

PRESENTACIÓN DE CASOS

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

INTERFERÓN ALFA EN EL TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS C. PRESENTACIÓN DE 2 CASOS

My. Mirtha Infante Velázquez,¹ Cap. Corb. Silvia Franco Estrada,² Dra. Marlén Pérez Lorenzo,² My. Rebeca Winograd Lay¹ y Tte. Cor. Enrique Arús Soler³

RESUMEN

Se presenta la evolución de 2 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática causada por el virus de la hepatitis C, tratados con interferón alfa durante 9 y 12 meses. El tratamiento fue indicado con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos enfermos y favorecer una progresión más lenta de la enfermedad. Ambos pacientes fueron incluidos dentro del grupo A de la clasificación de Child/Pugs. El tratamiento fue bien tolerado y no se presentaron elementos de descompensación clínica. Es necesario la observación por un período prolongado para evaluar la eficacia de este enfoque terapéutico.

Descriptores DeCS: CIRROSIS HEPÁTICA/diagnóstico; VIRUS DE LA HEPATITIS SIMILAR AC.

En la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se reconoce el desarrollo de la cirrosis hepática (CH) y la aparición del carcinoma hepatocelular (CHC) como eventos tardíos.¹ Aún en estas fases la enfermedad tiene muy poca expresividad clínica hasta que aparecen los síntomas y signos característicos de la hipertensión portal y la encefalopatía hepática.² La cirrosis se desarrolla en cerca del 20 % de los pacientes

de 10 a 20 a, después de haber adquirido la infección.³ Por su parte, la aparición del carcinoma ocurre en el 1 a 4 % de los casos.⁴

El tratamiento con interferón alfa en estos pacientes ha resultado ser un tema controversial. Muchos autores consideran a la cirrosis como un estadio final de la enfermedad, por lo que se oponen a una intervención terapéutica ante las pocas posibilidades de alcanzar una respuesta

¹Especialista de I Grado en Gastroenterología.

²Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructora. Aspirante a Investigadora.

³Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Consultante.

bioquímica sostenida. Los que se encuentran a favor del tratamiento sostienen los beneficios de reducir la actividad necroinflamatoria y en detener el deterioro funcional e histológico del hígado. Un panel de expertos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos⁵ ha recomendado imponer tratamiento teniendo en cuenta situaciones clínicas definidas.

Este trabajo tiene como objetivo presentar los resultados preliminares de la primera experiencia de los autores en la administración de interferón alfa a 2 enfermos con diagnóstico de cirrosis producida por el virus de la hepatitis C.

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1: Sexo masculino, 37 a de edad, aparentemente sano, sin factor de riesgo conocido, con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-HVC) detectados en una donación de sangre. Como síntoma clínico fundamental presentó astenia.

Paciente 2: Sexo masculino, 45 a de edad, marinerero, bebedor habitual, sin antecedentes de exposiciones parenterales declaradas. Presenta episodio de ascitis que cedió al tratamiento con diuréticos.

El diagnóstico de cirrosis en ambos se estableció por el aspecto laparoscópico del hígado.⁶ La presencia de hipertensión portal se determinó por ecografía, laparoscopia y endoscopia alta. El paciente 2 tenía várices esofágicas grado II según clasificación de Paquet.⁷

Para detectar los anticuerpos contra el virus VHC se empleó un sistema ELISA desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba⁸ (Bio-Screen anti-HVC, Heber Biotec, La Habana, Cuba).

De acuerdo con los hallazgos clínicos y de laboratorio, ambos pacientes fueron incluidos en el grupo A de la clasificación de Child-Pugs.

Se indicó tratamiento con interferón alfa 2b recombinante (Heberón alfa R, Heber Biotec, La Habana, Cuba). Los esquemas empleados fueron los siguientes: primer paciente: 5 x 10⁶ UI por vía intramuscular (im), 3 veces por semana durante 12 meses. El segundo paciente recibió 3 x 10⁶ UI, por vía im, 3 veces por semana por 12 meses. Se realizaron determinaciones mensuales de aminotransferasas, hemograma, leucograma y conteo de plaquetas para evidenciar los efectos secundarios del interferón.

RESULTADOS

En el caso 1 los valores de transaminasas disminuyeron pero nunca llegaron a la normalidad. Se mantienen de esta forma en el seguimiento postratamiento. Alrededor del 4to. mes con interferón, este enfermo experimentó una trombocitopenia ligera, sin repercusión clínica. Por tal motivo se disminuyó de manera transitoria la dosis a 3 millones de unidades (MU).

En el enfermo tratado con 3 MU de interferón alfa se produjo normalización de las cifras de ALAT durante los 9 meses. Sin embargo, éstas volvieron a elevarse una vez finalizado el esquema de tratamiento, y mantuvo un carácter fluctuante como ocurría antes de recibir la terapéutica. Los parámetros hematológicos evaluados no sufrieron modificaciones significativas.

Ninguno de los 2 enfermos presentó manifestaciones de descompensación clínica (ascitis, ictericia, encefalopatía o sangramiento digestivo) durante la terapéutica (tabla). Ambos han experimentado ganancia del peso corporal y desde el punto de vista psicológico ha mejorado su estado general con sensación de bienestar favorable.

TABLA. Evolución clínica y humoral

Variables	Paciente 1			Paciente 2		
	Inicial	6to. mes de tratamiento	Después del tratamiento	Inicial	6to. mes de tratamiento	Post. IFN
TGP	139	114	30	132	53	87
TGO	214	135	44	194	65	104
GGT	44	42	31,9	79	52	61
F. alcalina	163	199	122	246	138	169
Bilirrubina total	23,4	29,7	20,7	16,0	17,6	18,3
Albúmina	29,6	35,4	41	31,3	38,4	39
Hemoglobina	131	141	135	132	140	149
Leucocitos	6,6	5,8	5,0	7,3	6,9	7,5
Plaquetas	164	152	10	193	188	205
Tiempo de protrombina	2"	2"	3"	2"	3"	3"
Peso (kg)	58	66	72,5	73,5	79	84
Ascitis	No	No	No	No	No	No
Encefalopatía	No	No	No	No	No	No

TGP/TGO/FA/GGT:U/L; albúmina/hemoglobina: g/L; bilirrubina: μ mol/L; leucocitos/plaquetas: $\times 10^9$ L; tiempo de protrombina: segundos por encima del control.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del tratamiento con interferón en enfermos con cirrosis hepática por virus C es modificar la historia natural de la enfermedad. Los efectos beneficiosos del tratamiento consisten en la disminución de la concentración sérica de las aminotransferasas y la mejoría de las lesiones inflamatorias en el hígado. De manera general las transaminasas vuelven a elevarse cuando el tratamiento finaliza al no alcanzarse la eliminación del virus. Sin embargo, la reducción de la necrosis y la inflamación hepáticas se considerarían beneficiosas en razón de interrumpir o retardar la progresión hacia los eventos tardíos (sangramiento digestivo, ascitis, encefalopatía).⁹

El interferón alfa también ejerce una acción antiproliferativa,¹⁰ ya que es capaz de actuar sobre los mecanismos responsables de la aparición de fibrosis y provoca la reducción de ésta. También existen evidencias de que el tratamiento con interferón puede reducir el riesgo de desarrollar el

carcinoma hepatocelular. En un estudio multicéntrico desarrollado en unidades asistenciales de Italia y Argentina,¹¹ se pudo comprobar que el tratamiento con interferón disminuye en 2 veces el riesgo de progresión al hepatocarcinoma en los pacientes tratados. Otros autores manifiestan hallazgos similares.¹²⁻¹⁴ Sin embargo, el mecanismo de acción del medicamento para disminuir el riesgo oncogénico cuando ya está establecida la cirrosis, es desconocido.

La carcinogénesis hepática involucra a muchos factores que son particularmente activos en pacientes con hepatitis crónica de causa viral y cirrosis, en los cuales los hepatocitos se están dañando y regenerando continuamente.¹⁵ Todavía no se conoce si el VHC induce la transformación maligna de forma indirecta a partir de la propia enfermedad hepática crónica, o si también existe un efecto oncogénico directo.

En un estudio controlado aleatorizado que empleó interferón linfoblastoide humano, *Saito* y otros¹⁶ concluyeron que su administración era efectiva y segura en pa-

cientes con cirrosis. De manera general la droga suele ser bien tolerada, aunque es posible que se presente una citopenia inducida por el fármaco. Este aspecto no puede ser descuidado a la hora de seleccionar los candidatos a recibir tratamiento, debido a que en la cirrosis suele existir leucopenia y trombocitopenia debida al hiperesplenismo. Hay que recordar que el virus, además de hepatotropo, es linfotropo.

El factor clave para una intervención terapéutica exitosa es la selección adecua-

da del paciente. Deben ser tratados aquellos pacientes que no presenten ictericia, ascitis o encefalopatía, sangramiento por várices esofágicas y cuyos valores de leucocitos y plaquetas sean normales. No obstante estos resultados iniciales, es necesaria una observación por tiempo prolongado para evaluar los verdaderos efectos acerca de la evolución natural de esta afección. Pero nuestro criterio es favorable al indicar el tratamiento de acuerdo con los resultados globales obtenidos en estos pacientes.

SUMMARY

The evolution of two patients diagnosed with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus and treated with interferon alpha for 9 and 12 months respectively was presented. The therapy was aimed at improving the quality of life of these patients and encouraging a slower progression of the disease. Both patients were included in Child/Pugs classification group A. The treatment was well-tolerated and no clinical decompensation signs were observed. It is necessary to make observations for a longer period of time to assess the effectiveness of this therapeutic approach.

Subject headings: LIVER CIRRHOSIS/diagnosis; HEPATITIS-C LIKE VIRUSES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Realdi G. Long term follow-up of non-A, non-B (type C) posttransfusión hepatitis. *J Hepatol* 1992;16:273-81.
2. Di Bisceglie AM, Hepatitis C (Seminar). *Lancet* 1998;351:351-5.
3. _____. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:45-85.
4. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement, management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:25-105.
6. Llanio R, Beck K. Atlas en colores de laparoscopia. 3 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1991: 90-1,226-8.
7. Paquet KJ, Oberhammer E. Sclerotherapy of bleeding esophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 1978;10:7-12.
8. Padrón GJ, Lemus G, Sánchez G. Evaluación de un sistema para la detección de anticuerpos contra un antígeno sintético del core del virus de la hepatitis C y su prevalencia en donantes de sangre. *Biotechnol Aplic* 1994;11(2):165-70.
9. Davis GL. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C: a logical intervention. [Editorial]. *Am J Gastroenterol* 1994;89:658-60.
10. Ryff JC. Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 1995;22:101-9.
11. International Interferon-alpha Hepatoellular Carcinoma study group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998;35:1535-9.
12. Nishigushi S, Kuroki T, Nakatami S. Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
13. Koretz RL. Interferon and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1996;347:194.
14. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, Trevisani F, Gasbarrini G, Bernardi M. Interferon and hepatocellular carcinoma [letter]. *Lancet* 1996;347:195.

15. Beasley RP. The major aetiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
16. Saito T, Shinzawa H, Kuboki M, Ishibashi M, Toya H, Okuyama Y, et al. A randomized, controlled trial of human lymphoblastoid interferon in patients with compensated type C cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:681-6.

Recibido: 26 de febrero del 2000. Aprobado: 30 de marzo del 2000.

My. *Mirtha Infante Velázquez*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.