

Hospital Clínico Quirúrgico "Calixto García"

HEPATITIS C III. ESTUDIO LAPAROSCÓPICO, HISTOLÓGICO Y NIVELES SÉRICOS DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN 160 PACIENTES SEROPOSITIVOS AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dr. Jorge Valdés Moreno, Lic. Orlando G. Rodríguez del Rey Piña y Dra. Lidia Cardellá Rosales

RESUMEN

Se realizó el estudio laparoscópico, histológico y su correlación con el comportamiento de los niveles séricos de alanina aminotransferasa en 160 pacientes seropositivos al virus hepatitis C, que asistieron a la consulta externa del Departamento de Gastroenterología del Hospital "Calixto García" en los años 1996-1998. Al examen laparoscópico se observó que 37,5 % de los casos presentaron hígado normal y también 37,7 % esteatosis hepática, con hepatitis aguda o crónica el resto de los pacientes estudiados (12,5 % en cada caso). En la comparación de los estudios histológicos y los valores séricos se constató que en los pacientes que mostraron hígado normal al estudio morfológico, los valores de alanina aminotransferasa estuvieron igualmente repartidos entre valores normales y oscilantes, en tanto que los casos con hepatitis crónica (mínima, leve y moderada) presentaron mayoritariamente valores oscilantes de esta enzima y en los casos diagnosticados como hepatitis aguda o crónica severa la alanina aminotransferasa alcanzó valores elevados mantenidos en la mayoría de los casos. La combinación del estudio histológico y la determinación de los niveles séricos de alanina aminotransferasa resultó la forma más efectiva en la valoración clínica de los pacientes estudiados.

Palabras clave: Infección viral, hepatitis C, virus hepatitis C.

El virus de la hepatitis C (VHC) es el responsable de 90 % de los casos de hepatitis por transfusión y de 20 a 25 % de las transmisiones esporádicas o de la comunidad.¹ Se conoce que existen alrededor de 170 000 000 de personas en el mundo con esta patología. La característica clínica más relevante de la hepatitis C, es la marcada tendencia de evolución a la cronicidad. De 85 a 95 % de los enfer-

mos evolucionan a la cronicidad, 35 % a cirrosis y casi 15 % al hepatocarcinoma,² lo que se agrava por el hecho de lo poco sintomática que resulta, solo alrededor de 25 % evolucionan con ictericia e incluso se plantea que la aparición de ictericia es característica del período final de la enfermedad y es signo de descompensación, debiéndose considerar como factor de mal pronóstico.³

La infección por el VHC puede estar acompañada por un número de desórdenes sistémicos, no específicos, autoinmunes y trastornos extrahepáticos. Los desórdenes autoinmunes y extrahepáticos, incluyen tiroiditis, liquen plano, glomerulonefritis, uveítis, vasculitis, diabetes mellitus, trombocitopenia, artritis reumatoidea, periarteritis nodosa, entre otras⁴.

El concepto de portador sano al virus de la hepatitis C, ha sido cuestionado, se considera que el VHC es siempre citopático y que su presencia en sangre se acompaña constantemente de daño hepatocelular.⁵

Estudios efectuados por *Arus E* (Arus E. Clínica y terapéutica de la Hepatitis C. Ciudad de La Habana, abril 1992), sostienen que en pacientes con anti-VHC, la determinación de los niveles de la alanina aminotransferasa (ALAT) tiene gran valor y el comportamiento de esta enzima se caracteriza por fluctuaciones en pico, hasta incluso valores normales en el transcurso de la enfermedad.

Por todo ello, resulta de fundamental importancia el estudio de la morfología e histología hepática, mediante la laparoscopia y la biopsia hepática en pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y su comparación con el comportamiento de los niveles séricos de ALAT.

MÉTODOS

PROCEDENCIA DE LA MUESTRA

El estudio se llevó a cabo con 160 pacientes seropositivos (fundamentalmente de Ciudad de La Habana), atendidos en el Hospital Universitario "General Calixto García", procesados en el período 1996-1998, y que procedían del servicio de consulta externa (CE) del Departamento de Gastroenterología, seleccionados al azar

entre los 290 casos seropositivos identificados en la muestra de 2 599 pacientes investigados, mediante el método UMELISA, por los autores de este trabajo.

El trabajo de investigación no incluyó ninguna intervención en los pacientes que no fueran las indicadas por el médico especialista que lo atendía. No obstante, en el momento de extracción de la sangre, se les explicó la inclusión en el estudio y su importancia, se les garantizó la privacidad y de esta forma se obtuvo el consentimiento informado.

PROCESAMIENTO DE LA SANGRE

La muestra de sangre recibida fue retenida unos 15 min a temperatura ambiente para permitir la retracción del coágulo, después se centrifugó a 1 500 rpm por 5 min, el suero resultante fue conservado entre 2-8 °C, hasta su procesamiento diagnóstico.

DETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES VIRALES

Se utilizaron los KIT diagnósticos UMELISA producidos en el centro de Inmunoensayo de Ciudad de La Habana: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C: UMELISA VHC. Se empleó la tecnología SUMA (sistema ultramicroanalítico), compuesto por un lector SR-501 y un lavador semiautomático SMW-10, acoplado a una microcomputadora XT-386 (Centro de Inmunoensayo. KIT UMELISA VHC [Código 2024] para la detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. La Habana 1994).

DETERMINACIÓN DEL MARCADOR BIOQUÍMICO ALAT (ALANINA AMINOTRANSFERASA)

La actividad de la ALAT se determinó por la técnica de *Bermeyer*⁶ en muestras de

suelo mediante el espectrofotómetro automático HITACHI. Tomando como valores de referencia normal entre 2 y 40 UI, se consideraron como valores de ALAT oscilantes cuando los valores fluctuaron, desde normales a elevados durante el desarrollo de la enfermedad y con ALAT elevada a los pacientes que presentan los valores de ALAT elevados mantenidos.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE TEJIDO HEPÁTICO PARA BIOPSIA

Se siguió el método de trócar de *Menghini* citado por *Llanio*.⁷ Las muestras fueron conservadas—fijadas en formol neutro (7 %), hasta su traslado al departamento de Anatomía Patológica.

CARACTERIZACIÓN HISTOLÓGICA DE MUESTRAS DE TEJIDO HEPÁTICO

Las porciones de hígado previamente conservadas y fijadas fueron sometidas a las coloraciones especiales mediante reacciones de Pas, Van Giensson, hematoxilina-eosina, retículo de Gomory, azul Victoria, Pas Diastasa, lo que permite la diferenciación de afecciones histológicas (Índice de Knodell),⁸ como son: hígado normal, con hepatitis aguda, hepatitis crónica (mínima, leve, moderada o severa) y esteatosis hepática.

UTILIZACIÓN DE LA TÉCNICA LAPAROSCÓPICA

La técnica de observación laparoscópica empleada fue la descrita por *Richard Wold*, citada por *Llanio*,⁹ con el objetivo de describir la anatomía hepática y llegar a su diferenciación diagnóstica siguiente: con laparoscopia normal, con hepatitis crónica, con esteatosis hepática, con hepatitis aguda, con cirrosis hepática.

PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

A los resultados obtenidos, se le aplicó el estadígrafo t (de comparación de 2 porcentajes), descrito por *Sigarroa*,¹⁰ utilizando el sistema spss11.5. Se estimó el error con valores de alfa < 0,05 según dimensiones del valor significativo.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados del estudio laparoscópico. Se observa que el mayor número de pacientes seropositivos presentó hígado normal (37,5%) o esteatosis hepática (37,5 %) al examen laparoscópico, existiendo diferencias significativas con respecto a los casos en que se observó hepatitis crónica o hepatitis aguda en ambos casos con 12,5 %.

En la tabla 2 se presentan los resultados de la actividad sérica de la ALAT en relación con el diagnóstico histológico por biopsia.

Como puede observarse de los 60 casos con hígado histológicamente normal solo 50 % presentó valores normales de ALAT, 20 tuvieron un comportamiento oscilante y 10 presentaron actividad elevada mantenida. En los casos con hepatitis crónica, en todos los tipos, predominó el comportamiento oscilante y elevado, principalmente la oscilante, salvo en la severa en que la actividad elevada fue mayor. En los 160 casos analizados, seropositivos asintomáticos, solo 53 casos tuvieron niveles sanguíneos normales de ALAT, 66 presentaron un comportamiento oscilante y 41 niveles de actividad elevada de forma mantenida.

En el análisis estadístico de las diferencias de porcentajes es de destacar la significación de la actividad oscilante en la hepatitis crónica leve, y la elevada en las agudas y en la esteatosis.

TABLA 1. Distribución de pacientes seropositivos (n= 160) según resultados del estudio laparoscópico

Diagnóstico laparoscópico	Pacientes con anti- VHC	%	Test de porcentaje (t)
Laparoscopia normal	60	37,5	
Esteatosis hepática	60	37,5	
Hepatitis crónica	20	12,5	5,325 *** p < 0,001
Hepatitis aguda	20	12,5	
Cirrosis hepática	0	0	
Total	160	100	

*** p < 0,001

Encuesta realizada por el Departamento de Gastroenterología.

Fuente: Libro de Registro Laboratorio SUMA Hospital "General Calixto García". Historias Clínicas en Archivo

TABLA 2. Distribución de pacientes con anti - VHC, según valores de ALAT y resultados del estudio histológico:1996 -1998. n = 160

Estudio histológico	Valor de n	Con ALAT normal	Con ALAT oscilante	Con ALAT elevada
Con hígado normal	60	30	20 t = 1,861 ns	10 (16 %) M t = 2, 135*
Con hepatitis aguda	20	3	4 T = 2,998 *	13
Con hepatitis crónica mínima	20	5	10 T = 1,665 ns	5
Con hepatitis crónica leve	30	2	21(70 %) M t = 1, 882 ns	7 t = 3,772***
Con hepatitis crónica moderada	10	3	5 t = 0,900 ns	2 t = 1,439 ns
Con hepatitis crónica severa	5	2	1	2
Con esteatosis hepática	15	2	5 t = 1,113 ns	8 (53 %) M T = 2,437 *
Total	160	53	66	41

* p < 0,05 ***, p < 0,001 ns, p > 0,05, M: porcentaje referido sobre la base del grupo de pacientes seropositivos al VHC y en correspondencia con la variante histológica.

Fuente: Libro Resumen Laboratorio SUMA Hospital "General Calixto García". Historias Clínicas en Archivo.

DICUSIÓN

Se observa, que el mayor número de pacientes seropositivos, presentó hígado nor-

mal (37,5 %) y esteatosis hepática (37,5 %) al examen laparoscópico, existiendo diferencias significativas con respecto a los casos en que se observó hepatitis crónica y

hepatitis aguda (12,5 %). Estos resultados son similares a los encontrados por *Jorge Vergara* (Vergara J. Comportamiento clínico, humoral y anatómico-histológico de las hepatitis por virus C en el Hospital "Mario Muñoz Monroy" de Matanzas. 2000 Trabajo de Tesis), cuando escogió 35 pacientes seropositivos al virus de la hepatitis C de la consulta de Gastroenterología del Hospital "Mario Muñoz Monroy" de Matanzas y observó por laparoscopia, que 20 (57 %) tenían hígado normal; 9 (26 %) con esteatosis hepática y 6 (17) presentaban hepatitis crónica. Aunque Arus (Arus E. Clínica y terapéutica de la hepatitis C. Ciudad de La Habana, abril 1992) plantea que desde el punto de vista laparoscópico se pueden encontrar distintos tipos de lesiones hepáticas, pero ninguna se considera característica de daño hepático en pacientes con anticuerpos contra el VHC. *Sabina* y otros¹¹ consideran que el estudio laparoscópico presenta limitaciones en la predicción de la hepatitis crónica y no encontraron correlación con el estudio histológico en los 60 casos seropositivos estudiados. Esto demuestra que el efecto positivo de la visualización del órgano hepático, mediante la técnica de exploración laparoscópica en la evaluación y el seguimiento en la infección viral en pacientes seropositivos al VHC tenga un valor limitado, y se requiera el empleo de otras técnicas o métodos, que permitan una mejor evaluación de la afectación hepática.

Al practicar la técnica de laparoscopia con biopsia, el número mayor de pacientes seropositivos a la hepatitis C, presentaron histología normal del tejido hepático (60), así como hepatitis crónica leve (30). Mediante esta técnica, sí es posible confirmar un diagnóstico y determinar los efectos de la terapéutica (Gra Oramas B. Diagnóstico anatomopatológico de la hepatitis C. 2º. Taller

Nacional de Hepatitis C. La Habana, Abril 1992).

En el análisis de las características de la histología hepática y los valores de ALAT (normal, oscilante y elevada), se observa que en aquellos pacientes con hígado normal, los valores de ALAT están igualmente repartidos entre normales y oscilantes y solo 10 pacientes presentaron valores elevados. Con hepatitis aguda los valores de ALAT en la mayoría de los casos estuvieron elevados, en tanto que en la hepatitis crónica (mínima, leve y moderada) fue la actividad oscilante la que predominó, aunque en algunos casos estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; solo en la crónica severa los valores estuvieron elevados de forma mantenida en la mayoría de los casos. En la esteatosis hepática los valores de ALAT se mantienen elevados. Es de resaltar, que al analizar la totalidad de los casos seropositivos, solo 53 presentaron actividad normal de ALAT y la mayoría reflejó alteración de esta enzima, bien por el comportamiento oscilante de sus valores (66 casos) o bien con valores elevados mantenidos (41 pacientes).

Arus (Arus E. Clínica y terapéutica de la Hepatitis C. Ciudad de La Habana, abril 1992) y otros plantearon que el comportamiento de los valores de ALAT en la infección con el virus de la hepatitis C, se caracteriza por fluctuaciones en pico de cifras más elevadas, que alternan con períodos más o menos prolongados, donde los valores son poco pronunciados e incluso normales.

*Genesca*¹² considera que el seguimiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C, mediante la evaluación de la ALAT no es totalmente confiable, dado que entre 50 y 70 % de los casos, estas cifras permanecen normales. También en los estudios realizados por *Delgado* (Delgado G. Hepatitis C: revisión situación de la hepa-

titis C en Cuba. Reporte técnico de vigilancia. Enero 1999;4[1]:2) se observaron que los valores de ALAT resultaron normales, aun cuando se confirmó histológicamente la existencia de hepatitis crónica por virus C. Sin embargo, para otros autores como *Alter*¹³ y *Rivero*¹⁴ el patrón de la lesión hepática se expresa por medio de los valores de la ALAT y plantean que esta enzima, puede hacer un pico agudo, permanecer en meseta o con mayor frecuencia mostrar un patrón fluctuante durante semanas o meses.

En el estudio realizado por *Vérgara* (Vérgara J. Comportamiento Clínico, Humoral y Anatómico-Histológico de las Hepatitis por virus C en el Hospital "Mario Muñoz Monroy" de Matanzas. 2000 Trabajo de Tesis) para evaluar la relación entre la histología hepática y los valores de ALAT, este investigador encontró 13 pacientes con ALAT elevada, de 35 portadores del virus de la hepatitis C, y de ellos 7 (53,8 %) tenían diagnóstico histológico de esteatosis hepática, 5 (38,4 %) de hepatitis crónica y solo 1 caso (7,8 %) presentó hígado normal.

En este trabajo los autores apreciaron, además, cómo en la hepatitis aguda los va-

lores de ALAT se mantienen elevados en la mayoría de los casos; de esta forma se puede evaluar la recuperación del paciente ante la infección viral, igual criterio se expresa en el trabajo de *Marcelo*,¹⁵ que plantea la normalización de los valores de ALAT, después de la fase aguda de la enfermedad. También consideran que la determinación de la actividad sérica de la ALAT es de valor en el seguimiento de los pacientes seropositivos, que permite coadyuvar al criterio del carácter agudo o crónico de la enfermedad, de su recuperación y pronóstico y es posible considerar que los valores elevados o fluctuantes de esta enzima en casos con hígado normal pueda constituir un signo precoz de la tendencia a su afectación, teniendo en cuenta que los cambios funcionales preceden a los morfológicos y por lo tanto pueda considerarse como un factor importante en la necesidad del seguimiento del paciente.

La combinación del estudio histológico y la determinación de los niveles séricos de ALAT, proporcionan una valoración aceptable del grado de afectación hepática en pacientes seropositivos a hepatitis C.

HEPATITIS C III. LAPAROSCOPIC AND HISTOLOGICAL STUDY AND SERUM LEVELS OF ALANINE AMINOTRANSFERASE IN 160 HCV SEROPOSITIVE PATIENTS

SUMMARY

A laparoscopic and histological study was conducted and its correlation with the behavior of serum levels of alanine aminotransferase was determined in 160 HCV seropositive patients that were seen at the Outpatient Department of Gastroenterology of "Calixto García" Hospital from 1996 to 1998. On the laparoscopic examination, it was observed that 37.5 % of the cases presented normal liver and that 37.7 % had hepatic steatosis. The rest of the studied patients had acute or chronic hepatitis (12.5 % in each case). On comparing the histological studies and the serum values, it was found that among those patients that presented normal liver in the morphological study, the values of alanine aminotransferase were equally distributed into normal and oscillating values; however,

most of the cases with chronic hepatitis (minimum, mild and moderate) showed oscillating values of this enzyme, and in the cases diagnosed as acute or chronic severe hepatitis, the alanine aminotransferase reached elevated values maintained in most of the cases. The combination of the histological study and the determination of serum values of alanine aminotransferase proved to be the most effective way in the clinical assessment of the studied patients.

Key words: Viral infection, hepatitis C, hepatitis C virus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL. Genetic Organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451-5.
2. Lara MA, Godínez F, Aillaud L, Medís G. Hepatitis C. *Med Int Mex* 2003;19(5):311-8.
3. Tanno H, Fay O, Fay F. Ausencia de evidencias clínicas en Hepatitis Crónica C. (Resumen) *Gen* 1992;46:246.
4. Cosserat JP, Bletry O. Dept of internal medicine,cmc, foch, suresnes, france. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:31-5.
5. Van del Poel CM, Reesink HW, Schaasberg W. Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet* 1990;335:558-601.
6. Bermeyer UH, Holder N. Determination of GPT activity in blood. *Ann Biol Clin* 1986; 44:481-9.
7. Llanio NR. Laparoscopia. En: principios básicos y pruebas diagnósticas. La Habana: Editorial Pueblo y Educación. 1992: pp. 396-409.
8. Knodell RG. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993;431-5.
9. Llanio NR. Biopsia. En: Principios básicos y pruebas diagnósticas. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1991: p.416-420.
10. Sigarroa A. Test de t para datos expresados en porcentajes. *Biometría y diseño experimental*. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1985: p.734.
11. Sabina D, García G, Asconegui A, Martínez O. Características clínicas y morfológicas de la hepatitis C en donantes. *Rev Cubana Med* 2002;41(2):69-74.
12. Genezca J, Vila J, Cordoba J. Infección del virus de la hepatitis C en recipientes renales del trasplante: epidemiología, impacto clínico, confirmación serológica y replicación viral. *J Hepatol* 1995;22:272-7.
13. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *J Hepatol* 1997;26:625-55.
14. Rivero RA, Yamaguachi K, Góngora M. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C en pacientes cubanos. *Rev Cubana Hematol Inmunol* 1993;9(2):127-30.
15. Marcelo P, Eliana P, Rosalba N. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferases liver. *Internal Med Ang Hepatology unit II university of naples*. Naples Italy *Gastroenterol* 2000;(118):760-64.

Recibido: 4 de mayo de 2004. Aprobado: 8 de septiembre de 2004.

Dr. *Jorge Valdés Moreno*. Facultad de Ciencias Médicas "Salvador Allende". Correo electrónico: jorge.valdes@infomed.sld.cu, lcardella@infomed.sld.cu