

112157



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

2EJ

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA  
CON ALPHA INTERFERON E INDOMETA-  
CINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
RENAL CRONICA

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
GASTROENTEROLOGIA  
P R E S E N T A :  
DRA. ADRIANA ECHEVERRY ALVAREZ

Asesores de Tesis: Dr. Juvenal Torres Pastrana  
Dr. Miguel Selva González Dr. Tomás Cortés Espinosa



MEXICO, D. F.,

ENERO 1993

1995

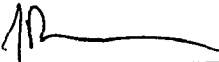



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

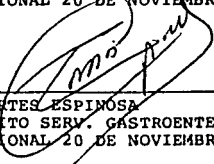
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

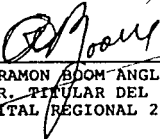
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

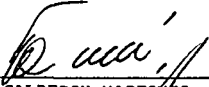
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

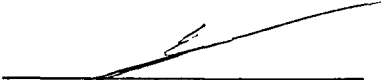
  
\_\_\_\_\_  
DR. JUVENAL TORRES PASTRANA  
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

  
\_\_\_\_\_  
DR. MIGUEL SELVA GONZALEZ  
MEDICO ADSCRITO SERV. NEFROLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

  
\_\_\_\_\_  
DR. TOMAS CORTES ESPINOSA  
MEDICO ADSCRITO SERV. GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

  
\_\_\_\_\_  
DR. RAMON DOMÍNGUEZ ANGLADA  
PROFR. TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

  
\_\_\_\_\_  
DR. FRANCISCO CALDERON MARTINEZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
DIVISION DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

  
\_\_\_\_\_  
DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO  
JEFE DE ENSEÑANZA Y DIVULGACION  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE



INSTITUTO  
DE INVESTIGACIONES



02 FEB. 1993

Subdirección General Médica  
Departamento de Enseñanza e Investigación  
Departamento de Investigación

## DEDICATORIAS

### A MIS PADRES:

Por el amor y el apoyo que me han dado durante mi vida ya que han sido el estímulo para obtener los logros alcanzados.

JORGE ALBERTO, ANA MARIA,  
CRISTINA, XIMENA:

Han sido ejemplo de superación y ahora quiero compartir con ustedes mis logros.

### JOHN:

Gracias a tu apoyo he logrado culminar las metas trazadas. Mi triunfo también es tu -- triunfo.

## INDICE GENERAL

	Págs.
INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
OBJETIVOS.....	7
HIPOTESIS.....	8
MATERIAL Y METODO.....	9
CRITERIOS DE INCLUSION.....	9
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	9
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	9
ESPECIFICACION DE VARIANTES.....	11
ANALISIS ESTADISTICOS.....	12
CONSIDERACIONES ETICAS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25

## I N T R O D U C C I O N

Los interferones son una familia de glucoproteínas sintetizadas por las células en respuesta a infecciones virales, ácidos ribonucleicos u otras sustancias biológicas como endotoxinas (1). El alpha interferón es producido básicamente por monocitos y linfocitos transformados como reacción a una infección viral, predominantemente virus del tipo RNA. A concentraciones séricas normales y ante la agresión viral desencadenan una reacción en las células provocando fijación a receptores celulares específicos y activando enzimas intracelulares, además promueven la expresión de 2.5 adenilatosintetasa, proteincinasa y otros oligonucleótidos cortos que en presencia de RNA activan ribonucleasas destruyendo mRNAs virales y bloqueando la síntesis de proteínas esenciales para la replicación viral (2,3,4,5,6).

Gracias al desarrollo de la biotecnología, fundamentalmente del DNAr se han obtenido grandes cantidades de alpha interferón humano capaces de inducir un "estado antiviral", aplicándose a diversos padecimientos entre ellos la hepatitis B,C y D, con resultados satisfactorios en la mayoría de las grandes series estudiadas, pero que una vez suspendido el tratamiento presentan recaídas de un 30 a 40% (7,8,9,10,11,12,13).

Recientemente Baskin G, Hannigan y col. encontraron que la asociación de alpha interferón y bloqueadores de la vía del ácido araquidónico potenciaba el "estado antiviral" e inducían

incremento del 100% del gamma interfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  end $\text{o}$ geno, utilizando pri-  
mordialmente indometacina en un rango de 3 a 5  $\mu\text{mol}/\text{l}$  s $\text{e}\text{r}\text{i}\text{c}\text{o}\text{s}$  -  
(14, 15, 16, 17, 18, 19, 20); el mecanismo por el cual incrementa la  
eficacia del alpha interfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  se atribuye a la capacidad de blo-  
quear la funci $\text{o}\text{n}$  supresora de los monocitos estimulados, produ-  
ciendo aumento en los receptores celulares para el alfa interfe-  
r $\text{o}\text{n}$  al inhibir la ciclooxigenasa lipooxigenasa y posiblemente la  
familia de enzimas epoxigenasa (15). La actividad inhibitoria en  
la producci $\text{o}\text{n}$  del alpha interfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  se ha relacionado frecuentemen-  
te con la delecci $\text{o}\text{n}$  de genes por citocinas en leucemia linfobl $\text{a}\text{s}\text{t}$   
tica aguda (21), identific $\text{a}\text{n}\text{d}\text{o}$ se un potencial supresor tumoral -  
de los interferones. La interacci $\text{o}\text{n}$  del alpha interfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  con los  
receptores de membrana induce transcripci $\text{o}\text{n}$  de genes que cuentan  
con un elemento activador del DNA, el elemento de respuesta in-  
terfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  estimulado (ERIE). Sin embargo el acoplamiento del in-  
terfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  con el receptor produce una se $\text{n}\text{a}\text{l}$  de transducci $\text{o}\text{n}$  con  
caminos a $\text{u}\text{n}$  no identificados. El mecanismo convencional de recep-  
tor mediador de se $\text{n}\text{a}\text{l}$  que se ha aceptado es la proteincinasa C,  
adenosina ciclicomonofosfato dependiente a proteincinasa A, cam-  
bios en el pH o Calcio intracelular. Pero no la funci $\text{o}\text{n}$  en la --  
activaci $\text{o}\text{n}$  inducida del alpha interfe $\text{r}\text{o}\text{n}$  relacionada con la ex-  
presi $\text{o}\text{n}$  del gen ERIE.

El ALPHA INTERFERON induce una activaci $\text{o}\text{n}$  transitoria de -  
fosfolipasa A2 en fibroblastos de cultivo y r $\text{a}\text{p}\text{i}\text{d}\text{a}$  hidrolisis --  
del Acido Araquid $\text{o}\text{n}\text{i}\text{c}\text{o}$ . Los inhibidores de fosfolipasa como bro-  
mofenacil-bromide, indometacina que bloquean especifcamente --



la inducción ligada a interferón suponen un incremento en los receptores de membranas para el alpha interferón al mantenerse indenne el araquidonato que constituye el 80% de los receptores. (15).

La resistencia al interferón exógeno en el tratamiento de la hepatitis viral puede ser el resultado de defectos en la respuesta a interferón por los niveles del mismo o alteraciones en sus vías a nivel intracelular. Los defectos farmacocinéticos resultan de niveles bajos de receptores como efectores celulares - inmune en el hígado y pueden ser causados por bajas dosis, niveles séricos bajos, depuración rápida del mismo o la presencia de anticuerpos neutralizantes.

La hepatitis crónica esta asociada con falta de producción o escasa producción de alpha interferón en el hígado. Los linfocitos en los pacientes con hepatitis activa crónica son pobres de alpha interferón inducido por el virus. Aún no esta bien claro - el mecanismo por el cual los linfocitos de pacientes portadores de hepatitis viral crónica tienen baja producción de interferón alpha, beta y gamma, sin embargo parece que están implicados una serie de mecanismo entre los cuales destacan: el metabolismo del AA, trastornos en la transducción a nivel de membrana del hepatocito infectado, disfunción del segundo mensajero a nivel intracelular entre otras.

La asociación de alpha interferón exógeno más indometacina ha demostrado un incremento importante en la síntesis de 2-5 --

adenilato-sintetasa, proteínas C y aumento considerable - en la producción de gamma-interferón endógeno.

La hepatitis viral B o C es un padecimiento relativamente frecuente en los pacientes de alto riesgo como son los portadores de falla renal crónica con síndrome anémico multifactorial que ameritan hemotransfusiones con relativa frecuencia. Las series de pacientes estudiados seropositivos para hepatitis B o con el diagnóstico de Hepatitis No A No B (actualmente hepatitis C), con trasplante renal sin terapia previa altiral tiene la misma sobrevida que los pacientes trasplantados sin alteración hepática sin embargo un alto porcentaje de los portadores de hepatitis crónica tuvieron reactivación de la enfermedad hepática probablemente debida a la inmunosupresión obligada a que deben someterse los pacientes trasplantados -- (22).

Con base en el sinergismo de la terapia antiviral de alpha interferón más un bloqueador del metabolismo del ácido - araquidónico nos hemos propuesto manejar a los pacientes en hemodíalisis con alpha interferón asociado a indometacina con la finalidad de negativizar los marcadores séricos para hepatitis B o C e incluirlos en el protocolo del trasplante renal y disminuir la frecuencia de reactivación de la actividad hepática posterior al trasplante renal.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hepatitis viral crónica continúa siendo una de las patologías más frecuentemente asociadas a la falla renal crónica terminal sobre todo en aquellos pacientes que se encuentran en programa sustitutivo de hemodialisis crónica quienes ameritan con relativa frecuencia hemotrasfusiones debido al síndrome anémico multifactorial propio de la IRC así como al estrés celular y la ruptura de eritrocitos en cada evento dialítico, si a esto sumamos un control inadecuado en el banco de sangre de hemoderivados por razones de todo tipo y en el caso de la Hepatitis C específicamente falta de reactivos para la determinación de anticuerpos para la hepatitis C observamos una alta incidencia de hepatitis viral por transfusión en los enfermos de alto riesgo como son los pacientes en hemodiálisis. Es de suma importancia rescatar a estos enfermos haciéndolos seronegativos para hepatitis B o C y normalizar las pruebas de funcionamiento hepático en la medida de lo posible ya que una gran parte de la población de los pacientes en hemodiálisis son candidatos a trasplante renal de donador vivo relacionado o de donador cadavérico.

Otras razones por las que debe intentarse el manejo antiviral en este tipo de enfermos obedece a razones económicas pues resulta más barato el trasplante renal que el mantenimiento indefinido en las unidades de hemodiálisis además de mejorar la calidad de vida del paciente. Con base en lo anterior y apoyándonos en bibliografía (24) del manejo de la hepa

titis viral con alpha interferón asociado a bloqueadores de -  
la vía del ácido araquidónico nos hemos propuesto dar terapia  
antiviral a aquellos pacientes que cumplan con los criterios\_  
de inclusión.

**O B J E T I V O S**

- Seronegativizar el mayor número de enfermos con I.R.C. en - - programa de hemodiálisis.
  
- Mejorar la calidad de vida de los enfermos a la resolución de su patología hepática.
  
- Observar la respuesta al tratamiento antiviral y compararlo - con los reportes de la literatura mundial.
  
- Reincluir en el protocolo de trasplante renal de donador - - vivo relacionado a aquellos pacientes que cuenten con donador, asimismo ofrecer a los que no tienen donador vivo la posibilidad de trasplante renal cadavérico.

H I P O T E S I S :

**HIPOTESIS ALTERNA:**

El tratamiento con Alpha Interferón más indometacina es -  
ineficaz como tratamiento antiviral para la Hepatitis Viral Cró-  
nica en pacientes con falla renal crónica.

**HIPOTESIS NULA:**

El tratamiento con Alpha Interferón más indometacina es --  
eficaz como terapia antiviral en enfermos con hepatitis viral --  
crónica más falla renal crónica.

## MATERIAL Y METODOS:

### 1.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Serán estudiados todos los pacientes seropositivos para hepatitis B o C clasificados clínicamente como hepatitis crónica que lleguen a la unidad de hemodiálisis del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE y que reúnan los criterios de inclusión.

### II.- CRITERIOS DE INCLUSION

- a. Ambos sexos
- b. Con insuficiencia renal crónica
- c. De 16 a 50 años
- d. Con diagnóstico clínico, bioquímico y morfológicos de hepatitis crónica (hepatitis B o C).
- e. Aceptación de tratamiento por el paciente.

### III.- CRITERIOS DE EXCLUSION

- a. Pacientes portadores de enfermedad hepática no relacionada con hepatitis viral: enfermedad de Wilson, alcoholismo crónico, hemacromatosis, hepatitis autoinmune, -- obesidad extrema.
- b. Uso de fármacos hepatotóxicos
- c. Trastornos hematológicos
  - Trombocitopenia (plaquetas: menos de 100.000)
  - Hb menor de 7

### IV.- CRITERIOS DE ELIMINACION

- a. Pancitopenia o trombocitopenia secundaria a la adminis--

tracción de Alpha Interferón.

- b. Hipersensibilidad al Alpha Interferón
- c. Reacciones adversas que no responden a terapia sintomática.

#### V.- METODO

7 pacientes reunieron los criterios de inclusión, 5 hombres y 2 mujeres con un rango de edad 19-46 años recibieron - alpha interferón recombinante humano 3 millones UI, IM, 2 veces por semana, 10 minutos posteriores al evento dialítico y simultáneamente 25 mg. de indometacina oral durante 6 meses.

A los que fueron incluidos se les realizó lo siguiente:

- a. Toma de muestras hemáticas antes de la primera dosis de alpha inteferón y mensualmente para determinar BH, PFH, Perfil Lipídico, AgsHB, Anti-VHC, tiempos de coagulación.
- b. USG de hígado y vías biliares inicial.
- c. Gamagrama hepatoesplénico inicial.
- d. Biopsia hepática dirigida por TAC inicial y al término de la terapia con alpha interferón para corroborar y clasificar el grado de lesión histológica y sus modificaciones consecutivas al tratamiento.



**ESPECIFICACION DE VARIABLES:**

**VARIABLE DEPENDIENTE:**

Hepatitis viral crónica B o C más insuficiencia renal crónica.

**VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Dosis de alpha interferón e indometacina.

**TIPO DE ESTUDIO:**

Es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y clínico.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Al grupo estudiado se le determinará rango, media y desviación estándar de los parámetros analizados. Los resultados se presentarán mediante tablas y gráficas.

### CONSIDERACIONES ETICAS

Previo a la inclusión del manejo con alpha interferón humano recombinante más endometacina y de la toma de biopsia hepática, se explica al paciente y familiares la naturaleza y riesgos del estudio y tratamiento, pidiéndoselos su aprobación verbal y escrita.

R E S U L T A D O S

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

Siete pacientes con hepatitis crónica B y/o C e insuficiencia renal crónica en programas de hemodiálisis fueron incluidos en el tratamiento de Alpha Interferón asociado a indometacina, los cuales no tenían manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica, el grupo de pacientes estaba constituido por 2 mujeres y 5 hombres con edad entre los 19-46 años (media 35 años). La hepatitis fue adquirida en todos los pacientes por transfusión sanguínea.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó - Bh, PFH, perfil lipídico, AgsHb, Anti-VHC, tiempos de coagulación. USG de hígado y vías biliares, gamagrama hepatoesplénico y biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Los factores bioquímicos y serológicos se observan en el cuadro.

CUADRO No. 1

FACTORES	PACIENTES TRATADOS							PROMEDIO
	1	2	3	4	5	6	7	
EDAD	46	34	40	29	19	45	35	35
SEXO	F	F	M	M	M	M	M	71% HOMBRES
ALT INICIAL	34	75	73	42	339	75	66	100
AST INICIAL	35	67	41	37	68	58	66	53
BT INICIAL	0.6	0.8	1.1	0.6	0.5	1.2	0.6	0.7
AgsHB INICIAL	+	+	+	-	-	+	+	71%
ANTI-VHC	-	-	-	+	+	+	+	85%
HCP INICIAL	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	4
HCA INICIAL	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	3

HCP HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE  
HCA HEPATITIS CRONICA ACTIVA

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE GABINETE

CUADRO 2

USG DE HIGADO Y VIAS BILIARES Y GAMAGRAMA HEPATOSPLENICO

PACIENTE		
1	Normal	Esplenomegalia
2	Normal	Esplenomegalia
3	Normal	Esplenomegalia
4	Compatible con Proceso Inflamatorio.	Hígado de distribución Irregular.
5	Proceso Inflamatorio.	Daño hepatocelular moderado
6	Proceso Inflamatorio.	Daño parenquimatoso difuso
7	Normal	Daño paranquimatoso difuso leve.

RESULTADOS DE BIOPSIA HEPATICA

CUADRO 3

PACIENTE	INICIAL	FINAL
1	HEPATITIS CRONICA ACTIVA	NORMAL
2	HEPATITIS CRONICA ACTIVA	SIN BIOPSIA
3	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	SIN BIOPSIA
4	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	NORMAL
5	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	NORMAL
6	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE.
7	HEPATITIS CRONICA ACTIVA	HEPATITIS CRONICA ACTIVA.

#### ACTIVIDAD DE AMINOTRANSFERASAS

Los niveles séricos de aminotransferasas previos al inicio del tratamiento oscilaron entre 34 UI/dl y 339 UI/dl (ALT N=10-60) (AST N=10-42) para ALT con una media de 101 UI/dl, los de AST oscilaron entre 35 UI/dl y 168 UI/dl con una media de 67 UI/dl y los DHL entre 164 UI/dl y 341 UI/dl con una media de 241. UI/dl. La fosfatasa alcalina varió de 115 UI/dl con una media de 338 UI/dl. (Cuadro No. 4)

Al mes de tratamiento los niveles séricos de ALT obtuvieron una media de 145 UI/dl, la AST 106 UI/dl, DHL de 235 UI/dl y fosfatasa alcalina de 296 UI/dl. A los 6 meses de tratamiento se encontró una media de ALT de 56 UI/dl, AST 42 UI/dl, DHL 184 UI/dl y fosfatasa alcalina de 214 UI/dl. (Ver Cuadro No. 5, 6, 7)

#### BILIRRUBINAS SERICAS

Las bilirrubinas séricas de los 7 pacientes al inicio al mes y a los 6 meses estuvieron dentro de límites normales. (BD N=0.0-0.2) (BI N=0.2-0.8) (BT N=0.2-0.8). (Cuadro No. 8, 9 y 10)

#### MARCADORES SEROLOGICOS

Los resultados de los marcadores serológicos de la hepatitis en los 7 pacientes estudiados ilustrados en el cuadro No. 11, y gráficas 1 y 2).

Como puede observarse en un paciente Hepatitis B, 2 pacientes con Hepatitis C y en los 4 restantes se encontraron los 2 tipos de Hepatitis.

Al final del tratamiento se observó negativización de dichos marcadores en 5 pacientes independientemente que hubieran sido positivos a uno o dos antígenos (Cuadro No. 11 y gráfica 3).

#### **BIOPSIA HEPATICA**

Los hallazgos histológicos iniciales en los 7 pacientes fueron: Hepatitis crónica activa 3 pacientes (43%), hepatitis crónica persistente 4 pacientes (57%). (Cuadro 3 y Gráfica 4)

En 5 pacientes al biopsia después del tratamiento evidenció los siguientes cambios: En 3 pacientes biopsia normal (43%) un paciente persistió con alteraciones de hepatitis crónica activa y otro con alteraciones de Hepatitis crónica persistente. (Gráfica No. 5)

#### **CIFRAS DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO**

En cuanto a las cifras de hemoglobina y hematocrito en todos los pacientes se encontraron disminuidos como es habitual en los pacientes con falla renal crónica terminal y no se modificaron secundariamente al tratamiento (Cuadro No. 12 y Gráfica 6). El número de transfusiones que se aplicaron no fue significativamente diferente al resto de la población en hemodíalisis. Las transfusiones aplicadas no se correlacionan con la terapia antiviral. (Cuadro No. 13 y Gráfica 7)

#### **TIEMPOS DE COAGULACION**

En los valores de los tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina no se presentaron alteraciones ini-

ciales, ni se modificaron con el tratamiento con Alfa Interferón.

**PERFIL LIPIDICO**

En los valores de Colesterol y triglicéridos no se observaron modificaciones iniciales, durante o después del tratamiento con Alfa Interferón.



## D I S C U S I O N

Le hepatitis viral constituye un problema de enorme importancia en las unidades de hemodiálisis. El consenso general de los grupos de trasplante en nuestro medio es no trasplantar de donador vivo relacionado cuando el enfermo es portador de hepatitis viral en cualquiera de sus formas.

En nuestro hospital la prevalencia de Hepatitis Viral en la Unidad de Hemodiálisis llega a ser hasta del 70%; lo que resulta muy alta cuando se compara con lo reportado en otras unidades de hemodiálisis nacionales y extranjeras.

El diagnóstico de Hepatitis Viral se realiza la mayor parte de las veces merced a los marcadores serológicos de la Hepatitis por lo que debe realizarse en forma sistemática en todas las unidades de hemodiálisis. Rara vez el diagnóstico se efectúa mediante signos y síntomas. En nuestro estudio las pruebas de función hepática se encontraron moderadamente altas para ALT y AST al inicio del estudio (101 y 67 respectivamente), altas para la fosfatasa alcalina, (338) y moderadamente elevadas para DHL (241). Al mes de tratamiento la AST subió de 67 a 106 UI/dl, ALT de 101 a 145 UI/dl, la fosfatasa alcalina se mantuvo en 296 UI/dl y DHL en 235. A los 6 meses de tratamiento la AST bajo a 42 ALT a 56 UI/dl lo que significó una disminución de más del 50% comparado con el primer mes llegando a valores normales al final del tratamiento. La DHL disminuyó a 184 UI/dl lo que significó un

21% menos comparado con el primer mes y la fosfatasa alcalina -- disminuyó a 214 UI/dl que representan el 27% menos que lo reportado al mes de tratamiento. Es importante mencionar que la fosfata alcalina se mantiene elevada en todos los pacientes con falla renal crónica terminal en hemodiálisis secundaria a la osteo distrofia renal con que cursan por su patología de fondo (I.R.C.)

Las bilirrubinas totales directa e indirecta se mantuvieron dentro de límites normales durante todo el estudio. El comportamiento de las pruebas de función hepática encontradas por nosotros en este grupo de pacientes estudiados es similar a los reportados de otros grupos. Esto evidencia que posterior a 6 meses de tratamiento con Alpha Interferón más indoematinicina existe mejoría clínica y bioquímica y en algunos mejoría histológica.

De los 7 pacientes estudiados 4 de ellos eran positivos para hepatitis B y C (No. 2,3,6,7) y 2 de ellos positivos para hepatitis C y uno para hepatitis B. De los cuatro pacientes con -- antigenemia B y C dos tuvieron seroconversión para ambas formas de hepatitis (No. 2, 6). Los dos pacientes con hepatitis C (No. 4, 5) se negativizaron a los 6 meses de tratamiento así como el paciente (No. 1) con hepatitis B. El comportamiento histológico al inicio fue de hepatitis crónica activa en 3 pacientes (43%) y hepatitis crónica persistente 4 pacientes (57%) y al final del -- tratamiento la biopsia hepática reveló hepatitis crónica activa en 1 paciente, hepatitis crónica persistente en 1 paciente y -- biopsia normal en 3 pacientes (43%). En dos pacientes no se rea-

lizó biopsia hepática por haberla rehusado. Es importante destacar que histológicamente la hepatitis crónica persistente respondió favorablemente en contraste con la hepatitis crónica activa, aunque el número de pacientes es pequeño y no permite dar conclusiones definitivas (15, 16, 17) también es válido destacar -- que los 2 pacientes que no aceptaron la biopsia hepática tuvieron mejoría en las pruebas de función hepática y posiblemente -- tengan mejoría histológica.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la fiebre y escalofrío las cuales estuvieron presentes en el 100% de los pacientes, mialgias y artralgias en el 57% de los pacientes, depresión y náuseas en el 14% y una paciente presentó alopecia. Es -- importante destacar que la trombocitopenia que es la más temida de las reacciones adversas no se presentó ni otras alteraciones hematológicas. Los requisitos trasfusionales fueron los habitualmente requeridos por el síndrome anémico multifactorial y no -- tuvieron relación directa con el tratamiento antiviral instituido.

Hasta donde tenemos información, este es el primer estudio efectuado en este tipo de pacientes; en el que se utilizó blo-queadores de la vía del Acido Araquidónico por lo cual no existe a la fecha experiencia en lo que se refiere a la evolución a mediano y largo plazo. Aparentemente el comportamiento de nuestros pacientes es similar al reportado en hepatitis viral sin insuficiencia renal, por lo que es necesario considerar la observación de estos enfermos a mayor plazo.

En los pacientes con Hepatitis B la acción del interferón es inhibir la replicación y realzar la actividad del sistema inmunológico del huésped y en los pacientes con Hepatitis B el interferón actúa directamente como antiviral posiblemente sobre la interrupción de la replicación viral en algunas vías a nivel molecular intracelular.

En los pacientes con Hepatitis B que han sido trasplantados de hígado la infección recurre después del trasplante pero poco se conoce acerca de la incidencia de reinfección de la Hepatitis C. Tampoco se conoce el efecto de la expresión de inmunosupresores en la enfermedad hepática.

Nosotros pensamos que el objetivo de negativizar los marcadores serológicos es poder ofrecer a estos pacientes un trasplante renal de donador vivo relacionado, esperando un comportamiento semejante a uno de los pacientes sin falla renal crónica.

En caso de recaída pos-trasplante se podría intentar nuevamente la administración de Alpha Interferón observando cuidadosamente la función renal y el esquema de inmunosupresión.

Existen reportes de trasplante final en pacientes con Hepatitis C con evolución satisfactoria después de varios años y por otra parte cuantos pacientes habrán sido trasplantados con Hepatitis C sin haberse diagnosticado, por lo que tendremos que esperar la evolución a largo plazo si alguno de los pacientes incluidos en nuestro trabajo que haya logrado seroconvertirse y se le realice trasplante renal para poder observar la mejoría o la recaída de la enfermedad hepática.

C O N C L U S I O N E S

1. El tratamiento con Alpha Interferón más bloqueador de la vía del Acido Araquidónico se puede utilizar como recurso terapéutico en pacientes con Hepatitis B y/o C que además sean portadores de I.R.C.
2. El 71% de los pacientes tratados se negativizaron y el 28% restante tuvo mejoría en las PFH.
3. Se observó mejor respuesta al tratamiento en aquellos pacientes con un sólo tipo de Hepatitis.
4. De los pacientes que respondieron la lesión histológica inicial fue la Hepatitis Crónica Persistente siendo del 66% (2 pacientes) y Hepatitis Crónica Activa (1 paciente).
5. La única paciente con Hepatitis B fue la que más rápidamente respondió desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico.
6. A las dosis utilizadas de 3 millones VI 2 veces por semana no requirió ser suspendido el tratamiento en ningún paciente.
7. No se presentaron complicaciones hematológicas atribuibles al tratamiento con Alpha Interferón más indometacina.
8. En ningún paciente con la dosis utilizada de Indometacina se presentó sangrado de tubo digestivo alto.

9. El estudio debe seguir como tratamiento de rutina en los pacientes con I.R.C. y hepatitis crónica con posibilidades de trasplante renal.

B I B L I O G R A F I A

1. Verhaegen-Lewalle M, Kuwata T, Zhang Z-X, De Clercq E, Cantell K, Content J. 2-5 A synthetase activity induced by interferon  $\alpha$ , B and  $\gamma$  in human cell lines differing in their sensitivity to the anticellular and antiviral activities of these interferons. *Virology* 1982; 117:425-434.
2. Abb J, Abb H, Deinhardt F. Retinoic acid suppression of human leukocyte interferon production. *Immunopharmacology* 1982;4:303-310.
3. Aboad M, Hassan Y. Accumulation and breakdown of RNA deficient intracellular virus particles in interferon-treated NIH 3T3 cells chronically producing Moloney murine leukemia virus. *J Virol* 1983;45:489-495.
4. Aboud M, Huleihel M. Rapid syncytium formation induced by Moloney murine sarcoma virus in 3T3/NIH cells and its delay by mouse interferon. *Arch Virol* 1981;70:103-114.
5. Adolf GR, Swetly P. Interferon production in human hemopoietic cell lines: response to chemicals and characterization of interferons. *J Int Res* 1982;2:261-270.
6. Adolf GR, Haas OA, Fischer P, Swetly P. Spontaneous production of alpha-and beta-interferon in human lymphoblastoid and lymphoma cell lines. *Arch Virol* 1982;72:169-178.

7. Marcellin P, Lorient Ma, Boyer N, et al. Recombinant Human Gamma Interferon in patients with chronic active hepatitis B: pharmacokinetics, tolerance and biological effects. *Hepatology* 1990;12:155-58.
8. Marcellin P, Boyer N, Giostra E, et al. Recombinant Human Alpha interferon in patients with chronic Non-A, Non-B hepatitis a multicenter randomized controlled trial from france. *Hepatology* 1991;13:393-97.
9. Devis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. *N Engl J Med* 1989;321:1501-06.
10. Schalm SW. Treatment of chronic viral hepatitis anno 1990, *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 (suppl 178): 111-18.
11. Lok AS, Wu PC, Lung Lay C, et al. Long term follow up a randomised controlled trial of recombinant alpha interferon in chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988;6:298-302.
12. Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alpha therapy for the chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1989;321:1506-10.
13. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 1318-25.



14. Baskin G. Interferon signalling through arachidonic acid dependent pathways: a clue to adjuvant therapy for chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 1991;14(2):392-94.
15. Hannigan GE, Williams BRG. Signal transduction by interferon alpha through arachidonic metabolism. *Science* 1991;251:205-07.
16. M.O. Diaz et al., *N. Engl. J. Med.* 322, 77 (1990).
17. D. E. Levy, D.S. Kessler, R. Pine, J. E. Damell, Jr., *Genes Dev.* 3, 1362 (1989); G.B. Mills et al, in *The 2-5 A System: Molecular and Clinical Aspects of the interferon-Regulated Pathway*, B.R.G. Williams and R.H. Silverman, Eds. (Liss, New York, 1985), pp. 357-367.
18. F.A. Fitzpatrick and R. C. Murphy, *Pharmacol. Rev.* 40,229 (1989).
19. G. Uzc, G. Lutfalla, I. Gressor, *Cell* 60, 225 (1990).
20. M.A. Garcia-Blanco et al., *Mol. Cell. Biol.* 9, 1060 (1989).
21. Adolf GR, Swetly P. Tumor-promoting phorbol esters inhibit DNA synthesis and enhance virus-induced interferon production in a human lymphoma cell line. *J. Gen Virol* 1980;51: 61-67.
22. Pol S. Debure A, Degott C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograf recipients. *Lance* 1990;335-878-80.

# RESULTADOS DE LAS PFH

VALORES BASALES

CUADRO 4

PACIENTE	TGO	TGP	DHL	FA
I	35	34	170	136
II	67	75	164	214
III	41	73	170	498
IV	37	42	329	115
V	168	339	259	643
VI	58	75	341	551
VII	66	66	253	210

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS DE LAS PFH

VALORES AL MES DE TX CUADRO 5

PACIENTE	TGO	TGP	DHL	FA
I	45	34	177	224
II	67	57	190	245
III	34	42	223	236
IV	328	499	293	194
V	116	205	232	555
VI	67	91	316	332
VII	84	85	211	283

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS DE LAS PFH

VALORES A LOS 6 MESES DE TX

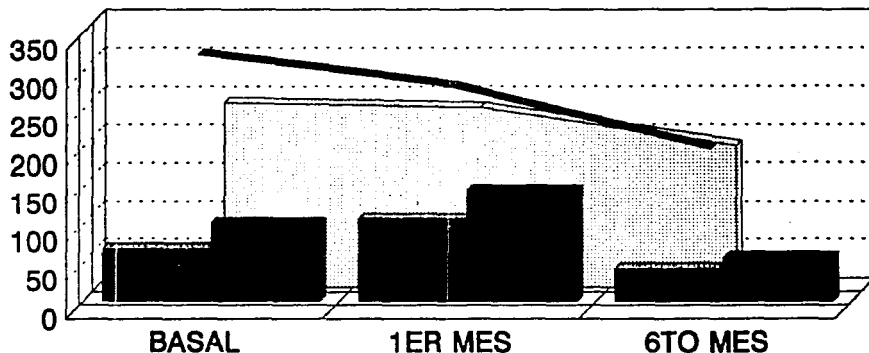
CUADRO 6

PACIENTE	TGO	TGP	DHL	FA
I	31	19	161	252
II	44	21	233	88
III	38	68	193	377
IV	72	110	132	156
V	30	91	210	166
VI	53	58	294	357
VII	25	24	163	101

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# COMPORTAMIENTO DE LAS PFH TX CON ALFA INTERFERON MAS INDOMETACINA

GRAFICA 1



DHL	241	235	184
ALT	101	145	56
AST	67	106	42
FA	338	296	214

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS DE LAS PFH BILIRRUBINAS BASALES

CUADRO 7

PACIENTES	BT	BD	BI
I	0.6	0.4	0.2
II	0.8	0.3	0.5
III	1.1	0.4	0.7
IV	0.6	0.2	0.4
V	0.5	0.2	0.3
VI	1.2	0.4	0.8
VII	0.6	0.3	0.3

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS DE LAS PFH

## BILIRRUBINAS AL MES DEL TX

CUADRO 8

PACIENTE	B.T	B.D	B.I
I	0.7	0.3	0.7
II	0.5	0.2	0.5
III	1.1	0.3	1.1
IV	0.8	0.3	0.8
V	0.5	0.2	0.5
VI	0.5	0.2	0.5
VII	0.6	0.3	0.6

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS DE LAS PFH BILIRRUBINAS A LOS 6 MESES DEL TX

CUADRO 9

PACIENTE	B.T	B.D	B.I
I	0.9	0.4	0.5
II	0.5	0.2	0.3
III	0.5	0.2	0.3
IV	0.4	0.2	0.2
V	1.2	0.5	0.7
VI	0.9	0.5	0.4
VII	0.6	0.1	0.5

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE



CUADRO 10

## ANTIGENEMIA PRE Y POS-TRATAMIENTO TX CON AI FA INTERFERON MAS INDOMETACINA

PACIENTE	AgS HB PRE TX	Ac VHC PRE TX	AgS HB POS TX	Ac VHC POS TX
1	POS.	NEG.	NEG.	NEG.
2	POS.	POS.	NEG.	NEG.
3	POS.	POS.	POS.	POS.
4	NEG.	POS.	NEG.	NEG.
5	NEG.	POS.	NEG.	NEG.
6	POS.	POS.	NEG.	NEG.
7	POS.	POS.	POS.	POS.

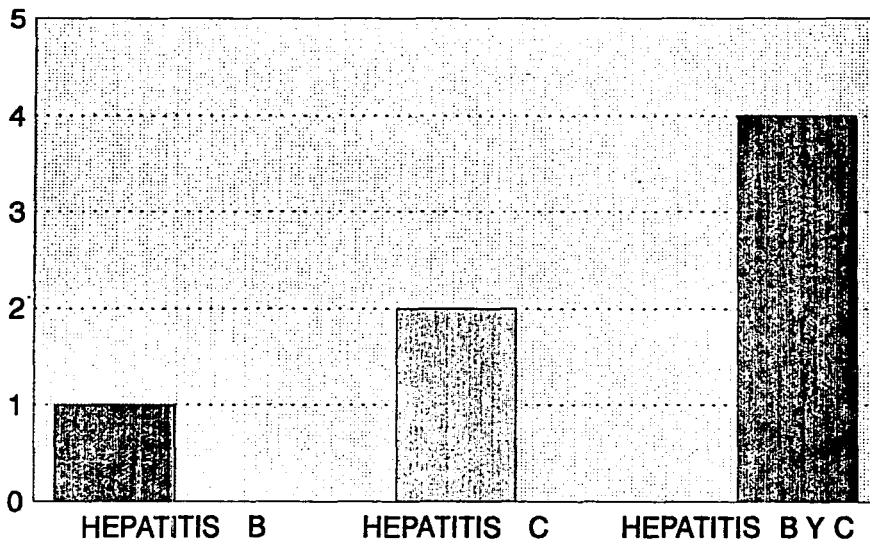
C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS

## MARCADORES SEROLOGICOS BASALES

---

GRAFICA 2



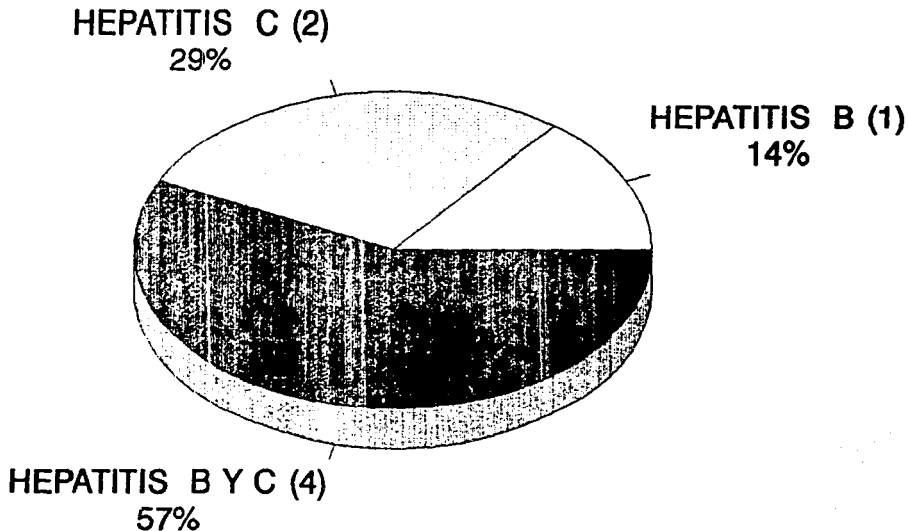
C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS

## MARCADORES SEROLOGICOS BASALES

---

GRAFICA 3



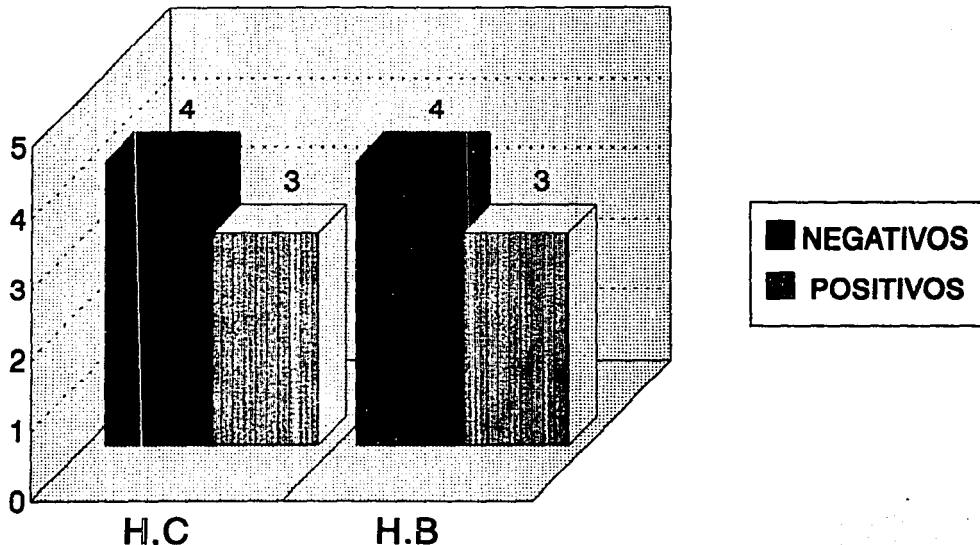
C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# SEROCONVERSION POS-TRATAMIENTO

## RESULTADOS POSTERIOR A 6 MESES DE TX

---

GRAPICA 4



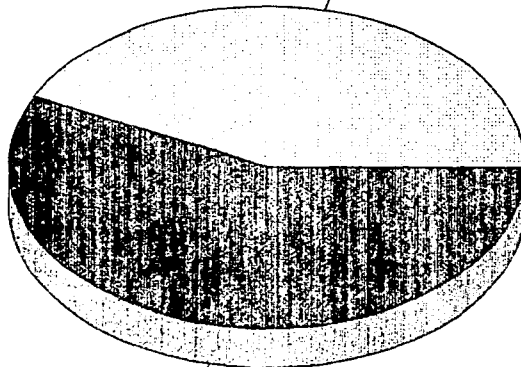
C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS DX HISTOLOGICO BASAL

---

GRAFICA 5

H.C ACTIVA 3  
43%



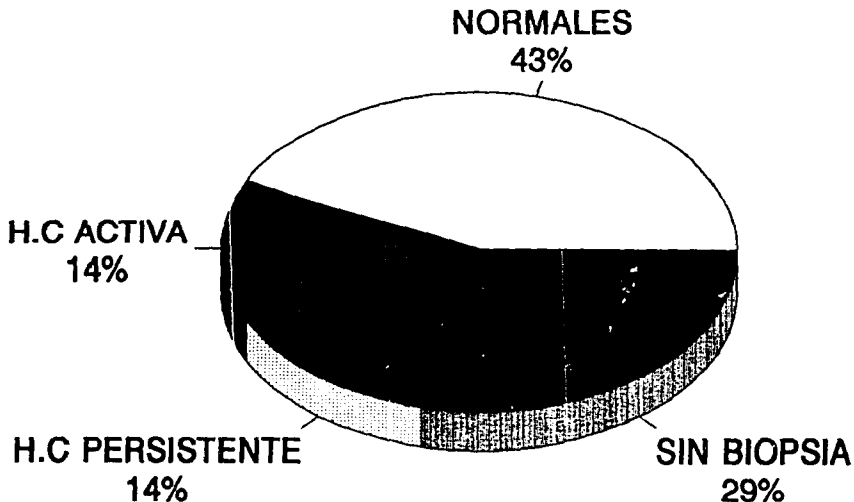
H.C PERSISTENTE 4  
57%

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

# RESULTADOS DX HISTOLOGICO FINAL

GRAFICA 6



C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS

## NIVELES DE Hb Y Hto DURANTE EL TX

CUADRO 11

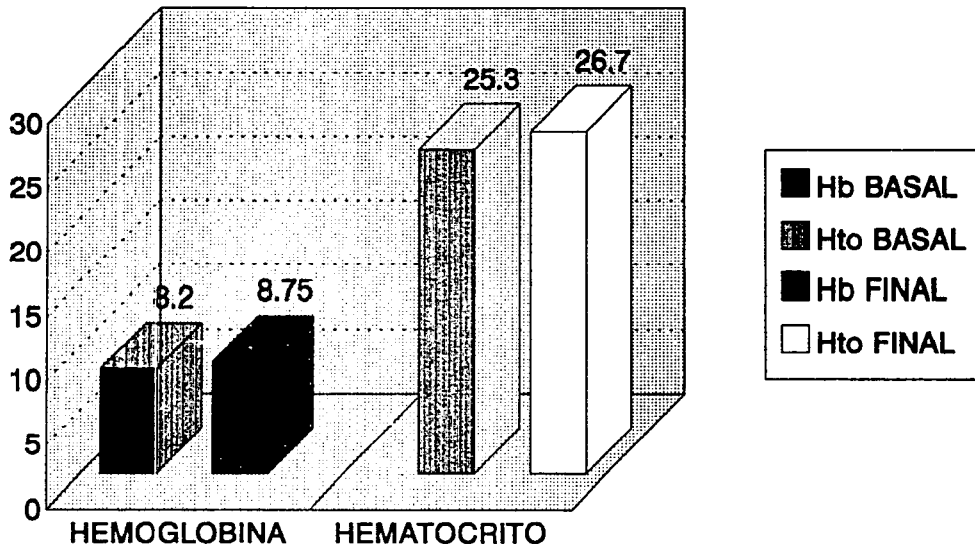
PACIENTE	Hb BASAL	Hto BASAL	Hb FINAL	Hto FINAL
I	7.8	23.8	8.9	30.5
II	8.5	29	8.1	24.2
III	10.2	31.4	12.1	37.8
IV	7	20.4	7.4	21.4
V	8.4	25.6	9	26.4
VI	8.1	24.3	8.4	24.6
VII	7.6	22.8	7.4	22.2

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS

## NIVELES PROMEDIOS DE Hb Y Hto DURANTE EL TX

GRAFICA 7



C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE



**RESULTADOS** CUADRO 12  
**REQUERIMIENTOS DE TRANSFUSIONES DURANTE EL TX**

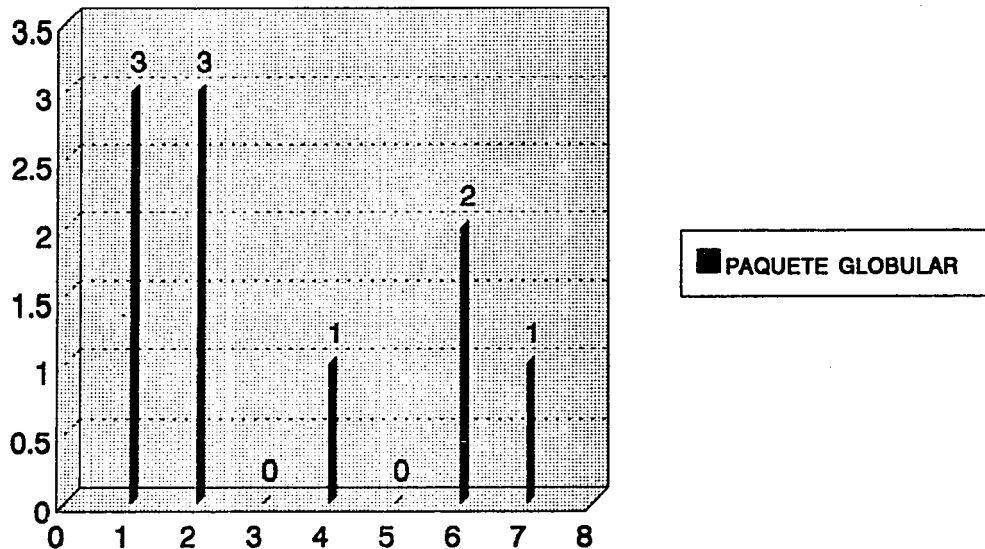
<b>PACIENTE</b>	<b>PAQUETES GLOBULARES</b>
1	3
2	3
3	0
4	1
5	0
6	2
7	1

C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

# RESULTADOS

## TRANSFUSIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

GRAFICA 8



C.M 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE