

11227  
20/59

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

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

HEPATITIS CRONICA. RESPUESTA AL TRATAMIENTO -  
CON ESTEROIDES.

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL

DR. GUSTAVO E. LUGO ZAMUDIO.

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD

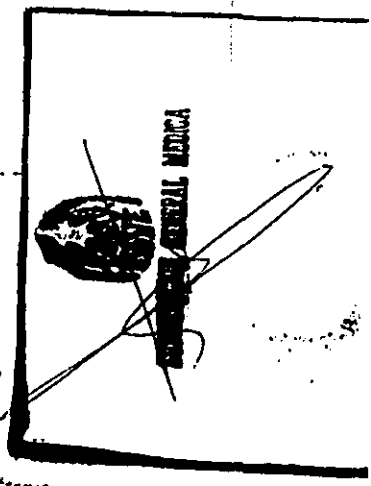
MEDICINA INTERNA.

DR. ~~EDUARDO~~ LOPEZ FRANCO

Vo. Bo. JEFE DE CAPADESI

DR. ~~GUILLERMO~~ HURTADO F.

Vo. Bo. PROFESOR TITULAR  
DEL CURSO.



*[Large handwritten signature]*

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES.

A U T O R :

DR. GUSTAVO E. LUGO ZAMUDIO.

DOMICILIO: AV. MORELOS NO. 302  
COL. DEL HERRADERO.  
ACAYUCA, HGO.

C O L A B O R A D O R E S .

DR. ALFREDO CHAVEZ OEST.

DR. HUMBERTO A. GOMEZ YANEZ.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

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

AV. UNIVERSIDAD 1321.

COL. FLORIDA.

MEXICO, D. F.

TEL. 534- 80 - 60.

## R E S U M E N

En este estudio tratamos de conocer la evolución de los pacientes con Hepatitis crónica activa (HCA) en el Hospital "Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE tratados con esteroides. Nuestra hipótesis fue: El tratamiento de la HCA con esteroide produce mejoría clínica, bioquímica e histológica.

El grupo estudiado se formó de seis pacientes que contaban -- con los criterios clínicos, bioquímicos e histológicos para HCA, así como estudio histológico de control. Se obtuvieron los siguientes resultados del grupo estudiado: tres fueron mujeres y tres hombres, en dos se documentó Antígeno de superficie positivo, cuatro fueron seronegativos. En el 66.6% -- la evolución fue satisfactoria manifestándose remisión de los síntomas, bioquímicamente hubo descenso de las P.F.H., obtenidas antes de iniciar tratamiento, histológicamente se documentó disminución de la fibrosis parenquimatosa.

La respuesta a el tratamiento con esteroides según los parámetros aceptados es buena.

## A B S T R A C T

In these study we to trate to know the evolution of the patients with chronic Active Hepatitis (CAH) in the Lic. Adolfo López Mateos Hospital ISSSTE agreement with esteroides. Our hypothesis was: the caht treatment with esteroides. produce clinical, histologycal and biochemical improvent.

Six patients was the estudied group that had the clinics, logic and biochemical judgments to HCA; as well as histological control. We to find the follow results: three was woman and three mens, on two documented. Hepatitis B surface Antigen positive 4 was seronegative in the 66.6% the evolution -- was satisfactory showed remition of the PFH, obtained before to start the treatment histologically, documented diminution of the parenchymatous fibrosis.

The response to treatment with esteroides appearance to be -- good, but by the size of the sample haven't static Value.

## 1.- INTRODUCCION

Puede definirse la hepatitis crónica (HC) como los brotes de inflamación y necrosis hepática con fibrosis, con más de seis meses de evolución y que se manifiestan clínicamente por lo general de manera intermitente de forma amplia y variada. (1, 2,3,) Se reconocen dos tipos: La hepatitis crónica persistente (HCP) y la hepatitis crónica activa (HCA) (1,2,12,), la primera con pronóstico benigno y la segunda de pronóstico som-  
brío tanto por su casi invariable evolución a cirrosis como por su relación con hepatocarcinoma cuando la etiología es como por HBV. (10). La única forma de diagnosticar la HC y diferenciar entre sus dos tipos es por medio de la biopsia hepática, su etiología es variada.

Se han intentado diferentes tipos de tratamiento para controlar la HCA (ya que la HCP no amerita tratamiento), siendo el tratamiento con esteroides el mas difundido ya sea solo o como más comúnmente se usa asociandolo a azatioprina; con resultados alentadores con mejoría clínica, bioquímica e histológica disminuyendo la mortalidad. Pero no concluyente ya que no parece evitar la progresión a cirrosis; y solo estando indicado en aquellos casos en que su etiología es autoinmune siendo controversial en casos post-hepatitis No. A No. B e indio-páticos. (6,8).

En los E.U. se reportan anualmente 200,00 nuevos casos de hepatitis por HBV, siendo aproximadamente un 25% de estos los que desarrollan HCA. (3, 4, 7).

En Inglaterra se reportan tres casos por 100,000 habitantes - por año de HCA, en nuestro medio Uribe y Cols. de INNSZ en -- lapso de once años (Enero 70 a Septiembre 81) reportaron cien casos HCA, así como en el Hospital General del IMSS 33 casos- hasta Septiembre 1981.

Por la importancia y severidad del padecimiento quisimos investigar en el H.R.L.A.L.M. del ISSSTE la frecuencia de la -- HCA y observar la respuesta al tratamiento con esteroides.

Pensando igualmente que la frecuencia es menor el Hospital R. L.A.L.M. por ser un Hospital de concentración Regional y no -- a nivel Nacional como los mencionados.

## 2.- MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los reportes histopatológicos del Hospital desde su fundación ( 1971 ) hasta Octubre 1987; siendo un total de 156 biopsias hepáticas. Seleccionándose los casos en que se hizo el diagnóstico de H.C. y en forma prospectiva de Octubre 87 a Octubre 88 aquellos casos clínicos en los que hubo sospecha de HCA que se corroboraron por biopsia hepática. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio para observar y determinar la respuesta al tratamiento.

La evolución de los pacientes se basó en la observación y vigilancia de los tres parámetros mundialmente aceptados: -- clínicos bioquímicos e histológicos ( 1, 9, 10, 11 ), desde el punto de vista clínico los datos de fatigabilidad, anorexia, febrícula, ictericia fueron los más frecuentes. Bioquímicamente se valoró con P.F.H.: TGO determinada con técnica de Bergueyer modificada, TGP con técnica de Karmen modificada por Henry, Bilirrubinas con técnica de Vander Berg, colesterol técnica de Libermark, F.A. Bodansky, inmunológicamente -- se determinaron IgA, IgM, IgG con la técnica de Hefelometría -- así como Antígeno de superficie con la técnica de LLISA como principales estudios.

Histológicamente se procedió a comparar los hallazgos de la primera biopsia con la del control después de iniciar terapia con esteroides que fue el tratamiento más usado. Los criterios histológicos para apoyar el diagnóstico de HCA: acumulación de linfocitos y células plasmáticas, tanto en espacios portales como en focos de necrosis diseminados en los lobulillos hepáticos inflamación y necrosis de la placa limitante -- formación de rosetas, así como la presencia de necrosis y la fibrosis entre espacios porta y venas centrolubililares.

## 3.- RESULTADOS

Se detectaron 24 casos de H.C. siendo cuatro de HCP y 20 de HCA de estos 21 correspondieron a el período 1971-1987 y tres a el período Octubre 87 a Octubre 88, once hombres y trece -- mujeres sin poderse determinar en todos la etiología. En 13-casos no fué posible obtener información del expediente clínico y/o microfilm ignorándose su evolución y si se administró algún tratamiento, probablemente asistieron a otra institución.

Solo quince fueron seguidos en la consulta externa, en nueve de estos no se conto con biopsia hepática de control, siendo

esto condicionado por la no aceptación del paciente en la mayor parte de los casos, no contar con recursos para la realización del procedimiento o bien dada la evolución "estable" del paciente no considerarse necesaria hasta el momento realizarla.

En seis casos se obtuvieron biopsia hepática de control, siendo practicada ésta con un mínimo de 3 meses y un máximo de 2 años después de iniciar el tratamiento con esteroides, los cambios más importantes fueron disminución de la "actividad" y de la fibrosis parenquimatosa, tres fueron mujeres y tres hombres, en dos se encontraron antígeno de superficie positivo, cuatro fueron seronegativos, cinco de ellos estuvieron en la cuarta década de la vida en el momento del estudio y solo uno supero esta edad la relación por sexo se infiere 1:1.

Cuatro de los pacientes (seronegativos) recibieron tratamiento en el 66.6% de estos casos la evolución fué satisfactoria (manifestándose remisión de los síntomas), bioquímicamente hubo franca mejoría manifestada ésta por descenso de las cifras obtenidas en P.F.H. antes de iniciar el tratamiento.

El tratamiento utilizado en todos los casos fué a base de esteroides sin aziotropina. La evolución clínica, bioquímica e histiológica se puede consultar en las tablas 1, 2, 3. En cuanto a la etiología de los casos estudiados sólo dos fueron por Virus de la hepatitis B, el resto no se documentó de estos seropositivos no recibieron tratamiento y corresponden al 33.3% de los pacientes estudiados.

#### 4.- D I S C U S I O N

La hepatitis crónica activa (HCA) es un síndrome caracterizado por la alteración progresiva de la función hepatocelular y destrucción del tejido hepático que puede conducir a el desarrollo de cirrosis e insuficiencia hepática. Escrita por Kunkal Cols en 1951 y por Waldestron en 1950 quien observó en siete jóvenes la asociación de gamma globulina, infiltración celular en el parenquima hepático y cirrosis de causa desconocida. En 1956 Saint y Cols aplicaron el término Hepatitis crónica activa.

Seguramente este síndrome tiene más de una etiología. Dependiendo de la parte del mundo en que sean informados del 10 al 40% de los casos se asocian con la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (AgSHB) y aparentemente representan una secuela de la infección por hepatitis tipo B. En México aproximadamente el 32% de los pacientes con HCA presentan en el suero antígeno B, en Australia el 4%, Suiza 22%, Grecia 40%, Bélgica 31%, Italia 51%. Otro grupo AgSHB (nega-

tivo) y puede ser resultado de infecciones por otros agentes virales. Un tercer grupo puede estar formado por pacientes con enfermedad crónica del hígado asociada con fenómeno de L.E. y presencia de otros anticuerpos autoinmunes. Este grupo puede incluir la enfermedad hepática crónica de las mujeres jóvenes o posmenopáusicas descrita originalmente con los nombres de hepatitis lupoides, hepatitis con células plasmáticas, cirrosis juvenil y otros.

Estos términos, así como los de hepatitis viral crónica, hepatitis sub-aguda con necrosis y hepatitis agresiva los ha eliminado la asociación internacional para el estudio del hígado, debido a que pueden producir confusión.

En la actualidad se sabe que algunos trastornos metabólicos como la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa-1 antitripsina son indistinguibles de la hepatitis crónica activa. La deficiencia de alfa-1 antitripsina es excepcional en nuestro medio. Para considerar como crónico un cuadro de hepatitis deben haber transcurrido, cuando menos tres a seis meses (más aceptado este último), lapso de tiempo desde la iniciación del padecimiento. Para conocer la actividad de un cuadro de hepatitis crónica activa, se consideran tanto criterios clínicos al inicio son insidiosos, es posible que se descubran datos de enfermedad hepática crónica durante un examen médico de rutina o al realizar pruebas de función hepática por algún problema médico no relacionado con la enfermedad principal. En ocasiones el enfermo puede presentar fatigabilidad y anorexia de presentación gradual seguida de ictericia. En general los casos asociados con AgsHB positivo tienden a presentarse en adultos jóvenes del sexo masculino mientras que los que muestran características de "autoinmunidad" se presentan predominantemente en mujeres jóvenes. Los criterios bioquímicos consideran que las transaminasas deben elevarse 5 a 10 veces por arriba de los valores normalmente en determinaciones sucesivas, por lo menos con un mes de intervalo, la gamma globulina sérica debe estar al doble del valor máximo normal, también en determinaciones sucesivas. Es posible que las alteraciones antes mencionadas sean intermitentes por lo cual también se ha considerado que las elevaciones señaladas son diagnósticas de HCA siempre y cuando se presenten tres veces en el año. 10 a 15% de los enfermos con HCA tienen fenómeno L.E. positivos anticuerpos antinucleares pueden encontrarse hasta en la mitad de los enfermos y dos tercios de ellos dan reacciones positivas para los anticuerpos antimúsculo liso. Los anticuerpos antimitocondriales se encuentran únicamente en el 20 a 30% de los pacientes. Histológicamente se caracteriza por acumulación de linfocitos y células plasmáticas tanto en los espacios portales como en focos de necrosis diseminados en los lobulillos hepáticos. Además hay ruptura de la placa limitante del lobulillo hepático adyacente al espacio portal, con extensión de la reacción inflamatoria hacia el parénquima he-

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



pático. El patrón histológico de colapso lobular y puentes de necrosis entre los espacios portales y las venas centrolobulillares han sido llamado "necrosis submasiva" o "necrosis -- en puente".

A pesar del tratamiento adecuado el 25% de estos enfermos mueren antes de los cinco años. En el presente estudio se pudo documentar la menor frecuencia de hepatitis crónica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en relación con otras instituciones como I.N.N.S.Z., C.M.N., del IMSS. La evolución clínica permitió evidenciar mejoría con la terapia establecida a base de corticosteroides en todos los casos lo cual se correlacionó bioquímicamente y a pesar de no contar con control de todos los parámetros (como es el caso de la inmunoglobulinas) fué evidente la recuperación del cuadro agudo hepático.

Histológicamente la evolución demostró en cuatro casos en forma significativa disminución de la fibrosis parenquimatosa así como disminución de la actividad inflamatoria.

Por el pequeño número de pacientes no es posible obtener datos con significación estadística o sacar conclusiones terapéuticas.

El número de pacientes es menor que en otros Hospitales del D.F. quizá por varias razones:

- 1.- El número de biopsias hepáticas es menor por falta de elementos humanos y equipo, no se realizan por vía transyugular o por peritoneoscopia.
- 2.- En nuestro Hospital no siempre se investigan P.F.H. como rutina lo que nos impide detectar un número asintomático pero con anomalías bioquímicas constantes.
- 3.- Generalmente no damos importancia a pequeñas elevaciones de las transaminadas por falta de determinar con exactitud el control de calidad de laboratorio.
- 4.- Muchos de los pacientes son diagnosticados ya en fase de cirrosis y no se presta atención a los datos de HCA por el patólogo o el clínico.
- 5.- No se llevo control adecuado de los pacientes por no haber procedimientos y normas establecidas o protocolos de estudio bien definidos.
- 6.- Los pacientes que abandonaron la consulta no se intenta vuelvan a ella a través de trabajo social.
- 7.- No contamos con control adecuado sobre la información que se registra en los expedientes clínicos.

De acuerdo a lo anterior proponemos el siguiente protocolo -- de estudio con la finalidad de dar un lineamiento y poder realizar un mejor seguimiento de este tipo de pacientes con HC. -- Ante la sospecha de enfermedad hepática del tipo HC.:

- 1.- Ictericia episódica o recurrente.
- 2.- Evolución clínica mayor de seis meses.
- 3.- Fatigabilidad, anorexia.
- 4.- Alteraciones bioquímicas sospechosas.

#### R E A L I Z A R

- a) Biometría hemática
  - b) Química sanguínea
  - c) P.F.H.: TGO, TGP, DHL, Colesterol, B.D., B.I., T.P., T.P.T. F.A., proteínas totales (A/G) por lo menos cada dos meses-
  - d) Antígeno Australia, Antígeno para hepatitis-A; Antígeno para H.Delta.
  - e) Perfil inmunológico: IgA, IgM, AAN, A. antimusculo liso -- anticuerpos antimitocondriales, Células L.E.
  - f) Gamagrama hepatoesplénico
  - g) USG hepática y vías biliares.
  - i) SEG D y/o panendoscopia digestiva superior.
- Posteriormente a la correlación bioquímica y clínica se efectuará:
- j) Biopsia hepática por punción o en los casos que ameritan -- por peritonescopia trasjugular.

De confirmarse al diagnóstico se recomienda realizar exámenes de control de acuerdo a la evolución clínica por lo menos cada dos meses, la biopsia hepática podría tenerse de control -- a los 6 o 12 meses de haber iniciado el tratamiento. Es en -- la variedad autoinmune donde se ha demostrado mayor beneficio con tratamiento a base de inmunosupresores sobre todo cuando se documentó aumento persistente de transaminasas y gamaglobulinas asociada a enfermedad incapacitante o grave lo que podría explicar el porcentaje de respuesta satisfactoria en nuestro grupo de pacientes en los que no se demostro presencia de antígeno de la superficie. En cuanto a los pacientes que presentan Antígeno de superficie positivo responden mejor a la -- asociación inmunosupresores y antiviriales, ya que en ella -- los inmunosupresores incrementen la replicación del virus de la hepatitis B.

De acuerdo a lo mencionado podemos concluir:

- 1.- La incidencia de HC. es menor en nuestro hospital
- 2.- Por la falta de un protocolo de estudio se "pierden" mas -- del 50% de los pacientes diagnosticados y no se estudian -- en forma completa.
- 3.- La respuesta a el tratamiento con esteroides según los pa -- rametros aceptados parece ser buena sin confirmación esta -- dística por lo pequeño de la muestra.

C U A D R O 1 .

	VALOR INICIAL	VALOR CONTROL
IgA	312	760
IgM	200	504
IgG	1349	2890
TGO	170	72
TGP	370	170
F.A.	114	55
Colesterol	200	170
B.T.	2.73	1.8
B.D.	1.33	.82
B.I.	1.4	.98

Medida de los valores obtenidos en los seis pacientes estudiados.

## C U A D R O I I.

No. CASO	DESCRIPCION BIOPSIA HEPATICA ANTES DEL TRATAMIENTO .	DESCRIPCION BIOPSIA CONTROL.
1	Hepatitis crónica activa con actividade moderada cirrosis micronodular.	Muestra mejoría principalmente hay disminución de la fibrosis.
2	Hepatitis crónica con cirrosis micronodular con actividad intensa en placa limitante y lobular.	Hepatitis crónica con fibrosis intensa y Pseudoblación datos mejoría histológica.
3	"Hepatitis Cronica Activa"	Con mejoría alas biopsias previas, disminución de la fibrosis.
4	Solo datos compatibles con hepatitis crónica activa - puentes portaes-	Hepatitis crónica activa sin cambios a la previa.
5	Inflamación portal crónica - compatible con HCP.	Imagen compatible con Hepatitis Crónica activa.
6	Compatible con hepatitis crónica activa.	Hepatitis crónica activa con actividad moderada, comparativamente con el estudio previo- disminución de intesidad de fibrinia reticulares.

Descripción Hallazgos histologicos antes y despues de tratamiento con esteroides.

FIGURA I

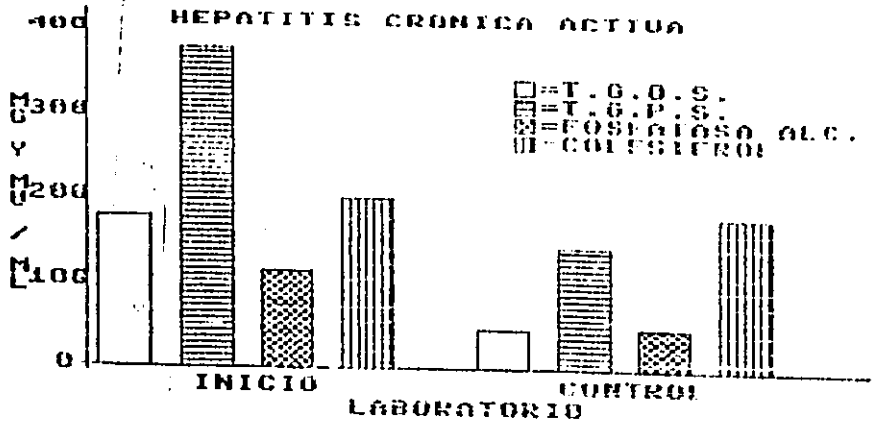


FIGURA 3

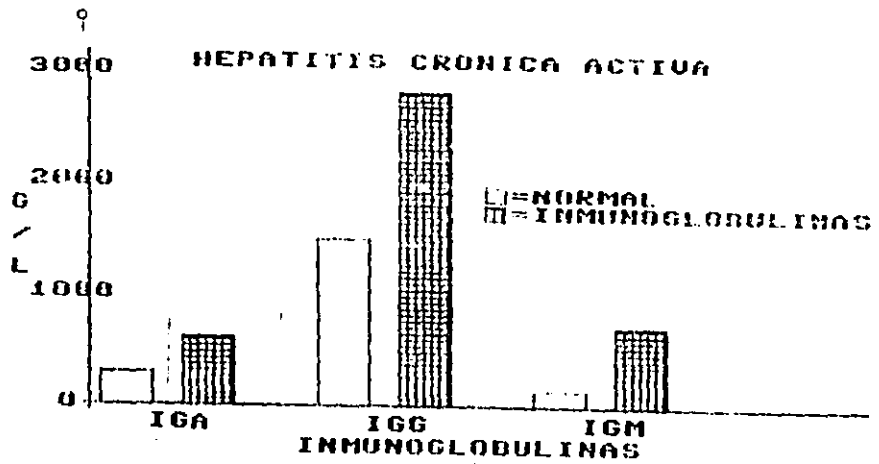
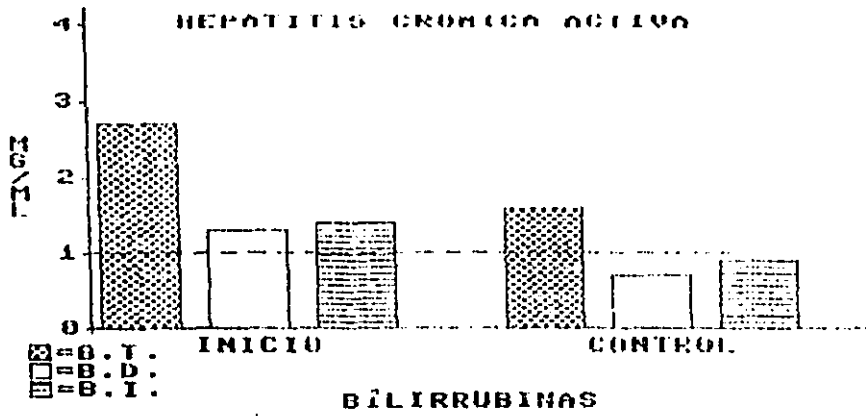


FIGURE 2



**FIGURA 1.- DETERMINACION DE TRANSAMINASAS, F.A. Y COLESTEROL  
ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO CON CONTROL DEL --  
MISMO 6 MESES DESPUES.-  
MEDIA DE LOS CASOS ESTUDIADOS.**

**FIGURA 2.- DETERMINACION DE BILIRRUBINAS ANTES DE INICIAR  
TRATAMIENTO CON CONTROL DEL MISMO, 6 MESES DES-  
PUES. MEDIA DE LOS CASOS ESTUDIADOS.**

**FIGURA 3.- VALORES OBTENIDOS DE LAS INMUNOGLOBULINAS DU--  
RANTE EL ESTUDIO.- MEDIA DE LOS CASOS ESTUDIA--  
DOS.**



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- -Diagnosis and Management of Chronic Active Hepatitis - -  
The American Journal of Gastroenterology. Charles Hazzi - -  
M.D. Vol. 81 No. 1 1986 --Pag. 85-90
- 2.- Desaparición del HBsAG mediante tratamiento con interfe- -  
rón en la infección crónica por el virus de la hepatitis B- -  
Graeme J.M. Alexander, Elizabeth A. Fagan, Helena M. Daniels - -  
Cols. The Lancet ( ED.ESP. ) Vol. 11 Núm. 5 1987, Pag. 341-343 - -
- 3.- Evolución y Tratamiento de la Hepatitis Crónica por virus - -  
"B" Dr. Jorge Bakera -Rev. Gastroenterol Méx. 1988, Vol. 53 - -  
Pag. 163-168.
- 4.- Frequency and significance of Immunoglobulin M Antibody - -  
to Hepatitis B Core Antigen in Corticosteroid-treated Severe - -  
Shiels, M. D., Howard F. Taswell, MD, James R. Wood. M.D. - -  
Jorgen Ludwig, M.D., Robert C. Chase, B.S.. Mayo Clin Proc. - -  
63, February 1988 Vol. 63 Pag. 119-125.
- 5.-Hepatitis viral: Interpretación clínica de los antígenos - -  
y anticuerpos en el suero. Dr. Oscar Paez Rodríguez, Dr. Enri- -  
que Wolpert, Rev. Instituto Nacional de la Nutrición. Agosto - -  
1987, Pag. 37-48.
- 6.-Hepatitis crónica autoinmune. Dr. OrlandoVacaMorales. - -  
Dra. Guadalupe García-Tsao. Rev. Gastroenterol. Méx. Vol. 53 - -  
No. 3, 1988. Pag. 177-183.
- 7.-Infección Crónica por el virus de la Hepatitis B ( VHB ) y de- -  
sarrollo de carcinoma primario de hígado (CPH) Dr. Enrique - -  
Wolpert Rev. Gastroenterol. Méx. Vol. 52 No. 4. 1987 Pag. - -  
211-213.
- 8.-Hepatitis Viral tipo D (delta). Dra. Guadalupe García.Tsao - -  
Rev. de Gastroenterol Mex. Vol. 53, No. 3, 1988. Pag. 157-162. - -
- 9.-Hepatitis crónica activa por virus NO-A-No.B. Dra. Margarita- -  
Dehesa V. Rev. Gastroenterol Méx. Vol. 53 No. 3, 1988. - -  
Pag. 169-176.
- 10.-Principios de Medicina Interna. Petersdorf. Adams.Braunwald - -  
Isselbacher. Martin Wilson. Onceava Edición. 1987, Pag.2516-2521
- 11.-Temas selectos de hepatología. E. Wolpert. D. Kershenobich - -  
primera edición 1982. Editorial Interamericana. Pag. 229-245.