

11215

9 19



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital de Especialidades del Centro Médico

"La Raza"

HEPATITIS CRONICA ACTIVA: EVOLUCION Y PRONOSTICO



SECRETARIA DE ENSEÑANZA SUPERIOR
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
C. M. La Raza

T E S I S

Para obtener el título en la especialidad de

GASTROENTEROLOGIA

P r e s e n t a :

Dr. Antonio Angel Martínez Magdaleno

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

*Vos
M...*

Febrero 1985



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 está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

I.- AGRADECIMIENTOS.	
II.- ANTECEDENTES HISTORICOS.	1
III.- DEFINICION Y ETIOLOGIA.	2
IV.- ALTERACIONES CLINICAS.	5
V.- ALTERACIONES BIOQUIMICAS E IMUNOLOGICAS.	7
VI.- ASPECTOS HISTOLOGICOS.	9
VII.- TRATAMIENTO.	11
VIII.- MATERIAL, METODO Y RESULTADOS.	21
IX.- COMENTARIO.	24
X.- CONCLUSIONES.	27
XI.- BIBLIOGRAFIA.	28

HEPATITIS CRONICA ACTIVA

ANTECEDENTES HISTORICOS:

Desde antes de la segunda guerra mundial los médicos reconocían que la necrosis hepática severa en un cuadro de hepatitis, frecuentemente terminaba en cirrosis, sin embargo hasta 1945 algunos investigadores en Dinamarca enfocaron su atención hacia una secuela crónica que podía dejar la hepatitis. En 1950 Waldenström describió en mujeres jóvenes un cuadro caracterizado por ictericia, acné, amenorrea, hepatoesplenomegalia y 6 años después Kunkel y cols. describieron también la alta frecuencia de amenorrea, hirsutismo, obesidad, acné, artritis, facies cushinoide, estrías abdominales pigmentadas relacionadas con cirrosis posnecrótica con hipergamaglobulinemia y por ésta misma fecha se encontró la asociación del fenómeno de células LE y la hepatitis crónica activa (HCA) introduciéndose el término de hepatitis "lupoide" por Makay y cols. en 1956 .

Al inicio de 1960 se aclaró que la HCA se puede presentar en cualquier grupo de edad, con una gran variedad de manifestaciones clínicas, existiendo todavía una gran confusión debido a la diversidad de enfoques de los autores sobre hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos con un punto de vista muy particular de cada uno de ellos, por ejemplo el término de hepatitis "lupoide" se aplicaba exclusivamente a los pacientes con HCA y fenómeno de células LE positivo, hepatitis por células plasmáticas a los pacientes con infiltrado prominente de éste tipo de células en los cortes histológicos, hepatitis "autoinmune" cuando los hallazgos serológicos (hipergamaglobulinemia anticuerpos antinucleares, etc.) eran los prominentes.

Cirrosis activa juvenil, enfermedad hepática crónica en personas jóvenes hepatitis subaguda, necrosis hepática subaguda y hepatitis crónica agresiva fueron otros términos que intentaron designar a la entidad clínica.

En el mismo año Popper y cols. demostraron gamaglobulina por técnicas inmunocitoquímicas dentro de los hepatocitos de pacientes con HCA y cirrosis y el tipo de necrosis más frecuentemente asociada con

éstas células que contienen *gamaglobulina* fué llamada necrosis en "placa". Esta condición se caracterizó por la necrosis o desaparición de las células parenquimatosas localizadas predominantemente en la periferia del lóbulo o entre tabiques de tejido fibroso o inflamatorio. Los autores concluyeron que otros tipos de necrosis hepática no estaban asociados con la producción local de *gamaglobulina*, por lo tanto, el término de necrosis en "placa" fué utilizado para designar el desarrollo de la enfermedad hepática crónica, aunque posteriormente se aclaró que ésta forma de necrosis se presenta frecuentemente en una variedad de enfermedades hepáticas agudas particularmente en hepatitis viral y alteraciones del árbol biliar incluyendo colangitis ascendente. Erróneamente el término de necrosis en "placa" llegó a ser sinónimo de daño hepático progresivo.

En 1968 De-Groete y cols. intentaron clasificar las formas crónicas de hepatitis de acuerdo a los hallazgos histológicos y desde entonces aparece en la literatura el término de hepatitis crónica persistente y el de crónica activa.

Finalmente en 1972 el grupo de la clínica Mayo demostró que los pacientes con HCA y necrosis denominada en "puente" o multilobular tenían mayor riesgo de evolucionar a la cirrosis. (1,2,3).

DEFINICION:

El término HCA denota la inflamación y necrosis del hígado, continua ó recurrente, que se perpetúa por un tiempo mayor de 6 meses, es desencadenada por factores virales, farmacológicos o desconocidos y se manifiesta por actividad clínica, bioquímica e histológica que finalmente puede evolucionar a cirrosis.

ETIOLOGIA:

El hígado puede responder a la agresión en solamente un número limitado de formas y dado que diferentes enfermedades pueden causar la misma apariencia histológica, la etiología de la HCA es multifactorial.(4).

Las causas pueden dividirse en virales, inducidas por drogas e idiópáticas.

Las hepatitis por virus B y no A no B se asocian con HCA. La infec-

ción por citomegalovirus no está aún bien definido si la produce, - hasta el momento no se ha demostrado que el virus de la Hepatitis A y Epstein Barr puedan ocasionar el desarrollo de HCA (5).

La infección por virus B progresa a hepatitis crónica en un 10% de los casos y la mayoría de los pacientes son portadores asintomáticos y típicamente tienen un curso benigno aunque indefinido es posible que durante toda la vida persista el AgsHB .

Observaciones iniciales indican que la infección por virus B no trata es un proceso moderado con bajas posibilidades de progresar a las formas crónicas; sin embargo estudios más recientes sugieren - que suele ser más agresivo y con progresión frecuente a la cirrosis. De cualquier manera la mortalidad es de 20% dentro de los 10 años - del diagnóstico y obviamente es menos que la asociada con otras formas de HCA.

La importancia pronóstica de reconocer el virus de la hepatitis B - como causante de la HCA se relaciona al potencial oncogénico de éste virus y a la resistencia relativa de tales casos a la terapia - con esteroides (6,7,8).

La HCA causada por el virus de la hepatitis B se sospecha cuando el suero contiene el AgsHB por más de 6 meses y también se demuestran títulos altos del AcsHB. Recientemente las exacerbaciones agudas - de HCA AgsHB positivo se han atribuido a sobre infección por el agente delta, éste está compuesto de AgsHB y una cápside que contiene RNA, requiriendo la presencia del virus de la hepatitis B para - su replicación. Las partículas del agente delta se han identificado en su mayor parte en el suero y en el núcleo de los hepatocitos de sujetos adictos a las drogas y de los hemofílicos.

Las pruebas para detectar el agente delta en las biopsias hepáticas y el ac. al agente delta en el suero están disponibles solamente - en los laboratorios de investigación. (9,10,11).

La hepatitis no A no B aguda suele evolucionar a HCA hasta en el -- 50% de los casos, especialmente como consecuencia de hepatitis posttransfusión.

En E.U. la etiología por virus no A no B se ha encontrado hasta en -

el 90% de los casos de hepatitis postransfusión y en un 25% de los casos de hepatitis aguda esporádica.(5).

El patrón clínico de la hepatitis por virus no A no B semeja a la infección por el virus B incluyendo al estado de portador crónico asintomático.

El mecanismo de transmisión es paralelo al del virus B que es por punciones con agujas contaminadas, hemodialisis, contacto sexual y hemotransfusiones. La posibilidad de desarrollar enfermedad crónica depende del tamaño del índice viral inicial y la severidad de la enfermedad aguda. La hepatitis crónica por virus no A no B es más frecuente que ocurra en pacientes postoperados quienes han sido multitransfundidos y subsecuentemente desarrollan hepatitis aguda anictérica, manifestada por elevación de las transaminasas hasta 10 veces de su valor normal.

Los pacientes heterocigotos MZ con deficiencia de alfa-1 antitripsina pueden representar a un grupo genéticamente predispuesto, quienes después de la exposición al virus es más común que desarrollen HCA no A no B y finalmente cirrosis.

Además se han acumulado pruebas de que los factores genéticos pueden regir al tipo de respuesta inmunitaria en la HCA y se ha señalado que la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA 1, HLA 8 y DW 3 aumentan significativamente en éstos pacientes, el determinante DW 3 también pudiera representar un marcador genético de un subgrupo cuya respuesta al tratamiento no sea satisfactoria.(4).

Se ha encontrado asociación de HLA hasta en 70 a 80% contra 20 a 25% en los controles de los haplotipos HLAB 8 y DR 3. (12).

Por lo que respecta a la HCA inducida por drogas, se reconocen algunos fármacos implicados en el desarrollo de ésta enfermedad, la primera droga identificada fué la oxifenacetina, la cuál fué usada por décadas como un aditivo en ciertos laxantes, ésta causó una enfermedad semejante a la HCA idiopática. La nitrofurantoina, metil dona y dantrolene (Dantrium) también producen daño hepático que clínica, bioquímica e histológicamente semejan a la HCA, éstas drogas son generalmente administradas por períodos largos y las manifestaciones de daño hepático aparecen gradualmente, algunas veces asociadas con

la producción de hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, Ac. anti-músculo liso, antinucleares y presencia de células LE.

Otras drogas como la isoniacida y halotane pueden producir lesiones histológicas que reúnen los criterios para el diagnóstico de HCA pero clínicamente la enfermedad no es semejante.(5).

La aspirina, sulfonamidas, propiltiouracilo, acetaminofén y cloropromazina han sido reportadas a causar cambios clínicos e histológicos sugestivos de HCA; sin embargo ésta asociación es dudosa debido a la rara frecuencia.(5).

En resumen las drogas que producen alteraciones clínicas, bioquímicas e histológicas que semejan a la HCA son: Oxifenacetina, nitrofurantoina, metil dopa y dantrolene. Las que producen cambios histológicos que semejan a la HCA: Isoniacida y halotane y asociación dudosa con HCA sulfonamidas, propiltiouracilo, aspirina, acetaminofén y cloropromazina.

ALTERACIONES CLINICAS:

La HCA predomina en jóvenes y especialmente mujeres, de 139 pacientes estudiados 48% no encontró entre 10 a 29 años de edad y 70% fueron del sexo femenino, sin embargo tal entidad patológica puede ocurrir en niños (El paciente más joven reportado es de 6 años de edad) y en ancianos hasta los 75. (13).

El inicio de la enfermedad es con manifestaciones inespecíficas como astenia e hiporéxia, en ocasiones con ictericia. En cerca de una cuarta parte de los casos la enfermedad comienza como un ataque típico de hepatitis viral aguda y solamente cuando persiste la ictericia por mayor tiempo del habitual se sospecha la enfermedad crónica. En la mayoría de las ocasiones, la lesión hepática no concuerda con el estado y duración de los síntomas y no es raro que la HCA permanezca asintomática por meses, inclusive por años antes de que se --diagnostique. Los niveles de bilirrubina se encuentran aumentados en el 20% de los casos, sin embargo el paciente puede cursar anictérico o con ictericia de tipo recurrente. Suelen ocurrir otras alteraciones tales como amenorrea, epistaxis, gingivorragias, equimosis con traumas mínimos, etc.

Al examen físico se puede encontrar un sujeto joven, bien desarrollado en ocasiones con telangiectasias que tienden a ser pequeñas y variar de acuerdo a la actividad de la enfermedad, presencia de estrías en muslos, pared abdominal, senos, dorso, etc., la cara puede ser de forma redondeada aún antes del inicio de los esteroides, el acné es prominente y puede detectarse hirsutismo, cuando se palpa el hondo hepático es de consistencia firme y el lóbulo izquierdo en ocasiones se encuentra desproporcionalmente crecido. Ascitis, edema, hígado pequeño y encefalopatía son generalmente hallazgos tardíos. (13,14).

Algunos autores reportan la presencia de ascitis y edema hasta en un 20% de los casos, la encefalopatía y las várices esofágicas sangrantes en menos del 5% de los pacientes al hacer el diagnóstico inicial. (5).

Otras entidades patológicas que acompañan a la HCA se presentan hasta en el 22% de los pacientes como son: Tiroiditis 6%, colitis ulcerativa 5%, artritis reumatoide 3%, enfermedades vasculares de la -- colágena 2%, síndrome de Sjögren 1%, púrpura trombocitopénica idiopática 1% y otras manifestaciones inmunopatológicas incluyen a la miastenia gravis, anemia perniciosa, iritis, urticaria y glomerulonefritis membranosa. La pancreatitis, nefritis membranosa y pericarditis comprenden un síndrome de poliarteritis asociado con ANCA. Solamente la CUCI parece afectar adversamente la historia natural de la HCA, en la experiencia de la clínica Mayo los pacientes con CUCI y HCA han respondido menos satisfactoriamente al tratamiento con esteroides. (5).

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS:

En una serie de 63 pacientes con HCA, la TGO fué la que con mayor frecuencia se encontró elevada y algunas veces excedió a las 3,000 U/lit. y en cerca de 20% en cifras mayores de 1,000 U/lit. Tanto la bilirrubina sérica como la gammaglobulina se encontraron elevadas en el 90% de los casos y la albúmina sérica baja en una gran proporción, el TP en la mitad de los pacientes estuvo prolongado. (4,39). Desde el punto de vista bioquímico no es posible distinguir entre la HCA y la persistente, ya que ésta última clínicamente puede ser

asintomática y presentar alteraciones mínimas de los PFH, sin embargo en no pocos casos la HCA puede presentarse también de ésta forma y tener casi normales los niveles de transaminasas y de gamma globulina. (10).

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS:

Las inmunoglobulinas en el HCA se encontraron alteradas en los siguientes porcentajes: IgG 88, IgM 71 e IgA 30, las células LE en -- 36%, los Acs. antimúsculo liso en el 75 y el AgsHB en el 11%. (4). La HCA y la cirrosis biliar primaria (CBP) se caracterizan por la presencia de títulos altos de anticuerpos no específicos de órgano, como los antimitocondriales en la CBP y los antimúsculo liso y antinucleares en la HCA, éstos auto-anticuerpos tienen importancia en el diagnóstico diferencial de éstas enfermedades, sin embargo éstos se alteran por la imbricación considerable entre los hallazgos serológicos de la HCA y CBP. Los Ac. antimitocondriales se presentan en el 83 a 100% de los casos de CBP y en 11 a 35% de los casos de HCA, los antimúsculo liso se detectan en el 61 a 85% de los pacientes con HCA y en 32 a 49% de los que padecen CBP, los antinucleares se encuentran frecuentemente en ambas enfermedades. (15).

Algunos autores han descrito anticuerpos glomerulares y al canalículo biliar en la HCA y CBP y se ha propuesto una relación con los antimúsculo liso. Los anticuerpos anti DNA pueden presentarse con una frecuencia del 10%. (12).

La determinación de los diferentes tipos de anticuerpos antimitocondriales puede tener significancia diagnóstica. Hay también diferentes tipos de anticuerpos antimúsculo liso en la HCA y son de tipo anti actina específicos, pero la especificidad de éstos anticuerpos en la CBP se desconoce. En un estudio de 24 pacientes con HCA y 15 con CBP se encontraron anticuerpos antimúsculo liso de la clase IgG en el 92% del suero de los pacientes con HCA y solamente en el 20% del suero de los de CBP, la frecuencia de los anticuerpos antimúsculo liso de la clase IgM fué de 67% en pacientes con CBP y de 38% en HCA. (15,16).

No existe un consenso sobre los títulos "límite" que denoten positividad.

vidad aunque títulos de 1 a 20 para Ac. antinucleares y 1 a 80 para Acs. antimúsculo liso frecuentemente se aceptan. (12).

En la HCA se han encontrado anomalías en el sistema del complemento sobre todo en el estudio efectuado por Niall y cols. en el -- que se estudia un grupo de pacientes con HCA, correlacionando las -- mediciones del sistema del complemento (CH50, C3 y C4) con paráme-- tros que indican actividad de la enfermedad (TGO) y con el estado -- de capacidad de síntesis del hígado (Albúmina sérica y corrección -- del TP con vitamina K) así como el AgsHB y autoanticuerpos. El com-- plemento hemolítico total, C3 y C4 se midieron en 110 pacientes con HCA y los niveles bajos de complemento se encontraron en pacientes -- con pobre función de síntesis hepática, como se evidenció por nive-- les de albúmina bajos y TP prolongado, no se encontró relación de -- los niveles bajos de complemento con la actividad de la enfermedad -- (TGO elevada, gamaglobulina sérica elevada, presencia de autoanti-- cuerpos, etc.), poniendo de manifiesto éste estudio que la altera-- ción en los niveles de complemento en la HCA es debida a pobre fun-- ción de síntesis hepática y no a consumo de éstos elementos por -- alteraciones autoinmunes. También se determinó en éstos pacientes -- la fracción Clq del complemento la cuál fué normal en todos los ca-- sos y algunos autores suponen que ésta fracción no es sintetizada -- en el hígado sino en colon e íleon, hecho que apoyaría aún más lo -- mencionado. (17).

Pueden observarse alteraciones tanto de la inmunidad humoral como -- de la celular, las primeras consisten en el aumento de las inmu-- globulinas principalmente de la IGG y las segundas son aquellas que -- alteran el número de linfocitos T y B. Hay disminución en el núme-- ro de células T circulantes y alteración de la transformación de -- linfocitos en respuesta a la fitohemaglutinina y se encuentra inhi-- bición de la migración de los macrófagos (PIM).

Las lipoproteínas de la membrana del hepatocito favorecen la forma-- ción de autoanticuerpos antihígado, existiendo una reacción mixta -- tanto en contra del virus como del hepatocito lo que puede perpetuar -- el daño hepático. (19,20,21).

Además se ha demostrado aumento en la frecuencia de los antígenos --

de histocompatibilidad HL-A1 y HL-A8 en los enfermos con HCA y - - -
AgHB negativo. (13).

ASPECTOS HISTOLOGICOS:

La asociación internacional para el estudio del hígado en unión con la OMS propusieron que dentro del marco de la hepatitis crónica sean reconocidas solamente dos formas: Hepatitis crónica persistente (HCP) y HCA, éste último se acepta como sinónimo de enfermedad hepática crónica activa, mientras que el término de hepatitis crónica agresiva se restringió exclusivamente para uso morfológico. (2).

Se han descrito varios subgrupos histológicos para la HCA y convenientemente se han dividido en lesiones con evidencia de cirrosis y lesiones sin evidencia de ella.

La HCA sin evidencia de cirrosis agregada, se caracteriza por infiltrado inflamatorio portal y periportal con necrosis importante de la placa limitante de hepatocitos o necrosis en puente que interconecta dos espacios porta o uno de éstos con una vena centro lobulillar. La primera de éstas lesiones (necrosis de placa limitante) originalmente se consideró como característica de la llamada "hepatitis crónica agresiva" un término acuñado por la asociación Europea para el estudio del hígado en 1968 (18), en ésta lesión el espacio porta se encuentra de mayor tamaño con infiltrado inflamatorio que consiste predominantemente de linfocitos y células plasmáticas, la placa limitante de los hepatocitos está destruida en grado variable por necrosis celular que ocurre de manera irregular y es referida como necrosis en "placa", el infiltrado inflamatorio también penetra del espacio porta al lóbulo y forma tabiques, los cuáles frecuentemente se asocian con aumento de colágena. (Figuras 1 y 2).

Quando la necrosis es extensa el colapso celular se extiende entre un espacio porta y otro o entre ésta y vena centrolobulillar, formando puentes de necrosis y de inflamación conocidos como "necrosis hepática en puente". Este patrón de puentes portal-central o portal-portal de necrosis de células parenquimatosas ha sido referido previamente como "necrosis hepática subaguda" o "hepatitis subaguda" y representa el segundo de los dos subtipos histológicos no cirróticos

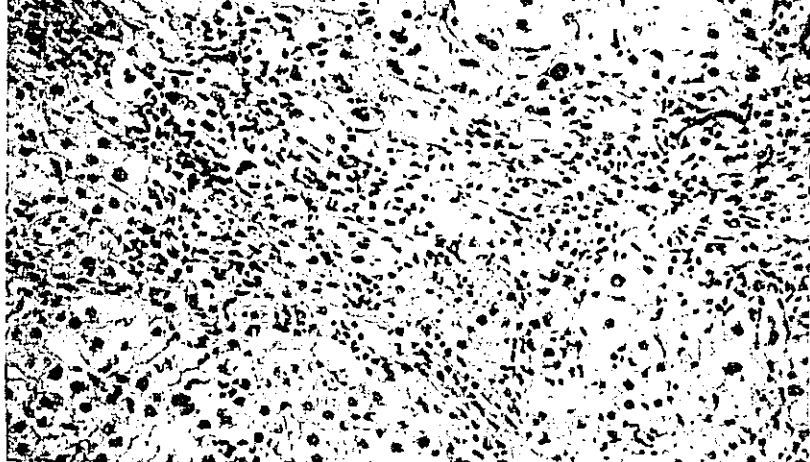


Fig. 1 : Se aprecia necrosis en placa y en puente, así como infiltrado inflamatorio en espacio portarpredominantemente de linfocitos y células plasmáticas.

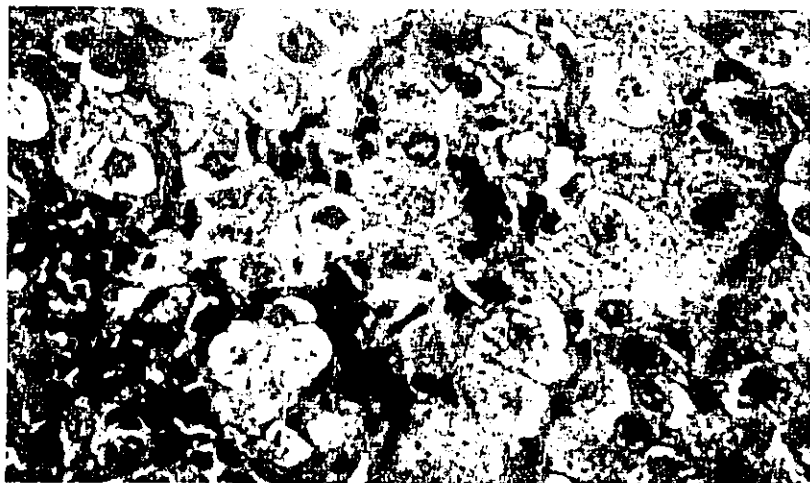


Fig. 2 : Un acercamiento que muestra necrosis en placa con el infiltrado inflamatorio penetrado al parénquima hepático.

observados en la HCA, aunque las dos lesiones pueden a menudo coexistir.

La HCA con evidencia de cirrosis es el tercer subtipo histológico de la HCA y es una cirrosis posnecrótica activa o cirrosis criptogénica. Hay considerable evidencia de que la necrosis en puente y necrosis multilobular son precursores morfológicos de estas formas de cirrosis y frecuentemente pueden ser vistos en la misma lesión. En pacientes con HCA la cirrosis es generalmente muy activa y los nódulos de regeneración y la fibrosis coexisten con áreas de más reciente necrosis celular parenquimatosa y colágeno el cuál puede ser con patrón en placa, en puente o multilobulillar.

A pesar de la variedad de lesiones en la HCA la causa no puede ser determinada en base de la apariencia morfológica, sin embargo, la biopsia diagnóstica generalmente ofrece el mejor medio para establecer el pronóstico del paciente. (22).

La HCA con cirrosis es la etapa más avanzada del trastorno y aparece cuando surge la fibrosis en las áreas de necrosis y se acompaña de nódulos de regeneración y notable deformación de la arquitectura hepática.

Tanto la necrosis en placa como la necrosis en puente no son patognomónicas de la HCA dado que pueden aparecer en individuos con hepatitis aguda y ocasionalmente en otras formas tales como: CBP, enfermedad de Wilson, colangitis esclerosante primaria, etc.

Boyer y Klatskin enfatizan el valor pronóstico de la necrosis hepática en puente en pacientes con hepatitis viral de menos de 8 semanas de evolución, ya que encontraron que en estos casos el 13% de los pacientes desarrollaron HCA y la mitad de éste grupo evolucionó a cirrosis.

Ware y cols. también hacen énfasis en la importancia pronóstica de ésta anomalía histológica como un marcador potencial de cronicidad en la fase aguda del daño hepático, aunque algunos pacientes con necrosis en puente mejoraron completamente, incluyendo pacientes con necrosis hepática aguda masiva. Estos mismos autores en otro estudio encontraron que solamente 5 de 42 pacientes con necrosis en puente de menos de un mes de duración desarrollaron enfermedad hepática-

crónica, sugiriendo que ésta lesión tiene significancia pronóstica -- mayor cuando se detecta tardíamente en el curso de la hepatitis viral aguda.

El grupo de la clínica Mayo también tiene varios estudios al respecto y concluyen igualmente que los pacientes con biopsia hepática que muestra necrosis en puente son de alto riesgo para desarrollar enfermedad hepática crónica, cirrosis y morir de insuficiencia hepática. Sin embargo éste tipo de necrosis no siempre se asocia con pronóstico -- ominoso, pues muchos pacientes con hepatitis aguda, particularmente -- cuando es secundaria a daño hepático inducido por drogas, si éstas se suspenden evolucionan hacia la mejoría completa, tanto clínica como -- histológicamente.

Las lesiones parenquimatosas son: Degeneración vacuolar o globoide, -- degeneración hialina y formación de acinios o rosetas rodeadas de membrana basal o colágena que en su porción central muestran un canalí-- culo. (1,2,4,22,23,24).

TRATAMIENTO:

Desde hace varios años se ha usado para el tratamiento de la HCA los-- corticosteroides, adrenocorticotropina, azatioprina o su metabolito-- la 6-mercapto purina, así como D-penicilamina, ciclofosfamida, cloro-- quina, etc., con resultados no muy alentadores con algunos de éstos -- medicamentos.

Durante los últimos años los fármacos que mejor resultado han propor-- cionado son la prednisona o prednisolona y la azatioprina.

Tres estudios controlados de pacientes con HCA han demostrado la uti-- lidad de los medicamentos antes mencionados. (25,26,27,28).

En Londres Cook y cols. redujeron la mortalidad con dosis variables -- de prednisolona (generalmente 10 mg/24 hrs), sin embargo ellos repor-- tan que éste tratamiento no mejora uniformemente las PPH y los efec-- tos sobre la histología hepática no fueron los esperados.

El estudio de la Clínica Mayo (27,28) empleó dosis altas de los medi-- camentos en diferentes esquemas que incluyeron evaluación doble ciego de la respuesta, criterios para iniciar y suspender el tratamiento, -- vigilancia con PPH y periódicamente valoración histológica.

El esquema de mantenimiento con prednisona (20 mg/día) o la combinación de dosis más pequeñas de prednisona (10 mg/24 hrs) con azatioprina (50 mg/día) fueron significativamente más efectivas que la azatioprina (100 mg/día) sola o placebo. La prednisona o la combinación de ésta con la azatioprina no solamente aumentaron la supervivencia sino que produjeron remisión de la ictericia, la ascitis y otros hallazgos clínicos.

Los indicadores de actividad de la enfermedad: Bioquímicos, inmunológicos e histológicos generalmente experimentan también resolución -- aunque en ocasiones tardíamente. En contraste la mayoría de pacientes tratados con azatioprina o placebo se deterioraron y 11 de 31 murieron de insuficiencia hepática en los primeros 6 meses de inicio de el tratamiento.

El tercer estudio efectuado por Murray-Lyon (26) mostraron que la -- probabilidad de supervivencia de pacientes con HCA recibiendo una -- dosis de mantenimiento de prednisona (15 mg/día) fue mayor que para aquellos asignados al azar a recibir azatioprina (75 mg/día) solamente.

La mejoría en ciertas pruebas de funcionamiento hepático fue mayor -- con prednisona, pero las alteraciones histológicas no se investigaron.

La selección de los pacientes difirió en cada uno de los estudios -- antes mencionados. Cook y cols. incluyeron 44 pacientes con HCA pura o cirrosis con anomalías poco importantes de las transaminasas o de las inmunoglobulinas.

Los 63 pacientes que se estudiaron en la clínica Mayo tuvieron enfermedad severa, con anomalías mayores de las PFH que fueron requeridas para ingresar y los pacientes con hepatitis subaguda o cirrosis consecuentemente predominaron.

Selección de pacientes: ¿Todos los pacientes con HCA requieren tratamiento? El riesgo del tratamiento debe ser evaluado junto con los -- beneficios, ya que la probabilidad de efectos indeseables severos se presentan en el 10% de pacientes después de más de 1 año de tratamiento, además de que pacientes con enfermedad moderada suelen estar sujetos a remisión espontánea o aquellos pacientes quienes pueden --

tener falla a cualquier tratamiento disponible no son invariablemente identificados. No hay evidencia de que la etiología de la HCA influya en la respuesta al tratamiento, aunque últimamente se ha reportado en varios estudios (6,7,8,29) el efecto adverso del tratamiento con esteroides o inmunosupresores en pacientes con HCA AgsHB positivo.

Cuando existe confirmación histológica las condiciones para recibir el tratamiento son:

- a.-) Elevación sostenida de las transaminasas e inmunoglobulinas por más de 6 meses.
- b.-) Todos los pacientes con evidencia histológica de hepatitis subagudas debido al alto riesgo de cirrosis y muerte asociada con esta enfermedad.
- c.-) Deterioro clínico importante (desarrollo de ascitis) u otros hallazgos de insuficiencia hepática.
- d.-) Otras circunstancias cuando el buen juicio indica que el beneficio será mayor que el riesgo.

Selección del tratamiento: Los efectos terapéuticos tanto de los esteroides como de la azatioprina en la HCA no pueden ser explicados totalmente por sus propiedades farmacológicas conocidas.

Ambas drogas experimentan transformación biológica en el hígado para ejercer su actividad farmacológica. La prednisona es activada a prednisolona por una deshidrogenasa alfa-alfa-beta-hidroxiesteroide hepática y es de esperarse que en un hígado dañado, éste paso no se llevara al cabo en forma normal, sin embargo en la práctica no se demostró diferencia significativa entre los pacientes tratados con una u otra droga (prednisona o prednisolona) (1,14,30,31). La azatioprina experimenta conversión no enzimática a 6 mercapto purina, la cuál se incorpora a la base purínica de los ácidos nucleicos que se sintetizan. En la HCA el metabolismo de la azatioprina debería estar deteriorado o ser insuficiente, sin embargo en combinación con esteroides su efecto anti inflamatorio está conservado aunque en varios estudios (27,28) se ha demostrado que la azatioprina sola no es más efectiva que el placebo para el tratamiento de la HCA a dosis que varían entre 50 y 100 mg/24 hrs.

La prednisona puede facilitar el metabolismo hepático de la azatioprina puesto que dosis de 5 a 12.5 mg/24 hrs. de prednisona sola es incapaz de inducir la remisión de la enfermedad a diferencia de la terapia combinada (esteroide más azatioprina) en la que con las mismas dosis del esteroide se alcanza dicha remisión.

La prednisona cuando se usa sola es preciso utilizar dosis más altas, por lo que se producen con más frecuencia y con mayor severidad efectos indeseables, que cuando se usa combinada, sin embargo - cuando se utiliza azatioprina se requiere monitoreo frecuente de la Bh (por leucopenia).

Otros factores pueden influir en la decisión de usar esteroides solos o la terapia combinada. Como en pacientes con Diabetes Mellitus, Ulcera péptica, opacificación del cristalino u otras contraindicaciones relativas al uso de esteroides. Estos pacientes son idóneos para el tratamiento combinado, aquellos con citopenia asociada a la enfermedad hepática hiperesplenismo o colestitias, es conveniente la prednisona sola.

Rara vez las contraindicaciones a las dosis efectivas a cualquiera de las drogas pueden coexistir y en éstos casos la esplenectomía está indicada, mejorando así la citopenia y permitiendo agregar la azatioprina al régimen terapéutico.

Tratando de evitar los efectos indeseables de los esteroides se ha intentado disminuir la dosis conforme mejoran las PPH. o bien régimen terapéutico en días alternos, los cuáles sin embargo han probado ser ineficaces. (25,27,28).

Remisión: Se caracteriza por:

- a.-) Ausencia de sintomatología con reincorporación del paciente a todas sus actividades acostumbradas.
- b.-) Desaparición de las anomalías bioquímicas e inmunológicas asociadas a la HCA.
- c.-) Desaparición de los hallazgos histológicos que caracterizan a la HCA.

El estudio de 43 pacientes con HCA que recibieron tratamiento convencional con azatioprina y prednisona y se siguieron por 2 años o más mostraron que 2/3 de ellos, estuvieron libres de síntomas a los

6 meses de haber iniciado el tratamiento. Las PPH y exámenes inmunológicos se normalizaron en las 3/4 partes después de un año y a los 2 años cuando el 90% de los pacientes no presentaron evidencia clínica o bioquímica de la enfermedad, la biopsia hepática mostró hepatitis inactiva o apariencia normal en el 70% de los casos, la remisión completa ocurrió en menos de un año en la mayoría de los casos y otros requirieron tratamiento por 3 años o más.

Recaída: Esta se presenta después de suspender el tratamiento hasta en el 50% de los pacientes y se hace evidente generalmente durante los primeros 6 meses. La astenia y las artralgiás se asocian a elevación de las transaminasas, lo cuál confirma el deterioro antes de que otras anomalías en las PPH sean evidentes. La biopsia hepática verifica las recaídas siempre mostrando hallazgos ya sea de crónica activa o de "hepatitis subaguda". En 10% de los pacientes la recaída histológica se presenta sin síntomas característicos o cambios en la PPH, la respuesta a un segundo curso de tratamiento o a los subsecuentes es idéntica que la del primero, cada una resulta en un 50% de remisión, pero en los pacientes con hepatitis subaguda o con cirrosis agregada la recaída es más frecuente. (32).

FALLA AL TRATAMIENTO: Esta puede anticiparse en aproximadamente 20% de los pacientes con HCA. La evidencia de falla al tratamiento puede ser obvia dentro de los 3 primeros meses y la muerte generalmente ocurre debido a enfermedad fulminante asociada con hepatitis subaguda. Cuando la falla al tratamiento ocurre tardíamente algunas veces después de respuesta previa adecuada, la insuficiencia hepática final asociada con cirrosis es generalmente la responsable. La causa universal más común de no respuesta al tratamiento probablemente sea la selección inadecuada del esquema terapéutico o un diagnóstico incorrecto y actualmente otros factores tales como la presencia del AgSHB asociado al antígeno delta. (33).

Sin embargo cuando los criterios diagnósticos son cuidadosos y se ha empleado un tratamiento efectivo la falta de respuesta indica hepatitis subaguda o cirrosis con HCA.

Consideraciones terapéuticas adicionales: Los pacientes con HCA pueden tener una dieta normal y emprender actividades que puedan ser

ejecutadas sin excesiva fatiga. Las complicaciones de la HCA son --
menjadas de manera habitual y todos los compuestos potencialmente --
hepatotóxicos deben ser evitados. La mujer no debe embarazarse ha-
ta que su enfermedad esté en remisión sin tratamiento por 6 meses --
debido al potencial teratogénico de los medicamentos y el efecto --
deletéreo no excluido del embarazo sobre la enfermedad hepática.

Las pruebas de laboratorio deben incluir los PPH junto con Ac. anti-
mitocondriales, anti músculo liso y antinucleares, inmunoglobulinas
y cuando se juzgue necesario AgsHB, así como electrolitos séricos y
biometría hemática para evaluar los efectos colaterales de las dro-
gas usadas para el tratamiento.

La biopsia hepática es particularmente esencial para confirmar la --
remisión o recaída y puede ser de ayuda en determinar la causa de --
falta al tratamiento.

Hasta ahora hemos considerado el tratamiento clásico y el que mejo-
res resultados ha dado hasta el momento actual; sin embargo, exis-
ten numerosos tratamientos que se están ensayando sobre todo en re-
lación a la HCA con AgsHB positivo, en la que como mencionamos pre-
viamente la tendencia de la mayoría de los autores es no tratar és-
tos pacientes con esteroides y/o inmunosupresores ya que se cree que
éstos propiciarían la replicación viral. (6,7,8).

En pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B --
(VHB) existen dos fases de replicación viral. Durante la primera --
(alto nivel de replicación viral) el VHB es secretado hacia la san-
gre en forma intacta y se replica continuamente, en ésta etapa se --
detecta la DNA - polimerasa (DNA-p) en suero, DNA viral (DNA-v) y --
el AgsHB suele ser positivo, por otra parte a nivel histológico se
observa el AgsHB en la membrana del hepatocito y el AgcHB en el nú-
cleo, en el transcurso de la historia natural de la enfermedad el --
nivel de replicación del VHB disminuye en sangre (bajo nivel de re-
plicación viral), negativizandose la DNA-p y el DNA-v. Además des-
parece el AgsHB y se hace positivo el anti sHB, el AgcHB no se de-
tecta en el núcleo del hepatocito el AgsHB se localiza en el cito-
plasma y el DNA-v se integra en el genoma de la célula hemática.

(34).

Según lo expuesto existen claras diferencias entre las dos fases de la enfermedad a nivel de replicación viral aunque ambas pueden cursar con lesión hepática. También se ha comprobado que existe diferencia a nivel de respuesta inmunológica aunque todavía no se conoce perfectamente la patogénesis de la enfermedad. Durante la fase de alto nivel de replicación viral los linfocitos T citotóxicos reconocen en el hepatocito dos "determinantes" para realizar la citólisis una está formada por el AgcHB, ya que el AgsHB se ha descartado y la otra está constituida por las glucoproteínas del sistema HLA de los locus ABC (29). También se detecta la presencia de IgG unida a la membrana de la célula hepática en la fase de replicación viral activa y existe una disminución de linfocitos T inductores. Sin embargo en la fase de bajo nivel de replicación viral probablemente los linfocitos T citotóxicos juegan un papel de menor importancia y la citólisis puede ser de tipo anticuerpo dependiente, es decir por unión de anticuerpo con antígenos de la membrana del hepatocito (AMH) y --acomplamiento de células K.

Apoyando ésta hipótesis se ha comprobado que los sujetos con bajo nivel de replicación viral tienen una frecuencia del 42% de AMH a diferencia del resto (5%) y los linfocitos T citotóxicos/supresores están disminuidos. (29).

Por estas razones se han establecido diferencias en el tratamiento de ambas situaciones. En la fase de alto nivel de replicación se aconseja tratamiento antiviral y manipulación de la respuesta autoinmune utilizando como marcadores de replicación la DNA-p, DNA-v, ya que el AgcHB no es suficientemente sensible para clasificar y controlar la respuesta en éstos pacientes. Como agente antiviral natural se ha utilizado el interferón que es una glucoproteína producida por células infectadas que protege a células no infectadas por virus. Además tiene múltiples efectos: antitumoral, síntesis de proteínas e inmunoregulación. Se ha utilizado en el tratamiento de la HCA por virus B con resultados prometedores. Se emplean tres tipos de interferón: de fibroblasto, de leucocitos y de linfoblasto. En estudios controlados se ha demostrado que el interferón de fibroblaste no es muy eficaz para el tratamiento de la infección crónica por VHB y és-

to puede explicarse por los menores niveles de actividad antivírica que se consiguen en suero en comparación con otros interferones; sin embargo, el interferón leucocitario administrado a dosis entre 4.2×10^6 y 12×10^6 unidades/kg/día produce una disminución de la DNA-p del VHB (29,35,36).

Otro grupo de fármacos que son de utilidad para el tratamiento de la HCA por VHB son los agentes antivirales, sintéticos.

El adenin-arabinósido (ARA-A) es activo frente a virus DNA (herpes simple, varicela zoster) y actúa bloqueando el DNA viral. El ARA-A es poco soluble y solo se puede administrar por vía endovenosa. En varios trabajos se ha demostrado que la administración de ARA-A a pacientes infectados por VHB producen una disminución de los niveles la DNA-p del VHB. En un estudio controlado realizado recientemente, se confirmó la eficacia del ARA-A para tratar a pacientes con alto nivel de replicación viral, ya que el 43% de los mismos negativizaron la DNA-p y el Ag eHB y en el grupo de control no hubo variación respecto a éstos parámetros y los pacientes con anti-eHB positivo y DNA-p negativa no respondieron al tratamiento. (29,37,38).

Por lo tanto el ARA-A parece ser eficaz para tratar la infección crónica por VHB aunque la poca solubilidad y su administración intravenosa limite sus posibilidades terapéuticas; por ésta razón actualmente se ha ensayado el ARA-AMP (adenínarabinósido 5 monofosfato) aproximadamente 100 veces más soluble que el anterior y se puede administrar por vía parenteral y oral. (29).

Se han realizado varios estudios administrando compuesto ARA-AMP a pacientes con HCA por VHB y en todos los casos se ha observado una disminución de la DNA-p del VHB y DNA viral durante el tratamiento. Las dosis que se han usado son de 10 mg/kg/día durante 5 a 10 días y posteriormente sin interrupción 5 mg/kg/día de 1 a 3 meses.

El aciclovir es otro agente antivírico sintético que ejerce en células infectadas siendo fosforilado a su principio activo por la timidín-cinasa viral. Es efectivo frente a virus como herpes simple, varicela zoster, citomegalovirus y Epstein Barr. Recientemente se ha administrado a pacientes con HCA por VHB y la dosis empleada fué de 15 mg/kg/día. IV y se consiguió disminución transitoria de la - - -

DNA-p del VHB y del DNA viral, su mecanismo de acción frente al VHB no se conoce, ya que éste virus no tiene timidín-cinasa. El acido vir se daba tener en cuenta como fármaco de posible utilidad para éstos pacientes, aunque los datos disponibles en la actualidad no permiten obtener conclusiones definitivas.

Como se ha comentado anteriormente los pacientes con infección por VHB con alto nivel de replicación tiene un desequilibrio en el sistema inmunológico. Por éste motivo se ha intentado tratar a éstos enfermos manipulando la respuesta inmune (humoral, celular o mixta). Con respecto a la manipulación humoral se ha administrado anti-sHB pero sin conseguir resultados positivos salvo una disminución transitoria del título de AgsHB.

Se ha intentado mejorar la respuesta celular utilizando el factor de transferencia de leucocitos de pacientes con hepatitis aguda por virus B curada, sin embargo en estudios controlados no se han observado efectos sobre la replicación viral y por lo tanto se no debe utilizar para tratar a éstos pacientes.

Otra sustancia que aumenta la concentración de células T es el levamisol, la DNA-p del VHB disminuye cuando se administran 2.5 mg/kg/día de ésta sustancia ininterrumpidamente. Algunos autores han comunicado seroconversión de AgsHB en el 87% de los tratados, sin embargo todavía no se han publicado estudios controlados con levamisol, en hepatitis crónica por VHB y por lo tanto ésta sustancia debe ser evaluada detenidamente.

Para estimular la respuesta humoral y celular se ha utilizado la BCG (bacilo de Calmette-Guerin). Aproximadamente 32% de los pacientes con HCA por VHB tratados con BCG han negativizado la DNA-p, aunque dichos ensayos han sido solamente estudios piloto no controlados. Sin embargo puede ser útil en el tratamiento de éstos casos.

En resumen, en la actualidad existen nuevas posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la HCA por VHB con los diversos agentes antes mencionados; sin embargo todavía no se determina cuál de los diferentes agentes puede ser el más eficaz. Para decidir el tratamiento ideal es necesario hacer en un futuro próximo ensayos terapéuticos con un solo agente o combinándolos entre sí, incluyendo --

siempre de forma paralela una población control que exprese la evolución natural de la enfermedad. También habrá que analizar si ésta forma de terapia produce un efecto antivírico significativo y -- permanente (negativización de marcadores de replicación viral) y al tera la historia natural de la enfermedad, teniendo en cuenta la posibilidad de sobre infección por otros agentes (agente delta, virus no A no B).

Con respecto a las hepatitis crónicas con bajo nivel de replicación viral se ha comprobado que los agentes antivirales no son efectivos y éstos pacientes pueden estar infectados simultáneamente por el agente delta o el virus no A no B. Algunos de ellos pueden tener un componente patogénico de origen autoinmune y por lo tanto se están definiendo todavía las posibilidades terapéuticas. (29).

HEPATITIS CRONICA ACTIVA: EVOLUCION Y PRONOSTICO

El objetivo de éste estudio fué valorar la respuesta al tratamiento y la evolución de 30 pacientes con hepatitis crónica activa (HCA) en un período de 8 años.

MATERIAL Y METODO:

Se incluyeron en el estudio pacientes controlados en la Clínica del Hígado del Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza de 1976 a 1983, con diagnóstico de HCA en base a criterios clínicos, bioquímicos e histológicos. Se controlaron de la siguiente manera: valoración clínica mensual, observando la existencia de astenia, anorexia, ictericia, fiebre, manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, hepato esplenomegalia, ascitis, hemorragia o encefalopatía. Cada tres meses se practicaron exámenes de laboratorio tales como: biometría hemática completa, glucosa, pruebas de función hepática (PFH), marcadores inmunológicos de la hepatitis, anticuerpos fluorescentes (Acs. antimúsculo liso, anti-nucleares y anti mitocondriales) inmunoglobulinas, factor reumatoide células LE, complemento hemolítico total, fracción C3 y una vez al año se les practicó SEDG, serie ósea, centellograma hepático y valoración oftalmológica.

La biopsia hepática se realizó cada 6 a 12 meses dependiendo de las condiciones de los enfermos.

Todos los pacientes con diagnóstico de HCA recibieron tratamiento -- con prednisona y azatioprina a las dosis siguientes: prednisona sola cuando existía contraindicación para el uso de azatioprina, 30 mg -- c/24 hrs. durante 15 días, 15 mg/24 hrs. durante otros 15 días y 20-mg c/24 hrs. como dosis de sostén.

Prednisona combinada con azatioprina: se inició con 30 mg c/24 hrs.- durante 15 días, 15 mg c/24 hrs. por otros 15 días y de mantenimiento 10 mg c/24 hrs., indicando desde el inicio 50 mg de azatioprina -- diariamente. Esta última droga no prescribió cuando no existía colestasis ni leucopenia o cuando éstos se corrigieron.

La duración del tratamiento varió de 1 a 5 años de acuerdo a la revisión clínica, bioquímica e histológica y se indicó nuevamente cuando se presentaron recaídas; valorando la frecuencia, el intervalo en --

que ellas se presentaron, la capacidad de inducir una nueva remisión con el mismo esquema terapéutico y el pronóstico de éstos pacientes cuando las presentaron. Finalmente se determinó cuál ha sido la evolución y estado actual de éste grupo de pacientes, cuál el patrón -- bioquímico e inmunológico en etapas de actividad o de remisión, correlacionándolos con la imagen histológica.

RESULTADOS:

De los 30 pacientes que se incluyeron en el estudio hubo una franca predominancia del sexo femenino con relación de 7 a 1, la edad fluctuó entre 18 y 71 años, con promedio de 46.3 años para el sexo femenino y para el masculino los límites de edad fueron de 39 a 51 años y promedio de 46.2 años.

En cuanto a antecedentes 16 pacientes (53.3%) habían tenido cuadro de hepatitis viral aguda, 8 habían sido hemotransfundidos (26.6%) y en 6 (20%) no se precisó ningún antecedente.

Los síntomas y signos que predominaron fueron los siguientes:

Astenia en 25 pacientes (83%), ictericia en 21 (70%), hepatomegalia en 19 (63.3%), anorexia en 17 (56.6%), artralgias en 6 pacientes -- (20%), ascitis en 5 (16.6%), esplenomegalia en 4 (13.3%) y dolor en hipocondrio derecho y amenorrea en el 3.3%.

A los 30 pacientes se les practicaron marcadores inmunológicos para el virus de la hepatitis B en forma periódica cada 3 a 6 meses y los resultados fueron: tres enfermos (10%) tuvieron positivos persistentemente el AgsHB, el AcCHB y el AgCHB y todos éstos pacientes evolucionaron a cirrosis, y en los 27 restantes (90%) todos los marcadores fueron negativos.

Desde el punto de vista bioquímico las alteraciones que se presentaron en forma más constante fueron: la fosfatasa alcalina se encontró elevada en el 100% de los casos, las transaminasas en el 93.3%, predominando la TGO en el 82.1%, hiperbilirrubinemia a expensas de la directa en el 80% y linfocitosis en el 76.6%.

De las inmunoglobulinas la IgG se elevó en el 83.3%, la IgM en el -- 46.6% y la IgA en el 16.6%. (Figura 3).

Los Acs. fluorescentes fueron positivos en la forma siguiente: los -- antinucleares en el 60%, los antimúsculo liso en el 40% y finalmente

los anti mitocondriales en el 16%, en 8 casos fueron positivos más de un anticuerpo, las células LE solo se encontraron en un paciente el factor reumatoide en el 60% y el complemento hemolítico total y la fracción C3 estuvieron bajos en el 63.3% de los pacientes.(Fig.4) Aspecto histológico: en todos los pacientes se practicaron biopsias hepáticas en forma seriada que fueron de 1 a 6 dependiendo de las condiciones del paciente y de la evolución del mismo. El proceso inflamatorio varió de leve a intenso, habiéndose reportado en 23 leve actividad, en 29 actividad moderada y en 17 actividad intensa, en la actualidad en 8 se reporta remisión completa (26.6%). De las 77-biopsias hepáticas practicadas solo hubo correlación entre el grado de actividad y la elevación de transaminasas en el 59%. De los nueve pacientes que han evolucionado a cirrosis (30.6), en siete se encontró actividad leve moderada, en uno siempre se detectó leve y en otro intensa actividad.

Tanto desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico hubo remisión en todos los pacientes posterior al tratamiento, la cual fué en algunos casos sostenida por meses o años y en otros hubo recaídas al poco tiempo de suspendido o aún con tratamiento.

De los 30 pacientes 8 recibieron tratamiento por 1 año, 15 por 24 meses, 4 por 3 años y por más de éste tiempo solamente 3.

Como se mencionó, en 8 pacientes hubo remisión clínica, bioquímica e histológica, en 4 a los 2 años de tratamiento, en uno al año y en 3 a los 3 años. Cinco pacientes requirieron un solo esquema terapéutico y 3 han necesitado más de uno por haber presentado recaídas, sin embargo los 8 se encuentran actualmente asintomáticos y en remisión histológica.(Figura 5).

Siete pacientes no han remitido, algunos quizás por tener poco tiempo de tratamiento (24 meses) pero hasta la actualidad ninguno de éstos ha desarrollado cirrosis.

Cuatro pacientes fallecieron (13.3%), 2 con cirrosis e insuficiencia hepática, uno por IRA y otro por edema agudo pulmonar, éstos 2-últimos tenían HCA pura. Evolucionaron a cirrosis 9 pacientes, 3 a los 2 años de haber iniciado el tratamiento, 2 a los 3 años, 2 a los 5 años y en 2, en más de éste tiempo. Las recaídas se presenta-

**HEPATITIS CRONICA ACTIVA:
EVOLUCION Y PRONOSTICO.**

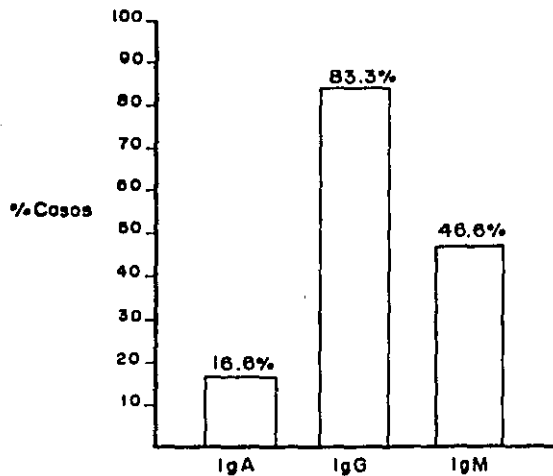


Fig. 3

**HEPATITIS CRONICA ACTIVA:
EVOLUCION Y PRONOSTICO**

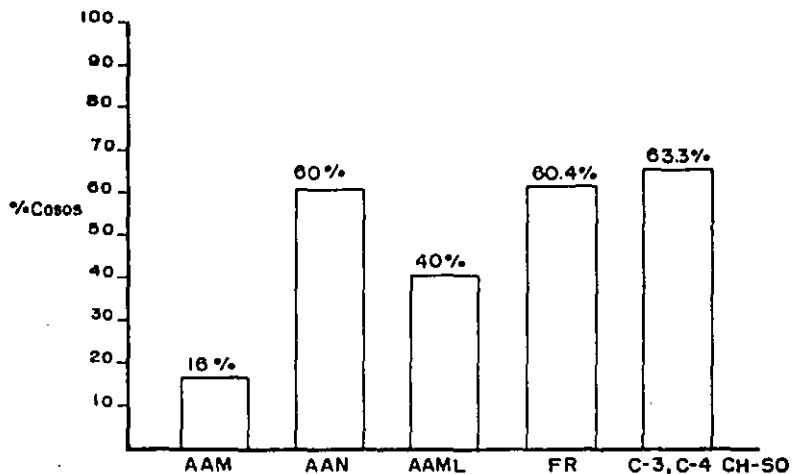
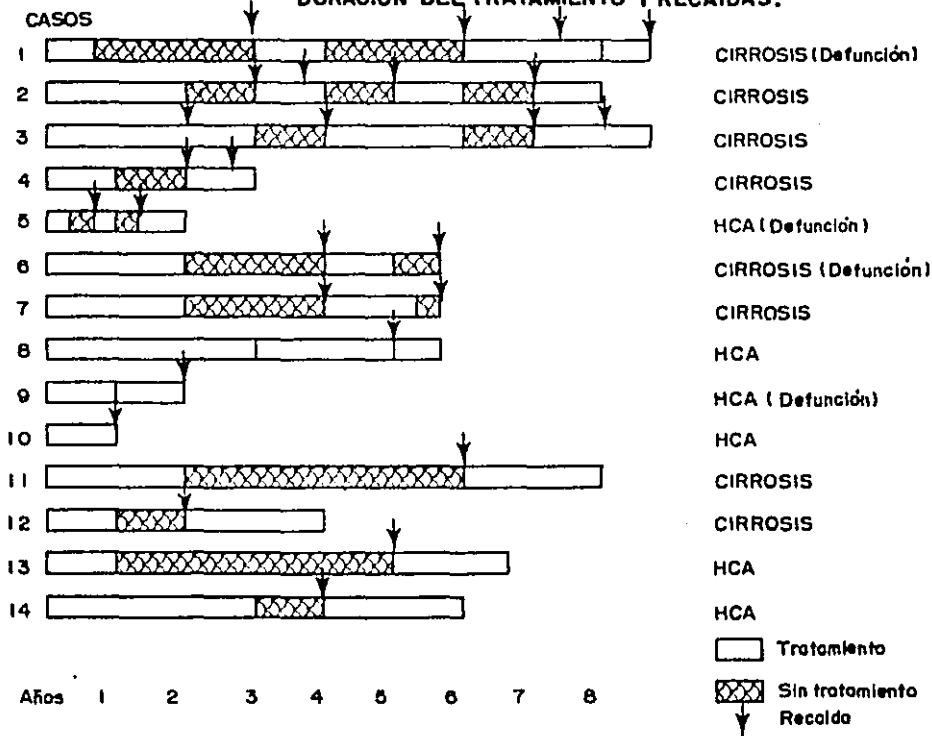


Fig. 4

**HEPATITIS CRONICA ACTIVA: EVOLUCION Y PRONOSTICO
DURACION DEL TRATAMIENTO Y RECAIDAS.**



ron en 14 pacientes y variaron de 1 a 4 por enfermo, tres pacientes tuvieron 4 recaídas, cuatro 2 y siete solamente una. Cinco recaídas ocurrieron durante el tratamiento, una al año de haberlo suspen-
dido y 9 después de un año.

De los 14 pacientes que recayeron 8 (57.1%) han evolucionado a cirrosis por el contrario de los 16 pacientes que no han presentado --
recaídas, solo uno (7.1%).

Los efectos indeseables al tratamiento se manifestaron en 17 pacien-
tes (56.6%) presentando una o varias alteraciones. Ocho Diabetes --
Mellitus 5 Cushing, 4 leucopenia, 3 calambres, 3 colestasis, 2 úlce-
ra duodenal y en otros 2 opacificación del cristalino.

COMENTARIO:

Por los resultados obtenidos podemos observar que la HCA es una en-
fermedad que predomina en el sexo femenino, entre la cuarta y sexta
década de la vida como lo han señalado otros autores. (13,27,40).

El antecedente de hepatitis viral aguda se encontró en poco más de
la mitad de los pacientes 53.3%, de éstas 7 habían sido hemotrans-
fundidos en el resto no se identificó la causa de la hepatitis y 6
solamente tenían historia de transfusión de sangre o sus derivados
sin referir cuadro icterico anterior, lo que sugiere que pudieran --
haber cursado con hepatitis anictérica (13). Por otra parte los --
marcadores inmunológicos del virus de la hepatitis B fueron positi-
vos en 3 enfermos (10%), de los cuales solo uno había sido homo- --
transfundido, lo que corrobora la transmisión de éste padecimiento
por otras vías.

En cuanto a la baja frecuencia con que se encontró positivo el --
AgstHB, consideramos que pueden haber cursado con hepatitis no A no
B, o bien que cuando se determinaron dichos marcadores virales ya --
se hubiera eliminado éste o que pudiera existir dicho virus en el --
tejido hepático sin ex-resión de AgstHB en el suero (41).

Recientemente se ha identificado que la hepatitis no A no B con fre-
cuencia evoluciona a enfermedad hepática crónica y en ocasiones a --
cirrosis de la misma manera la hepatitis anictérica es más probable
que progrese a enfermedad hepática crónica (42).

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron: astenia, anore-

xia, ictericia y hepatomegalia y con menos frecuencia: artralgias, -ancitis y esplenomegalia. Datos compatibles a los reportados en otras series (43).

Desde el punto de vista bioquímico existió relación con lo ya reportado (13,44), en el 90% se encontró elevada la TGO y en el 80% existió hiperbilirrubinemia conjugada. Lo que llamó la atención fue la elevación de la fosfatasa alcalina en el 100% de los casos, hecho -- que no ha sido reportado y la explicación que se antoja para ello es la presencia de cierto grado de colestasis, sin que necesariamente se manifieste por ictericia y que podría tener relación con la ingreta de azatioprina.

El patrón inmunológico reportado fue el que se reporta habitualmente (12,14,20,21): elevación de inmunoglobulinas, predominando la IGG. De los Acs. fluorescentes se elevaron principalmente los antinuclea--res (60%) y antimúsculo liso (40%), éstas son inmunoglobulinas IGG o IGM y no obstante que son inespecíficas de órgano y de especie, los títulos altos sugieren HCA.

El CH50 y C3 estuvieron bajos en poco más de la mitad de los pacientes, éste último se sintetiza casi por completo en el hígado, por lo que el encontrarlo bajo en ésta hepatopatía, sugiere síntesis defec--tuosa por el hígado dañado y no la utilización del complemento en la formación de complejos inmunes (17).

En cuanto a los hallazgos histológicos predominó la actividad de leve a moderada (78%) y tuvieron actividad intensa el 22% de las biopsias estudiadas, sin embargo no correlacionó el grado de actividad -- histológica con los datos clínicos y evolución, ya que la mayoría de los pacientes que han remitido presentaban actividad intensa y por -- el contrario en varios que evolucionaron a cirrosis la actividad era leve. Solo en la mitad de los enfermos (59%) se encontró relación -- entre el grado de actividad y los valores de transaminasas datos similares a los reportados por Czaja y cols. en 1981 y Kallai en 1964-- (45,46). Esta determinación bioquímica refleja necrosis hepatocelu--lar e inflamación y se utiliza frecuentemente como monitoreo de la -- duración y extensión del daño hepático. Es más sensible que los ní--veles de gammaglobulina aunque menos específica.

Se debe mencionar que la biopsia hepática frecuentemente no es representativa, dado que se practica por punción, que es un procedimiento a ciegas que impide seleccionar el área adecuada.

Se obtuvo remisión clínica, bioquímica e histológica en el 26% de los casos, cifra semejante a lo reportado por Czaja en 1980 (32).

La mayoría de los pacientes que remitieron fueron aquellos que se controlaron desde el inicio del padecimiento y de éstos el 62% lo hicieron durante los primeros 24 meses de tratamiento, los restantes remitieron en un lapso de tiempo mayor.

De los 9 pacientes que evolucionaron a cirrosis (30%), 4 habían llevado tratamientos previos insuficientes e irregulares, uno ha cursado con AgSHB en forma persistente y otro paciente refería sintomatología sugestiva de HCA desde un año antes sin haber recibido ningún tipo de tratamiento.

La cirrosis se presentó en promedio a los 4 años después de establecer el diagnóstico de HCA.

Las recaídas fueron de mal pronóstico. El 57% de los pacientes que las presentaron evolucionaron a cirrosis y por el contrario los enfermos que no las han tenido solo uno cursa con ella.

La mitad de los pacientes que recayeron han presentado más de una exacerbación y las subsecuentes sucedieron a plazo más corto lo que está de acuerdo a lo reportado en la literatura. (32).

Los efectos secundarios al tratamiento se manifestaron en el 56% de los pacientes y sucedieron principalmente al iniciar los esquemas terapéuticos con dosis más elevadas de prednisona, ésta cifra resultó más elevada a lo reportado por otros autores (27,44) con esquemas terapéuticos similares. Solo han fallecido hasta el momento 4 pacientes (13,3%): dos con cirrosis por insuficiencia hepática a los 4 años de haberse diagnosticado ésta y los otros dos con HCA sin cirrosis, por complicaciones inherentes a la misma 2 años después de haber detectado la enfermedad.

El número de defunciones que hemos tenido en éste grupo es menor al de otras series y difiere también en la causa de la muerte, ya que en los otros estudios la mayoría es por hemorragia del tubo digestivo alto. (47).

HEPATITIS CRONICA ACTIVA: EVOLUCION Y PRONOSTICO.

CONCLUSIONES:

- 1.- El tratamiento con prednisona sola o combinada con azatioprina debe ser administrado a todo paciente que curse con HCA, AgsHB negativo, ya que la evolución es impredecible y por otra parte dicho tratamiento induce remisión y retarda la cirrosis.
- 2.- Los resultados más satisfactorios se obtienen cuando se administra un tratamiento efectivo en etapa temprana.
- 3.- La presencia de recaídas indica mal pronóstico, dado que la -- mayoría de éstos pacientes evolucionan a cirrosis.
- 4.- En la fase de cirrosis con actividad el tratamiento debe ser -- administrado, ya que disminuye la inflamación y prolonga la -- vida.
- 5.- Los pacientes con HCA y AgsHB positivo tienen mal pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Schiff L. Diseases of the Liver, Fifth edition, Philadelphia - Toronto J.B., Lippincott Company, 1982;771-797.
- 2.- Summerskill W.H.J., Czaja A., Severe Chronic Active Liver Disease, Prognostic significance of initial morphologic patterns. Digestive Diseases, 1977;22:973-980.
- 3.- Scheuer P.J., Liver biopsy in chronic hepatitis: 1968-78. Gut; 1978;19:554-557.
- 4.- Soloway R.D., Summerskill W.H.J., Chronic Active Liver Disease Postgraduate Medicine, 1973;88-94.
- 5.- Byron E., Espindel E. Chronic Active Hepatitis. AFP;1984,29: - 228-236.
- 6.- Wu P.C., Lay C.I., Lam K.C., Prednisolone in HBsAg positive - Chronic Active Hepatitis: Histologic evolution in a controlled prospective study. Hepatology, 1982;2:777-783.
- 7.- Sagnelli E., Maio G., Izzo C. et al., Serum level of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment - of HBsAg-positive Chronic active hepatitis. Lancet, 1980;23: - 395-397.
- 8.- Sagnelli E., Piccinino F., Manzillo G. et al. Effect of Immuno- suppressive Therapy on HBsAg-positive Chronic Active Hepatitis - in relation to presence or absence of HBeAg and anti-HBe. Hepatology, 1983;3:690-695.
- 9.- Rizzetto M., Canese G., Arico S., Crivelli O. et al. Immuno- fluorescence detection of new antigen-antibody system (Delta/- anti Delta) associated to hepatitis B virus in Liver and in serum of HBsAg carriers. Gut, 1977;18:997-1003.
- 10.- Rizzetto M., Gocke D.J., Verme G., Shih J.W.K., Purcell R.H. and Garin J.L. Incidence and significance of antibodies to - delta antigen in hepatitis B virus infection. Lancet, 1979;2: 986-990.
- 11.- Rizzetto M., Smedile A., Dentico P., Zanetti A., Sagnelli E. Infection with the Delta Agent in Chronic HBsAg carriers. Gastroenterology, 1981;81:992-997.

ESTA TESIS NO ESTÁ EN LA BIBLIOTECA

- 12.- Mackay I.R., Immunological Aspects of Chronic Active Hepatitis *Hepatology*, 1983;13:724-728.
- 13.- Sherlock S., Chronic Hepatitis (Progress report) *Gut*, 1974;15: 581-597.
- 14.- Sherlock S., Diseases of the Liver and biliary system, sixth - edition, Oxford, London, Edinburgo, Boston, Melbourne, Black-- well scientific publications, 1981;270-291.
- 15.- Kuri P., Miettinen A., Linder E., Different types of smooth -- muscle antibodies in chronic active hepatitis and biliary cir- rhosis: Their diagnostic and prognostic significance. *Gut*, 1980 21:878-884.
- 16.- Triger D., Chalton C., What does antimitochondrial antibody -- mean? *Gut*, 1982;23:814-818.
- 17.- Niall D.C., Finlayson B., Krohn K., Fauconnet M.H., and Ander- son K.E. Significance of serum complement levels in chronic -- liver disease. *Gastroenterology*, 1972;63:653-658.
- 18.- Popper H., Schaffner P., The vocabulary of chronic hepatitis . *N Engl J Med*/1974;248:1154-1156.
- 19.- Wright E.C., Schiff L. B., Berck P.P., Treatment of chronic - hepatitis. *Gastroenterology*, 1977;73:1422.
- 20.- Wright R., *Inmunología de la enfermedad del sistema digestivo y del hígado. Temas actuales de inmunología. El manual moderno* 1978,145-160.
- 21.- Paronetto F. and Verance S., Immunological of chronic active- hepatitis. *S clin exp. immunol*, 1975;19:99.
- 22.- Boyer J., Chronic hepatitis - A perspective on classification- and determinants of prognosis. *Digestive Diseases*, 1976;70: -- 1161-1171.
- 23.- Baggenstoss A.H., Soloway E.D. and Summerkill W.H.J. Chronic- active liver disease: The range of histologic lesions, their- response to treatment and evolution. *Hum Pathol*, 1972;3:183.
- 24.- Popper H., Schaffner P., Hepatitis B Antigen particles and --- prognosis in hepatitis. *N Engl J Med*, 1973;288:518.
- 25.- Wright E.C., Seeff L.B., Berck P.D., Jones E.A. and Plotz P.H. Treatment of Chronic active hepatitis an analysis of three --

- controlled trials. *Gastroenterology*, 1977;73:1422-1430.
- 26.- Murray-Lyon I., Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*, 1973;7:735-737.
- 27.- Soloway E., Summerskill W.H.J. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: A controlled of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820-833.
- 28.- Summerskill W.H.J., Prednisone for chronic active liver disease, dose titration, standard dose and combination with azathioprine compared. *Gut*, 1975;16:876-883.
- 29.- Carreño V., Tratamiento de la hepatitis crónica activa por -- virus B. *Gastroenterología y Hepatología*, 1984;7:45-47.
- 30.- Tanner A.R., Powell L.W., Corticosteroids in liver disease: - Possible mechanisms of action, pharmacology and rational use. *Gut*, 1979;20:1109.
- 31.- Schilm S., Summerskill W.H.J., Prednisone for chronic active-liver disease: Pharmacokinetics including conversion to prednisolone. *Gastroenterology*, 1977;72:910-913.
- 32.- Czaja A.J., Ammon H.V., Summerskill W.H.J., Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) - after corticosteroid induced remission. *Gastroenterology*, - 1980;78:518.
- 33.- Rizzetto M., Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the Delta antigen. *Ann Intern Med*, 1983;98:437-441.
- 34.- Burrell C., Gowans E., Hepatitis B virus DNA detection by in situ by cytohybridization: Implications for viral replication strategy and pathogenesis of chronic hepatitis. *Hepatology*, - 1982;2:855-915.
- 35.- Natsumura M., Yoshikawa T., Therapeutic effect a low dosage - of human leukocyte interferon on chronic hepatitis B virus -- infection. *Digestion*, 1983;26:205-212.
- 36.- Stiehm E.R., Kronenberg L.H., Interferon: Immunobiology and - clinical significance. *Ann Int Med*, 1982;96:80-93.

- 37.- Herruzo S., Castellano G., Tratamiento prolongado de la hepatitis crónica activa AgsHB positivo con adenosín arabinósido . *Gastroenterología y Hepatología*, 1984;7:1-13.
- 38.- Craxi A., Weller V., Bassendine M., Sherlock S., Relationship between HBV specific DNA polymerase and HBe antigen/antibody system in chronic HBV infection: Factors determining selection of patients and outcome of antiviral therapy. *Gut*, 1983;24: -- 143-147.
- 39.- Summerskill W.H.J., Chronic Active Liver Disease Reexamined: - Prognosis hopeful. *Gastroenterology*, 1974;66:450-464.
- 40.- Bearn A.G., Kunkel H.G., The problem of chronic liver disease in young women. *Am J Med*, 1956;21:3.
- 41.- Czaja A.J., Autoimmune features as determinants of prognosis - in steroid treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology*, 1983;85:713.
- 42.- Koretz R.L., Storie O., The long-term course of non-A, non-B - post transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, 1980;79:893.
- 43.- Trujillo P.R., Rubio J.M., Ruiberriz R., Hepatitis crónica activa. Consideraciones conceptuales, clínicas e inmunológicas a propósito de 20 observaciones. *Rev. Esp. Enf Ap Digest*, 1977;49:719-728.
- 44.- Robles G., Centeno P., Uribe M., Guevara L., Response to steroid and immunosuppressor therapy in patients with chronic active liver disease (CALD) non related to the presence of hepatitis Bs antigen. *Rev invest clin (Méx)*, 1980;32:271-276.
- 45.- Czaja A.J., Wolf A.M., Baggenstoss A.H., Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: Correlation of serum transaminase and gamma-globulin levels with histologic features. *Gastroenterology*, - 1981;80:687.
- 46.- Kallai L., Hahn H., Roder V., Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic disease of - liver. *Acta Med Scand*, 1964;49:175.
- 47.- Kirk A.D., Jain S., Late results of the Royal Free Hospital - prospective controlled triall of prednisolone therapy in hepa-

titis B surface antigen negative, chronic active hepatitis. -
Gut, 1980;21:78.