

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"
Servicio de Gastroenterología

Efecto antifibrótico del interferón alfa 2b recombinante en la cirrosis hepática por virus B o C

Dr. Enrique Arús Soler,¹ Dr. Nelson A. Pérez Brioso,² Dra. María Parrilla Delgado³ y Dr. Carlos Domínguez Álvarez⁴

Resumen

Se evaluó el efecto antifibrótico del interferón alfa 2b recombinante utilizado durante un año (6 millones de U 3 veces a la semana) en pacientes con cirrosis hepática por virus B o C mediante estudios histológicos y de ecografía Doppler antes de concluido el tratamiento y después. Se valoró el perfil bioquímico hepático durante ese año. Participaron en la investigación 10 pacientes. Se encontró en el análisis global del método morfométrico aplicado al estudio histológico y en la ecografía Doppler que no hubo disminución estadísticamente significativa de la fibrosis hepática, pero individualmente disminuyó en 3 de los enfermos tratados y se detuvo en uno. El método de evaluación semicuantitativo de la fibrosis en la biopsia hepática no mostró que se revirtiera el proceso fibrótico. Se detectó una mejoría estadísticamente significativa en las aminotransferasas. Se detectaron efectos adversos que coinciden con lo reportado en la literatura nacional e internacional revisada

Palabras clave: Cirrosis hepática, tratamiento, interferón, acción antifibrótica.

La infección crónica viral en el hígado induce una actividad necroinflamatoria que es responsable a su vez de la fibrogénesis. Esta es un proceso dinámico, caracterizado por la síntesis de una matriz extracelular, compuesta por un complejo de glicoproteínas (colágeno, elastina, fibronectina) y proteoglicanos organizados en una malla tridimensional. La fibrosis, sin embargo, es un mecanismo fisiológico, pero que puede tornarse patológico si la infección viral y el daño hepático persisten.^{1,2}

El depósito de tejido conectivo por los fibroblastos es el principal proceso responsable del daño a la arquitectura hepática y la evolución hacia la fibrosis y la cirrosis.³⁻⁵ Este depósito, que se lleva a cabo de una forma irregular, provoca el reemplazamiento del parénquima hepático normal por el tejido conectivo y compromete, finalmente, la capacidad funcional del hígado.^{6,7}

En un paciente con cirrosis hepática, el contenido total de colágeno se incrementa en 8 veces lo normal. La composición de colágeno de un hígado cirrótico es la misma para todas las etiologías, esto indica que las complicaciones que conducen a la fibrosis hepática deben ser similares aún cuando el agente causal

sea diferente. El 40 % del total de colágeno hepático está representado por los tipos I y III, mientras que los tipos IV y V solo aportan un 5-10 %.^{2,8} En las etapas iniciales, una cantidad constante corresponde a los tipos I y III, y un predominio del tipo I cuando la enfermedad es avanzada.^{9,10}

El objetivo principal que persigue el tratamiento a un paciente cirrótico, fundamentalmente en estadios no avanzados, es detener el curso de la enfermedad, lo que significa actuar sobre el agente etiológico y controlar la fibrogénesis. De ahí la necesidad de disponer de agentes antifibróticos que actúen reduciendo la síntesis del colágeno e incrementando la degradación del mismo.

Se conoce el papel del interferón alfa sobre el proceso de la fibrogénesis hepática. Ya en 1994 se sabía que este interferón inhibía la activación de las células de Ito producida por el daño hepático crónico,¹¹ así como que disminuía la concentración del péptido N-terminal del procolágeno III en las hepatopatías crónicas.¹² Posteriormente, esta acción fue probada en la hepatitis crónica C y este efecto era independiente de la acción antiviral y anti necroinflamatoria.¹³

Estudios experimentales han puesto en evidencia que el empleo del interferón alfa disminuye la acumulación de colágeno,^{14,15} los niveles de vitronectina hepática,¹⁶ decorín -proteoglicano- del músculo liso en los pacientes con hepatitis C,^{17,18} los cuales se encuentran aumentados en todas las entidades que presentan fibrosis desarrollada en el hígado.

Más recientemente se ha señalado que el interferón alfa, además, interviene en el marcaje de la molécula señaladora de la transducción y activadora de la transcripción de la síntesis de colágeno y que en pacientes con hepatitis crónica por virus C se ha observado que previene la progresión de la fibrosis aún en aquellos que fueron no respondedores en la eliminación del virus.¹⁹

En Cuba no se ha reportado estudio previo que valore la acción antifibrótica del interferón. El presente trabajo tiene el objetivo de evaluar esta acción mediante el estudio histológico del hígado y la ecografía Doppler, utilizando el interferón alfa 2b recombinante. También pretendemos conocer la evolución del perfil bioquímico hepático y conocer los efectos adversos de este producto.

Métodos

Se trata de un estudio piloto, prospectivo, no controlado, no aleatorizado y abierto.

El universo estuvo integrado por 10 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por virus B y C procedentes de la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." Los pacientes estaban comprendidos entre 18 y 60 años de edad, ambos sexos. El diagnóstico morfológico se realizó mediante laparoscopia y biopsia hepática. La causa viral fue definida por estudios serológicos: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti VHC). Todos tenían un estadio A de la clasificación de Child-Pugh y niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Los enfermos no podían haber recibido tratamiento con interferón u otro medicamento

inmunomodulador, al menos, 1 año antes de entrar en el estudio y debieron expresar por escrito su consentimiento informado para participar.

Se utilizó interferón alfa 2b recombinante (Heberon Alfa R. CIGB. La Habana, Cuba), la dosis empleada fue de 6 millones UI (2 bulbos de 3 millones cada uno) intramuscular, 3 veces por semana, durante 52 semanas.

La eficacia del interferón en su acción antifibrótica se evaluó mediante el estudio histológico del hígado, se compararon las biopsias hechas al inicio del tratamiento y al final, hechas con trocar de Tru cut y las coloraciones utilizadas en la preparación histológica fueron la hematoxilina y eosina y la tricrómica de Mallory. La valoración se realizó siguiendo un método morfométrico - Digipat- (Eicisoft, C.Habana. Cuba, 1994), el cual es un sistema computarizado para morfometría de imágenes y un sistema semicuantitativo de estadiamiento de fibrosis recomendado por Desmet y Sheuer.^{20,21} A través de Digipat se determinó el porcentaje de fibrosis que presentaban las muestras al inicio del tratamiento y al final. Los resultados al final se consideraron: fibrosis hepática mejorada, fibrosis, sin variación y fibrosis empeorada. La ecografía se realizó con técnicas Doppler-Duplex y Doppler-color; se determinó al inicio del tratamiento y al final, el calibre de la vena porta y del eje espleno portal, las velocidades medias del flujo sanguíneo en la vena porta y en el eje espleno portal y el sentido del flujo sanguíneo en este territorio. Los resultados del estudio ecográfico se agruparon en 3 categorías: paciente mejorado (disminución del diámetro vascular y aumento de la velocidad media en la porta y el eje espleno portal, sentido del flujo sanguíneo en el eje espleno portal hepatopetal (desde el principio del estudio o se modificó de hepatofugal a hepatopetal). Paciente sin variación. Paciente empeorado (aumento del diámetro vascular y disminución de la velocidad media en la porta y en el eje espleno portal, sentido del flujo sanguíneo en el eje espleno portal hepatofugal (desde principio del estudio o si se modificó de hepatopetal a hepatofugal).

La evaluación bioquímica mediante las enzimas ALT y AST se llevó a cabo mensualmente durante todo el estudio.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente mediante una valoración clínica donde se exploraban las reacciones secundarias de toxicidad del interferón. El estudio hematológico mensual (hemoglobina, conteo de leucocitos y conteo de plaquetas) permitió estudiar la acción del interferón sobre la médula ósea.

Se aplicó la prueba de hipótesis para medias en observaciones pareadas del programa computarizado de estadística Microsta, para evaluar específicamente si la variación de la fibrosis es significativamente estadística y se empleo el test Rangos con signos de Wilcoxon para evaluar si las variaciones del perfil bioquímico hepático son estadísticamente significativas.

Resultados

Al aplicar el método morfométrico en el análisis comparativo de las biopsias antes del tratamiento y

después se observa que el valor medio de la fibrosis en las biopsias iniciales fue de 16,83 % con desviación estándar de 12,34 %, mientras que en las biopsias finales, la media fue de 14,17 % con desviación estándar de 5,65 % (tabla 1). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 1. Análisis morfométrico de la fibrosis hepática antes del tratamiento y después

	Biopsia inicial Porcentaje de fibrosis hepática	Biopsia final Porcentaje de fibrosis hepática	Porcentaje de variación de fibrosis
Paciente 10 (CH-C)	43,17	22,44	20,7
Paciente 2 (CH-C)	24,13	18,58	5,6
Paciente 8 (CH-C)	15,26	14,73 ?	0,5
Paciente 6 (CH-C)	15,72	15,72	0
Paciente 3 (CH-B)	3,83	4,08 ?	0,3
Paciente 9 (CH-C)	16,13	17,12 ?	1
Paciente 4 (CH-C)	7,84	10,15 ?	2,3
Paciente 11 (CH-B)	8,73	11,01 ?	2,3
Media aritmética	16,83*	14,17*	
Desviación estándar	12,34*	5,65*	

?Disminuyó. ?Aumentó. CH-C Cirrosis hepática por virus C. CH-B Cirrosis hepática por virus B.

* Diferencias no significativas.

Fuente: Biopsias realizadas a los pacientes del estudio.

Al hacer el análisis semicuantitativo de la fibrosis hepática antes del tratamiento y después, según la clasificación de Desmet-Sheuer;^{20,21} 6 pacientes presentaron el estadio 4 de fibrosis al inicio del tratamiento y al final, en 1 enfermo se comprobó que la fibrosis aumentó de 3 a 4 en esta escala, y en otro disminuyó de 4 a 3.

La evaluación ecográfica contenida en la tabla 2 expresa que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el calibre de la vena porta y del eje esplenoportal antes del tratamiento y después, lo mismo ocurrió cuando se compararon las velocidades medias en estas 2 estructuras

anatómicas.

Tabla 2. Ecografía Doppler-Dúplex, Doppler-Color al inicio del tratamiento y final

	Parámetros	Ultrasonido inicial	Ultrasonido final
Vena porta	Calibre	10,8 ± 1,8mm	10,2 ± 1,6mm
	Velocidad Media	14,8 ± 11cm/s	12,6 ± 4,9cm/s
Eje espleno-portal	Calibre	10,3 ± 6,4mm	8,6 ± 1,7mm
	Velocidad media	14,5 ± 6,4cm/s	12,3 ± 4,0cm/s
Sentido del flujo sanguíneo		Hepatopetal	Hepatopetal

Fuente: Ultrasonidos realizados.

La evaluación de la bioquímica hepática se llevó a cabo mediante las enzimas ALT y AST y se expresa en las tablas 3 y 4, respectivamente. Los niveles de ALT, contenidos en la tabla 3, estuvieron elevados en todos los pacientes (10/10) al inicio del estudio. Al final del tratamiento, la actividad sérica de esta enzima había disminuido en la mitad de los enfermos, sin alcanzar el valor normal, en 3 pacientes se normalizaron y en 2 aumentaron. En la tabla 4 se observa que las concentraciones de AST estaban por encima de los valores normales al inicio del tratamiento en el 100 % de los casos. Al concluir el tratamiento, las concentraciones de esta enzima disminuyeron en el 70 % de los enfermos, en el 20 % se normalizaron y en el paciente restante, aumentaron. En el análisis estadístico de estas 2 enzimas se observa que la disminución en la actividad enzimática de ambas fue estadísticamente significativa al comparar los valores al inicio del estudio y al final del tratamiento.

Tabla 3. Alanino-aminotransferasa antes del año de tratamiento y después

	Antes	Después
Paciente 1 (CH-C)	147	64,9
Paciente 2 (CH-C)	69,2	44,3
Paciente 3 (CH-B)	76	67,3
Paciente 4 (CH-C)	76,9	39,5
Paciente 6 (CH-C)	79,9	84,9
Paciente 7 (CH-C)	58	44
Paciente 8 (CH-C)	157	83,1
Paciente 9 (CH-C)	100	163,8
Paciente 10 (CH-C)	181,6	31,8
Paciente 11 (CH-B)	43,6	24

Media	99	64,8
Desviación estándar	46,6	40,5

p 0,047 (p < 0,005).

Fuente: Análisis de sangre realizados a los pacientes.

Tabla 4. Aspartato-aminotransferasa antes del tratamiento y después

	Antes	Después
Paciente 1 (CH-C)	108	46,6
Paciente 2 (CH-C)	86,1	43,2
Paciente 3 (CH-B)	86,2	50,4
Paciente 4 (CH-C)	59,7	38
Paciente 6 (CH-C)	59	98,5
Paciente 7 (CH-C)	67,2	53
Paciente 8 (CH-C)	177	98,4
Paciente 9 (CH-C)	129	127,4
Paciente 10 (CH-C)	165,8	45
Paciente 11 (CH-B)	45,9	21,1
Media	98,4	62,2
Desviación estándar	45,7	33,8

p 0,028 (p < 0,005).

Fuente: Análisis de sangre realizados a los pacientes.

En relación con los síntomas que expresan las manifestaciones de toxicidad del interferón (tabla 5), la cefalea, fiebre, astenia, artralgias y mialgias la presentaron la totalidad de los enfermos, y todas fueron catalogadas de ligeras. Las náuseas, la alopecia, epistaxis, disminución de la libido y la depresión psicológica fueron los otros síntomas que se presentaron, también de ligera intensidad. .

Tabla 5. Reacciones adversas durante el tratamiento

	No.	(%)
Cefalea	10	(100)
Fiebre	10	(100)
Astenia	10	(100)
Poliartromialgia	10	(100)

Pérdida de peso	6	(60)
Náuseas	6	(60)
Alopecia	3	(30)
Epistaxis	2	(20)
Disminución de la libido	1	(10)
Depresión psicológica	1	(10)

En las reacciones secundarias de toxicidad dependientes de la médula ósea se encontró que hubo disminución de las cifras de hemoglobina en 2 enfermos, la leucopenia se presentó en 4 y las plaquetas disminuyeron en la mitad de los enfermos. Estas alteraciones hematológicas en ningún caso fueron lo suficientemente intensas como para tener que suspender la terapéutica o disminuir la dosis. Los efectos adversos sobre la médula ósea fueron más marcados al compararlos con los expresados en otros trabajos de la literatura nacional.³⁷⁻⁴⁰

Discusión

A pesar que no hubo diferencias estadísticamente significativas al aplicar el método morfométrico en las biopsias realizadas antes del tratamiento y después, se encontraron evidencias a favor de que el interferón disminuye o al menos detiene la evolución de la fibrosis. Tres pacientes (37,5 %) presentaron disminución de la fibrosis hepática, y en uno (12,5 %) no se modificó. Un año de tratamiento benefició al 50 % de los enfermos que pudieron ser evaluados histológicamente, al disminuir o detener el progreso de la fibrosis hepática. Esto constituye un hecho importante a pesar de tener nuestro estudio un número reducido de enfermos y pudiera este resultado insertarse entre los trabajos que en pacientes cirróticos con intervenciones similares logran una mejoría de la fibrosis, que oscila entre 10 y 43 %.²²⁻²⁶ Debe considerarse, al hacer el análisis de estos resultados, que la biopsia final se realizó en el transcurso de un mes después que concluyó el tratamiento. Sería lógico pensar que si una cirrosis necesita una cantidad de años para establecerse, también necesitaría un período mas o menos prolongado para que se evidencie una recuperación de la fibrosis y revertir el proceso. También el número de pacientes tratados es reducido lo cual brinda resultados no inferibles al resto de los pacientes con cirrosis hepática.

Cuando analizamos la evolución de la histología hepática a la luz del análisis semicuantitativo, los resultados obtenidos nos permiten plantear, al menos utilizando este sistema, que no hubo cambios que permitan hablar a favor de mejoría en el proceso de fibrogénesis, pues como ya vimos en 6 pacientes no hubo cambio alguno, en uno hubo empeoramiento y en otro, mejoría.

Si comparamos el método semicuantitativo con el morfométrico llama la atención que los resultados no coinciden en el 75 % de los pacientes evaluados (6/8). Pudiera explicarse esta diferencia a partir de que en el método semicuantitativo las diferencias morfológicas estadísticamente no significativas no pueden ser apreciadas visualmente por el patólogo, sin embargo, sí son captadas por la técnica digital de procesamiento de imágenes. Este resultado nos hizo considerar que para poder valorar la variación morfológica de la fibrosis hepática, el método semicuantitativo es específico, pero muy poco sensible a

la hora de detectar las variaciones existentes.

El empleo de la ecografía Doppler como un medio diagnóstico indirecto de fibrosis hepática es un tema polémico, pues existen diferencias de criterios en la utilidad de este proceder diagnóstico utilizado para este fin. Por ejemplo, se ha señalado que la ecografía Doppler no demuestra diferencias vasculares estadísticamente significativas entre los estadios A, B y C de Child Pugh.^{27,28} Otros autores consideran que la diferencia entre el diámetro vascular y la velocidad de flujo sanguíneo son estadísticamente significativas entre estos estadios.^{29,30}

Es lógico que no existan diferencias vasculares antes del tratamiento y después, pues las variaciones histológicas morfométricamente encontradas no son estadísticamente significativas. Otro hecho, ya comentado, es que no puede desestimarse que prácticamente no transcurrió tiempo entre el fin del tratamiento y la realización de la biopsia hepática evolutiva.

La disminución de la actividad necroinflamatoria, evaluada desde el punto de vista bioquímico mediante las enzimas de citolisis ALT y AST ha sido reportada por otros autores en estudios comparables al nuestro.³¹⁻³⁶ Es de señalar que los pacientes que presentaron disminución de la fibrosis hepática (estadísticamente no significativa), si tuvieron disminución estadísticamente significativa de las enzimas de citolisis, e inclusive en los enfermos en los que se constató aumento (estadísticamente no significativo) de la fibrosis, si tuvieron disminución estadísticamente significativa de estas enzimas. Estos resultados bioquímicos nos hacen considerar que el interferón desempeñó un papel como antifibrótico pues redujo significativamente la actividad necroinflamatoria, punto intermedio entre la causa del proceso (virus) y la resultante (fibrosis hepática), y rompió el círculo vicioso descrito anteriormente.

Las manifestaciones secundarias de toxicidad son las encontradas habitualmente en los ensayos en que se usa el interferón alfa y coinciden con las reportadas por nosotros en estudios previos.³⁷⁻⁴⁰

El hecho que hayamos tenido mas efectos secundarios sobre la médula ósea que lo reportado en otros trabajos de la literatura³⁷⁻⁴⁰ puede deberse a que estos reportes fueron en pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis hepática, mientras que en este todos los enfermos tienen cirrosis hepática. Es conocido que las reacciones sobre la médula ósea son más intensas cuando está constituida la cirrosis.

Se puede concluir que no se demostró un efecto antifibrótico del interferón, estadísticamente significativo, al hacer una evaluación histológica utilizando un método morfométrico de evaluación de imágenes y estudios con ecografía Doppler. El método histopatológico de tipo semicuantitativo tampoco demostró que se hubiera revertido el proceso de fibrogénesis. Hubo mejoría estadísticamente significativa de la bioquímica hepática, lo que indirectamente nos permitiría plantear que se ha actuado sobre la fibrogénesis. Las reacciones secundarias de toxicidad del interferón fueron las ocasionadas habitualmente con este producto; las relacionadas con la médula ósea fueron más marcadas pues las comparaciones se hicieron con trabajos en que los pacientes tratados tenían hepatitis crónica y es conocido que en los enfermos con cirrosis hepática estas son más llamativas.

Summary

Antifibrotic effect of recombinant interferon alfa 2b in liver cirrhosis caused by virus B or C

The antifibrotic effect of recombinant interferon alfa 2b used for a year (6 millions of U 3 times a week) in patients with liver cirrhosis caused by virus B or C was evaluated by histological studies and Doppler echography before and after concluding the treatment. The hepatic biochemical profile was assessed during that year. 10 patients participated in the research. In the global analysis of the morphometric method applied to the histological study and in the Doppler echography, it was found that there was no statistically significant reduction of liver fibrosis, but it individually decreased in 3 of the patients treated and it stopped in one. The semiquantitative method for evaluating fibrosis in the liver biopsy did not show a reversion of the fibrotic process. A statistically marked improvement was observed in the aminotransferases. Adverse effects coinciding with what is reported in the national and international literature reviewed were detected.

Key words: Liver cirrhosis, treatment, interferon, antifibrotic action..

Referencias bibliográficas

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and Disease Progression in Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: S47-S56.
2. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaran R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351-72.
3. Martínez Hernández A, Amenta PS. Morphology, localization and origin of the hepatic extracellular matrix. En: Zer MA, Reid LM, eds. *Extracellular matrix, Chemistry, Biology and Pathobiology with Emphasis on the Liver*. New York: Dekker, 1993: 201-54.
4. Podolsky DK, Isserbacher KJ. Cirrosis y enfermedad hepática alcohólica. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 14a Ed. España :Mc Graw Hill Interamericana;1998.p. 1936-42.
5. Crawford JM. El hígado y vías biliares. En: Robbins S, Cotran RS, Kumar V, Collins T. eds. *Patología Estructural y Funcional*. 6ª. ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana;1999.p. 881-940.
6. Galambos J. Cirrosis. En: Bockus HL. ed. *Gastroenterología*. 3ª.ed. Barcelona: Salvat Editores SA.;1981.p. 395-440.
7. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-S36.
8. Neubauer K, Saile B, Ramadori G. Liver fibrosis and altered matrix synthesis. *Can J Gastroenterol* 2001;15:187-93.
9. Arthur MJP. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver*. 2000; 279:245-9.
10. Wells RG. Fibrogenesis V. TGF- β . Signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver*. 2000; 279:845-50.
11. Gallorini A, Plebani M, Pontisso P, Chemello L, Masiero M, Mantovani G, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis C treated with alfa 2a interferon. *Liver*

- 1994;14:257-64.
12. Andus T, Holstege A. Cytokines and the liver in health and diseases. Effect on liver metabolism and fibrogenesis. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:236-44.
 13. Suou T, Hosokawa K, Kishimoto Y, Horie Y, Kawasaki H. Long-term decrease in serum N-terminal propeptide of type III procollagen in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Hepatology* 1995;22:426-31.
 14. Schuppan D, Strobel D, Hahn EG. Hepatic fibrosis-therapeutic strategies. *Digestion* 1998;59:385-90.
 15. Pilette C, Fort J, Rifflet H, Cales P. Effects antifibrosants des interferons. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:466-71.
 16. Yamada S, Suou T, Kawasaki H, Nagami M, Yashima S. Changes of hepatic vitronectin levels in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;104:253-63.
 17. Jarmay K, Galai M, Ozsvar Z, Schaff Z, Lonovics J, Kovalszky I. Decorin and actin expression and distribution in patients with chronic hepatitis C following interferon alpha 2b treatment. *J Hepatol* 2000;32:993-1002.
 18. Khan MA, Poulos JE, Brunt EM, Li L, Solomon H, Britton RS, et al. Hepatic alpha-smooth muscle actin expression hepatitis C patients before and after interferon therapy. *Hepatology* 2001;48:212-5.
 19. Schuppan D, Bauer M, Krebs A, Hahn EG. Antifibrogenic treatment- present status and future directions. En : Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginés P, Navassa M, Rodés J. *Therapy in Hepatology*. Barcelona: Ars Médica. 2001;396-406.
 20. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns m, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;15:30-20.
 21. Scheuer PJ. Clasiffication of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13:372-4.
 22. Muzaffar M, Mushtaq S, Hashmi SN, Mamoon N. Morphological study of liver in patients of chronic hepatitis C treated with interferon. *J Pak Med Assoc*, 1998;48:325-8.
 23. Guerret S, Desmouliere A, Chossegros P, Costa Am, Badis C, Trepo C, et al. Long-term administration of interferon.alpha in non-responderpatients with chronic hepatitis C: follow up of liver fibrosis over 5 years. *J Virol Hepatol*. 1999;6:125-33.
 24. Everson GT, Jensen DM, Craig JR, van Leeuwen DJ, Bain VG, Ehrinpreis MN. Efficacy of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C: comparison of response in cirrotics, fibrotics or nonfibrotics. *Hepatology* 1999;30:271-6.
 25. Yagura M, Murai S, Kojima H, Tokita H, Kamitsukasa H, Harada H. Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon alpha therapy: including quantitative assessment by a morphometric method. *J Gastroenterol* 2000;35:105-11.
 26. Foster GR, Goldin Rd, Main J, Murray.Lyon I, Hargreaves S, Thomas HC. Management of chronic hepatitis C: Clinical Audit of Biopsy Based Management Algorith. *BMJ* 1997;315:453-8.
 27. Parra Blanco JA, Juanco Pedregal C, Silvan Delgado M. Cambios del flujo venosos en pacientes con cirrosis hepática. Estudio Doppler de las venas hepáticas en pacientes con cirrosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 1995;87:621-3.
 28. Bernakit T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver

- fibrosis? Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:383-7.
29. Kuo CH, Changchien CS, Tai DI, Chen JJ. Portal vein velocity Duplex Doppler ultrasound as an indication of clinical severity of portal hypertension. Changgeng YI Xue Za Zhi 1995;18:217-23.
 30. Barakat M. Portal vein pulsality and spectral with changes in patients with portal hypertension: relation to severity of liver disease. Br J Radiol 2002;75:417.
 31. Guan R. Interferon monotherapy in chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2002;15:Suppl E34-40.
 32. Gramenzy A, Andreone P, Fiorino S, CammaC, Giunta M, Magalotti D, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. Gut 2001;48:843-8.
 33. Degos F, Daurat V, Chevret S, Gayno S, Bastie A, Riachi G, et al. Reinforced regimen of interferon alfa 2a reduces the incidence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: a multicentre randomised trial. Multicentre GER-CYT-04 Group. J Hepatol 1998;29:224-32.
 34. Zavaglia C, Airoidi A, Pinzello G. Antiviral therapy of HBV and HCV induced liver cirrosis. J Clin Gastroenterol 2000;30:234-41.
 35. Marcellin P, Giuily N, Lorient MA, Durand F, Samuel D, Bettan L, et al. Prolonged interferon-alpha therapy of hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Viral Hepat 1997;4 Suppl 1:21-6.
 36. Simon K, Gladysz A, Rotter K, Glowacki A, Dobracki W, Knysz B, et al. Therapeutic efficacy of low-dose alpha interferon therapy in liver cirrhosis associated with HBV. Pol Arch Med Wewn. 1998; 99:487-92.
 37. Arús E, Rivera L, Infante M, Pérez M, Soto G, Gra, B et al. Tratamiento de la hepatitis viral aguda por virus C con Interferón alfa 2b recombinante. Ensayo clínico. Rev Cubana Med 2000; 39: 21-9
 38. Arús E, Rivera L, Fernández A, Infante M, Jorge R, Soto G, et al. Tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón alfa 2b recombinante. Ensayo clínico aleatorizado. Rev Cubana Med 2000;39:12-20.
 39. Arús E, Infante M, Padrón GJ, Morales MG, Gra B, Soto B, et al. Interferón alfa 2b recombinante en hepatitis C crónica: resultados del tratamiento y determinación de anticuerpos auto-interferón. Biotecnol Aplicada 1997;14: 242-7.
 40. Infante M, Franco S, Pérez M, Winograd R, Arús E. Interferón alfa en el tratamiento de la cirrosis hepática por virus C. Presentación de dos casos. Rev Cubana Med Mil 2000;29:140-4.

Recibido: 30 de agosto de 2005. Aprobado: 29 de septiembre de 2005.

Dr. *Enrique Arús Soler*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Servicio de Gastroenterología, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹ **Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Titular.**

² **Especialista de I Grado en Gastroenterología.**

³ **Especialista de II Grado en Imagenología. Profesora Asistente.**

⁴ **Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar.**