

Isoprinosine[®] en la hepatitis viral aguda tipo A

Comunicación preliminar.

Dr. Eduardo Welch W.¹ Dr. Santiago Rubio A.² Dra. Jimena Guerrero R.³
Dr. Sergio Ceresa O.⁴ Dr. Jorge Las Heras⁵ Dra. María Adela Godoy R.⁶

Treatment of type a viral hepatitis with isoprinosine[®]

Isoprinosine (R), (dimethylaminoisopropanol p-acetamidobenzoic acid salt; inosine 3: Imolar ratio), a drug with antiviral properties was tested in a double blind protocol in thirteen children with type A viral (Placebo n: six; Drug n: seven) hepatitis along fifteen days from the beginning of drug therapy, no significant differences were detected in hemograms, liver enzyme tests, serum bilirubin, uric acid and hepatic histology between both groups of patients at days one, seven and fifteen of treatment.

El progresivo aumento de las notificaciones y hospitalizaciones de casos de Hepatitis Viral Aguda Tipo A, fenómeno que se estaría presentando a nivel mundial, plantea una serie de problemas de índole médico, social y epidemiológico.

Conociendo las características especiales de la infección viral, esencialmente en lo que se refiere a su condición de parásito intracelular estricto, se hace muy difícil un tratamiento específico efectivo, que sea inocuo para el huésped.^{1,4}

La Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Pediatría, del Hospital Paula Jaraquemada, no es ajena a esta situación, motivo por el cual, revisando la literatura¹⁻⁵ y tratando de obtener una mejoría más pronta de la función hepática de nuestros pacientes y su reincorporación a las actividades escolares, nos decidimos a estudiar el efecto de la droga P-acetamidobenzoato de dimetilaminopropanol-inosina (Isoprinosine), en la Hepatitis Aguda Viral Tipo A.

El medicamento antes mencionado fue sintetizado² a partir de un complejo químico inosinal-quiloaminoalcohol, hace más o menos 17 años, en Estados Unidos, por el científico norteamericano Dr. Paul Gordon (Chicago Medical School), quien

demonstró actividad antiviral in vitro e in vivo de esta sustancia; el uso en el ser humano se inició como estudio piloto en Argentina⁶ y Filipinas, generalizándose luego su uso en el resto del mundo, en diferentes afecciones virales.

En este momento se conocen las siguientes características de la droga:^{4,7}

Acción antiviral propia.

Potenciación de la respuesta humoral y celular.

Respeto la integridad histológica y fisiológica de la célula humana.

Al ser administrada por vía oral se absorbe más o menos en 20 minutos, alcanzando la mayor concentración entre la segunda y la tercera hora.

Como efecto colateral importante se describe alza moderada del ácido úrico, que vuelve a valores normales al suspender el medicamento.

Necesita, para actuar eficazmente, que el sistema inmune esté indemne: se ha visto que en ratas tratadas con cortisol o inmunosupresores más Isoprinosine en forma simultánea, la acción terapéutica de éste último se anula.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en pacientes pediátricos hospitalizados con el diagnóstico de Hepatitis Viral Aguda Tipo A, no complicada, en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Pediatría, del Hospital Paula Jaraquemada, entre los meses de octubre 1980 y septiembre de 1981.

El diagnóstico de Hepatitis Viral Aguda Tipo A, se hizo por descarte, tomando en cuenta la alta prevalencia de este virus en nuestro país y en la edad pediátrica, en ausencia de antecedentes de

¹Jefe Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Paula Jaraquemada.

²Jefe Clínica Servicio de Pediatría. Hospital Paula Jaraquemada.

³Académico Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Médicas, División Sur, Departamento de Pediatría.

⁴Servicio de Gastroenterología Infantil. Hospital Paula Jaraquemada.

⁵Anatómo Patólogo Infantil. Hospital Paula Jaraquemada.

⁶Becado Servicio de Pediatría. Hospital Paula Jaraquemada.

transfusiones y con resultados negativos en la investigación del antígeno de superficie HBsAg, único método para identificación de virus de Hepatitis con que se contaba en ese momento.

La muestra estaba formada por 13 niños (7 para la droga y 6 para el placebo), que cumplían con las condiciones de:

Evolución inferior a 4 semanas, no haber recibido terapia previa enfocada al hígado, no tener enfermedades virales concomitantes y contar con la autorización escrita de los padres, para poder efectuar la biopsia hepática, previa explicación del motivo y riesgos del procedimiento. No se consideró edad, sexo, peso ni gravedad del paciente.

Se eligió el sistema de doble ciego para la administración del medicamento, que se entregó en forma alternada con el placebo, usando para la tabulación de los datos la denominación de Isoprinosine A e Isoprinosine B, abriéndose el doble ciego después de haber realizado el análisis estadístico.

Por contar con un número reducido de casos se utilizó para el análisis estadístico la distribución "T" de Student, con un nivel de significación de 5% y para que ambos grupos fuesen comparables

se retiró del grupo Isoprinosine el caso cuyos valores se acercaban más al promedio.

El grupo catalogado como Isoprinosine A, recibió la droga y estaba formado por 7 niños entre 10 años y 4 años, con una edad promedio de 5.4 años, en relativo buen estado nutritivo, sin enfermedades concomitantes y que provenían del Area Central de Santiago.

El grupo catalogado como Isoprinosine B, recibió placebo y se componía de 6 niños de igual edad media, estado nutritivo y procedencia, uno de los cuales se retiró del protocolo después de encontrarse, en la primera biopsia hepática, elementos de Hepatitis Colestásica, pero como el estudio de laboratorio se alcanzó a terminar antes de tener el resultado de la biopsia se mantuvo para efectos de análisis estadístico.

Para tabular los casos se diseñó un protocolo que analiza características generales del paciente: edad, fecha, procedencia, exámenes generales realizados en forma seriada los días 1.º, 7.º y 14.º de hospitalización y, resultado de las biopsias hepáticas realizadas al 1.º y 15.º días de hospitalización. (Fig. 1).

El examen de las biopsias hepáticas se hizo basándose en 6 parámetros: desorganización de la

Figura 1

Hepatitis Aguda Viral. Estudio Isoprinosine

Nombre				
Ficha				
Edad	Sexo	Peso	Est.Nutritivo	
Domicilio				
Control médico				
Ingreso				
Egreso				
Días previos enf.				
Enf. Concomitantes				
Enf. Intercurrentes				
Transaminasas	Ingreso	7.º	14.º	21.º
Bilirrubinemia	Ingreso	7.º	14.º	21.º
Antígeno Australia	Ingreso			
Gama Globulina	Ingreso	7.º	14.º	21.º
Uricemia	Ingreso	7.º	14.º	21.º
Hemograma VHS	Ingreso	15.º		
Biopsia Ingreso:				
Biopsia 15.º día				
Tolerancia	Buena	Regular	Mala	
Reacción Secundaria	Si	No		
Especificar:				
Dosis Usada	Días Terapia			
Conclusión:				

Tabla 1

Exámenes de función hepática en pacientes tratados con isoprinosine y con placebo.

Casos	Transaminasas						Bilirrubina						Fosfatasas Alcalinas					
	I		VII		XIV		I		VII		XIV		I		VII		XIV	
	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo
1	2000	1300	73	90	63	55	5.1	4.6	1.26	0.42	0.9	1.1	21.6	11.8	19.6	6.2	10.4	7
2	232	1900	142	230	67	52	3.4	5.6	0.42	0.42	0.84	2.1	17.2	14.9	10.7	12.1	7.9	9.1
3	690		63	72	45	28	9.4	6.3	1.2	1.2	1.68	1.2	7.4	18.2	4.6	8.1	4.2	6.4
4	142	258	67	103	61	132	4.3	8.4	0.0	6.7		3.36	39.2	19	26.9	28	24	23.7
5	2000	195	59	160	60	51	4.4	7.14	1.93	2.52	0.92	1.2	13.4	8.7	9	7.8	5.6	7.1
6	1090	300	68	150	36	43	2.18	7.14	0.97	1.76	0.92	1.68	26.3	28	12.6	28	11.3	11.8
\bar{X}	1025	925.5	78.67	134.17	55.33	60.1	4.80	6.53	0.96	2.17	1.06	1.77	20.85	16.76	13.9	15.03	8.9	10.85

$\bar{D} = 100,17$ $\bar{D} = -55,50$ $\bar{D} = 864,8$ $\bar{D} = -1,73$ $\bar{D} = 1,207$ $\bar{D} = -0,71$ $\bar{D} = 4,09$ $\bar{D} = -1,13$ $\bar{D} = -1,95$
 $D_s = 1259$ $D_s = 39,63$ $D_s = 781,1$ $D_s = 3,01$ $D_s = 7,57$ $D_s = 1,78$ $D_s = 10,5$ $D_s = 9,23$ $D_s = 4,2$
 $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$
D = Diferencias de medias
 D_s = Desviación standard de las medias

arquitectura, inflamación periportal, fibrosis portal, colestasia intracanalicular, necrosis hepatocitaria y colestasia hepatocitaria.

El medicamento se administró en dosis de 75 mg/Kg/día, fraccionado en 5 dosis (c/4 hrs.) diarias por vía oral, durante 10 días.

Los exámenes de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, gamaglutamiltransferasa, bilirrubina y protrombina), hemograma uricemia, HBsAg, se realizaron en el Laboratorio de nuestro Hospital, usando técnicas standard; el examen de las biopsias fue hecho por un solo médico para evitar errores de tipo subjetivo.

Finalmente se realizó una correlación entre los datos recogidos y el uso de la droga y el placebo.

RESULTADOS

Un paciente del grupo Placebo debió retirarse del trabajo por encontrarse, en la primera biopsia, características de Hepatitis Colestásica, requiriéndose el uso de terapia esteroideal.

El descenso de las transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, fue similar en los dos grupos,

no encontrándose diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$. (Tabla 1).

Al examinar las biopsias se encontró (Tabla 2) desorganización de la arquitectura e inflamación periportal en todos los pacientes del estudio, fibrosis portal en un paciente del grupo Placebo y tres del grupo Droga, Colestasia intracanalicular en un solo paciente del grupo Placebo que se retiró del estudio, necrosis hepatocitaria en todos los pacientes del grupo Placebo y tres del grupo Droga y colestasia hepatocitaria en cuatro pacientes del grupo Droga y tres del grupo Placebo. Estas alteraciones prácticamente no se modificaron en la segunda biopsia.

No se detectaron reacciones secundarias al uso del medicamento y las determinaciones seriadas de Uricemia dieron siempre valores normales. (Tabla 3).

No se encontraron variaciones en la serie de hemogramas, gamaglutamiltransferasas (que sólo pudo realizarse en algunos casos en forma seriada). El tiempo de protrombina no se tabuló por existir factores de dispersión individual demasiado amplios. (Tabla 3).

Tabla 2

Resultados de biopsia hepática en hepatitis aguda viral tratada con isoprinosine y placebo

Alteración	Biopsia Isoprinosine		Biopsia Placebo	
	I	II	I	II
Desorganización de la arquitectura	*7/7	4/7	5/6	2/5
Inflamación Periportal	7/7	4/7	5/6	3/5
Fibrosis portal	3/7	2/7	1/6	1/5
Colestasia Intracanalicular	0/7	0/7	1/6	
Necrosis Hepatocitaria	6/7	4/7	5/6	2/5
Colestasia Hepatocitaria	5/7	3/7	4/6	2/5

*N.º de casos / N.º total de casos.

P = NS.

COMENTARIO

A pesar de que en la literatura extranjera se describen resultados promisorios en la Hepatitis Viral Aguda Tipo A tratada con Isoprinosine, principalmente normalización de las transaminasas y mejoría del estado general, pero sin biopsia hepática comprobatoria, nos parece discutible su uso en el momento actual.

Cabe hacer notar que actualmente se pueden estudiar, mediante método de Radioinmunoensayo, marcadores de los virus de la hepatitis que permiten su clasificación en Hepatitis A, no A, no B y B; exámenes con los cuales no se contaba al iniciar este estudio.

Nuestra experiencia no reveló diferencias significativas entre el placebo y el Isoprinosine, por método de doble ciego, en ninguno de los pacientes estudiados durante el tratamiento de la Hepatitis Viral Aguda Tipo A.

Creemos que, pese al pequeño tamaño de la muestra y al estudio virológico limitado, es posible concluir que no se obtuvo evidencia de un efecto útil de la droga sobre la evolución de la enfermedad.

Tabla 3

Comparación de promedios de valores seriados de hemograma uricemia y gamaglutamiltransferasa

Casos	Hemograma						Uricemia		Gamaglutamiltransferasa	
	Isoprinosine			Placebo			Isoprinosine	Placebo	Isoprinosine	Placebo
	Hto.	Linfocitos	Plaquetas	Hto.	Linfocitos	Plaquetas			109.5	99.6
1	38	53.5	N	42	55.5	N	3.3	3.96	Incompleto	249.6
2	38	50.5	N	35	57	N	2.4	2.87	18.9	Incompleto
3	40	40	N	36.5	51	N	2.6	1.98	135	182.3
4	33.5	37.5	N	37	64	N	4.6	3	244	232.6
5	38.5	34.5	N	30	53	N	2.3	2.26	Incompleto	169.3
6	35	58	N	36.5	40	N	2.0	3.6	Incompleto	186
X	37.1	45		36.1	53.4		2.86	2.94		

RESUMEN

Ante el aumento progresivo de la Hepatitis Viral Aguda Tipo A y la necesidad de aminorar la magnitud del impacto médico social, económico, laboral, de ausentismo escolar y factores epidemiológicos de esta enfermedad. Se estudió el efecto del Isoprinosine sobre la evolución clínica, histológica y de laboratorio en 13 niños sin demostrar ventajas con respecto al uso de placebo.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Farmoquímica del Pacífico el haber proporcionado la droga y el placebo.

REFERENCIAS

- ¹Newport Pharmaceutical International, Inc: Inmunoterapia. El Umbral Dramático, Agosto 1977.
- ²Glasky A.J. et al.: Isoprinosine (R) a Purine Derivative Metabolic, Immunological, and Antiviral Effects Combines Immuno-deficiency. Birth Defects Institute. Symposium IV October 3-3, 1973.
- ³Ginsberg T.: Excreción urinaria de metabolitos de purina en macaca mulatta después de la administración de inosine y I-(dimetilamino 1-2- propanol, p-acetatomidobenzoato. Vth. International Congress on Pharmacology, 1977-82. Extracto.
- ⁴Glasky A.J. et al.: Lymphocyte Response to Mitogens. Int'L Congress on Immunology Meeting in Australia, July 1971. Abstract.
- ⁵Friebertshauer, G.E., et al.: Relationships between Molecular Biochemical Effects of Isoprinosine and Immunological - Phenomena. Publication of the 1974 Pacific Slope Biochemical Conference. Riverside California. August 26-28, 1974.
- ⁶Ink, J., et al.: Estudio clínico bioestadístico de diferentes virosis tratadas con p-acetamidobenzoato de dimetilaminopropanol inosina. Prensa médica Argentina 58: 1875-1890, 1971.
- ⁷Ginsberg, T., Glasky, A.J., Inosiplex.: An Immunomodulation Model for the treatment of viral Disease. 3 rd. Conference on Antiviral Substances, N.Y. Academy of Sciences. Feb. 1976.