

4

HEPATITIS CRÓNICA

Aspectos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos

Jorge Juan Arango Arroyave¹ Esteban Gómez Correa¹, Andrés Felipe Lopera Vallejo¹, Oscar Andrés Raigosa García¹, Oswaldo Restrepo Sánchez¹, Diana Marcela Salazar Gómez¹, Jaime Ordóñez Molina², Gonzalo Correa³, Juan Carlos Restrepo M.D, Ph.D⁴.

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar las hepatitis crónicas diagnosticadas histológicamente en el HPTU de Medellín en los últimos diez años en su aspecto epidemiológico, clínico y bioquímico, utilizando las historias clínicas de los pacientes que estén incluidos en el estudio.

Metodología: Reporte de casos retrospectivo con base en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico histológico de hepatitis crónica en el HPTU en los últimos diez años; de corte transversal, se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión.

1. *Estudiante de medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana (UPB)*
2. *Médico y cirujano de la Universidad de Antioquia, Epidemiólogo del Centro de Estudios de la Salud (CES); Médico del Departamento de Ginecobstetricia del Hospital General de Medellín; Docente del Departamento de investigación UPB;*
3. *Médico Internista y Profesor de la Sección de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia*
4. *Médico cirujano de la Universidad Pontificia Bolivariana, Internista de la Universidad de Antioquia, PhD en biopatología médica y MSc en trasplante de órganos y tejidos de la Universidad Autónoma de Barcelona. Profesor de la Sección de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia.*

*Separatas: Juan Carlos Restrepo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Departamento de Medicina Interna, Grupo de Gastrohepatología. Calle 78 B 69-240, (+) 57-4-4415252
e-mail: jcrestrepo@epm.net.co*

Resultados: Se analizaron 21 pacientes con diagnóstico histológico de hepatitis crónica. Se realizó distribución de frecuencia de las variables sexo, edad, etiología y pruebas diagnósticas. Se describieron los factores asociados al diagnóstico de hepatitis crónica, las complicaciones y frecuencia de estas y por último se analizaron los diferentes motivos de consulta y la prevalencia de los diferentes síntomas.

Conclusiones: Se encontró que en la población estudiada hay una alta prevalencia de hepatitis autoinmune (HAI) y hepatitis Idiopática; sin embargo, al analizar los exámenes diagnósticos realizados a los pacientes, faltan estudios que descarten otras etiologías de hepatitis, lo cual es fundamental para llegar a estos diagnósticos.

Palabras clave: Hepatitis Crónica, Hepatitis C, Hepatitis B, Hepatitis Autoinmune, Anticuerpos Antinucleares

ABSTRACT

Objective: Characterize the epidemiology, clinic, and biochemistry of the cases of chronic hepatitis diagnosed by histology in the Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) from Medellín during the last ten years, using the history charts of these patients.

Methods: Transversal retrospective case report, in which all the variables where measured once. Central tendency and dispersion tendency measures where employed

Results: 21 patients with diagnosis of chronic hepatitis by histology were analyzed. The variables age, sex, etiology and diagnostic tests where distributed by frequency. Factors associated with the diagnosis of chronic hepatitis where described as also where their frequency, their complications, their symptoms and their motive for consultation.

Conclusions: The study showed a high prevalence of autoimmune hepatitis and idiopathic hepatitis in the studied population; however, analyses to the diagnostic tests showed that some patients have been group under those diagnostics without previously discarding important differential diagnosis.

Key words: Chronic Hepatitis, Hepatitis C, Hepatitis B, Hepatitis Autoimmune, Antibodies Antinuclear.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica representa una serie de desórdenes hepáticos de variada etiología y severidad, caracterizadas por inflamación hepática con o sin necrosis, de al menos seis meses de evolución^{1,2}.

El objetivo de esta serie de casos es caracterizar las hepatitis crónicas diagnosticadas histológicamente en el HPTU de Medellín en los últimos diez años en su aspecto epidemiológico, clínico y bioquímico, utilizando las historias clínicas de los pacientes que estén incluidos en el estudio.

En Colombia no existen estudios como éste, por lo cual no se cuenta con estadísticas propias y éstas sólo se basan en epidemiología extranjera; se espera, con este estudio, impactar en la comunidad médica colombiana para incentivar la realización de estudios analíticos que puedan mejorar las estadísticas y el entendimiento de ésta y otras patologías a nivel local.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un reporte de casos retrospectivo con base en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica en el HPTU en los últimos diez años.

El criterio de inclusión fundamental fue el reporte histológico de inflamación crónica, por eso el estudio se inició en el departamento de patología del HPTU buscando en los libros de reporte de patología; además se cotejó esta información con el reporte de egresos; los pacientes que estaban clasificados en el sistema con

diagnóstico de hepatitis crónica, también fueron incluidos en el estudio, siempre que contaran con el reporte patológico compatible con el diagnóstico de hepatitis crónica.

Como criterios de exclusión se establecieron: la presencia de cirrosis hepática en cualquier grado, esteatosis hepática y carcinoma hepatocelular. En total se obtuvieron 21 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión propuestos para este estudio.

Se realizó una prueba piloto a diez pacientes, luego de la cual se eliminaron algunas variables en las que no ameritaba profundizar, tras el análisis de los resultados preliminares que se obtuvieron.

Como herramienta de recolección se diseñó un formulario con el que se recolectó la información pertinente; en la variable sobre las drogas utilizadas al momento del diagnóstico, se incluyeron el metrotexate, la amiodarona, la fenitoína y la isoniazida. El análisis de los datos recolectados se hizo con el software EPI INFO 6.0; se utilizó el programa CHECK para hacer restricciones y así controlar errores durante la digitación; se calcularon medidas de tendencia central, de dispersión y distribución de frecuencia absoluta.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín y por el comité de investigaciones del HPTU.

RESULTADOS

Se evaluaron 21 pacientes de los cuales 12 fueron mujeres; con un promedio de edad

de 37 años para ambos sexos (DE 18) con una edad mínima de nueve años y una máxima de 76.

En cuanto a la causa demostrada de hepatitis crónica, las más frecuentes fueron, la hepatitis autoinmune y la hepatitis idiopática, en ocho y siete casos, respectivamente (Tabla No 1).

En cuanto a los hallazgos ecográficos al momento del diagnóstico se encontró que once pacientes presentaron hepatomegalia, dos no presentaron ningún hallazgo patológico, y en ocho casos no se encontró ningún reporte.

De los 21 pacientes evaluados, 19 no presentaron ninguna enfermedad simultánea al momento del diagnóstico, uno presentaba vitiligo, y otro sufría de hipotiroidismo. De los medicamentos potencialmente hepatotóxicos incluidos en el formulario de recolección, 19 pacientes no recibían ningún tratamiento, uno consumía metrotexate y otro consumía isoniacida.

Tabla No 1. Distribución de frecuencias de las hepatitis crónicas, según la etiología. HPTU, Medellín. 1991-2001.

Causa demostrada de hepatitis crónica	Número de pacientes n = 21
AUTOINMUNE	8
IDIOPÁTICA	7
VHC	3
VHB	2
ENFERMEDAD DE WILSON	1
MEDICAMENTOSA	0
VHB +VHD	0

Es importante destacar que ningún paciente tenía historia familiar de hepatitis en sus familiares de primer grado.

Con respecto al principal motivo de consulta (tabla No 2), la ictericia fue el más común (9 casos), seguida por otros síntomas (8 casos).

Sólo un paciente tenía el antecedente de transfusión.

En las tablas 3 y 4 pueden observarse los resultados de los exámenes de laboratorio, teniendo en cuenta el nivel máximo en algunos parámetros, el mínimo en otros y calculando la media para todos .

El tiempo de protrombina al momento del diagnóstico fue normal en diez pacientes, en 9 prolongado y en dos no se realizó.

En la tabla No 5 se encuentran las pruebas serológicas realizadas a los pacientes del estudio, independiente de si su resultado fue positivo o negativo.

Como se puede observar, el examen realizado con mayor frecuencia fueron los ANAs, en 13 ocasiones, seguido por el

Tabla No 2. Distribución de frecuencias de los motivos de consulta, de los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica. HPTU, Medellín. 1991-2001.

Principal motivo de consulta crónica	Número de pacientes n = 21
ICTERICIA	9
OTROS SÍNTOMAS	8
MALESTAR GENERAL	3
DOLOR EN HIPOCONDRIOS DERECHO	1

Tabla No 3. Nivel máximo y media de los resultados de los exámenes de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica, HPTU, Medellín. 1991- 2001.

AST: aspartato transferasa; ALT: alanino transferasa; GGT: gamaglutamil transferasa; Hb: hemoglobina.

Examen de laboratorio	Nivel máximo	Media
AST	2205 UI/L	339.3 UI/L
ALT	1340 UI/L	346.2 UI/L
Fosfatasa alcalina	570 UI/L	216 UI/L
Bilirrubina total	59 Mg/dL	11.4 Mg/dL
GGT	2080 UI/L	668 UI/L

Tabla No 4. Nivel mínimo y media de los resultados de los exámenes de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica, HPTU, Medellín. 1991- 2001.

Examen de laboratorio	Nivel máximo	Media
Hb	11.47 Mg/dL	6.4 Mg/dL
Albúmina	2.98 Mg/dL	1.9 Mg/dL
Ferritina	504 Mg/dL	4.1 Mg/dL

ANTI-VHC y el HBsAg con 12 y 11 exámenes, respectivamente.

A ninguno de los 21 pacientes, se le solicitó títulos de auto anticuerpos contra microsomas hígado-riñón (ANTI-LKM1).

Sólo a un paciente se le solicitó Anti-antígeno soluble del hígado (ANTI-SLA) y a otro el ANTI-VHD.

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos, 12 pacientes fueron mujeres, y la HAI fue la etiología en ocho casos. La hepatitis autoinmune, generalmente se presenta en pacientes de sexo femenino con una edad promedio de 30 años; en este estudio el promedio de edad fue de 37 años (DE 18). Sólo dos personas tenían otra enfermedad autoinmune

Tabla No 5. Pruebas serológicas realizadas a los pacientes con hepatitis crónica. HPTU, Medellín. 1991 - 2001.

ANTI-LKM1: anticuerpos contra microsomas hígado-riñón, ANTI-SLA: anticuerpos contra el antígeno soluble del hígado, ANTI-SMA: anticuerpos antimúsculo liso.

Examen analizado	Se realizó
ANAs	13
ANTI - VHC	12
HBsAg	11
ANTI - HBc (IGg)	6
ANTI - SMA	5
HBeAg	3
ANTI - SLA	1
ANTI - VHD	1
ANTI-LKM1	0

simultáneamente, contrastando con los reportes de la literatura médica, en la que enfermedades autoinmunes asociadas se presentan entre 17 y 48%^{3,4,5}. Para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, se requiere descartar otras causas de enfermedad hepática crónica, como la enfermedad de Wilson, hemocromatosis, déficit de alfa₁-antitripsina, hepatitis inducida por medicamentos, etc⁶. Probablemente un porcentaje de los pacientes catalogados como de causa idiopática, correspondan a hepatitis autoinmune en cualquiera de sus tres formas.

En los 21 casos estudiados, se encontraron ocho pacientes con HAI, siete con hepatitis idiopática, y tres con VHC; en total son 18 pacientes. A todos ellos se les debió haber realizado los exámenes para intentar demostrar la infección por el VHC, sin embargo los anti VHC sólo se ordenaron en doce pacientes.

Así mismo, los dos pacientes con VHB, los siete pacientes con hepatitis idiopática y los ocho con autoinmune, en total 17, deberían tener HBsAg y ANTI-HBc (IgG). Sin embargo el primero sólo se le realizó a once pacientes, y el segundo a seis.

Igualmente, se buscaron ANAs en 13 pacientes, sin embargo, se puede apreciar que la suma de los pacientes con HAI e idiopática es de 15, lo que significa que en dos de ellos no se buscaron ANAs y aun así quedaron dentro de uno de estos dos grupos; aun cuando para realizar cualquiera de estos dos diagnósticos es necesario documentar la presencia o ausencia de estos auto anticuerpos.

Los anticuerpos antimúsculo liso (ANTI-SMA) se realizaron en cinco casos, y los ANTI-LKM1 en ninguno.

Se puede apreciar que en los diagnósticos tanto de hepatitis autoinmune como Idiopática, no se practicaron los exámenes necesarios o probablemente no se reportaron, a pesar de que en la literatura existen guías claras que indican los pasos a seguir dentro del ejercicio diagnóstico de esta enfermedad^{1,2}.

Es importante también descartar patologías como la enfermedad de Wilson, pero la ceruloplasmina es un examen que se pide con escasa frecuencia en este medio, a pesar de que hace parte del Manual de Actividades, Procedimientos e Intervenciones del Plan Obligatorio de Salud (MAPIPOS¹³).

En cuanto al motivo de consulta, se encontró con mayor frecuencia la ictericia en 9 pacientes; en la literatura se encuentra que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, o el primer síntoma que describen es la fatiga, y con menos frecuencia se encuentran síntomas leves como anorexia, náuseas, mialgias, debilidad y pérdida de peso; de hecho, en muchas circunstancias el diagnóstico de hepatitis crónica se hace luego de realizar pruebas de función hepática en exámenes de rutina, por problemas no relacionados con hepatopatías o en donación voluntaria de sangre; en estos casos queda incluida la ictericia dentro de los hallazgos y son pacientes que se presentan con enfermedad avanzada o en exacerbaciones⁷.

Lo anterior puede deberse al escaso acceso de la población a los servicios de salud o a la falta de pericia clínica para sospecharla y diagnosticarla tempranamente. Se encuentra una clara diferencia entre los pacientes incluidos en este estudio con los de otros países, donde se detecta más

tempranamente la elevación sérica de las transaminasas, lo que obliga a realizar estudios adicionales y permite llegar a un diagnóstico más precoz de la hepatitis crónica⁷.

Un fenómeno importante en las enfermedades crónicas del hígado es la hipoalbuminemia. Esta alteración en el metabolismo de las proteínas se debe sobre todo a la disminución de la actividad de síntesis proteica. La disminución de la síntesis puede deberse a una disminución tanto del número como de la capacidad funcional de los hepatocitos⁸.

Este estudio reveló la presencia de un nivel mínimo de albúmina al momento del diagnóstico de 1.9 g/dl, con una media de 2.98 g/dl, (valores normales entre 3.5 - 5.5 g/dl⁸). Debido a la situación socioeconómica de Colombia donde en 1999 el 54.9%⁹ de la población estaba censada como pobre, es difícil reconocer si los datos de albúmina sérica se ven afectados por el posible estado de malnutrición proteico-calórico de la población de estudio, disminuyendo la validez del examen, por lo que es indispensable analizar los resultados dentro del contexto de cada paciente.

En los pacientes se observó que el perfil bioquímico del hígado está alterado,

principalmente las aminotransferasas, hallazgo que se correlaciona con otros estudios; sin embargo, esto no guarda relación con la gravedad clínica o con los hallazgos histopatológicos. Las elevaciones pueden ser mínimas o tener elevaciones hasta diez veces el valor normal. En general, las concentraciones de AST y ALT oscilan entre 100 y 1000UI/L, lo que indica un daño directo del hepatocito¹⁰.

En cuanto al tiempo de protrombina, se observa que no en todos los casos esta prueba está prolongada. En 10 casos de 19 exámenes realizados se obtuvo un TP normal, contrastando con la literatura médica en donde el porcentaje mayoritario de los pacientes presentan esta prueba alterada¹⁰.

El estudio mostró una alta prevalencia de hepatitis idiopática (7 pacientes). Su alta frecuencia puede deberse a la escasa realización de una búsqueda exhaustiva a fin de encontrar y clasificar las hepatitis.

En el futuro, cuando se desarrollen nuevas pruebas para la detección de auto anticuerpos o pruebas genéticas para descubrir a los pacientes con hepatitis autoinmune, podría reducirse sustancialmente la frecuencia de hepatitis idiopáticas^{11,12}. ■

REFERENCIAS

1. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:480-481
2. Dienstag JL, Isselbacher, KJ. Acute viral hepatitis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's principles of internal medicine*, 15a ed New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1721
3. Manns MP. Autoimmune hepatitis. En: Worman, HJ. *Disease of the liver*, New York: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 921-922
4. Davis GL. Hepatitis C. En: Worman, HJ. *Disease of the liver*, New York, Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 799
5. Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am*, 1996;80:974-975.
6. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18 (4):998-1005.
7. Lindsay KL, Hoofnagle JH. Chronic hepatitis. En: Wingarden JB, Smith LH, Ebennett JC. *Cecil textbook of Medicine*. 21a ed Philadelphia, WB Saunders, 2000. p. 790.
8. Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the patient with liver disease. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's principles of internal medicine*, 15a ed New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1891-1892.
9. Maspero E. América latina: Hogares y población bajo las líneas de pobreza y de indigencia. Universidad de los trabajadores de América Latina "Emilio Maspero", 2002 Dic 20. URL disponible en: <http://www.atal.org>.
10. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function test. *Med Clin North Am*, 1996;80: 893-896.
11. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis. *NEJM*, 1996;334:897-903.
12. Torbenson MT. Occult hepatitis B. *Lancet*, 2002;2:479-486.
13. Resolución 5261/94. Santafé de Bogotá: el Ministerio, 1994. Ministerio de Salud, Colombia.