

Tratamiento

J. I. Varela * / S. Rull **

Introducción

El tratamiento de la hepatitis crónica sigue siendo discutido y de resultados no del todo satisfactorios. La mayoría de los fármacos utilizados, por otra parte, poseen efectos secundarios importantes, siendo por lo tanto imprescindible una valoración previa de los riesgos y beneficios para cada enfermo en particular. Así mismo, es importante establecer un diagnóstico preciso diferenciando las distintas formas de hepatitis crónica, que requieren medidas terapéuticas diferentes.

Hepatitis crónica persistente (HCP)

Casi todos los autores la consideran de buen pronóstico^{3, 4, 5, 11, 39, 41, 47, 48, 55}. Nosotros no prescribimos ningún tratamiento farmacológico y sólo ocasionalmente el meramente sintomático, permitiendo al enfermo que lleve una vida totalmente normal. La dieta deberá ser amplia sin ningún tipo de restricciones. En cuanto a las recomendaciones hechas por otros autores⁴⁷ de proscribir el alcohol, consideramos que esta recomendación es relativa y que el enfermo deberá abstenerse del alcohol en la misma medida que debe hacerlo una persona sana.

En ocasiones, la diferenciación entre hepatitis crónica persistente y activa es difícil. En estos casos, nuestra manera de proceder es la de mantener una actitud de alerta, actuando con prudencia, realizando controles clínicos y de laboratorio más frecuentes y eventualmente anatomopatológicos.

Según nuestra experiencia, rara vez una hepatitis crónica persistente se transforma en activa (3 %), mientras que otros autores⁵⁷ indican que su frecuencia es mayor. Cuando esto sucede, es necesario revisar la primera muestra biopsica para descartar un posible error diagnóstico ya que inicialmente podría tratarse de una hepatitis crónica activa. Esto demuestra la necesidad de estrecha colaboración entre el clínico y el patólogo para conseguir una mayor eficacia diagnóstica y por lo tanto terapéutica.

Hepatitis crónica activa (HCA)

Su pronóstico es más incierto y grave, por lo tanto, la terapéutica a instaurar será más enérgica^{3, 5, 27, 30, 32, 33, 47, 49, 51, 55}.

Medidas generales

Los enfermos no precisan tratamiento dietético estricto ni reposo absoluto en cama. La dieta deberá ser amplia, variada y sin alcohol. Se evitarán los esfuerzos físicos importantes y la toma de medicación con posibles efectos hepatotóxicos.

La mayoría de los autores^{15, 34, 47} desaconsejan el embarazo hasta que no se haya conseguido una remisión clínico-analítica de 6 meses debido a la posible agravación de la hepatopatía durante el embarazo y a los efectos teratogénicos que pueden inducir los fármacos utilizados en el tratamiento de la HCA.

La hospitalización no es necesaria salvo si se presentan complicaciones.

Fármacos

Se han utilizado diversos fármacos con resultados discordantes, llegándose recientemente a la conclusión de que los corticoides y los inmunosupresores son los más eficaces agentes terapéuticos.

Los más utilizados son la prednisona y su metabolito prednisolona^{3, 6, 8, 36, 37, 43, 44, 57} y la azatioprina y 6-mercaptopurina^{2, 21, 24, 29, 31}, bien por separado o en combinación^{18, 23, 35, 49, 52}.

Además de estos, se han utilizado otros muchos medicamentos, la mayoría con resultados poco esperanzadores, tales como la ciclofosfamida, la cloroquina o la 6-tioguanidina. Recientemente se han incorporado la D-penicilamina, antivirales como el interferon^{10, 13, 17, 42} y el viridazol e inmunoestimulantes como la administración de factor de transferencia¹⁹, la BCG o el levamisole^{9, 53}.

Los inmunoestimulantes han sido probados con resultados diversos en enfermos con HCA por virus B, basándose en que estos fármacos estimularían al sistema inmunitario provocando la mayor destrucción de hepatocitos infectados pero también ocasionando la eliminación del virus. Pese a los resultados referidos, son medicamentos con alto riesgo y cuyo uso parece que debe proscribirse por ahora.

* Departamento de Digestivo.

** Departamento de Medicina Interna.

Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

En el tratamiento de la HCA deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

1. Selección del enfermo.
2. Elección del fármaco.
3. Pauta de tratamiento.
4. Supresión del tratamiento.
5. Pauta en caso de recidiva o fracaso terapéutico.

Selección del enfermo

Actualmente existe acuerdo casi general en tratar a todo enfermo con las siguientes características¹⁵ (tabla I):

- Cuando la biopsia hepática muestre signos de HCA avanzada, independientemente de las manifestaciones clínicas.
- Cuando los enfermos, sin presentar lesiones histopatológicas tan avanzadas, tienen una clínica florida y cumplen alguno de los siguientes requisitos biológicos: a) transaminasas elevadas más de 10 veces el valor normal o b) transaminasas 5 veces el valor normal con gammaglobulina doble de lo normal.

Tabla I. CRITERIOS DE SELECCION DE ENFERMOS PARA TRATAMIENTO DE HCA

1. Enfermos con puentes de necrosis o necrosis multilobulillar independientemente de la intensidad de su clínica.
2. Enfermos sin estas lesiones histopatológicas pero con clínica o alteraciones biológicas manifiestas:
 - GOT - GPT > 10 veces su valor normal.
 - GOT - GPT > 5 veces su valor normal y gammaglobulina doble de lo normal.
3. Enfermos paucisintomáticos o biológicamente poco activos pero con signos histopatológicos de HCA.

Aparte de estos dos grupos de enfermos cuyo tratamiento no parece ofrecer discusión existe otro grupo muy frecuente en nuestro medio cuyos datos biológicos no son tan patológicos y en los que la anatomía patológica tampoco presenta lesiones tan expresivas aunque sí son signos histopatológicos suficientes como para ser diagnosticado de HCA. En este grupo, nuestra conducta es la de realizar el tratamiento que a continuación indicamos, salvo en aquellos casos en los que el cuadro histopatológico no puede precisar bien si se trata de una HCP o de una HCA, lo que requiere seguir controlando periódicamente a tales enfermos hasta poder establecer un diagnóstico claro.

Elección del fármaco

— **Corticoides.** Su empleo en las hepatitis crónicas suele producir una rápida mejoría clínica y biológica, disminuyendo la bilirrubina, transaminasas y gammaglobulina (IgG sobre todo)^{20, 23, 28, 34, 43, 44} y observándose además un aumento de la albúmina y de la excreción de bromosulfaleína⁷. Reducen la morbilidad y por lo tanto el periodo de hospitalización, así como la mortalidad en los enfermos con HCA, al menos en las series referidas por diversos autores^{6, 8, 30, 36}.

Inicialmente, los corticoides fueron usados de modo empírico y pese a haberse demostrado su acción beneficiosa, su mecanismo de acción no está aún bien establecido. Modifican el metabolismo protéico, aumentando la síntesis de RNA, incrementando el ribosómico y haciendo aparecer nuevos tipos de RNA. Es por todo ello posible que puedan influir en la regeneración hepática. Además aumentan la linfocitosis, disminuyen la fagocitosis y actúan como antiinflamatorios.

Los más utilizados son la prednisona y la prednisolona. La prednisona es transformada por el hígado, por la acción de la 11- β hidroxisteroide dehidrogenasa, en prednisolona por lo que inicialmente se pensó que dicha conversión podría estar alterada en la HCA⁴⁰; pero recientemente se ha demostrado que el metabolismo de la prednisona en estas circunstancias es prácticamente normal^{46, 54} pudiéndose utilizar en el tratamiento tanto un fármaco como el otro.

Sus efectos secundarios bien conocidos deben siempre tenerse presentes.

— **Inmunosupresores.** Los más utilizados son la azatioprina o su metabolito la 6-mercaptopurina (6-MP) muchas de las veces asociados a los corticoides.

Aunque neutralizan la actividad del proceso patológico y disminuyen la morbilidad, su efecto sobre la supervivencia no ha sido demostrado. Además, en los casos en que se han utilizado la 6-MP o la azatioprina únicamente, es difícil llegar a conclusiones.

Al igual que la prednisona, la azatioprina debe ser metabolizada por el hígado, habiéndose comprobado que si la lesión hepática es importante, su acción terapéutica disminuye⁴⁹. La dosis utilizada es aproximadamente de 1,5 mg/kg/día. Se ha comprobado que 50 mg/día de azatioprina más 10 mg de prednisona es tan efectiva como 20 mg de prednisona sola⁴⁹. Posiblemente, la prednisona facilite al hígado el metabolismo de la azatioprina.

La elección de corticoides e inmunosupresores para el tratamiento de la HCA debe ser hecha basándose en la valoración de los posibles efectos secundarios de cada uno de estos fármacos^{14, 49} así como la presentación concomitante de enfermedades que contraindiquen el uso de alguno de ellos. En general, nosotros preferimos los corticoides solos o en algunos casos, asociados a inmunosupresores.

Pauta de tratamiento

En general, los tratamientos han de mantenerse durante periodos largos de tiempo, aumentando con ello el riesgo de aparición de efectos secundarios, lo que unido a la diversidad de cuadros anatomoclínicos que observamos en las HCA así como a las circunstancias personales de cada enfermo, hacen que sea difícil mantener una pauta rígida de tratamiento. En términos generales, se puede resumir diciendo que existen tres tipos de pautas^{6, 30, 36}:

- Dosis altas y mantenidas.
- Dosis moderadas, variando éstas de acuerdo con la actividad del proceso.
- Dosis bajas, mantenidas durante largo tiempo (años a veces).

Nosotros utilizamos una *dosis inicial* de 40-60 mg/día de prednisona, si se ha decidido el tratamiento únicamente con corticoides, disminuyéndola progresivamente durante el primer mes, hasta conseguir una *dosis de mantenimiento* de 8-16 mg de prednisona hasta lograr

la remisión. Si se decide utilizar la combinación con inmunosupresores, nuestra pauta es la de usar aproximadamente la mitad de la dosis de esteroides antes indicada y añadir 50-100 mg/día de azatioprina, realizando revisiones periódicas (cada 3 a 6 meses) según la respuesta al tratamiento observado (tabla II).

Tabla II. PAUTA DEL TRATAMIENTO DE HCA

	Prednisona	Prednisona + azatioprina
Dosis inicial	40-60 mg/día	20-30 mg + 50-100 mg
Dosis mantenimiento	8-16 mg/día	4-8 mg + 50 mg
Remisión	Interrumpir el tratamiento gradualmente durante 6 semanas	
Recidiva	Comenzar la pauta inicial	
Fracaso	60 mg/día. Disminuir según mejoría de pruebas hepáticas.	

Supresión del tratamiento

La finalidad del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad. Para comprobar si esto se ha conseguido, deberemos valorar conjuntamente la clínica, las pruebas funcionales hepáticas y la histología, considerando que si no hay sintomatología, las transaminasas son inferiores al doble de lo normal y la biopsia se ha normalizado o presenta cambios propios de HCP, la remisión se ha conseguido^{1, 49}.

De acuerdo con la mayoría de los autores^{1, 30, 34, 39, 47, 49}, consideramos necesario mantener el tratamiento en dosis decrecientes en un período no inferior a 6 semanas tras el logro de la remisión.

Pauta en caso de recidiva o fracaso

Las recidivas son frecuentes (aproximadamente 50 % de los enfermos tratados) y suelen evidenciarse en los 6 primeros meses tras el cese del tratamiento¹. En este caso se aconseja repetir la pauta inicial de tratamiento.

El fracaso se define por la ausencia de mejoría clínica y/o bioquímica que generalmente suele aparecer en los 3 primeros meses tras la instauración del tratamiento. En principio debe ser atribuido a un diagnóstico erróneo o a la utilización de una pauta de tratamiento incorrecta. Por lo tanto, lo primero que debe hacerse es revisar el diagnóstico y la pauta terapéutica inicialmente instaurada.

No obstante, existen casos en que pese a ser el diagnóstico y la pauta correctos, no se obtiene respuesta favorable al tratamiento. En estos casos, mantenemos una dosis inicial de corticoides alta (60 mg/día) y la vamos disminuyendo según mejoren las pruebas de funcionalismo hepático.

Hepatitis crónica lobulillar (HCL)

Aunque no tenemos experiencia suficiente en el tratamiento de estas formas de hepatitis, hasta ahora nuestra actitud ha sido la de observar la evolución de estos enfermos hasta la normalización del cuadro, utilizando medidas dietéticas hepatoprotectoras así como restricción de la actividad física, pero sin usar en ningún caso los corticoides ni los inmunosupresores, coincidiendo así con la opinión más generalizada.

Bibliografía

- Ammon HV, Baggenstoss AH, Summerskill WHJ. *Characterization and incidence of remission and relapse in chronic active liver disease* (abstract). *Gastroenterology* 62, 173, 1972.
- Arter WJ, Perkins KW, Blackburn CRB. *Experience with the use of 6-mercaptopurine and Imuran in the treatment of progressive hepatitis (active chronic hepatitis)*. *Aust Ann Med.* 15, 222, 1966.
- Baggenstoss AH, Soloway ED, Summerskill WHJ, Elveback LR, Schoenfield LJ. *Chronic active liver disease: the range of histologic lesions, their response to treatment and evolution*. *Hum Pathol.* 3, 183, 1972.
- Becker MD, Scheuer PJ, Baptista. *Prognosis of chronic persistent hepatitis*. *Lancet* 1, 53, 1970.
- Boyer JL. *Chronic hepatitis. A perspective on classification and determinants of prognosis*. *Gastroenterology* 70, 1.161, 1976.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. *Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis*. *Quarterly J Med.* 40, 159, 1971.
- Cook GC, Velasco M, Sherlock S. *Effect of corticosteroid therapy on bromsulphthalein excretion in active chronic hepatitis*. *GUT* 9, 270, 1968.
- Copenhagen Study Group for Liver Diseases: *Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver*. *Lancet* 1, 119, 1969.
- Decree J, Verhaegen H, de Cook W, Brugmans J. *The effect of levamisole on the immunological response of HBAg positive patients*. *Digestion* 10, 306.
- Desmyter J, Ray MB, de Groote J, Bradborne AF, Desmet VJ, Edy VG, Billian A, Desomer P, Mortelmans J. *Administration of human fibroblast interferon in chronic hepatitis B infection*. *Lancet* ii, 645, 1976.
- Dietrichson O. *Chronic persistent hepatitis. A Clinical serological and pronostic study*. *Scand J Gastroent.* 10, 249, 1975.
- Dudley FJ, Scheuer PJ, Sherlock S. *Nature history of hepatitis associated antigen-positive chronic liver disease*. *Lancet* ii, 1.388. 1972.
- Editorial. *Interferon in chronic hepatitis B*. *Lancet* 2, 1.132, 1976.
- Editorial. *Immunosuppressives and malignancy*. *Brit Med J.* 3, 713, 1972.
- Geall MG, Schoenfield LJ, Summerskill WHJ. *Classification and treatment of chronic active liver disease*. *Gastroenterology* 55, 724, 1968.
- Gilzanz V, Espinos D, Alonso Barrera JM. *La terapéutica de las hepatopatías con 6-mercaptopurina: comentarios a un caso seguido durante 5 años*. *Arch Fac Med (Madrid)*. 14, 1968.
- Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LJ, Gregory PB, Robinson WS, Menigan TC. *Human leukocyte interferon and hepatitis B virus infection*. *New Eng J Med.* 295, 517, 1976.
- Hadziyannis, Efstratopoulos. *Azathioprine and corticosteroid treatment of hepatitis associated AgAu positive active chronic liver disease*. *GUT* 12, 770, 1971.
- Jain S, Thomas HC, Sherlock S. *Failure of transfer-factor therapy in chronic active type B hepatitis*. *New Eng J Med.* 295, 504, 1976.
- Kern F, Vinnik I, Struthers JE, Hill RB. *Treatment of chronic hepatitis with adrenal cortical hormones*. *Am J Med.* 35, 310, 1963.
- Lampe K, Hüdepohl M, Schopen RD. *Terapéutica inmunosupresora de la hepatitis agresiva crónica y de la cirrosis biliar primaria*. *Med Klin (Ed. española)*. 141, 1973.
- Lesesne HR, Fallon HJ. *Med Clin North Amer.* 57, 1.191, 1973.

23. Mackay IR. *Chronic hepatitis: effect of prolonged suppressive treatment and comparison of azathioprine with prednisolone.* Quaterly J Med. 37, 379, 1968.
24. Mackay IR, Weiden S, Ungar B. *Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine.* Lancet 1, 899, 1964.
25. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. *Autoimmune hepatitis.* Ann NY Acad Sci. 124, 767, 1965.
26. Mackay IR. *Lupoid hepatitis: a comparison of 22 cases with other types of chronic liver disease.* Quaterly J Med. 31, 485, 1962.
27. Mackay IR. *The problem of persisting destructive disease of the liver.* Gastroenterology 40, 617, 1961.
28. Maclachlan MD, Rodnan GP, Cooper WM. *Chronic active lupoid hepatitis.* Ann Int Med. 62, 425, 1965.
29. Mistilis SP, Blackburn CRB. *The treatment of active chronic hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine.* Aust Ann Med. 16, 305, 1976.
30. Mistilis SP, Blackburn CRB. *Active chronic hepatitis.* An J Med. 48, 484, 1970.
31. Mistilis SP, Blackburn CRB, Fung WP. *The use of 6-mercaptopurine and Imuran in the treatment of active chronic hepatitis.* Vlaamse Vereniging Voor Gastroenterologie Tudschrift Voor Gastroenterologie 106, 478, 1967.
32. Mistilis SP, Skyring AP, Blackburn CRB. *Natural history of active chronic hepatitis.* Aust Ann Med. 17, 214, 1968.
33. Mistilis SP. *Natural history of active chronic hepatitis II.* Aust Ann Med. 17, 217, 1968.
34. Mistilis SP, Kui Chum Lam. *Tratamiento de la hepatitis crónica.* Prog Liver Dis. 1972.
35. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. *Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis.* Lancet 1, 735, 1973.
36. Page AR, Good RA, Pollard B. *Long-term results of therapy in patients with chronic liver disease associated with hypergammaglobulinemia.* Am J Med. 47, 765, 1969.
37. Page AR, Good RA. *Plasma cell hepatitis with special attention to steroid therapy.* Am J Dis Child. 99, 288, 1960.
38. Page AR, Condic RM, Good RA. *Suppression of plasma cell hepatitis with 6-mercaptopurine.* Am J Med. 36, 200, 1964.
39. Popper H, Schaeffner F. *Chronic hepatitis. Taxonomic, etiologic and therapeutic problems.* Prog Liver Dis. 5, 531, 1976.
40. Powell LW, Axelsen E. *Corticosteroid in liver disease: studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding.* GUT 13, 690, 1972.
41. Plotz PH. *Asymptomatic chronic hepatitis.* Gastroenterology 68, 1,629, 1975.
42. Purcell RM, London WT, McAuliffe VJ, Palmer AE, Kaplan PM, Guerin JL, Wagner J, Popper H, Lvovsky E, Wong DC, Levy HB. *Modification of chronic hepatitis B virus infection in chimpanzees by administration of an interferon inducer.* Lancet ii, 757, 1976.
43. Read, Harrison, Sherlock S. *Juvenile cirrhosis part of a system disease. The effect of corticosteroid therapy.* GUT 4, 378, 1963.
44. Rull Segura S. *Corticoides, antimetabolitos e hígado.* Rev Esp Enf Ap Digest. 44, 409, 1974.
45. Schalm SW, Summerskill WHJ, Gitnick GL, Elvebach LR. *Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active liver disease with and without hepatitis Bs antigen.* GUT 17, 781, 1976.
46. Schalm SW, Summerskill WHJ. *Prednisone for chronic active liver disease: pharmacokinetics, including conversion to prednisolone.* Gastroenterology 72, 910, 1977.
47. Sherlock S. *Progress report. Chronic hepatitis.* GUT 15, 581, 1974.
48. Sidi S, Michel H, Peter RL y cols. *L'hépatite chronique persistante.* Arch Fr Mal App Dig. 63, 285, 1974.
49. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, y cols. *Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver diseases. A controlled study of treatment and early prognosis.* Gastroenterology 63, 820, 1972.
50. Soloway RD, Summerskill WHJ. *Postgraduate Medical* 53, 88, 1973.
51. Summerskill WHJ. *Chronic active liver disease re-examined prognosis hopeful.* Gastroenterology 66, 450, 1974.
52. Summerskill WHJ, Koman MG, Ammon HV y cols. *Prednisone for chronic liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compared.* GUT 16, 876, 1975.
53. Thomas HC, Chadwick RG, Jain S, Sherlock S. *Levamisole in the treatment of HBs positive chronic active liver disease.* Digest Abstract EASL. 1977.
54. Uribe M, Go VLM, Summerskill WHJ. *Kinetics and interconversion of prednisone and prednisolone compared in chronic active liver disease.* Gastroenterology 71, 932, 1976.
55. Vido I, Selmair H, Wildhirt E y cols. *Zur Prognose der Chronischen hepatitis.* Deutsch Med Wschr. 94, 2.215, 1969.
56. Wasserstein M, Kaufmann P, Grunwald R. *Rev Esp Enf Ap Digest.* 37, 1, 1972.
57. Williams R. *The place of steroid therapy in the treatment of liver disease.* Med Clin North Amer. 47, 801, 1963.