

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C CON INTERFERÓN ALFA 2B RECOMBINANTE. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO

Dr. Enrique Arús Soler,¹ Dr. Luis Rivera Reimón,² Dra. Anayda Fernández Naranjo,³ Dra. Mirtha Infante Velázquez,⁴ Dr. Rafael Jorge Díaz,⁵ Dra. Grisel Soto Argüelles,⁶ Dr. Pedro López Saura⁷ y Dr. Bienvenido Gra Oramas⁸

RESUMEN

Se realizó un ensayo controlado aleatorizado multicentro constituido por 35 pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica C, 19 correspondían al grupo tratado con interferón (grupo I) y 16 conformaron el grupo control. Se utilizó interferón alfa 2b recombinante en un esquema de tratamiento de 9 meses con dosis que se incrementaron de forma escalonada según la respuesta bioquímica. Se obtuvo una respuesta bioquímica al final del tratamiento de 57,9 %, mientras que en el grupo control esta cifra fue del 12,5 %. El grupo de pacientes tratados tuvo una respuesta bioquímica permanente de 36,4 %. Hubo mejoría del índice de actividad histológica del grupo estudio, mientras que en el grupo control este índice prácticamente fue similar en la biopsia inicial y en la evolutiva postratamiento. La tolerancia al interferón fue buena. Se concluyó que el efecto del interferón en el grupo de pacientes tratados fue beneficioso.

Descriptores DeCS: HEPATITIS C CRONICA; ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS; INTERFERONES.

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el nivel mundial es de aproximadamente 170 000 000 de personas, y en los Estados Unidos, 4 000 000 de sujetos están infectados por

este virus, se reportán 100 000 casos nuevos cada año, sólo en este país.¹⁻⁶ Entre el 20 y el 30 % de los pacientes crónicamente infectados tienen el riesgo de desarrollar cirrosis hepática e incluso carcinoma

¹ Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

² Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay".

³ Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo".

⁴ Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

⁵ Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz".

⁶ Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

⁷ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

⁸ Instituto Nacional de Gastroenterología.

hepatocelular,⁷⁻¹¹ pues se ha demostrado el poder oncogénico de este virus en seres humanos.¹² La hepatitis crónica puede evolucionar hasta la insuficiencia hepática terminal y es ésta la indicación más frecuente de trasplante hepático en la mayoría de los países que lo realizan. Las enfermedades crónicas del hígado constituyen la segunda causa de muerte en pacientes con trasplante renal, y una gran proporción de estas muertes son atribuidas al VHC.¹³⁻¹⁵ Todos estos conocimientos sustentan el concepto que la infección por este virus es un problema de salud en el nivel mundial y documentan la necesidad de una terapia efectiva.

Se sabe que el interferón (IFN) es el único fármaco que ha demostrado cierta eficacia en la detención de la actividad replicativa vírica y consiguientemente, de la progresión clínica e histológica de la infección crónica por este virus. Se han ensayado muchos esquemas terapéuticos, desde el trabajo original de *Hoofnagle*, en 1986¹⁶ hasta la reciente presentación en mayo de 1999, del uso del pegylated interferon alfa -PEG-,¹⁷ con el que parece se dará un salto cualitativamente superior. Han sido ensayadas las dosis estándares de 3 000 000 de unidades 3 veces por semana, así como las altas dosis, tanto en forma de inducción, como en esquemas de escalada, que utilizan dosis en aumento de forma escalonada.¹⁸⁻²⁰ La terapia combinada con ribavirina fue aprobada en el pasado año por la FDA, tanto para pacientes vírgenes de tratamiento como en los no respondedores y los que presentan recidivas. Ya existe experiencia de su uso en ensayos clínicos para este tipo de enfermos.^{21,22}

El presente trabajo tiene como objetivo, utilizando una evaluación bioquímica e histológica, conocer la seguridad y eficacia del IFN alfa 2b recombinante en un grupo de pacientes con

hepatitis crónica C, ensayando un esquema con dosis en escalada.

MÉTODOS

Realizamos un ensayo multicentro controlado aleatorizado. Incluimos en la investigación 35 enfermos adultos de cualquier sexo y raza con el diagnóstico de hepatitis crónica por virus C.

Los pacientes procedían de 3 fuentes fundamentales: donantes de sangre a quienes se les había detectado anticuerpos contra el VHC (anti-VHC), enfermos con hepatopatías crónicas remitidos a las consultas especializadas en hepatología de los 4 hospitales clinicoquirúrgicos implicados y sujetos que participaban en un programa especial de plasmadonación en bancos de sangre de Ciudad de La Habana a quienes se les había detectado anti-VHC en suero.

El diagnóstico se basó en criterios serológicos, bioquímicos e histológicos. Determinamos la presencia de anti-VHC sérico mediante un sistema ELISA de segunda generación (Bio-Screen antiHCV, Heber Biotec, La Habana, Cuba) desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. El criterio bioquímico se sustentó en la actividad en suero alaninoaminotransferasa (ALAT), al menos 2 veces por encima del valor normal, determinado por un sistema automatizado en equipo Hitachi modelo 717 usando reactivos de la firma Boehringer Manhein, en el que el valor normal se considera hasta 40 U/L. El diagnóstico histológico fue a través de la biopsia hepática, el cual lo ejecutó un solo patólogo utilizando los criterios de la *International Association for the Study of the Liver -IASL*-²³ y el índice de actividad histológica (IAH) de Knodell.²⁴

Determinamos los criterios de inclusión siguientes: edad entre 15 y 60 años,

enfermedad hepática compensada clínica y humoralmente, con tiempo de protrombina no mayor que 3 s por encima del control, ausencia de ascitis, signos de encefalopatía hepática o antecedentes de sangrado por vrices esofágicas, en caso de tratarse de una mujer en edad reproductiva, utilización de anticonceptivo no hormonal.

Realizamos los siguientes exámenes para poder cumplimentar los criterios de exclusión: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), ELISA para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anticuerpos contra la fracción microsomal de hígado y riñón (anti LKM-1), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso, ceruloplasmina, cobre en sangre y orina, creatinina y glucemia. El embarazo y el alcoholismo, así como la historia de hipersensibilidad al IFN fueron criterios de exclusión.

La aleatorización fue central. Distribuimos los pacientes en 2 grupos: grupo I (estudio) y grupo II (control). El producto aplicado a los pacientes del grupo estudio fue interferón alfa 2b recombinante (Heberon alfa R, Heber Biotec, La Habana, Cuba). La dosis que administramos fue de 3×10^6 UI por vía intramuscular, 3 veces por semana, durante 13 sem; si al término de este tiempo había normalización de los valores de ALAT, continuamos con la misma dosis hasta las 39 sem (9 meses); si no, duplicamos la dosis y continuamos la terapéutica hasta las 39 sem.

Como las variables de control consideramos: centro asistencial, edad, sexo, raza, antecedentes patológicos personales, antecedentes de hepatitis, antecedentes de transfusiones de sangre, presencia de signos y síntomas de la enfermedad, cifras de ALAT al inicio del estudio e IAH en la biopsia inicial.

Como variables de eficacia tuvimos en cuenta la histología hepática al finalizar el

período de tratamiento y la actividad enzimática (ALAT) al final del tratamiento y al final del período de seguimiento.

Evaluamos a todos los enfermos mensualmente durante los 9 meses de tratamiento y los 9 meses de seguimiento, mediante examen clínico e interrogatorio, para determinar las reacciones secundarias del IFN, ALAT, hemograma, leucograma y conteo de plaquetas; estos 3 últimos exámenes los hicimos para comprobar la posible toxicidad del fármaco sobre la médula ósea. Hicimos biopsia hepática a todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Después de concluido éste, pudo hacerse el estudio histológico evolutivo a 9 enfermos del grupo estudio y 4 del grupo control. Para la evaluación histológica comparativa final no dispusimos de 3 biopsias iniciales del grupo I y 2 biopsias iniciales del grupo II (tabla 1).

La comparación del IAH antes del tratamiento y después de éste, fue la base de la evaluación de la respuesta histológica.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA BIOQUÍMICA

AL FINAL DEL TRATAMIENTO

- Pacientes respondedores: normalización de ALAT.
- Pacientes no respondedores: cifra de ALAT superior al valor normal.

AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

- Respuesta permanente: cifra de ALAT normal al final del período de seguimiento postratamiento.
- Recaída: durante el período de seguimiento ocurre elevación de ALAT después de haber estado normal al final del tratamiento.

TABLA 1. Valores individuales del índice de actividad histológica (Knodell)

No. de paciente	Knodell inicial	Grupo I		No. de paciente	Grupo II		
		Knodell final	Diferencia		Knodell inicial	Knodell final	Diferencia
1	10	-	-	2	4	3	1
3	3	-	-	6	2	-	-
4	1	-	-	7	2	-	-
5	-	-	-	8	1	-	-
9	5	2	3	12	4	-	-
10	2	1	1	15	3	-	-
11	3	3	0	16	5	-	-
13	3	1	2	19	5	5	0
14	2	1	1	20	-	-	-
17	9	-	-	24	3	2	1
18	3	3	0	25	3	-	-
21	2	-	-	26	4	4	0
22	7	-	-	28	2	-	-
23	7	2	5	30	-	-	-
27	11	9	2	31	2	-	-
29	9	-	-	32	9	-	-
33	7	10	3				
34	-	-	-				
35	-	-	-				

Recolectamos todos los datos en una planilla creada para tales efectos. Los *tests* para cumplimentar los objetivos planteados fueron: prueba de Kolmogorov-Smirnov, *Goodness of Fit test*, *t-test for independent samples*, *Levene's test for equality variances*, Mann-Whitney, U-Wilcoxon *Rank Sun W test* y prueba de Pearson.

Diseñamos las tablas necesarias de acuerdo con el plan de tabulación establecido.

El protocolo inicial fue aprobado por el Comité de Ética Médica y posteriormente, por el Consejo Científico del hospital rector del ensayo.

RESULTADOS

El ensayo quedó constituido por 35 pacientes, 19 correspondieron al grupo I y 16 conformaron el grupo control. Atendiendo al esquema de tratamiento concebido

en el diseño de la investigación fue necesario duplicar la dosis de IFN en 3 enfermos.

De acuerdo con el sexo, predominó en ambos grupos el masculino, con 61,1 y 75,0 %, respectivamente. En relación con la raza, predominaron los individuos blancos con el 76,5 %; se encontró que el 77,8 % de los individuos en el grupo I y el 75 % de los incluidos en el grupo II eran blancos.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 40,17 y la mediana de 39 años. Al considerar la edad, según los grupos, obtuvimos una media de 41,5 para el grupo I y 36,8 para el grupo control.

Al analizar los antecedentes de la posible vía de infección hallamos que 10 pacientes habían recibido alguna transfusión sanguínea; 9, pertenecían al programa especial de plasmadonación, para lo cual debían someterse a plasmaféresis sistemáticamente; 4, eran donantes voluntarios y 22, habían

sufrido alguna intervención quirúrgica. El antecedente de haber padecido de hepatitis se encontró en 10 (29,4 %), de ellos 4 (22,2 %) correspondían al grupo de estudio y 6 (37,5 %) al grupo control. No pudimos precisar detalles sobre este antecedente.

En la tabla 2 mostramos la respuesta bioquímica al final del tratamiento. En los pacientes del grupo estudio y que cumplieron los 9 meses de tratamiento obtuvimos el 57,9 % de respondedores en relación con el total de pacientes incluidos en este grupo (11 de los 9 incluidos). En el grupo control, de los 16 enfermos que cumplieron los 9 meses de asistencia a consulta, sólo 2 concluyeron este período con ALAT normal, lo que representa el 12,5 %. Estos resultados constituyeron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$). Según la respuesta enzimática al final de los 9 meses de seguimiento se analiza la información de los 13 pacientes que completaron este período, de ellos, 11 corresponden al grupo tratado con IFN (grupo I) y 2, al grupo control. El grupo I tuvo el 36,4 % de respuesta permanente (4 de los 11 respondedores), mientras que en el grupo II no se alcanzó esta condición en ningún paciente (tabla 3).

En la tabla 1 mostramos los índices de actividad histológica (IAH). No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los índices de ambos grupos antes de iniciar el tratamiento. En el grupo I, de los 9 pacientes que se pudo tener estudio histológico antes del tratamiento y después hubo 6 que mejoraron la actividad histológica, 2 permanecieron igual y 1 empeoró. Esta mejoría en el grupo II la alcanzamos en 2 de los 4 enfermos a los que les realizamos las 2 biopsias previstas. La media del índice de Knodell en el grupo I fue de 5,2 antes del tratamiento y 3,5 al finalizar éste, mientras que en el grupo II la media de este índice en las 2 evaluaciones se mantuvo prácticamente igual.

TABLA 2. Respuesta bioquímica al final del tratamiento

Tipo de respuesta	Grupo I		Grupo II	
	No.	(%)	No.	(%)
Respondedores	11	(57,9)	2	(12,5)
No respondedores	8	(42,1)	14	(87,5)
Total	19	(100)	16	(100)

$p < 0,005$.

TABLA 3. Respuesta bioquímica al final del seguimiento

Tipo de respuesta	Grupo I		Grupo II	
	No.	(%)	No.	(%)
Permanente	4	(36,4)	0	(0)
Recaída	7	(63,6)	2	(100)
Total	11	(100)	2	(100)

Se presentó algún tipo de reacción adversa al IFN en el 42,1 % de los pacientes tratados. Todos los efectos secundarios aparecieron durante el período de tratamiento. En 1 enfermo se presentó trombopenia, que fue transitoria, ya que se recuperó con la suspensión temporal del IFN.

DISCUSIÓN

Realizamos pruebas estadísticas para comprobar la homogeneidad de los grupos para las variables de control que pudieran tener alguna influencia sobre la respuesta al tratamiento. No hubo diferencias significativas por lo cual para el análisis que aquí se realiza, se parte del supuesto de que los grupos tienen una conformación homogénea y que los resultados obtenidos se han debido a la influencia del tratamiento impuesto.

Atendiendo a la respuesta bioquímica alcanzada al final del período de tratamiento, en los 2 grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos, ya que mientras en el grupo I respondieron al tratamiento el 57,9 % de los pacientes, en el grupo control sólo lo hicieron el 12,4 %. Al analizar la condición de permanencia de esta respuesta al finalizar los 9 meses de seguimiento después de concluido el tratamiento obtuvimos un resultado que también fue favorable en el grupo de pacientes tratados, ya que el 36,4 % logró una respuesta permanente, mientras que en el grupo control no la alcanzó ninguno de los pacientes que completaron este período.

El IFN alfa, única droga que ha demostrado efectos beneficiosos en la hepatitis crónica C, utilizada en los esquemas terapéuticos con dosis y tiempo estándares,²⁵ logra una respuesta bioquímica al final del tratamiento en la mitad de los enfermos aproximadamente, pero la respuesta bioquímica y virológica sostenida ocurre sólo entre el 15 y el 24 % de los pacientes tratados.^{19,26,27}

Nuestros enfermos tuvieron un índice de Knodell en la biopsia inicial más bajo que los grupos de pacientes reportados en otros ensayos clínicos.^{28,29} Esto es un factor que debe haber influido en la obtención de cifras de respuesta bioquímica al final del tratamiento y del seguimiento (respuesta permanente) algo superiores a las reportadas por la mayoría de los autores.^{19,27} Se sabe que entre los factores predictivos de buena respuesta al tratamiento con IFN está el bajo índice de actividad histológica.³⁰ La puntuación de Knodell evaluada mediante el análisis univariable o multivariable se correlaciona con una respuesta mantenida al tratamiento con IFN.³¹

Se ha reportado también, lo que pudiera ser otro factor con posible influencia

en las tasas de respuestas obtenidas, el efecto beneficioso de dosis escaladas de IFN en pacientes que no respondieron al tratamiento con dosis estándar.^{19,20,25,32-34}

Shiffman obtuvo el 66 % de respuesta al final del tratamiento incrementando la dosis de IFN desde 3 MU hasta 10.³³ Este autor señala que sería más apropiado incrementar la dosis de IFN en aquellos enfermos en quienes falló la dosis estándar inicial y no tratar a todos con dosis altas. Por otro lado, *Lindsay* ha planteado que en los pacientes que no responden a 3 MU, 3 veces por semana se obtiene un porcentaje mayor de respuesta al duplicar la dosis en relación con los que se mantuvieron con 3 MU.³⁵ No obstante, hay quienes no han encontrado ventaja alguna, en términos de respuesta sostenida, al utilizar regímenes de tratamiento con dosis incrementadas de IFN.³⁶⁻³⁸ En nuestro ensayo anterior, en el cual utilizamos una dosis estándar de 3 MU 3 veces por semana por 9 meses, sólo 1 paciente de los 10 que presentaron respuesta al final del tratamiento la mantuvo hasta el final del seguimiento.³⁹

En relación con la evaluación histológica, en el grupo I, de los 9 pacientes a quienes logramos realizarle la biopsia hepática evolutiva, hubo mejoría histológica en 6, en 2 no hubo variación y 1 enfermo empeoró. El índice de Knodell promedio de este grupo disminuyó de 5,2 en la biopsia inicial a 3,5 en la evolutiva, mientras que en el grupo control prácticamente no hubo diferencias entre ambas cifras promedio.

Como ya se señaló, nuestros enfermos iniciaron su tratamiento con un índice de actividad histológica bajo en relación con otros ensayos similares, no obstante, está reportada la marcada mejoría de la histología hepática con el uso del IFN en esta enfermedad,^{26,29,39} y ya ha sido señalado que los pacientes sin respuesta bioquímica

pueden mostrar mejoría de la histología hepática,⁴⁰ inclusive se ha planteado una disminución en la tasa de desarrollo del carcinoma hepatocelular.^{3,41-44}

En nuestro ensayo anterior,³⁹ en el cual no utilizamos dosis escalonadas en ascenso, aunque se obtuvo mejoría histológica en 4 pacientes del grupo tratado, el promedio del IAH en la biopsia evolutiva fue superior.

Las reacciones adversas al IFN que se presentaron son las que se encuentran reportadas para este producto y se consideran relacionadas con su administración. Los síntomas más frecuentes encontrados (fiebre, cefalea y mialgias) son los que hemos detectado con anterioridad³⁹ y los reportados en la literatura médica. La toxicidad sobre la médula ósea se manifestó solo en 1 paciente, la que se expresó como

trombopenia; fue transitoria y el enfermo recuperó las cifras normales después de la suspensión del interferón.

En conclusión, los resultados de este trabajo muestran el efecto beneficioso que ejerce el IFN alfa, en la forma aplicada, sobre un grupo de pacientes con hepatitis crónica C. El hecho de haber obtenido una respuesta sostenida de 36,4 % con el esquema utilizado, así como teniendo en cuenta las características de nuestros enfermos y atendiendo a las consideraciones aquí hechas, se hace necesario llevar a cabo ensayos con dosis escaladas de IFN, pero donde exista una representatividad de un mayor daño hepático y con mayor número de enfermos, no obstante, los esquemas con dosis en escalada son una alternativa de terapéutica junto con las estrategias de tratamiento combinado (IFN más ribavirina).

SUMMARY

A multicenter randomized controlled trial was conducted on 35 patients suffering from chronic hepatitis C. 19 of them were treated with interleukin (group I), whereas the other 16 made up the control group. Recombinant interleukin 2b alpha was used on a 9-month treatment scheme with doses that were gradually increased according to the biochemical response. A biochemical response of 57.9 % was obtained at the end of the treatment, while in the control group this response was of 12.5 %. The group of patients under treatment had a permanent biochemical response of 36.4 %. There was an improvement of the histological activity index of the study group, but in the control group this index was almost the same on the initial biopsy and the posttreatment biopsy. Tolerance to interleukin was good. It was concluded that the interleukin effect on the group of treated patients was beneficial.

Subject headings: HEPATITIS C, CHRONIC; RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; INTERFERONS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):62S-65S.
2. WHO. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:341-4.
3. National Institute of Health, National Institute of Health Consensus. Development Conference Panel Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):2S-10S.
4. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. En: Davis GL, ed. *Clinics in liver diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1997:559-68.
5. Heintger T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997;26:521-6.
6. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-3.
7. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpodes JJ, Alter HJ. Long term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.

8. Mattson L, Weiland O, Glauman H. Long term follow-up chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis: clinical and histological outcome. *Liver* 1998;8:184-8.
9. Tremolada F, Casarin C, Alberti. Long term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992;16:273-81.
10. Yano M, Kumada H, Kage M. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-40.
11. Ostapowicz G, Watson KJ, Lacornivi SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998;27:1730-5.
12. Working Group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. International agency for research on cancer. World Health Organization. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans 1994;59:165-221.
13. Rao KV, Andersen RC. Long term results and complications in renal transplant recipients. Observations in the second decade. *Transplantation* 1998;45:45-52.
14. Kirkman RL, Strom TB, Wein MR, Tiney NL. Late mortality and morbidity in recipients of long term renal allografts. *Transplantation* 1998;34:347-51.
15. Grotz WH, Peters TH, Schlayer HJ, et al. Immunosuppressive therapy and hepatitis C virus infection: the clinical course of liver disease. *J Mol Med* 1996;74:407-12.
16. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
17. Shiffman M, Pockros PJ, Reddy RK, Wrigh TL, Reindollar R, Fried MW, et al. A controlled, randomized, multicenter, ascending dose phase II trial of Pegylated interferon alfa 2a (PEG) standard interferon alpha 2a (IFN) for treatment of chronic hepatitis C. Plenary Session of American Association for the Study of the Liver, Digestive disease week (DDW'99) Annual meeting (Abstract book -version electrónica-). Orlando, Florida. EUA. Mayor 16-19 1999. (Abstract L418).
18. Lino S, Hino K, Kuroki T, Suzuki H, Yamamoto S. Treatment of chronic hepatitis C with high-dose interferon alpha 2b. A multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993;38:612-8.
19. Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrel GC. Interferon alpha 2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment and response rate. Results of the first multicentre Australian trial. *J Hepatol* 1995;23:487-96.
20. Hakosako Y, Shirahama T, Katou M, Nakagawa K, Oba K, Mitamura K. A controlled study to determine the optimal dose regimen of interferon alpha 2b in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1246-9.
21. Mc Hutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus Ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):57-65.
22. Davil GL. Combination therapy with interferon alpha and Ribavirin as treatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):49-55.
23. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns Sheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
24. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
25. Shiffman M. Use of high -dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;(Suppl 1):25-33.
26. Poynard T, Marcellin P, Lee S, Niederau Ch, Minuk G, Ideo G, et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus Ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
27. Poynard T, Bedosa P, Chevalier M, et al, and Multicentre Study Group. A comparison of three interferon alpha 2b regimens for the long term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
28. Saez-Royuela F, Porres JC, Moreno A. High doses of recombinant alpha interferon or gamma interferon for chronic hepatitis C: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1991;13:327-31.
29. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha 2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
30. Marcellin P, Boyer N, Martinot M, Erlinger S. Interferon therapy in hepatitis C: benefits and limitations. En: Arroyo V, Bosh J, Bruguera M, Rodes J, eds. *Therapy in liver disease. The patophysiological basis of therapy.* Barcelona:Masson, 1997:309-16.
31. Tsubota A, Chayama K, Ikeda K. Factors predictive of response to interferon alpha therapy inscripcion hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994;19:1088-94.

32. Bosch O, Tapia L, Quiroga JA, Carreño V. An escalating dose regime of recombinant interferon alpha 2a in the treatment chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1993;17:146-9.
33. Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VA, Thompson EB, Sanyol AJ. Treatment of chronic hepatitis C with escalating doses of interferon alpha 2b increases both biochemical and virological response [abstract] *Hepatology* 1995;22:152a
34. Moldes O, Lebovics E, Casellas A, Braverman J, Rosenthal WS. Dose escalation of alpha interferon (IFN) therapy in chronic hepatitis C (CHC). V International Symposium on Viral hepatitis (Abstract book). Madrid. Jan30-Feb 1 1992;52(Abstract 99).
35. Lindsay KL, Davis G, Shiff E, et al. Long term response to higher doses of interferon alpha 2b treatment of patients with chronic hepatitis C a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1993;18:(4pt2):28-32.
36. Enriquez J, Torras X, Miralles F, Martínez Cerezo FJ, Sancho Poch FJ, Buenestado J, et al. Comparative study of two high doses of lymphoblastoid interferon in the treatment of chronic hepatitis C: influence on the levels of ALT, viremia and histological activity. *J Virol Hepatol* 1995;2:181-7.
37. Marcellin P, Pouteau M, Martinot-Peignoux M, Degos F, Duchatelle V, et al. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;109:156-65.
38. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki T, Ogata H, Kiyosawa K. Viral and host factors that contribute to efficacy of interferon alpha 2a therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1994;39:1273-80.
39. Arús E, Infante M, Padrón GJ, Morales MG, Gra B, Soto G, et al. Interferón alpha 2b recombinante en hepatitis C crónica: resultados del tratamiento y determinación de anticuerpos anti-interferón. *Biotecnol Aplicada* 1997;14:242-7.
40. Davis GI, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with Ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
41. Reinhard O, Foberg V, Fryden A, et al. High sustained response rate and clearance of viremia inscripcion chronic hepatitis after treatment with interferon alpha 2b for 60 weeks. *Hepatology* 1994;19:280-5.
42. Fattovich G, Guistina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997;27:201-5.
43. Grimm I, Shaheen N. Can interferon prevent hepatocellular carcinomas in hepatitis C virus induced-cirrhosis? *Gastroenterology* 1996;110:2019-21.
44. Harper SE, Diestag JL. Can interferon alpha treatment prevent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis infection and compensated cirrhosis? *Hepatology* 1996;23:930-3.

Recibido: 15 de septiembre de 1999. Aprobado: 17 de noviembre de 1999.

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