

Vols  
Luis Cuevas  
26. II. 82

11215  
3 1g

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA

HEPATITIS CRONICA ACTIVA-CARACTERISTICAS  
CLINICAS-BIOQUIMICAS E HISTOLOGICAS DE -  
100 CASOS

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
"DR SALVADOR ZUBIRAN"

CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
GASTROENTEROLOGIA

EDUARDO ROBERTO MARIN LOPEZ

**TESIS CON  
FALSA DE ORIGEN**

MEXICO D.F.

FEBRERO 1982.



## **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.

CONTENIDO	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	4
MATERIA Y METODOS	5
RESULTADOS	7
DISCUSION Y CONCLUSIONES	11
TABLA Y FIGURAS	15
BIBLIOGRAFIA	24

ASESOR DE LA TESIS:

Dr. Misael Uribe Esquivel.

## INTRODUCCION

El concepto de la Hepatitis Crónica Activa (HCA) ha tenido un cambio radical en su diagnóstico y tratamiento en los últimos 10 años debido a un mejor conocimiento de la enfermedad, al uso e interpretación de la biopsia hepática, y básicamente a los cambios en el concepto del manejo de la enfermedad.

La morbimortalidad ha sufrido un cambio importante en ésta misma década si la comparamos con las descripciones originales en la literatura nórdica y sajona en donde el curso fulminante de la enfermedad por insuficiencia hepática grave y la pronta aparición de Hipertensión Portal agravaban el pronóstico y acortaban la supervivencia (1-5). Qué es lo que ha hecho que este cambio tenga mejores perspectivas en el manejo de los pacientes?, la respuesta estriba en que la mejor definición de la HCA así como una adecuada clasificación han permitido que no exista confusión en cuanto a la terminología o vocabulario que se debe emplear.

Las hepatitis crónicas se pueden definir como padecimientos inflamatorios del hígado en un curso que puede ir de 10 semanas hasta 6 meses.

La clasificación de la enfermedad es simple: Hepatitis Crónica Persistente (HCP) y la Hepatitis Crónica Activa; sin embargo, la primera tiene un subtipo que corresponde a la hepatitis crónica lobulillar y que tiene una evolución benigna, y la crónica activa que puede ser de forma agresiva o moderada. (6-9)

La hepatitis crónica persistente tiene un curso muy benigno en términos generales y tradicionalmente se había escrito sobre su evolución hacia la normalidad, (10) sin embargo Albert Czaja (11) ha llamado la atención sobre aquél tipo de HCP que resulta después de haber tratado una HCA, y su

estudio demuestra que la histología puede deteriorarse hacia nuevo cuadro de hepatitis crónica activa o bien hacia la cirrosis, esto hace que la vigilancia clínica y de laboratorio, así como una subsecuente biopsia hepática pueda descubrir en forma más oportuna un padecimiento con pronóstico más serio.

La Hepatitis Crónica Activa se define como un síndrome caracterizado por la alteración progresiva de la función hepatocelular y destrucción del tejido hepático que puede conducir al desarrollo de cirrosis e insuficien--cia hepática.

Es bien conocido que la etiología es multifactorial y que pueden estar involucrados diferentes noxas en la génesis de la enfermedad. Sin embargo se puede concretar la etiología a tres grupos principales y que se observan en nuestro medio.

El primer grupo corresponde a aquellos enfermos que tienen asociación con el antígeno de superficie del virus B de la hepatitis (AgsVBH), el segundo corresponde al AgsVBH negativo y finalmente un grupo especial de enfermos que tienen ciertas afinidades inmunológicas como son la presencia de fenómeno LE en sangre periférica así como autoanticuerpos. Si bien es cierto que en este grupo se trató de crear la llamada "hepatitis lupoides", este grupo solo corresponde al tipo de hepatopatía crónica que afecta con mayor frecuencia a las mujeres jóvenes y postmenopáusicas pero que no es sino una variante de HCA. (4-12)

Otros trastornos metabólicos pueden conducir a daño hepático crónico como es la Enfermedad de Wilson y la Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina, ambos padecimientos raros en nuestro medio y que por lo general no se piensa en ellos.

Los medicamentos, especialmente Alfa Metil Dopa, Oxifenazetina, Isoniazida, Acetaminofén y otros medicamentos pueden conducir a la enfermedad pero revierten cuando se suspende el agente agresor y su evolución es satisfactoria en la mayoría de los casos. Un porcentaje muy bajo evoluciona a la cirrosis. Finalmente es de mencionarse que la Cirrosis biliar Primaria tiene características iniciales muy semejantes a la HCA, especialmente hísticas ya que se puede confundir fácilmente en su estadio inicial o fase I. Dentro de este amplio panorama de clasificación y etiología de la HCA no es posible pasar por alto, que en la década que se mencionaba al inicio de esta introducción, tuvo un papel muy relevante el descubrimiento de los antígenos del virus de la hepatitis B así como sus anticuerpos hecha por Blomberg <sup>(13-14)</sup> ya que permitió una panorámica más amplia; poder distinguir los pacientes con antígeno de superficie positivo de los negativos <sup>(15-16)</sup>

Ahora se sabe que la influencia racial y demográfica puede modificar las características de la HCA, tanto clínicas como bioquímicas, y además se ha encontrado que también el factor genético tiene influencia en aquellos individuos caucásicos con antígenos HL-A1,8 y que por consecuencia establece ciertas diferencias demográficas. <sup>(17)</sup>

## OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron las de investigar las características clínicas, bioquímicas, histológicas, respuesta al tratamiento y la sobrevida a 10 años de los 100 primeros casos estudiados en la Clínica de Hígado del Instituto Nacional de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".

Bajo estos puntos se trata también como objetivo conocer las características de la Hepatitis Crónica Activa en México y saber si existen algunas características clínicas o químicas de la enfermedad en la población mexicana, ya que existen pocos reportes y poca casuística en América Latina, por tal razón decidimos analizar en forma retrospectiva los siguientes materiales y métodos:

## MATERIAL Y METODOS

Durante el periodo comprendido de Enero de 1970 a Septiembre de 1981 se estudiaron a los 100 primeros enfermos con diagnóstico de Hepatitis Crónica Activa en base a los criterios establecidos por la Clínica Mayo (18) (Fig.1) en forma de análisis retrospectivo.

### Criterios de inclusión

- 1) Clínico: Pacientes con fatigabilidad fácil, presencia de dolor en cuadrante superior derecho, ataque al estado general, ictericia de más de 3 meses de evolución y la presencia de hepatoesplenomegalia, así como estigmas de insuficiencia hepática e hipertensión portal, en caso de estar presente alguno de estos dos últimos parámetros.
- 2) Bioquímico:  
Alteraciones en las pruebas de función hepática fundamentalmente elevación de transaminasas pirúvica y oxaloacética de 5 a 10 veces su valor normal (0-40 UI/dl), aumento de la bilirrubina en suero de 2 o más veces su valor normal, presencia de hipergamaglobulinemia 2 o más veces su valor normal, y alteración en algún otro parámetro de función hepática que denotara daño hepatocelular.  
Se incluyó a pacientes con presencia de AgsVBH y auto anticuerpos así como pacientes con fenómeno LE.
- 3) Histológico:  
El criterio histológico es el aceptado por el grupo internacional y se caracterizó por la presencia de

acúmulos de linfocitos y células plasmáticas, tanto en los espacios portales como en los focos de necrosis diseminados en los hepatocitos, así como la presencia de ruptura de la placa limitante del lobulillo hepático adyacente al espacio portal y zonas de hepatocitos en vías de necrosis. La fibrosis interlaminar se tomo también como un criterio histológico.

La edad promedio de los pacientes fué de 41.4 años con un rango de edad de 5 a 83 años; de éstos, 57 casos correspondieron al sexo femenino y 43 casos fueron del sexo masculino.

El período promedio de seguimiento de los enfermos fué de  $3.8 \pm 2$  años.

El 80% de los casos fué tratado con una mezcla de Prednisona y Aza tioprina a las dosis que se discutirán en los resultados. Solo en un 10% se utilizó dosis variables de corticosteroides sin ninguna otra droga.

La suspensión del tratamiento se basó siempre en la mejoría clínica bioquímica e histológica, o bien cuando ya no existía actividad de la enfermedad y el paciente presentaba patrón histológico de cirrosis. Nunca se indicó suspensión del tratamiento por efectos colaterales de los medicamentos de tipo cosmético.

## RESULTADOS

Los antecedentes de los pacientes se muestran en la tabla I y las características clínicas y de laboratorio se muestran en la tabla II.

Encontramos historia de transfusión por diferentes causas en la mayoría de nuestros enfermos (85%). La hepatitis viral se encontró en 43% de los casos y como antecedente de hepatitis por virus el 19%.

De acuerdo a lo señalado en la mayoría de las publicaciones y descripciones de las características clínicas de la enfermedad, el ataque al estado general y la aparición de ictericia fueron datos cardinales en 54 casos. La exploración física demostró crecimiento de la glándula hepática y en 23 de los enfermos se encontró esplenomegalia.

El promedio total de las bilirrubinas fué tres veces su valor normal y el aumento de las enzimas fué de 5 veces su valor normal; aquí conviene señalar que la enzima que habitualmente se eleva en este tipo de proceso hepatocelular tuvo una ligera inversión; es decir se encontró más alta la transaminasa glutámico pirúvica que la oxaloacética y esto solo refleja un valor numérico que no tiene valor significativamente estadístico. (Fig. 2)

En lo que respecta a los marcadores inmunológicos, (Fig. 3) no se aparta de lo descrito previamente en la literatura mundial y el menor porcentaje lo ocupa el fenómeno LE que cada vez parece ser menos específico, con un 10%.

Los anticuerpos antinucleares mostraron un 44% de positividad, 33 casos presentaron anticuerpos a musculo liso que es una prueba más sensible de HCA y los anticuerpos antimitocondriales fué de 30%; ésta última prueba confunde el cuadro clínico con una Cirrosis Biliar Primaria en Fase I o estadio inicial ya que en ocasiones es indistinguible de la Hepatitis Crónica Activa en fase moderada.

Estas alteraciones en población sajona o nórdica ha sido informada presente entre el 10 y 40% de sus enfermos. Conviene señalar que esta forma de HCA es de tipo autoinmune.

Contrastando con los datos arriba señalados la inmunopatía que más frecuentemente estuvo asociada a la HCA fue el Síndrome de Sjögren (10 casos), uno de ellos asociado a Lupus Eritematoso Generalizado, 4 pacientes con Esclerosis Sistémica progresiva, 4 casos con Lupus Eritematoso generalizado y dos casos con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica.

En este grupo hubo respuesta favorable al tratamiento en el 40% de los casos y será comentado en inciso de Respuestas al tratamiento.

#### a) RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En forma resumida se anotan las respuestas al tratamiento establecido en la Tabla III.

Se obtuvo remisión clínica y bioquímica en el 60% de los casos; esto se valoró durante las consultas subsecuentes y revisiones clínicas en los pisos de internación, la objetividad de la mejoría clínica se mostraba en la reducción del hígado y del bazo y en la exploración física, igualmente la reducción de las bilirrubinas y de las enzimas llegó hasta niveles normales o por lo menos con elevación una vez por arriba del rango normal para nuestro laboratorio ( 0 a 40 UI/dl ). El 18% de los casos tuvo remisión histológica demostrada en la biopsia hepática. Se obtuvo una respuesta satisfactoria clínica y bioquímica en el 80% de los casos utilizando una mezcla de Prednisona a razón de 10 mg diarios y Azatioprina 50 mg diarios. El 20% de los enfermos no respondió al tratamiento. Llama la atención, que en este grupo de pacientes la falta de respuesta al tratamiento un 10% de ellos no haya respondido a dosis altas de esteroides solos sin agregar Azatioprina.

### b) SEGUIMIENTO HISTOLOGICO

Cuando se realizó la primera biopsia hepática el 42% de los enfermos mostró una imagen histológica clara de Hepatitis Crónica Activa, el 44% mostró patrón histológico compatible con cirrosis hepática, de éstos, 24 casos presentaban imagen de HCA además de fase incipiente o precirrosis. Después de recibir tratamiento por 3 años 20 de estos enfermos con HCA desarrollaron cirrosis hepática florida, 11 enfermos evolucionaron a hepatitis crónica persistente.

Hecho importante es que encontramos 6 enfermos que tuvieron una regresión del daño histológico inicial, 3 casos de este grupo mostró una imagen de HCA agresiva que inclusive se diagnosticó inicialmente como cirrosis con fibrosis severa y que mostraron mejoría impresionante con el uso de un agente antifibrótico (Colchicina 1 mg diario oral) durante un año de tratamiento.<sup>(19)</sup> En los otros 3 casos recibieron PDN + AZA a dosis convencionales y la evolución fue hacia la normalidad en la subsecuente biopsia hepática, uno de estos casos persistió con discreta fibrosis pericelular. En dos casos de evolución de HCA fue hacia hepatocarcinoma; ambos casos tenían AgsVBH positivo y cursaron con cirrosis macronodular previa.

Aquellas biopsias que presentaron patrón histológico de HCP (11 casos) 8 casos evolucionaron hacia la HCA y 2 casos a cirrosis.

### c) TOXICIDAD Y EFECTOS INDESEABLES DEL TRATAMIENTO

Los corticosteroides pueden producir efectos de tipo cosmético que son benignos y efectos secundarios graves. En nuestra serie los efectos cosméticos aparecieron rápidamente durante la administración del tratamiento con PDN y estos incluyeron la aparición de fascias cishingoide o de "luna llena", acné facial y de tronco superior, obesidad moderada y aparición de

giba dorsal. Todos estos efectos indeseables no obligaron a suspender el tratamiento ya que al observar mejoría de la hepatopatía, la suspensión gradual de la droga se acompañaba de una desaparición casi paralela de estos efectos.

Cuando uno observa efectos secundarios graves por el uso de la PDN o sus derivados, es mandatorio la suspensión del tratamiento; estos efectos graves incluyen la presencia de colapso vertebral, necrosis aséptica de la cabeza femoral, psicosis esteroidea, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

En aproximadamente el 20% de los enfermos que respondieron al tratamiento tuvieron efectos cosméticos por PDN, en aquellos casos que no hubo respuesta (20%) los efectos tóxicos se presentaron en el 30% aproximadamente.

Otras observaciones mencionan que los fenómenos secundarios aparecen en el 10% de los enfermos que toman 10 mg de prednisona diariamente durante un período de 2 años y en el 40% de los pacientes que toman 20 mg de PDN diarios durante el mismo período.

La presencia de hipoalbuminemia sostenida por mucho tiempo y la aparición de hiperbilirrubinemia hace que los efectos tóxicos graves sean más frecuentes, la explicación que se le puede dar es que en enfermos hipoalbuminémicos, la fracción libre de los corticosteroides (fracción activa) aumenta proporcionalmente a la reducción de los sitios para el transporte de los corticosteroides (hipoalbuminemia).

Por otro lado la hiperbilirrubinemia puede desplazar a los corticosteroides de su sitio de unión con la albúmina y puede producirse un aumento de la fracción libre de la medicación. (20-21)

#### d) MORTALIDAD

El 23% de los enfermos falleció y sus características se muestran en la tabla IV. De estas características por lo menos 3 de ellas son de mal pronóstico. La presencia de AgsVGH en 6 casos no significa en esta serie que a--quellos con A + sea de mal pronóstico ya que en nuestros casos les va igual a los AG + que a los negativos.

La (Fig. 4) muestra que la insuficiencia hepática es la principal causa de muerte (34,72%) seguida del sangrado de tubo digestivo alto por ruptura de várices esofágicas (26,08%). En solo 2 de los 4 casos muertos por Sepsis se pudo aislar el germen causal (E. coli y 9. Aureus) en sangre periférica.

#### e) SOBREVIDA

Para estimar la sobrevida de los 100 casos utilizamos una tabla de sobrevividencia actuarial a 10 años. La (Fig. 5) muestra que el 77,8% está vivo a los 10 años.

Al término de este período se habían perdido 39 enfermos de la consulta externa.

#### DISCUSION Y CONCLUSIONES

El presente trabajo analiza en forma retrospectiva los primeros 100 casos de HCA estudiados en la Clínica de Hígado del Instituto Nacional de la Nutrición.

Las formas clínicas de presentación de esta serie son semejantes a las publicadas en Estados Unidos de Norte America y en Europa

La etiología de la enfermedad parece ser más frecuente por virus no A - no B debido al antecedente tan alto de transfusiones sanguíneas. La incidencia de cronicidad por transfusiones o por la administración de ciertos fac

tores de la coagulación en otras series es de 30 a 40%, (22-23) aunque otros autores muestran hasta un 50% incluyendo formas crónicas persistentes. (24-25)

Lo cierto es que la cronicidad se debe a propiedades inmunológicas del huesped, y, existe de hecho un grupo de pacientes en donde la susceptibilidad es mayor y estos son: los afectados por el síndrome de Down, los pacientes transplantados de riñón y los pacientes nefróticos sometidos a diálisis crónicas o hemodiálisis.

Recientemente se ha estudiado con mayor interés a los homosexuales, ya que es otra población muy susceptible a hepatopatías crónicas (26) mayor que la población general. En este reporte este antecedente fué negativo.

Nosotros encontramos que 29% de los casos era positivo para el AgsVBH, contrario a lo reportado por otros autores en donde el 10% tiene positividad para el antígeno.

Debido a la reciente introducción de determinaciones de antígenos para virus A y B así como sus anticuerpos, no fué posible hacer un análisis de la presencia de ciertas porciones del Ag de SVBH, como lo es la porción central de éste antígeno, ya que nos da información de tipo pronóstico cuando se encuentra presente como único dato positivo en una determinación de antígenos, puede ser un indicador de progresión a Cirrosis y/o hepatoa. (27)

El análisis de las inmunopatías asociadas a HCA mostró que el 40% de éstos pacientes fallan a respuesta al tratamiento, y como se mencionaba anteriormente en gran parte la respuesta de los enfermos con procesos autoinmunes es impredecible y además rebelde en su manejo. Desgraciadamente no se estudió la función celular y humoral de estos enfermos por ser un estudio retrospectivo, y saber el porqué de esta falla al tratamiento. Williams re-

cientemente ha publicado estas alteraciones. (28)

Las conclusiones del seguimiento histológico muestran una alta incidencia de Cirrosis Hepática al iniciar su estudio, y que la evolución natural de la HCA es por lo general a la cirrosis o bien, en aquellos casos que responden al tratamiento convencional es hacia la resolución total o a formas de HCP.

Por otra parte resulta interesante que los pacientes que inicialmente se habían diagnosticado como una cirrosis con intensa fibrosis revirtieron al ser tratados con colchicina, (19) esto abre un campo importante en el tratamiento de las formas agresivas de HCA. La evaluación hacia Hepatocarcinoma en nuestra serie es muy baja no obstante que la incidencia de Ags VBH es tres veces mayor que en otras series.

Un punto de mucho interés es la presencia de várices esofágicas en HCA. En el presente estudio solo 10% de los casos tuvieron várices esofágicas con imagen histológica de HCA + cirrosis y la presencia de sangrado estuvo ausente.

Parece ser que los enfermos tratados con PDN tienen menos riesgo de sangrado por varices (29).

Es bien conocido el efecto benéfico de los corticosteroides, solos o en combinación con azatioprina, en el pronóstico y sobrevida de pacientes con hepatitis crónica activa (30-32) y esto se confirma con las sobrevidas obtenida por nuestro grupo y la buena respuesta del tratamiento que a su vez correlaciona con lo descrito por Kirt (33) en Londres.

Parece ser que la azatioprina no modifica el curso de la enfermedad (34). Según los grupos europeos, esta se debe usar, si no se ha logrado remisión con una dosis de 20 mg diarios de PPN. (34)

Con el presente trabajo nosotros concluimos que:

- 1.- En México la HCA ocurre en similar frecuencia en ambos sexos, y que sus signos y síntomas de inicio no se aportan de lo expresado en la literatura sajona.
- 2.- Un alto porcentaje tiene historia de transfusión lo que podría hacer pensar en etiología por virus no A no B.
- 3.- La respuesta al tratamiento es buena en el 80% de los casos y su supervivida alcanza el 77,8% a 10 años.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
CRITERIOS DE ACTIVIDAD

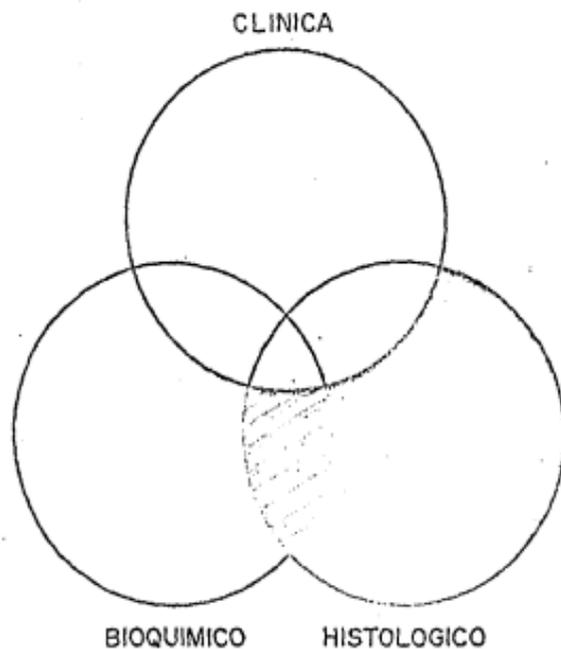


FIG 1

TABLA I

HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
100 CASOS

ANTECEDENTES	%
TRANSFUSIONALES	85
HEPATITIS VIRAL	43
INMUNOPATIA ASOCIADA	20
ALCOHOLISMO	20
DIABETES M.	20
DROGAS:	
ALFA METIL DOPA	8.0

HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
100 CASOS

ALTERACIONES DE LABORATORIO

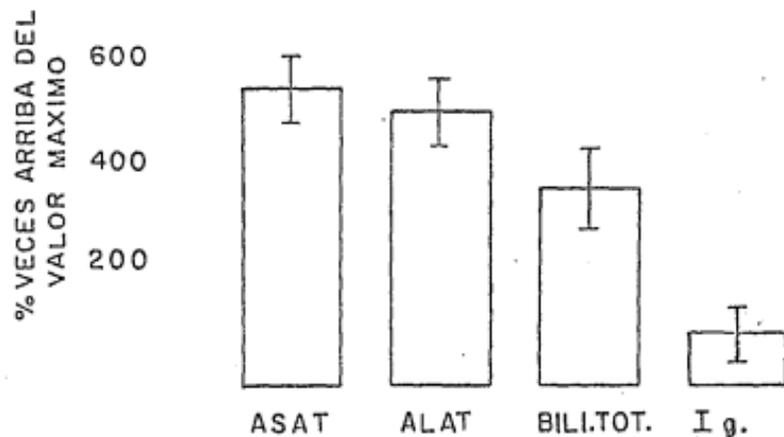


FIG 2

## T A B L A II

### HEPATITIS CRONICA ACTIVA

#### CARACTERISTICAS INICIALES DE 100 PACIENTES

	%
ICTERICIA	54
HEPATOMEGALIA	70
ESPLENOHEGALIA	23
DOLOR ABDOMINAL	30
BILIRRUBINAS TOTALES	3.7 mg%
TRANSAMINASAS	
TGP	224 U.I
TGO	215 U.I.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
MARCADORES INMUNOLOGICOS-VIRALES % POSITIVIDAD  
100 CASOS

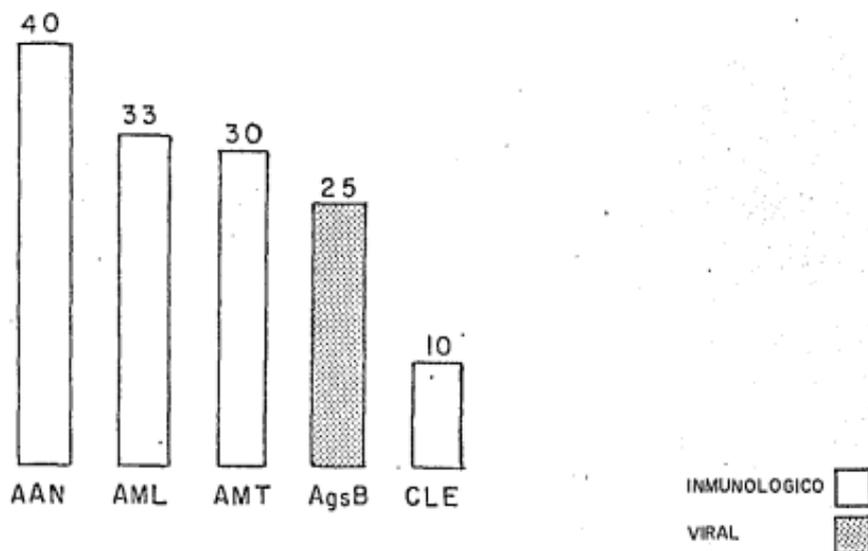


FIG 3

TABLA III  
HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
100 CASOS

FORMAS DE TRATAMIENTO Y RESPUESTA

DROGA	DOSIS mg.	% RESPUESTA
PREDNISONA + AZATIOPRINA	10 50	80
PREDNISONA	10 - 60	10
NO TRATAMIENTO	-	10

TABLA IV

HEPATITIS CRONICA ACTIVA

MORTALIDAD

CARACTERISTICAS DE 23 PACIENTES

	ptes - %
CIRROSIS +HCA (Biopsia inicial)	12 (52.2)
AgsVBH	6 (26.0)
VARICES ESOFAGICAS	12 (39.0)
PADECIMIENTOS AUTOINMUNES ASOCIADOS	4 (17.3)

HEPATITIS CRONICA ACTIVA  
100 CASOS  
MORTALIDAD

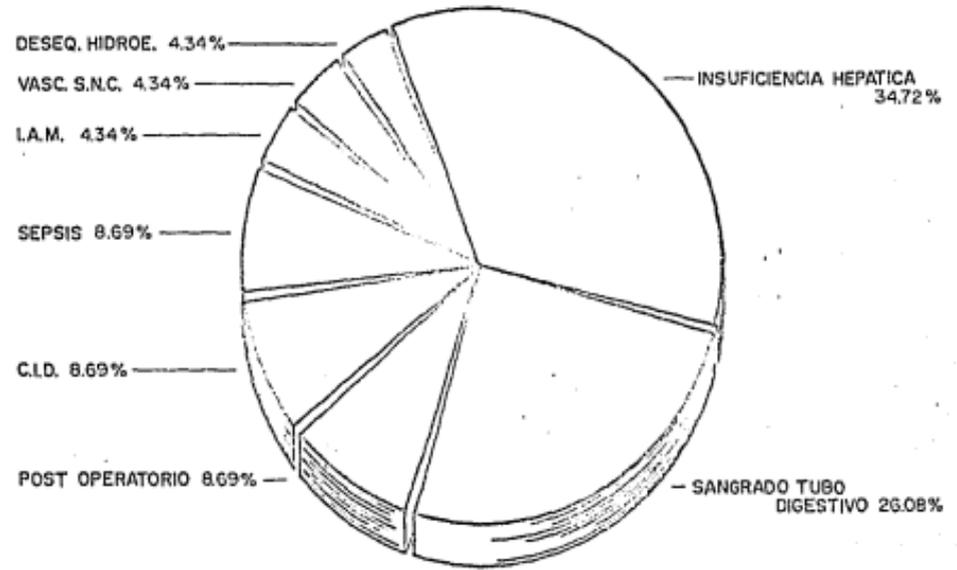


FIG 4

(2)

SOBREVIDA EN 100 CASOS CON  
HEPATITIS CRONICA ACTIVA

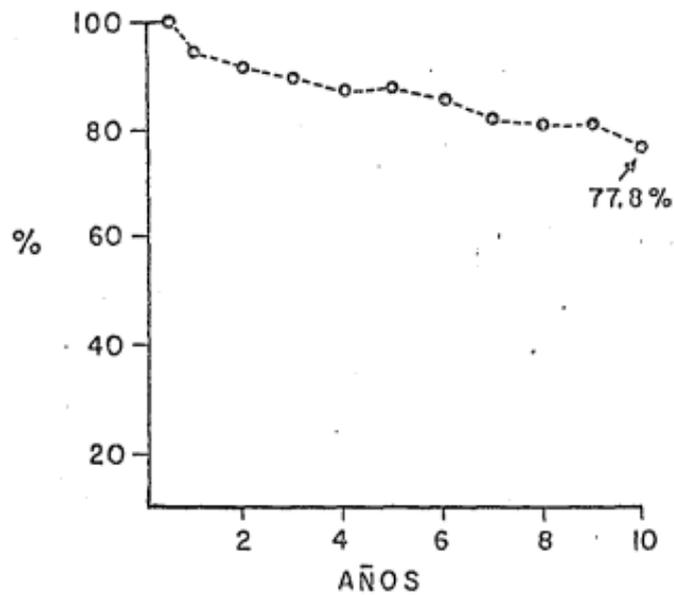


FIG 5

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bergstrand H.: *Über die akute un chronische gelbeleratrophie*. G. Thieme, L. Leipzig 1930, 114 pages.
- 2.- Bjorbenoe M.: *Studies on serum proteins in hepatitis. III. Serum protein variations in chronic hepatitis and clinical course of disease.*  
*Acta Med Scand.* 132: 170-180, 1948.
- 3.- Bjorneboe M and Raaschou F.: *Pathology of subchronic atrophy of liver.*  
*Acta Med Scand. Suppl.* 234: 41-62, 1949.
- 4.- Bearn AG, Kunkel HG and Slater RJ.: *The problem of chronic liver disease in young women.*  
*Am J Med* 21: 3-15, 1956.
- 5.- Zimmerman HJ, Heller P and Hill RP.: *Extreme hyper globulinemia in sub-acute hepatic necrosis.*  
*N. Engl J Med* 244: 295-299, 1951.
- 6.- De Groote J, Desment UJ, Gedyk D et al.: *A classification of chronic hepatitis.*  
*Lancet* 2: 626-628, 1968.
- 7.- International Group.: *Acute and chronic hepatitis revisited.*  
*Lancet* 11: 914, 1977.
- 8.- Sherlock S.: *Progress report. Chronic Hepatitis.*  
*Guth* 15: 581-595, 1974.
- 9.- Popper H and Schaffner F.: *The vocabulary of chronic hepatitis.*  
*N. Eng J Med* 284: 1154-1156, 1971.
- 10.- Dietrichson O.: *Chronic persistent hepatitis: A clinical, serological and pronostic study.*  
*S Cand J Gastroenterol* 10: 249-255, 1975.

- 11.- Czaia AJ, Ludwig, Baggenstos AH and Wolf AM.: Corticosteroid treated chronic active hepatitis in remission. Uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis.  
N Engl J Med 304: 5-9, 1981.
- 12.- Mistitis SP and Blackburn CRB.: Active chronic hepatitis. Am J Med 48: 484-493, 1970.
- 13.- Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA et al.: A serum antigen ( Australia antigen) In Down's syndrome, leukaemia and hepatitis.  
Ann Int Med 66: 924-931, 1967.
- 14.- Blumberg BS, Friedlaender JS, Woodside A et al.: Autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans.  
Proc Nat Acad Sci 62: 1108-1115, 1969.
- 15.- Wright R, McCollum RW and Klatskin G.: Australia antigen in acute and chronic active hepatitis.  
Lancet 11: 117-121, 1969.
- 16.- Gitnick GL, Gleich GJ, Schoenfield LJ et al.: Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis.  
Lancet 11: 285-288, 1969.
- 17.- Mackay IR, Morris PJ.: Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1, 8.  
Lancet 11: 793-795, 1972.
- 18.- Summerskill WHJ.: Chronic active liver disease re-examined prognosis hopeful.  
Gastroenterology 66: 450-464, 1974.
- 19.- Kershenovich D, Pérez Tamayo R, G Tsao G y Rojkind M.: Utilidad de la colchicina en Hepatitis Crónica Activa grave.  
Rev. Gastro Mex. 46: 247A, 1981.

- 20.- Uribe M, Wolf AH and Summerskill WHJ.: Steroid side effects during therapy of chronic active liver disease.  
Gastroenterology 71: 439, 1976.
- 21.- Uribe M, Go VLW and Summerskill WHJ.: Why hypoalbuminemia and hyperbilirubinemia predispose to steroid side effects during treatment of chronic active liver disease.  
Gastroenterology 73: 1143, 1977.
- 22.- Koretz RL and Gitnick GL.: The long term course of non A non B post-transfusion hepatitis.  
Gastroenterology 69: 349-400, 1978.
- 23.- Berman M, Alter HJ, Ishak KG et al.: The chronic sequelae of non A non B hepatitis. Ann Int Med 91: 1-6, 1979.
- 24.- Knodell RG, Conrad ME and Ishak KG.: Development of chronic liver disease after acute non A non B post transfusion hepatitis: rol of gamma globulin prophylaxis in its prevention.  
Gastroenterology 72: 902-909.
- 25.- Nielsen JP, Dietrichson O, Elling P et al.: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute hepatitis. Development of chronic hepatitis.  
N Engl J Med 285: 117, 1971.
- 26.- Ellis UJR, Murray-Lyon IH, Coleman JC et al.: Liver disease among homosexual males.  
Lancet 1: 903-904, 1979.
- 27.- Goudeau A, Coursaget P, Drucker J et al.: HBsAg negative chronic active hepatitis related to hepatitis B virus.  
Med Microbiol Immunol. (Berl) 166: 231, 1978.

- 28.- Eddleston ALMF, Williams R.: Inadequate antibody response to HBsAg or suppressor T cell defect in development of active chronic hepatitis.  
Lancet 2: 1543-1545, 1974.
- 29.- Czaja AJ, Wolf and Summerskill.: Development and early prognosis of esophageal varices in severe chronic active liver disease treated with prednisone.  
Gastroenterology 77: 629-633, 1979.
- 30.- Soloway RD, Summerskill WHJ, Gaggensstoss AH et al.: Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: A controlled study of treatments and early prognosis.  
Gastroenterology 63: 820-833, 1972.
- 31.- Cook GC, Mulligan R and Sherlock S.: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis.  
Q.J. Med 40: 159, 1971.
- 32.- Murray-Lyon H, Stern RB and Williams R.: Controlled trial of prednisone and azathioprine in acute chronic hepatitis.  
Lancet 1: 735, 1973.
- 33.- Kirk AP, Jain S, Pocock S et al.: Late results of Royal Free Hospital Controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen chronic active hepatitis.  
Gut 21: 78, 1980.
- 34.- Summerskill WHJ, Korman HG, Ammon HV et al.: Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared.  
Gut 16: 876, 1975.
- 35.- Sherlock S.: Chronic Hepatitis. In disease of the liver and biliary system.  
Six Edition 270: 294, Blackwell Scientific Pub. 1981.