis** en los enfermos cirróticos debido a la existencia de una "bilis litogénica" y a estasis vesicular en estos pacientes (91,210). Por su naturaleza sólida, la colecistitis se evidencia hipointensa en todas las secuencias de pulso independientemente de su composición, contrastando con la hiperintensidad de la bilis en estudios SE-T2 y STIR (29). Observamos por RM colecistitis en cuatro casos (4,4%) de cirrosis hepática.

Se detectaron **adenopatías** en el 9,2% de los pacientes con enfermedad hepática difusa (22,9% de las HC activas y en el 3,3% de las cirrosis), y en ningún caso en los controles

sanos. Su localización a nivel del hilio hepático, próximas a la vena porta, junto a su apariencia característica en RM, iso o hipointensas al músculo en secuencias SE-T1 e hiperintensas en la secuencia STIR (188), condujo al diagnóstico, y su hallazgo viene a apoyar otros trabajos que describen la posibilidad de que la enfermedad hepática crónica se asocie, en un porcentaje variable, a la presencia de adenopatías inflamatorias por afectación satélite de los nódulos linfáticos de drenaje del hígado (83,121,122).

Diagnosticamos de adenoma no funcionante una lesión de dos cm de diámetro localizada en la glándula adrenal izquierda en un paciente con HC activa, sin neoplasia primaria conocida ni alteraciones hormonales en sangre periférica, por presentar una intensidad de señal similar al hígado en las secuencias SE-T1 y SE-T2. Además, el control evolutivo de este enfermo durante un periodo de doce meses, no modificó el diagnóstico de benignidad. Los estudios iniciales sugerían que la mayoría de los adenomas, a diferencia de otras masas adrenales, tienen una intensidad de señal menor o similar al hígado en SE-T2 (174). Sin embargo, posteriores investigaciones han demostrado la baja especificidad de las secuencias SE para la caracterización de estas lesiones, siendo posiblemente las secuencias de desplazamiento químico y supresión grasa mucho más ventajosas en este sentido (186,195,211-214). La administración de Mn-DPDP también puede ser de utilidad en esta entidad, al fijarse sobre el parénquima cortical adrenal (215).

Por lo que respecta a la verificación de las lesiones, la única aproximación totalmente satisfactoria para definir la sensibilidad de una prueba diagnóstica consiste en realizar un examen patológico detallado del hígado tras un corto intervalo de tiempo. Dadas las limitaciones comprensibles de esta aproximación, debe aceptarse que un seguimiento clínico-radiológico por lo menos de doce a dieciocho meses es útil en pacientes cuyas lesiones no puedan definirse más adecuadamente.

4. APLICACIONES DE LA SECUENCIA STIR EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS DIFUSAS

Dado que los hallazgos clínicos convencionales usados para evaluar la historia natural y la respuesta al tratamiento, tales como el desarrollo de ictericia, ascitis o encefalopatía, no pueden ser aplicados a todos los pacientes con enfermedad hepática difusa, el curso de estas enfermedades debe ser seguido mediante la realización de biopsias hepáticas seriadas obtenidas durante la laparoscopia o por vía percutánea bajo control ecográfico o de TC. Los cambios histológicos en sucesivas biopsias son un parámetro importante de seguimiento en la evaluación de estos enfermos. Además, la biopsia hepática puede ser el único método útil para el análisis de muchos pacientes que no presentan clínica y en quienes los exámenes de laboratorio son mínimamente anormales. La biopsia hepática es útil para establecer el diagnóstico, estudiar la extensión del daño celular o el estadio de la enfermedad hepática, así como para controlar la eficacia o potencial hepatotoxicidad de un tratamiento. Aunque es un procedimiento relativamente seguro y bien tolerado por los pacientes (216), presenta pequeñas pero definitivas morbilidad y mortalidad asociadas, principalmente en pacientes con cirrosis hepática (109), en quienes pueden existir alteraciones en las relaciones anatómicas abdominales (217), y no deja de ser un método agresivo, cuya práctica lleva implícita incomodidad para el paciente. Las complicaciones mayores de la biopsia hepática ocurren aproximadamente en un 2 por 1.000, siendo las más frecuentes el shock, el neumotórax y el hemoperitoneo, junto a otros tipos de hemorragia (subcutánea, subcapsular), perforación de la vesícula y la formación de fístulas arterioportales o biliovasculares (218). La mortalidad media es del 2 por 10.000. Además, al ser necesaria la hospitalización del enfermo, el coste de la biopsia hepática no complicada es caro (98). Por otra parte, la biopsia valora 1/50.000 del volumen total del hígado y las enfermedades hepáticas difusas frecuentemente tienen una distribución irregular, por lo que puede ser inevitable el error en la toma de muestras, lo que unido a la posibilidad del pequeño tamaño o la fragmentación de la misma, puede conducir a un resultado falso (75,82,189). A diferencia de la biopsia hepática, la RM ofrece la ventaja de poder realizarse a cualquier edad y en casi cualquier situación de riesgo para la biopsia (hiperbilirrubinemia, fallo cardíaco, coagulopatías, nula colaboración del enfermo, relaciones anatómicas abdominales alteradas, etc.) y la posibilidad de repetir el examen en el tiempo para seguir la evolución de la hepatopatía. Aunque el análisis

histopatológico es la clave del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática crónica, la apariencia del hígado en RM puede proporcionar información complementaria útil. Hemos demostrado que es posible correlacionar la intensidad de señal hepática en la secuencia STIR con el grado de severidad histológica, especialmente con la necrosis periportal, la necrosis lobulillar y la inflamación portal, en pacientes con hepatopatía crónica. Los hígados moderada y altamente hiperintensos están dañados más severamente que los hígados con intensidad normal. Si a esta información se añade el patrón de intensidad de señal, la relación entre las imágenes en STIR y la actividad histológica es más precisa.

Es importante destacar que en la presente Tesis Doctoral no se ha pretendido inferir el valor del índice de Knodell a partir de la intensidad de señal del hígado en resonancia magnética. Tampoco ha resultado satisfactoria la explicación del porcentaje de variabilidad mediante una relación lineal múltiple. Sin embargo, dicho análisis nos ha permitido cuantificar la diferente susceptibilidad de las secuencias STIR y SE-T1 ante los cambios en la actividad histológica, mostrándose 9 veces más susceptible a dichos cambios la secuencia STIR que la secuencia SE-T1. La demostración de esta mayor susceptibilidad de la secuencia STIR no invalida la realización de la secuencia SE-T1 para el estudio de las enfermedades hepáticas difusas, puesto que tanto la significación estadística como el porcentaje de variabilidad explicado por una relación lineal entre índice de actividad histológica e intensidad de señal del hígado en RM, aumentan si se asocian ambas secuencias (12% si se relaciona el índice de Knodell únicamente con la secuencia STIR y 18% si se relaciona con SE-T1 y STIR).

Con todo lo anteriormente expuesto, podemos sugerir que la apariencia del hígado en RM puede tener una utilidad pronóstica o terapéutica si se demuestra que la imagen en RM tiene eficacia clínica. Los pacientes con enfermedad hepática crónica severa son propensos al desarrollo subsecuente de cirrosis. Por tanto, la valoración cualitativa visual de las imágenes STIR podría ser utilizada para predecir el pronóstico en la enfermedad difusa hepática. Sin embargo, éste depende no sólo del análisis histológico si no también de otros factores. Así, sabemos que el curso evolutivo exacto de las HC varía dependiendo del organismo infectante, de la fase de replicación viral y de los factores de riesgo a los que el paciente esté expuesto (189).

Podríamos, mediante la RM, jugar un papel en el seguimiento de la respuesta histológica a los agentes terapéuticos sin la necesidad de procedimientos cruentos como la biopsia.

Por lo que se refiere a la aplicabilidad de la técnica en nuestro medio, dado el todavía elevado costo y la escasa disponibilidad actual de la RM, ésta no puede utilizarse de forma sistemática en el estudio de las hepatopatías crónicas. El diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad hepática difusa debe intentar establecerse con los mínimos riesgos y molestias para el paciente, la mayor seguridad diagnóstica y el menor precio. Por este motivo la ecografía, método radiológico más económico y accesible, continúa siendo la técnica rutinaria en el estudio de la patología hepática necroinflamatoria. Su mayor utilidad se centra en descartar lesiones focales y evaluar signos de hipertensión portal previa realización de biopsia hepática. La RM, del mismo modo que ha reducido las indicaciones de la biopsia hepática en la lesión hepática focal (9), podría disminuir el número de biopsias en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática difusa. El examen RM presenta la ventaja de realizarse sin radiación ionizante y sin exponer al paciente a medios de contraste potencialmente alergénicos o tóxicos (14), además de permitir el estudio de otras alteraciones halladas incidentalmente.

CONCLUSIONES

1. La resonancia magnética permite detectar alteraciones inflamatorias hepáticas y diferenciar hígados sanos sin inflamación de los afectos de hepatopatías graves.
2. La secuencia STIR es especialmente útil para establecer estas diferencias.
3. La detección de la hepatopatía se basa en la identificación de los cambios en la intensidad de la señal en secuencias STIR. Estos cambios pueden evaluarse de forma cualitativa y cuantitativa.
4. La relación de intensidad de señal que mejor discrimina entre las diversas hepatopatías es el cociente hígado/grasa en la secuencia STIR. Los cocientes de intensidad de señal hígado/bazo e hígado/grasa en SE-T1 no son válidos para diferenciar hígados sanos de los afectos de hepatopatías crónicas difusas.
5. Las áreas de necrosis periportal, necrosis lobulillar e inflamación portal son los hallazgos histopatológicos más estrechamente relacionados con el cociente hígado/grasa y la intensidad de señal hepática en las imágenes obtenidas con la secuencia STIR.
6. El patrón de hiperintensidad difusa en la secuencia STIR se presenta de forma predominante en las hepatitis crónicas activas y cirrosis, mientras que el patrón en mosaico se asocia principalmente a la cirrosis hepática.
7. La intensidad de señal del hígado en secuencias SE y STIR no se ha relacionado con el grado histológico de fibrosis.
8. El grado de esteatosis no está relacionado con la intensidad de la señal hepática en SE ni STIR y tampoco con el patrón de brillo en las imágenes STIR.

9. Los niveles séricos elevados de la alanina-aminotransferasa se asocian a hepatopatías con un patrón de brillo en STIR difusamente hiperintenso, y no parecen correlacionarse con el patrón en mosaico de la cirrosis hepática.

10. El factor causal de la hepatopatía crónica parece tener una escasa influencia sobre la intensidad de la señal hepática.

11. Aun siendo la resonancia magnética una técnica sensible en la detección de las enfermedades hepáticas difusas, dadas las restricciones impuestas por su baja disponibilidad y alto costo, su aplicabilidad en nuestro medio está por definir.

BIBLIOGRAFÍA

1. HERFKENS R, DAVIS P, CROOKS L, KAUFMAN L, PRICE D, MILLER T et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the abnormal liver rat and correlations with tissue characteristics. **Radiology** 1981; 141:211-218.
2. GLAZER GM, AISEN AM, FRANCIS IR, GYVES JW, LANDE I, ADLER DD. Hepatic cavernous hemangioma: magnetic resonance imaging. **Radiology** 1985; 155:417-420.
3. OHTOMO K, ITAI Y, FURUI S, YASHIRO N, YOSHIKAWA K, IIO M. Hepatic tumors: differentiation by transverse relaxation time (T2) of magnetic resonance imaging. **Radiology** 1985; 155:421-423.
4. FERRUCCI JT. MR imaging of the liver. **AJR** 1986; 147:1103-1116.
5. OHTOMO K, ITAI Y, YOSHIKAWA K, KOKUBO T, YASHIRO N, IIO M et al. Hepatic tumors: dynamic MR imaging. **Radiology** 1987; 163:27-31.
6. OHTOMO K, ITAI Y, YOSHIKAWA K, KOKUBO T, IIO M. Hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma: differentiation with MR imaging. **Radiology** 1988; 168:621-623.
7. RUMMENY E, SAINI S, WITTENBERG J, COMPTON C, HAHN PF, MUELLER PR et al. MR imaging of liver neoplasms. **AJR** 1989; 152:493-499.
8. MARTÍ-BONMATÍ L, MENOR F, VIZCAÍNO I, VILAR J. Lipoma of the liver: US, CT, and MRI appearance. **Gastrointest Radiol** 1989; 14:155-157.
9. WEISSLEDER R, STARK DD. Magnetic resonance imaging of liver tumors. **Semin Ultrasound CT MR** 1989; 10:63-77.

10. GABATA T, MATSUI O, KADOYA M, TAKASHIMA T, UEDA Y, KOMATSU Y et al. MR imaging of hepatic adenoma. *AJR* 1990; 155:1009-1011.
11. SCHMIEDL U, KÖLBEL G, HESS CF, KLOSE U, KURTZ B. Dynamic sequential MR imaging of focal liver lesions: initial experience in 22 patients at 1.5 T. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14:600-607.
12. HAHN PF, STARK DD, SAINI S, RUMMENY E, ELIZONDO G, WEISSLEDER R et al. The differential diagnosis of ringed hepatic lesions in MR imaging. *AJR* 1990; 154:287-290.
13. HIRAI KH, AOKI Y, MAJIMA Y, ABE H, NAKASHIMA O, KOJIRO M et al. Magnetic resonance imaging of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:205-209.
14. REINIG JW, DWYER AJ, MILLER DL, WHITE M, FRANK JA, SUGARBAKER PH et al. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 1987; 162:43-47.
15. CHEZMAR JL, RUMANCIK WM, MEGIBOW AJ, HULNICK DH, NELSON RC, BERNARDINO ME. Liver and abdominal screening in patients with cancer: CT versus MR imaging. *Radiology* 1988; 168:43-47.
16. PALING MR, ABBITT PL, MUGLER JP, BROOKEMAN JR. Liver metastases: optimization of MR imaging pulse sequences at 1.0 T. *Radiology* 1988; 167:695-699.
17. DOUSSET M, WEISSLEDER R, HENDRICK RE, STARK DD, FRETZ CJ, ELIZONDO G et al. Short TI inversion-recovery imaging of the liver: pulse-sequence optimization and comparison with Spin-echo imaging. *Radiology* 1989; 171:327-333.

18. MÜHLER A, CLÉMENT O, VEXLER V, BERTHEZÈNE Y, ROSENAU W, BRASCH RC. Hepatobiliary enhancement with Gd-EOB-DTPA: comparison of spin-echo and STIR imaging for detection of experimental liver metastases. **Radiology** 1992; 184:207-213.
19. STARK DD, BASS NM, MOSS AA, BACON BR, MCKERROW JH, CANN CE et al. Nuclear magnetic resonance imaging of experimentally induced liver disease. **Radiology** 1983; 148:743-751.
20. GOLDBERG HI, MOSS AA, STARK DD, MCKERROW J, ENGELSTAD B, BRITO A. Hepatic cirrhosis: magnetic resonance imaging. **Radiology** 1984; 153:737-739.
21. SMITH FW, MALLARD JR, REID A, HUTCHISON JMS. Nuclear magnetic resonance tomographic imaging in liver disease. **Lancet** 1981; 1:963-966.
22. DOYLE FH, PENNOCK JM, BANKS LM, MCDONNELL MJ, BYDDER GM, STEINER RE et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the liver: initial experience. **AJR** 1982; 138:193-200.
23. STARK DD, GOLDBERG HI, MOSS AA, BASS NM. Chronic liver disease: evaluation by magnetic resonance. **Radiology** 1984; 150:149-151.
24. OHNO A, OHTA Y, OHTOMO K, HIRATA K, TAKATSUKI K, MOCHIDA S et al. Magnetic resonance imaging in chronic liver disease evaluated in relation to hepatic fibrosis. Clinical and experimental results. **Radiat Med** 1990; 8:159-163.
25. BYDDER GM, STEINER RE, BLUMGART LH, KHENIA S, YOUNG IR. MR imaging of the liver using short TI inversion recovery sequences. **J Comput Assist Tomogr** 1985; 9:1084-1089.

26. DWYER AJ, FRANK JA, SANK VJ, REINIG JW, HICKEY AM, DOPPMAN JL. Short-T1 inversion-recovery pulse sequence: analysis and initial experience in cancer imaging. **Radiology** 1988; 168:827-836.
27. ATLAS SW, GROSSMAN RI, HACKNEY DB, GOLDBERG HI, BILANIUK LT, ZIMMERMAN RA. STIR MR imaging of the orbit. **AJNR** 1988; 9:969-974.
28. BYDDER GM, YOUNG IR. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. **J Comput Assist Tomogr** 1985; 9:659-675.
29. MARTÍ-BONMATÍ L. Hígado, vesícula y bazo. En: Vilar J, Martí-Bonmatí L, eds. **Resonancia Magnética. Diagnóstico por la Imagen**. Barcelona: Salvat, 1991; 193-204.
30. MARTÍ-BONMATÍ L, TALENS A, DEL OLMO J, DEL VAL A, SERRA MA, RODRIGO JM et al. Chronic hepatitis and cirrhosis: evaluation by means of MR imaging with histologic correlation. **Radiology** 1993; 188:37-43.
31. MARTÍ BONMATÍ L. **Tesis Doctoral**. La Resonancia Magnética en el estudio y caracterización de la lesión focal hepática. Universidad de Valencia, 1990.
32. SÁNCHEZ-TAPIAS JM. Hepatitis crónica. **Medicine (Madr)**, 3ª ed. Madrid: IDEPSA, 1984; 11:488-495.
33. SÁNCHEZ-TAPIAS JM. Hepatitis crónica. En: Farreras P, Rozman C, eds. **Medicina Interna**, 12ª ed. Barcelona: Doyma, 1992; 302-305.
34. KOFF RS, GALAMBOS J. Viral hepatitis. En: Schiff L, Schiff ER, eds. **Diseases of the liver**, 5ª ed. Filadelfia: Lippincott 1982; 461-610.

35. SÁNCHEZ-TAPIAS JM. Hepatitis crónica. *Medicine (Madr)*, 4^a ed. Madrid: IDEPSA, 1988; 8:439-447.
36. ROBINSON WS. Biology of human hepatitis viruses. En: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology. A textbook of liver disease*, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 890-945.
37. RAIMONDO G, SMEDILE A, GALLO L, BALBO A, PONZETTO A, RIZZETTO M. Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug-addicts. *Lancet* 1982; 1:249-251.
38. ALBERTI A. Diagnosis of hepatitis C. *J Hepatol* 1991; 12:279-282.
39. SHERLOCK S, DUSHEIKO G. Hepatitis C virus updated. *Gut* 1991; 32:965-967.
40. SÁNCHEZ-TAPIAS JM, BARRERA JM, COSTA J, ERCILLA MG, PARÉS A, COMALRRENA L et al. Hepatitis C virus infection in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1990; 112:921-924.
41. SCHRUMPF E, ELGJO K, FAUSA O, HAUKENES G, KVALE D, ROLLAG H. The significance of anti-hepatitis C virus antibodies in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:1169-1174.
42. DIAGO M, ZAPATER R, GONZALEZ C, CARBONELL P, CORS R, CUQUERELLA J et al. Liver changes in altruists blood donors with anti HCV positive [resumen]. *Hellenic Journal of Gastroenterology* 1992; 5:65 (resumen 258).
43. DIAGO M, ZAPATER R, GONZALEZ C, CARBONELL P, CORS R, CUQUERELLA J. Chronic non A non B hepatitis and antibodies to hepatitis C virus [resumen]. *Hellenic Journal of Gastroenterology* 1992; 5:65 (resumen 260).

44. MADDREY WC, BOITNOTT JK. Drug-induced chronic liver disease. **Gastroenterology** 1977; 72:1348-1353.
45. ZIMMERMAN HJ, MADDREY WC. Toxic and drug-induced hepatitis. En Schiff L, Schiff ER, eds. **Diseases of the liver**, 5ª ed. Filadelfia: Lippincott 1982; 621-692.
46. OLSSON R, LINDBERG J, WEILAND O, NILSSON L, MEMBERS OF THE SWEDISH INTERNAL MEDICINE LIVER CLUB AND CLINICS FOR INFECTIOUS DISEASES. Chronic active hepatitis in Sweden. The etiologic spectrum, clinical presentation, and laboratory profile. **Scand J Gastroenterol** 1988; 23:463-470.
47. TAKASE S, TAKADA N, ENOMOTO N, YASUHARA M, TAKADA A. Different types of chronic hepatitis in alcoholic patients: does chronic hepatitis induced by alcohol exist?. **Hepatology** 1991; 13:876-881.
48. SCOTT J, GOLLAN JL, SAMOURIAN S, SHERLOCK S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. **Gastroenterology** 1978; 74:645-651.
49. SCHILSKY ML, SCHEINBERG IH, STERNLIEB I. Prognosis of wilsonian chronic active hepatitis. **Gastroenterology** 1991; 100:762-767.
50. GHISHAN FK, GREENE HL. Alpha 1-antitrypsin deficiency. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology. A textbook of liver disease**, 2ª ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 1349-1355.
51. GÓMEZ RODRÍGUEZ RA, HEREDIA CENTENO ML, GÓMEZ RUBIO M, CARREÑO GARCÍA V, HERNÁNDEZ GUÍO C. Hepatitis crónica autoinmune. Una entidad poco frecuente. **Rev Clín Esp** 1987; 180:489-495.

52. DE GROOTE J, DESMET VJ, GEDIGK P, KORB G, POPPER H, POULSEN H et al. A classification of chronic hepatitis. **Lancet** 1968; 2:626-628.
53. ANTHONY PP, ISHAK KG, NAYAK NC, POULSEN HE, SCHEUER PJ, SOBIN LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. **J Clin Pathol** 1978; 31:395-414.
54. BIANCHI L, DE GROOTE J, DESMET VJ, GEDIGK P, KORB G, POPPER H et al. Acute and chronic hepatitis revisited. **Lancet** 1977; 2:914-919.
55. SCHEUER PJ. Liver biopsy in chronic hepatitis: 1968-78. **Gut** 1978; 19:554-557.
56. DESMET VJ, GERBER M, HOOFNAGLE JH, MANNS M, SCHEUER PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology** 1994; 19:1513-1520.
57. HAM AW. Páncreas, hígado y vesícula biliar. En: Ham AW, ed. **Tratado de Histología**, 6ª ed. Mexico: Interamericana, 1975; 637-669.
58. CLEARFIELD HR. Anatomía y fisiología del hígado. En: Bockus HL, ed. **Gastroenterología**, 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1968; 87-125.
59. LEFKOWITZ JH. Pathologic diagnosis of liver disease. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology. A textbook of liver disease**, 2ª ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 711-734.
60. RUEBNER BH, MONTGOMERY CK, FRENCH SW. Microscopic description and interpretation. EN: Ruebner BH, Montgomery CK, French SW, eds. **Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract**, 2ª ed. Nueva York: Hemisphere Publishing Corporation, 1991; 19-37.

61. OLASO V, ORTUÑO JA. Anatomofisiología del hígado. En: Berenguer J, ed. **Gastroenterología y Hepatología**. Barcelona: Doyma, 1986; 635-644.
62. RUEBNER BH, MONTGOMERY CK, FRENCH SW. Chronic hepatitis. En: Ruebner BH, Montgomery CK, French SW eds. **Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract**, 2^a ed. Nueva York: Hemisphere Publishing Corporation, 1991; 65-80.
63. COOKSLEY WGE, BRADBEAR RA, ROBINSON W, HARRISON M, HALLIDAY JW, POWELL LW et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. **Hepatology** 1986; 6:345-348.
64. DE GROOTE J, FEVERY J, LÉPOUTRE L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. **Gut** 1978; 19:510-513.
65. OLASO V, ORTUÑO JA. Hepatitis crónica. En: Berenguer J, ed. **Gastroenterología y Hepatología**. Barcelona: Doyma, 1986; 804-821.
66. RUEBNER BH, MONTGOMERY CK, FRENCH SW. The liver in systemic disorders. En: Ruebner BH, Montgomery CK, French SW, eds. **Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract**, 2^a ed. Nueva York: Hemisphere Publishing Corporation, 1991; 287-292.
67. ALVAREZ SZ, BILLOTE J, ONGKINGCO-OBILLOS C. Chronic hepatitis with fatty change. **J Gastroenterol Hepatol** 1990; 5:223-227.
68. THOMAS HC. Immunologic mechanisms in chronic liver disease. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology. A textbook of liver disease**, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 1114-1126.

69. IKEDA T, LEVER AML, THOMAS HC. Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic hepatitis B virus infection acquired in adult life. **Hepatology** 1986; 6:962-965.

70. ALDERSHVILE J, DIETRICHSON O, SKINHOJ P, KRYGER P, MATHIESEN LR, CHRISTOFFERSEN P et al. Chronic persistent hepatitis: serological classification and meaning of the hepatitis B e system. **Hepatology** 1982; 2:243-246.

71. WEJSTÅL R, LINDBERG J, LUNDIN P, NORKRANS G. Chronic non-A, non-B hepatitis. A long-term follow-up study in 49 patients. **Scand J Gastroenterol** 1987; 22:1115-1122.

72. FATTOVICH G, BROLLO L, GIUSTINA G, NOVENTA F, PONTISSO P, ALBERTI A et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. **Gut** 1991; 32:294-298.

73. MARTÍNEZ-FALERO J. Cirrosis biliar primaria. **Rev Esp Enferm Dig** 1985; 68(5):459-464.

74. BERENGUER J. Cirrosis biliar primitiva y colangitis esclerosante primitiva. En: Berenguer J, ed. **Gastroenterología y Hepatología**. Barcelona: Doyma, 1986; 843-855.

75. VAJRO P, HADCHOUEL P, HADCHOUEL M, BERNARD O, ALAGILLE D. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. **J Pediatr** 1990; 117:392-396.

76. MADDREY WC. Chronic hepatitis. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology**. A textbook of liver disease, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 1025-1061.

77. KNOPELL RG, ISHAK KG, BLACK WC, CHEN TS, CRAIG R, KAPLOWITZ N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. **Hepatology** 1981; 1(5):431-435.

78. LIGHTDALE CJ. Laparoscopy. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology**. A textbook of liver disease, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 701-711.

79. BERENGUER J, CANO MC, GARCÍA MARRERO L, PRIETO M, SOPENA JR. Métodos diagnósticos morfológicos. En: Berenguer J, ed. **Gastroenterología y Hepatología**. Barcelona: Doyma, 1986; 656-673.

80. DRANE WE. Nuclear medicine techniques for the liver and biliary system. **Radiol Clin North Am** 1991; 29:1129-1150.

81. MARN CS, BREE RL, SILVER TM. Ultrasonography of liver. Technique and focal and diffuse disease. **Radiol Clin North Am** 1991; 29:1151-1170.

82. JOSEPH AEA, SAVERYMUTTU SH. Ultrasound in the assessment of diffuse parenchymal liver disease. **Clin Radiol** 1991; 44:219-221.

83. CASSANI F, ZOLI M, BAFFONI L, CORDIANI MR, BRUNORI A, BIANCHI FB et al. Prevalence and significance of abdominal lymphadenopathy in patients with chronic liver disease: an ultrasound study. **J Clin Gastroenterol** 1990; 12:42-46.

84. ITAI Y, OHTOMO K, KOKUBO T, MINAMI M, YOSHIDA H. CT and MR imaging of postnecrotic liver scars. **J Comput Assist Tomogr** 1988; 12(6):971-975.

85. CHEZMAR JL. Magnetic resonance imaging of the liver. **Radiol Clin North Am** 1991; 29:1251-1258.

86. THE CLINICAL NMR GROUP. Magnetic resonance imaging of parenchymal liver disease: a comparison with ultrasound, radionuclide scintigraphy and X-ray computed tomography. **Clin Radiol** 1987; 38:495-502.

87. THOENI RF, GOLDBERG HI. Radiologic evaluation of disorders of the liver and biliary system. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology**. A textbook of liver disease, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 667-689.
88. SAKUMA H, ITABASHI K, TAKEDA K, HIRANO T, KINOSADA Y, NAKAGAWA T et al. Serial P-31 MR spectroscopy after fructose infusion in patients with chronic hepatitis. **J Magn Reson Imag** 1991; 1:701-704.
89. REIMER P, WEISSLEDER R, LEE AS, BUETTNER S, WITTENBERG J, BRADY TJ. Asialoglycoprotein receptor function in benign liver disease: evaluation with MR imaging. **Radiology** 1991; 178:769-774.
90. RUEBNER BH, MONTGOMERY CK, FRENCH SW. Fibrosis, regenerative nodules and cirrhosis. En: Ruebner BH, Montgomery CK, French SW, eds. **Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract**, 2^a ed. Nueva York: Hemisphere Publishing Corporation, 1991; 293-317.
91. HERNÁNDEZ C. Cirrosis hepática. En: Berenguer J, ed. **Gastroenterología y Hepatología**. Barcelona: Doyma, 1986; 833-842.
92. PARÉS A, BARRERA JM, CABALLERÍA J, ERCILLA G, BRUGUERA M, CABALLERÍA L et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. **Hepatology** 1990; 12:1295-1299.
93. LOFT S, OLESEN KL, DOSSING M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. **Scand J Gastroenterol** 1987; 22:1251-1256.
94. ZAKIM D, BOYER TD, MONTGOMERY C. Alcoholic Liver Disease. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology**. A textbook of liver disease, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 821-869.

95. VANDELLI C, PIAGGI V, PALMISANI L, RENZO F, DI MARCO G, FLORIDIA A et al. Histological and morphological evolution of anti-HCV coorelated liver damage [resumen]. **Hellenic Journal of Gastroenterology** 1992; 5:369 (resumen 1474).
96. CONN HO. Cirrhosis. En: Schiff L, Schiff ER, eds. **Diseases of the Liver**, 5^a ed. Filadelfia: Lippincott 1982; 847-977.
97. GEUBEL AP, DE GALOCSY C, ALVES N, RAHIER J, DIVE C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. **Gastroenterology** 1991; 100:1701-1709.
98. WHITING-O'KEEFE QE, FYE KH, SACK KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. **Am J Med** 1991; 90:711-716.
99. BELL H, SCHRUMPF E, FAGERHOL MK. Heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency in adults with chronic liver disease. **Scand J Gastroenterol** 1990; 25:788-792.
100. CELLO JP, GRENDALL JH. The liver in systemic conditions. En: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology. A textbook of liver disease**, 2^a ed. Filadelfia: Saunders, 1990; 1411-1437.
101. WATANABE K, KIDA Y, OHBU M, ATARI E, OKUDAIRA M. Histopathological diagnostic features of chronic HCV hepatitis, especially on significance of so called "pericellular fibrosis (PCF)" [resumen]. **Hellenic Journal of Gastroenterology** 1992; 5:378 (resumen 1512).
102. ARROYO V, GINÉS P. Cirrosis hepática. En: Farreras P, Rozman C, eds. **Medicina Interna**, 12^a ed. Barcelona: Doyma, 1992; 305-309.

103. GINÉS P, QUINTERO E, ARROYO V, TERÉS J, BRUGUERA M, RIMOLA A et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. **Hepatology** 1987; 7:122-128.
104. DEL OLMO JA, RODRIGO JM, ESCUDERO A, SERRA MA, CAMPELLO R, APARISI L et al. Planteamiento crítico en el diagnóstico del enfermo con hepatopatía alcohólica. En: Herrerías JM, ed. **Hígado y alcohol**. Simposium de la sociedad española para el estudio de las enfermedades del hígado. Valencia, 1987; 55-66.
105. ELIZONDO G, WEISSLEDER R, STARK DD, GUERRA J, GARZA J, FRETZ CJ et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. **Radiology** 1990; 174:797-801.
106. PACE M, DOTTA C, MORETTO F, BREDA A, RIZZO A, SANZUOL F. Correlazioni fra diagnosi laboratoristica, ecografia e agobiopsia di epatite cronica e cirrosi alcoolica. **Minerva Med** 1990; 81:27-44.
107. MEDHAT A, IBER FL, DUNNE M. A new quantitative ultrasonic method for diagnosis of chronic parenchymal liver disease. **Gastroenterology** 1988; 94:157-162.
108. DI LELIO A, CESTARI C, LOMAZZI A, BERETTA L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. **Radiology** 1989; 172:389-392.
109. LADENHEIM JA, LUBA DG, YAO F, GREGORY PB, JEFFREY RB, GARCÍA G. Limitations of liver surface US in the diagnosis of cirrhosis. **Radiology** 1992; 185:21-24.
110. ZOLI M, CORDIANI MR, MARCHESINI G, IERVESE T, MORSELLI LABATE AM, BONAZZI C et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. **Am J Gastroenterol** 1991; 86:1508-1513.

111. HARBIN WP, ROBERT NJ, FERRUCCI JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. **Radiology** 1980; 135:273-283.
112. MERGO PJ, ROS PR, BUETOW PC, BUCK JL. Diffuse disease of the liver: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics** 1994; 14:1291-1307.
113. COLLI A, COCCILO M, RIVA C, MARTINEZ E, PRISCO A, PIROLA M et al. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. **AJR** 1994; 162:833-837.
114. BURNS P, TAYLOR K, BLEI AT. Doppler flowmetry and portal hypertension. **Gastroenterology** 1987; 92:824-826.
115. HOSOKI T, KURODA C, TOKUNAGA K, MARUKAWA T, MASUIKE M, KOZUKA T. Hepatic venous outflow obstruction: evaluation with pulsed duplex sonography. **Radiology** 1989; 170:733-737.
116. PARVEY HR, RAVAL B, SANDLER CM. Portal vein thrombosis: imaging findings. **AJR** 1994; 162:77-81.
117. MAUDUIT I, NOGUEIRA JM, TALEGÓN A. Cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Valor diagnóstico de la ecografía. **Rev Esp Enferm Dig** 1987; 72(6):701-704.
118. TANAKA S, KITAMURA T, NAKANISHI K, OKUDA S, YAMAZAKI H, HIYAMA T et al. Effectiveness of periodic checkup by ultrasonography for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1990; 66:2210-2214.
119. FOLEY WD, JOCHEM RJ. Computed tomography. Focal and diffuse liver disease. **Radiol Clin North Am** 1991, 29:1213-1233.

120. OHTOMO K, BARON RL, DODD III GD, FEDERLE MP, MILLER WJ, CAMPBELL WL et al. Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis: appearance at CT. **Radiology** 1993; 188:31-35.
121. DODD III GD, BARON RL, OLIVER III JH, FEDERLE MP. Adenopathy in cirrhosis: findings in 508 patients. En: Libro de resúmenes RSNA 1994. Chicago, 27 de noviembre-2 de diciembre, 1994. **Radiology** 1994; 193 (Supl):858 (resumen 1390).
122. GOLDBERG HI. Significance of periportal adenopathy in a patient with hepatic cirrhosis. **AJR** 1994; 163:742.
123. MITCHELL DG, PALAZZO J, HANN HYL, RIFKIN MD, BURK DL, RUBIN R. Hepatocellular tumors with high signal on T1-weighted MR images: chemical shift MR imaging and histologic correlation. **J Comput Assist Tomogr** 1991; 15:762-769.
124. OHTOMO K, BARON RL, DODD III GD, FEDERLE MP, OHTOMO Y, CONFER SR. Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis: evaluation with MR imaging. **Radiology** 1993; 189:871-874.
125. TAYLOR AJ, CARMODY TJ, QUIROZ FA, ERICKSON SJ, VARMA RR, KOMOROWSKI RA et al. Focal masses in cirrhotic liver: CT and MR imaging features. **AJR** 1994; 163:857-862.
126. CHAPMAN RW, LAULICHT MY, HOFFBRAND AV, MORGAN MY, SHERLOCK S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic haemochromatosis. **Dig Dis Sci** 1982; 27:909-916.
127. BARRAO F, CEÑA G, GOTOR L, DUCONS J, ESTEVA F, GOMOLLÓN JP. Métodos de medición del daño hepático inducido por alcohol. En: Herrerías JM, ed. **Hígado y alcohol**.

Simposium de la sociedad española para el estudio de las enfermedades del hígado. Valencia, 1987; 43-54.

128. GANDON Y, GUYADER D, HEAUTOT JF, REDA MI, YAOUANQ J, BUHÉ T et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. **Radiology** 1994; 193:533-538.

129. CLEMENT O, FRIJA G, CHAMBON C, SCHOUMAN-CLAYES E, MOSNIER JF, POUPON MF et al. Liver tumors in cirrhosis: experimental study with SPIO-enhanced MR imaging. **Radiology** 1991; 180:31-36.

130. ITAI Y, OHNISHI S, OHTOMO K, KOKUBO T, YOSHIDA H, YOSHIKAWA K et al. Regenerating nodules of liver cirrhosis: MR imaging. **Radiology** 1987; 165:419-423.

131. MITCHELL DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. **Radiology** 1992; 185:1-11.

132. KOSLOW SA, DAVIS PL, DEMARINO GB, PEEL RL, BARON RL, VAN THIEL DH. Hyperintense cirrhotic nodules on MRI. **Gastrointest Radiol** 1991; 16:339-341.

133. OHTOMO K, ITAI Y, OHTOMO Y, SHIGA J, IIO M. Regenerating nodules of liver cirrhosis: MR imaging with pathologic correlation. **AJR** 1990; 154:505-507.

134. MURAKAMI T, KURODA C, MARUKAWA T, HARADA K, WAKASA K, SAKURAI M et al. Regenerating nodules in hepatic cirrhosis: MR findings with pathologic correlation. **AJR** 1990; 155:1227-1231.

135. MATSUI O, KADOYA M, KAMEYAMA T, YOSHIKAWA J, ARAI K, GABATA T et al. Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. **Radiology** 1989; 173:123-126.

136. TERADA T, KADOYA M, NAKANUMA Y, MATSUI O. Iron-accumulating adenomatous hyperplastic nodule with malignant foci in the cirrhotic liver. Histopathologic, quantitative iron and magnetic resonance imaging in vitro studies. **Cancer** 1990; 65:1994-2000.
137. MATSUI O, KADOYA M, KAMEYAMA T, YOSHIKAWA J, TAKASHIMA T, NAKANUMA Y et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. **Radiology** 1991; 178:493-497.
138. MATSUI O, KADOYA M, TAKASHIMA T, KAMEYAMA T, YOSHIKAWA J, TAMURA S. Intrahepatic periportal abnormal intensity on MR images: an indication of various hepatobiliary diseases. **Radiology** 1989; 171:335-338.
139. STRELTSOVA GP, JACOBSON MG, MORGUNOV CA, STRYGIN AV, SAVELOV AA, RUDYH SB et al. Topical diagnosis of portal hypertension studied by MR imaging [resumen]. Presentado en eleventh Annual Scientific Meeting de la Society of Magnetic Resonance in Medicine. Berlin, 8-14 de agosto, 1992; 3229.
140. TAYLOR CR, McCAULEY TR. Magnetic Resonance imaging in the evaluation of the portal venous system. **J Clin Gastroenterol** 1992; 14(3):268-273.
141. WILLIAMS DM, CHO KJ, AISEN AM, ECKHAUSER FE. Portal hypertension evaluated by MR imaging. **Radiology** 1985; 157:703-706.
142. ZIRINSKY K, MARKISZ JA, RUBENSTEIN WA, CAHILL PT, KNOWLES RJR, AUH YH et al. MR imaging of portal venous thrombosis: correlation with CT and sonography. **AJR** 1988; 150:283-288.
143. EDELMAN RR, HOCHMAN MG. Magnetic Resonance venography of the body. En: Anderson CM, Edelman RR, Turski PA, eds. **Clinical Magnetic Resonance Angiography**. Nueva York: Raven Press, 1993; 359-398.

144. FINN JP, KANE RA, EDELMAN RR, JENKINS RL, LEWIS WD, MULLER M et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. **AJR** 1993; 161:989-994.
145. FINN JP, SIEWERT B, MUELLER M. Portal magnetic resonance angiography. **MRI Clin North Am** 1993; 1(2):271-280.
146. FINN JP, GOLDMANN A, HARTNELL GG. Venography in the abdomen and pelvis. En: Potchen EJ, Haacke EM, Siebert JE, Gottschalk A, eds. **Magnetic Resonance Angiography. Concepts and applications**. San Luis: Mosby, 1993; 607-624.
147. HARTNELL GG, BUFF B. MR angiography of the portal venous system. **Radiology** 1995; 194:581-582.
148. PARÉS A. Pronóstico y tratamiento de la hepatopatía alcohólica. En: Herrerías JM, ed. **Hígado y alcohol**. Simposium de la sociedad española para el estudio de las enfermedades del hígado. Valencia, 1987; 67-75.
149. JIMÉNEZ M, VALLADOLID JM, HERRERÍAS JM. Alteraciones inmunológicas en las hepatopatías alcohólicas. En: Herrerías JM, ed. **Hígado y alcohol**. Simposium de la sociedad española para el estudio de las enfermedades del hígado. Valencia, 1987; 29-41.
150. WINTER III TC, TAKAYASU K, MURAMATSU Y, FURUKAWA H, WAKAO F, KOGA H et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. **Radiology** 1994; 192:379-387.
151. HERRERÍAS JM. Presentación. En: Herrerías JM, ed. **Hígado y alcohol**. Simposium de la sociedad española para el estudio de las enfermedades del hígado. Valencia, 1987; 7-9.

152. GUERRI C. Metabolismo del etanol. En: Herrerías JM, ed. **Hígado y alcohol**. Simposium de la sociedad española para el estudio de las enfermedades del hígado. Valencia, 1987; 11-23.
153. PARÉS A. Alcohol, herencia, sexo, nutrición e hígado. En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM, eds. **Controversias en Gastroenterología**, vol 1. Barcelona: Doyma, 1992; 127-133.
154. RUEBNER BH, MONTGOMERY CK, FRENCH SW. Fatty liver. En: Ruebner BH, Montgomery CK, French SW, eds. **Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract**, 2ª ed. Nueva York: Hemisphere Publishing Corporation, 1991; 141-154.
155. CASTELLANO G, MORENO D. Esteatohepatitis no alcohólica. ¿Una nueva entidad?. En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM, eds. **Controversias en Gastroenterología**, vol 1. Barcelona: Doyma, 1992; 103-108.
156. CABALLERIA J, PARÉS A. Hepatopatías alcohólicas. En: Farreras P, Rozman C, eds. **Medicina Interna**, 12ª ed. Barcelona: Doyma, 1992; 329-333.
157. FOSTER KJ, DEWBURY KC, GRIFFIN AH, WRIGHT R. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. **Br J Radiol** 1980; 53:440-444.
158. YOSHIKAWA J, MATSUI O, TAKASHIMA T, IDA M, TAKANAKA T, KAWAMURA I et al. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases. **AJR** 1988; 151:717-720.
159. ITAI Y, OHTOMO K, KOKUBO T, OKADA Y, YAMAUCHI T, YOSHIDA H. Segmental intensity differences in the liver on MR images: a sign of intrahepatic portal flow stoppage. **Radiology** 1988; 167:17-19.

160. KREFT BP, TANIMOTO AT, BABA Y, ZHAO L, CHEN J, MIDDLETON MS et al. Diagnosis of fatty liver with MR imaging. *J Magn Reson Imag* 1992; 2:463-471.
161. KANZER GK, WEINREB JC. Magnetic resonance imaging of diseases of the liver and biliary system. *Radiol Clin North Am* 1991, 29:1259-1284.
162. RUEBNER BH, MONTGOMERY CK, FRENCH SW. Alcoholic liver injury. En: Ruebner BH, Montgomery CK, French SW, eds. *Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract*, 2ª ed. Nueva York: Hemisphere Publishing Corporation, 1991; 123-139.
163. KERSHENOBICH D, ROJKIND M. Fibrosis hepática. En: Berenguer J, ed. *Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: Doyma, 1986; 709-714.
164. FALLON HJ. Alcoholic hepatitis. En: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*, 5ª ed. Filadelfia: Lippincott 1982; 693-708.
165. VAN LEEUWEN DJ, HOWE SC, SCHEUER PJ, SHERLOCK S. Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. *Gut* 1990; 31:339-343.
166. GONZALEZ REIMERS CE, ABREU J, SANTOLARIA FJ, BATISTA N, JORGE JA, PESTANA M et al. Hipertensión portal en la cirrosis hepática: su relación con parámetros histológicos cuantificados. *Rev Esp Enferm Dig* 1985; 68:11-14.
167. VILAR J. Semiología fundamental. En: Vilar J, Martí-Bonmatí L, eds. *Resonancia Magnética*. Diagnóstico por la Imagen. Barcelona: Salvat, 1991; 17-25.
168. FERRUCCI JT. The liver. En: Stark DD, Bradley WG, eds. *Syllabus*. A categorical course in diagnostic radiology. MR imaging. Filadelfia: Radiological Society of North America, 1988; 69-82.

169. LEHMANN B, FANUCCI E, GIGLI F, UHLENBROCK D, BARTOLOZZI C. Signal suppression of normal liver tissue by phase corrected inversion recovery: a screening technique. **J Comput Assist Tomogr** 1989; 13:650-655.
170. SHUMAN WP, BARON RL, PETERS MJ, TAZIOLI PK. Comparison of STIR and spin-echo MR imaging at 1.5 T in 90 lesions of the chest, liver, and pelvis. **AJR** 1989; 152:853-859.
171. PATRIZIO G, PAVONE P, TESTA A, MARSILI L, TETTAMANTI E, PASSARIELLO R. MR characterization of hepatic lesions by t-null inversion recovery sequence. **J Comput Assist Tomogr** 1990; 14:96-101.
172. MARTÍ-BONMATÍ L, CELDA B. Fundamentos físicos de la resonancia magnética. En: Vilar J, Martí-Bonmatí L, eds. **Resonancia Magnética. Diagnóstico por la Imagen**. Barcelona: Salvat, 1991; 5-15.
173. SMITH FW, SUTHERLAND HW. Magnetic resonance imaging: the use of the inversion recovery sequence to display fetal morphology. **Br J Radiol** 1988; 61:338-341.
174. GLAZER GM. MR imaging of the liver, kidneys and adrenal glands. **Radiology** 1988; 166:303-312.
175. EHMAN RL, BRYAN RN, CRUES JV, HERFKINS RJ, HRICAK H, KRESSEL HY et al. Magnetic Resonance. RSNA '92 meeting notes. **Radiology** 1993; 186:916-921.
176. PORTER BA. High-field-strength STIR imaging: limitations. **AJR** 1989; 153:1104.
177. SHUMAN WP, MOSS AA, BARON RL. STIR MRI of the liver. En: Ferrucci JT, Stark DD, eds. **Liver imaging. Current trends and new techniques**. Boston: Andover Medical Publishers, 1990; 82-90.

178. MITCHELL DG. Focal hepatic lesions: the continuing search for the optimal MR imaging pulse sequence(s) [editorial]. **Radiology** 1994; 193:17-18.
179. DOUBILET PM. Statistical techniques for medical decision making: applications to diagnostic radiology. **AJR** 1988; 150:745-750.
180. ARMITAGE P, BERRY G, eds. **Estadística para la investigación biomédica**. Barcelona: Doyma, 1992.
181. MARTÍ-BONMATÍ L, VILAR J, PANIAGUA JC, TALENS A. High density barium sulphate as an MRI oral contrast. **Magn Reson Imaging** 1991; 9:259-261.
182. EHMAN RL, KJOS BO, HRICAK H, BRASCH RC, HIGGINS CB. Relative intensity of abdominal organs in MR images. **J Comput Assist Tomogr** 1985; 9:315-319.
183. MARTÍ-BONMATÍ L, TALENS A, PANIAGUA JC, VIZCAINO I, VILAR JL. Differential diagnosis of liver lesions by lesion/fat intensity ratio on MRI. 17th International Congress of Radiology. París, 1-8 de julio, 1989; 775.
184. MARTÍ-BONMATÍ L, VILAR J, TALENS A, TORRIJO C, VIZCAÍNO I. La resonancia magnética en la lesión focal hepática. **Radiología** 1989; 31:393-408.
185. RUMMENY E, WEISSLEDER R, STARK DD, SAINI S, COMPTON CC, BENNETT W et al. Primary liver tumors: diagnosis by MR imaging. **AJR** 1989; 152:63-72.
186. KOROBKIN M, DUNNICK NR. Characterization of adrenal masses. **AJR** 1995; 164:643-644.

- 187.** MARTÍ-BONMATÍ L, MENOR F. Complications of hepatic hydatid cysts: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance diagnosis. **Gastrointest Radiol** 1990; 15:119-125.
- 188.** VILAR J. Riñon y retroperitoneo. En: Vilar J, Martí-Bonmatí L, eds. **Resonancia Magnética. Diagnóstico por la Imagen.** Barcelona: Salvat, 1991; 205-213.
- 189.** SCHEUER PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. **J Hepatol** 1991; 13:372-374.
- 190.** CARRASQUER J, CARRASCO D, BERENGUER J. Laparoscopia y biopsia hepática. En: Berenguer J, ed. **Gastroenterología y Hepatología.** Barcelona: Doyma, 1986; 674-690.
- 191.** TANIMOTO A, STARK DD. Cell-specific contrast agents fail to detect hepatitis. **Invest Radiol** 1991; 26:S139-S141.
- 192.** TALENS A, MARTÍ-BONMATÍ L, TORRIJO C, FERRER M^aD, DEL OLMO J, SERRA MA. La RM en la valoración de las hepatitis crónicas activas. En: Libro de resúmenes del XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. Torremolinos, 1-5 de junio, 1992; 50.
- 193.** TALENS A, MARTÍ-BONMATÍ L, DEL VAL A, TORRIJO C, POYATOS C, VILAR J. La resonancia magnética en el estudio de la cirrosis hepática. En: Libro de resúmenes del XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. Torremolinos, 1-5 de junio, 1992; 50.
- 194.** BELLOCH V, MARTÍ-BONMATÍ L, TALENS A, CASILLAS C, GRAELLS M, MARTINEZ MJ. Evaluación de la hepatitis crónica activa por resonancia magnética con correlación histológica. En: Libro de comunicaciones del XXII Congreso Nacional de la Sociedad

Española de Radiología Médica. Santiago de Compostela, 12-15 de septiembre, 1994; 43 (resumen 55).

195. KIER R, MCCARTHY S. MR characterization of adrenal masses: field strength and pulse sequence considerations. *Radiology* 1989; 171:671-674.

196. WHALEN E. Liver imaging - current trends in MRI, CT, and US: international symposium and course, june 1990. *AJR* 1990; 155:1125-1132.

197. VAN BEERS B, TRIGAUX JP, GRANDIN C, JAMART J, DEMEURE R, GEUBEL A et al. Regenerative nodules in hepatic cirrhosis: value of gradient-echo MR imaging with a surface coil. *Acta Radiol* 1992; 33:245-250.

198. HIRAISHI H, NARABAYASHI I, MATSUOKA T, TABUCHI K, TANAKA Y, HISADA Y et al. Phosphorus-31 MRS of human liver - As a use of differential diagnosis evaluating patients with benign and malignant hepatic neoplasm and liver cirrhosis [resumen]. Presentado en eleventh Annual Scientific Meeting de la Society of Magnetic Resonance in Medicine. Berlin, 8-14 de agosto, 1992; 3315.

199. VAN HATTUM J, VAN WASSENAER-VAN HALL HN, VAN DER GROND J, KOOLJMAN C, HOOGENRAAD TU, MALI WP. ³¹P magnetic resonance spectroscopy (MRS) of the liver: sensitivity and specificity to detect abnormalities in diffuse liver disease. En: Abstracts of Digestive disease week and the 95th annual meeting of the American Gastroenterological Association. Nueva Orleans, 15-18 de mayo, 1994. *Gastroenterology* 1994; 6:1002.

200. SOYER P, RABENANDRASANA A, BARGE J, LAISSY JP, ZEITOUN G, HAY JM et al. MRI of Budd-Chiari syndrome. *Abdom Imaging* 1994; 19:325-329.

201. KANE R, EUSTACE S. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome: comparison between sonography and MR angiography. *Radiology* 1995; 195:117-121.

202. BELLOCH V, MARTÍ-BONMATÍ L, FERRER MD, MORENO F, CASILLAS C, GRAELLS M. Evaluación de la hiperintensidad hepática difusa en la secuencia STIR de resonancia magnética en los pacientes afectos de hipernefroma. En: Libro de comunicaciones del XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. Santiago de Compostela, 12-15 de septiembre, 1994; 43 (resumen 56).
203. YAMAMOTO H, YAMASHITA Y, YOSHIMATSU S, BABA Y, HATANAKA Y, MURAKAMI R et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 195:106-112.
204. SIEGELMAN ES, MITCHELL DG, OUTWATER E, MUNOZ SJ, RUBIN R. Idiopathic hemochromatosis: MR imaging findings in cirrhotic and precirrhotic patients. *Radiology* 1993; 188:637-641.
205. MARTÍ-BONMATÍ L, TALENS A, DEL VAL A, PONCE J, VILAR J, BERENGUER J. Identificación y caracterización de lesiones de hepatocarcinoma mediante resonancia magnética. En: Libro de resúmenes de la IVª Reunión de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva. Benicasim, 26-27 de octubre, 1990.
206. CABALLERO A, DE LOS REYES M, SÁNCHEZ MARTÍNEZ H. Tumores hepáticos benignos no parasitarios. *Rev Soc Andal Patol Dig* 1989; 12:495-506.
207. POYATOS C. Sistema nervioso central. En: Vilar J, Martí-Bonmatí L, eds. *Resonancia Magnética. Diagnóstico por la Imagen*. Barcelona: Salvat, 1991; 31-70.
208. JONES CA. Enfermedades de los vasos sanguíneos hepáticos. En: Bockus HL, ed. *Gastroenterología*, 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1968; 450-482.
209. BERENGUER J, PONCE J. Hipertensión portal. En: Berenguer J, ed. *Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: Doyma, 1986; 770-786.

210. GARCÍA F, DEL OLMO JA, GILABERT MS, SERRA MA, ESCUDERO A, BALLESTER J et al. Estudio de la prevalencia e incidencia de litiasis biliar en la cirrosis hepática. En: Libro de resúmenes de la IVª Reunión de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva. Benicasim, 26-27 de octubre, 1990.
211. REINIG JW, STUTLEY JE, LEONHARDT CM, SPICER KM, MARGOLIS M, CALDWELL CB. Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques. *Radiology* 1991; 192:41-46.
212. ICHIKAWA T, OHTOMO K, UCHIYAMA G, KOIZUMI K, MONZAWA S, OBA H et al. Adrenal adenomas: characteristic hyperintense rim sign on fat-saturated spin-echo MR images. *Radiology* 1994; 193:247-250.
213. OUTWATER EK, MITCHELL DG. Differentiation of adrenal masses with chemical shift MR imaging [carta]. *Radiology* 1994; 193:877-878.
214. BILBEY JH, MCLOUGHLIN RF, KURKJIAN PS, WILKINS GEL, CHAN NHL, SCHMIDT N et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR* 1995; 164:637-642.
215. MITCHELL DG, OUTWATER EK, MATTEUCCI T, RUBIN DL, CHEZMAR JL, SAINI S. Adrenal gland enhancement at MR imaging with Mn-DPDP. *Radiology* 1995; 194:783-787.
216. IRVING HC. Sheath needle for liver biopsy [carta]. *Radiology* 1988; 168:879.
217. GORE RM, GHAREMANI GG, JOSEPH AE, NEMCEK AA, MARN CS, VOGELZANG RL. Acquired malposition of the colon and gallbladder in patients with cirrhosis: CT findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 171:739-742.

- 218. FERNANDEZ MP, MURPHY FB. Hepatic biopsies and fluid drainages. Radiol Clin North Am 1991; 29:1311-1328.**