

Pruebas de laboratorio en el síndrome de Gilbert consecutivo a hepatitis

Laboratory tests in Gilbert's syndrome subsequent to hepatitis

MsC. Vivian Robert Tamayo, MsC. Sergio Del Valle Díaz, MsC. Sandra Durañones Góngora, MsC. Magda Corina Domínguez Cardosa y MsC. María del Carmen Clares Pochet

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 40 pacientes con síndrome de Gilbert consecutivo a hepatitis viral aguda, admitidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba o en la consulta especializada de Hepatología del Policlínico de Especialidades de esta institución, desde junio del 2011 hasta igual mes del 2012, a fin de determinar las características clínico-humorales y la respuesta al tratamiento médico en estos. En la casuística se evaluaron las medias, medianas y desviaciones estándares, y entre los resultados se observaron una mayor representación de los hombres menores de 36 años (90,0 % del total), así como un predominio de las manifestaciones de somnolencia, seguida de la astenia, ictericia leve y ausencia de síntomas; asimismo, se confirmó la elevación de la bilirrubina indirecta y su posterior disminución al aplicar la terapia con un inductor enzimático, en este caso el fenobarbital, con el cual se obtuvo, finalmente, mejoría clínica y humoral de los afectados.

Palabras clave: síndrome de Gilbert, hepatitis, pruebas de laboratorio, Laboratorio Clínico, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study was carried out in 40 patients with Gilbert's syndrome subsequent to viral hepatitis, admitted to the Internal Medicine Department of "Saturnino Lora Torres" Provincial Clinical Surgical Teaching Hospital of Santiago de Cuba or to the specialized hepatology service of the Polyclinic of Specialties in this institution, from June 2011 to the same month of 2012, to determine the clinical and humoral characteristics and the response to medical treatment in them. Means, medians and standard deviations were evaluated in the case material, and among the results was a greater representation of males younger than 36 years (90.0% of the total), and a prevalence of manifestations of drowsiness, followed by sleepiness, mild jaundice and absence of symptoms was observed. Also, the elevation of indirect bilirubin and its subsequent reduction when applying therapy with an enzyme inducer, phenobarbital in this case, were confirmed, eventually obtaining clinical and humoral improvement of patients.

Key words: Gilbert's syndrome, hepatitis, laboratory tests, Clinical Laboratory, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un “laboratorio químico maravillosamente sofisticado” en el que se neutraliza un enorme grupo de toxinas y se realizan miles de transformaciones químicas, de las cuales depende el organismo — se producen sustancias importantes a partir de casi nada y son modificadas otras— y que le permite utilizarlas mejor.^{1,2}

Sin embargo, este número importante de funciones del hígado también constituye su “talón de Aquiles”, pues de ellas se origina un mayor volumen de entidades clínicas, algunas congénitas o adquiridas, otras infecciosas o de diferentes causas, que se pueden asociar a una evolución favorable o desfavorable del afectado.

Por otra parte, se define hepatopatía aguda como una inflamación aguda del hígado por cualquier noxa patológica. Este significado va más allá del concepto de hepatitis aguda atribuido, generalmente, a las hepatopatías causadas por virus hepatotropos específicos.³⁻⁵

Asimismo, el síndrome de Gilbert, también denominado de diferentes maneras: disfunción constitucional del hígado, ictericia familiar no hemolítica-no obstructiva, ictericia intermitente juvenil, hiperbilirrubinemia crónica de bajo grado y bilirrubinemia no conjugada benigna; se produce por la disminución de la capacidad de excretar bilirrubina por el hepatocito o célula hepática, como consecuencia de una pequeña mutación en el gen UGT 1, cuya función se basa en que la enzima no conjuga bien a la bilirrubina que surge de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos, los cuales, al destruirse, liberan la hemoglobina que es metabolizada a 2 moléculas: los grupos hemo y globina. El grupo hemo se transforma en biliverdina y esta, a su vez, en bilirrubina, nombrada “no conjugada” o indirecta, que al pasar por el hígado, reacciona con ácido glucurónico y se transforma en bilirrubina “conjugada” o directa. El síndrome se asocia a la deficiencia en la enzima glucuronosiltransferasa, descrita por primera vez, en 1901, por el gastroenterólogo francés Agustín Nicolás Gilbert y algunos colaboradores.⁶⁻⁹

Todas estas lesiones antes detalladas pueden ser definidas como hepatitis, incluso aquellas que ocurren durante la evolución de afecciones virales, aunque no son consideradas de esta manera porque no afectan al hígado de forma primaria, por lo que el término hepatitis virales se le asigna a aquellas lesiones hepáticas producidas por los virus hepatotropos específicos, que constituyen un abecedario de agentes relacionados con una lesión hepatocelular específica: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y otros virus recién descubiertos, como el de la hepatitis G (VHG) y el de transmisión transfusional (VTT), también denominado virus F.¹⁰

De hecho, las hepatitis virales constituyen enfermedades con tendencia ascendente, las cuales cursan con un número importante de complicaciones y características clínicas y evolutivas que no son ampliamente conocidas, algunas de las cuales se originan o se hacen evidentes en su etapa de convalecencia. De esta manera surge una contradicción, debido al desconocimiento del médico de asistencia y el personal de laboratorio sobre algunas manifestaciones clínicohumorales y causales, así como la respuesta al tratamiento. Todo lo anterior reveló la necesidad de estudiar dichas variables.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 40 pacientes con síndrome de Gilbert consecutivo a hepatitis viral aguda, admitidos en el Servicio de Medicina Interna del

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba o en la consulta especializada de Hepatología del Policlínico de Especialidades de esta institución, desde junio del 2011 hasta igual mes del 2012, a fin de determinar las características clínicohumorales en estos y la respuesta al tratamiento.

La enfermedad fue detectada en pacientes que, luego del diagnóstico de hepatitis, presentaron manifestaciones del síndrome de Gilbert durante su evolución, basada en los antecedentes epidemiológicos, el cuadro clínico (interrogatorio y examen físico), así como los estudios de laboratorio y morfológicos en quienes lo requirieron.

Se consideraron como criterios de inclusión la disposición para participar en el estudio, con firma del consentimiento informado, los pacientes con diagnóstico de hepatitis viral aguda, según elementos epidemiológicos y clínicohumorales, y seguimiento médico en la consulta de Hepatología, que presentaron:

- Hiperbilirrubinemia indirecta
- Hemoglobina normal
- Cifras normales de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)
- Antígeno de superficie negativo
- Anticuerpo anti-C negativo

En el análisis estadístico se calcularon las medias, medianas y desviaciones estándares.

RESULTADOS

Al analizar las variables demográficas pudo apreciarse un predominio del grupo etario de 27-36 años en los pacientes con el síndrome de Gilbert, con 67,5 % del total, y una amplia primacía del sexo masculino, con 36 hombres, lo que representó 90,0 %. Solo hubo 4 féminas y estas correspondían al grupo etario de 27-36 años, para 10,0 % (figura 1).

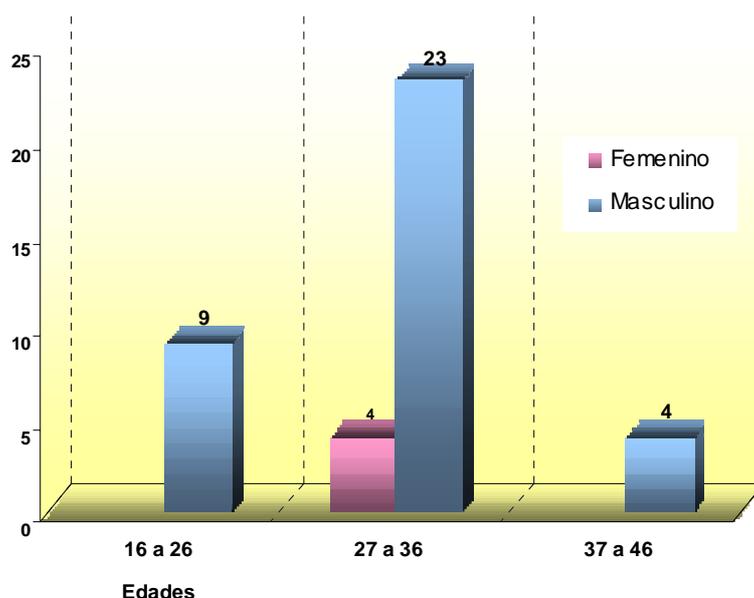


Fig 1. Pacientes con enfermedad de Gilbert según edad y sexo

De los principales signos y síntomas de la afección, se observó una preponderancia de la somnolencia en 27 pacientes, para 67,5 %, seguida, en orden decreciente, de la ictericia en 14 afectados (35,0 %) y la astenia en 13 de ellos (32,5 %). Debe señalarse que 11 pacientes (27,5 %) se mantuvieron asintomáticos (figura 2).



Fig 2. Pacientes con enfermedad de Gilbert según sus síntomas

En la tabla se muestran los valores medios, las medianas y las desviaciones estándares de los exámenes complementarios realizados. Las cifras de hemoglobina de estos pacientes tuvieron medias de 142,60, con mediana de 157,37 y una desviación estándar de 12,87, iguales a las cifras de pacientes saludables.

Tabla. Exámenes básicos de laboratorio en los pacientes con síndrome de Gilbert

Exámenes	Mediana	Media	Desviación estándar
Hemoglobina	157,7	142,60	12,8759
Transaminasa glutámico-pirúvica inicial	26	23,90	10,7267
Transaminasa glutámico-pirúvica final	24	20,47	9,1880
Gammaglutamil-transpeptidasa inicio	21	37,32	4,48
Gammaglutamil-transpeptidasa final	20	16,84	4,25
Fosfatasa alcalina	109	111,54	12,31
Albúmina	33,5	32,24	3,02
Tiempo de protrombina	14	14,53	1,07

Las cifras de bilirrubina directa no tuvieron modificación alguna (figura 3) en los afectados; sin embargo, los valores de la bilirrubina indirecta (figura 4) eran muy elevados y, así, pudo apreciarse que los valores medios de esta determinación antes del tratamiento se encontraban en 41,27, con una mediana de 53,05 y una desviación estándar de 13,96, pero al aplicar la medicación con inductores enzimáticos como elemento primordial (en este caso fenobarbital), se obtuvo una disminución notable de dichos valores.

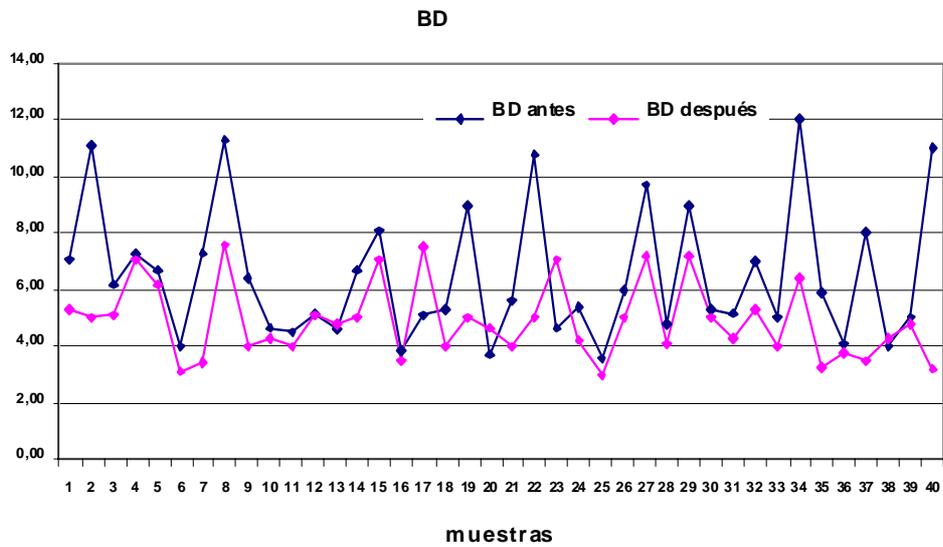


Fig 3. Cifras de bilirrubina directa antes y después del tratamiento

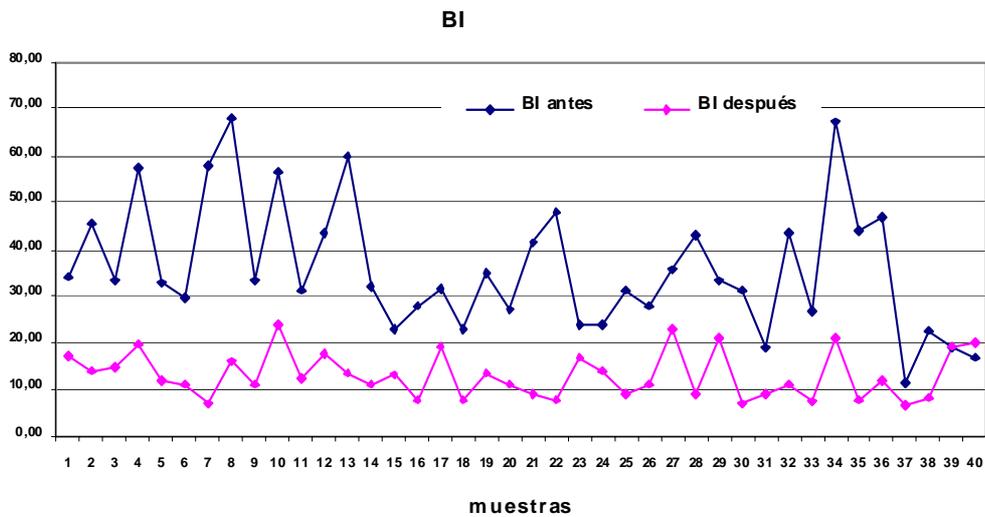


Fig 4. Cifras de bilirrubina indirecta antes y después del tratamiento

DISCUSIÓN

En la serie se observó mayor frecuencia de afectados con el síndrome de Gilbert del grupo etario de 27-36 años y el sexo masculino, lo que confirmó la predisposición de los hombres a padecer esta enfermedad, así como su predominio en personas jóvenes. Los hallazgos sobre ambos elementos demográficos coincidieron totalmente con los de otros estudios del tema.

El principal síntoma de los integrantes de la casuística fue la ictericia leve (coloración

amarillenta de la piel), principalmente en épocas de estrés, esfuerzo, enfermedad o falta de alimento. En el síndrome de Gilbert las enzimas defectuosas también dañan algunas funciones del hígado en la desintoxicación de ciertas sustancias, como determinados fármacos; por ejemplo, dicha afección se asocia a diarrea aguda y neutropenia en pacientes tratados con irinotecan (no utilizado en Santiago de Cuba), el cual es metabolizado por el gen UGT1A; sin embargo, se conoce que el paracetamol no es metabolizado por dicho gen, pero sí lo es por una de las otras enzimas, también deficientes en algunas personas con el síndrome de Gilbert, de modo que un subconjunto de afectados podría poseer un riesgo incrementado de toxicidad por paracetamol.¹¹

En la investigación se exploraron todos los síntomas de los pacientes y se observó un predominio significativo de la somnolencia respecto al resto de los síntomas clínicos. Un grupo de pacientes se mantuvo asintomático, lo que manifiesta el carácter silente de esta enfermedad y el importante papel del laboratorio clínico en la pesquisa del síndrome. Estos cambios en las manifestaciones de la afección pudieran estar dados por un grado diferente de daño en la mutación descrita, lo que implica también la función de la infección viral hepática en su patogénesis. Las diferencias anteriores en cuanto al cuadro clínico del síndrome también han sido descritas por otros autores.¹²

Los estudios de laboratorio se consideran indispensables para el diagnóstico presuntivo de esta afección. De hecho, el diagnóstico del síndrome de Gilbert está basado en la exclusión de un número de afecciones de tipo hematológicas, como las anemias hemolíticas y otras pruebas de función hepática que permiten descartar algún daño hepatocelular persistente o mantenido que constituya elemento "justificador" de las alteraciones funcionales.

Al analizar los exámenes complementarios realizados a los integrantes de la serie, se evaluó que las cifras de hemoglobina eran iguales a aquellas presentes en personas saludables, o sea, que supuestamente no existía proceso morboso alguno que ocasionara una disminución de estas. Dicho parámetro se usa para descartar el síndrome de Gilbert, pues se conoce que la causa más frecuente de elevación de la bilirrubina indirecta en la población cubana está relacionada con las anemias hemolíticas, principalmente la sicklemlia, entre otras afecciones. Por otra parte, los valores de transaminasa glutámico-pirúvica, gammaglutamil-transpeptidasa y fosfatasa alcalina, así como de albúmina y tiempo de protrombina, que constituyen pruebas de gran importancia en el estudio de las lesiones hepáticas agudas o crónicas, resultaron normales, lo cual coincidió con lo notificado en la bibliografía médica.^{13,14}

El hallazgo más habitual que conduce al diagnóstico de la enfermedad es la elevación de la bilirrubina en exámenes complementarios (por ejemplo: perfil bioquímico) realizados por rutina o debido a la aparición de síntomas no relacionados con el hígado. Este resultado muchas veces genera ansiedad en el paciente y, lo que es peor, provoca que el médico no familiarizado con la afección indique una serie de pruebas innecesarias.¹⁵

Como pudo apreciarse en la casuística, las cifras de bilirrubina directa no tuvieron modificación alguna en los pacientes; sin embargo, llamó poderosamente la atención que los valores de la bilirrubina indirecta eran muy elevados, lo cual condujo al estudio de cada afectado. Luego de aplicar el tratamiento con un inductor enzimático --en este caso el fenobarbital--, se obtuvo una disminución notable de dichas cifras, con la consecuente reducción de la media en la bilirrubina indirecta, lo que no solo demuestra la buena respuesta de los afectados al tratamiento, sino también que este fármaco puede ser utilizado como una prueba de diagnóstico ante la dificultad de emplear otros inductores que pueden producir efectos adversos mayores, como la rifampicina, por las dificultades

en su aplicación tanto para el médico como el paciente, sobre todo durante exámenes en ayunas, o por su inexistencia en esta provincia, o el ácido nicotínico, medicamento que, además, tiene reacciones secundarias frecuentes y desagradables.

Asimismo, el empleo del barbitúrico de acción media: fenobarbital, con efecto fundamental sobre el sistema nervioso central, no produjo reacción adversa intensa en ningún paciente, o sea, que fue bien asimilado, lo cual se demostró a través del seguimiento clínico y la ausencia de hepatotoxicidad en las pruebas de función hepáticas (transaminasa glutámico-pirúvica y gammaglutamil-transpeptidasa). Ello proporcionó un margen de seguridad para su empleo, que pudiera además asociarse a una aceptación dada por una mejoría en la calidad del sueño, según lo referido por los integrantes de esta serie, pues la somnolencia como síntoma de la enfermedad, no representa un sueño prolongado ni reparador. Unido a lo anteriormente expuesto, debe señalarse que las manifestaciones ictericia y astenia marcada también mostraron una disminución considerable en quienes las presentaron al inicio del tratamiento.¹⁶⁻¹⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ganong Willian F. Fisiología médica. 20 ed. México, D.F.: Editorial El Manual Moderno; 2005.
2. Guyton-HALL. Tratado de fisiología médica. 10 ed. México. McGraw-Hill Interamericana; 2004.
3. Argente HA, Álvarez ME. Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.
4. Goic A, Chamorro G, Reyes H. Semiología médica. 2 ed. Providencia, Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 1999.
5. Labruno P. Síndrome de Gilbert [citado 23 Abr 2012]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=357
6. Berk PD, Korenblat KM. Approach to the patient with jaundice or abnormal liver test results. En: Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. 23 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2009.
7. Villanueva Curto S, Molina Ramos R, Molina Ramos JM. Enfermedad de Gilbert y esquizofrenia. Actas Esp Psiquiatr. 2006; 34(3): 206-8.
8. Campuzano Maya, German. Síndrome de Gilbert, ¿qué es y cómo diagnosticarlo? Med Lab. 2006; 12(7/8): 311-23.
9. Gilbert's disease. En: MedlinePlus [citado 23 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000301.htm>
10. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2004; 91(4): 678-82.
11. Rauchschalbe S, Zühlsdorf M, Wensing G, Kuhlmann J. Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype. Int J Clin Pharmacol

Ther. 2004; 42(2): 73-7.

12. Köhle C, Möhrle B, Münzel PA, Schwab M, Wernet D, Badary OA, et al. Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6*2 and UGT1A7*3) in Caucasians and Egyptians. *Biochem Pharmacol.* 2003; 65(9): 1521-7.
13. Esteban A, Pérez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999; 24(1): 9-13.
14. Mukherjee S. Gilbert syndrome [citado 28 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic870.htm>
15. Gitlin N. The clinical presentation of Gilbert's disease in 26 patients. *S Afr Med J.* 1977; 52(1): 19-20.
16. Olsson R, Bliding A, Jagenburg R, Lapidus L, Larsson B, Svärdsudd K, et al. Gilbert's syndrome--does it exist? A study of the prevalence of symptoms in Gilbert's syndrome. *Acta Med Scand.* 1988; 224(5): 485-90.
17. Temple Larissa, McLeod RS, Gallinger S, Wright JG. Defining disease in the genomics Era. *Science.* 2007; 293(5531): 807-8.
18. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2004; 114(1): 297-316.

Recibido: 30 de julio de 2012.

Aprobado: 18 de agosto de 2012.

Vivian Robert Tamayo. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: vivian.robert@medired.scu.sld.cu