

Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" Cienfuegos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORFOLÓGICAS DE LA HEPATITIS C EN DONANTES

Dr. Domingo Sabina Molina,¹ Dr. Francisco García Valdés,² Dr. Álvaro Asconegui Moya² y Dr. Orelvis Martínez López²

RESUMEN

Se estudió una serie de 60 sujetos donantes de sangre con presencia de anticuerpos contra el virus C de la hepatitis (Ac VHC). Se trató de identificar la expresión clínica de la enfermedad por VHC en donantes, de conocer los resultados laparoscópicos e histológicos y de evaluar la concordancia entre la visión endoscópica y los informes histológicos del hígado en los casos con biopsias. Se observó que la infección por VHC en donantes cursó de forma silente; sin embargo, el 62 % de ellos tenían alteraciones histológicas hepáticas las cuales probablemente estuvieron relacionadas con este agente viral. Se halló pobre concordancia entre diagnóstico laparoscópico y resultados histológicos. El análisis de la sensibilidad y la especificidad, así como el valor predictivo positivo y el negativo aplicados a la laparoscopia, demuestran las limitaciones de esta prueba para el diagnóstico de hepatitis crónica, el cual debe ser confirmado histológicamente.

DeCS: DONADORES DE SANGRE; ANTICUEPOS DE HEPATITIS C; HEPATITIS.

La enfermedad producida por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema fundamental de salud pública en el mundo. El descubrimiento del VHC en 1989, mediante técnicas de ingeniería molecular,¹ abrió una nueva etapa en el conocimiento de las hepatitis virales. Desde entonces se han sucedido numerosas investigaciones que han permitido conocer la epidemiología y la clínica del VHC, e incluso sus asociaciones con otras enfermedades.

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente el 3 % de la población mundial ha sido infectada por el VHC y que existen más de 170 000 000 de portadores crónicos.² Aunque la mayoría de los países desarrollados tienen una prevalencia de anticuerpos frente al VHC (Ac VHC) en suero entre 1 y 2 %, existen áreas donde se han detectado tasas de infección muy elevadas, incluyendo 8 países (Bolivia, Burundi, Camerún, Egipto, Guinea,

Mongolia, Rwanda y Tanzania) que muestran seroprevalencias por encima del 10 %.²

En Cuba, estudios de prevalencia de Ac VHC, realizados entre 1990 y 1992, ofrecieron una seropositividad de 1,5 % en donantes de sangre, fue muy alta en pacientes con hemodiálisis y en hemofílicos (46,7 y 44,4 %, respectivamente).³

En 1997, la prevalencia de seropositivos al VHC en donantes fue de 0,9 %.⁴ En Cienfuegos, un estudio poblacional realizado en 1994, (Junco R. Infección por el virus de la hepatitis C en la población de Cienfuegos. Estudio clínico y epidemiológico. Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, 1994), que partió del análisis de sueros conservados en la seroteca del Proyecto Global de Cienfuegos,⁵ demostró una seroprevalencia de 1,9 %.

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

En el país existe un sistema de notificación de los resultados positivos que parten del banco de sangre hasta llegar al médico de asistencia y se ha establecido la remisión de los seropositivos al VHC a los servicios de gastroenterología. El número de pacientes atendidos con infección por el VHC, nos ha permitido estudiar y tratar a estas personas y acumular cierta experiencia en la atención de esta enfermedad.

En el presente trabajo nos proponemos identificar las principales manifestaciones clínicas, así como evaluar la concordancia entre los estudios endoscópicos (laparoscopia) e histológicos (biopsia hepática) de 60 donantes de sangre seropositivos al VHC, identificados en el Banco de Sangre Provincial y atendidos por los autores.

MÉTODOS

Se realizó un estudio, con carácter prospectivo, de una serie de casos de donantes de sangre con presencia de anticuerpos contra el VHC atendidos en Consulta Especializada del Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, en el período comprendido entre febrero de 1997 y marzo de 1999.

La fuente de pacientes para el estudio estuvo constituida por los donantes de sangre con Ac VHC detectados en el Banco de Sangre Provincial (al menos 2 determinaciones por *test* de ELISA de tercera generación).

La población de estudio estuvo integrada por 60 adultos mayores de 20 años de edad, de ambos sexos. Cada paciente fue interrogado según formulario establecido y examinado clínicamente para buscar la existencia de ictericia, arañas vasculares, eritema palmar, dolor a la palpación en hipocondrio derecho, presencia o no de hepatomegalia. Además se hicieron los exámenes complementarios siguientes:

- Hemograma.
- Transaminasa glutámico pirúvica (TGP o ALAT) v.n. 0-12 U.
- Pruebas de floculación hepática (timol) v.n. 0-4,5.
- Coagulograma y tiempo de protrombina.
- Ultrasonido abdominal.

- Laparoscopia y biopsia hepática.
Para indicar laparoscopia y biopsia a pacientes con Ac VHC se exigió la presencia de al menos, algunos de los criterios siguientes:
- Presencia de signos y/o síntomas que sugieren hepatopatía.
- Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.
- Antecedentes de haber recibido transfusiones de sangre.
- Antecedentes de haber padecido hepatitis viral sin identificación causal.

De acuerdo con estos criterios, fueron realizadas 42 biopsias hepáticas, 41 de ellas apoyadas por laparoscopia.

Para analizar la concordancia entre los resultados endoscópicos (laparoscopia) y los estudios histológicos del hígado y la sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo de esas pruebas se utilizó el estadígrafo Epidat versión 2.0. Se calculó el intervalo de confianza para cada medición. Se trabajó con un nivel de confianza del 95 %.

$$\cdot \text{Concordancia observada (CO)} = \frac{A+D}{A+B+C+D}$$

$$\cdot \text{Concordancia esperada sobre la base del azar (CE)} = \frac{(A+C)(A+B)+(B+D)(C+D)}{N^2}$$

CONSIDERACIONES BIOÉTIICAS

La investigación se justifica desde el punto de vista ético porque ofrece ventajas personales para los pacientes, pues les permite conocer si presentan o no lesión hepática relacionada con el virus de la hepatitis C. De confirmarse histológicamente una lesión hepática crónica, el enfermo podrá recibir tratamiento con interferón, el cual ofrece posibilidades de curación entre el 20 y el 40 % de los casos, especialmente en aquellos que son detectados y tratados con un menor grado de actividad histológica anormal.

Teniendo en cuenta que la laparoscopia y la biopsia hepática son procedimientos invasivos, estos no se realizaron indiscriminadamente a todos los donantes con anticuerpos positivos, sino que los casos fueron se-

leccionados según los criterios señalados en Métodos. Los pacientes recibieron información sobre estos procedimientos y se contó con su consentimiento personal.

RESULTADOS

DISTRIBUCIÓN, SEGÚN EDAD Y SEXO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

Las características generales de la mayoría de los pacientes de esta serie coincidían con las de la población de donantes de sangre voluntarios que en su mayoría son hombres jóvenes con aparente estado de buena salud. El 66,6 % de ellos tenía menos de 40 años de edad. La edad media de la serie fue de 34,7 con una DE de 4,47. El 81,6 % de los casos eran del sexo masculino.

EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

La mayoría de los pacientes (71,6 %) estaban asintomáticos en su primera evaluación, esta fue la característica clínica más notable entre los donantes seropositivos al VHC. La astenia fue reportada por 9 personas (15 %). Otros síntomas referidos fueron pérdida variable de peso (11,6 %), dispepsias (3,33 %) y anorexia (1,66 %) (tabla 1).

TABLA 1. *Expresión clínica de la infección por VHC*

Expresión clínica	No.	(%)
Asintomáticos	43	(71,6)
Astenia	9	(15)
Pérdida de peso	7	(11,6)
Dispepsia	2	(3,33)
Anorexia	1	(1,66)
Hepatomegalia	2	(3,33)
Ictericia	1	(1,66)

Fuente: Encuesta.

Concordancia diagnóstica entre laparoscopia y biopsia hepática

Fueron realizadas 41 laparoscopias y 42 biopsias hepáticas, una de ellas a ciegas (tablas 2, 3 y 4). La concordancia entre el diagnóstico endoscópico y el histológico es baja (36,6 %). La sensibilidad y la especificidad de la laparoscopia para el diagnóstico de la hepatitis C crónica son pobres (CE = 36,6 %; s = 40 %, E = 31,26 %), como se observa en la tabla 5.

TABLA 2. *Diagnóstico laparoscópico*

Diagnóstico laparoscópico	Número de casos	(%)
Normal	27	(65,85)
Esteatosis hepática	8	(19,51)
Hepatitis crónica persistente	2	(4,87)
Hepatitis crónica activa	2	(4,87)
Hepatitis crónica + esteatosis	1	(2,43)
No concluyente	1	(2,43)

Fuente: Encuesta. n = 41.

TABLA 3. *Diagnóstico histológico*

Histología	Número de casos	(%)
Normal	16	(38,09)
Esteatosis hepática	8	(19,04)
Compatible con hepatitis C	8	(19,04)
Hepatitis crónica persistente	5	(11,90)
Hepatitis crónica activa	4	(9,52)
Compatible con hepatitis C + esteatosis hepática	1	(2,43)

Fuente: Encuesta. n = 42.

TABLA 4. *Resultados histológicos en pacientes con informes de laparoscopia normal*

Histología	Número de casos	(%)
Normal	16	(59,25)
Esteatosis hepática	3	(11,11)
Compatible con hepatitis C	3	(11,11)
Hepatitis crónica persistente	3	(11,11)
Hepatitis crónica activa	1	(3,70)
Esteatosis + "hepatitis C"	1	(3,70)
Total	27	(100)

Fuente: Encuesta. n = 27.

TABLA 5. Concordancia endoscópica-histológica. Concordancia esperada. Valores predictivos, sensibilidad y especificidad

Mediciones	Valores (%)
Concordancia esperada	36,6
Valor predictivo positivo	47,61
Valor predictivo negativo	25
Sensibilidad	40
Ic Ls (61,11 %)	
Ic Li (21,81 %)	
Especificidad	31,26
IcLs (58,51 %)	
Ic Li (12,12 %)	
Nivel de confianza	95

Fuente: Encuesta.

DISCUSIÓN

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

Estudios de prevalencia en la población general han señalado que las tasas más altas pertenecen a personas entre 30 y 49 años y al sexo masculino;⁶ así mismo, estudios de prevalencia en donantes de sangre cubanos tienen similares resultados.⁷ Sin embargo, el estudio realizado en muestras de la seroteca del Proyecto Global de Cienfuegos, el cual es representativo de la población general cienfueguera, marcó una prevalencia superior entre las mujeres mayores de 45 años. Se ha señalado un incremento de la prevalencia con la edad, pero indiscutiblemente son los mayores riesgos de exposición al agente los que la determinan.

EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

La enfermedad crónica producida por el VHC frecuentemente tiene un curso clínico silente. Nuestros resultados coinciden con los de otros estudios que reportan poca expresividad clínica en la enfermedad crónica dada por síntomas inespecíficos hasta estadios avanzados.^{4,8-10} Se han reportado numerosas manifestaciones,^{11,12} extrahepáticas asociadas a la infección por VHC, como crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda,¹³ glomerulonefritis,¹⁴ trastornos

musculoesqueléticos,¹⁵ diversas enfermedades cutáneas¹⁶ y otras. No encontramos estas asociaciones en nuestra serie.

La característica más sobresaliente de la infección aguda por el VHC es su elevada frecuencia de evolución a la cronicidad (80 %). Está descrito que en la mayoría de los pacientes con hepatitis aguda por VHC, la enfermedad cursa con escasas manifestaciones clínicas,¹⁷⁻¹⁹ aunque en algunos casos se desarrolla ictericia y cuadro típico de hepatitis viral. También se ha identificado el VHC como agente etiológico en casos de hepatitis fulminante aguda.^{20,21} La coinfección del VHC con los virus A, B u otros virus hepatotropos se asocia con formas clínicas de mayor severidad. Se ha señalado la influencia que puede tener sobre la expresión clínica y la respuesta a terapias la presencia de mutaciones y de diferentes genotipos.^{22,23} En nuestro estudio, de 26 pacientes con alteraciones histológicas en el curso de la infección por el VHC, sólo 6 (23 %) recordaron haber padecido una hepatitis viral, esto es una evidencia más del curso subclínico, inaparente o silente de muchos casos con hepatitis C aguda.

CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA ENTRE LAPAROSCOPIA Y BIOPSIA HEPÁTICA

El estudio histológico del hígado, obtenido a través de la biopsia con trocar, apoyado o no con laparoscopia, constituye la prueba de oro en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. La laparoscopia tiene un alto porcentaje de eficacia diagnóstica, pero existen casos en los cuales el aspecto endoscópico del hígado es aún normal y sin embargo, ya se evidencian cambios histológicos.

Lamentablemente, los informes de las biopsias hepáticas no tienen en cuenta la clasificación de las hepatitis crónicas de 1994 que incluye el grado de actividad inflamatoria y el estadio dado por la cantidad de fibrosis existente.²⁴ De tal manera, se emplean términos actualmente en desuso como el de hepatitis crónica persistente y el impreciso de "compatible con hepatitis C".

Se ha señalado que es característico de hepatitis C la presencia de esteatosis, de agregados linfoides portales y de lesiones en los conductos biliares.^{25,26}

Es llamativo el alto número de pacientes con esteatosis hepática en ausencia de obesidad, diabetes, hiperlipidemias y alcoholismo. Si bien es cierto que no podemos relacionar el diagnóstico de esteatosis hepática –sin otros cambios– con la infección por VHC, al menos resulta interesante su alta incidencia en esta serie.

El estado de portador sano del VHC ha sido documentado en personas que presentan anticuerpos y se ha demostrado la actividad de RNA viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con histología hepática y cifras de ALAT, normales. Nosotros podemos inferir que algunos de nuestros 16 pacientes con histología normal son portadores sanos; sin embargo, hay que aceptar las posibilidades de exposición previa a una hepatitis C aguda curada con persistencia de anticuerpos, o la presencia de falsos positivos.

Los datos ofrecidos en relación con los dos tipos de diagnóstico analizados, con el valor predictivo

positivo y el negativo demuestran las limitaciones de la laparoscopia como prueba complementaria de diagnóstico en las hepatitis crónicas.

Una laparoscopia con aspecto normal del hígado no excluye la presencia de una hepatitis crónica por virus C, este hecho constituye el principal factor de no concordancia; en nuestra serie, de 27 laparoscopias informadas como normales se encontraron alteraciones histológicas en 11 (40,75 %). Cuando el endoscopista observa alteraciones en el hígado, el índice de concordancia es mayor.

Se les realizaron biopsias hepáticas a 42 de los 60 donantes seropositivos. El 61,9 % de las biopsias hepáticas realizadas tenían alteraciones histológicas. La esteatosis hepática se diagnosticó en el 19,04 % de los casos y el 42,89 % de los pacientes biopsiados tenían diferentes grados de hepatitis crónica, los cuales podemos asumir que están relacionados con la infección por VHC.

SUMMARY

60 blood donors with anti-hepatitis C virus antibodies were studied in order to identify the clinical expression of the disease caused by HCV in donors, to know the laparoscopic and histologic results and to evaluate the concordance between the endoscopic vision and the histological reports of the liver in those cases that underwent biopsies. It was observed that HCV infection in donors developed silently; however, 62 % of them had histological liver alterations, which were probably related to this viral agent. The analysis of sensitivity and specificity, as well as the positive and negative predictive value applied to laparoscopy, showed the limitations of this test for the diagnosis of chronic hepatitis that should be histologically confirmed.

Subject headings: BLOOD DONORS; HEPATITIS C ANTIBODIES; HEPATITIS C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL, Kuong G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of DNA clone derived from a blood borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. Hepatitis C. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:65-72.
3. Padrón G, Aruz E, Roca J, Viña A, Lemus G, Bacallao J. The hepatitis C in Cuba: prevalence, antibody pattern, genotype and risk factor. [Abstract] *Hepatology* 1994;19:1141.
4. Delgado G. Situación de la hepatitis C en Cuba. Reporte técnico de vigilancia. *Unidad de Análisis y Tendencias de Salud* 1999; 4(1):1-6.
5. Espinosa Brito A, Orduñez García P. El Proyecto Global de Cienfuegos. *Rev Finlay* 1991;5(4): 388-411.
6. Galbán García E. Prevalencia del virus de la Hepatitis C en donantes de sangre de Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1992;8(4):324-9.
7. Infante Velázquez M, Aruz Soler E, Fernández Naranjo A, Grá Ramas B. Hallazgos clínicos bioquímicos y morfológicos en 103 pacientes con anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C. *Rev Cubana Med* 1998;37(2):66-71.
8. Raguín G, Rosenthal E, Cacoub P, Veyssier P, Pietle JC, Micoud M. Hepatitis C in France: a national survey in the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases. *Eur J Epidemiol* 1998;14(6):545-8.
9. Lo Iacono O, De Castro M, García C, Borque HL. Epidemiological risk factors and clinic pathological presentation in chronic Hepatitis C. *Hepato-Gastroenterol* 1998;45:1715-21.

10. Vierbaan H, Windell A, Lindgren B, Lidman K, Nordenfelt E, Eriksson S. Hepatitis C in chronic liver diseases. Clinical and epidemiological study based on 566 consecutive patients undergoing liver biopsy during a 10-year period. *J Intern Med* 1992;232:33-42.
11. Cocoub P, Sbai A, Hausfater P, Papo T, Gotel A, Piette JC. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(6-7):631-3.
12. Lunel F, Musset L. Hepatitis C and Cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998;29:848-55.
13. Rivanera D, Lilli D, Griso D, Macri A, Mancini C. Hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda: relationship to HVC Genotypes. *New Microbiol* 1998;21(4):329-34.
14. Johnson RJ, Greteh DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CB, Hartwell P. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 1993;328:465-70.
15. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorber M, Zilberman D, Hilzenrat N, et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28(20): 107-13.
16. Podanyi B, Longyel G, Barsing J, Becker K, Horvarth A. Skin diseases associated with chronic hepatitis C. Budapest. *Orv Hetil* 1998;139(44):2633-7.
17. Abdourakhmanov DT, Hasaev AS, Castro FJ, Guardia J. Epidemiological and clinical aspects of hepatitis C virus infection in the Russian Republic of Dagestan Department of Internal Medicine. *Eur J Epidemiol* 1998;14(6):549-53.
18. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children. The pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115(6):1525-9.
19. Vander Poel CL, Cuyper HT, Reesink HW. Seis años de hepatitis por virus C. *Lancet (ed esp)* 1995;(4):48-52.
20. Tiang TJ, Jeffers L, Reddy RK, Silva MO, Cheinguer M, Findor A, et al. Fulminant and subfulminant non A non B viral hepatitis. The role of hepatitis C and E virus. *Gastroenterology* 1993;104:556-62.
21. Ohmishi H, Sugihara J, Muto Y. Detection of anti hepatitis C virus antibody in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology JP* 1991;26(3):212-5.
22. Frangeul L, Cresta P, Perrin M, Lunel F, Opolon P, Agut H, et al. Mutations in NS5A region of hepatitis C virus genome correlate with presence of NS5A antibodies and response to interferon therapy for most common European hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 1998;28(6):1674-9.
23. Colina R, Azambuja C, Uriarte R, Mogdasy C, Cristina J. Evidence of increasing diversification of hepatitis C viruses. *J Gen Virol* 1999;80(pt 6):1377-82.
24. Desmet VJ, Gerber M, Hoonogle JH, Manns M, Schener PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
25. Di Biesciglie AM, Goodman ZD, Ishak KG. Long term clinical and histopathological follow-up of chronic post transfusional hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.
26. Okcner RK. Chronic hepatitis. En: Wyngarden JB, Lloyd HS, Claude Bennett J, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20 th ed. Mexico, DF: Saunder, 1996;vol 1:779.

Recibido: 18 de octubre de 2001. Aprobado: 22 de marzo de 2002.

Dr. *Domingo Sabina Molina*. Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Avenida 5 de Septiembre y calle 51-A, Cienfuegos, Cuba.