

## Tratamiento con interferón en las hepatitis crónicas

Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

### interferones, hepatitis crónica

Las hepatitis crónicas virales constituyen un importante problema sanitario. A pesar de un curso clínico generalmente indolente, pueden progresar a enfermedades hepáticas graves, cirrosis y hepatocarcinoma<sup>1-3</sup>, que son causa de importante morbilidad y mortalidad.

La aplicación sistemática de determinaciones analíticas incluyendo transaminasas y la disponibilidad de marcadores serológicos de infección por los virus de la hepatitis ha permitido el diagnóstico de un mayor número de casos con hepatitis asintomática en pacientes con otras patologías y en sujetos en los que se efectúan revisiones médicas, exámenes de salud y donantes de sangre.

Se puede estimar la prevalencia de hepatitis crónicas virales a partir de la prevalencia de indicadores de infección por el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis delta (VHD) en la población general. Asumiendo que padecen una hepatitis crónica el 10% de los portadores de HBsAg<sup>4</sup>, el 70% de los anti-VHC positivo<sup>5</sup> y el 100% de los anti-HD positivo<sup>6</sup>, se puede calcular que en España alrededor del 0,5% de la población tiene una hepatitis crónica B y entre el 1 y el 1,5% una hepatitis crónica C. La infección crónica por el VHD está prácticamente limitada a los usuarios de drogas por vía parenteral<sup>7</sup>.

La infección crónica por los virus de la hepatitis puede ser tratada con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ). Éste es el único fármaco que ha demostrado una cierta eficacia en la detención de la actividad replicativa viral y, consiguientemente, de la progresión clínica e histológica de la hepatitis crónica. Desgraciadamente, este tratamiento posee los siguientes inconvenientes: es eficaz en únicamente del 20 al 40% de los pacientes, produce efectos secundarios de gravedad variable y su coste es muy elevado. Por lo tanto, la decisión de su prescripción debería basarse en criterios de coste-beneficio, seleccionando únicamente para el tratamiento aquellos pacientes en quienes fuese más previsible un efecto beneficioso.

PANEL DE EXPERTOS. COORDINADOR: Miguel Bruguera Cortada (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona); MIEMBROS DEL PANEL: José Manuel Echevarría Mayo (Instituto de Salud Carlos III, Madrid); Dr. Rafael Esteban Mur (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Luisa García Buey (Hospital de la Princesa, Madrid); Luis Inglada Galiana (Hospital Nuestra Señora del Pino, Las Palmas de Gran Canaria); Ramón Pérez Álvarez (Hospital Nuestra Señora de Covadonga, Oviedo); Ramón Planas Vilá (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona); Jesús Prieto Valtueña (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); Javier Salmerán Escobar (Hospital Clínico Universitario de Granada, Granada); RESPONSABLES: Dr. Alejandro del Río del Busto (Subdirector General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y Dr. Luis Guerra Romero (Consejero Técnico de la Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Correspondencia: Dr. A. del Río del Busto.  
Paseo del Prado, 18-20 (despacho 1.018). 28014 Madrid.

Manuscrito aceptado el 24-5-1994.

*Med Clin (Barc)* 1994; 103: 498-504

### **Funciones y mecanismo de acción del interferón**

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas que el organismo produce como mecanismo defensivo de primera línea frente a la infección viral<sup>8</sup>. En el ser humano existen tres subtipos de IFN denominados  $\alpha$  (producido por los monocitos y linfocitos),  $\beta$  (producido por los fibroblastos) y  $\gamma$  (producido por los linfocitos T), con distinta estructura y funciones.

#### *Mecanismo de acción del interferón*

La actividad biológica del IFN se realiza mediante su unión a receptores específicos de la membrana de la célula<sup>9</sup>. Como consecuencia de la ocupación del receptor se activa la célula y en el núcleo celular tiene lugar la inducción de la expresión de un conjunto de genes. La inducción génica conduce a la síntesis de las proteínas que estos genes codifican. Estas proteínas son las que realizan la acción antiviral antiproliferativa, inmunomoduladora o antifibrogénica propias del IFN.

#### *Acción antiviral del interferón*

El IFN- $\alpha$  endógeno (producido por las células como consecuencia de la infección viral) o exógeno (administrado terapéuticamente) es un antiviral potente.

El efecto antiviral del IFN se basa en un mecanismo de acción múltiple<sup>10,11</sup>. Mediante la inducción de la proteincinasa p68 inhibe la síntesis de proteínas virales, con la consiguiente inhibición de la replicación viral. Por la inducción de la 2'5' oligoadenilato-sintetasa el IFN pone en marcha el mecanismo celular que destruye el ARN viral.

La acción antiviral se potencia mediante el efecto inmunomodulador<sup>12</sup>. El IFN facilita la destrucción de las células infectadas mediante dos mecanismos. Por una parte, estimula la aparición en la membrana celular de antígenos de clase I del sistema de histocompatibilidad HLA, necesarios para que los linfocitos T citotóxicos ejerzan su acción lítica sobre los hepatocitos en cuyo interior se está replicando el virus. Por otra parte, el IFN potencia la acción de las células *natural killer*, que son linfocitos citotóxicos que actúan de modo inespecífico sobre las células infectadas por virus.

#### *Fundamentos para el uso del interferón en las hepatitis crónicas*

El principal objetivo del tratamiento de las hepatitis crónicas es conseguir la eliminación o la supresión permanente del virus responsable, con la consiguiente inactivación de la hepatitis desde el punto de vista bioquímico e histológico, y

evitar así la progresión a la cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma. En su aplicación en patología humana, tan sólo el IFN- $\alpha$  (recombinante o linfoblastoide) ha mostrado eficacia terapéutica frente al VHB y VHC. Por ello, las recomendaciones del tratamiento con IFN en las hepatitis crónicas virales sólo se refieren a este tipo de IFN. En líneas generales, se considera que el efecto que es predominante del interferán en la hepatitis crónica B es inmunomodulador, mientras que en la hepatitis crónica C es fundamentalmente antiviral.

La administración de IFN ocasiona un descenso en la replicación del VHB en la mayor parte de los enfermos, llegando a eliminar la infección viral en una tercera parte de los pacientes tratados. En este proceso tiene lugar frecuentemente una agudización de la hepatitis precediendo a la eliminación del virus. Este hecho se ha interpretado como consecuencia de la activación del sistema inmune que lleva a cabo la destrucción de los hepatocitos infectados reflejando la acción inmunomoduladora del interferón en los enfermos con hepatitis crónica B que responden al tratamiento<sup>13</sup>. El mecanismo por el que el IFN es eficaz en la hepatitis crónica C es desconocido, aunque se cree que ejerce una acción antiviral directa.

### Efectos adversos del tratamiento con interferón

El tratamiento con IFN se acompaña de abundantes efectos secundarios, aunque sólo en raras ocasiones pueden ser graves<sup>14</sup>. Su aparición e intensidad están en relación con la dosis y son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y, potencialmente también más graves, en enfermos con cirrosis hepática, especialmente si existen signos de descompensación o hiperesplenismo marcado.

Los efectos secundarios del IFN pueden dividirse en tempranos y tardíos. Aparecen tempranamente y de forma casi constante, en la primera semana del tratamiento, un cuadro seudogripal, con escalofríos, fiebre, cefalea, artromialgias, anorexia y náuseas, y, menos frecuentemente, diarrea, insomnio o somnolencia. Este cuadro, muy variable según la susceptibilidad individual, puede ser minimizado con la administración de paracetamol.

Los efectos tardíos más frecuentes son la astenia, anorexia, febrícula persistente, cefaleas, disgeusia, caída del cabello, irritabilidad, ansiedad y depresión. La mayoría de estos efectos adversos son, por lo general, leves, tolerables y totalmente reversibles al cesar el tratamiento, no obligando, en la mayoría de los casos, a suspender el mismo o a reducir la dosis. *Las consecuencias desfavorables más serias del tratamiento con IFN son la depresión endógena y el desencadenamiento de una enfermedad autoinmune latente*, especialmente tiroiditis y hepatitis autoinmunes que no suelen desaparecer con la supresión del IFN y exigen, para su corrección, tratamiento farmacológico específico<sup>15-17</sup>. Los pacientes con antecedentes de depresión y los que presentan alguna evidencia analítica de disfunción tiroidea, con concentraciones altas de TSH o presencia de anticuerpos antitiroideos, son los que tienen mayor riesgo de presentar alguna de estas complicaciones.

El IFN produce una *depresión medular* que se expresa fundamentalmente por la aparición de leucopenia y trombopenia, normalmente moderadas, pero que puede obligar a reducir y/o suspender el tratamiento en enfermos con cirrosis hepática e hiperesplenismo<sup>18</sup>.

El IFN produce un aumento significativo de los triglicéridos séricos tanto en niños como en adultos, que aparece ya tras el primer mes de tratamiento y revierte tras la retirada del mismo<sup>19</sup>.

### Modificación de la dosis según la tolerancia al interferón

*Efectos adversos moderados.* En caso de aparición de efectos adversos moderados (neutrófilos inferiores a 1.200/ $\mu$ l, plaquetas inferiores a 50.000/ $\mu$ l, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl, presión arterial sistólica superior a 105 mmHg o aumento de 20 mmHg respecto a los valores basales y/o síntomas moderados), la dosis de IFN será reducida a la mitad. Si los efectos adversos desaparecen, se intentará administrar nuevamente la dosis previa.

*Efectos adversos graves.* En caso de aparición de efectos adversos graves (neutrófilos inferiores a 800/ $\mu$ l, plaquetas inferiores a 40.000/ $\mu$ l, presión arterial diastólica superior a 110 mmHg o incremento de 30 mmHg respecto a los valores basales) y síntomas graves se suspenderá el tratamiento. Su reinicio quedará a juicio del médico especialista.

### Monitorización del tratamiento

Se aconseja efectuar controles clínicos y analíticos dos veces durante el primer mes, con objeto de evaluar la tolerancia y comprobar el efecto de la medicación sobre el hemograma. Posteriormente, durante el período de tratamiento los controles se efectuarán a intervalos mensuales. Una vez finalizado el tratamiento, los controles se realizarán cada 2 meses durante al menos 6 meses, con el objeto de detectar las recaídas y comprobar la normalización de los leucocitos y plaquetas. De la evolución analítica dependerá la actitud posterior. En los pacientes en quienes, por la aparición de efectos secundarios, sea necesario reducir la dosis o suprimir temporalmente la medicación se efectuarán controles con una frecuencia no inferior a uno por semana hasta que se establezca la dosis adecuada.

En cada control se efectuará una entrevista personal y examen físico completo, con objeto de detectar efectos secundarios que puedan ser atribuidos al tratamiento y/o complicaciones de la hepatopatía. Los controles de laboratorio incluirán hemograma y perfil bioquímico.

### Resultados del tratamiento con interferón en las hepatitis crónicas

#### Hepatitis crónica B

Existen dos tipos de hepatitis crónica B: a) hepatitis crónica causada por el VHB salvaje, que cursan con HBeAg positivo y ADN-VHB en el suero, y b) hepatitis crónicas causada por variantes pre-core defectivas del VHB, que se caracterizan por la presencia de anti-HBe y ADN-VHB en suero. La prevalencia de infección por estas variantes en España se estima entre el 20 y el 30%<sup>20</sup>. En la hepatitis crónica B causada por el virus salvaje existe una tendencia a la seroconversión anti-HBe espontánea de alrededor del 10% anual<sup>21</sup> con interrupción de la replicación viral, integración del ADN-VHB en el genoma del huésped y persistencia del HBsAg. En cambio, en la hepatitis crónica B causada por las variante pre-core defectivas no suele cesar la replicación viral de forma espontánea<sup>22</sup>. En los dos tipos de hepatitis la lesión hepática parece producirse por mecanismos inmunológicos.

*Respuesta terapéutica e histológica al interferón alfa en la hepatitis crónica B por virus salvaje.* En la hepatitis crónica B existen tres tipos de respuesta al IFN: a) *Respuesta completa:* normalización de las concentraciones de transaminasas al final del tratamiento, junto con seroconversión de HBeAg a anti-HBe y eliminación del HBsAg; b) *respuesta incompleta:*

ta: seroconversión del HBeAg a anti-HBe con normalización de las transaminasas, pero persistencia del HBsAg, y c) *ausencia de respuesta*: cuando las transaminasas permanecen invariables o descienden sin llegar a normalizarse, con persistencia del HBeAg y del HBsAg.

Al inicio del tratamiento, las concentraciones séricas del ADN-VHB disminuyen rápidamente en el 70-80% de los pacientes tratados<sup>23</sup>. El virus permanece detestable en el suero y las concentraciones de HBeAg y HBsAg no cambian hasta el tercer o cuarto mes de tratamiento. En este momento, alrededor del 30 al 50% de los pacientes «responde» con desaparición del ADN-VHB y del HBeAg sérico, lo que suele acompañarse de un incremento transitorio de las transaminasas séricas que, generalmente, multiplica en más de cuatro veces el valor basal preterapéutico<sup>24</sup>. Esta elevación de las transaminasas puede ser subclínica, pero en ocasiones se manifiesta en forma de astenia, anorexia, dolorimiento en el hipocondrio derecho y rara vez ictericia. La reactivación bioquímica puede provocar en casos excepcionales de pacientes con cirrosis avanzada una exacerbación fatal de la hepatopatía<sup>25</sup>. En la mayoría de los pacientes que presentan esta reacción el HBeAg desaparece permanentemente del suero, se produce la seroconversión y aparece el anti-HBe. Aproximadamente uno de cada 3 pacientes respondedores al IFN seroconvierten totalmente y eliminan el HBsAg y adquieren anti-HBs<sup>26</sup>. Ocasionalmente se pueden producir recaídas entre el segundo y el sexto mes después de finalizar el tratamiento o bien se pueden producir seroconversiones más tardías, que pueden ocurrir entre 0,2 y hasta 6 años después de haber eliminado el HBeAg<sup>27</sup>. Ello indica que la remisión inducida por el IFN- $\alpha$  en la hepatitis crónica B es de duración prolongada y es seguida en muchos pacientes de la pérdida del HBsAg y de la replicación viral residual.

*Estudios controlados y aleatorios con interferón en la hepatitis crónica B.* Durante los últimos años se ha evaluado el tratamiento de la hepatitis crónica B con IFN sólo o combinado con diferentes fármacos en numerosos estudios aleatorios y controlados. La mayoría de los trabajos incluyen pacientes adultos con elevación de las transaminasas mantenida al menos en los 6-12 meses previos y biopsia hepática compatible con hepatitis crónica, con o sin cirrosis, positividad del HBsAg, HBeAg y ADN-VHB en suero, sin evidencia de sobreinfección delta, pero con infección por el VIH en algunos casos.

El análisis de los ensayos realizados en pacientes adultos con hepatitis crónica B HBeAg positivo<sup>24,28-39</sup> demuestra que la administración de 5-10 MU de IFN, tres veces por semana durante 4-6 meses, se acompaña de negativización del HBeAg y del ADN-VHB (porhibridación) en el 30-50% de los pacientes, lo que ocurre en tan sólo el 0-15% cada año de los pacientes controles no tratados. Además, a más largo plazo se produce la eliminación del HBsAg en aproximadamente un tercio de los respondedores.

*Factores predictivos de respuesta favorable al interferón en la hepatitis crónica B.* Se conocen una serie de factores predictivos de respuesta favorable al IFN<sup>26,40,41</sup>. Los mejores predictores de respuesta son las concentraciones séricas elevadas de transaminasas pretratamiento y las bajas concentraciones séricas de ADN-VHB. También parecen tener relación con una buena respuesta al tratamiento la presencia de actividad inflamatorio con bajo índice de fibrosis en la biopsia hepática pretratamiento, la enfermedad de corta duración, la adquisición de la infección en la edad adulta, la ausencia de inmunosupresión, el sexo femenino y el comportamiento heterosexual. En cambio, es factor de mala respuesta al tratamiento la coinfección con otros virus, como el virus de

la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis delta.

*Tratamiento de la hepatitis crónica B por variantes pre-core defectivas.* Estos pacientes responden al IFN con normalización de las concentraciones de transaminasas y negativización de los marcadores de replicación viral con una frecuencia algo superior (del 50 al 70%) que los pacientes con HCB por virus «salvaje», pero el índice de recaídas es mucho más elevado cuando se suspende el tratamiento (del 40 al 90%)<sup>42,43</sup>.

#### *Hepatitis crónica delta*

La hepatitis crónica delta presenta, por lo general, un comportamiento más agresivo y más rápidamente progresivo que otras hepatitis crónicas virales. Habitualmente corresponde a una sobreinfección por VHD de un portador crónico del VHB y, menos veces, a la progresión a la cronicidad de una coinfección por VHB y VHD. El único fármaco que, hasta el momento, ha mostrado alguna eficacia en el tratamiento de la HCD es el IFN- $\alpha$ . Administrado a dosis de 9-10 MU, tres veces a la semana durante un año, consigue una respuesta virológica (expresada como negativización del ARN-VHD), bioquímica e histológica en el 30% de los pacientes<sup>44,45</sup>. Sin embargo, el principal inconveniente es que la interrupción del tratamiento con IFN se sigue de una recidiva en la actividad enzimática y en la replicación viral en la mayoría de casos. No se han identificado factores relacionados con la respuesta sostenida al tratamiento.

#### *Hepatitis crónica C*

La patogenia de la hepatitis por el VHC es todavía poco conocida. El genoma del VHC muestra gran variabilidad y se han descrito, hasta el momento actual, 6 genotipos distintos y varios subtipos<sup>46-48</sup>. Existe, además, una gran tendencia a la mutación y presencia de distintos mutantes en el mismo sujeto infectado.

*Respuesta terapéutica al interferón en la hepatitis crónica C.* Se han descrito cuatro tipos de respuesta: a) *Respuesta completa*: normalización de las concentraciones de transaminasas al final del tratamiento; b) *respuesta completa mantenida*: persistencia de las transaminasas normales, al menos 6 meses tras la supresión del IFN; c) *respuesta parcial*: descenso de las transaminasas al final del tratamiento a valores inferiores al 50% de la media basal. Puesto que la mayoría de estos pacientes sufren una recaída y muchos de ellos no negativizan el ARN-VHC, actualmente tiende a ser abandonado el concepto de respuesta parcial, y d) *ausencia de respuesta*: cuando las transaminasas permanecen invariables o descienden sin llegar a normalizarse, con persistencia del ARN viral durante el tratamiento. La mayoría de los autores coinciden en calificar a los pacientes como *respondedores* cuando normalizan la ALT, o *no respondedores* cuando al final del tratamiento se encuentra elevada, cualquiera que sea su valor. Alrededor del 50% de los pacientes tratados presentan una respuesta completa, con negativización del ARN-VHC y normalización de las transaminasas, lo que habitualmente se produce antes de las 8 semanas de tratamiento e, incluso, al cabo de pocos días. Si bien en algunos casos la respuesta es tardía, esta eventualidad es tan infrecuente que no se recomienda insistir en el tratamiento si pasados 3-4 meses no se objetiva respuesta.

La respuesta al tratamiento con IFN es completamente distinta a la que se observa en la hepatitis crónica B, que es tardía y precedida habitualmente por una elevación de las transaminasas. Por ello se cree que la eficacia del tratamiento con IFN en la hepatitis crónica C depende más de su ac-

ción directamente antiviral que de sus efectos inmunomoduladores. De hecho, se ha observado que la mejoría bioquímica se asocia a una disminución o pérdida del ARN-VHC de suero e hígado<sup>49</sup>, mientras persiste en los pacientes que no responden al tratamiento. Aunque la desaparición del ARNVHC del suero se correlaciona con una respuesta al tratamiento con IFN, no ayuda a predecir si la respuesta se va a mantener a lo largo o después del tratamiento<sup>50</sup>.

Entre los respondedores, algunos presentan una recaída durante el tratamiento. La naturaleza de este hecho, conocido como *breakthrough* «escape» del IFN, no ha sido aclarada, pero podría ser debido a la formación de anticuerpos neutralizantes anti-IFN o a una mutación del virus<sup>51,52</sup>. Aproximadamente el 50% de los enfermos respondedores recidivan dentro de los 6 meses tras suspender el tratamiento<sup>53</sup>. Si las transaminasas persisten normales a los 6 meses de haberse suspendido el tratamiento, lo que ocurre en tan sólo uno de cada 4 pacientes tratados, se considera que se ha conseguido una respuesta completa mantenida<sup>51</sup>. Este hecho no asegura la curación ya que algunos casos pueden recidivar más tardíamente.

*Estudios aleatorizados y controlados con interferón en la hepatitis crónica C* La realización de un *gran número de estudios controlados*, en los que se ha evaluado la utilidad del IFN- $\alpha$  en el tratamiento de la hepatitis crónica C, ha permitido llegar firmemente a la *conclusión de que el tratamiento con IFN- $\alpha$  es preferible a la abstención terapéutica*, de forma que no es recomendable la inclusión en futuros estudios de pacientes control tratados con placebo o no tratados, en los que la tasa de evolución favorable es muy reducida (alrededor del 5%).

Se ha comprobado que las dosis bajas, como 1 millón de unidades (MU), tres veces por semana, son poco eficaces<sup>54,55</sup>, habiéndose establecido como una pauta recomendable la administración de 3 MU, tres veces por semana durante 6 meses<sup>51,53,56</sup>.

Se ha intentado lograr un mayor tanto por ciento de respuestas completas mantenidas aumentando la dosis diaria, comenzando con una inducción con dosis más elevadas o más frecuentes, o bien prolongando la duración del tratamiento. Los mejores resultados se han obtenido prolongando la duración del tratamiento<sup>57-67</sup>, mientras que incrementando la dosis o utilizando dosis escalonadas no parece que se mejore la tasa de respuesta completa mantenida.

*Factores predictivos de respuesta favorable al interferón en la hepatitis crónica C.* Los factores que con mayor independencia se han asociado a una tasa de respuesta más alta han sido la *ausencia de cirrosis hepática* y la *edad inferior a 45 años*, probablemente en relación esta última con una evolución más corta de la enfermedad. Otros factores también asociados a una mejor respuesta al IFN son el menor índice de fibrosis en la biopsia hepática, la ausencia de esteatosis y un índice de actividad histológica poco elevado, bajos valores de viremia (ARN-VHC) pretratamiento, ausencia de obesidad, concentraciones séricas normales de gamma-GT, plaquetas, sideremia y ferritina y contenido hepático de hierro no aumentado. Por el contrario, la infección por el genotipo II de Okamoto y genotipo 1b de Simmonds se asocia a una peor respuesta al tratamiento<sup>46,47,66,68-70</sup>.

## Indicaciones y pautas terapéuticas

### *Hepatitis crónica por virus B*

*Exámenes pretratamiento.* Antes de adoptar la decisión de tratar con IFN a un paciente con hepatitis crónica B es im-

prescindible conocer la *concentración de las transaminasas*, y especialmente de la ALT, el *estado del HBeAg/anti-HBe* para identificar el tipo de virus responsable, el *anti-HD sérico* para excluir una sobreinfección delta y haberse efectuado una biopsia hepática para conocer el grado de lesión hepática. Por otra parte, es deseable determinar en el suero de estos pacientes el ADN-VHB, preferentemente mediante hibridación ya que este método, aunque menos sensible que la RCP, al permitir cuantificar la viremia puede ser especialmente útil para el seguimiento y por su interés como factor predictivo de respuesta al tratamiento.

Antes de iniciarse el tratamiento debe efectuarse un seguimiento de al menos 6 meses para evitar tratar casos que puedan seroconvertir espontáneamente.

*Hepatitis crónica B por virus salvaje (HBeAg positivo y replicación estable).* La hepatitis crónica con replicación viral estable, HBeAg positivo, hepatitis crónica demostrada histológicamente y elevación de las transaminasas constituye una indicación totalmente aceptada para el tratamiento con IFN.

En estos casos el tratamiento recomendable será de 5 MU/m<sup>2</sup> (5-10 MU) de IFN- $\alpha$  recombinante o linfoblastoide, tres veces a la semana, durante 4-6 meses.

*Hepatitis crónica B por variantes pre-core defectivas (antiHBe positivo).* La hepatitis crónica B causada por variante pre-core defectivas puede ser tratada con la misma pauta que la ocasionada por el virus salvaje. Dado que las posibilidades de recaída son muy altas parecería más aconsejable incluir estos pacientes en estudio multicéntricos prospectivos que evalúen nuevos esquemas terapéuticos en el marco de ensayos clínicos.

*Pacientes con hepatitis crónica B que no han respondido al tratamiento con interferón.* Para los pacientes con hepatitis crónica B que no han respondido al tratamiento con IFN *no se dispone, por el momento, de ninguna medida terapéutica recomendable.*

*Pacientes con hepatitis crónica B que recidivan tras una respuesta al interferón.* Cuando un enfermo con respuesta completa presenta una reelevación de las transaminasas después de haberse suprimido el tratamiento, se debe excluir en primer lugar una sobreinfección por el virus de la hepatitis D, por el VHC, por otros virus o una hepatitis de otras causas antes de decidir que presenta una recidiva. Para confirmar una recidiva por el VHB se debe comprobar la reaparición del ADN-VHB en suero. Si el HBeAg es positivo se tratará de una recidiva por el mismo virus, por lo que el paciente podrá beneficiarse de un nuevo tratamiento con IFN a las mismas dosis. Por el contrario, si el anti-HBe es positivo se tratará de una infección por variantes *pre-core* defectivas.

### *Cirrosis hepática B*

*1. Cirrosis hepática B compensada y sin hipersplenismo acentuado.* En los pacientes con cirrosis hepática por el VHB compensados, con elevación de las transaminasas y sin hipersplenismo acentuado (recuento de plaquetas superior a 70.000/ $\mu$ ) *está recomendado el tratamiento con interferón a la dosis de 5 MU/m<sup>2</sup> (5-10 MU) de IFN- $\alpha$ , tres veces a la semana, durante 4-6 meses.* Es preciso efectuar una monitorización más estricta (controles semanales durante el primer mes de tratamiento), dado el mayor riesgo de presentar ptaquetopenia o leucopenias graves, con el consiguiente riesgo de hemorragia y de infección.

*2. Cirrosis hepática B descompensada.* El pronóstico de los

pacientes con cirrosis hepática B descompensada o con antecedentes de descompensación (ascitis, hemorragia digestiva por varices esofagogástricas y/o por gastropatía de la hipertensión portal y encefalopatía hepática) y replicación activa del VHB es particularmente malo. El trasplante hepático se sigue indefectiblemente de reinfección del injerto y de graves complicaciones. En estos pacientes el tratamiento suele ser mal tolerado, induce fácilmente granulocitopenia y trombocitopenia, puede precipitar o empeorar la descompensación hepática y puede desencadenar complicaciones infecciosas graves. Por todo ello, *el tratamiento con IFN en estos pacientes no está justificado, salvo en casos excepcionales y en centros altamente especializados* y con un programa activo de trasplante hepático, aplicando medidas terapéuticas tendentes a mejorar el hiperesplenismo (embolización esplénica), administrando el IFN a dosis escalonadas y con controles particularmente estrictos<sup>71</sup>.

*Hepatitis crónica B e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).* Existe poca información de la eficacia terapéutica del IFN en los pacientes con hepatitis crónica B y coinfección por el VIH<sup>40,72</sup>. *Los enfermos en estadios precoces de la infección VIH y, sobre todo, con un recuento absoluto de células CD4+ por encima de 400/μl pueden presentar una respuesta al IFN similar a la de los pacientes seronegativos para el VIH. Los pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad no deberían ser tratados.*

*Hepatitis crónica B en pediatría.* Las características de la infección crónica por el VHB son distintas en los niños con respecto a los adultos. El contagio precoz (en la mayoría de los casos por vía vertical) hace que, fundamentalmente por la inmadurez del sistema inmune, los niños se convierten en portadores crónicos del VHB con las siguientes características: clínicamente asintomáticos, con transaminasas normales o poco elevadas y niveles de viremia muy elevados. *La respuesta al IFN es, en general, pobre*<sup>73</sup>. *Únicamente parece eficaz en el subgrupo de niños con transaminasas altas y enfermedad hepática agresiva desde el punto de vista histológico. Estos niños han adquirido la infección tras el nacimiento y son más frecuentes en los países occidentales.*

#### *Hepatitis crónica por virus delta*

Algunos estudios han sugerido que un enfoque terapéutico razonable en estos enfermos podría ser la administración de IFN a dosis altas (9-10 MU de IFN-α, tres veces a la semana). Si con ello no se consigue la normalización de la GPT a los 6 meses de iniciarse el tratamiento, éste debería suspenderse ya que es muy improbable que el paciente responda posteriormente. En cambio, si en este período de tiempo se normalizan las transaminasas, el tratamiento debe ser prolongado (de 2 a 3 años), en función de la tolerancia al mismo. Dado que, por lo general, la interrupción del tratamiento se sigue de una recidiva de la enfermedad en la mayoría de casos, *no pueden recomendarse pautas de tratamiento en estos pacientes.*

#### *Hepatitis crónica por virus C*

*Exámenes pretratamiento.* Antes de adoptar la decisión de tratar con IFN a un paciente con hepatitis crónica C debe comprobarse *elevación de las transaminasas* (especialmente de la ALT), *positividad para el anti-VHC*<sup>74</sup> *y que se haya efectuado una biopsia hepática* para conocer el grado de lesión hepática. La determinación en el suero del ARN-VHC, aunque no es imprescindible, es aconsejable ya que es previsible que en un futuro tanto las concentraciones de viremia como el genotipo del virus infectante permitan identificar los

pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento con IFN. Deben determinarse también las *concentraciones séricas de gamma-GT y ferritina*, dado su valor predictivo en la respuesta al tratamiento, así como la determinación de *anticuerpos antitiroideos y antitilares*.

*Pacientes con hepatitis crónica C en los que está especialmente recomendado el tratamiento con interferón.* El tratamiento con IFN está especialmente recomendado en los pacientes de edad joven o con enfermedad de corto tiempo de evolución, con lesión histológica demostrada de hepatitis crónica con ausencia de cirrosis, evidencia de elevación de las transaminasas y normalidad de las concentraciones de gamma-GT y ferritina.

El régimen de IFN-α habitualmente aceptado para el tratamiento de la hepatitis crónica C es de 3 MU, tres veces a la semana durante 6 meses. No obstante, existen datos en la literatura médica que indican que la prolongación de esta dosis durante un año se acompaña del doble de la tasa de respuesta terapéutica sostenida respecto a la obtenida en los pacientes tratados durante 6 meses (30-50% frente al 10-20%). Consiguientemente, la pauta que parece más adecuada sería la de 3 MU tres veces a la semana durante un año.

*Pacientes con hepatitis crónica C en los que el tratamiento con interferón está menos recomendado.* El tratamiento convencional con IFN es *menos útil* en algunos subgrupos de enfermos con hepatitis crónica C que presentan factores predictivos de escasa respuesta al tratamiento, como son una elevación acentuada de la gamma-GT y de la ferritina. *El tratamiento no suele ser eficaz en los pacientes con histología de cirrosis hepática.*

*Tampoco es recomendable tratar a pacientes mayores de 60 años, porque se obtienen tasas de respuesta muy bajas, el tratamiento suele ser peor tolerado y el riesgo ad vitam de la hepatitis es menor.*

*Suspensión del tratamiento.* *Si a los 3 meses de iniciarse el tratamiento no se obtiene una respuesta completa* (normalización de las transaminasas) *debería suspenderse el tratamiento y se considerará al paciente no respondedor.*

*Recaída durante el tratamiento.* Si durante el tratamiento con IFN un paciente presenta reelevación de las transaminasas después de haberse normalizado completamente, *deberá suspenderse el tratamiento, excluir otras causas de hipertransaminasemia y, especialmente, descartar una hepatitis autoinmune.* Si existe hipergammaglobulinemia y los anticuerpos antitilares son positivos (a título > 1/80) se suspenderá de manera definitiva el tratamiento. Por el contrario, si son negativos se puede reiniciar el tratamiento, que se suspenderá si a los 2 meses persisten elevadas las transaminasas.

*Recaída después de suspender el tratamiento.* Los pacientes que habiendo tenido una respuesta completa recidivan al suspender el tratamiento, lo hacen de nuevo en su mayoría (alrededor del 80%) cuando son sometidos a un segundo ciclo terapéutico. Por ello, *no deben ser tratados salvo en el contexto de protocolos de investigación.*

*Tratamiento con interferón en grupos especiales de pacientes con hepatitis crónica C.* Dentro de esta categoría pueden incluirse los pacientes afectados de cirrosis hepática producida por el VHC (como se ha visto anteriormente), así como la hepatitis crónica en pediatría y en los pacientes inmunodeprimidos.

*1. Hepatitis crónica C en pediatría.* La hepatitis crónica C es

poco frecuente en pediatría, siendo la mayoría de los casos postransfusionales, por lo que apenas existen estudios controlados en este subgrupo de pacientes.

2. *Hepatitis crónica C en pacientes inmunodeprimidos.* En los enfermos inmunodeprimidos (infección por VIH, insuficiencia renal crónica, trasplantados o en tratamiento inmunosupresor) *no se recomienda el tratamiento con IFN salvo en el contexto de protocolos de investigación.*

*Pacientes con coinfección crónica por el VHB y VHC. No existen datos suficientes que permitan recomendar pautas terapéuticas en este subgrupo de pacientes.* En casos de coinfección es probable que la lesión hepática esté produciendo fundamentalmente por el VHC, por lo que podría ser útil el tratamiento con IFN.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dudley FJ, Scheuer PJ, Sherlock S. Natural history of hepatitis-associated antigen positive chronic liver disease. *Lancet* 1972; 2: 1.388-1.393.
- Sánchez-Tapias JM, Barrera J, Costa J. Hepatitis C virus infection in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 921-924.
- Bruix J, Barrera J, Calvet X. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2: 1.004-1.006.
- Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the «healthy» HBsAg carrier. *Hepatology* 1987; 7: 758-763.
- Jové J, Sánchez-Tapias JM, Bruguera M. Posttransfusional versus sporadic non-A, non-B chronic hepatitis: A clinico-pathological and evolutive study. *Liver* 1988; 8: 42-47.
- Colombo M, Cambieri R, Rumi M. Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 235-239.
- Buti M, Esteban R, Jardi R, Allende H, Baselga JM, Guardia J. Epidemiology of delta infection in Spain. *J Med Virol* 1988; 26: 327-332.
- Peters M. Mechanisms of action of Interferon. *Semin Liver Dis*, 1989; 9: 235-239.
- Zoon KC, Arnheiter H. Studies of the interferon receptors. *Pharmacol Ther* 1984; 24: 259-278.
- Samuel CE. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology* 1991; 183: 1-11.
- Baron S, Tying SK, Fleischmann WR. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266: 1.375-1.383.
- Kirchner H. Interferons, a group of multiple lymphokines. *Springer Semin Immunopathol* 1984; 7: 347-374.
- Scully LJ, Brown D, Lloyd C, Sheln R, Thomas HC. Immunological studies before and during interferon therapy in chronic HBV infection. Identification of factors predicting response. *Hepatology* 1990; 12: 1.111-1.117.
- Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 273-277.
- Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon  $\alpha$ . *Gastroenterology* 1992; 102: 2.155-2.160.
- Tran A, Quaranta JF, Benzaken S. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-357.
- Vento S, Di Perri G, Garofano T. Hazards of interferon therapy for HBV-seronegative chronic hepatitis. *Lancet* 1989; 2: 926.
- Kassianides C, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Alpha interferon therapy in patients with decompensated chronic type B hepatitis. En: Zuckerman AJ, editor. *Viral Hepatitis and liver Disease*. Nueva York: Alan R. Liss, 1988; 840-843.
- Ruiz-Moreno M, Carreño V, Rúa MJ. Increase in triglycerides during  $\alpha$ -interferon treatment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 384-388.
- Bonino F, Brunetto MR, Rizzetto M, Will H. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen. *Gastroenterology* 1991; 100: 1.138-1.141.
- Sánchez-Tapias JM. Historia natural de la hepatitis crónica B. *Gastroenterol Hepatol* 1987; 10 Supl: 24-31.
- Brunetto MR, Oliveri F, Bonino F. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989; 10: 198-202.
- Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Bowyer S. Prolonged recombinant leukocytes interferon treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1985; 5: 556-560.
- Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987; 2: 66-69.
- Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 732-735.
- Tine F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B. A meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18: 154-162.
- Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoffnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after-alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-634.
- Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD. Randomized controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95: 1.318-1.325.
- Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL. A randomized controlled trial of interferon  $\alpha$ -2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301.
- Brook MG, McDonald JA, Karayiannis P. Randomised controlled trial of interferon  $\alpha$  2A (rbe) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: factors that influence response. *Gut* 1989; 30: 1.116-1.122.
- Brook MG, Ghan G, Yap I. Randomised controlled trial of lymphoblastoid interferon  $\alpha$  in Europoid men with chronic hepatitis B virus infection. *BMJ* 1989; 299: 652-656.
- Realdi G, Fattovich G, Pastore G. Problems in the management of chronic hepatitis B with interferon: experience in a randomized, multicentre study. *J Hepatol* 1990; Supl 11: 129-132.
- Saracco G, Mazzella G, Rosina F. A controlled trial of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B in Italy. *Hepatology* 1989; 10: 336-341.
- Lok ASF, Pal PCh, Wu PCh, Leung EKY. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon a Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 1: 298-302.
- Muller R, Baumgarten R, Markus R. Treatment of chronic hepatitis B with interferon  $\alpha$ -2b. *J Hepatol* 1990; 11 Supl: 137-140.
- Niederlau C, Heintges T, Niederlau M, Stremmel W, Strohmeyer G. Prospective randomized controlled trial of sequential treatment with corticoids and  $\alpha$ -interferon versus treatment with interferon alone in patients with chronic active hepatitis B. *Eur J Med* 1992; 1: 396-1.402.
- Lok ASF, Wu PCh, Lal ChL. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992; 103: 2.091-2.097.
- Di Bisceglie AM, Bergasa NV, Fong TI. A randomized, controlled trial of recombinant alpha interferon therapy for chronic hepatitis B [resumen]. *Hepatology* 1991; 14: 70.
- Pérez V, Tanno H, Villamil F, Fay O. Recombinant interferon  $\alpha$ -2b following prednisone withdrawal in the treatment of chronic type B hepatitis. *J Hepatol* 1990; 11 Supl: 113-117.
- The ACG Committee on FDA-Related Matters under the primary authorship of Di Bisceglie AM and Hoofnagle JH. Antiviral therapy of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 650-654.
- Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to  $\alpha$ -interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10: 761-763.
- Hadziyannis S, Bromou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannu C. Interferon  $\alpha$ -2b treatment of HBeAg negative/serum HBV-DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990; Supl: 133-136.
- Fattowitch G, Farci P, Rugge M. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15: 584-589.
- Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261: 1.321-1.325.
- Farci P, Mandas A, Coiana A. Treatment of chronic hepatitis D with interferon  $\alpha$ -2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
- Simmonds P, Rose KA, Graham S. Mapping of serotype-specific, immunodominant epitopes in the NS-4 region of hepatitis C virus (HCV): use of type-specific peptides to serologically differentiate infection with HCV types 1, 2, and 3. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1.493-1.503.
- Yoshioka K, Kamuku S, Wakita T. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-a therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992; 16: 293-299.
- Yamada G, Takahashi M, Miyamoto R, Tsuji T. Prediction of interferon effect in chronic hepatitis C by both quantification and genotyping of HCV-RNA. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 441.
- Shindo M, Di Bisceglie AM, Chieung L, Shih WK, Cristiano K, Feinstone SM et al. Decrease in serum hepatitis C viral RNA during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1991; 115: 700-704.
- Chayama K, Saitoh S, Arase Y et al. Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1991; 13: 1.040-1.043.
- Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hepatol* 1991; 13: 192-199.
- Diodati G, Bonetti P, Noventa F. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant human interferon- $\alpha$ 2a: results of a randomized controlled trial. *Hepatology* 1994; 19: 1-5.
- Davis GL, Balart LA, Schiff ER. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon  $\alpha$ . A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.501-1.506.
- Cause X, Godinot H, Chevallier M. Comparison of 1 or 3 MU interferon  $\alpha$ -2b and placebo in patients with chronic Non-A, Non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 497-502.
- Marcellini P, Boyer N, Giostra E. Recombinant human  $\alpha$ -interferon in patients with chronic Non-A, Non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology* 1991; 13: 393-397.

56. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C. Recombinant interferon  $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.506-1.510.
57. Gómez-Rubio M, Porres JC, Castillo I, Quiroga JA, Moreno A, Carreño V. Prolonged treatment (18 months) of chronic hepatitis C with recombinant  $\alpha$ -interferon in comparison with a control group. *J Hepatol* 1990; Supl: 63-67.
58. Ferenci P, Vogel W, Pristautz H. One-year treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with interferon  $\alpha$ -2b. *J Hepatol* 1990; Supl: 50-53.
59. Reichard O, Foberg U, Frydén A. High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon- $\alpha$ 2b for 60 weeks. *Hepatology* 1994; 19: 280-285.
60. Vandelli C, Renzo F, Palmisani L. long term  $\alpha$ -2b interferon ( $\alpha$ -2bIFN) therapy in chronic HCV infection [resumen]. *Hepatology* 1993; 18: 260.
61. Alberti A, Chemello L, Diodati G. Treatment of chronic hepatitis C with different regimes of interferon alpha-2a [resumen]. *Hepatology* 1992; 16: 75.
62. Chemello L, Pontisso P, Rose KA. The long-term response (LTR) to interferon- $\alpha$  (IFN-2a) in chronic hepatitis C is influenced by dose and duration of treatment and by the HCV serotype. *J Hepatol* 1993; 18 Supl:10.
63. Saracco G, Rosina F, Abate ML. Long-term follow up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon- $\alpha$ 2b. *Hepatology* 1993; 18: 1.300-1.305.
64. Mondazzi L, Bottelli R, Zavaglia C, Bellati G, Bellobuono A, Idéo G. Chronic hepatitis C: long term follow-up of sustained responders to  $\alpha$ IFN treatment [resumen]. *Hepatology* 1993; 18: 91.
65. Bellati G, Bellobuono A, Bottelli R, Zavaglia C, Mondazzi L, Idéo G. Interferon treatment of chronic hepatitis C: gradual reduction at the end of therapy may reduce the incidence of relapse [resumen]. *Hepatology* 1993; 18: 92.
66. Alberti A, Chemello L, Bonetti P. Treatment with interferon(s) of community-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C. *J Hepatol* 1993; 17: Supl 3: 123-126.
67. García Buey L, Borque MJ, García Monzón C, García Sánchez A, Pajares JM, Moreno Otero R. long-term follow-up in chronic hepatitis C patients with complete response to one year interferon therapy [resumen]. *Hepatology* 1993; 18: 231.
68. Pérez R, Pravia R, Linares A. Tratamiento de las hepatitis crónicas C con interferón  $\alpha$ -2b durante 9 meses. Resultados y factores relacionados con la respuesta. *Gastroenterol Hepatol* 1993; 17: 157-164.
69. Camps J, Crisóstomo S, García-Granero M, Riezu-Bok JI, Civeira MP, Prieto J. Prediction of the response of chronic hepatitis C to interferon  $\alpha$ : a statistical analysis of pretreatment variables. *Gut* 1993; 34: 1.714-1.717.
70. Van Thiel DH, Friedlander L, Faiguoli S, Wright HI, Irish W, Gavalier JS. Response to interferon  $\alpha$  therapy is influenced by the iron content of the liver. *J Hepatol* 1994; 20: 410-415.
71. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. interferon  $\alpha$  for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 1.116-1.121.
72. McDonald JA, Caruso L, Karayiannis P. Diminished responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HTLV-III antibodies to recombinant alpha-interferon. *Hepatology* 1987; 7: 719-723.
73. Lai CL, Lok ASF, Lin HJ. Placebo-controlled trial of recombinant  $\alpha$ 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987; 2: 977-980.
74. Picazzo JJ, Fuertes Ortiz de Urbina A, León Rega P, Orduña Domingo A, Jiménez de Anta MT. Serología de las Hepatitis Víricas. Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1993.