

Hepatitis viral aguda C: tratamiento con altas dosis de Interferón alfa-2b humano recombinante (Heberon alfa R)

Acute viral hepatitis C: treatment with high dose of human recombinant alpha 2b interpheron (Heberon alfa R)

Dr. C. Agustín Mulet Pérez^I; Dr. Menelio Pullés Labadié^{II}; Dra. Martha Gámez Escalona^{III}; Dr. Agustín Mulet Gámez^{IV}; Dr. Oscar Díaz Santos^V; Dra. C. Mirtha Infante Velázquez^{VI}

^I Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguin, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructor. Hospital Provincial Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguin, Cuba.

^{III} Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. Hospital Provincial Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguin, Cuba.

^{IV} Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instructor. Hospital Provincial Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguin, Cuba.

^V Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Asistente. Hospital Provincial Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguin, Cuba.

^{VI} Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Para el tratamiento de la hepatitis viral aguda C se han propuesto diversos esquemas de tratamiento con Interferón. Se presenta nuestra experiencia con un esquema terapéutico diferente al estándar, recomendado en Cuba, de 3 millones de Interferon alfa-2b recombinante por vía parenteral 3 veces por semana durante 6 meses.

MÉTODOS: Se realizó una revisión de las historias clínicas de 2 pacientes a quienes se les diagnosticó una hepatitis viral aguda C sobre la base de los datos clínicos y epidemiológicos, las alteraciones humorales y la positividad de los marcadores virales, y en uno de ellos con diagnóstico histológico. A ellos se les aplicó un esquema de 5 millones de Heberon alfa R por vía subcutánea durante 4

sem y a continuación 5 millones por igual vía 3 veces por semana hasta completar un total de 6 meses de tratamiento.

RESULTADOS: Dos meses después de terminar el tratamiento, los pacientes continuaron asintomáticos; las TGP permanecieron normales y el ácidos ribonucleicos del virus C por técnica de reacción de cadena de polimerasa evolutivos resultaron negativos.

CONCLUSIONES: El esquema terapéutico empleado en estos pacientes resultó ser efectivo, por lo que se recomienda su empleo en el tratamiento de la hepatitis viral aguda.

Palabras claves: Hepatitis aguda C, tratamiento, Interferón alfa recombinante.

ABSTRACT

INTRODUCTION: For the treatment of acute viral hepatitis C, a number of therapeutic regimes with Interferon has been put forward. This paper presented our own experience in the application of a therapy different from the Standard treatment recommended in Cuba, which consisted of the parenteral administration of 3 million doses of recombinant Interferon Alpha 2b three times a week for 6 months.

METHODS: The medical records of two patients, who were diagnosed with acute viral hepatitis C on the basis of clinical and epidemiological data, humoral alterations and positive viral markers, were reviewed, using histological diagnosis in one of them. They were administered 5 million Heberon Alpha R subcutaneously for 4 weeks and then additional 5 millions using the same way of administration three times a week to complete 6 months of treatment.

RESULTS: Two months after finishing the treatment, the patients remained asymptomatic, glutamic-piruvic transaminase scores were normal and Virus C RNA proved to be negative after evolving PCR.

CONCLUSIONS: The therapy used in these patients proved to be effective, so it is recommended to treat acute viral hepatitis C.

Key words: acute hepatitis C, treatment, recombinant interferon alpha.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, la infección por el virus C de la hepatitis ha devenido en un problema de salud mundial¹ y sin posibilidades de vacunación hasta el momento.² La necesidad de un tratamiento precoz de la hepatitis aguda C está bien establecido aunque los pacientes los sintomáticos puedan por sí solos erradicar la infección en un 10 a 50 % de los casos.³

La hepatitis viral aguda C es de difícil diagnóstico pues hasta en un 80 % puede presentarse en una forma clínica inaparente, lo que ha impedido la realización en nuestro país de ensayos clínicos, con un número considerable de casos, dirigidos a establecer la terapéutica más eficiente. Se han propuesto internacionalmente

diversos esquemas de tratamiento con Interferón. Nosotros presentamos nuestra experiencia con el uso de un esquema terapéutico diferente al estándar recomendado en Cuba, de 3 millones de Interferón alfa-2b recombinante por vía parenteral 3 veces por semana durante 6 meses, en 2 pacientes.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso No. 1. Se trata de un paciente de 30 años de edad con antecedentes de aparente buena salud, médico de profesión, residente de Ortopedia, que a finales de abril de 2006 mientras operaba a un paciente con una fractura de cadera sufre una herida con el escalpelo en la mano izquierda. Este paciente que presentaba una insuficiencia renal crónica tenía además una cirrosis hepática por Virus C. Seis semanas después de este incidente (en realidad accidente de trabajo aunque no lo reportó) comenzó a presentar anorexia y cansancio.

A los pocos días le apareció coluria y luego tinte icterico en las escleróticas y las mucosas que en total duró 10 d. Estando con la ictericia se realizó una TGP (ALAT) que fue de 400 UI (valores normales: 5-12). Hace reposo. Y a los 15 d se repite la TGP que midió 210 UI así como el anticuerpo al virus C que resultó positivo. El antígeno de superficie del virus B (HbsAg) fue negativo.

Acude a consulta especializada de Hepatología el 29 de Junio del año 2006 y aunque se sentía mejor persistía el cansancio. Examen físico: mucosas normocoloreadas. No hepatomegalia ni esplenomegalia. Se indican estudios: Anticuerpo al Virus C positivo con valores de fluorescencia altos por encima del nivel de corte (VF1: 185.30 VF2: 183.14; NC: 35.49); HbsAg negativo; TGP: 26 UI; ecografía normal. Perfil hematológico y creatinina normales así como el tiempo de protrombina.

Se indica RNA VHC pero existían dificultades para hacerlo. Por ello con el tiempo se decide poner tratamiento, por lo cual se decide imponer tratamiento que comienza el 7 de Julio de 2006 con Heberon alfa (Interferón alfa2-b recombinante) un bulbo de 5 millones diario por vía subcutánea durante 4 sem a continuar con un bulbo de 5 millones subcutáneo tres veces por semana durante 5 meses para completar un total de 24 sem de tratamiento. Se le prescribió dipirona una tableta más una tableta de benadrilina (difenhidramina) 2 h antes de la inyección y 4 a 6 h después. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la fiebre, el malestar general, decaimiento, artralgias y mialgias y cefalea, más notorios al inicio del tratamiento pero que fueron de intensidad leve a moderada y controlados con el tratamiento sintomático.

Siete semanas después del tratamiento, el 25 de agosto de 2006 logra realizarse el RNA del VHC por técnica de PCR en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital "Hermanos Ameijeiras" que no fue detectable. Las TGP se mantuvieron durante el tratamiento en el doble del valor normal y luego del tratamiento se normalizaron.

El tratamiento lo finaliza en enero de 2007. Se realiza en julio de 2007 estudios evolutivos de RNA-VHC por PCR en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital "Hermanos Ameijeiras" que fue negativo y TGP normales.

Caso No. 2. Se trata de una paciente del sexo femenino, de 42 años de edad con antecedentes de ser asmática por lo que ha requerido, en múltiples ocasiones, de

administración por vía endovenosa de medicamentos broncodilatadores y esteroides en el Servicio de Urgencias.

En mayo del año 2006, teniendo genio epidémico en el vecindario de hepatitis viral aguda de probable etiología A (No B No C), presenta manifestaciones clínicas compatibles con una hepatitis viral aguda icterica y es atendida en su área de salud. La primera TGP (ALAT) de 870 UI (VN 5-12) y pigmentos biliares positivos en la orina. En aquel entonces le realizan un antígeno de superficie del virus B que resultó negativo. Al mes descienden a 10 UI y 15 d más tarde ascienden a 580 UI. Vuelve a descender 15 d más tarde a 59 UI.

Es ingresada en la sala de Medicina Interna del Hospital Universitario en agosto. La TGP desciende a valores normales el anticuerpo y se le detecta un anticuerpo al virus C positivo con altos valores de fluorescencia (VF1: 132.35 y VF2; 136.59) por encima del nivel de corte (NC: 23.98).

Es remitida en septiembre del 2006 a la consulta de Hepatología de nuestro hospital. En la evaluación clínica se recogió: ansiedad moderada con algunos elementos depresivos, ligera astenia, molestias en hipocondrio derecho, un tenue tinte icterico, no eritema palmar, no arañas vasculares. Hígado aumentado de tamaño, que rebasaba el reborde costal aproximadamente 3 cm de superficie lisa, borde regular y con cierta sensibilidad dolorosa a la palpación. Se plantearon como posibilidades diagnósticas: hepatitis crónica viral C en fase de actividad o una hepatitis viral aguda A prolongada en un portador de un virus C o una hepatitis viral aguda C.

Se indicaron estudios que mostraron los siguientes resultados:

TGP: 60 UI. Bilirrubina: Total: 85 mmol/L. Conjugada: 14,3 VN BT: 17,1 mmol/L. Tiempo de protrombina normal. Y se le realizó un anticuerpo IgM al virus de la hepatitis A en el Instituto "Pedro Kouri" a través de la coordinación con el Centro Provincial de Higiene y Epidemiología el que resultó negativo con fecha de 24 de noviembre de 2006. También se le realizó un RNA de VHC por técnica de PCR en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital "Hermanos Amejeiras" el 17 de octubre del mismo año que resultó positivo.

El 8 de noviembre de 2006 se le realizó laparoscopia con biopsia hepática y biopsia hepática. La conclusión laparoscópica se informa como endoscópicamente compatible con hepatitis crónica agudizada. El informe de la biopsia hepática fue constituido por 2 cilindros que miden 2 y 0,7 cm por 0,2 respectivamente. En conjunto se observan 6 espacios porta los cuales presentan infiltrado inflamatorio linfomonocitario moderado y bien delimitado. El lobulillo está desorganizado. Hay marcado balonamiento de hepatocitos, cuerpos apoptoicos de Councilman, necrosis focal de hepatocitos con reacción inflamatoria linfomononuclear local y hepatocitos binucleados. Hay colestasis intracelular discreta e infiltración grasa ligera. No fibrosis. Hay hiperplasia e hipertrofia de células de Kupffer pero no se observa pigmento de lipofucsina ni hemosiderina fagocitado. El diagnóstico corresponde a una hepatitis aguda prolongada.

El 1ro. de diciembre se le impone tratamiento con Heberon alfa (Interferon alfa2-b recombinante) un bulbo de 5 millones diario por vía subcutánea durante 4 sem a continuar con un bulbo de 5 millones subcutáneo 3 veces por semana durante 5 meses para completar un total de 24 sem de tratamiento. Se le prescribió dipirona, una tableta, más una tableta de benadrilina (difenhidramina) 2 h antes de la inyección y 4 a 6 h después.

Las reacciones secundarias más frecuentes fueron la fiebre, el malestar general, decaimiento, artralgias y mialgias y cefalea, más notorios al inicio del tratamiento pero que fueron de intensidad leve a moderada y controlados con el tratamiento sintomático. Presentó algunos síntomas depresivos y ansiosos que estaban desde antes de comenzar con el tratamiento y que fueron controlados con psicoterapia de apoyo y técnicas de relajación.

La paciente se mantuvo controlada de su asma, a lo sumo lo que empleo fue broncodilatadores y en ocasiones esteroides inhalados.

La TGP se mantuvo normal durante el tratamiento y luego del tratamiento hasta la fecha. La bilirrubina total descendió durante el tratamiento incluso a límites normales con oscilaciones muy cercanas al límite superior normal. No se registraron alteraciones hematológicas cuantitativas ni cualitativas, ni de la creatinina durante el tratamiento.

Clínicamente bien al término del tratamiento. Cinco meses después se realiza RNA de VHC por técnica de PCR en el Laboratorio de Genética Molecular del Hospital "Hermanos Ameijeiras" que resultó no detectable.

COMENTARIOS

Luego de 5 meses de terminado el tratamiento los pacientes continuaron asintomáticos, las TGP o ALAT permanecieron normales y el RNA-VHC por técnica de PCR evolutivos resultaron negativos

La hepatitis viral aguda C es poco diagnosticada en la práctica médica por lo cual existen pocos ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados con un suficiente número de casos para el tratamiento de estos pacientes, por esta razón se han propuesto diversos esquemas.

En Cuba se hizo un ensayo clínico nacional con solo 13 pacientes del que derivó el esquema propuesto en el libro de "Medicina Interna. Diagnóstico y Tratamiento" de Matarama y colaboradores.³

Pimstone y otros⁴ emplearon un esquema terapéutico de Interferon alfa 2b 5 millones de unidades diarias durante 12 sem seguido por 3 millones de unidades 3 veces por semana para un total de 40 sem. Reportan buenos resultados. Pero como se aprecia es un tratamiento muy largo con altas dosis iniciales durante 3 meses.

Otros investigadores como *Wiegand* y otros han empleado Interferon Pegylado en ciclos de 24 sem con buenos resultados, pero este producto no se encuentra a nuestro alcance.⁵

Jaekel y otros⁶ en un estudio publicado en The New England Journal of Medicine comunican sus resultados en el tratamiento de la hepatitis viral aguda C con Interferón alfa-2b en dosis de 5 millones diarias durante 4 semanas.

Sobre la base de este último estudio se empleó el esquema ya descrito con Heberon alfa, que fue bien tolerado y resultó ser efectivo en estos 2 pacientes. Podría considerarse como una opción terapéutica adecuada para lo pacientes con hepatitis viral aguda C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Hepatitis C: 170 million infected worldwide and still no vaccine Press Release WHO. (On Line). (Consultado 07/05/06) 1ro. de mayo de 2005. Available from: <http://www.who.int/inf-pr-1998/en/pr98-36.html>
2. Bisceglie A. Hepatitis C Vaccine? Ask the expert about the liver diseases. Posted 04/23/2007. Available from: <http://www.medscape.com>
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006.
4. Hano García OM. Hepatitis aguda. En: Matarama Peñate M, Llanio Navarro R, Muñiz Iglesias P, Quintana Setién C, Hernández Zúñiga R, Vicente Peña E, et al. Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p. 304-8.
5. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W . Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET Acute-HCV-II Study. Hepatology. 2006; 43:250-6.
6. Bernstein D. Hepatitis C: Advances in treatment. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. (On Line). (Consultado 07/09/04). Available from: <http://www.medscape.com>

Recibido: 16 de septiembre de 2008.

Aprobado: 3 de noviembre de 2008.

Dr. *C. Agustín Mulet Pérez*. Hospital Provincial Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguin, Cuba. Correo electrónico: mailto:agustin@crystal.hlg.sld.cu