

Glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a infección por el virus de la hepatitis C: Revisión de la literatura a propósito de dos casos tratados con interferón-alfa

J. C. Martínez-Ocaña, A. Serra, J. Teixidó, R. Planas*, M. Vaquero** y A. Caralps

Servicios de Nefrología, Aparato Digestivo* y Anatomía Patológica** Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha sido asociada recientemente con diversas glomerulopatías, como la nefropatía de la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis membranosa y la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Tras revisar la literatura sobre el tema, presentamos dos varones con hepatopatía por VHC y GNMP no crioglobulinémica, que fueron tratados con interferón-alfa con diferente respuesta terapéutica. Dado el posible papel etiopatogénico del VHC en la GNMP de estos pacientes, se hace necesario estudiar la utilidad del tratamiento antiviral en estos casos.

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranoproliferativa. Virus de la hepatitis C. Interferón-alfa.**

MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS AND HEPATITIS C

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection has been recently associated with several different nephropathies such as mixed cryoglobulinemia, membranous glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). We review the literature and report two cases of males with HCV hepatopathy and MPGN without mixed cryoglobulinemia. Both patients received treatment with interferon-alfa, with different therapeutic response. Because of the possible etiopathogenic role that HCV may play in the development of MPGN, it becomes necessary to study the benefits of antiviral treatment in these patients.

Key words: **Membranoproliferative glomerulonephritis. Hepatitis C virus. Interferon-alfa.**

Correspondencia: Dr. J. C. Martínez-Ocaña.
Sección de Nefrología.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n.
089 16-Badalona (Barcelona).

Recibido: 29-II-93.
En versión definitiva: 21-III-94
Aceptado: 21-III-94.

Introducción

Es bien conocida la asociación del virus de la hepatitis B (VHB) con diversas nefropatías¹. Recientemente también se ha relacionado la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con diversas enfermedades renales de mecanismo inmunológico. Así, se han comunicado algunos casos de infección por VHC

asociada a crioglobulinemia mixta (con o sin afectación renal) ^{2,17}, a glomerulonefritis membranosa ^{18,19}, a glomerulonefritis proliferativa mesangial ^{15,20} y, últimamente, a glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) ^{1,15,19,21,25}, que sugieren una posible relación patogénica entre la infección viral y estas nefropatías. Presentamos aquí dos pacientes con infección crónica por VHC y GNMP no asociada a crioglobulinemia mixta, con diferente respuesta al tratamiento antiviral con interferón-alfa.

Observaciones clínicas

Observación 1

Varón de 66 años, ex-fumador de 15 cigarrillos diarios, con hábito enólico de 60 g/día hasta hace 7 años y antecedentes de múltiples transfusiones sanguíneas a los 36 años por un úlcus péptico perforado. Había sido diagnosticado hacía 7 años de hepatitis crónica activa mediante una punción-biopsia hepática indicada por hipertransaminasemia persistente; entonces el HBsAg era negativo con anti-HBs positivo. El paciente consultó por edemas maleolares de 6 meses de evolución, objetivándose la presencia de una proteinuria de rango nefrótico (4 g/24 h) acompañada de hematuria microscópica y deterioro progresivo de la función renal, por lo que se decidió su ingreso para estudio. Desde hacía un año se le conocía anti-VHC positivo por ELISA.

Al ingresar, el paciente estaba consciente y orientado, sin asterixis y con una TA de 170/100 mmHg. Se observaban telangiectasias malares, no había edemas, se palpaba una hepatomegalia de 3 cm y el fondo de ojo era compatible con hipertensión grado II de Keith y Wegener. El resto de la exploración física fue normal.

Las pruebas de laboratorio están reflejadas en la [tabla I](#). La ecografía abdominal mostró una hepatomegalia ecoheterogénea, con una vena porta de 13 mm de diámetro y riñones de tamaño y ecoestructura normal. Se visualizaron varices esofágicas en la fibrogastroscoopia. Los anticuerpos anti-VHC fueron positivos por ELISA (Ortho) y por RIBA (Ortho; c100, c33, c22, NS5), ambos de tercera generación.

La biopsia renal mostró una GNMP tipo I con depósito granular y parietal de IgG, IgA y C3 y afectación moderada túbulo-intersticial. Se inició tratamiento con interferón-alfa (3.000.000 U subcutáneas, 3 veces por semana). A los 12 meses de tratamiento se constata una disminución de los niveles de creatinina sérica y de la proteinuria, que actualmente es inferior a 3 g/24 h ([fig. 1](#)); todo ello con una buena tolerancia al fármaco.

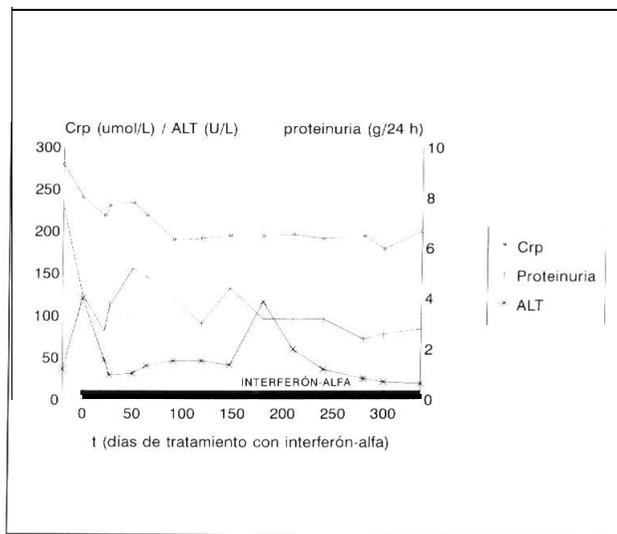


Fig. 1. Evolución del caso 1.

Observación 2

Se trata de un varón de 59 años, fumador de 5 cigarrillos diarios y con hábito enólico de 60 g/día hasta hacía un año, que ingresó para estudio de proteinuria moderada y hematuria microscópica. Dos años antes había sido diagnosticado de cirrosis hepática por una primera descompensación ascítica. Un año después, una punción-biopsia hepática mostró una cirrosis hepática con actividad inflamatoria, sin estigmas de hepatopatía enólica. Los marcadores de VHB fueron negativos, con un anti-VHC positivo por ELISA. Ya entonces se detectó una proteinuria entre 1 y 2 g/día, acompañada de hematuria microscópica, con función renal normal. Nunca había sido transfundido.

La exploración física al ingreso mostraba un paciente consciente y orientado, sin asterixis, con TA de 112/70 mmHg, telangiectasias malares y arañas vasculares en las manos, edemas maleolares +, hepatomegalia de 2 cm, esplenomegalia de 1 cm y semiología de ascitis.

Las pruebas de laboratorio se resumen en la [tabla I](#). El líquido ascítico era un trasudado con menos de 250 neutrófilos/mm³ y con cultivos y baciloscopia negativos. La ecografía abdominal mostró un hígado heterogéneo sin lesiones ocupantes de espacio, con una vena porta de 15 mm de diámetro, discreta esplenomegalia, ascitis y unos riñones de tamaño y ecoestructura normal.

Tabla I. Datos de laboratorio al ingreso, antes de iniciar tratamiento con interferón-alfa

	Caso 1	Caso 2	Valores normales
Hematócrito [L/L] (%)	0,199 (19,9%)	0,306 (30,6%)	
Leucocitos [$10^9/L$] ($/mm^3$)	3,71 (3710)	6,54 (6.540)	
Plaquetas [$10^9/L$] ($/mm^3$)	104 (104000)	119 (119.000)	
Actividad protrombina	93%	68%	
Urea [mmol/L] (mg/dL)	17,6 (106)	9,9 (59,6)	
Creatinina [μ mol/L] (mg/dL)	279 (3,16)	85 (0,96)	
GOT/G PT (U/L)	41/36	46/24	
Bilirrubinemia total [μ mol/L] (m,g/dL)	5 (0,29)	18 (1,05)	
Proteínas totales/albúmina.	63/27	51/16	
Gammaglobulinas [g/L]	17	19	
Proteinuria [g/24 h]	7,68	0,8	
Sedimento de orina:			
Hemáties/campo	> 100	50-60	
HBsAg/anti-H Bc	-/+	-	
ADN-VHB...	No hecho	-	
Anti-H IV...	-	-	
Anti-VHC (ELISA-3 y RIBA-3) ...	+	+	
ANCA	No hecho	-	
Ac. anti-nucleares/Ac, anti-DNA	-/no hecho	+ 1/80/-	
Crioglobulinas..			
Inmunocomplejos circulantes			
[μ g/mL]	39	1,2	< 1,5
C3[mg/dL]	77	37	52-120
C4 [mg/dL]	33	9	18-49
CH50 [U/mL]		43	80- 140
Factor reumatoide [U/mL]	< 19	53,7	< 40
IgG [mg/dL]	1940	2100	800-1.760
IgA [mg/dL]	278	1050	93-440
IgM [mg/dL]	299	175	70-280

Unidades SI. Entre paréntesis, unidades convencionales.

La biopsia renal reveló una GNMP tipo I con depósitos granulares parietales de IgA, IgG, C1, C3 y lambda y escasa afectación tubulointerstitial. Los anticuerpos anti-VHC fueron positivos por ELISA de tercera generación (Ortho) y por RIBA de tercera generación (Ortho; c100, c33, c22, NS5).

Una vez resuelta la descompensación ascítica, se inició tratamiento con interferón-alfa a dosis de 3.000.000 U subcutáneas, 3 veces por semana, que hubo de ser suspendido a los 3 meses por la aparición de encefalopatía hepática grado I mientras estaba en tratamiento con diuréticos. Durante el tratamiento con interferón-alfa, las cifras de creatinina plasmática y transaminasas permanecieron estables dentro de los límites de la normalidad, sin que se hayan observado variaciones en los niveles de proteinuria ni en la microhematuria (fig. 2).

Discusión

A pesar de la abundancia de publicaciones sobre el VHC, la asociación entre VHC y nefropatía ha sido comentada en pocos trabajos (tablas II y III), la mayoría de los cuales hacen referencia a la estrecha rela-

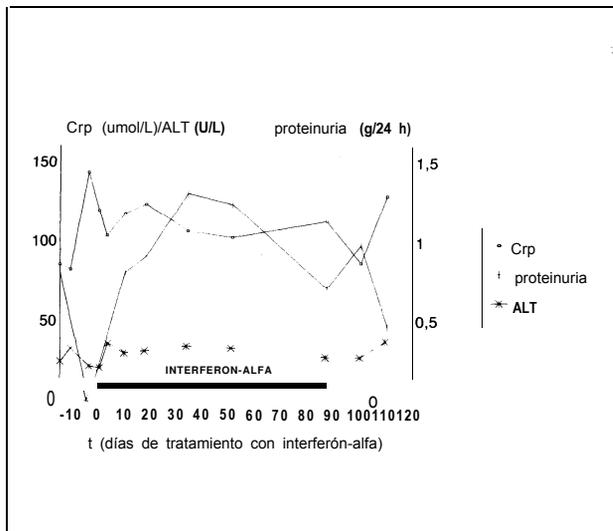


Fig. 2. Evolución del caso 2.

ción entre crioglobulinemia mixta (con y sin afectación renal) y VHC 2-17.

Recientemente, varios autores han comunicado la asociación entre infección por el VHC y GNMP, aportando en conjunto 28 pacientes, la mayoría de los cuales (89%) tenían una crioglobulinemia mixta asociada 2, 15, 19, 21-25. De los 14 casos mejor documentados 2, 19, 21-23, 25, al menos 5 presentaban cirrosis hepática, 13 tenían insuficiencia renal y, como mínimo, 9 casos tenían una proteinuria de rango nefrótico. La mayoría presentaban un factor reumatoide y unos inmunocomplejos circulantes elevados, así como hipocomplementemia. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en tres pacientes. En cinco individuos había evidencias de haber sufrido infección por el virus de la hepatitis B 23.

La aparición de glomerulonefritis en los pacientes infectados por el VHC podría ser debida a varias causas, pero fundamentalmente al depósito en el glomérulo de inmunocomplejos conteniendo VHC. Así, Doutrélepon y colaboradores, mediante técnicas de transcripción inversa de ARN seguida de reacción en cadena de la polimerasa, consiguieron aislar ARN del VHC en plasma, crioprecipitado, orina y en las biopsias hepática y renal de un paciente con GNMP e infección por VHC 22. No obstante, aunque otros autores, como Johnson y colaboradores, especulan sobre esta posibilidad, sólo lograron detectar anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC en el crioprecipitado de los pacientes estudiados, pero no pudieron identificar antígenos ni ARN del VHC en las lesiones glomerulares 23.

No se conoce la frecuencia de GNMP en pacientes infectados por el VHC ni tampoco la prevalencia de la infección por VHC en sujetos con GNMP. Hay

Tabla II. Glomerulonefritis y VHC: revisión de la literatura

Nefropatía	Autor, año (referencia)	N.º pacientes	IF α	Comentarios
GNMP	Pascual y cols., 1990 ²	1 (C+:1/1)	0	
	Albarracín y cols., 1991 ²¹	1 (C+:1/1)	?	No consta el tratamiento.
	Savoldi y cols., 1993 ¹⁵	11 (C+:11/11)	?	Tratados con esteroides, citotóxicos y algunos con IF α , con favorable evolución.
	Sánchez y cols., 1993 ¹⁹	4 (C+:4/4)	1	Negativización de las crioglobulinas y normalización de las transaminasas, pero sin mejoría de la función renal ni del síndrome nefrótico tras 12 meses de tratamiento.
	Doutrelepont y cols., 1993 ²²	1 (C+:1/1)	0	
	Johnson y cols., 1993 ²³	8 (C+ :5/8)	4	3/4: desaparición de la proteinuria. 2/4: disminución de la Crp.
	Pappas y cols., 1993 ²⁴	1 (C +:1/1)	1	Con IF α mejoró la nefropatía y la hepatopatía y disminuyeron las crioglobulinas.
	Millán y cols., 1994 ²⁵	1 (C+:1/1)	?	Mejoría con IF α .
	Presenre trabajo.	2 3(C +:0/2)	2	1/2: mejoría de función renal. No varió la proteinuria.
	GN proliferativa mesangial	Savoldi y cols., 1993 ¹⁵	2 (C + :3/3)	
Horikoshi y cols., 1993 ²⁰		1 (C +:?)		
GN membranosa	Rollino y cols., 1991 ¹⁸	1 (C+ ?)	0	Sólo 1/27 GN membranosas estudiadas era anti-VHC +.
	Sánchez y cols., 1993 ¹⁹	2 (C+:0/2)	1	Sin mejoría de la función renal ni de la proteinuria tras 6 meses de tratamiento.

IF α = n.º de pacientes tratados con interferón-alfa. GNMP = glomerulonefritis membranoproliferativa. C+ = crioglobulinemia presente. Crp = creatinina plasmática.

que resaltar que muchos sujetos con infección crónica por VHC no presentan hipertransaminasemia, a pesar de tener evidencia histológica de hepatopatía²⁶. Con frecuencia tampoco refieren antecedentes de inoculación percutánea ²⁷. Por todo ello creemos que ante el diagnóstico de GNMP debería descartarse la existencia de infección por el VHC.

El gran interés de la demostración de la asociación entre VHC y GNMP estriba en la posible utilidad del interferón-alfa en el tratamiento de esta glomerulonefritis, de la misma forma que este fármaco antiviral ya es empleado con éxito en la hepatitis crónica por VHC ^{28, 29}. Aunque está descrita la eficacia del tratamiento con interferón-alfa en la crioglobulinemia mixta con o sin nefropatía asociada^{3, 7, 8, 14, 16, 30}, la evolución de la GNMP asociada al VHC tratada con interferón-alfa ha sido poco documentada. De los 7 casos de GNMP en que es posible valorar una respuesta terapéutica^{19, 23-25}, en uno aumentó la creatinina sérica, en 3 disminuyó (en uno de los cuales aumentó tras suspender el tratamiento) y en otros 3 permaneció

estable; en 3 pacientes desapareció la proteinuria, en 3 se redujo considerablemente y en otro persistió el síndrome nefrótico. En estas publicaciones no se recoge un seguimiento evolutivo prolongado tras suspender la administración del fármaco.

En los dos pacientes que describimos, la hepatopatía ya había evolucionado a la fase de cirrosis. En el caso 1 había evidencias de haber sufrido una infección por el VHB, como en muchos de los pacientes VHC-positivos descritos previamente ²³. En el caso 2 no se ha podido demostrar infección actual o pasada por VHB. Llama la atención que en ambos pacientes las crioglobulinas fuesen repetidamente negativas a lo largo de todo el seguimiento, a diferencia de la mayoría de los casos publicados.

Nuestros dos pacientes iniciaron tratamiento con interferón-alfa. En el primer caso, tras 12 meses de tratamiento, se observa un descenso valorable de las cifras de creatinina y de la proteinuria. En el caso 2 la función renal ha permanecido dentro de los límites de la normalidad, pero no mejoró la proteinuria

Tabla III. Crioglobulinemia y VHC: revisión de la literatura

Autor, año (referencia)	N	IF α	Comentarios
Pascual y cols., 1990 ²	2	0	1/2: GNMP.
Knox y cols., 1991 ³	1	1	Un caso con hepatopatía y proteinuria. El IF ∞ disminuyó las transaminasas y las crioglobulinas. No hay datos sobre la proteinuria.
Ferri y cols., 1991 ⁴	28	0	54% anti-VHC+, 50% VHB+ y 70% VHC y/o VHB+ en 52 crioglobulinemias mixtas esenciales.
Casato y cols., 1991 ⁵	14	0	48% anti-VHC+ (RIBA), 66% VHB+ y 76% VHC y/o VHB+ en 29 crioglobulinemias mixtas esenciales.
Misiani y cols., 1992 ⁶	50	0	De 51 pacientes con crioglobulinemia mixta esencial, 98% anti-VHC+ por ELISA de 2. ^a generación.
Taillan y cols., 1992 ⁷	14	6	En 2/6 desaparecieron las crioglobulinas y se normalizaron las transaminasas, el complemento y el factor reumatoide. Sin datos sobre posible nefropatía.
Durand y cols., 1992 ⁸	2	2	En 2/2 desaparición de las crioglobulinas. Sin datos sobre posible nefropatía.
Galli y cols., 1992 ⁹	173	0	De 224 crioglobulinemias esenciales y secundarias, el 77% eran anti-VHC+.
Agnello y cols., 1992 ¹⁰	19	0	De 19 crioglobulinemias mixtas, 42% anti-VHC+ y 84% ARN-VHC+.
Vallés y cols., 1993 ¹¹	3	0	1/3 además tenía HBsAc +.
Cacoub y cols., 1993 ¹²	69	0	El 54% de 127 pacientes con hepatitis crónica VHC+ tenían crioglobulinemia mixta.
Werner y cols., 1993 ¹³	11	0	2/13 hepatitis crónicas VHC+ tenían crioglobulinemia; 9/13 crioglobulinemias esenciales tenían ARN-VHC+.
Bibas y cols., 1993 ¹⁴	37	37	Remisión de la crioglobulinemia en 76% pacientes a los 6 meses de tratamiento con IF α . La mayoría eran VHC y/o VHB +.
Savoldi y cols., 1993 ¹⁵	28	?	14 biopsias renales entre 28 crioglobulinemias mixtas VHC+ con afectación renal: II GNMP y 3 GN mesangioproliferativas.
Marcellin y cols., 1993 ¹⁶	4	2	Ningún caso (0/4) con signos de GN. En 1/2 tratados disminuyeron las transaminasas y las crioglobulinas, pero recayó al suspender el IF α .
Farahvash y cols., 1993 ¹⁷	13	0	41% de crioglobulinas + entre 32 hepatitis crónicas VHC+.

N = n.º de pacientes con crioglobulinemia y VHC+. IF α = n.º de pacientes tratados con interferón-alfa.

ni la microhematuria tras 3 meses de tratamiento (figs. 1 y 2).

A pesar de la elevada prevalencia de la infección por VHC en nuestro medio, no parece que asistamos a un aumento de la incidencia de GNMP. No obstante, sería interesante conocer la incidencia de GNMP u otras nefropatías en estos pacientes, así como evaluar la posible utilidad de los fármacos antivirales en su tratamiento.

Bibliografía

- Johnson R y Couser WG: Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 37:663-676, 1990.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E y Schifferli JA: Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 162:569-570, 1990.
- Knox TA, Hillyer CD, Kaplan MM y Berkman EM: Mixed cryoglobulinemia responsive to interferon- α . *Am J Med* 91:554-555, 1991.
- Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E y cols.: Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 34:1606-1610, 1991.
- Casato M, Taliani G, Pucillo LP, Goffredo F, Lagana B y Bonomo L: Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. *Lancet* 337:1047-1048, 1991.
- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M y cols.: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 117:573-577, 1992.
- Taillan B, Ferrari E, Garnier G, Pesce A, Fuzibet JG y Dujardin P: Low-dose interferon- α for mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Am J Med* 93:476, 1992.
- Durand JM, Kaplanski G, Lefevre P, Richard MA, Andrac L, Trepo C y cols.: Effect of interferon- α 2b on cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 165:778-779, 1992.
- Galli M, Monti G, Monteverde A, Invernizzi F, Pietrogrande M, Di Girolamo M y cols.: Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemias. *Lancet* 339:989, 1992.
- Agnello V, Chung RT y Kaplan LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327:1490-1495, 1992.
- Vallés M, Roca MJ, Matas M, Bromsoms J, Maté G y Mauri JM: Crioglobulinemia tipus II i virus de l'hepatitis C (abstract). *Ann Med (Barc)* 79:252-253, 1993.
- Cacoub P, Lunel F, Musset L, Opolon y Piette JC: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 328:1121-1122, 1993.

13. Werner C, Joller-Jemelka HI y Fontana A: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 328:1122-1123, 1993.
14. Bibas M y Andriani A: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 328:1123, 1993.
15. Savoldi S, Scolari F, Chiappini R, Scaini P, Costantino E, Campanini M y cols.: Type II cryoglobulinemia with renal disease: HCV infection and follow up (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 8:973-974, 1993.
16. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M, Larzul D, Xu L, Boyer N y cols.: Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 104:272-277, 1993.
17. Farahvash MJ, Ghosh S, Osborn TG y Bacon BR: Cryoglobulinemia is common in patients with chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology* 18:231A, 1993.
18. Rollino C, Roccatello D, Giachino O, Basolo B y Piccoli G: Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59:319-320, 1991.
19. Sánchez R, Praga M, Ortuño T, Mazuecos A, Araque A, Alamo C y cols.: Glomerulonefritis asociada a infección por el virus de la hepatitis C (abstract). *Nefrología* 13 (Supl. 1):17, 1993.
20. Horikoshi S, Okada T, Shirato I, Inokuchi S, Ohmuro H, Tomino Y y cols.: Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis. *Nephron* 64:462-464, 1993.
21. Albarracín C, López Gómez JM, Gómez Campderá FJ, Pérez García R, Lago M, Gallego E y cols.: Crioglobulinemia mixta esencial y virus C de la hepatitis. *Nefrología* 11:444-447, 1991.
22. Doutrelepont JM, Adler M, Willems M, Durez P y Yap SH: Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet* 341:317, 1993.
23. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P y cols.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465-470, 1993.
24. Pappas SC, Lewtas J, Terrault N, Horgan-Bell C, Sauder D y Fam A: Chronic hepatitis C associated with vasculitis, cryoglobulins and glomerulonephritis; clinical features and response to interferon therapy (abstract). *Hepatology* 18:78A, 1993.
25. Millán Mon A, Chahin J, Romero F y Perera A: Crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa y hepatitis crónica por virus C. Tratamiento secuencial con inmunosupresores e interferón. *Med Clin (Barc)* 102:34-35, 1994.
26. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavaletto D, Noventa F y Pontisso P: Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 340:697-698, 1992.
27. Alter HJ: Descartes before the horse: I clone, therefore I am: The hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med* 115:644-649, 1991.
28. Davis GL, Balart LA, Schiffer, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP y cols.: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter, randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 321:1501-1506, 1989.
29. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J y cols.: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 321:1506-1510, 1989.
30. Casato M, Laganá B, Antonelli G, Dianzani F y Bonomo L: Long-term results of therapy with interferon- α for type II essential mixed cryoglobulinemia. *Blood* 78:3142-3147, 1991.