

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

I.S.S.S.T.E.

SUBDIRECCION GENERAL DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"
COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

CORRELACION BIOQUIMICA E HISTOLOGICA
EN PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A :

DRA. PATRICIA GABRIELA ZARATE PEREZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

I . S . S . S . T . E .

**SUBDIRECCION GENERAL DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"
COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**CORRELACION BIOQUIMICA E HISTOLOGICA EN PACIENTES
CON HEPATITIS CRONICA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. PATRICIA GABRIELA ZARATE PEREZ

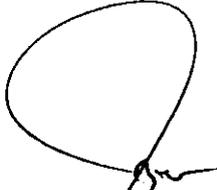
ASESORES:

**DR. SALVADOR GOMEZ PEREZ
CIRUJANO GASTROENTEROLOGO ENDOSCOPISTA**

**DR. SIGFRIDO HUERTA ALVARADO
JEFE DE INVESTIGACION**

MEXICO, D.F.

AUTORIZACIONES



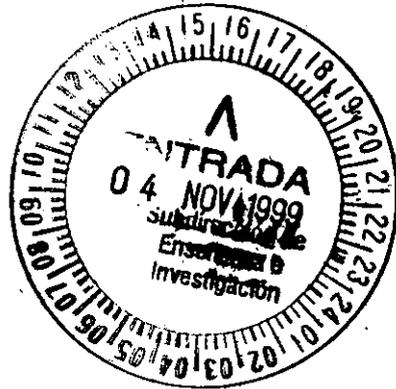
Dr. Marco Tulio Reynoso
Coordinador del servicio de Medicina Interna
y Profesor Titular del curso



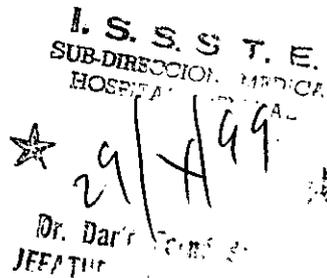
Dr. Sigfrido Huerta Alvarado
Jefe de Investigación y Asesor de Tesis



Dr. Salvador Gómez Pérez
Asesor de Tesis
Cirujano Gastroenterólogo Endoscopista



Dr. Jose Luis Fernandez Fernandez
Coordinador de Enseñanza e Investigación



DEDICATORIAS

**AL MEJOR MEDICO Y A QUIEN ME ENSEÑO A LUCHAR POR
LOS SUEÑOS: MI PAPÁ**

**A MIS MEJORES AMIGAS: MAMA Y LILY, SIN USTEDES NO LO
HUBIERA LOGRADO**

A MANUEL: COMO EL PRIMER DIA

**A DIANA LAURA POR ESA SONRISA TAN RECONFORTANTE Y
POR PERMITIRME SER PARTE DE SU VIDA**

GRACIAS POR EL ESFUERZO COMPARTIDO

A MIS AMIGOS: FLORES, CRUZITA, JULY, CARMEN

AL DR. FEDERICO DIAZ AVILA POR LA OPORTUNIDAD

PATY

AGRADECIMIENTOS

DR. SALVADOR GOMEZ PEREZ

DR. SIGFRIDO HUERTA ALVARADO

DRA. MARIA ELENA GARCIA SANTOS

DR. JAIME GARCIA CHAVEZ

DR. JAVIER ROJO RANGEL

DR. JESUS GARZA GARCIA

DR. JULIO CESAR GONZALEZ ALEMAN

ENF. MARIA DEL CARMEN VILCHIS MUÑOZ

DR. JOSE G. MUÑOZ CHACON

RESUMEN

CORRELACION BIOQUIMICA E HISTOLOGICA EN PACIENTES CON HEPATOPATIA CRONICA

ZARATE PEREZ PATRICIA G.

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO". ISSSTE. MEXICO, D.F.

INTRODUCCION; La hepatitis crónica se define como la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, por lo menos durante seis meses y puede ser generada por factores causales diferentes.

OBJETIVO: Conocer la relación que existe entre las pruebas de funcionamiento hepático y los cambios histológicos en los pacientes con hepatopatía crónica.

MATERIAL Y METODOS: En un estudio prospectivo, transversal/analítico, comparativo de 28 pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica, se realizaron pruebas de funcionamiento hepático y biopsia laparoscópica. Correlacionando alteraciones bioquímicas e histológicas de acuerdo a la escala de Knodell. A todos se les realizó serología para el virus de hepatitis B y C.

RESULTADOS: Las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales en 60.7%, todos con diferentes grados de actividad histológica, mínima 32.1%, leve 28.6%, intensa 7.1%, con cirrosis 14.3%. seropositividad al virus de la hepatitis C en un 50%, al B en un 10.7% y ambos en un 7.1%.

CONCLUSION: Las pruebas de funcionamiento hepático normales en pacientes con hepatitis crónica no presuponen normalidad o grado de actividad histológica, por lo cual se justifica la realización de biopsia hepática.

SUMMARY

BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL CORRELATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS

ZARATE PEREZ PATRICIA G.

SERVICE INTERNAL MEDICINE And GASTROENTEROLOGY THE GENERAL HOSPITAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO."

ISSSTE. MEXICO, D.F.

INTRODUCTION: Chronic Hepatitis is defined as a alteration in the hepatic function test; during six months and it could be generated by different factors.

OBJECTIVE: To meet in relation to the hepatic test normals and the severity of histologic injure in patients with chronic hepatitis.

MATERIAL AND METODS: The present study is prospective, transversal, analytic and comparative of 28 patients, with chagnoses of chronic hepatitis; They was subjected to a hepatic function tests; and laparoscopy biopsy. Correlating biochemical alterations and hystologic according to the Knodell scale's. Whole accomplished serology for the C and B hepatitis virus.

RESULTS: The hepatic function test was be normals in 60.7%, with several degrees of hystologic activity; al least 32,1% slight 28.6%, intense 7.1%, with cirrhosis 14.3%, seropositivity to the C hepatitis virus in a 50%, to B hepatitis virus 10.7% and both in a 7.1%.

CONCLUSION: The normal hepatic function test's in patients with chronic hepatitis, they not presuppose normality or stage of hystologic activity; Where by the realization of hepatic biopsy are justified.

INTRODUCCION

El hígado es la glándula mayor del organismo, en el adulto pesa 1200 a 1500 grs (2.5% del peso corporal); el 60% de las células son hepatocitos y representan el 80% de la totalidad del parénquima hepático.

La Hepatitis crónica es una entidad producida por alteraciones necroinflamatorias persistentes, generada por factores causales diferentes.

Se define como la anormalidad en las transaminasas por lo menos durante seis meses y/o proceso de inflamación y necrosis hepática durante dicho tiempo.¹

En la hepatitis crónica la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos o con alteraciones discretas en las pruebas de funcionamiento hepático o con complicaciones ya de la cirrosis. Las causas de hepatitis crónica son muy variadas, alcoholismo, medicamentos, idiopática y por los siguientes virus: el virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis B (HBV) y el virus Delta (HDV). La cronicidad dependerá de la vía de adquisición y del virus implicado.² HBV causa mayor afección en la población infantil por vía vertical en un 100%³, y en la

edad adulta es 5% a cinco años.⁴ El HCV tiene un alto porcentaje a la cronicidad, en pacientes con antecedentes de transfusión desarrollan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) en un 50%, y un 80% será portadora del virus.⁴ con la consecuente evolución a cirrosis.

El virus de la hepatitis Delta, es causante de cuadros graves de hepatitis fulminante, así como cuadros de hepatitis B crónica, con rápida evolución hacia la cirrosis hepática. Su vía de transmisión es la parenteral. En los hemofílicos se encuentra entre un 48 a 80% y en los pacientes hemodializados en un 8 a 20%. Requiere la presencia del virus de la hepatitis B.⁵

El consumo crónico de alcohol lleva frecuentemente a tres formas distintas de enfermedad hepática: a) Esteatosis hepática, b) Hepatitis alcohólica, c) Cirrosis Hepática. 10 a 20 % de los alcohólicos desarrollan cirrosis.⁶ La exposición al virus de la hepatitis C es más frecuente en los alcohólicos en un 54%.⁷

Existe una gran variedad de lesiones producidas por fármacos, enfermedad necroinflamatoria crónica, enfermedad hepática pseudoalcohólica, colestasis crónica, procesos granulomatosos, lesión

vascular, cirrosis, hipertensión portal no cirrótica y diversos tipos de tumores hepáticos. Los medicamentos que pueden producir estos cambios son: anabólicos, hipoglucemiantes orales, anticonceptivos orales, antimicrobianos, antiinflamatorios, antimicóticos, antineoplásicos, antifímicos, anticonvulsivantes, anestésicos entre otros.⁸

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de causa desconocida, de probable mediación inmunológica, que se caracteriza por la presencia de inflamación persistente y destrucción del parénquima, progresa a cirrosis. Es causante del 20 a 23 % de todos los casos de hepatitis crónica, predomina en mujeres.⁹

Todos los laboratorios clínicos emplean una batería de pruebas bioquímicas para la detección inicial de las enfermedades hepáticas, aunque estas pruebas se denominan "de función hepática" tienen poco valor para evaluar la función hepática y se dividen en cualitativas y cuantitativas, las cuales incluyen la aminotransferasa, aspartato transferasa (TGO, TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubinas, albúmina, tiempo de

protrombina (TP) y tromboplastina (TTP).

La hepatitis crónica puede presentar alteraciones bioquímicas cualitativas serológicas, usualmente esta elevación enzimática es modesta, solo dos o tres veces el valor normal. El grado de anormalidad en las enzimas hepáticas está relacionado con el proceso inflamatorio, en particular el virus de la hepatitis C.^{10,11}

Las PFH tienen las siguientes cualidades: detección, accesibilidad, monitorización del paciente, pronóstico, diagnóstico diferencial, pero no son representativas de función específica del hígado, ya que evalúan la síntesis, transporte de iones orgánicos y la afección hepatobiliar.¹²

La hepatitis crónica fue clasificada inicialmente en hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica activa, sobre la base a la ausencia o presencia de necrosis paracelular periférica.

La lesión hepática puede evolucionar hacia la regeneración con restablecimiento total de la arquitectura normal del hígado, hacia la formación de cicatrices, con distorsión de su arquitectura, o a una combinación de ambos

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

procesos. Los factores que determinan la evolución de la lesión no se conocen, pero influyen, entre otros, la naturaleza del agente etiológico, la intensidad y la duración de la lesión, la composición genotípica y fenotípica del individuo.⁵

En terminos histológicos , actividad significa infiltración por celulas inflamatorias y necrosis. Esta ultima puede ser focal, confluyente o de tipo parcelar periférico. La infiltración de celulas inflamatorias tiene escasa significación cuando esta limitada a los septos, pero la inflamación del parenquima suele denotar una lesión hepática progresiva.¹³

La actividad se determina por el grado de destrucción de células hepáticas y de infiltración inflamatoria, se valora con la escala de Knodell:¹⁴

- I Necrosis periportal en puentes.
- II Degeneración y necrosis focal.
- III Inflamación portal.
- IV Fibrosis.

Y se correlaciona con la escala de DESMET:¹⁵

- ❖ Mínima
- ❖ Leve
- ❖ Moderada
- ❖ Intensa

El grado de actividad se valora por la intensidad del proceso

inflamatorio, la actividad se evalúa por la intensidad de la fibrosis o la presencia de cirrosis.^{14,15,16,17}

Estas clasificaciones son del dominio del patólogo sin embargo el clínico debe estar familiarizado con esto, ya que son clave en la evolución y tratamiento principalmente el virus de la hepatitis C.

La biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica proporciona información importante, en primer lugar, a establecer el diagnóstico sea cual fuere su papel patogénico, en segundo lugar proporciona información sobre el grado de actividad necroinflamatoria asi como los tipos de necrosis, en tercer lugar , muestra la magnitud de cambios estructurales, incluyendo la cirrosis, estas características, especialmente la actividad histológica, pueden expresarse semicuantitativamente de diversas formas.^{18,19}

La biopsia laparoscópica es un procedimiento seguro, en comparación con las otras tecnicas permite la visión directa macroscopica del hígado y de los órganos vecinos.²⁰ En los estudios publicados la mortalidad se encuentra entre el 0.09 y el 0.009% en más de 100 000 laparoscopias

realizadas, mediante esta técnica se valora el tamaño, la dureza, el borde, la superficie y el color, que nos orienta a una posibilidad diagnóstica. Su sensibilidad esta limitada a la presencia de lesiones profundas sin afectación superficial.¹⁸

Es ideal para lesiones focales y padecimientos difusos, la exactitud del diagnóstico de este método puede acercarse al 100%.

La biopsia hepática es el único método para establecer o confirmar un diagnóstico, conocer la historia natural de la enfermedad, el efecto de medicamentos, establecer pronóstico y evaluar tratamiento.^{18,19}

Muchos de los pacientes que son portadores de hepatitis crónica en su mayoría se presentan como complicaciones de otras enfermedades o son detectados por hallazgo. Por lo cual es indispensable la realización de la biopsia hepática para establecer el grado de actividad, estadio y pronóstico.^{14,15,16,17}

OBJETIVOS

Conocer la relación que existe entre las pruebas de funcionamiento hepático y los cambios histológicos en los pacientes con hepatopatía crónica.

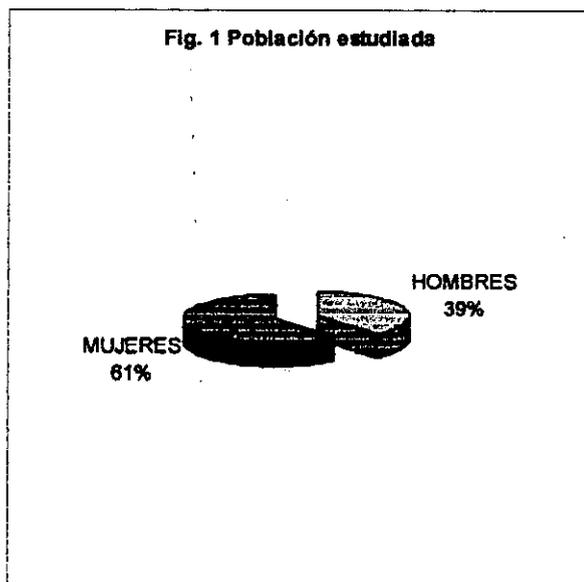
MATERIAL Y METODOS

Es un estudio prospectivo, transversal/analítico, comparativo. del 1º. de enero de 1998 al 1º. de septiembre de 1999, se analizaron a 28 pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", con diagnóstico de hepatitis crónica, con edades comprendidas entre 30 y 60 años ambos sexos, sin enfermedad adyacente descompensada ni psiquiátrica, de indistinta ocupación y estado civil. Considerando las siguientes variables: alcoholismo, transfusiones, quirúrgicos y tiempos de estos, ingesta de medicamentos y estigmas de hepatopatía

Se realizaron determinaciones de Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH), TGO, TGP, DHL, FA, BT, BI, BD, Albúmina, Globulina, TP, TPT, Plaquetas, a todos se les realizó panel de hepatitis B y C. Todos fueron sometidos a biopsia hepática laparoscópica, mediante sedación y anestesia local, remitiendo las muestras al servicio de patología de éste Hospital.

RESULTADOS

En los pacientes analizados predominó el sexo femenino en un 60.7% (Fig. 1). Los grupos de edades estudiados fueron de 25 a 30 años 10.7%, de 35 a 40 años 25%, de 45 a 50 años 25% y mayores de 60 años 39.3%.



GRADO DE ACTIVIDAD DE HEPATITIS	ALCOHOLISMO	S/ALCOHOLISMO
Mínimo	2	7
Leve	1	7 *
Moderada	3	2
Intensa	0	2
Cirrosis	1	3

*p = 0.046

Cuadro I Grado de lesión hepática relacionada con alcoholismo.

El estado civil que prevaleció fue casado en un 64.3%, un 75% no tenían antecedentes de alcoholismo (cuadro I), 28% fue transfundido, 78% sin historia en ingesta de medicamentos y 92.9% sin antecedente quirúrgico.

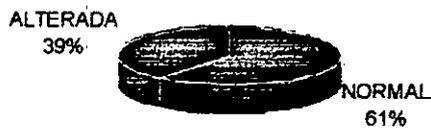
46.4% eran portadores de estigmas hepáticos.

Las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) fueron normales en un 60.7% contra un 39.3% de PFH alteradas.(Fig.2 y cuadro II).

GRADO DE ACTIVIDAD DE HEPATITIS	PFH NORMAL	PFH ALTERADA
Mínimo	4	5
Leve	4	4
Moderada	3	2
Intensa	2	0
Cirrosis	4	0

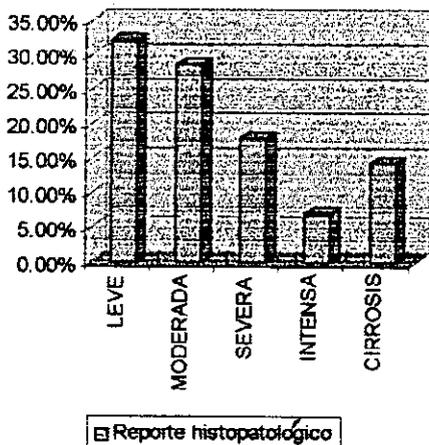
Cuadro II Hallazgo del grado de actividad hepática (DESMT) y pruebas de funcionamiento hepático.

Fig. 2 Pruebas de funcionamiento hepático



La actividad histológica según la clasificación de DESMET y KNOPELL fue mínima en un 32.1%, leve en un 28.6%, intensa en un 7.1% y con cirrosis en 14.3% (Fig.3).

Fig. 3 Grados de actividad de la hepatitis crónica



La población femenina fue más frecuente en actividad histológica leve (cuadro III), en relación a la población masculina la cual fue mayor en el grado de actividad mínima.

Se detectó seropositividad al HVC en un 50%, HVB un 10.7%, HVC y HVB un 7.1%.

GRADO DE ACTIVIDAD DE HEPATITIS	HOMBRES	MUJERES
Mínima	6	3
Leve	1	7 *
Moderada	1	4
Intensa	1	1
Cirrosis	2	2

*p = 0.046

Cuadro III Actividad histológica en relación al género.

DISCUSION

La hepatitis crónica es un problema clínico frecuente, debe distinguirse de otros tipos de enfermedad crónica del hígado, por los antecedentes, los datos de laboratorio y la biopsia hepática. La presentación clínica es variable y no necesariamente muestra correlación histopatológica como se demostró nuevamente en éste trabajo.

Debemos de descartar otras causas posibles del daño histológico diferentes al alcohol, y poner mayor interés en los antecedentes transfusionales, quirúrgicos, drogadicción y promiscuidad, por la asociación ya demostrada al desarrollo de hepatitis C o B, 5 a 10% de los adultos y 90 a 95% de los recién nacidos que adquieren ya la infección por el virus de la hepatitis B. evolucionan a la cronicidad en un promedio de 4 a 5 años y eventualmente da lugar al desarrollo de carcinoma hepatocelular.

El virus de la hepatitis C es un serio problema de salud, es la principal causa de hepatitis postransfusional, 20% de los pacientes progresan a cirrosis hepática; el intervalo medio que

transcurre entre una transfusión y hepatitis crónica sintomática es en promedio de 10 años.

CONCLUSIONES

Las llamadas pruebas de funcionamiento hepático convencionales, ofrecen información relacionada con la integridad de los hepatocitos (TGO, TGP, etc.) y con la formación de bilis (fosfatasa alcalina). Estas pruebas a excepción de la albúmina y tiempos de protrombina, no proporcionan datos sobre la función hepática.

En un paciente con cirrosis inactiva, los niveles de enzimas hepáticas en el suero pueden ser normales, a pesar del descenso de la función hepática. En cambio la función hepática puede estar bien conservada en presencia de una extensa necrosis hepatocelular, reflejada por una elevación importante de transaminasas.

Por consiguiente, es razonable asumir que las valoraciones cualitativas únicas, o mejor aun sucesivas, sobre diferentes aspectos de la función hepática podrían proporcionar datos

complementarios clínicamente valiosos, acerca de la gran variedad y del curso evolutivo de la alteración funcional en las enfermedades agudas o crónicas del hígado.

Una prueba aislada de función hepática tiene poco valor en la detección de las hepatopatías, ya que diversas enfermedades graves del hígado pueden ir acompañadas de niveles normales de éstas enzimas.

Las pruebas habituales de función hepática desempeñan un papel muy limitado en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas.

A pesar de los avances conseguidos en las técnicas por imagen y en las de laboratorio, el examen histológico de un fragmento de hígado, sigue siendo esencial para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades del hígado y de las vías biliares intrahepáticas. Además es posible realizar técnicas especiales (tinciones específicas, cultivos o inoculaciones, determinación de actividades enzimáticas) para demostrar la presencia de infecciones micóticas, bacterianas, rickettsias o protozoarios.

La elección de la técnica para la biopsia hepática será dictada por

los trastornos de la coagulación, por la presencia de ascitis y por los resultados de las exploraciones ecográficas previas.

Es indispensable conocer las limitaciones, significado y utilidad de las pruebas de funcionamiento hepático, ya que como se ha demostrado su normalidad no excluye la actividad histológica, y si bien la biopsia hepática es un método invasivo hasta el momento actual no existe otro procedimiento radiodiagnóstico que lo sustituya en esta patología.

BIBLIOGRAFIA

1. Donald Armstrong, Jonathan Cohen:
Infectious Diseases. Ed. Mosby.
Viral Hepatitis.
1999. 2: 39.1-39.11
2. JB Lippincott: text book of
Gastroenterology Ed. 2 1994.4:1
3. Hoofnagle JH, Fyfe B viral
hepatitis: Virology, Serology
and clinical course. Semin Liver
Dis. 1990; 1:7-22
4. Beasley RP, Trepo C, Stevens
CE.
The antigen and vertical
transmission of hepatitis B
Surface Antigen. Am J.
Epidemiol 1998; 105: 94-102
5. Rizzetto M. Verme G. Hepatitis
D. Ed Rodes J, Benhamou JP,
Bircher J. Mc Intyre (Eds)
Tratado de patología clínica.
Barcelona: Masson-Salvat
1996; 1: 691-780.
6. Hall P. Pathology and
Pathogenesis of alcoholic liver
Disease. Ed Hall. Alcoholic
Liver disease. New York: John
Wiley & sons 1990;4;20-27
7. Mendenhall CL, Sc Ef 1. Diehl
AM y col.
Antibodies to hepatitis B virus
And hepatitis C virus in
Alcoholic hepatitis and
Cirrhosis: Their prevalence
and clinical relevance
Hepatology.
1991; 131-876
8. Seeff LB. Drug-Induced
chronic liver disease with
Emphasis on chronic active
Hepatitis Lancet.
1990; 1: 104-130
9. Johnson PJ, Mc Farlane IG,
Eddleston AL. The natural
Course and heterogeneity of
Autoimmunitaria type chronic
Active hepatitis. Sem liv Dis
1991; 11:187
10. Rosalki SB, Enzyme tests in
disease of the liver and biliary
tract. In wilkinson, SH Ed.
Principles and practice of
Diagnostic enzymology.
London Edward Arnold 1990,
Ch 20.
11. Reichling JJ, Kaplan MM:
Clinical use of serum enzymes
In liver disease. Dig. Dis SC
33; 1601-1617.1998.

12. Schmidt E. Schimidt FW, Progress in the enzyme diagnosis of liver disease. Clin. Biochem. Oct:23 1990; 5: 375-82
13. Poynard T. Bedossa P. Opolon. Et al Natural History of liver fibrosis progression in patients chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349: 825-32
14. Knodell RG, Ishak G Black C et. Al. Formulation and application of numerical scoring system for activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 431-3
15. Desmet VJK, gerber M. Hoofnagle JH y Col. Classification of chronic hepatitis, Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19:1513
16. Isahk KG. Chronic hepatitis. Morphology and Nomenclature. Pathology 1994; 7; 690-696
17. Aguirre Garcia J. Una nueva clasificación de la hepatitis crónica. Patología 1994;32:139
18. Hegarty JE and Williams R. Liver Biopsy: Techniques, Clinical applications and Complications. British Medical Journal 1994,288 1256-8
19. Sherlock S. Dick R, and Van Lewwen DJ Liver biopsy today. The Royal free Hospital Experience. Journal of Hepatolog, 1997; 1:75-85
20. Debray. AM int Med, 1976; 127:689
Henning, Acta Endoscop, 1978; 8: 329
Takemoto, Gastr Jap, 1980; 15:140