

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA C CON INTERFERÓN ALFA 2B RECOMBINANTE. ENSAYO CLÍNICO

Dr. Enrique Arús Soler,¹ Dr. Luis Rivera Reimón,² Dra. Mirtha Infante Velázquez,³ Dra. Marlen Pérez Lorenzo,³ Dra. Grisel Soto Argüelles,⁴ Dr. Bievenido Gra Oramas,⁵ Dr. Guillermo Padrón González⁶ y Dr. Pedro López Saura⁶

RESUMEN

Se llevó a cabo un ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del interferón en un grupo de 13 pacientes con hepatitis aguda por virus C. Se realizó el diagnóstico siguiendo criterios bioquímicos (alaninoaminotransferasa 2 veces por encima del valor normal), serológicos (presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C) e histológicos. Se indicó tratamiento con interferón alfa 2b recombinante 3 000 000 UI por vía intramuscular 3 veces por semana por 13 sem. Se comprobó que el 53,8 % de los pacientes concluyeron el período de tratamiento con la alaninoaminotransferasa normal y que, al final del seguimiento, el 30,7 % tuvo una respuesta bioquímica mantenida; 4 enfermos (36,3 %) de los 11 que concluyeron el período de seguimiento tuvieron una histología normal en la biopsia hepática evolutiva y de ellos, 2 tuvieron una respuesta bioquímica mantenida, lo cual hace plantear la posibilidad que estuvieran curados. El interferón fue bien tolerado, sólo el 38,5 % de los enfermos presentó manifestaciones secundarias de toxicidad. Predominó la cefalea, la fiebre, las mialgias y las artralgias. Se concluyó que debe utilizarse el interferón en pacientes con hepatitis aguda C, en protocolos de extensión, que permitirán en un futuro la generalización de este tratamiento.

Descriptor DeCS: HEPATITIS C CRONICA; INTERFERONES/uso terapéutico.

La mayoría de los pacientes que presentan una hepatitis aguda por virus C se mantienen asintomáticos o tienen un curso

clínico ligero; el íctero se presenta en menos del 25 % de los casos.¹ Aunque se ha planteado que la hepatitis fulminante ra-

¹ Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

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

³ Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

⁴ Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

⁵ Instituto Nacional de Gastroenterología.

ramente ocurre,² se han reportado casos aislados de esta grave forma clínica, tanto el virus C como único agente etiológico,^{3,4} como asociado a otros virus de hepatitis.⁵⁻⁷

La marcada tendencia de evolución a la cronicidad constituye una característica sobresaliente de la hepatitis aguda por virus C.¹ Entre el 80 y el 100 % de los pacientes persisten, después de un episodio agudo, con el RNA viral, y del 60 al 80 % mantienen, persistentemente elevadas las transaminasas,^{8,9} lo que constituye el sustrato bioquímico de la hepatitis crónica y la posible futura cirrosis hepática. Por tanto, el objetivo de tratar a los pacientes con hepatitis aguda es reducir la progresión a las enfermedades crónicas del hígado, el carcinoma hepatocelular y la muerte.

El objetivo del presente ensayo es evaluar la seguridad y eficacia del interferón alfa 2b recombinante en un grupo de pacientes con el diagnóstico de hepatitis aguda C.

MÉTODOS

Realizamos un estudio fase II abierto, multicentro, que evaluó un tratamiento, por primera vez en el país, con un medicamento ya registrado. Se llevó a cabo en 3 hospitales clínicoquirúrgicos de Ciudad de La Habana. No tuvo las características de un ensayo controlado aleatorizado, pues al confeccionar su protocolo inicial existían en la literatura médica internacional elementos, en lo que a la acción del interferón (IFN) en esta enfermedad se refiere, que nos hicieron adoptar la posición que era mejor tratar que la abstención terapéutica, y sabiendo que la inmensa mayoría de los enfermos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) dejados a la evolución natural de la enfermedad avanzan hacia la cronicidad y llegan, una cantidad impor-

tante de ellos, a la cirrosis hepática, el carcinoma hepatocelular y la muerte. Teniendo en cuenta estos aspectos, consideramos éticamente que debíamos prescindir de grupo control y tratar a todos los pacientes que se incluyeran en el estudio; había datos suficientes en la literatura médica sobre la evolución natural de la enfermedad que nos permitirían hacer el análisis de nuestros resultados.

El ensayo quedó constituido por 13 pacientes con el diagnóstico de hepatitis aguda C. Estos enfermos procedían de 3 fuentes:

- Pacientes que habían sido transfundidos y al realizarles una determinación de alaninoaminotransferasa (ALAT) sérica, 3 a 4 meses después, ésta se encontraba elevada al menos 2 veces por encima del valor superior normal.
- Sujetos que participaban en un programa especial de los bancos de sangre de Ciudad de La Habana a quienes se les había examinado para la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti VHC) y ALAT y una de ellas o ambas resultaron positivas.
- Pacientes remitidos por otros especialistas con el diagnóstico de hepatitis aguda NoA NoB.

El diagnóstico se basó en criterios serológicos, bioquímicos e histológicos. Determinamos la presencia de anti VHC en suero; mediante un sistema ELISA (Bio-Screen antiHCV, Heber Biotec, La Habana, Cuba) desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.¹⁰ El criterio bioquímico se sustentó en la actividad de ALAT en suero al menos 2 veces por encima del valor normal, determinado por un sistema automatizado en equipo Hitachi 717 utilizando reactivos de la firma Boehringer Manhein en el que el valor normal se considera hasta 40 U/L.

Realizamos el diagnóstico histológico a través de la biopsia hepática. Para el diagnóstico inicial del daño hepático agudo y la evaluación final consideramos algunas lesiones histológicas a las que se les dio una puntuación entre 1 y 3 (1=leve, 2=moderado, 3=severo). Al final del estudio comparamos la biopsia inicial con la final. El máximo posible de puntos a alcanzar por cada paciente es de 30. Atendiendo a esta puntuación dividimos a los pacientes en 2 grupos de acuerdo con la intensidad de la lesión hepática: daño hepático ligero y daño hepático mayor. Las lesiones histológicas que tuvimos en cuenta fueron las siguientes: degeneración celular, necrosis celular, colestasis, hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer, variación celular, cuerpos acidófilos, infiltrado inflamatorio del lobulillo, congestión, edema e infiltrado linfomonocitario de espacios portas.

Los criterios de inclusión fueron determinados por: edad entre 15 y 60 años, ambos sexos, ausencia de signos clínicos y de laboratorio de insuficiencia hepática, aceptación por escrito del paciente y, en caso de tratarse de mujeres en edad fértil, uso de algún anticonceptivo no hormonal. Para cumplimentar los criterios de exclusión se realizaron los exámenes siguientes: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo contra antígeno del core del virus de la hepatitis B (anti-core) de clase IgM, anticuerpo contra el virus de la hepatitis A (antiVHA) de clase IgM, ceruloplasmina, cobre en sangre y orina, hierro sérico. El embarazo, el alcoholismo y los antecedentes de hipersensibilidad al IFN fueron criterios de exclusión.

El tratamiento utilizado fue con interferón (IFN) alfa 2b recombinante (Heberon alfa R, Heber Biotec, La Habana, Cuba). La dosis utilizada fue de 3×10^6 UI

3 veces por semana durante 13 sem (3 meses) por vía intramuscular.

Consideramos las variables de control siguientes: centro asistencial, edad, sexo, raza, antecedentes patológicos personales, antecedentes de hepatitis previa, antecedentes de transfusión, presencia de signos y síntomas de la enfermedad, cifras de ALAT al inicio del estudio, intervención quirúrgica y procedencia del programa especial de plasmadonación.

Para evaluar la eficacia tuvimos en cuenta la respuesta histológica y la respuesta bioquímica por lo que observamos las variables de eficacia siguientes: evaluación enzimática al final del tratamiento, evaluación enzimática al final del seguimiento y evaluación histológica al final del seguimiento.

Evaluamos mensualmente a todos los enfermos durante el período de tratamiento y durante 6 meses de seguimiento postratamiento, mediante examen clínico e interrogatorio para evaluar, fundamentalmente los síntomas de toxicidad del IFN, determinación de ALAT, leucograma, hemograma y conteo de plaquetas; estos 3 últimos exámenes se hicieron para determinar la posible toxicidad del IFN sobre la médula ósea. Al finalizar los 6 meses de seguimiento realizamos biopsia hepática que permitió valorar la variable histológica de eficacia. Tanto las biopsias iniciales como las finales fueron evaluadas por el mismo especialista, el patólogo principal de la investigación.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA BIOQUÍMICA

AL FINAL DEL TRATAMIENTO

- Pacientes respondedores (R): cifras de ALAT normales.
- Pacientes no respondedores (NR): cifras de ALAT por encima del valor normal.

AL FINAL DE LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO

- Respuesta mantenida (RM): al final del seguimiento los valores de ALAT se mantenían normales.
- Sin respuesta mantenida (SRM): al final del seguimiento las cifras de ALAT se encuentran por encima de los valores normales.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

EN LA BIOPSIA EVOLUTIVA

- Cilindro hepático dentro de límites histológicos normales.
- Mejoría histológica en relación con la primera biopsia.
- Hepatitis aguda prolongada.
- Hepatitis crónica.

Toda la información recolectada en los modelos creados para estos efectos fue introducida en una base de datos. Por el número de pacientes incluidos y la no existencia de grupo control, toda la información que exponemos la obtuvimos por conteo a través del sistema FOX PROO. Diseñamos entonces las tablas necesarias de acuerdo con el plan de tabulación establecido. Utilizamos la prueba de proporciones para explorar la posible relación entre las variables de control y el tipo de respuesta.

El Comité de Ética Médica aprobó el ensayo y, posteriormente, el Consejo Científico del hospital rector de la investigación.

RESULTADOS

De los 13 pacientes incluidos, 11 fueron del sexo masculino para el 84,6 %, prácticamente la mayoría de los pacientes fueron de la raza blanca (53,8 %). La edad

osciló entre 19 y 50 años y la edad media fue de 41,21.

Con respecto a la posible vía de adquisición de la infección, 4 pacientes había recibido transfusión de sangre (30,8 %), a 6 (46,1 %) se les había practicado una intervención quirúrgica, 7 (53,8 %) pertenecían a un programa especial de plasmadonación en uno de los bancos de sangre de Ciudad de La Habana, por lo que eran sometidos a plasmaféresis de forma sistemática.

Al momento de la inclusión 6 pacientes (46,1 %) presentaban algún síntoma de la enfermedad, predominaron la anorexia y la astenia, que en todos se catalogaron de ligeras. Sólo en 5 enfermos (38,5 %) se presentó íctero (fig.). El cuadro clínico típico de la hepatitis viral aguda (HVA) caracterizado por los períodos prodrómico, de estado y de convalecencia no se presentó en paciente alguno.

Al concluir el período de tratamiento, 7 de los 13 enfermos (53,8 %) tuvieron cifras de ALAT normales (pacientes respondedores) y al concluir el período de seguimiento, 4 pacientes (30,8 %) tuvieron una respuesta bioquímica mantenida.

Según los resultados histológico, de la primera biopsia que realizamos con fines diagnóstico, 7 pacientes (53,8 %) tenían hepatitis aguda con daño hepático ligero y 6, con daño hepático mayor (46,1 %).

En el diagnóstico de la biopsia evolutiva (tabla), de los pacientes con daño ligero no se encontraron alteraciones histológicas en 3, lo que representa el 42,9 % de los 7 enfermos que inicialmente fueron catalogados con daño ligero; se comprobó mejoría de la lesión hepática en 1, no se pudo realizar el estudio en 2, y en un caso, la lesión hepática evolucionó hacia una hepatitis crónica severa. De los 6 pacientes que iniciaron el estudio clasificados como con daño hepático mayor, 1 curó, lo que representa el 16,6 % de estos 6 enfermos, y en el otro

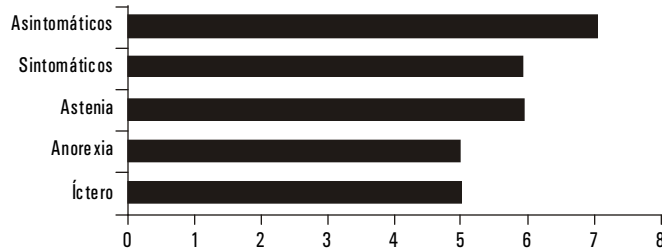


Fig. Manifestaciones clínicas.

TABLA . Evaluación histológica al final del seguimiento

Diagnóstico histológico inicial	Normal	Mejoría	Biopsia evolutiva HC	NR	Total
DHL	3(42,9 %)	1(14,3 %)	1(14,3 %)	2(28,5 %)	7(100 %)
DHM	1(16,6 %)	1(16,6 %)	—	4(66,6 %)	6(100 %)

DHL: Daño hepático ligero. DHM: Daño hepático mayor. HC: Hepatitis crónica. NR: No realizado.

que pudo hacerse biopsia evolutiva se comprobó una mejoría histológica importante.

En total, 4 (36,3 %) pacientes, de los 11 que llegaron al final del seguimiento, tuvieron una biopsia hepática normal, 2 (18,2 %), mejoraron y 1 evolucionó a una hepatitis crónica.

Al relacionar la respuesta histológica de acuerdo con una respuesta bioquímica mantenida o no, encontramos que de los 4 pacientes con biopsia evolutiva normal, 2 tuvieron respuesta bioquímica mantenida y 2 no. El paciente que evolucionó hacia una hepatitis crónica y los 2 que tuvieron una mejoría histológica concluyeron el período de seguimiento con cifras de ALAT elevadas.

El 38,5 % de los pacientes presentó algún síntoma secundario de toxicidad al IFN. Predominó la cefalea (30,8 %), la fiebre (23,1 %) y las mialgias y artralgias (23,1 %).

DISCUSIÓN

En relación con la posible vía de adquisición de la infección, además del factor de riesgo fundamental que constituye la transfusión de sangre,¹⁰ 6 pacientes tuvieron como único antecedente de riesgo una intervención quirúrgica; es sabido que cualquier proceder parenteral, operación, etc., donde se utilice algún instrumental contaminado puede ser la fuente de infección. En nuestro país se ha demostrado en estudios efectuados en donantes de sangre que el riesgo relativo de adquirir la infección es significativamente mayor en aquellos individuos que habían recibido transfusiones de sangre y en los que habían sido sometidos a intervenciones quirúrgicas.^{10,11} Siete enfermos tenían como antecedente estar sometidos a plasmaféresis sistemática por pertenecer a un programa especial de plasmadonación para obtener sueros

hemoclasificadores. Nosotros estudiamos todos los donantes especiales que pertenecían a este programa en los bancos de sangre de Ciudad de La Habana y Matanzas y encontramos una prevalencia de anti VHC del 48 %. Esta investigación permitió llegar a la conclusión que la infección en estos bancos de sangre se estaba comportando como una enfermedad nosocomial.^{12,13} Esta consideración, además que no se recogió en el interrogatorio otro antecedente que permitiera considerarse de riesgo, nos hizo plantear a la plasmaféresis en su conjunto como la fuente de infección.

Sólo algo menos de la mitad de los pacientes presentó síntomas, que fueron ligeros y, en algunos casos, no surgieron espontáneamente durante la entrevista con el enfermo, sino que fueron producto del interrogatorio dirigido. Téngase en cuenta que recibimos pacientes de 2 fuentes de sujetos supuestamente sanos, que en realidad entraron en el protocolo producto de un pesquiasaje, pues habían sido transfundidos o estaban en el programa de plasmaféresis y se les practicó una determinación de ALAT como parte del chequeo por esas causas. Este comportamiento clínico es de esperar, pues se sabe que es característico de la hepatitis aguda por virus C, lo poco sintomática que resulta.^{1,14}

En el análisis del comportamiento bioquímico, al concluir el período de tratamiento, 7 enfermos (53,8 %) tuvieron cifras de ALAT normales (respondedores). Ya señalamos que el riesgo de infección crónica después de un episodio agudo de hepatitis C oscila entre el 80 y el 100 %, expresado esto por la persistencia del ARN viral y alrededor del 80 % de los pacientes persisten con transaminasas elevadas.^{8,15} En un meta análisis de varios ensayos clínicos usando cursos cortos de 3 000 000 de UI de IFN alfa durante 1 a 3 meses se

llegó a la conclusión que existía una mayor probabilidad de alcanzar un nivel de transaminasas normales al terminar el tratamiento cuando se comparaba con los controles -69 vs 29 %.⁹

Al final del período de seguimiento, el 30,8 % de nuestros pacientes tuvo una respuesta bioquímica mantenida. Esto significa que en este grupo de pacientes después de haber transcurrido 9 meses desde que se inició el tratamiento no hay actividad necroinflamatoria, evidenciado esto por la ausencia de actividad enzimática citolítica; téngase en cuenta lo ya señalado, que entre el 80 y el 100 % de los sujetos infectados agudamente por el VHC pueden convertirse en crónicos.^{8,15} En el meta análisis a que nos referíamos en el párrafo anterior se plantea también que existe una mayor probabilidad de persistir normal la ALAT, al menos 12 meses después de completado el tratamiento (respuesta bioquímica mantenida) al comparar con los controles (53 % vs. 32 %). Otro meta análisis que estudia 9 ensayos clínicos, al analizar las cifras de ALAT 12 meses después de terminado el tratamiento, concluye que es significativamente mejor tratar con IFN que la abstención terapéutica.¹⁶

En relación con el análisis de la respuesta histológica no podemos hacer comparaciones con la literatura médica internacional, pues en la bibliografía revisada no encontramos trabajo alguno donde se evalúe la histología.^{9,16-26} Al analizar la respuesta histológica vemos que 4 pacientes tuvieron una biopsia hepática evolutiva normal, lo que representa el 36,3 % de los 11 enfermos que llegaron hasta el final del período de seguimiento, 3 de ellos tuvieron inicialmente un daño hepático ligero y el otro, daño hepático mayor (tabla). El tamaño de la muestra no nos permite ha-

cer consideraciones sobre la función que puede desempeñar la intensidad inicial del daño hepático en relación con la respuesta al IFN. Al respecto no hay nada señalado en la literatura médica, como ocurre en la hepatitis crónica causada por este virus, que se sabe que el bajo nivel de actividad histológica es un factor predictivo de respuesta sostenida al IFN.²⁷ El hecho del caso que evolucionó hacia una hepatitis crónica severa y que inicialmente tenía un daño ligero es un ejemplo que apoya la afirmación que no pueden hacerse conclusiones en relación con este aspecto. Otros 2 enfermos tuvieron evolutivamente mejoría histológica, uno con daño ligero inicial y el otro con daño mayor.

En cuanto a la evaluación bioquímica e histológica, al final del seguimiento, tenemos que hubo 2 pacientes, de los 4 con histología normal, que tuvieron respuesta bioquímica sostenida. Esta asociación de hechos nos hace sospechar que estos 2 enfermos pudieran estar curados. No es posible afirmar esto si no disponemos de una determinación de ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (pcr), pues consideramos que para hablar de curación en el caso de infección por el VHC deben tenerse 3 criterios: bioquímicos, serológicos (pcr) e histológicos. Los otros 2 enfermos con biopsia hepática normal no tuvieron una respuesta bioquímica sostenida. Estos resultados pudieran estar en relación con que la muestra de tejido hepático pudo haber sido tomada de un área no representativa de las lesiones necroinflamatorias. Se sabe que la biopsia hepática no representa lo que está ocurriendo en todo el órgano. Debe señalarse también que no coincidió exactamente en tiempo la

toma de muestra de sangre y la realización de la biopsia.

Las reacciones secundarias de toxicidad al IFN fueron las reportadas para este producto. Ninguna de ellas fue causa de salida del ensayo ni tampoco fue clasificada como severa; se presentaron durante el tiempo que se aplicó el IFN. No se constató ningún suceso durante el período de seguimiento. En 4 ensayos clínicos publicados se hace referencia a los efectos secundarios del IFN, se señala que la tolerancia fue excelente y que los síntomas fueron pocos y ligeros.^{20,21,23,25}

En conclusión, el hecho que un total de 6 pacientes hayan tenido una histología hepática normal o mejorada en relación con el estudio inicial, lo que representa algo más de la mitad de los enfermos que llegaron al final del seguimiento, nos hace coincidir con los autores que plantean que debe instaurarse una terapéutica con IFN para los pacientes con hepatitis aguda C.^{9,16,19,28-30}

Aunque no han sido estudiados cursos largos de tratamiento. Un esquema de 6 meses es probablemente más apropiado;⁹ pero es evidente que aún se requiere la ejecución de ensayos clínicos con mayor número de pacientes para poder esclarecer qué dosis y durante qué tiempo es el esquema de tratamiento con que se obtengan los mejores resultados.

Consideramos que los resultados de este ensayo son válidos para la población estudiada, pero aún no debe generalizarse su uso; se debe reservar para la realización de programas de extensión, con una mayor muestra de enfermos y con la farmacovigilancia que conlleva este tipo de ensayos de extensión, y también, con la determinación del ARN viral, lo cual permitirá hacer conclusiones y generalizaciones para el resto de la población.

SUMMARY

A clinical trial was carried out aimed at evaluating the efficacy and safety of interferon in a group of 13 patients with acute hepatitis C. The diagnosis was made according to biochemical criteria (alanine aminotransferase 2 times the normal value), serological criteria (presence of anti-hepatitis C virus antibodies) and histological criteria. Treatment with recombinant interferon alfa 2b 3 000 000 IU/ml inj. was indicated 3 times a week during 13 weeks. It was proved that 53.8 % finished the period of treatment with normal alanine aminotransferase and that at the end of the follow-up 30.7 % had a maintained biochemical response. 4 patients (36.3 %) of the 11 that concluded the follow-up had a normal histology in the evolutive hepatic biopsy and of them 2 had a maintained biochemical response, which made us think they were cured. Interferon was well tolerated and only 38.5 % of the patients showed secondary manifestations of toxicity. It was observed a predominance of cephalalgia, fever, myalgias and arthralgias. It was concluded that interferon should be used in patients with acute hepatitis C in extension protocols that will allow the generalization of this treatment in the future.

Subject headings: HEPATITIS C, CHRONIC; INTERFERONS/drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arús E. Clínica y terapéutica de las hepatitis virales. En: Padrón GJ, ed. Bases moleculares para el estudio de las hepatitis virales. La Habana:Elfos Scientiae, 1998:43-78.
2. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Asher N. Fulminant hepatic failure: Summary of workshop. *Hepatology* 1995;21:240.
3. Schimer M, Vogel W, Thaler J, Grunewald K, Umlauf F, Lewis WD, et al. Fulminant hepatic C virus infection. *Lancet* 1994;343:1433-4.
4. Gordon FD, Anastopoulos H, Khettry V, Loda M, Jerkins RL, Lewis WD, et al. Hepatitis C infection: a rare cause of fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1995;90:117-20.
5. Fonseca JCF, Ferreira LCL, Brazil LM, Castilho MC, Moss R, Barono M. Labrea Hepatitis. The role of hepatitis A (HAV), B(HBV), C (HCV) and D (HDV) infection (Preliminary report). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;34:609-12.
6. Ohnishi H, Sugihara J, Muto Y. Detection of anti-hepatitis C virus antibody in fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Jpn* 1991;26(3Suppl):230-3.
7. Tandon BD, Irshad M, Acharya SK, Joshi YK. Hepatitis C virus infection is the major cause of severe liver disease in India. *Gastroenterol Jpn* 1992;26(3Suppl):192-5.
8. Farci P, Alter HJ, Wong D. A long term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98.
9. Poynard T, Leri V, Cohard M, Therenot T, Mathurin P, Opolon P, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
10. Padrón GJ, Lemos G, Sánchez G, Arús E, Domínguez R, China G, et al. Evaluación de un sistema para la detección de anticuerpos contra un antígeno sintético del core del virus de la hepatitis C y su prevalencia en donantes de sangre. *Biotecnol Aplicada* 1994;11:165-70.
11. Arús AE, Hidalgo A, Acosta D. Estudio clínico y factores de riesgo en donantes de sangre portadores de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. 16 de abril 1998;195:24-9.
12. Padrón GJ, Rodríguez Z, Rivera L, Arús E, Beltrán J, Roca J, et al. El virus de la hepatitis C en donantes por plasmeféresis. *Sangre* 1995;40:187-90.
13. Arús E, García W, Rivera L, Padrón G, Gra B, Unpierre I, et al. Aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos en donantes especiales por plasmaféresis con anti HVC positivo. *Arch Gastroenterol Rep Dominicana* 1999;7:8-11.
14. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of the viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:437-44.
15. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-42.
16. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248-55.

17. Ohnishi K, Nomura F, Lida S. Treatment of posttransfusion non-A, non-B acute hepatitis with human fibroblast beta interferon: a preliminary report. *Am J Gastroenterol* 1989;84:596-600.
18. Hagiwara H, Hayashi N, Kasahara A. Three cases of posttransfusion hepatitis C treated with interferon alfa. *Dig Dis Sci* 1992;37:632-4.
19. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, Craxi A, Soffredini R, Biassioni D, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon alfa 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994;19:19-22.
20. Viladomiu L, Genesca J, Esteban JI, Allende H, González A, López-Talavera LC, et al. Interferon alfa in acute posttransfusion hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1992;15:767-9.
21. Hwang SJ, Lee SD, Chan CY, Liu RH, Lo KJ. A randomized controlled trial of recombinant interferon alfa 2-b in the treatment of Chinese patients with acute posttransfusion hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:831-6.
22. Takano S, Satomura Y, Omata M. Japan Acute Hepatitis Coop Study Group. Effects of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomized, controlled-dose study. *Gastroenterology* 1994;107:805-11.
23. Tassopoulos NC, Koutelou MG, Papatheodoridis G, Polychronaki H, Delladetsima I, Giannihakis T, et al. Recombinant human interferon alfa 2b treatment for acute non-A, non-B hepatitis. *Gut* 1993;34(Suppl):S130-S132.
24. Omata M, Yokosuka O, Takano S, Kato N, Hosoda K, Imazehi F, et al. Reduction of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991;338:914-5.
25. Palmovic D, Kurelac I, Crnjakovic-Palmovic J. The treatment of acute posttransfusion hepatitis C with recombinant interferon alpha. *Infection* 1994;22:222-3.
26. Alberti A, Belussi F, Chemello L, Benregnu L, Pontisso P. Outcome of acute hepatitis C and role interferon alpha (IFN-2^α) therapy. Proceeding of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Tokyo, May 10-14, 1993(Abstract 27).
27. Marcellin P, Boyer M, Martinot S, Erlinger S. Interferon therapy in hepatitis C: benefits and limitations. En: Arroyo V, Bosh J, Bruguera M, Rodes J, eds. *Therapy in liver disease*. Barcelona: Masson, 1997:309-16.
28. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, et al. High-dose interferon alpha 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;41(Suppl 12):81S-85S.
29. Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995;15:82-91.
30. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.

Recibido: 15 de septiembre de 1999. Aprobado: 23 de noviembre de 1999.

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