

Alcoholismo y lesiones histopatológicas de hígado

DR. GUIDO JIMÉNEZ J.*

DR. JORGE SALAS C.**

DR. SAEED MEKBEL A.***

INTRODUCCION

Por muchos años el alcohol ha sido reconocido como potencialmente capaz de producir lesiones tóxicas en muy diversos órganos.

En lo que a lesiones hepáticas se refiere, la situación controversial planteada era si el etanol por sí mismo tenía la capacidad para producir tales lesiones, o si las mismas sólo se presentarían en aquellos casos en los cuales se asociara alguna otra causa, como deficiencias dietarias de uno o varios elementos (1).

Estudios más recientes indican que el alcohol per se, produce un gran número de alteraciones hepáticas, así como del metabolismo intermedio (2-3), en directa relación con el metabolismo del propio alcohol dentro del hígado (4-5).

En nuestro medio se realizaron estudios sobre las alteraciones histológicas del hígado de la rata, alimentadas con diversos tipos de licores nacionales y dieta similar a la del consumo cotidiano del campesino (6).

El motivo del presente trabajo es el de analizar las diversas lesiones histológicas encontradas en el hígado de los alcohólicos, correlacionándolas con los diversos tipos de alcoholismo más frecuente en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

El material de este trabajo está formado por 95 alcohólicos crónicos, estudiados en el Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social, entre setiembre de 1962 y julio de 1966, en los cuales se practicaron 118 biopsias de hígado por punción, usando aguja de Vim-Silverman o de Menghini. En 66 de estos casos se pudieron obtener datos acerca del tipo y duración del alcoholismo y en la mayoría de ellos sobre la cantidad de alcohol ingerida por día, acerca del tamaño del hígado por palpación y se realizaron pruebas de funcionamiento hepático.

* Sección de Medicina, Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

** Anatomía Patológica, Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

*** Anatomía Patológica, Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

Las biopsias de hígado fueron fijadas en formalina al 10% o en formol sublimado, incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina, con tricrómico de Mallory y con el método de Laidlaw para retículo. Estas biopsias fueron examinadas por los patólogos sin contar, al momento de hacerlo, con ninguna información referente al tipo o la duración del alcoholismo, en cada caso.

Según sus hábitos alcohólicos los sujetos se han clasificado en cuatro grupos:

GRUPO A: Constituido por 14 individuos cuya ingesta etílica fue diaria. Algunos de ellos con exacerbaciones durante los fines de semana (A + B) y/o con pequeñas o muy espaciadas crisis de dipsomanía (A + C).

GRUPO B: Formado por 8 pacientes cuya ingestión alcohólica se realizó exclusivamente durante los fines de semana y 2 casos con períodos ocasionales de varios días de ingestión continua (B + C).

GRUPO C: Integrado exclusivamente por 41 dipsómanos; y

GRUPO D: Tres casos de alcoholismo agudo ocasional, del cual no se hace análisis por separado.

En 29 personas no fue posible obtener datos sobre el tipo de su alcoholismo, quedando por lo tanto no clasificados.

CUADRO N° 1

Edad	Sexo		Tipo de Alcoholismo				No precisado
	Masculino	Femenino	A (A+B y A+C)	B (B+C)	C	D	
Hasta 19 años	1	0	—	—	—	1	—
20-29	7	0	—	2	4	—	1
30-39	36	1	4	3	16	1	13
40-49	24	1	5	1	9	1	9
50-59	18	1	4	2	9	—	4
60-69	5	0	1	—	3	—	1
70 y más	1	0	—	—	—	—	1
TOTAL	92	3	14	8	41	3	29

RESULTADOS

El Cuadro N° 1 muestra la distribución por edad y sexo de los 95 pacientes, así como la selección de cada uno de ellos de acuerdo a los hábitos alcohólicos

(grupos previamente descritos). Existe un predominio muy acentuado del sexo masculino (92 casos). La edad de mayor incidencia se encuentra entre los 30 y 49 años (65.3%).

El grupo más importante lo constituyen los dipsómanos, con 41 pacientes, o sea un 43.2% del total. Es de hacer notar que el total de este grupo se ve aumentado, si consideramos que en los grupos anteriores existen 5 pacientes cuyo etilismo podría ser clasificado dentro de los dipsómanos (Grupos A + C y B + C).

En el grupo completo de 95 alcohólicos, las lesiones encontradas fueron las siguientes: (Cuadro N° 2).

CUADRO N° 2

ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS

HALLAZGOS HISTOLOGICOS

Esteatosis.....	77 casos	81.0%
Inflamación portal.....	75 casos	79.9%
Fibrosis portal.....	55 casos	57.8%
Necrosis de células hepáticas.....	17 casos	17.8%
Estasis biliar.....	12 casos	12.6%
Inflamación del parenquima.....	11 casos	11.5%
Cirrosis portal.....	7 casos	7.3%
Hialino alcohólico.....	6 casos	6.3%
NUMERO DE CASOS.....	95 casos	100 %

Las tres lesiones más importantes han sido la esteatosis, la inflamación portal y la fibrosis portal, presentes por sí solas o en conjunto con otras lesiones, en prácticamente todos los casos estudiados, ya que únicamente se encontraron 3 casos de hígado sin lesiones en las 118 biopsias practicadas. De ellas, 2 fueron en etilistas agudos ocasionales y una en un caso del Grupo A con ingestas diarias de 200 cc. de bebidas alcohólicas (ron) por 2 años consecutivos, quien sorpresivamente, no mostró ningún daño histológico, aún en presencia de alteración importante de la función hepática demostrable por retención de Bromosulfaleína de 20% y bilirrubina elevada.

ESTEATOSIS HEPATICA: (Foto 1)

Presente en el 81% de los casos, fue habitualmente de vacuolas grandes y de intensidad muy variable, desde unas pocas células hepáticas afectadas, hasta metamorfosis grasosa de todo el parénquima. Se ha clasificado en cuatro grados según el porcentaje de metamorfosis grasosa, de la siguiente manera:

Grado I = hasta 25% de las células

Grado II = de 25 a 50% de las células

Grado III = de 50 a 75% de las células

Grado IV = más de 75% de las células

De los 77 casos con esteatosis, 24 fueron de grado III o IV, o sea un 31.1%. De estos pacientes hay 3 que tienen ya cirrosis portal.

INFLAMACION PORTAL: (Foto 2)

Se caracteriza por la presencia de células inflamatorias en los espacios portales, habitualmente células mononucleares del tipo linfocitario, acompañadas algunas veces de eosinófilos y/o neutrófilos. Se han clasificado en cuatro grados, aún cuando dicho agrupamiento es muy subjetivo.

A pesar de que esta lesión es hallazgo muy frecuente en el estudio histológico del hígado, aún sin relación con ningún tipo de hepatopatía evidenciable (7), la encontramos de magnitud importante en 8 casos, 3 de los cuales tienen cirrosis portal.

FIBROSIS PORTAL: (Foto 1)

Denominamos así al aumento de tejido conectivo en los espacios portales y se ha clasificado también en cuatro grados. Comprende desde un discreto aumento del tejido conectivo, hasta la formación de bandas delgadas de colágeno que se extienden de un espacio porta a otro, o que penetran dentro de los lobulillos. Fue de grado importante (Grados III y IV) en 10 pacientes, 7 de los cuales fueron clasificados como cirróticos.

NECROSIS DE CELULAS HEPATICAS: (Foto 3)

En 17 casos se observó necrosis de unas pocas células hepáticas. Estas células muestran citoplasma intensamente eosinofílico, forma esférica y el núcleo es picnótico o ha desaparecido, lo cual les da un aspecto idéntico a los llamados "globos hialinos", que se observan en la hepatitis viral.

ESTASIS BILIAR: (Foto 5)

Se caracterizó por la presencia de "cilindros biliares" en los canalículos hepáticos, nunca en los conductillos biliares. Presente sólo en el 12.6% de los casos, fue de grado importante en 3 casos, uno de los cuales tiene cirrosis.

INFLAMACION PARENQUIMATOSA

Se manifestó por la presencia de pequeños acúmulos de células mononucleares en el parénquima. Estuvo presente en 11 casos, en todos ellos de grado discreto, excepto en 2 pacientes portadores de cirrosis.

HIALINO ALCOHOLICO: (Foto 4)

Se caracteriza por la presencia en el citoplasma de las células hepáticas, de masas de contorno borroso que se tiñen de rojo púrpura con hematoxilina-eosina y se considera casi exclusivo de las lesiones hepáticas del alcoholismo. Fue observado en 6 casos, de los cuales 3 tienen cirrosis portal.

CIRROSIS: (Foto 6)

En 7 casos encontramos cirrosis de tipo portal (7.3%). En nuestro material no observamos otro tipo de cirrosis. De 2 cirróticos pertenecientes al grupo C, a quienes se les había practicado biopsia hepática previa al establecimiento definitivo del diagnóstico, en uno se encontró esteatosis importante (Grado IV) y fibrosis portal avanzada con presencia de infiltración inflamatoria de grado mediano y hialino alcohólico. El otro, mostró en la primera biopsia, 1 año y 4 meses antes, esteatosis grado IV e inflamación portal, pero no fibrosis portal.

CUADRO N° 3

ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS
GRUPO A: DURACION DEL ALCOHOLISMO

Grupo A	Hasta 10 años	10 años y más	Duración desconocida	Total	%
Número de casos.....	1	9	4	14	100
Esteatosis.....	—	8	4	12	85.7
Hialino alcohólico.....	—	—	—	—	0
Necrosis.....	—	1	1	2	14.2
Estasis biliar.....	—	—	—	—	0
Inflamación portal.....	—	7	3	10	71.4
Fibrosis portal.....	—	5	3	8	57.1
Cirrosis.....	—	—	1	1	7.1

CUADRO N° 4

ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS

GRUPO A: CANTIDAD DE BEBIDAS ALCOHOLICAS INGERIDAS

Grupo A	Hasta 100 cc.	De 100 a menos de 200 cc.	200 cc y más	Cantidad desconocida	Total	%
Número de casos.....	1	5	5	3	14	100
Esteatosis.....	1	4	5	2	12	85.7
Hialino alcohólico.....	—	—	—	—	—	—
Necrosis.....	—	2	—	—	2	14.2
Estasis biliar.....	—	—	—	—	—	—
Inflamación portal.....	1	4	4	1	10	71.4
Fibrosis portal.....	—	3	4	1	8	57.1
Cirrosis.....	—	—	1	—	1	7.1

ANALISIS DE LOS GRUPOS DE ALCOHOLICOS

En los grupos A y C por el mayor número de casos, se han analizado la duración y la intensidad del alcoholismo en relación con las lesiones hepáticas encontradas. En el grupo B, por su pequeño contingente, como por ausencia de datos de algunos de los casos, se hace una relación in toto de las alteraciones histológicas (Cuadros 3, 4, 5, 6 y 7).

GRUPO A: (Ingestas etílicas diarias)

DURACION DEL ALCOHOLISMO: (Cuadro 3)

La mayor parte de estos pacientes refirieron alcoholismo de más de 10 años de duración. Sólo existe un caso con tiempo menor que ya fue analizado previamente.

CANTIDAD DE INGESTA ALCOHOLICA

Hemos distribuido el grupo estudiado, de acuerdo con la ingesta diaria conforme lo muestra el Cuadro N° 4. Con ingestas diarias de menos de 100 mililitros, las lesiones son escasas y de poca intensidad. Con ingestas mayores la frecuencia y gravedad de las lesiones es mucho mayor, apareciendo un caso de cirrosis en los bebedores de más de 200 ml. por día. En la comparación del grupo en total, con respecto a las lesiones halladas en el grupo A, podemos decir que en éste predomina la esteatosis, siendo las demás lesiones porcentualmente iguales o menores.

CUADRO N° 5

ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS

GRUPO B

<i>Grupos B y B + C</i>	
Esteatosis.....	6
Hialino alcohólico.....	0
Necrosis.....	1
Estasis biliar.....	1
Inflamación portal.....	7
Fibrosis portal.....	5
TOTAL.....	8

CUADRO N° 6

ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS

GRUPO C: DURACION DEL ALCOHOLISMO

Grupo C	Menos de 1 año	De 1 año a menos de 5 años	De 5 años a menos de 10 años	10 años y más	Duración desconocida	Total	%
Número de casos...	1	2	1	23	14	41	100
Esteatosis.....	—	2	1	19	14	36	87.8
Hialino alcohólico..	—	—	1	2	—	3	7.3
Necrosis.....	—	—	—	6	2	8	17.0
Estasis biliar.....	—	1	1	2	1	5	12.1
Inflamación portal.	1	2	1	19	11	34	82.9
Fibrosis portal.....	1	2	1	16	7	27	58.5
Cirrosis.....	—	1	1	2	1	5	12.1%

GRUPO B (Ingesta los fines de semana): (Cuadro N° 5)

La frecuencia de las lesiones encontradas es similar a la del grupo total. Se hace notar que la esteatosis fue menos frecuente, no se encontró ningún caso con "hialino alcohólico" y no hubo tampoco ningún caso de cirrosis.

GRUPO C: DURACION DEL ALCOHOLISMO (Cuadro N° 6)

La magnitud de este grupo permitió una mejor segregación por duración del etilismo; sin embargo, tal como en el grupo A, predominan francamente aquéllos con 10 o más años de duración. Llama la atención el hecho de que las lesiones hepatocelulares tipo hialino alcohólico y necrosis celular, sólo se encontraron en casos de 5 años o más de duración del alcoholismo.

Por otra parte, en este grupo hay 5 pacientes con cirrosis, 3 de los cuales caen dentro del mismo subgrupo dicho, de 5 años o más. Otro de los cirróticos no fue posible clasificarlo y finalmente, el restante tiene menos de 5 años. De hecho este paciente, según su historia, era tomador desde 4 años antes.

CANTIDAD DE INGESTA ALCOHOLICA: (Cuadro N° 7)

La separación por subgrupos se hizo de acuerdo con la ingesta diaria durante los períodos de dipsomanía. El grupo mayor lo constituyen aquéllos que ingieren de 350 a 750 ml. por día. Sumados los que acostumbran ingestas mayores el grupo de bebedores masivos, más de 1/2 botella por día, constituyen el 60.9% del grupo analizado.

CUADRO N° 7

ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS

GRUPO C: CANTIDAD DE BEBIDAS ALCOHOLICAS INGERIDAS

Grupo C	Hasta 350 cc.	De 350 a 750 cc.	Más de 750 cc.	Cantidad desconocida	Total	%
Número de casos.....	3	15	10	13	41	100
Esteatosis.....	3	14	9	10	36	87.8
Hialino alcohólico.....	—	—	3	—	3	7.3
Necrosis.....	1	3	2	1	7	17.0
Estasis biliar.....	—	—	2	2	4	9.7
Inflamación portal.....	3	12	8	11	34	82.9
Fibrosis portal.....	—	7	10	7	24	58.5
Cirrosis.....	—	2	1	2	5	12.1

CUADRO N° 8
 ALCOHOLISMO Y LESIONES HEPATICAS
 PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS EN LOS 3 GRUPOS

	B. Total	B. Dir.	F. Alc.	SGO-T.	SGP-T.	Colest.	E. Col.	% esterific.	BSP	T° de P
Grupo A	1.6	0.72	5.2	148	128	226	167	74	15.6%	83
Grupo B	1.0	0.46	4.4	69	62	199	154	77	9.1	70
Grupo C	1.03	0.66	6.2	122	108	274	197	71.8	9.6	83.7

En este mismo grupo son más frecuentes las lesiones hepatocelulares y de los 5 casos de cirrosis considerados dipsómanos, 3 de ellos son clasificados dentro de los "grandes bebedores". En comparación con el grupo en general, en los dipsómanos resultan más frecuentes la esteatosis, la inflamación portal y la presencia de hialino alcohólico.

ANALISIS DE LAS "PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS": (Cuadro N° 8)

Al analizar los resultados de las llamadas "pruebas funcionales hepáticas" en los diferentes grupos de etílicos, se nos muestra que el grupo A presenta las mayores alteraciones evidenciables por las elevaciones en la bilirrubina total y directa, en la transaminasemia glutámico pirúvica y glutámico oxalacética y la retención de B.S.P.

El grupo B prácticamente no tiene alteración bioquímica. El grupo C muestra mínimas elevaciones de bilirrubina directa, de fosfatasa alcalina y un tanto mayor de las transaminasas del suero.

HEPATO-ESPLENOMEGALIA

Los datos clínicos de hepatomegalia y esplenomegalia encontrados en 42 y 16 pacientes, respectivamente, no pudieron ser correlacionados con los grupos de alcoholismo analizados, con las lesiones histológicas ni con las pruebas bioquímicas. De los 7 casos con cirrosis, en 4 hubo hepatomegalia de 6 a 20 cms., por debajo del reborde costal. En 2 casos no hay datos sobre palpación hepática y en uno no se encontró hepatomegalia.

DISCUSION Y COMENTARIOS

1)—Es de vital importancia el hecho de que el alcoholismo en el grupo estudiado, muestre tan marcado predominio para el sexo masculino y sobre todo para las edades de 30 a 49 años. Lo primero puede tener su explicación en la menor oportunidad del sexo femenino para adquirir este vicio, así como en la formación moral de nuestras mujeres. El predominio en las edades anotadas, es de una severa repercusión en el campo socio-económico, en especial en el grupo de dipsómanos, quienes no sólo consumen gran parte de su ingreso económico en el alcohol, sino que reducen a cero su capacidad productora al hacer abandono de sus obligaciones laborales, con la consiguiente y nefasta repercusión sobre la economía y base moral de sus hogares.

2)—Histológicamente la lesión más frecuente e importante es la esteatosis. Recientemente se ha demostrado que esta lesión es efecto directo del etanol sobre el hígado, aunque no exista ninguna deficiencia en la dieta de los pacientes (8).

3)—La presencia de hialino alcohólico es evidencia de lesión citoplásmica degenerativa que se observa casi exclusivamente después de ingestiones masivas y prolongadas de alcohol. En estudios realizados con microscopio electrónico se

demuestra agrupamiento y formas gigantes de las mitocondrias que se cree son la base morfológica para los cuerpos hialinos de Mallory (9-10-11). Otros autores, piensan que el material hialino está constituido por retículo endoplásmico alterado (12-13). La importancia de esta lesión se demuestra en nuestro material al presentarse en 6 casos, 3 de los cuales fueron de cirrosis portal.

4)—La necrosis de células aisladas observada en algunos de nuestros casos, es morfológicamente igual a los "globos hialinos" que se encuentran tan frecuentemente en los casos de hepatitis viral, lo que prueba que esta lesión es inespecífica.

5)—Clásicamente se ha dicho que la cirrosis que se encuentra en alcohólicos crónicos es la de tipo portal o de Laënnec. Sin embargo, en revisiones recientes (14-15) se ha demostrado que la cirrosis post-necrótica en alcohólicos es igualmente frecuente. En nuestro material de biopsias sólo encontramos cirrosis portal. Este hecho puede ser explicado en dos formas: a) el material de biopsia con aguja es insuficiente para valorar la estructura total del hígado; b) algunos autores creen que la cirrosis post-necrótica del alcohólico es una etapa terminal del proceso patológico del hígado y otros opinan que se presenta sobre todo en pacientes que han abandonado el hábito etílico (14-16).

6)—Al comparar la frecuencia y severidad de las lesiones en los tres grupos de estudio, se encontró que las mismas son más frecuentes y de mayor severidad cuando la ingesta alcohólica es mayor de 200 mililitros por día, bien sea en consumo diario (Grupo A) o durante la crisis de dipsomanía (Grupo C).

Es indudable que la duración del alcoholismo cualquiera que sea su tipo, es directamente proporcional con la gravedad y frecuencia de los cambios histológicos en el hígado.

Los tomadores de fines de semana son los que presentan un menor grado en la severidad de las alteraciones tisulares hepáticas, efecto que podría ser explicado por el menor tiempo que el hígado se encuentra sometido al efecto nocivo del etanol y por la menor frecuencia de deficiencia dietaria en este grupo.

Las lesiones en los pacientes del grupo A son de mayor severidad analizadas por el estudio bioquímico sanguíneo. Esto podría explicarse porque tales pacientes están sometidos diariamente a la noxa etílica. Sin embargo, sólo se encontró un caso de cirrosis, para lo cual no tenemos otra explicación que la pequeñez de este grupo.

Por otro lado, el grupo de dipsómanos no mostró grandes alteraciones de la bioquímica sanguínea, hecho para el cual no tenemos explicación valedera. Sin embargo, entre ellos se encontraron 5 de los 7 casos de cirrosis, lo que implica la gravedad de este tipo de alcoholismo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.—Se analizaron 95 pacientes alcohólicos crónicos, en los cuales se practicaron 118 biopsias de hígado, 66 de ellos con estudio clínico y bioquímica sanguínea.
- 2.—Hubo marcada preponderancia del sexo masculino y de las edades comprendidas en la 4ª década de la vida.

- 3.—Los 66 pacientes con estudio completo, se clasificaron en tres grupos de acuerdo con sus hábitos alcohólicos.
- 4.—El grupo más numeroso fue el constituido por los dipsómanos.
- 5.—Las lesiones histológicas encontradas con mayor frecuencia fueron la esteatosis, la inflamación portal y la fibrosis portal.
- 6.—Se hacen algunas consideraciones sobre la patogenia de las lesiones hepáticas causadas por el alcohol.
- 7.—Se encontraron 7 casos de cirrosis hepática (7.3%), todos de tipo portal. El mayor porcentaje de éstos, pertenecen al grupo de dipsómanos.
- 8.—La mayor duración del alcoholismo y la mayor intensidad de la ingesta etílica, son factores determinantes en la severidad de las lesiones histológicas hepáticas.

S U M M A R Y

A group of 95 five chronic alcoholic patients, with 118 liver biopsies, clinical study and laboratory data, were reviewed. There was predominance of males; the peak age incidence was in the fourth decade.

According to intensity of alcohol intake, patients were divided into three groups. The largest group was that of heavy drinkers (dipsomaniac), in which the most frequent microscopic findings were fatty change, portal inflammation and fibrosis.

There were 7 cases of cirrhosis (7.3%), all of them portal. The pathogenesis of alcoholic hepatic lesions is discussed. The longer and the heaviest the alcoholic intake, the more severe the hepatic changes.

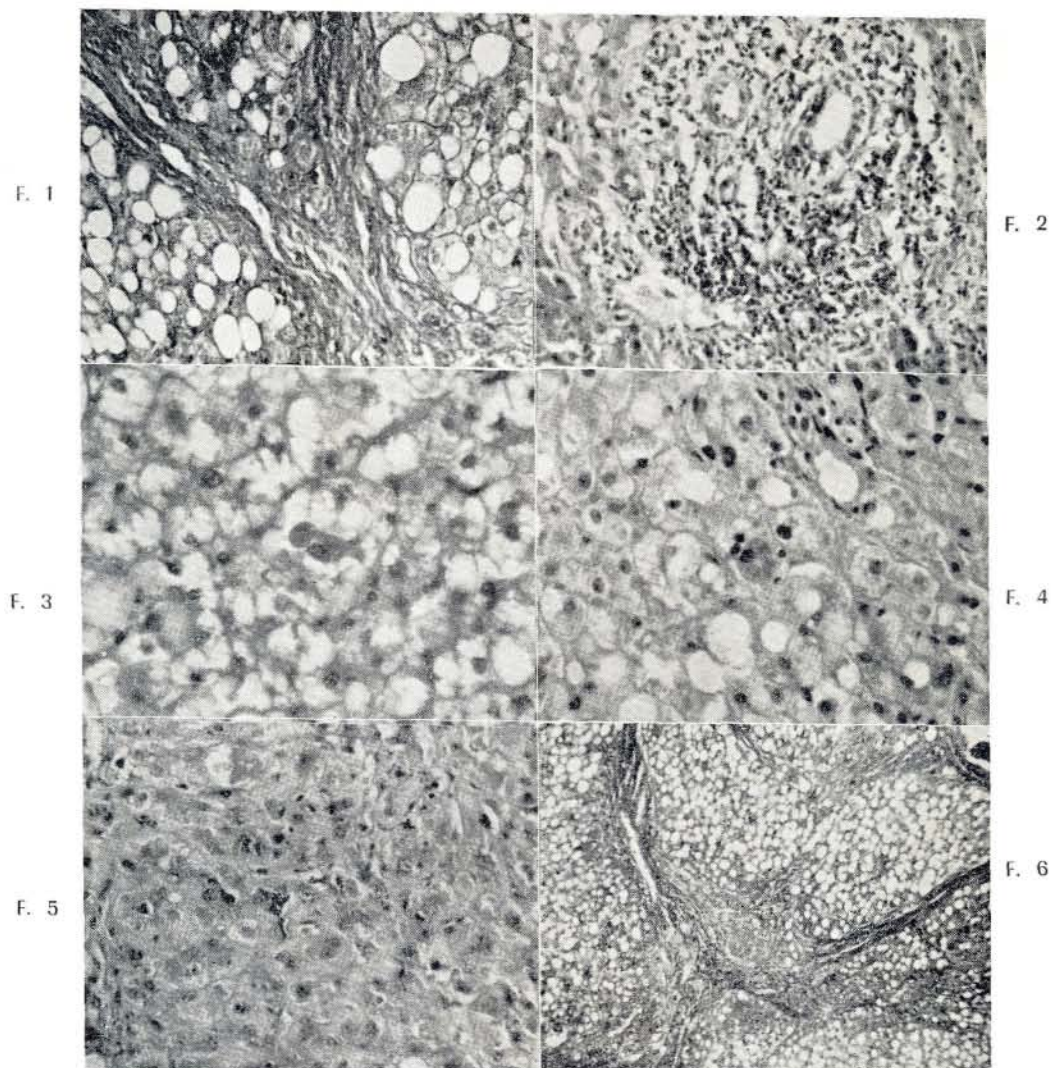


Foto 1.—B.73.704 Esteatosis acentuada y aumento de tejido fibroso que se extiende de un espacio portal a otros.

Foto 2.—B.66.078 Acúmulo de células mononucleares en un espacio portal.

Foto 3.—B.79.595 Globo hialino: Masa esférica, acidófila, sin núcleo. Existe además esteatosis moderada.

Foto 4.—B.73.704 Hialino alcohólico: Masa oscura, de límites borrosos, intracitoplásmica, situada alrededor del núcleo en la célula hepática que ocupa el centro de la fotografía.

Foto 5.—B.79.580 Estasis biliar: Masas irregulares, de color negro en la fotografía, situadas en canaliculos.

Foto 6.—B.77.320 Cirrosis portal o septal: Aumento de tejido fibroso portal, con formación de tabiques que dividen los lobulillos en porciones de tamaño uniforme. Hay esteatosis acentuada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BEST, C. H.; HARTROFT, W. S.; LUCAS, C. AND RIDOUT, J. H.
Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. *Brit. Med. J.* 2:1001, 1949.
- 2.—KLATSKIN, G.
"Alcohol and its relation to liver damage". *Gastroenterology* 41:443, 1961.
- 3.—LIEBER, C. S. AND DAVIDSON, C. S.
"Some metabolic effects of ethyl alcohol". *Am. J. Med.* 33:319, 1962.
- 4.—ISSELBACHER, K. J. AND GREENBERGER, N. J.
"Metabolic effects of alcohol on the liver". *New Eng. J. Med.* 270:351, 1964.
- 5.—LIEBER, C. S.
"Hepatic and metabolic effects of alcohol". *Gastroenterology*. 50:119, 1966.
- 6.—ROSABAL, F.
"Lesión hepática experimental por medio del alcoholismo crónico". *Boletín Médico Costarricense* 1:1, 1965.
- 7.—H. POPPER AND F. SCHAFFNER.
"Liver: Structure and Function". The Blakiston Division. Mc.Graw-Hill Book Company, Inc. New York, U.S.A., 1957.
- 8.—LIEBER, C. S.; JONES, D. P. AND DE CARLI, L. M.
"Effects of prolonged ethanol intake: Production of fatty liver despite adequate diets". *J. Clin. Invest.* 44:1009, 1965.
- 9.—HARTROFT, W. S.
"Experimental reproduction of human hepatic disease". E. H. Popper and F. Schaffner (ed.) *Progress in Liver Diseases*. Grune & Stratton Inc., New York, 1961.
- 10.—SCHAFFNER, F.; LOEBEL, A.; WEINER, H. A. AND BARK
"Hepatocellular cytoplasmic changes in acute alcoholic hepatitis". *J.A.M.A.* 183:343, 1963.
- 11.—TISDALE, W. A. AND FLAX, M.
"An electron microscope study of alcoholic hyaline (Mallory bodies)". *Gastroenterology* 44:475, 1963 (Abstr.).
- 12.—REPPART, J. T.; PETERS, R. L.; EDMONDSON, H. A. AND BAKER, R. F.
"Electron and light microscopy of sclerosing hyaline necrosis of the liver". *Lab. Invest.* 12:1138, 1963.
- 13.—BIAVA, C.
"Mallory alcoholic hyalin: A heretofore unique lesion of hepatocellular ergastoplasm". *Lab. Invest.* 13:301, 1964.
- 14.—POPPER, H.; RUBIN, E.; KRUS, S. AND SCHAFFNER, F.
"Post-necrotic cirrhosis in alcoholics". *Gastroenterology* 39:669-686, 1960.
- 15.—SALAS, J.
"Lesiones hepáticas en alcohólicos crónicos". Trabajo presentado en el Primer Congreso Mexicano y Centroamericano de Patología. Mérida, Yucatán, México, diciembre 1968.
- 16.—MALLORY, G. K.
"Liver Diseases Associated With Alcoholism". *Lab. Invest.* 9:132-141, 1960.