

OBSERVACIONES REALIZADAS CON GLUCOCORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LAS HEPATOPATIAS AGUDAS Y CRONICAS

JOSÉ HUMBERTO OLIVEROS OYOLA

Hospital Central de las Fuerzas Policiales

RESUMEN

Se estudiaron cincuenta pacientes que recibieron medicación corticoide, unos por sufrir hepatopatías de diverso tipo y otros que recibieron tal medicación por otros procesos mórbidos y en los que se observó patología hepática subyacente o consecutiva a dicha administración.

El autor concluye que los corticoides pueden emplearse en cuadros tórpidos o de prolongada evolución, en los casos agudos, en la descompensación progresiva, o para evitar el ingreso al coma de los casos crónicos. La reducción de la dosis debe hacerse en forma progresivamente decreciente, para evitar el fenómeno del rebote.

Siendo las afecciones hepáticas agudas y crónicas bastante comunes en nuestro medio, hemos creído de necesidad realizar el presente trabajo, ya que durante la práctica del internado en el Hospital Central de las Fuerzas Policiales, en sus diferentes servicios de hospitalización tanto del personal subalterno como en la Clínica de Oficiales, el uso de la corticoterapia en las hepatopatías es muy variado, defendido por algunos y restringido por otros.

Los motivos de controversia son diversos, pero las objeciones suelen relacionarse con graves reacciones secundarias que puede causar la terapia esteroide, a su deprivación y a la incapacidad de la misma para modificar favorablemente el curso de la enfermedad.

Sabemos que la terapia corticosteroide puede disminuir la gravedad y mortalidad de las hepatopatías que amenazan la vida de los enfermos en los cuales hay lesión celular severa. Estas situaciones críticas, en las cuales, para mejorar la evolución de la enfermedad o como medida salvadora en las que se necesita suprimir la lesión celular y la inflamación, son aquellas en las que tiene mayores posibilidades de ser útil la terapéutica corticosteroide. No tener una respuesta en algunos casos dependerá de un retraso excesivo o de administrar una dosis inadecuada.

Con el fin de establecer el valor de los corticosteroides en las hepatopatías es que se ha realizado el presente trabajo, queriendo expresarlo como un aporte

más al estudio de este tratamiento, señalando los resultados que hemos podido observar y que puede ser el inicio de un estudio más profundo sobre el particular.

Si es verdad que nuestra casuística, en la que hemos utilizado los glucocorticoides, no es lo suficientemente grande, constituye, sin embargo, volumen suficiente para obtener algunas conclusiones que, comparativamente con estudios realizados en el exterior son un aporte de bastante interés, más aun, sabiendo que en muchos centros hospitalarios el uso de glucocorticoides es propiciado en gran escala.

MATERIAL Y METODOS

El material humano que se estudia en el presente trabajo corresponde a pacientes atendidos en su totalidad en el Hospital Central de las Fuerzas Policiales. Presentamos los casos clínicos correspondientes a 50 pacientes que debieron recibir medicación corticoide, unos por hepatopatías de diverso tipo y otros que recibieron tal medicación por otros procesos mórbidos y en los que se observó patología hepática subyacente o consecutiva a dicha administración.

Estas observaciones han debido ser hechas durante largo tiempo por la frecuente cronicidad de estos procesos. Estos pacientes han sido atendidos entre los años 1967 a 1970.

De los pacientes mencionados 31 eran miembros de las Fuerzas Policiales y 19 familiares de los mismos.

Cabe recalcar que el Hospital Cen-

tral de las Fuerzas Policiales es un hospital general donde se atienden los miembros activos o en retiro de las fuerzas policiales y los familiares directos de los mismos, esto incluye padres, esposa e hijos, y todos éstos entre los más amplios márgenes etarios. Si a esto añadimos que nuestros pacientes pertenecen a todos y los más extremos grupos socioeconómicos, podemos comprender fácilmente que las muestras que tomamos para nuestro trabajo son aproximadamente representativas de una población.

Todos los casos clínicos incluidos debieron ser hospitalizados en algún momento de la evolución de su enfermedad, lo que significa que se les practicaron historias clínicas completas, estudios de despistaje de diversos sistemas, evoluciones frecuentes y periódicas en cuanto a exámenes respecto a la hepatopatía en estudio y en 45 de ellos se practicó el estudio histológico mediante biopsia hepática dirigida, para precisar aspectos histopatológicos de la afección.

En las Tablas 1 al 7 se detallan: la relación por grado de los pacientes de nuestra serie, la distribución etaria, la distribución por sexos, la distribución según el estado civil, los diagnósticos clínicos, la distribución de pacientes por el tipo de afección respecto al uso de corticoides y la evaluación porcentual de las hepatopatías tratadas de acuerdo a su evolución y al comportamiento de la droga en los pacientes estudiados y, finalmente, la distribución porcentual total de las hepatopatías por su evolución.

El corticoide usado en los casos clínicos de nuestra serie fue la Dexametasona.

El programa de tratamiento seguido para las hepatopatías que requirieron corticoterapia fue el siguiente:

15 días con 15 mg; 10 días con 10 mg; 10 días con 5 mg; 10 días con 3 mg; 10 días con 1 mg.

No podemos precisar el tiempo promedio de evolución de estos pacientes porque los datos son bastante dispersos y algunos permanecen aun bajo control en nuestros servicios.

Los exámenes de laboratorio que básicamente han sido usados para el diagnóstico y evaluación del proceso evolutivo de las hepatopatías en estudio son las siguientes:

1. Bilirrubina: Está expresada en unidades Malloy-Evelyn, teniendo como valores normales: B.T.: 1 mg/100 cc. BD: 0.4 mg/cc. BI: 0.6 mg/cc.

2. Transaminasas: Han sido realizadas según el método de Reitman-Frankel modificado, teniendo como valores normales:

SGOT: 8-40 U/ml con un valor promedio de 22 U/ml.

SGPT: 5-30 U/ml con un valor promedio de 16 U/ml.

3. Fosfatasas alcalinas: Han sido realizadas según el método de Bessy-Lowry-Brock modificado, teniendo como valores normales: 0.8 a 2.9 unidades milimol por litro.

4. Pruebas de floculación y turbidez:

a) Cefalina-Colesterol, prueba de floculación que normalmente debe ser negativa a las 24 horas debiéndose esperar las 48 horas para un nuevo control.

b) Timol-floculación, semejante a la anteriormente descrita.

c) Timol-turbidez, expresado en unidades Mac Lagan teniendo como cifras normales de 3 a 8 U.

La recolección de las muestras ha sido la standard y la frecuencia con que se tomaron fue semanal para los pacientes portadores de hepatopatía aguda o crónica en período de exacerbación, recidiva o control de ellas; en algunos casos se tomaron, de acuerdo a la evolución, dos veces por semana. Para el control de pacientes crónicos hemos tomado las muestras de sangre mensualmente.

Del total de 50 pacientes materia de este estudio 45 han tenido comprobación histopatológica por medio de biopsia hepática confirmándose la afección que padecían. Hay que recalcar que un paciente de la serie falleció, realizándosele la necropsia respectiva.

RESULTADOS

Como se puede apreciar en la Tabla 1, la mayor parte de los pacientes de nuestra muestra (25), corresponden al personal subalterno, lo que representa

Tabla 1. Relación por grado

Clase	Nº de casos	Porcentaje
Oficiales	6	12
Subalternos	25	50
Civiles *	19	38
TOTAL	50	100

* Corresponden a los familiares de los miembros de la institución.

un 50%; seguido por los familiares de los miembros de la institución policial que en número de 19 concurren a nuestra muestra haciendo un 38%. Seis oficiales completan nuestro cuadro (12%).

Estos números están en relación con la distribución porcentual de las atenciones de nuestro hospital.

Tabla 2. Distribución etaria

Edad	Nº de casos	Porcentaje
11 a 20	10	20
21 a 30	7	14
31 a 40	9	18
41 a 50	5	10
51 a 60	19	38
TOTAL	50	100

En la Tabla 2 se registra la distribución etaria, en la que podemos observar que la mayor parte de nuestros casos (19), equivalente a un 38%, se reparten entre los 51 a 60 años de edad, siguiendo en frecuencia la segunda década con 10 casos equivalente a un 20% de nuestra casuística.

Podemos adelantar que el mayor porcentaje correspondía a casos de cirrosis hepática, lo que concuerda con la mayor incidencia registrada en la sexta década de nuestra serie. El segundo grupo de número correspondía a la hepatitis viral, que en nuestra serie se distribuyó en la segunda década etaria. Todos estos datos, conforme se discute en el capítulo correspondiente, están de acuerdo a las casuísticas comunes en esta patología.

Tabla 3. Distribución por sexo

Sexo	Nº de casos	Porcentaje
Masculino	27	54
Femenino	23	46
TOTAL	50	100

En la Tabla 3 hemos distribuido los pacientes de nuestro trabajo por sexo. Vemos que el 54% de ellos correspondían al sexo masculino, cifra que sobrepasa en pequeña cantidad al restante 46% correspondiente al sexo femenino.

En la Tabla 4 se presenta la distribución de los pacientes de nuestra serie por su estado civil, apreciándose que el 60% correspondían a los casados, mientras que el 40% restante se reparte equitativamente entre solteros y viudos, lo que corresponde a la casuística standard del hospital.

Tabla 4. Estado civil

Estado civil	Nº de casos	Porcentaje
Casados	30	60
Solteros	10	20
Viudos	10	20
TOTAL	50	100

En la Tabla 5 se ha efectuado la distribución de nuestros pacientes por sus respectivos diagnósticos. Observamos que el 44% de la casuística o sea 22 pacientes eran portadores de cirrosis hepá-

tica, 18 de nuestros pacientes o sea un 36% padecían de hepatitis (hepatitis viral: 15; hepatitis post-transfusional: 3), en 2 pacientes el chequeo pudo demostrar que eran portadores de hepatitis de tipo anictérica. Un 16% de nuestros pacientes o sea 8 de ellos eran portadores de otros procesos patológicos (artritis reumatoide, asma bronquial, dermatitis alérgica) por lo que recibieron corticosteroides y en ellos se pudo demostrar hepatopatías subyacentes inmediatamente después de retirar o disminuir la corticoterapia a la que fueron sometidos.

En la Tabla 6 hemos distribuido los pacientes por la afección inicial que motivó el uso del corticoide. Se aprecia que el 84% de nuestros pacientes (42 de ellos), recibió tal medicación por diagnóstico inicial de afección hepática; el restante 16% lo recibió por diagnósticos de diversas afecciones. De los últimos 8 pacientes citados 4 correspondían a artritis reumatoide, 3 a asma bronquial y uno a dermatitis alérgica, en los cuales se hizo manifiesta la afección hepática durante el tratamiento con corticoides.

Tabla 5. Distribución por diagnósticos

Diagnóstico	Nº de casos	Porcentaje
Cirrosis hepática	22	44
Hepatitis viral	18	36
Hepatitis anictérica descubierta en chequeo	2	4
Reumatismo poliarticular	4	8
Asma bronquial	3	6
Dermatitis alérgica	1	2
TOTAL	50	100

Tabla 6. Uso de corticosteroides

Afección	Nº de casos	Porcentaje
Afección hepática	42	84
Afección diferente	8	16
TOTAL	50	100

Glucocorticoide utilizado:

Dexametasona (Decadrón).

COMENTARIOS

Hasta el día de hoy son lacunarios los conocimientos del modo de acción de los esteroides corticoadrenales sobre el hígado del hombre (1, 6, 7, 8, 13, 31).

Se registra en la literatura médica una gran cantidad de trabajos sobre las ventajas y desventajas del empleo de tales sustancias en el tratamiento de las diversas hepatopatías, gran parte de tales reportes están incluso en abierta contradicción (4, 12, 14, 15, 16, 21, 22, 33, 34, 37).

Si bien en algunos casos la administración de la hormona corticoide puede producir mejoría del cuadro clínico, la reducción de la dosis así como la suspensión de la terapéutica glucocorticoide puede conducir a estados morbosos y, de hecho, cambiar por completo la enfermedad primitiva que dio motivo a la institución de dichos fármacos (12, 21, 23, 24, 27, 32, 34, 37).

Se impone pues preguntarse por los riesgos que puedan correr los pacientes

hepáticos agudos o crónicos si se les suspende la terapéutica glucocorticoide a la que se hallan sometidos (19, 29, 31, 37, 40).

Es, pues, esta supresión capaz de activar un proceso que estaba estacionario antes de instituirse la medicación con cortisona, interesa preguntar por la influencia que los glucocorticoides y su supresión tienen en el curso de una hepatitis aguda o en el proceso evolutivo de una hepatitis crónica (20, 25, 38).

Una hepatitis grave recidivante se empeora progresivamente con un tratamiento con series de ataque de glucocorticoides, dando la impresión que en realidad no son recidivas sino exacerbaciones después de la reducción de la medicación con corticosteroides (31, 39); en otros casos se pudo observar la exacerbación después de la suspensión de corticoides (18, 24, 27). En este caso la transaminasemia no alcanza proporciones de la importancia clínica del brote que motiva la hospitalización, pero se acompaña de un incremento de la positividad de las pruebas hepáticas usuales como no se había observado anteriormente (23, 24, 27, 31); también la ictericia es positivamente más intensa lo cual se refleja en la hiperbilirrubinemia. La determinación de la actividad transaminasémica, da pruebas de ser un elemento diagnóstico más seguro que la biopsia con motivo de un nuevo brote. (3, 21, 22, 23, 24, 27, 31). El cuadro anatomopatológico del material biopsico fue expresivo sólo más tarde (30).

Poco conocemos aún del mecanismo de interacción del corticoide y el hígado humano patológico, sabemos que la con-

jugación de los metabolitos cortisónicos con el ácido glucorónico, puede significar para el hígado una sobrexigencia de proporciones insospechadas (9, 10, 17).

Muting observó un incremento de la aminoaciduria a cinco veces su valor inicial, en los enfermos del hígado sometidos al tratamiento con corticoides, demostrando de esta manera una intensificación considerable de la situación catabólica.

En investigaciones relativamente recientes con isótopos resultó que, después de la administración de esteroides corticoadrenales a pacientes con cirrosis post-hepatítica evolutiva, se observó una franca mengua de la síntesis de ácido desoxirribonucleico en las células mesenquimáticas y en los hepatocitos, lo mismo que en las células de los conductillos. En teoría, la franca inhibición de la regeneración hepatocítica sería ciertamente indeseable, pero, por otra parte, sería útil refrenar la síntesis de ácido desoxirribonucleico en las células mesenquimáticas y el de los conductillos. Como puede verse, son muchos los problemas que aún están pendientes.

Todavía no se conoce el mecanismo de la exacerbación por privación de cortisona (16, 24, 27, 31, 39). Se debe discutir si los brotes hepáticos observados, son expresión de una debilidad filáctica por insuficiencia corticoadrenal, por lo que siempre hemos evitado la suspensión brusca de los glucocorticoides. La administración de ACTH al final de la corticoterapia no previene la recidiva. El síndrome por privación de corticoides puede sobrevenir igualmente por abmedicación de ACTH (5, 7, 9, 31, 40).

Los estudios de Amatruda y col. (2) en enfermos tuberculosos tratados con prednisona, han evidenciado que el eje hipofisocorticosuprarrenal estaba intacto mientras existía un síndrome de privación de cortisona.

Kick y col. han propuesto la administración de "Motopirón", con el fin de prevenir las recidivas y vencer el bloqueo de la regulación hipofisaria, que estos autores observaron después de la medicación prolongada con glucocorticoides en contraposición a Amatruda.

Este nuevo concepto tiene primeramente que pasar su prueba de fuego, en un material casuístico más importante. Es bien cierto que el síndrome de privación de corticoides suele aparecer también por cortas medicaciones de ataque en momentos en que todavía no puede existir ningún bloqueo de la hipófisis.

La teoría de que los glucocorticoides atenúen o eliminen los signos subjetivos de la enfermedad a modo de terapéutica sintomática y que después de su suspensión reaparezcan las viejas manifestaciones, puede explicar sólo una parte de nuestras observaciones (3, 4, 26, 34). La observación de procesos hasta entonces latentes o silenciosos por efecto de los glucocorticoides ha de obedecer necesariamente a otro mecanismo. Se podría pensar que se trastornan o activan mecanismos de autoinmunización o que gravita una alteración de la permeabilidad celular (28, 31, 36).

Dado el estado actual de nuestros conocimientos, la indicación de la terapéutica con corticosteroides en las hepatopatías crónicas debe continuar formulándose con todo rigor. Un preparado

que por una parte es apto para curar afecciones inflamatorias del hígado, pero por otra parte al ser suspendida es capaz de desencadenar un brote hepático, debe ser manejado con cautela (4, 12, 27, 34).

El presente estudio pretende destacar el síndrome por privación de cortisona. La nomenclatura se inspira esencialmente en el gran acervo de experiencia que los reumatólogos tienen acumulada con la terapéutica con cortisona que se suele instituir en la poliartritis crónica primitiva (11).

1. Fenómeno de rebote (Hench).

a) Rebote de Laboratorio (Galli): Breve hiperactividad temporaria de las transaminasas séricas, positividad de las pruebas de proteolabilidad del suero, aceleración de la eritrosedimentación y aumento de las gammaglobulinas (11).

b) Rebote Clínico (Galli): Síntomas clínicos poco importantes sobreagregados (11).

2. Recidiva.

a) Reaparición de los viejos síntomas.

b) Reaparición de los viejos síntomas intensificados.

3. Síntomas de exacerbación (Villa): Sobrevenida de un brote hepático (35).

4. Insuficiencia corticosuprarrenal.

Por lo anteriormente expuesto cabe hacernos una pregunta: ¿Con qué frecuencia se registran recidivas o exacerbaciones después de suspender la medicación de los glucocorticoides en las hepatopatías agudas o crónicas?

Nuestro trabajo presenta una serie de 50 pacientes que por diversas hepato-

Tabla 7. Evaluación porcentual de las hepatopatías tratadas, de acuerdo a su evolución y al comportamiento de la droga en los pacientes materia del presente estudio.

DIAGNOSTICOS	Nº DE CASOS	PORCENTAJE	EVOLUCION					
			SIN REBOTE	CON REBOTE POR DEPRIVACIÓN	RECIDIVA	EXACERBACIÓN	MALA EVOLUCIÓN	FALLECIDOS
A G U D O S								
HEPATITIS VIRAL	15	30	5	10	4	6	4	1
HEPATITIS AGUDA ANICTERICA	2	4	-	2	2	-	1	-
HEPATITIS POST-TRANSFUSIONAL	3	6	1	2	1	1	-	-
TOTAL PARCIAL:	20	40	6	14	7	7	5	1
C R O N I C O S								
CIRROSIS HEPATICA	22	44	8	14	5	9	5	-
APARENTEMENTE SIN PADECIMIENTO HEPATICO	8	16	-	8	6	2	-	-
TOTAL PARCIAL:	30	60	8	22	11	11	5	-
T O T A L E S	50	100	14	36	18	18	10	1

patías u otras enfermedades recibieron terapia corticoide siendo eventualmente expuestos a los efectos del fenómeno de la privación.

Según se puede observar en el cuadro 7, veinte de nuestros pacientes fueron considerados como casos agudos y treinta como casos crónicos.

Del grupo de pacientes agudos, 15 de ellos recibieron corticoides como ayu-

da terapéutica por encontrarse frente a tipo de hepatitis con cuadros de reacción intensa y por no evolucionar desde un inicio favorablemente con el tratamiento clásico; de estos pacientes 5 hicieron una buena evolución sin rebote ni otros problemas derivados de la privación este-roidea. Los controles posteriores a largo plazo han sido satisfactorios. Los restantes 10 pacientes presentaron trastornos

relacionados con la privación corticoide, en 4 de ellos se le diagnosticó una recidiva, mientras que en los 6 restantes presentaron una exacerbación clínica y bioquímica del proceso. De este último grupo de pacientes consideramos que 5 de ellos hicieron una mala evolución por el curso tórpido de la enfermedad caracterizada por exacerbación de síntomas y signos o evolución estática de éstos, falleciendo finalmente uno de los mencionados, al que se le practicó la necropsia respectiva demostrándose una atrofía amarilla aguda del hígado.

En 2 casos de nuestra serie de agudos se detectó hepatitis aguda anictérica, la cual fue confirmada clínicamente por el cuadro sintomatológico y la hepatomegalia, por los exámenes de laboratorio y por biopsia hepática, recibiendo terapia corticoide y objetivándose en ambos casos una recidiva por privación. Uno de estos pacientes hizo una mala evolución caracterizándose por la aparición de ictericia, incremento de la hepatomegalia y manifestaciones de vómitos incoercibles. Otros 3 pacientes de esta serie correspondieron a hepatitis post-transfusionales. Uno de estos pacientes evolucionó favorablemente con la medicación esteroidea, mientras que de los otros dos, uno sufrió recidiva y el otro presentó frecuentes exacerbaciones pese a la forma decreciente de administración de la droga y a las dosis relativamente altas utilizadas desde el inicio de la terapéutica.

En el grupo de pacientes con hepatopatías agudas anteriormente descrito, la transaminasemia en forma general, osciló entre los 2,000 a 3,000 U/ml al inicio del tratamiento y posteriormente estas ci-

fras fueron decreciendo progresivamente para luego hacer su repunte en el momento de la disminución de la cortisona en aquellos casos en donde se presentó la reacción de rebote por privación (23, 24, 27, 31, 39).

La bilirrubinemia en estos pacientes osciló entre 3.50 a 4.50 mg/100 cc de bilirrubina total y siempre a predominio de la fracción directa con promedios de 2.50 a 1.50 mg%. También se apreció una disminución más o menos rápida de la pendiente bilirrubínica al administrar la dexametasona y la elevación acentuada como respuesta a la privación (3, 18, 21, 22, 26, 30).

Las pruebas de floculación, cefalina colesterol y timol, fueron positivas en todas ellas al inicio de la terapéutica, oscilando de 3 a 4 cruces, presentando modificaciones similares a las anteriores pruebas (22, 23, 24).

De los pacientes integrantes de nuestra serie portadores de hepatopatías crónicas, en 22 de ellos se hizo el diagnóstico de cirrosis hepática, en los que se utilizó los glucocorticoides con fines de ayudar al paciente a evitar su entrada al coma, ya que el estado general por descompensación progresiva era malo. De estos pacientes 8 toleraron la privación sin problemas, mientras que 14 pacientes sufrieron trastornos propios de la privación esteroide. Cinco pacientes presentaron cuadros catalogados como recidivas, mientras que 9 presentaron exacerbaciones. De este último grupo, 5 pacientes hicieron una mala evolución, permaneciendo hasta la actualidad bajo control ambulatorio.

Hay que señalar que, en los 14 pa-

cientes en los que se observó los fenómenos de rebote fue necesario la reutilización de la medicación corticoide a dosis más bajas de 5 mg.

De los 8 casos que completan la serie, correspondían a pacientes que aparentemente no presentaban manifestaciones hepáticas y que concurren a la consulta de medicina general por presentar otras manifestaciones, recibiendo medicación corticoide: 4 por artritis reumatoide, 3 por asma bronquial y 1 por dermatitis alérgica, encontrándose que después de un tiempo del uso de la corticoterapia aparecieron síntomas de compromiso hepático una vez que la dosis fue disminuyéndose, detectándose por los exámenes auxiliares una insuficiencia hepática regular que, histológicamente, correspondió a una hepatitis reaccional, con pruebas que fueron haciéndose progresivamente positivas, sin que haya mediado en ellos transfusiones de sangre ni antecedentes de haber estado en contacto con hepatíticos.

Todos estos pacientes presentaron manifestaciones por privación del corticoide, 6 de ellos correspondieron a recaídas y los 2 restantes a exacerbaciones.

En este grupo de pacientes portadores de hepatopatías crónicas, generalmente la transaminasemia fue mucho menor comparando con las cifras de los agudos, oscilando entre 300 a 500 U/ml. Asimismo la bilirrubinemia fue también mucho menor, oscilando entre 3.0 y 2.0 mg/100 cc. La positividad de las pruebas de cefalina colesterol y timol fueron menores, oscilando entre las 2 y 3 cruces (3, 18, 22, 23, 24).

En todos los casos narrados y materia de nuestro estudio, hemos podido observar que el repunte se produjo generalmente al disminuir la dexametasona, ya sea con la exacerbación de la positividad de las pruebas o con el primer estancamiento (estacionamiento) en el proceso rápido inicial, para después producirse un repunte a veces brusco; en otros casos el repunte recién apareció al momento de haberse suspendido la corticoterapia (31, 32).

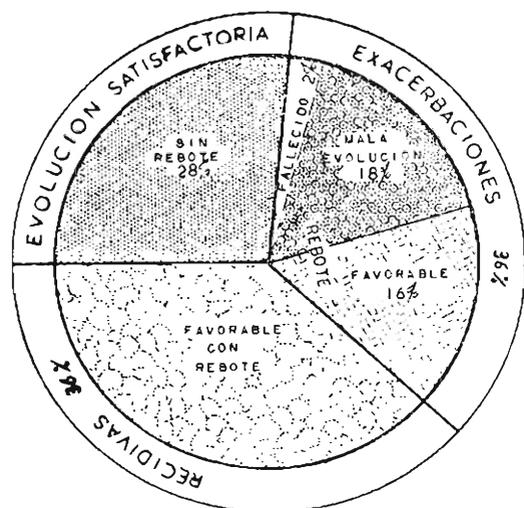
El resumen de lo expuesto lo podemos deducir de los totales parciales anotados. Podemos observar que el 40% de los pacientes corresponden a hepatopatías agudas (20 casos clínicos), de los cuales 6 de nuestros pacientes hicieron una evolución satisfactoria sin presentar signos de rebote por privación, mientras que 14 pacientes presentaron problemas suscitados por la privación corticoide, que se distribuyeron en 7 casos de recidiva y 7 de exacerbaciones. Del grupo que presentó rebote por la privación 5 tuvieron una mala evolución de los cuales falleció uno.

Del grupo de pacientes con hepatopatías crónicas que corresponden a un 60% (30 casos clínicos), 8 hicieron una evolución satisfactoria sin problemas a la privación, mientras que 22 presentaron los problemas citados, que se distribuyeron en 11 casos de recidiva y 11 de exacerbaciones. De este grupo 5 pacientes evolucionaron desfavorablemente.

Vemos en números globales que en más del 50% de los pacientes (tanto de las hepatopatías agudas y crónicas) se suscitaron los trastornos de la privación corticoide, hechos ampliamente es-

tudiados en la literatura (3, 18, 21, 22, 26, 30).

Si comparamos el presente trabajo (Gráfica 1) con los de otros autores encontramos que las exacerbaciones y recidivas en nuestros pacientes, son mucho más elevadas alcanzando un 72%. Lindner (24), en una serie de 36 pacientes tratados con dexametasona observó el 19% con una recidiva auténtica después de la suspensión del medicamento. Es de señalar que en este grupo ocurrió 10 veces una hiperactividad transaminasémica temporaria y escasa en el período de la reducción de la dosis o después de la suspensión del medicamento (rebote de laboratorio), lo cual se acerca bastante a nuestros hallazgos.



Gráfica 1. Distribución porcentual total de las hepatopatías agudas y crónicas por su evolución.

En los trabajos que se refieren a la hepatitis crónica tratados con corticoides también se tropieza con grandes dificultades con la "sashabitación" después de meses e incluso años de tratamiento con glucocorticoides.

tades con la "sashabitación" después de meses e incluso años de tratamiento con glucocorticoides.

Si bien es cierto que en las casuísticas se refieren a los fenómenos de rebote, ya sean recidivas o exacerbaciones por privación de cortisona, estos fenómenos no han sido suficientemente tomados en cuenta en especial en nuestro medio.

Asimismo hay que destacar el riesgo inherente a la reducción demasiado rápida de la dosificación (a los 3 meses), o a la privación de los corticoides (4, 12, 27, 31, 34).

Las evoluciones de los pacientes hacen ver las dificultades que opone la elección del momento adecuado para reducir la dosis de la corticoterapia.

Incluso hay publicaciones sobre el empeoramiento en el curso de la cirrosis hepática bajo la medicación o abmedicación con corticoides (12, 21, 24, 27, 32, 34).

En nuestro material casuístico el fenómeno de rebote con expresión de recidiva o exacerbación se observaron con mayor frecuencia, probablemente porque una parte de nuestros casos observados, eran de una época en que todavía se estilaba la breve medicación glucocorticoides de ataque.

Es importante recalcar que en la mayor parte de los casos no se han podido lograr conclusiones definidas acerca de la eficacia real e inocuidad en los procesos graves de los corticoides, en parte por el empleo de dosis estandarizadas.

Asimismo, debemos dejar bien establecido que las dosis de corticoides necesarias para suprimir la inflamación y

proteger contra la lesión celular es decididamente de orden farmacológico. La experimentación sugiere que pueden necesitarse dosis enormes de corticoides para lograr el efecto deseado y que para evitar los fenómenos de rebote por privación deberían ser disminuidos de miligramo en miligramo en forma progresiva.

CONCLUSIONES

1a. Denominamos "exacerbación" al cuadro clínico en que pese a la utilización de la corticoterapia la evolución era desfavorable y progresiva (insuficiencia corticosuprarrenal) o a la sobrevenida de un brote hepatítico.

2a. Denominamos "recidiva" al cuadro clínico en que después de la suspensión de la corticoterapia se producía una reactivación de la enfermedad puesta de manifiesto por reaparición de viejos síntomas leves o intensificados.

3a. El "rebote" es la manifestación clínica o de laboratorio puesta de manifiesto durante o una vez suspendida la corticoterapia, caracterizándose por la aparición e intensificación de los síntomas en el primer caso y por la breve hiperactividad temporaria de la transaminasemia, aumento de las gammaglobulinas e incremento de la bilirrubinemia en el segundo caso.

4a. Los corticoides sólo deben ser utilizados en las hepatopatías siempre y cuando estas estén bien estudiadas y que justifiquen plenamente su empleo, como los cuadros tórpidos de mala o prolongada evolución en los casos agudos y en la descompensación progresiva o para

evitar su entrada al coma en los casos crónicos.

5a. La corticoterapia no debe ser utilizada en las hepatopatías agudas que evolucionen naturalmente a la regresión dentro de las 3 ó 4 primeras semanas.

6a. De acuerdo con los autores no aconsejamos el uso de la corticoterapia en primera instancia en las hepatitis víricas en general, necesitándose estudios clínicos mejor llevados que nos permitan valorarlos definitivamente en el tratamiento de esta enfermedad.

7a. El tratamiento actual de la hepatitis aguda por virus sigue siendo inespecífico y de sostén, no disponiendo de medicamentos eficaces contra los agentes etiológicos de esta enfermedad.

8a. Probablemente que en muchos casos los fenómenos de rebote se deban a la utilización del corticoide en forma standarizada, por lo que creemos que se debe evaluar particularmente la dosis de acuerdo al cuadro clínico y a su evolución

9a. Una vez instalada la corticoterapia y teniendo en cuenta el riesgo inherente a los signos de rebote por privación, creemos que la reducción de la droga debería hacerse de miligramo en miligramo en forma progresivamente decreciente.

10a. Los estudios clínicos controlados de las hepatopatías están comenzando a prestar a ciertas medidas terapéuticas una base más aceptable y firme, aunque queda mucho por dilucidar en cuanto a la eficacia y mecanismo de acción de los diversos métodos terapéuticos.

11a. La mayor frecuencia del fenómeno de rebote (72%) en nuestra ca-

suística, comparativamente con la de otros autores, probablemente se deba a que una parte de nuestros pacientes pertenecieron a una época en que todavía se estilaba la breve medicación glucocorticoide de ataque.

12a. La actividad transaminasémica da pruebas de ser un elemento útil para el diagnóstico más seguro de un brote hepático.

REFERENCIAS

1. Adams, R. D. y Foley, J. M.: Neurological disorder associated with liver disease. *A. Res. Nerv. y Ment. Dis., Proc.* (1952). **32**: 198-237. 1953.
2. Amatruda T. T. Jr.; Hollingsworth, D. R.; D'Esopo, M. D.; Upo, G. V. y Bondy, P. K.: A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrome. Evidence for integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *J. Clin. Endocr.* **29**: 339-354. 1960.
3. Bals, M. C.: Das cortison bei der Behandlung der Hepatitis Epidemica. The IIIrd. International Congress for Infectious Pathology. Bucharest 8-11 oct. 74-75. 1962.
4. Chalmers, T.: Pathogenesis and treatment of hepatic failure. *New. Engl. J. Med.* **263**: 23-77. 1960.
5. Ducci, H. y Katz, R.: Cortisone, ACTH and antibiotics in fulminant hepatitis. *Gastroenterology.* **21**: 357-374. 1952.
6. Eiband, J. M.: Permanent liver disease from infectious hepatitis. *Texas J. Med.* **64**: 59. 1968.
7. Evans, A. S.; Sprinz, H. y Nelson, R. S.: Adrenal hormone therapy in viral hepatitis; effect of ACTH in acute disease. *Ann. Int. Med.* **38**: 1115-1133. 1953.
8. ————— Adrenal hormone therapy in viral hepatitis; effect of cortisone in acute disease. *Ann. Int. Med.* **38**: 1134-1147. 1953.
9. ————— Adrenal hormone therapy in viral hepatitis; effect of ACTH and cortisone in severe and fulminant cases. *Ann. Int. Med.* **38**: 1148-1159. 1953.
10. Evans, A. S.; Nelson, R. S.; Sprinz, H. y Cantrell, F. P.: Adrenal hormone therapy in viral hepatitis; effect of gamma globulin and oral cortisone in acute disease. *Am. J. Med.* **19**: 783-789. 1955.
11. Galli, T.; Lamedica, G. y Lotti, G.: Aspetti della funzione corticosuprarrenale in corso di trattamento con prednisone e prednisolone; introduzione e cenni sulle precedenti ricerche. *Reumatismo (Milano) suppl* **1**: 110-129. 1957.
12. Gavrila, I.: Gegenwärtige Aspekte der Corticosteroidbehandlung bei Hepatitis epidemica. The IIIrd. International Congress for Infectious Pathology. Bucharest 8-11 oct. 1962.
13. Geiger, R.: Citado por Spellberg, M. A.: Treatment of Hepatic coma. *Amer. J. Gastro.* **51**: 124. 1969.
14. Goldgraber, M. B. y Kirsner, J. B.: Use for Adrenal Steroide in subacute and Chronic Cholangiolitic Hepatitis. *A.M.A. Arch. Int. Med.* **103**: 354. 1954.
15. Hendrix, T. R.: The treatment of Chronic Liver Disease. *Med. Clin. North America.* **39**: 1401-1423. 1955.
16. Huber, T. E. y Wiley, A. T.: Cortisone in treatment of infectious hepatitis. *Ann. Int. Med.* **42**: 1011-1025. 1955.
17. Katz, R.; Ducci, H. y Alessandri, H.: Influence of cortisone and prednisolone on hiperbilirubinemia. *J. Clin. Invest.* **36**: 1370-1374. 1957.
18. Koller, F.; Heim, U. y Zollikofer, H.: Zur therapie der hepatitis epidemica mit cortison. *Helv. Med. Acta.* **422-426**. 1955.
19. Last, P. M.: The treatment of active

- chronic infectious hepatitis with ACTH (corticotrophin) and cortisone. *Med. J. Australia.* 1: 672-676. 1957.
20. Leevy, C. M. y Bender, J.: Physiology of dry extraction by the liver: comparative studies of sulfobromophthalein and indocyanine green. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111: 161-176. 1963.
21. Lindner, H.: Behandlung der hepatitis epidemica mit prednison. *Münch. Med. Wschr.* 94: 1258-1271. 1958.
22. ————— Die Behandlung der Hepatitis epidemica mit Dexamethason. *Gastroenterologia (Basel).* 97/2: 103-118. 1962.
23. ————— Akuter hepatitischer Schub nach Absetzen einer Längeren Corticosteroidmedikation. *Med. Welt.* 22: 1204-1212. y 1217-1218. 1963.
24. ————— Gefahren beim absetzen der Glucocorticoid therapie akuter und chronischer Leberkrankheiten. *Deut. Med. Wschr.* 35: 1617-1672. 1964.
25. Mackay, I. R. y Wood, I. J.: The course and treatment of lupoid hepatitis. *Gastroenterology* 45: 4-13. 1963.
26. Maignet, P. y Caroli, J.: Etude statistique du hépatitis ictérogenes aigües por la delta-hydrocortisone. *Sem. Hosp. Paris.* 3: 5-27. 1959.
27. Matveev, A.: Exacerbation of Epidemia Infectious Hepatitis due to Corticoid-therapie. *Sov. Med.* 2: 134-138. 1963.
28. Murdoch, J. C. y Macsween, R. N.: Lupoid hepatitis of late onset. *Scot. Med. J.* 13: 17. 1968.
29. Nelson, R. S.: Present indications for cortisone therapy acute viral hepatitis. *Ann. Int. Med.* 46: 685-695. 1957.
30. Orlandi, F.; Marri, G.; Manualli, C.; Mcrettini, D. y Paolidis, D.: Esperienze Terapeutische con Triamcionolene nella virus epatiti acute. *Minerva Med. (Torino).* 2182-2184. 1959.
31. Spellberg, M. A.: The treatment of Viral Hepatitis. *Amer. J. Gastroent.* 51: 15-30. 1969.
32. ————— Treatment of Hepatic Coma. *Amer. J. Gastroent.* 51: 118-128. 1969.
33. Sukharev, V.: The use of corticosteroid in the combined treatment of viral hepatitis. *Sov. Med.* 6: 36-41. 1962.
34. Vasilescu, I. y Alexandrescu, R.: Untersuchogen über die Dauerschaden nach mit corticosteroidhormonen behandelten Hepatitis epidemia. The IIIrd. International Congress for Infectious Pathology. Bucharest. 8-11 oct. 121-122. 1962.
35. Villa, L.; Polli, E. y Dioguardi, N.: Experimental liver insufficiency. *Sc. Med. Ital. Engl. Ed.* 3: 968-432. 1957.
36. Vorlaender, K. O.: Grundlagen und praktische bedeutung des autoimmunphaenomenen. *Deutch. Med. Wschr.* 92: 1111-1113. 1967.
37. Webster, L. T. Jr. y Davidson, C. S.: Cirrhosis of the liver; impeding hepatic coma and increased blood ammonium concentrations during protein hydrolysate infusion. *J. Laborat. Clin. Med.* 1: 1-10. 1957.
38. Wewalka, F.: Liver cirrhosis and serum proteins (with special reference to atypical cases). *Proc. Int. Congress Gastroent. (Amsterdam-London-New York).* 1961.
39. Wildhirt, E.: The treatment of chronic hepatitis. *German. Med. Monthly.* 11: 71-72. 1966.
40. Zetzel, L.: The use of ACTH and adrenocorticosteroids in diseases of the digestive system. *New England J. Med.* 24: 1170-1180. 1957.