Trabajos originales

Experiencias clínicas en tratamiento de la hepatitis viral fulminante y crónica con interferón

G. VISCO, M. COSTA, E. GIRARDI y M. A. LONGO

USL RM/16, Hospital de Enfermedades Infecciosas "L. Spallanzani", 2da. División y Unidad Hepática, Roma, Italia

Recibido el 2 de mayo de 1984

En los últimos siete años se han obtenido evidencias de que el interferón (IFN) puede ser útil en la reducción de la replicación del virus de la hepatitis B (HBV) en las células hepáticas de pacientes con Hepatitis Crónica HB Positiva (CAH/B+). En 1976, T.C. Merigan y su grupo de la División de Enfermedades Infecciosas y Gastroenterología de la Universidad de Stanford (EE.UU.), trataron con interferón alfa parenteral a cuatro pacientes con infección crónica de HBV. Tres de ellos presentaban niveles elevados de marcadores de partículas de Dane en circulación, incluyendo ADN, HBcAg y ADN, Dane asociado.

La administración de IFN en dosis de 6 000 y 170 000 u/kg/día por vía intramuscular se asoció a una disminución rápida y reproducible de todos los marcadores de Dane en los tres pacientes. El efecto supresor resultó transitorio cuando se administró el IFN durante diez días, y fue más duradero cuando se prolongó por un mes o más. Además, la terapia con IFN a largo plazo produjo un descenso en los títulos de HBsAg en dos de los tres pacientes y la desaparición de HBeAg en dos de los pacientes (H.B. Greenberg *et al*, 1976).

Al mismo tiempo en Lovaina, Bélgica, Desmyter (1976) y su grupo, sometieron a un tratamiento con IFN-beta a un paciente con CAH/B+ y a dos chimpancés. Se encontró una disminución en el porcentaje de HBcAg positivas (por inmunofluorescencia de biopsias de hígado) tanto en el paciente como en un chimpancé, a las cinco semanas de concluido el tratamiento.

Sin embargo, cuatro meses después, el nivel de células HBcAg-positivo había aumentado nuevamente en el hígado del chimpancé (Desmyter *et al*, 1976).

Purcell y su grupo obtuvieron resultados similares al tratar con un inductor de IFN a dos chimpancés con HBsAg positivo (Purcell *et al*, 1976).

Recientemente Iwarson y sus colegas de Suecia reportaron el caso de un paciente afectado por una hepatitis HBV de curso prolongado, que fue tratado con IFN-alfa (3.10^6 U durante diez días) con resultados favorables clínicos y virológicos (Iwarson *et al*, 1980).

Como puede observarse, todos los resultados se refieren solamente a pacientes individuales tratados con pruebas abiertas sin control y sin compararse con otros pacientes sin tratamiento que compongan un grupo control.

En realidad, cuando se efectuaron tales pruebas controladas, sólo se han encontrado resultados dudosos. Han resultado de interés especial las pruebas efectuadas por Weimar y sus colegas de la Universidad de Rotterdam junto con Cantell, de Helsinki (Finlandia).

En un estudio preliminar realizado en colaboración con investigadores del grupo belga de Lovaina, que había utilizado por primera vez el IFN en 1976, cuatro pacientes con CAH/B+ recibieron un tratamiento con IFN-beta sin ningún efecto beneficioso (Weimar *et al.*, 1977), y más recientemente 16 pacientes con CAH/B+ recibieron $12 \cdot 10^6$ U (o placebo) en una prueba control a doble ciego: el único resultado observado fue un descenso transitorio en la actividad de la polimerasa en todos los pacientes durante la primera semana de tratamiento (Weimar, 1980).

Las discusiones en este campo no han concluido (Chalmers, 1977; Merigan *et al.* 1980; Weimar y Schellekens, 1980), pero existe en la actualidad la convicción general de que los IFN no pueden resultar de utilidad clínica como agentes únicos en casos de CAH/B+ (Dunnick, 1979).

En los últimos años, el tratamiento con IFN en casos de CAH/B+ ha sido propuesto nuevamente en asociación con medicamentos antivirales. El grupo de la Universidad de Stanford ha logrado resultados muy interesantes en el tratamiento de 16 pacientes masculinos con CAH/B+ o con hepatitis B crónica persistente, (CPH/B+) con un régimen de ciclos múltiples de IFN-alfa combinado con arabinósido de adenina. Siete de estos pacientes (43,7 por ciento) se negativizaron en forma permanente para la ADN-polimerasa comparado con un 9 por ciento de negativización en pacientes control sin tratamiento (Scullard *et al.*, 1981a). En otro estudio, a diez varones jóvenes afectados por CAH/B+ o CPH/B+ recibieron un tratamiento similar en régimen ambulatorio con resultados también favorables (Smith y Kitchen, 1982).

Pero en virtud de diversos reportes sobre la toxicidad neuromuscular severa del arabinósido de adenina, se ha eliminado del uso clínico y se ha prestado atención a otros medicamentos más recientes y aparentemente mejor tolerados, entre los que se encuentra la acicloguanosina (Acyclovir). Nuestro grupo, que realizó algunas experiencias en el tratamiento con Acyclovir en pacientes con CAH/B+, ahora ha comenzado a realizar pruebas a doble ciego al azar en pacientes con CAH/B+ y CPH/B+ con IFN-alfa y acicloguanosina intravenosa en dosis alternas.

Al mismo tiempo, siguiendo la hipótesis de que la carencia de subconjuntos y funciones de linfocitos T "helper" puede relacionarse con la patogénesis de CAH/B+, hemos tratado a un segundo grupo de pacientes de CAH/B+ con IFN-beta y la hormona tímica Timostimulina en una prueba doble ciego al azar.

Más recientemente se ha demostrado la aplicación del IFN en casos de Fallo Hepático Viral Fulminante (FVHF). En 1982, Levin y Hahn trataron a cinco pacientes afectados por esta terrible e inevitable enfermedad y tres de ellos se recuperaron.

RESULTADOS Y DISCUSION

En nuestro hospital hemos atendido 65 pacientes afectados por FVHF, en los últimos diez años, con las siguientes características epidemiológicas (ver tablas 1, 2 y 3) (Costa *et al.*, 1980).

Hasta 1980 sólo se aplicaron tratamientos sintomáticos y de apoyo, y el índice de sobrevivencia de estos pacientes fue menor al 5 por ciento. También se obtuvieron resultados negativos en pacientes tratados con técnicas de hemoperfusión.

Pero a partir de 1981, comenzamos a tratar a nuestros pacientes de FVHF con un protocolo de plasmaféresis intensiva y nuestro índice de sobrevivencia aumentó rápidamente a 25 por ciento (entre ocho casos).

En los últimos diez meses se ha administrado tratamiento de interferón alfa a dosis mediana ($45\,000$ U/kg/diarios) a los cinco últimos pacientes consecutivos con FVHF hospitalizados en nuestra división.

Tabla 1
RELACION ANUAL DE HEPATITIS FULMINANTE EN EL HOSPITAL "L. SPALLANZANI"
DESDE 1972 HASTA 1983

Año	Hospitalizados con Hepatitis Aguda	Hospitalizados con Hepatitis Fulminante	%
1972 (2do. semestre)	422	2	0,5
1973	871	4	0,5
1974	679	5	0,7
1975	663	9	1,4
1976	823	7	0,9
1977	585	5	0,9
1978	657	3	0,5
1979	764	5	0,7
1980	697	8	1,3
1981	676	6	0,9
1982	671	6	0,9
1983 (1er. semestre)	261	5	1,9
TOTAL	7 879	65	0,82

Tabla 2
RELACION DE MORTALIDAD EN 65 PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL AGUDA FULMINANTE

Tratamiento	Paciente	Mortalidad	%
De mantenimiento	44	42	95,5
Hemoperfusión	9	9	100
Plasmaféresis	8	6	75
Plasmaféresis más alfa IFN	4	1	25
TOTAL	65	58	89

Tabla 3
PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE CUATRO PACIENTES CONSECUTIVOS
CON HEPATITIS FULMINANTE TRATADA CON ALFA IFN (45 000/kg U.I. I.M.)
DIARIAMENTE Y PLASMAFERESIS

Paciente N.	Edad	Sexo	Adición a Medicamentos	Tipo de Hepatitis	Intervalo entre coma y comienzo del tratamiento (horas)	Días de tratamiento con IFN	Resultados
1	21	F	No	NANB	14	5	Recuperado
2	25	M	Sí	B	20	3	Recuperado
3	12	M	No	B	25	3	Recuperado de coma*
4	21	M	Sí	B	48	1,5	Fallecidos

*Fallecimientos después de un mes por anemia aplásica.

De los cuatro pacientes que recibieron también plasmaféresis intensiva, tres se recuperaron, y otro murió a causa de que sus condiciones generales y cardiocirculatorias no permitieron la terapia de intercambio de plasma. En conclusión, tuvimos tres sobrevivientes de cuatro pacientes que recibieron el tratamiento completo. Uno de ellos, un niño de doce años de edad, desarrolló una aplasia total de la médula dos semanas después del tratamiento, y también murió, a pesar de que se le realizó un tratamiento hematológico intensivo. La leucopenia es muy bien conocida como un efecto secundario relacionado a las dosis de IFN, y se han reportado casos de aplasia de la médula espinal después de una larga dosis de IFN.

En nuestro paciente creemos que la aplasia de la médula no debe relacionarse con la terapia de IFN, sino con la propia hepatitis B: a) a causa del largo intervalo de tiempo (dos semanas) entre la administración del IFN y el comienzo de la leucopenia; b) por las dosis leves de IFN que se le administraron y c) como consecuencia de la aguda aplasia de la médula que se conoce como una complicación en la fase final de la hepatitis viral B.

En dos de los pacientes se analizaron los niveles de IFN en suero antes y después del tratamiento. Como puede verse en la tabla 4, sólo en un paciente los niveles previos al tratamiento eran bajos, pero en ambos casos se elevaron después de la administración de IFN.

Tabla 4
NIVELES DE IFN EN SUERO EN DOS PACIENTES CON HEPATITIS FULMINANTE
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ALFA IFN

Paciente	Días de tratamiento				10 días después
	o++	1ro.	2do.	3ro.	
A	750	750	1 500	N.R.	750
B	162	1 500	325	1 500	N.R.

+ 45 000 U.I./kg I.M. de alfa IFN diariamente por tres días.

++ Niveles de IFN en suero en diez pacientes con Hepatitis B aguda no complicada = 663 ± 560 U.I./ml.

N.R. = No se realizó.

En la tabla 3 aparecen algunas características de los pacientes que sobrevivieron. No obstante, nuestros resultados sólo pueden considerarse como preliminares porque provienen de pruebas controladas. Este tipo de investigación en un centro multifacético se ha organizado en nuestro país y nosotros creemos que en el período de un año obtendremos resultados definidos acerca de la eficacia del IFN en la hepatitis fulminante. La hepatitis viral es una enfermedad inmunodependiente típica que se puede controlar solamente en sus secuelas deletéreas (que son las dos: la etapa crónica y la fulminante) con múltiples tipos de medidas con el propósito de defender el organismo atacado por el virus, pero debido a la multiplicidad y complejidad de los mecanismos de defensa del huésped, deben utilizarse armas múltiples y complejas.

REFERENCIAS

- BOTTIGER, L. E. y B. WESTERHOLM (1972). *Aplastic anemia and infections hepatitis*. Acta Med. Scand. 192: 323.
- DESMYTER, J.; M. B. RAY y J. DE GROOTE (1976). *Administration of human fibroblast interferon in chronic hepatitis B infection*. Lancet 2: 645.

- DUNNICK, J. K. y G. J. GALASSO (1979). *Clinical trial with exogenous interferon*. J. Inf. Dis. **139**: 109.
- GREENBERG, H. B. y R. B. POLLARD (1976). *Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with CAH*. N. Engl. J. Med. **295**: 517.
- HOGLER, L.; R. A. PATORE y J. J. BERGIN (1975). *Aplastic anemia following viral hepatitis*. Medicine. **54**: 139.
- LEVIN, S. y T. HAHN (1982). *Interferon system in acute viral hepatitis*. Lancet **1**: 592.
- PURCELL, R. M. y W. T. LONDON (1976). *Modification of chronic hepatitis B virus infection in chimpanzees by administration of an interferon inducer*. Lancet **2**: 757.
- ROSNER, F. (1970). *Aplastic anemia and viral hepatitis*. Lancet **2**: 1080.
- SCULLARD, G. H.; R. B. POLLARD y J. L. SMITH (1981). *Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection: I. Changes in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside*. J. Infect. Dis. **143**: 772.
- SCULLARD, G. H.; H. B. GREENBERG y J. L. SMITH (1981). *Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection: II. Infections virus cannot be detected in patient serum after permanent responses to treatment*. Hepatol. **2**: 39.
- WEIMAR, W. y R. A. HEIJTINK (1977). *Fibroblast interferon in HBsAg positive CAH*. Lancet **2**: 1282.
- WEIMAR, W.; R. A. HEIJTINK y F. J. P. KATE (1980). *Doubleblind study on leucocyte interferon administration in chronic HBsAg positive hepatitis*. Lancet **1**: 336.