

Trabajos originales

Empleo del interferón leucocitario en la hepatitis crónica activa. Estudio clínico-humoral e histológico

A. SOTTO ESCOBAR¹, E. SELMAN-HOUSSEIN², M. LIMONTA VIDAL², B. GRÁ ORAMAS¹, I. ARENCIBIA MERIDA¹, M. G. MORALES MENÉNDEZ¹, A. CENDÁN CORDOVÍ¹, L. COLLAZO BORREGO¹, y M. HIJUELOS RODRÍGUEZ¹

1) Instituto de Gastroenterología, 25 y J, Vedado, La Habana, Cuba

2) Centro de Investigaciones Biológicas, Apdo. 6996, La Habana, Cuba

Recibido el 5 de enero de 1985

RESUMEN

Doce pacientes con diagnóstico clínico, humoral, laparoscópico e histológico de hepatitis crónica activa, once de ellos portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B y el restante con sospechas de infección crónica con el virus, no A no B, fueron tratados durante seis meses con interferón leucocitario por vía intramuscular recibiendo un total de 400×10^6 u. Con anterioridad, durante el proceso y al final del tratamiento, se realizó el estudio de transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) *gamma* glutamil transpeptidasa (GGT), ácidos biliares séricos en ayunas, antígeno de superficie de la hepatitis B y conteo de linfocitos T y B. La biopsia hepática se repitió al final del tratamiento. Los resultados se compararon con un grupo similar de pacientes que recibió otro tipo de terapéutica (cloroquina, levamisol e inmunosupresores).

Los niveles de TGP disminuyeron significativamente ($p < 0,01$) en los casos tratados con interferón, y en 10 de ellos las cifras de estas enzimas se normalizaron. Los ácidos biliares y la GGT también disminuyeron ($p < 0,05$) en dicho grupo.

La antigenemia desapareció en tres casos y los títulos de dicho antígeno disminuyeron en los restantes al final del estudio. Las poblaciones linfocitarias T y B no mostraron diferencias significativas antes y después del tratamiento.

Las biopsias hepáticas de los casos tratados mostraron una mejoría histológica en nueve de ellos, otro evolucionó a una hepatitis crónica persistente y en los dos restantes se constató un aumento de la fibrosis. En los pacientes que recibieron otro tipo de terapéutica solo en tres de ellos se normalizó la TGP, en dos se apreció mejoría del cuadro histológico, dos evolucionaron a una cirrosis y en los restantes no hubo cambios ostensibles.

Se concluye que el interferón leucocitario parece ser de utilidad en la terapéutica de la hepatitis crónica activa tipo B, ya que hasta el momento actual otros tratamientos solo han logrado aumentar la supervivencia de los pacientes.

SUMMARY

Twelve patients with clinical, humoral, laparoscopic and histologic diagnosis of active chronic hepatitis, -- eleven of whom were carriers of hepatic *B* surface antigen and one suspected to have chronic infection with non-*A*, non-*B* virus -- were treated during six months with leukocyte interferon intramuscularly in a total dose of 400×10^6 u. Before, during and at the end of the treatment, the levels of SGPT, gammaglutamyl transpeptidase, serum biliary acids, hepatitis *B* surface antigen and T and B lymphocytes were determined. Hepatic biopsy was repeated at the end of treatment. Results were compared with a similar group of patients receiving other types of therapy (chloroquine, Levamisol and immunosuppressives).

SGTP levels diminished significantly ($p < 0,01$) in the cases treated with interferon and in 10 of them the levels became normal. The levels of biliary acids and of GGT also diminished ($p < 0,05$).

Antigenemia disappeared in three cases and the titres of antigens lowered in the rest at the end of the study. T and B lymphocyte populations did not show significant differences before and after treatment.

Liver biopsies showed: histologic improvement in nine of the cases, chronic persistent hepatitis in one, and, increase of the fibrosis in the other two.

In patients receiving other types of therapy the following was observed: in three of them SGPT levels became normal; in two of them the histologic picture improved; two developed cirrhosis, and; in the rest of the patients no significant changes were observed.

We conclude that leukocyte interferon seems to be useful in the therapy of active chronic *B* hepatitis since the other treatments only raised the survival rate of the patients.

INTRODUCCION

La hepatitis crónica activa constituye una entidad bien conocida desde hace varios años. Entre sus agentes etiológicos, el primordial es el virus de la hepatitis *B*, y en años recientes, se ha destacado el papel del virus de la hepatitis no *A*, no *B*.

El tratamiento de la infección crónica con el virus de la hepatitis *B* ha sido objeto de estudio por múltiples investigadores con estudios clínicos controlados en diversos países. Durante muchos años se emplearon los inmunosupresores, aunque actualmente algunos autores no recomiendan su empleo prolongado en esta afección.

En los últimos años, los medicamentos antivirales, interferón y arabinósido de adenina, han sido empleados con resultados aparentemente alentadores.

El interferón leucocitario (α) fue utilizado en esta afección en 1976, en escaso número de pacientes y en cortos períodos de tiempo (Greenberg, 1976), apreciándose que el efecto supresor de este medicamento sobre la replicación viral era más permanente cuando se prolongaba su administración en períodos de tiempo más largos.

El interferón β no mostró inicialmente efectos favorables en esta enfermedad, lo que se supone sea consecuencia de que su administración por vía intramuscular o subcutánea no llega al hígado, ya que no pudieron demostrarse niveles sanguíneos de interferón β después de administrado por vía subcutánea e intramuscular, lo que sí ocurría con el interferón α (Edy, 1968).

Se ha empleado interferón β por vía endovenosa en pacientes con hepatitis crónica activa y antígeno de superficie positivo, pero la normalización de las pruebas de función hepática solo ocurrió en uno de los once pacientes tratados durante 6 meses (Muller, 1981).

El arabinósido de adenina (ARA-A) ha sido otro de los agentes antivirales utilizados por algunos autores, pero su empleo solo se considera insuficiente para lograr la completa erradicación del virus *B* (Giuliani, 1982).

Un estudio realizado, utilizando interferón leucocitario y ARA-A, solos o combinados, demostró que la combinación de ambos medicamentos era más efectiva que el empleo de uno de ellos solo, (Scullard, 1981), aunque este dato no ha sido confirmado por otros autores (Muller, 1983).

Casi todas las investigaciones realizadas utilizando interferón han centrado su atención sobre los marcadores virales de esta enfermedad, tales como partículas de Dane, actividad ADN polimerasa y antígenos (*s*, *c* y *e*) y se ha puesto poco énfasis en la evolución clínica e histológica de la enfermedad.

En el presente trabajo informamos los resultados obtenidos con el empleo del interferón leucocitario en doce pacientes con hepatitis crónica activa, durante un período de 6 meses, comparando estos resultados con los de un grupo similar de enfermos que recibieron otras formas de terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron doce pacientes del sexo masculino, con edad promedio de 33,5 años y diagnóstico clínico, laparoscópico e histológico de hepatitis crónica activa; once de ellos con antígeno de superficie de la hepatitis *B* detectado como mínimo seis meses antes del inicio del tratamiento, y siete de ellos, con más de dos años de evolución de la enfermedad. En el paciente restante se sospechó una hepatitis crónica por virus no *A* - no *B*, ya que dos años antes había hecho un cuadro clínico de hepatitis aguda que se prolongó, evolucionando primero a una crónica persistente y después a crónica activa, aunque el antígeno no fue detectado por contraelectroforesis (CIEF) ni ensayo inmuno enzimático (ELISA).

En estos pacientes se empleó interferón leucocitario por vía intramuscular, a dosis de seis millones diarios durante seis días, continuando con igual dosis en días alternos durante un mes, y después la misma dosis dos veces por semana durante cinco meses.

Se determinaron en los pacientes, mensualmente, los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), valor normal < 12 U.I. *gamma* glutamil transpeptidasa (GGT), VN 6-28 u/l y ácidos biliares VN 0,034-0,14 mol/l, así como antígeno de superficie de la hepatitis *B* (por CIEF con titulación y ELISA) y porcentaje de poblaciones linfocitarias T y B mediante técnica de roseta.

Ninguno de los pacientes presentaba ictericia al iniciar la terapéutica y todos tenían cifras elevadas de transaminasa pirúvica. Se distribuyeron aleatoriamente los pacientes en dos grupos.

Los resultados se compararon con un grupo de 10 pacientes, también del sexo masculino, con edad promedio de 31,3 años, que recibieron en igual período de tiempo otros tipos de terapéuticas cuyos datos se exponen en la tabla 1.

Tabla 1

CARACTERISTICAS DE PACIENTES Y TERAPIA RECIBIDA

| <i>Grupos tratados con interferón</i> | <i>Grupo de comparación</i> |
|---|--------------------------------|
| n = 12 | m = 10 |
| Sexo: masculino | Sexo: masculino |
| Edad: \bar{X} = 33,5 años | Edad: \bar{X} = 31,3 años |
| Interferón Leucocitario | Tratamiento y dosis: |
| 1 x 6 ¹⁰ diariamente: 6 días | Cloroquina (n=5): 500 mg/día |
| 1 x 6 ¹⁰ cada dos días: 1 mes | Levamisol (n=2): 450 mg/semana |
| 1 x 6 ¹⁰ 2 veces/semana: 5 meses | Inmunosupresores: (n=3) |
| | Prednisona: 10 mg/día |
| | Azathioprina: 500 mg/día |
| | Duración: 6 meses |

Se compararon mediante prueba *t* de Student las cifras de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), *gamma* glutamil transpeptidasa (GGT), ácidos biliares y conteo de linfocitos T y B, antes y al final del tratamiento.

RESULTADOS

La administración del medicamento produjo en 10 de los 12 casos febrícula en los primeros días de iniciado el tratamiento.

TGP. Los niveles séricos de esta enzima se hicieron normales en 10 de los 12 casos tratados, y en cinco de ellos ocurrió en los dos primeros meses de iniciado el tratamiento. En los dos casos restantes las cifras de TGP disminuyeron, aunque al cierre del estudio aún no han alcanzado los valores normales. La media de los valores de estos casos fue de 102,4 U.I. antes del tratamiento, disminuyendo a 17,9 U.I. después de terminado el mismo ($P < 0,01$). En la figura 1 se muestra el comportamiento de estas cifras durante el tratamiento.

En el grupo de comparación solo dos pacientes tuvieron cifras normales al final del tratamiento.

GGT. Esta enzima se normalizó en siete de los casos tratados; la media de las mismas en dichos pacientes fue de 107,13 U.I. antes del tratamiento, disminuyendo a 54,16 U.I. al final del mismo ($P < 0,05$) (figura 2).

En el grupo de comparación los valores de esta enzima se normalizaron solo en dos pacientes.

Ácidos biliares. Antes del tratamiento, la media de ellos, en ayunas, era de 1,19 $\mu\text{m/l}$ llegando a 0,66 $\mu\text{m/l}$ al final del tratamiento ($p < 0,05$). En siete casos hubo una notable disminución, aunque un solo caso ha llegado a las cifras normales (figura 3).

Ninguno de los pacientes del grupo de comparación alcanzó cifras normales.

Poblaciones linfoides. La media de los linfocitos T antes y al final del tratamiento fue de 61,36% y 55,72%, respectivamente, sin encontrarse diferencias significativas (figura 4).

Similares resultados se obtuvieron en el porcentaje de linfocitos B cuyas medias fueron 18,9% y 20,4% antes y después del tratamiento respectivamente.

En el grupo de comparación se obtuvieron resultados similares.

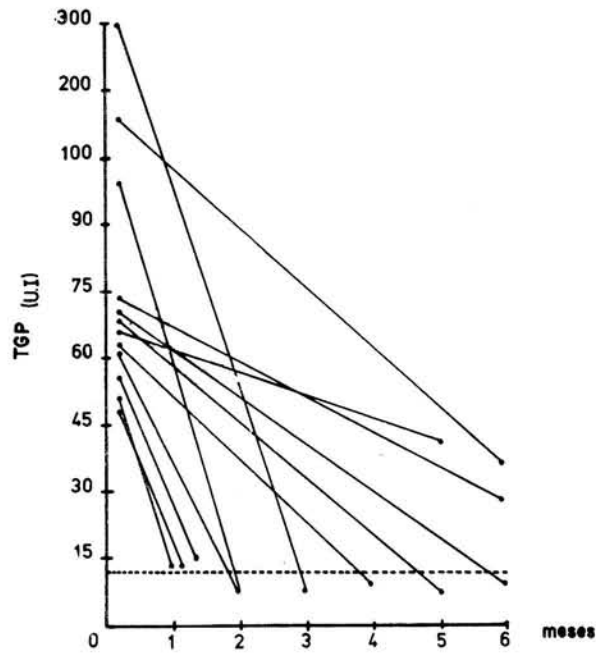


FIG. 1. Tendencia de las cifras de transaminasa-glutámico-piruvica después del tratamiento con interferón.

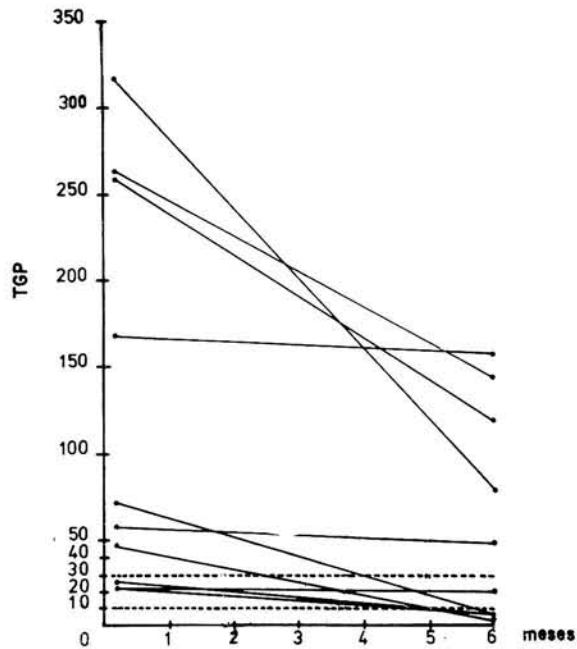


FIG. 2. Tendencia de las cifras de gamma-glutamyl-transpeptidasa después del tratamiento con interferón.

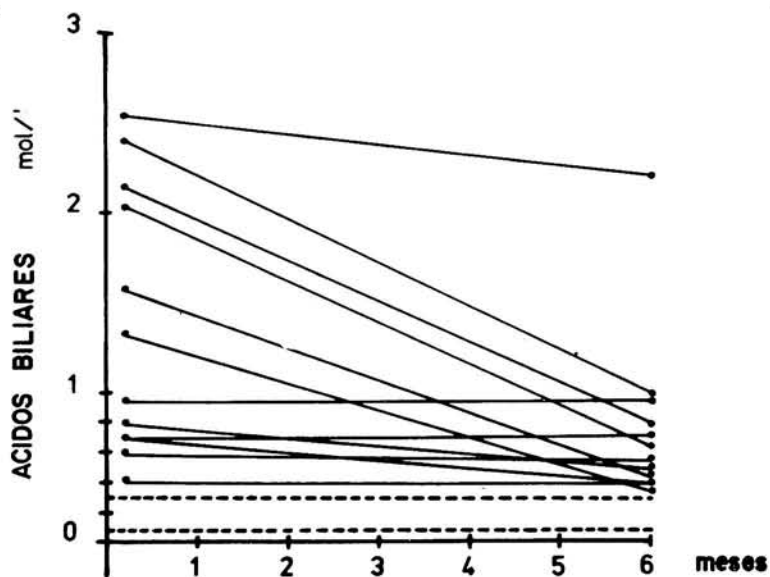


FIG. 3. Tendencia de las cifras de ácidos biliares en los casos tratados con interferón.

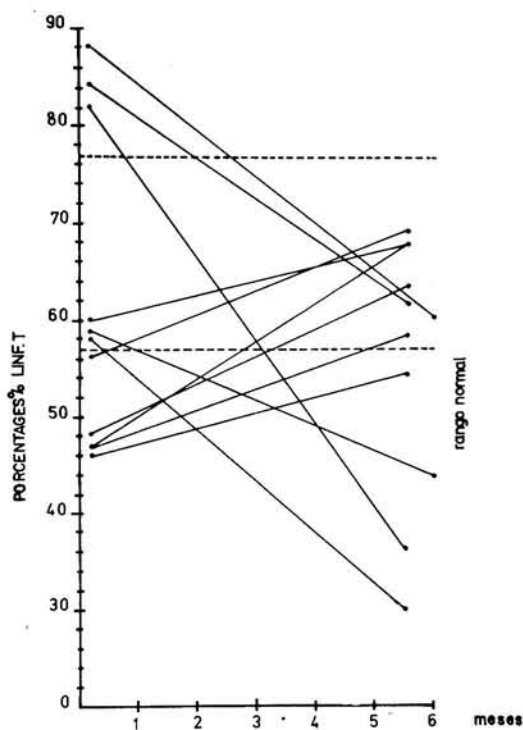


FIG. 4. Tendencia de los porcentajes de linfocitos T en los casos tratados con interferón.

Antígeno de superficie de la hepatitis B

El antígeno *s* no fue detectado en tres de los pacientes *tratados* al final del tratamiento. En cinco casos, los títulos disminuyeron y en los restantes no hubo modificación. En los pacientes del grupo de comparación, el antígeno *s* persistió positivo en todos, disminuyendo los títulos solo en dos casos.

Histología hepática

Se analizaron once casos que habían concluido los seis meses de tratamiento, pues en un caso, en la última biopsia se encontró una fibrosis que no permitió el análisis comparativo. Para el análisis de los hallazgos obtenidos en las biopsias hepáticas se utilizaron los siguientes indicadores: lesiones celulares, necrosis periportal, necrosis en puente, infiltrado inflamatorio de espacios porta, fibrosis y áreas de colapso. Estas lesiones se clasificaron en ligeras, moderadas y severas.

En los casos tratados se apreció una disminución de las lesiones celulares, que desaparecieron en dos pacientes y en nueve fueron ligeras. La necrosis periportal desapareció en un paciente (desde el punto de vista histológico actualmente es una hepatitis crónica persistente (figuras 5 y 6). En siete pacientes esta necrosis era moderada o severa antes del tratamiento, al final fue ligera en ocho, y solo permaneció igual en dos casos.

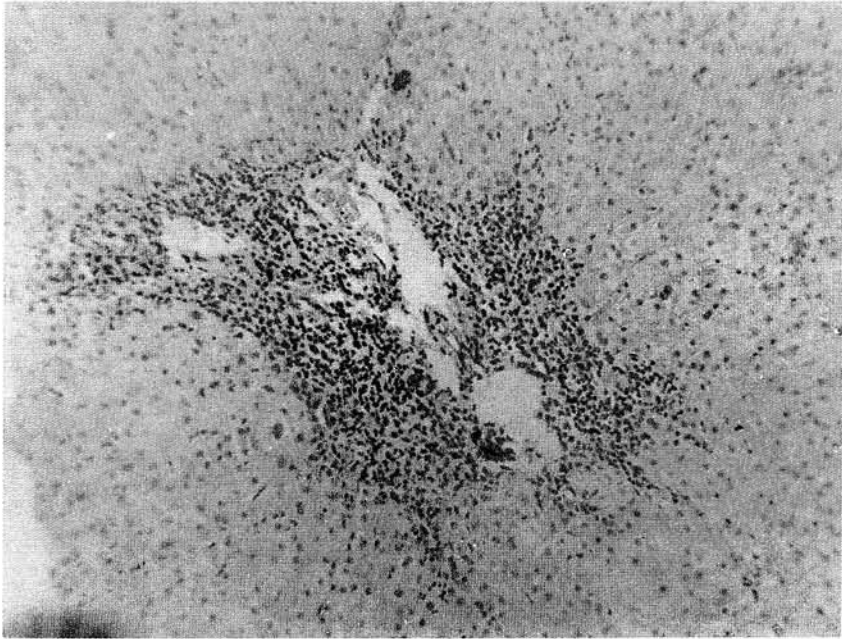


FIG. 5. Espacio porta con moderado infiltrado inflamatorio mononuclear, que se extiende en zonas al lobulillo (Hem, Eos x 160).

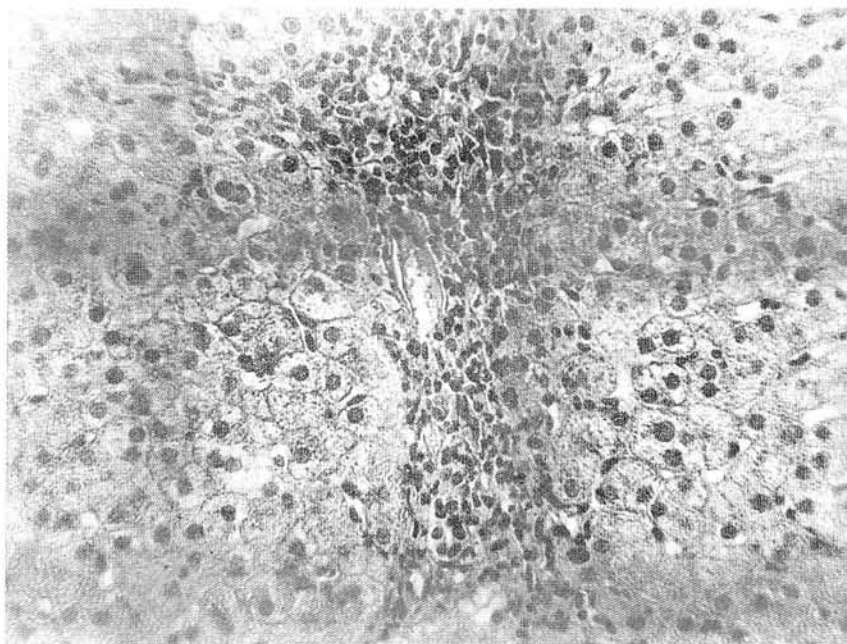


FIG. 6. Paciente de la figura 5 después del tratamiento. Espacio porta con escaso infiltrado inflamatorio, sin extensión al lobulillo (Hem. Eos. x 400).

El infiltrado inflamatorio de espacios porta antes del tratamiento era moderado o severo en ocho casos, al final fue moderado solo en un caso y ligero en nueve (figuras 7 y 8).



FIG. 7. Espacio porta con intenso infiltrado inflamatorio a predominio de linfocitos (Hem. Eos x 160).

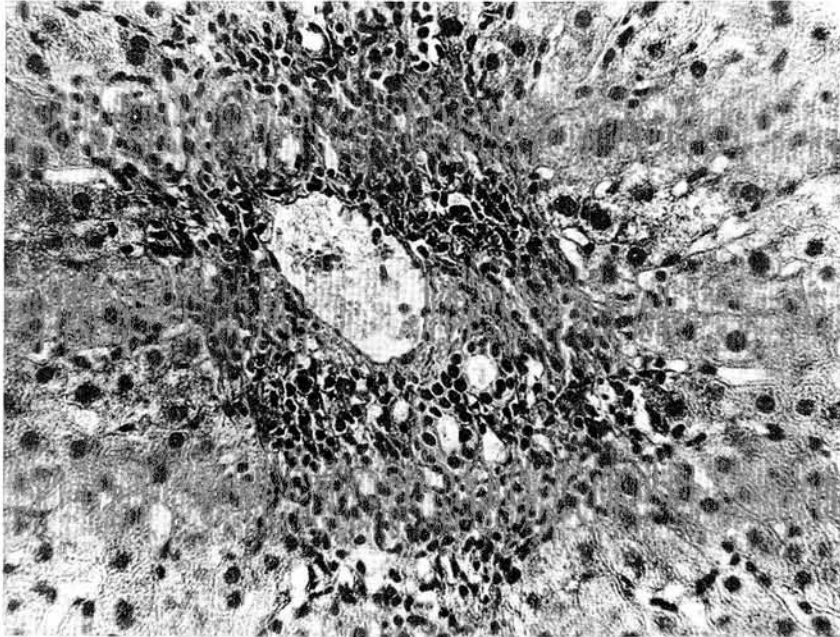


FIG. 8. Paciente de la figura 7 después de tratamiento. Espacio porta con ligero infiltrado inflamatorio mononuclear. (Hem. Eos. x 400).

En relación con la fibrosis antes del tratamiento, seis casos la tenían ligera o moderada, y en la segunda biopsia solamente cinco.

La necrosis en puente era severa en dos casos antes del tratamiento y pasó a moderada en una y ligera en la otra; pero en otro caso, en que estaba ausente, se detectó en grado ligero al final del tratamiento. El colapso en dos casos, pasó de severo a moderado, pero en otro caso en que estaba ausente, se detectó al final del tratamiento.

Resumiendo los hallazgos histológicos, puede decirse que hubo una mejoría en nueve pacientes (81%), uno permaneció igual y sólo en uno hubo un empeoramiento basado en la fibrosis. En el caso restante, la biopsia repetida no fue útil para la comparación. Al compararlo con el grupo que recibió otros tipos de terapéutica, de estos diez, dos evolucionaron a la cirrosis (ambos con tratamiento inmunosupresor) solo 3 mejoraron (2 de ellos con cloroquina y uno con Levamisol), 2 permanecieron igual y los tres restantes empeoraron (tabla 2).

Tabla 2

RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA HISTOLOGIA HEPATICA
EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

| | Grupo tratado con interferón <i>n</i> = 11* | Grupo de comparación <i>n</i> = 10 |
|--------------|---|---------------------------------------|
| Mejoraron | 9 (81,8%) | 3 (30%) |
| No cambiaron | 1 (9,09%) | 2 (20%) |
| Empeoraron | 1 (9,09%) | 5 (50%)** |
| | *En un caso la biopsia evolutiva no fue útil para diagnóstico | **2 evolucionaron a cirrosis |

DISCUSION

Como dijimos al inicio, la inmensa mayoría de los trabajos publicados sobre el empleo del interferón en hepatitis crónica activa están basados en el comportamiento de los marcadores virales.

En este trabajo detallamos los resultados de la histología hepática en once de los doce pacientes que ya han concluido los seis meses de tratamiento y su comparación con un grupo similar que llevó otros tipos de terapéuticas.

La TGP fue el indicador que mostró resultados más favorables después del tratamiento con interferón, normalizándose en la mitad de los casos poco tiempo después de iniciado éste. Debe tenerse en cuenta que muchos de estos pacientes tenían cifras elevadas de transaminasa pirúvica, al menos entre seis meses y un año anteriores al tratamiento. En dos casos no se ha logrado aún normalizar los valores de esta enzima, pero uno de ellos ha presentado infecciones a *Giardia lamblia* en dos ocasiones durante el tratamiento. Como se ha demostrado en nuestro país, dicho parasitismo puede provocar lesiones hepáticas (Sotto, 1982).

Nos parece importante destacar los hallazgos histológicos, ya que este es otro aspecto que no hemos encontrado ampliamente informado en las publicaciones especializadas. En 81% de nuestros casos hubo una mejoría en las lesiones hepáticas e incluso uno de ellos ya no presentaba al final del tratamiento los aspectos histológicos de la hepatitis crónica activa. Este paciente es precisamente el que no tenía el virus de la hepatitis B, y en el cual se sospechaba una hepatitis no A, no B. Tampoco hemos encontrado publicaciones sobre el empleo del interferón en la infección crónica por virus no A no B.

En cuanto al grupo de comparación, apreciamos que dos pacientes durante el período de observación evolucionaron a una cirrosis, y que solo se apreció una mejoría en tres pacientes, dos de ellos bajo tratamiento con cloroquina.

Varios autores han comprobado que el empleo prolongado del interferón en la hepatitis crónica es mucho más beneficioso que los tratamientos a corto plazo (Scullard 1981, Schalm 1982). En nuestros pacientes se mantuvo dicha terapéutica durante seis meses y solo en uno de los casos se produjo una elevación transitoria de las enzimas hepáticas, hecho que algunos autores han encontrado precediendo a la seroconversión del antígeno e al anticuerpo e, que también precede a una mejoría del cuadro histológico de la enfermedad (Liaw, 1983).

De acuerdo con nuestros resultados, creemos que el interferón leucocitario puede constituir una valiosa arma terapéutica en la hepatitis crónica activa de etiología viral, ya que hasta el momento actual otros tipos de terapéutica lo más que han logrado es una prolongación de la supervivencia de estos pacientes.

REFERENCIAS

- EDY, V. G.; A. BILLAU y P. DE SOMER (1978). *Non appearance of injected fibroblast interferon in circulation*. Lancet. 1: 451-452.
- GIULIANI, P. (1982). *The effect of ARA-A and ARA-AMP on HBV induced chronic liver disease*. Abstracts 7th World Congress of Gastroenterology, Stockholm.
- GREENBERG, H.; R. POLLARD; L. LUTWICK; P. PREGORY; W. ROBINSON y T. MERIGAN (1976). *Effect of human leukocyte interferon on hepatitis virus B infection in patients with chronic active hepatitis*. N. England J. Med. 205: 517-521.

- LIAW, Y. F.; CH. CHU; M. HUANG; D. LIN y CH. CHANG-CHIEN (1983). *Clinical and histological events preceeding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis*. Gastroenterology 84: 216-219.
- MULLER, R.; W. SIEGERT; H. HOFSCHEIDER; F. DEINHART; G. PROSNER; I. VIDO y F. SCHMIDT (1981). *Treatment of chronic active hepatitis B (CAHB) with human interferon beta*. The biology of interferon system. Noth Holland Biochemical Press.
- MULLER, R.; I. VIDO; H. KLEIN; E. WILLE y F. SCHMIDT (1983). *Human interjeron beta and adenine arabinoside 5 momophosphate in HBsAg chronic active hepatitis*. Abstracts 18th Meeting of the European Association for the study of the liver, Southampton: England.
- SCHALM, S. y R. HEIJTINK (1982). *Spontaneus disappearance of viral replication and liver cell inflammation in HBsAg- positive - chronic active hepatitis: results of a placebo vs interferon trial*. Hepatology 2: 791-794.
- SCULLARD, G. H.; L. ANDRES y H. GREENBERG (1981). *Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection: improvement in liver disease with interferon and adenine arabinoside*. Hepatology 1: 228-232.
- SCULLARD, G. H.; R. B. POLLARD; J. SMITH; S. SACKO; P. B. GREGORY; W. ROBINSON y T. MERIGAN (1981). *Antiviral treatment of chronic hepatitis virus B infection I. Changes in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside*. J. Infect. Dis. 143: 772-782.
- SOTTO, A.; B. GRA y R. MEDEROS (1982). *Migración biliar y lesiones hepáticas en el parasitismo por Giardia lamblia*. Rev. Cub. Invest. Biom. 1: 104-112.