

TRABAJOS ORIGINALES

Estudio Comparativo de la Hepatitis Viral Aguda Tratada con Corticosteroides

DRES: GUIDO JIMÉNEZ*
FERNÁN LARA**
GUIDO MIRANDA***
SAEED MEKBEL****

Los recursos terapéuticos son escasos en la gran mayoría de las enfermedades parenquimatosas hepáticas, sean éstas de evolución aguda o crónica. El clínico ha tenido siempre conciencia de la limitación de su arsenal terapéutico y son pocos los recursos que realmente pueden modificar la evolución natural de las hepatopatías. De ahí que en todo momento esté dispuesto a ensayar, con fundamento o empíricamente, todos los fármacos a su disposición. Estos conceptos se aplicaron cuando aparecieron los corticoides, especialmente en la hepatitis por virus en que, siendo un padecimiento casi siempre de evolución benigna, deja un 2 a 3% de mortalidad y un número variable, pero siempre importante, de secuelas anatomo-funcionales en el hígado (1). Es más, habiendo sido reconocida en muchas partes como principal agente etiológico en la cirrosis hepática, (2-3) el clínico está dispuesto a emplear cualquier procedimiento que modifique la actitud terapéutica pasiva "reposo estricto y dieta restringida en grasas", con su larga evolución de 6 a 8 semanas.

Los caracteres farmacodinámicos de los corticoides los hace, al menos en principio, útiles en la hepatitis viral (4). Si aceptamos los nuevos postulados de teoría que la hepatitis viral, iniciada por un componente infeccioso puro, se prolongue y complica en su evolución por fenómenos de autoinmunidad, (3) manteniendo la inflamación y producción del tejido fibroso, los corticoides serían de gran utilidad al inhibir justamente estas condiciones (5). Súmese a estas características, el efecto reductor no bien conocido sobre los niveles de bilirrubinemia, (6) así como la mejoría subjetiva y del apetito que produce sobre el paciente, y tendremos aún más razones para aceptar su uso.

Sin embargo, desde los trabajos iniciales de Evans (4) todos se han planteado los peligros del uso clínico de los corticoides, con especial referencia

* Sección Medicina Hospital Central C.C. S.S. y Cátedra de Fisiología Universidad de Costa Rica.
** Sección Medicina Hospital Central C.C. S.S.
*** Jefe Sección Medicina Hospital Central C.C. S.S.
**** Servicio Anatomía Patológica Hospital Central C.C. S.S.

a las recaídas por su interferencia en los mecanismos de inmunidad, propagación de las infecciones, producción de sangramientos digestivos, psicosis, etc., condiciones que naturalmente pueden aparecer en las hepatopatías graves y que podrían ser aceleradas por los derivados de la cortisona.

De ahí que siendo bastante contradictoria la experiencia reportada, mucho queda por ser dicho sobre el empleo de corticoides en hepatitis viral, tanto en la evolución de los resultados inmediatos, como a distancia. Hemos establecido que la hepatitis viral es muy frecuente en nuestro medio y que representa al principal agente etiológico en la cirrosis hepática (1). De ahí nuestro propósito de estudiar comparativamente los efectos del tratamiento con corticoides, tanto desde el punto de vista clínico y bioquímico, como anatomopatológico, durante las manifestaciones de enfermedad aguda y de sus condiciones a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

En el lapso comprendido de enero de 1962 a setiembre de 1963, se estudiaron 68 pacientes de hepatitis viral aguda en la Sección de Medicina del Hospital Central de la C.C. S.S. De esta población se excluyeron del presente trabajo 10 pacientes por sufrir enfermedades concomitantes.

Los 58 pacientes fueron distribuidos en dos grupos en la siguiente forma:

GRUPO A: Grupo de control, constituido por 22 pacientes los cuales recibieron el tratamiento clásico de reposo, dieta y suplementos vitamínicos.

GRUPO B: 36 pacientes tratados en igual forma que a los del grupo A y a los cuales se les agregó betametasona (celestone*) a dosis inicial de

GRAFICA No. 1

HEPATITIS VIRAL AGUDA

Distribución por edades y sexo

| EDAD | SIN BETAMETASONA | | CON BETAMETASONA | |
|----------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | FEMENINO | MASCULINO | FEMENINO | MASCULINO |
| 10 - 19 años | — | 1 | 1 | 4 |
| 20 - 29 años | 5 | 6 | 2 | 11 |
| 30 - 39 años | — | 3 | 1 | 9 |
| 40 - 49 años | — | 3 | 1 | 5 |
| 50 - 59 años | 1 | — | — | 2 |
| 60 - 69 años | 2 | — | — | — |
| 70 - 79 años | — | 1 | — | — |
| TOTAL | 8 | 14 | 5 | 31 |
| PROMEDIO EDAD | 35,13 AÑOS | | 31,24 AÑOS | |

* Cedido gentilmente por Schering Corporation.

2 mg diarios durante los primeros 8 días, y luego en dosis decreciente hasta su supresión total al cabo de 40 días.

El promedio de inicio en la administración del corticosteroide fue de 3.89 días posteriores a su ingreso al Hospital.

El criterio diagnóstico para ambos grupos se basó en la historia clínica, elevación de transaminasas en el suero, bilirrubinemias elevadas y biopsia hepática por punción en el 94.44% de los pacientes.

El control de la evolución del padecimiento se llevó a cabo por medio de la determinación seriada de los valores de transaminasemias, fosfatasmias alcalinas y bilirrubinemias, realizadas cada quinto día.

La distribución de ambos grupos por edad y sexo, así como los promedios de estancia hospitalaria pueden observarse en la gráfica N° 1.

RESULTADOS:

COMPORTAMIENTO DE LA TRANSAMINASEMIA

Es bien conocido el hecho de que los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica son reflejo fiel de los procesos de necrosis tisular en especial, de necrosis hepática, (7-8-9-10-11-12-13-14-15). Es por este motivo que hemos considerado el comportamiento de esta enzima, durante la evolución de la enfermedad como índice valedero de la actividad necrótica provocada por esta entidad nosológica.

En la gráfica N° 2 hemos inscrito los niveles de transaminasemias como abscisa y los días de evolución como ordenada, a fin de obtener curvas que evidencien, comparativamente el comportamiento de las transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacética en ambos grupos de pacientes.

Como punto de partida hemos considerado el día de ingreso al hospital como día primero en la evolución, aún cuando sabemos que el padecimiento se inició un tiempo antes difícil de determinar.

En el grupo A el paciente obtuvo un promedio de T-SGP al ingreso de 818 u/ml, nivel que descendió en forma progresiva, llegando a 100 U. a los 20 días de evolución, continuando al mismo nivel por 5 días más, para luego reiniciar el descenso y llegar a 60 U. el día 35 del período sintomático.

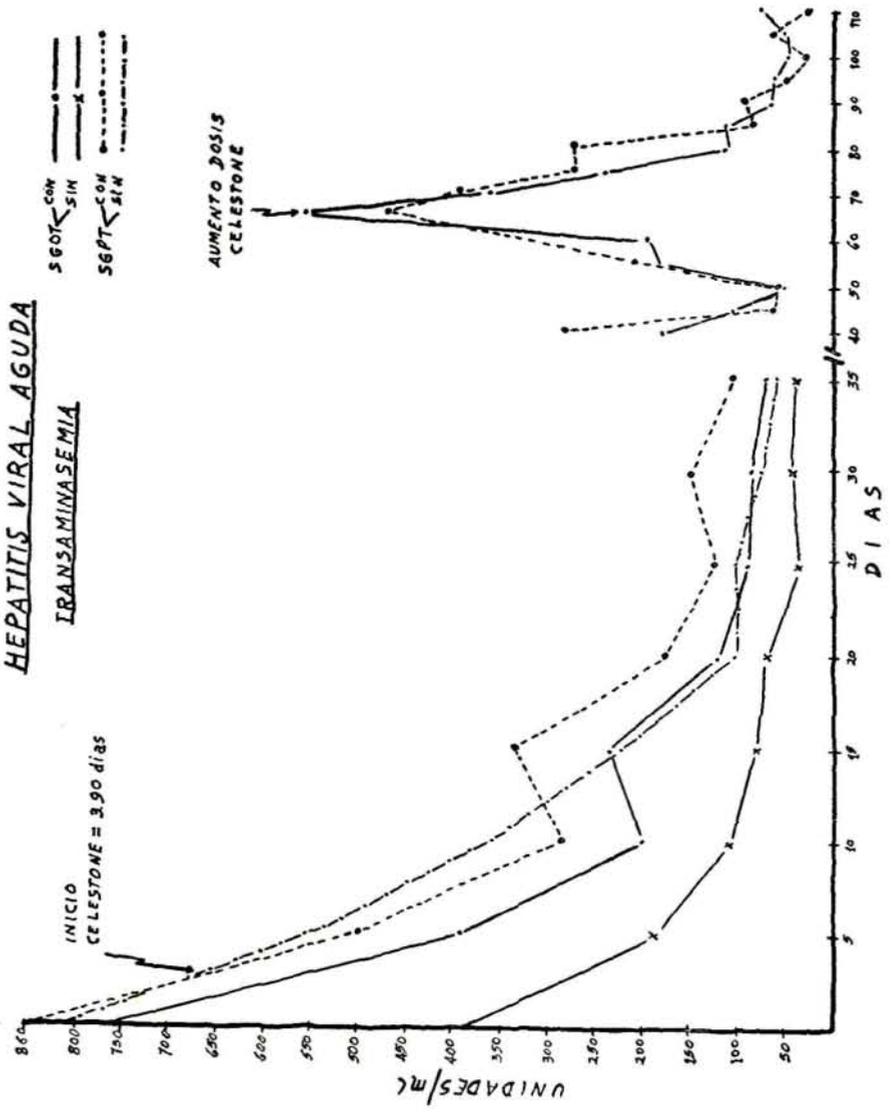
En el grupo B, pacientes tratados con betametasona, se obtuvo un promedio de 851/ml el día de su ingreso. Al 10° día de enfermedad se observó un muy marcado descenso a 279 unidades, con un ascenso posterior a 339 unidades sin que se notara deterioro concomitante del estado general.

En los días subsiguientes, la curva reinició su descenso hasta 174 unidades el 20° día de enfermedad. Hubo un nuevo descenso hasta 124 unidades al día 25 seguido de un segundo ascenso hasta 150 U. para concluir con una cifra de 106 al 35° día. Es importante hacer resaltar que ninguno de los ascensos anotados corresponden a aumento de la actividad física de los pacientes.

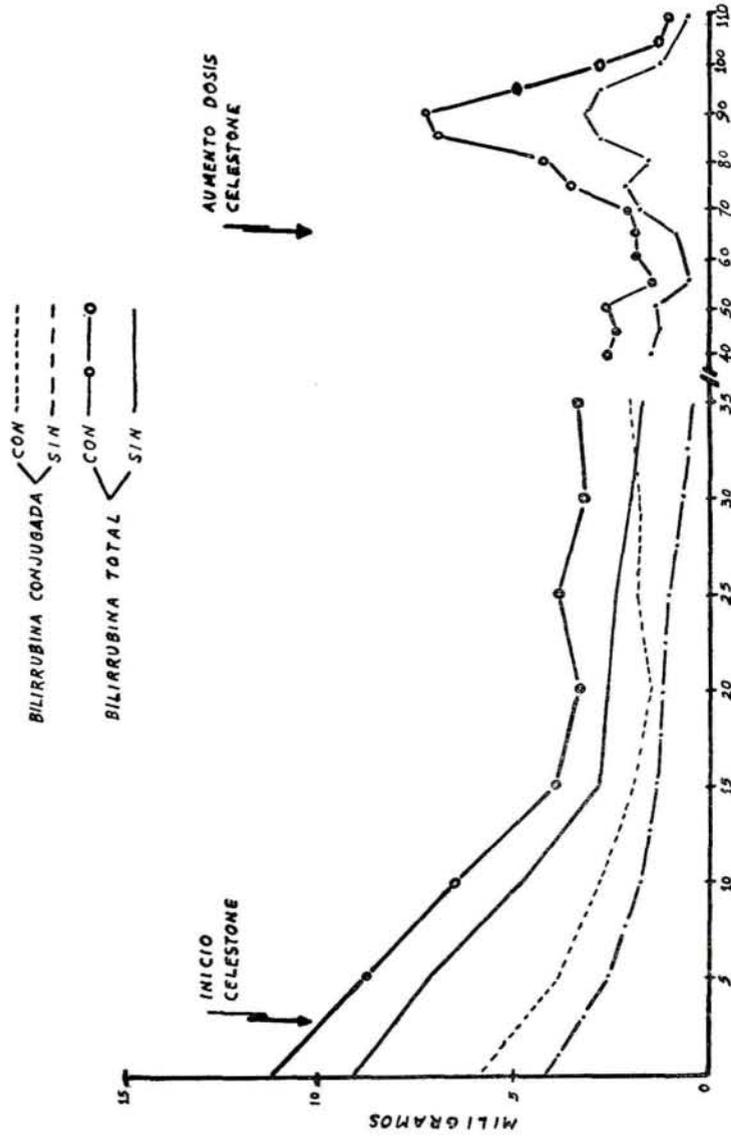
Las curvas de transaminasemia glutámica oxalacética, tanto de los pacientes con betametasona o sin ella, mostraron un comportamiento similar a las curvas de 7-SSP aún cuando los promedios iniciales y de días siguientes fueron numéricamente inferiores. Hubo también ascenso de los niveles sufrido al 15° día de evolución en los pacientes del grupo B.

El análisis estadístico de la distribución de frecuencia realizado comparativamente en los grupos A y B, demuestra una diferencia significativa para ambas transaminasas (T-SGP: P-0.001 y T-SGO: P-0.001).

GRAFICA No 2
HEPATITIS VIRAL AGUDA
TRANSAMINASEMIA

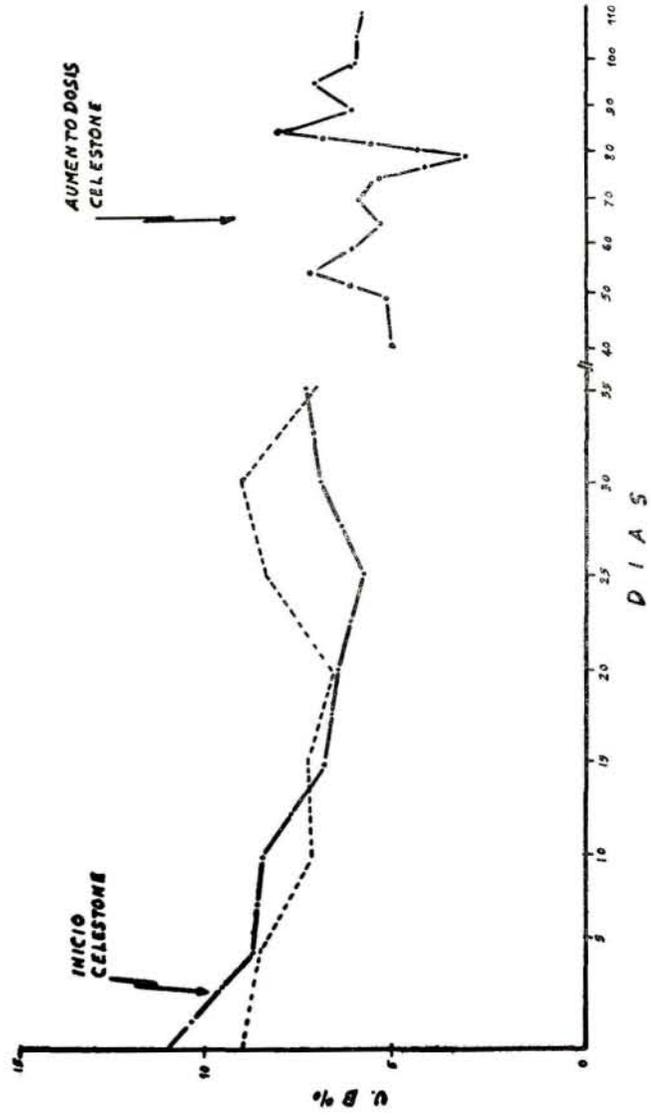


GRAFICA No 3
HEPATITIS VIRAL AGUDA
BILIRRUBINEMIA



GRAFICA No 4
HEPATITIS VIRAL AGUDA
FOSFATASEMIA ALCALINA

FOSF. ALCAL. CON ———
SIN - - - - -



COMPORTAMIENTO DE LA BILIRUBINEMIA:

En lo referente bilirrubinemias conjugada y total seguimos idénticas pautas que para las transaminasas, (Gráfica N° 3).

El promedio de Bilirubina conjugada en los pacientes del grupo A, al momento del ingreso, fue de 4.24 mg%, cifra que al 20º día descendió a 1.26 mg%, continuando su ritmo declinante hasta normalizarse al día 35 de evolución.

En el grupo B, el promedio de ingreso fue de 5.91 mg%, mismo que al 20º día se encontró en 1.47 mg%, para luego adquirir una conducta ascendente hasta 2.00 mg% al 35º día de evolución.

Las curvas de bilirubina total de los grupos A y B, dibujan un perfil en todo semejante a las correspondientes de bilirubina directa, desde luego con cifras mayores como es de esperarse.

Practicando el análisis estadístico en igual forma que para las transaminasas, se obtuvo diferencia significativa.

(B.C.: $P=0.001$ y BT: $P=0.001$).

COMPORTAMIENTO DE LA FOSFATASEMIA ALCALINA

La cifra promedio de fosfatasas alcalinas en los pacientes del grupo A, a su ingreso, fue de 8.86 U.B. (Gráfica N° 4).

Hasta el 20º día se observó un descenso paulatino llegando a una cifra de 6.60 U.B. A partir de ese momento se notó un aumento marcado, alcanzando determinaciones superiores a las del ingreso, con promedio de 9.08 U.B. al día 30 del padecimiento. Finalmente, al día 35 la cantidad obtenida fue de 7.04 U.B.

Los pacientes del grupo B, ingresaron con un promedio de 10.82 U.B., evidenciando luego un ritmo descendente paulatino que se prolongó hasta el 25º día cuyo nivel fue de 4.82 U.B. Posteriormente se observó un marcado ascenso a 6.90 y 7.35 U.B. al 30 y 35 días de evolución, respectivamente.

Estadísticamente ambas curvas tienen diferencia significativa ($P=0.001$).

RESUMEN Y COMENTARIO:

1.—Se estudiaron 58 pacientes afectados de Hepatitis Viral Aguda, distribuidos en dos grupos, uno de los cuales recibió tratamiento con betametasona.

2.—Todos los pacientes se controlaron con determinaciones seriadas de transaminasemia glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, bilirubinemia total y conjugada y fosfatasemias alcalinas.

3.—El estudio comparativo de las curvas de transaminasemias de ambos grupos de pacientes, demuestra:

- a)—Un descenso más rápido en los pacientes que recibieron betametasona.
- b)—Ascenso transitorio subsecuente en el mismo grupo sin que corresponda a un aumento de actividad física.
- c)—Persistencia de niveles más elevados en el grupo B en relación con el grupo A.
- d)—Evidencia estadística de influencia adversa del tratamiento con betametasona.

4.—El comportamiento de las bilirrubinemias demuestra:

- a)—Descenso progresivo de la curva de Bilirrubina conjugada hasta cifras normales en el grupo A.
- b)—Descenso similar para el grupo B hasta el 20º día, con elevación posterior sostenida.
- c)—Igual comportamiento para Bilirrubina total.
- d)—Evidencia estadística de influencia adversa del tratamiento con beta-metasona.

5.—La gráfica de fosfatasa alcalina muestra:

- a)—Descenso mayor y persistente de los niveles para los casos que recibieron corticosteroides.
- b)—Significancia estadística benéfica del tratamiento.
- c)—Se hace notar que los fosfatasas alcalinas permanecen elevadas, en presencia de cifras normales de bilirrubina al final del período de internamiento.

6.—De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, no creemos que sean de utilidad los corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis Viral Aguda, no complicada, ya que no acortan el período de evolución de la enfermedad por lo que debe limitarse su uso, como medida coadyuvante, a los casos que cursan con insuficiencia hepática grave.

ADDENDUM:

En todas las gráficas presentadas, y a partir del día 40 de evolución, se observan curvas que corresponden a dos casos, tratados con betametasona, uno de los cuales desarrolló cirrosis portal post-hepatitis y el segundo, al momento de este reporte, presentaba hepatitis viral activa, de 9 meses de evolución. Ambos casos comprobados por biopsias hepáticas seriadas.

Se plantean las posibilidades siguientes:

- a)—En el primero de los casos, considerada la cirrosis como el resultado de un fenómeno de autoinmunidad, el corticosteroide fue incapaz de inhibir dicho proceso.
- b)—En el segundo caso, la administración del corticosteroide parece haber favorecido la persistencia del fenómeno infeccioso.
- c)—Ambos casos pueden ser debidos a la evolución natural de la enfermedad o a influencia secundaria del corticosteroide.

NOTA: Los autores agradecen profundamente al señor Rafael Hernández, Jefe del Departamento de Bioestadística, el análisis de los innumerables datos de este trabajo y al Lic. Luis Solano, Jefe del Laboratorio Clínico del Hospital Central C.C. S.S., los análisis bioquímicos de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—MIRANDA G.
Act. Méd. Cost. 1:129, 1958.
- 2.—KLATSKIN, G.
Am. J. Med. 25:333, 1958.
- 3.—MCKAY, I. R.
Gastroenterology 40:617 1961.
- 4.—EVANS, A. S.; SPRINTZ, N. y NELSON, A.R.
Ann. Int. Med. 38:1134, 1953.
- 5.—GOODMAN, L. S. AND GILMAN, A.
Pharmacological Basis of Therapeutics 2nd. Edition, The Mc Millan Co. N. Y.
Pag. 1162, 1955.
- 6.—PANEL DISCUSSION.
Recent Advances in Management of Biliary.
Tract Problems. Am. J. Gastroent. 40, 1963.
- 7.—WROBLEWSKI, F. AND LA DUE, I S.
Am. Int. Med. 45:801, 1956.
- 8.—HOLANDER, I. W., SHEPPARD, E. AND RÁYNE, M. A.
J. Am. Med. Ass. 163:1461, 1957.
- 9.—HILL, E.: AND ZLEVE, L.
Am. J. Clin. Pathol. 27:6, 1957.
- 10.—WROBLEWSKI, F. AND LA DUE, I S.
J. Am. Med. Ass. 160:1130, 1956.
- 11.—HOLANDER, D. W.,
J. Lab. Clin. Med. 46:831, 1955
- 12.—LEVINA, R.
Med. Clin. North America 43:379, 1959.
- 13.—LOBO-PARGA, G. AND PÁRROCHIÁ, E.
Boletín Hosp. S. J. de Dios 6:8.
- 14.—KATZ, R.; BUCCI, N.; VELASCO, M.
Rev. Med. Chile 46:25, 1958.
- 15.—CHINSKY, M.; SHMGRANOFF, G. L. AND SHARRY, S.
J. Lab. Clin. Med. 47:108, 1956.