

TRASTORNOS LIPIDICOS EN NIÑOS CON HEPATITIS VIRAL

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "ELISEO NOEL CAMAÑO". MATANZAS

Lic. José R. Llanes*, Dr. Manuel Blanco**, Téc. Raquel Hernández***, Téc. Emilia Denis***,
Lic. Adalberto Rivera**** y Lic. Ana M. Arias*****

Llanes, J. R. y otros: *Trastornos lipídicos en niños con hepatitis viral.*

Se investigan diferentes variables lipídicas en 67 niños, menores de 15 años, los cuales se dividen en 2 grupos: el grupo A, integrado por pacientes con la transaminasa glutámico pívúrica (TGP) y el timol incrementado; y grupo B, donde se presenta la TGP normal y el timol con cifras elevadas. Las variables en estudio fueron, el colesterol total, HDL colesterol, colesterol de beta y pre-beta, beta y pre-beta lipoproteínas, triglicéridos y electroforesis de lipoproteínas. Se demuestra en el análisis comparativo del grupo A, que algunas de las variables en estudio se incrementan de forma significativas, excepto las variables HDL colesterol, las VLDL y HDL. Este grupo también demostró una ausencia de pre-beta (VLDL) en el 36 % de los casos y un predominio del tipo II b, así como el 84 % de casos con hiperlipoproteinemia (HLP). En el grupo B, el colesterol total, las LDL y VLDL, disminuyen sus valores, al igual que la HDL colesterol (aunque ésta disminuye de forma significativa), el resto de las variables se mantiene aumentado significativamente con respecto al control, pero en concentraciones inferiores al grupo A. También se produjo el 40 % de niños con HLP, aunque inferior al grupo A (84 %) y 8 pacientes con tipo IV. Se estudian además 5 pacientes diagnosticados con hepatitis viral aguda, cuyas variantes lipídicas incrementan significativamente sus valores de forma considerable.

INTRODUCCION

Las alteraciones del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, como enfermedad secundaria, durante la hepatitis viral, han sido muy poco estudiadas en niños afectados por esta hepatopatía. La literatura publicada sobre este tema, generalmente está encaminada a otras enfermedades del hígado, tales como colestasis, obstrucción biliar, cirrosis, hepatitis alcohólica y otras afecciones hepáticas; además se refieren específicamente a casos de adultos¹⁻³ y estudios realizados en ratas.⁴⁻⁷

Dada la complejidad de la involucración del hígado en el metabolismo de las lipoproteínas, se ha hecho difícil que estemos seguros de la patogénesis exacta, de las anormalidades de los lípidos y las lipoproteínas en la enfermedad del hígado.¹

Las lipoproteínas, normalmente encontradas en el plasma de ayuno, representan los productos finales del metabolismo de las lipoproteínas, segregadas principalmente por el hígado y el intestino; mientras que los triglicéridos endógenos están presentes

* Licenciado en Ciencias Biológicas. Departamento de Bioquímica.

** Especialista I Grado en Laboratorio Clínico. Jefe del Laboratorio Clínico.

*** Técnico Medio de Laboratorio Clínico.

**** Licenciado en Inglés. Escuela de Idiomas "John Reed".

***** Licenciada en Química. Departamento de Control de la Calidad Externa. Hospital Clínicoquirúrgico. "Hermanos Ameijeiras".

en las VLDL (pre-beta lipoproteína) y son principalmente sintetizadas en el hígado. También esta glándula desempeña una función importante en el metabolismo del colesterol, el cual puede encontrarse en forma libre o como ésteres de colesterol, asociado con las LDL (beta-lipoproteínas), como su principal vehículo de transporte.² También la HDL (alfa lipoproteína) va a estar asociada con el transporte del colesterol, desde los tejidos hacia el hígado, mientras que las LDL lo transportan directamente a los tejidos.

El objetivo de esta guía de estudio está motivado por el importante papel funcional que desarrolla el hígado sobre el metabolismo lipídico, y también con el propósito de conocer la frecuencia de los trastornos lipídicos en relación con los pacientes afectados por esta enfermedad, así como las variaciones que sufren estas variables en dependencia de la TGP y el timol (PFH).

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 67 niños, divididos en 2 grupos: el grupo A, representado por 45 pacientes con TGP y el timol por encima de las cifras normales; y el grupo B, constituido por 22 niños, presentaban la TGP normal y el timol en concentraciones todavía elevadas.

La edad de los niños oscilaba entre 4 y 15 años. A cada niño se le realizó la extracción de sangre en ayunas, y se determinaron los siguientes análisis:

- Colesterol total (*mmol/l*) según el método de Pearson.⁸
- Triglicéridos (*mmol/l*) según el método de Graffnetter.⁹
- Colesterol unido a beta y pre-beta lipoproteínas (*mmol/l*) y las beta y pre-beta lipoproteínas (*mmol/l*), mediante la precipitación del cloruro de calcio, agua destilada y heparina, utilizando la metodología del Kit comercial de B-lipoproteínas (Bechring-Mannheim).
- HDL colesterol (*mmol/l*) por sustracción del colesterol en beta y pre-beta lipoproteínas, del colesterol total (Colesterol total-colesterol en beta y pre-beta).
- Electroforesis de lipoproteínas en gel de agarosa (*g/l*) según método de Noble y colaboradores.¹⁰
- Transaminasa glutámico pívúrica (uI), mediante el *test-combinación* GOT/GPT, según el Kit comercial Boehringer-Mannheim.
- Prueba del timol (u), según el método de Mac Lagan.¹¹
- También se empleó el método estadístico de la *t* de Student para realizar comparaciones entre los casos que presentaban alteraciones y el grupo control (niños supuestamente sanos).

RESULTADOS

Los valores promedios, desviaciones estándares y rangos de la TGP y el timol (PFH) que caracterizan a los grupos A y B en cuestión, se representan en la tabla 1.

En la tabla 2 se observa un estudio comparativo de las variables lipídicas investigadas, entre el grupo A y el control, y se reflejan diferencias significativas en cuanto al colesterol total, colesterol de beta y pre-beta, las beta y pre-beta lipoproteínas y los triglicéridos, los cuales incrementan sus valores séricos en el grupo A con respecto al control. La HDL colesterol, se mantuvo estable en esta comparación.

Tabla 1. Valores promedios que caracterizan a los grupos A y B con respecto a las variables PFH y TPG

Grupo	Variables	N	X	S	Rango
A	PFH (U)	45	16	7,29	8,71-23,29
	TGP (UI)	45	100	80,07	20,05-180,01
B	PFH (U)	22	12	4,13	7,87-16,13
	TGP (UI)	22	8	4,77	3,23-12,77

El análisis estadístico para observar el comportamiento de las fracciones lipoproteicas (tabla 3), produjo una diferencia significativa para la LDL, al incrementar sus concentraciones séricas, en el grupo patológico. Las fracciones de VLDL y HDL, no arrojaron diferencias significativas, aunque existen tendencias a elevar sus valores, sobre las cifras normales.

Tabla 2. Análisis comparativo entre el grupo control y el grupo A, con respecto a las Variables bioquímicas en estudio

Variables	Control			Hepatitis			Comparación	
	N	X (mmol/l)	S	N	X (mmol/l)	S	t	p
Colesterol Total	50	4,42	0,93	45	5,68	2,33	4,23	0,01
HDL Colesterol	50	1,73	0,51	45	1,73	0,82	0,00	NS
Colesterol de beta y pre-beta	50	2,76	0,59	45	3,95	2,09	4,21	0,01
Lipoproteínas*	50	3,07	0,65	45	4,37	2,30	4,17	0,01
Triglicéridos	50	0,69	0,31	45	1,18	0,73	5,29	0,01

* Beta y pre-beta lipoproteínas en g/l.

Tabla 3. Análisis comparativo entre el grupo control y el grupo A, con respecto a las diferentes fracciones de lipoproteínas

Variables	Control			Hepatitis			Comparación	
	N	X (g/l)	S	N	X (g/l)	S	t	p
Beta lipoproteínas	40	2,00	0,45	39	2,82	1,38	4,18	0,01
Pre-beta lipoproteínas	40	0,55	0,28	39	0,72	0,97	1,16	NS
Alfa lipoproteínas	40	3,85	1,70	39	3,96	1,82	1,12	NS

Tabla 4. Análisis comparativo entre el grupo control y el grupo B, con respecto a las variables bioquímicas en estudio

Variables	Control			Hepatitis			Comparación	
	N	X (mmol/l)	S	N	X (mmol/l)	S	t	p
Colesterol Total	25	4,47	0,51	22	4,55	0,99	0,48	NS
HDL colesterol	25	1,81	0,46	22	1,49	0,69	3,19	0,01
Colesterol de beta y pre-beta	25	2,68	0,51	22	3,10	0,89	2,90	0,01
Beta y pre-beta Lipoproteínas*	25	2,97	0,57	22	3,48	0,98	3,23	0,01
Triglicéridos	25	0,73	0,35	22	1,15	0,78	3,01	0,01

* Beta y pre-beta lipoproteínas en g/l.

Cuando analizamos estas variables lipídicas en el grupo B (tabla 4), observamos una disminución significativa de la HDL colesterol, mientras que el colesterol de beta y pre-beta, las beta y pre-beta lipoproteínas y los triglicéridos, elevan sus valores promedios con carácter significativo. La media del colesterol total permanece casi estable.

En cuanto a las lipoproteínas, solamente se detectaron diferencias significativas en las HDL, incrementando sus cifras séricas en los casos patológicos (tabla 5).

Tabla 5. Análisis comparativo entre el grupo control y el grupo B, con respecto a las diferentes fracciones de lipoproteínas

Variables	Control			Hepatitis			Comparación	
	N	X (g/l)	S	N	X (g/l)	S	t	p
Beta lipoproteínas	15	2,09	0,40	16	2,16	0,75	0,52	NS
Pre-beta lipoproteínas	15	0,53	0,29	16	0,62	0,49	1,05	NS
Alfa lipoproteínas	15	3,40	2,33	16	3,73	2,30	3,04	0,01

La frecuencia de hiperlipoproteinemia (HLP) para los grupos A y B, se comportó de la siguiente forma:

- En el grupo A, predominó la ausencia de las VLDL durante las corridas electroforéticas en 16 casos (36 %), a continuación se clasificaron los patrones del tipo II b con 10 casos (22 %), el tipo IV con 8 casos (18 %) y el tipo II a con 4 casos (9 %), lo cual equivale a un 84 % de pacientes con HLP.
- En el grupo B, se observó solamente el 40 % de los niños con HLP, se encontraron 8 pacientes con el patrón del tipo IV (36 %) y 1 solo (4 %), con ausencia de VLDL (tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de hiperlipoproteinemias en los grupos estudiados

Grupo	N	Frecuencia de hiperlipoproteinemias			
		Tipo II a	Tipo II b	Tipo IV	Pre-B = 0
A	45	4 (9 %)	10 (22 %)	8 (18 %)	16 (36 %)
B	22	0 -	0 -	8 (36 %)	1 (4 %)

Nota: No se encontraron casos de los tipos I, III, y V.

También se analizaron 5 pacientes diagnosticados con hepatitis viral aguda, de prolongada evolución, con significativos aumentos de las variables bioquímicas en estudio.

COMENTARIOS

La literatura revisada sobre los trastornos del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas en las hepatitis, están fundamentadas específicamente en adultos.

Muy poco se conoce de estas investigaciones en niños afectados con hepatitis viral, razón por la cual nos motivó a la investigación de esta temática tan compleja, para lo cual utilizamos como datos comparativos las experiencias que otros investigadores han obtenido sobre pacientes adultos.

Cuando estudiamos el grupo A, constituido por niños que presentan hepatitis viral en la fase inicial de la enfermedad, observamos incrementos significativos del colesterol total, el colesterol unido a beta y pre-beta, de las beta y pre-beta lipoproteínas y de los triglicéridos. Este resultado verifica las investigaciones de otros autores,³ los cuales plantean cifras elevadas del colesterol total, los ésteres de colesterol y los triglicéridos en pacientes adultos con esta enfermedad.

También se observó un aumento de la LDL, lo que reafirma lo planteado por diversos investigadores.^{2,3}

Además, debemos destacar que en 5 pacientes se manifestó un incremento de las LDL, rica en triglicéridos y con VLDL normal. Este resultado hace posible la existencia de una lipoproteína anormal, llamada por *Sabesin* y *colaboradores*^{1,2} lipoproteína beta₂, que responde en gran medida a triglicéridos séricos elevados, aunque para esta afirmación debemos realizar un trabajo más profundo, con pacientes que presentan hepatitis viral aguda y crónica, que es donde realmente se reafirma la existencia de esta lipoproteína anormal.

Con respecto a las VLDL y sus variaciones en este grupo, hay que destacar que 16 casos (36 %) presentaron una VLDL ausente en la corrida electroforética, lo que se correspondió a su vez con una banda beta (LDL) ancha. Este resultado se refleja en otras hepatopatías, tales como: hepatitis viral aguda y hepatitis alcohólica.

La HDL en nuestro estudio se mantuvo sin alteraciones, aunque otros autores informan algunas variaciones de sus concentraciones séricas en el desarrollo de las hepatopatías. *Sabesin* y *colaboradores*² informaron la ausencia de la banda alfa (HDL), en una serie de 57 pacientes, mientras que en otras publicaciones,³ se plantean incrementos de los valores en esta fracción de lipoproteína en el desarrollo de esta enfermedad.

Estos resultados demuestran que las bandas beta, pre-beta y alfa, no se mantienen en concentraciones séricas normales en la enfermedad del hígado, aunque cifras elevadas de estas fracciones lipoproteicas van estabilizando sus valores hacia los rangos normales, a medida que el paciente se recupere de la enfermedad hepática.

Con respecto a la frecuencia de HLP en estos pacientes del grupo A, se observó un predominio en el tipo II b, como el de mayor incidencia, a continuación el tipo IV y el tipo II a.

El boletín del Gelman, generaliza las enfermedades del hígado y las clasifica con el patrón del tipo II a y II b de las HLP.

Cuando estudiamos el grupo B, cuyos pacientes se encontraban en fase de recuperación, con una TGP normal y el timol todavía por encima de las cifras normales, se observó que las variables colesterol de beta y pre-beta, las beta y pre-beta lipoproteínas, los tri-

glicéridos y los alfa lipoproteínas, presentaban incrementos significativos sobre el control, no obstante, sus medias son inferiores a los resultados del grupo A; es decir, se mantiene una recuperación moderada de estas variables mencionadas y una recuperación total, en relación con las LDL, VLDL, colesterol total y la HDL colesterol. Esta última variable disminuyó en forma significativa, pero sin llegar a representar un riesgo coronario para estos pacientes; no obstante, se debe mantener en observación a estos casos, ya que los valores de la HDL colesterol por debajo de $0,78 \text{ mmol/l}$ pudieran traer consigo complicaciones cardiovasculares durante la evolución torpe de las hepatopatías.

El cuadro de HLP para este grupo reafirma aún más la hipótesis de la normalización de los lípidos a medida que el sujeto se restablece de la hepatitis viral; así se informa solamente el 40 % de HLP, en estos pacientes (en el grupo A, se informó el 84 %).

Además, a esta investigación se le adicionó el estudio de 5 pacientes diagnosticados de hepatitis viral aguda, con evolución torpe, de más de 5 semanas y una TGP sostenida con cifras elevadas. En estos pacientes, los trastornos del metabolismo de los lípidos se hicieron más evidentes, cuyas cifras del colesterol total oscilaban entre $7,758 - 11,637 \text{ mmol/l}$, las betas y pre-betas lipoproteínas con rasgos de $6,27 - 11,97 \text{ g/l}$, los triglicéridos por encima de $1,6935 \text{ mmol/l}$ y la LDL entre $4,7$ y 6 g/l .

La HLP indicó los patrones del tipo II a y II b. Diversos autores,^{2,4} durante el pesquaje inicial de los pacientes con lesión hepatocelular aguda, (hepatitis viral o alcohólica), informan un patrón electroforético anormal de las lipoproteínas y elevación de los triglicéridos séricos, y se plantea que estas anomalías están relacionadas con una enzima de origen hepático llamado LCAT (lecitin-colesterol-acetil-transferasa).

Estos resultados avalan la importancia clínica que reviste realizar un análisis profundo de estas variantes, donde el hígado desempeña la función principal, para un buen funcionamiento metabólico de los lípidos y las lipoproteínas, las cuales pudieran influir de forma secundaria en la evolución del paciente que presenta la hepatitis viral.

CONCLUSIONES

1. Se observó ausencia de las VLDL en el 36 % de los casos analizados con TGP elevada.
2. El estudio de la hiperlipoproteinemia demostró predominio del tipo II b, a continuación el tipo IV y el tipo II a.
3. Se observó una normalización de las variables lipídicas en estudio, a medida que se restablece el paciente del proceso viral.
4. Se recomienda un control sobre la dieta, específicamente de carbohidratos y grasas, durante el desarrollo de la enfermedad, con el objetivo de evitar posibles complicaciones en el metabolismo lipídico.

SUMMARY

Llanes, J. R. et al.: *Lipid disorders in children with viral hepatitis.*

Different lipid variables are investigated in 67 children younger than 15 years, who were divided into two groups: group A, composed by patients with increased glutamic-pyruvic transaminase (GPT) and thymol; and group B, where GPT is normal and thymol shows high figures. Variables studied were:

total cholesterol, HDL-cholesterol, beta and pre-beta-cholesterol, beta and pre-beta-lipoproteins, triglycerides and lipoprotein electrophoresis. In comparative analysis of group A is demonstrated that some variables under study are significantly increased, except HDL-cholesterol, VLDL and HDL. Group A also demonstrated absence of pre-beta (VLDL) in 36 % of the cases and prevalence of type II b, as well as 84 % of the cases with hyperlipoproteinemia (HLP). In the group B, total cholesterol, LDL and VLDL decrease their values, so HDL-cholesterol (although decrement of this one is significant), the rest of the variables keeps increasing significantly with regard to the control, but concentrations are lower than those of the group A. Also 40 % of the children presented HLP, although lower than those of the group A (84 %) and 8 patients with type IV. Five patients with diagnosis of acute viral hepatitis, whose lipid variables increase significantly their values, are also studied.

RÉSUMÉ

Llanes, J. R. et al.: *Troubles lipidiques chez des enfants atteints d'hépatite virale.*

Les auteurs étudient différentes variables lipidiques sur 67 enfants âgés de moins de 15 ans distribués en 2 groupes: le groupe A, comprenant des malades avec la transaminase glutamopyruvique (TGP) et le thymol augmentés; et le groupe B, comprenant des patients qui présentent une TGP normale et le thymol augmenté. Les variables étudiées ont été: le cholestérol total, l'HDL cholestérol, le cholestérol de bêta et de prébêta, les bêta et les prébêtalipoprotéines, les triglycérides et l'électrophorèse des lipoprotéines. Dans l'analyse comparative du groupe A il est démontré que certaines des variables étudiées augmentent significativement, sauf les variables HDL cholestérol, les VLDL et l'HDL. Ce groupe a aussi montré une absence de prébêta (VLDL) dans 36 % des cas et une prédominance du type IIb; 84 % des cas ont présenté une hyperlipoprotéïnémie (HLP). Dans le groupe B, le cholestérol total, les LDL et les VLDL diminuent leurs valeurs, de même que l'HDL cholestérol (quoique celle-ci diminue significativement); les autres variables continuent à augmenter d'une manière significative par rapport au contrôle, mais dans des concentrations inférieures à celles du groupe A; 40 % des enfants ont présenté HLP, chiffre inférieur à celui du groupe A (84 %) et 8 malades présentaient le type IV. Il est aussi étudié 5 malades diagnostiqués comme porteurs d'hépatite virale aiguë, chez lesquels les variables lipidiques augmentent significativement leurs valeurs.

BIBLIOGRAFIA

1. Sabesin, S. M.: Cholestatic lipoproteins. Its pathogenesis and meaning. *Gastroenterology* 83 (5): 1982.
2. Sabesin, S. M.: Lipoproteins disturbances in liver diseases. *Prog Liver Dis*, 6: 243, 1979.
3. Kane, J. L., R. C. Powell: The diagnosis and treatment of hyperlipidemia. *J Indian Med Assoc* 64 (1): 1971.
4. Kempen, H. J. et al.: Bile acid lipids in isolated rat hepatocytes: contents, synthesis and release, as affected by cholestyramine of the donor rat; *J Lipid Res* 23: 823, 1982.
5. Narayan, K. A.; H. P. Morris: In vitro synthesis of rat serum lipoproteins and proteins by Morris hepatoma 7777. *FEBS Lett* 27: 311, 1972.
6. Cartwright, Ch. K. et al.: Alterations in lipoproteins composition associated with galactosa minc-induced rat liver injury. *J Lipid Res* 23 (5): 667, 1982.
7. Robert, R. et al.: Hepatic golgy lipoproteins: Precursor to plasma lipoproteins in hypercholesterolemic rats. *J Lipid Res* 23: 962, 1982.
8. Pearson, S. P.: Total cholesterol in serience. *Direct Method Ann Chem* 52: 813, 1953.
9. Graffinetter, A.: Centro Regional de Referencias para Lípidos de la OMS. Praga. Comunicado por la IEEM, La Habana, 1979.
10. Noble, R. P.: Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel. *J Lipid Res* 9: 693, 1968.

11. *Gradwohl, R. B. H.*: Method and diagnosis. Clinical Laboratory. Vol. 1, 4th ed. Saint Louis, 1969. P. 109.

Recibido: 1 de noviembre de 1984. Aprobado: 6 de noviembre de 1984.

Lic. *José R. Llanes*. La Merced No. 129 entre San Cristóbal y Monserrate. Pueblo Nuevo, Matanzas, Cuba.





Es tiempo...
SALUD '86

8 al 11 de diciembre de 1986

PALACIO DE LAS CONVENCIONES

Conferencia Internacional
de Higiene Social

Simposio sobre el Sistema
Nacional de Salud en Cuba