

Interferón y lípidos plasmáticos

María D. García-Escaño, Raúl J. Andrade y Pedro González-Santos

Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Málaga.

Interferones; Lípidos plasmáticos

Los interferones –conjunto de proteínas elaboradas por células nucleadas como respuesta a la exposición a ciertos estímulos, tales como células extrañas, bacterias y antígenos virales^{1,2}– fueron descubiertos hace más de 40 años por Isaacs y Lindenmann al observar que las células infectadas por virus en cultivo producían una proteína que les confería resistencia contra la infección por otros virus³. Se conocen tres tipos de interferón producidos por las células de forma natural: el interferón α producido por linfocitos B y monocitos, el interferón β producido por fibroblastos y células epiteliales y el interferón γ producido por los linfocitos T sensibilizados ante antígenos extraños^{1,2}.

Actualmente, tanto el interferón (IFN) α como el β tienen múltiples aplicaciones clínicas en enfermedades de muy diversa etiología^{1,4}. Las agencias reguladoras de todo el mundo han aprobado el uso del IFN α para enfermedades como la hepatitis viral B y C, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, sarcoma de Kaposi, papilomas laringeos o genitales y diversas enfermedades de origen hematológico⁴. En varios países europeos, incluido España, y en Japón, el IFN β está aprobado para prácticamente las mismas indicaciones que el α , incluidas las hepatitis virales. Recientemente, este tipo de IFN se está utilizando con éxito en el tratamiento de la esclerosis múltiple⁵, sobre todo para prevenir las recurrencias. Además, el tratamiento con ambos tipos de IFN se ha ensayado para el control de diversos tumores malignos, enfermedades alérgicas y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras^{4,6}.

Los interferones son citocinas multifuncionales que interaccionan en la cascada de citocinas, lo que les confiere efectos inmunomoduladores, proinflamatorios y, sobre todo, antiinflamatorios, además de sus efectos antiviral y antiproliferativo clásicos⁶. Realizan su actividad biológica uniéndose a receptores específicos de la membrana celular, tras lo cual, por medio de segundos mensajeros, inducen la expresión de un conjunto de genes en el núcleo celular, que gobernan la síntesis de diversas proteínas responsables de las acciones antiviral inmunomoduladora y antiproliferativa que le son propias^{1,2}. Entre las proteínas responsables de la acción antiviral directa del IFN destacan la 2'-5'-oligoadenilat-sintetasa, que induce la destrucción del ARN viral, y la proteína cinasa, que inhibe la síntesis de las proteínas virales^{2,7}. A la acción antiviral del IFN contribuye su capacidad para inhibir la maduración y salida de los viriones de la célula y su efecto inmunomodulador, que favorece la destrucción de las células infectadas por medio de la activación de las células natural killer y de otros mecanismos. El efecto antiproliferativo del IFN, su capacidad para inhibir el crecimiento

de tumores, es, asimismo, consecuencia de varios mecanismos complementarios como la inhibición de ciertos oncogenes, la depleción de algunos metabolitos esenciales y el efecto citotóxico directo^{1,2}. El IFN también realiza acciones inmunomoduladoras por mecanismos complejos, como inhibir la respuesta inmune humoral y celular, incrementar la producción de linfocitos T helper 1 (Th1) a expensas de los T helper 2 (Th2), aumentar la actividad de los linfocitos T citotóxicos y de las células natural killer², que complementan o justifican su efecto terapéutico en algunas enfermedades y en otros casos son responsables de efectos adversos. Al incrementar la producción de linfocitos Th1, aumentan las citocinas que éstos producen, que son fundamentalmente IFN γ e interleucina 2 (IL-2) con actividad proinflamatoria, y disminuyen las citocinas producidas por los Th2, que son principalmente IL-4 e IL-5^{4,8}. Esto explica que el IFN sea capaz de desencadenar o agravar diversas enfermedades mediadas por los Th1, como la psoriasis^{4,6}, y ejercer un efecto favorable en ciertas enfermedades que cursan con exceso de Th2 y de la actividad de la IL-4, como la infección por VIH, el carcinoma de células basales y algunas enfermedades alérgicas⁴. Además, el IFN interfiere en la síntesis de varias citocinas (IL-1, IL-8 y TNF α), lo que le confiere su actividad antiinflamatoria⁶. El IFN induce también la síntesis de IL-10, que es una citocina antiinflamatoria, ya que inhibe la síntesis de otras citocinas proinflamatorias y la proliferación de células T⁹.

Las múltiples acciones biológicas del IFN explican que su administración no tenga efectos únicamente sobre el órgano diana y provoque una amplia variedad de efectos adversos o colaterales. La mayoría de los pacientes que reciben un tratamiento con esta citocina presentan algunos efectos adversos, generalmente leves y que no suelen requerir disminución de la dosis ni suspender la terapia. Entre los efectos indeseables más frecuentes y predecibles se encuentra: el cuadro seudogripal, que incluye de forma variable fiebre, cefaleas, astenia, artralgias y mialgias; las alteraciones neuropsiquiátricas leves, como irritabilidad e insomnio; alteraciones digestivas, como náuseas, diarrea y dolor abdominal, y alteraciones de laboratorio, como el descenso del número de plaquetas, leucocitos y hematies^{10,11}. Otros efectos adversos son menos frecuentes, pero por su gravedad pueden requerir la suspensión del tratamiento y en algunos casos pueden poner en peligro la vida del paciente¹². La depresión puede ser grave y conllevar un importante riesgo de suicidio^{10,12}. En ocasiones, se producen citopenias importantes, sobre todo en pacientes con cifras basales alteradas, pudiendo provocar complicaciones secundarias como hemorragias o infecciones¹⁰⁻¹². Dadas las propiedades inmunomoduladoras del IFN, su administración exógena puede inducir fenómenos autoinmunes, siendo el más frecuente la tiroiditis autoinmune, que además puede dar lugar a hipotiroidismo o hipertiroidismo¹³. Otras manifestaciones autoinmunes que pueden desencadenarse o exacerbarse con el tratamiento con IFN son el LES, la artritis, la hepatitis y la trombocitopenia autoinmunes, entre otras^{10,11}.

Correspondencia: Dr. R.J. Andrade Bellido.
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29071 Málaga.
Correo electrónico: andrade@uma.es

Recibido el 26-5-1999; aceptado para su publicación el 26-10-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 74-76

Un efecto colateral del IFN frecuente, aunque a menudo ignorado, es su capacidad para modificar el metabolismo lipídico¹⁴⁻²⁸. Desde el inicio del uso clínico del fármaco, se sugirió que inducía cambios en la composición lipídica plasmática. En 1986, Massaro et al realizaron un tratamiento de corta duración con IFN α en pacientes con melanoma metastásico maligno y apreciaron un descenso de los valores de colesterol HDL y LDL sin que se modificara la triglyceridemia¹⁴. En los primeros estudios de tratamiento de hepatitis virales crónicas B, C y D también se describieron alteraciones en los lípidos plasmáticos consistentes en un incremento de los valores de triglicéridos, mientras que los de colesterol no se modificaron¹⁵. Con posterioridad, se ha confirmado ampliamente la capacidad del IFN de incrementar los triglicéridos plasmáticos, tanto en pacientes con hepatitis crónica C¹⁶⁻¹⁹ como con hemopatías malignas²⁰. El colesterol plasmático total puede descender^{17,18}, aunque en muchos casos no se modifica significativamente^{15,19}, siendo el hallazgo más frecuente el descenso de las cifras de colesterol HDL^{17-19,21}. Las alteraciones en la composición lipídica plasmática se han descrito con todos los subtipos de IFN α ¹⁴⁻²¹ y con el IFN β ^{22,23,28}. En la mayoría de los casos son reversibles al suspender el tratamiento^{15,16}. Además, este efecto puede verse influido por el tiempo y la dosis del fármaco administrados. Así, un tratamiento diario con IFN β recombinante durante 10 días en pacientes con carcinoma renal produjo un incremento de la concentración de triglicéridos plasmáticos del 74 y 136% a las dosis estudiadas, de 4,5 MU y 9 MU, respectivamente²³. También se observó que el 50% de los pacientes con hepatitis crónica C tratados con una fuerte pauta de inducción de 10 MU diarias de IFN α presentaban hipertriglyceridemia a las 2 semanas del inicio del tratamiento, mientras que dicho porcentaje descendió al disminuir la dosis administrada²⁴.

El tratamiento con IFN también modifica sustancialmente la composición de las lipoproteínas plasmáticas. Es característico el incremento de triglicéridos en VLDL^{18,19,28}, aunque también pueden enriquecerse otras fracciones lipoproteicas como LDL²⁸ y HDL²⁸. El colesterol HDL desciende globalmente y en ambas subfracciones, HDL2 y HDL3¹⁸. La concentración de las apoproteínas (Apo) también puede verse modificada, aunque los datos de los diferentes estudios son más contradictorios. Shinohara et al¹⁸ encontraron un descenso significativo de la concentración de Apo A-I y Lp(a) y un incremento de la concentración de Apo C-III y Apo E, no modificándose el resto de las apoproteínas en relación con el tratamiento con IFN α . Otro estudio reciente¹⁹ encontró también un descenso de la concentración de la Apo A-I, pero difiere en el incremento de la Apo B y en que los valores de Lp(a), en este caso, no se modifican. El descenso de la concentración de Apo A-I, que fue ya descrito hace años en estudios con voluntarios sanos²⁵, y se ha constatado en estudios posteriores^{17,21}, está en concordancia con la disminución de la concentración de colesterol HDL y sus subfracciones, puesto que es la principal apoproteína de estas lipoproteínas. Por otra parte, en un estudio cinético del metabolismo de las LDL se encontró que el IFN β recombinante podía modificar dicho metabolismo de forma distinta según se tratara de sujetos normocolesterolémicos o hipercolesterolémicos previos; en los primeros, el tratamiento desciende el colesterol LDL y las concentraciones de Apo B por medio de un descenso en su producción, mientras que en los segundos este tipo de IFN reduce el colesterol LDL alterando la distribución de la masa de Apo B entre las subespecies de LDL²⁶.

En los cambios en el perfil lipoproteico inducidos por el IFN parece desempeñar un papel fundamental su efecto sobre la actividad de las lipasas plasmáticas. En un estudio pionero

en voluntarios sanos se demostró un descenso de la actividad de la lipasa hepática (LH) y de la lipoproteinlipasa (LPL) en el plasma postheparina tras una semana de administración de IFN²⁵. En pacientes con hepatitis crónica C, a las dos semanas de un fuerte tratamiento de inducción diario con IFN α -2a se encontró un descenso de la actividad LPL y LH de un 75,7 y 79,4%, respectivamente, además de un descenso de la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y de su masa¹⁸. En este estudio sólo los cambios en la actividad LPL se correlacionaron negativamente con los encontrados en los triglicéridos plasmáticos y de VLDL, y positivamente con los cambios en el colesterol HDL, sugiriendo una mayor participación de esta enzima en las alteraciones lipídicas originadas durante el tratamiento con IFN α , aunque en una paciente diabética que recibió IFN α -2a por una hepatitis crónica C se observó que la aparición de una hipertriglyceridemia muy elevada se asociaba con un incremento de las IDL y un descenso de la actividad LH²⁷. Recientemente, en pacientes normolipémicos con hepatitis crónica C se ha evaluado las modificaciones del perfil lipoproteico y de la actividad de las lipasas postheparina a los 6 meses de tratamiento con IFN β natural, encontrándose un incremento significativo de los triglicéridos plasmáticos, y en VLDL y LDL, asociado con un considerable descenso de la actividad LPL pero sin que se modificase la actividad LH²⁸. Los cambios en la actividad LPL también se correlacionaron con los de los triglicéridos plasmáticos. En todos estos estudios, la responsabilidad directa del tratamiento con IFN en los cambios del metabolismo lipídico se apoya en la exclusión cuidadosa de otros factores de confusión^{18,19,28}. De hecho, en pacientes con sida es frecuente la aparición de una hipertriglyceridemia que se correlaciona con los valores de IFN α endógeno²⁹. En estos pacientes se ha demostrado, asimismo, una caída de la actividad LPL³⁰.

El mecanismo íntimo por el cual el IFN es capaz de desencadenar las alteraciones del metabolismo lipídico es poco conocido. Un estudio *in vitro* sobre adipocitos de ratón cultivados (3T3-L1) encontró que ciertas citocinas, como el TNF, la IL-1 y los tres tipos de IFN (α , β y γ), podían desencadenar la actividad de la LPL, disminuir la síntesis *de novo* de ácidos grasos e incrementar la lipólisis en dichas células³¹. También se ha observado que la supresión de la actividad LPL dependiente del tiempo y de la dosis en los adipocitos 3T3-L1 por el TNF se asoció con un defecto en la síntesis de dicha enzima³², efecto similar al encontrado administrando IL-1 recombinante murina³³. También se ha encontrado que el TNF contribuye directa o indirectamente a la regulación negativa de la expresión del gen de la LPL³⁴ y que aumenta el número de receptores para la LDL en los hepatocitos cultivados³⁵. Esto sugiere la gran complejidad de la regulación del metabolismo lipídico por las citocinas e indica que el efecto del IFN sobre la LPL podría traducir tanto su acción celular directa como mediada por otras citocinas, como TNF e IL-1. No obstante, el hecho de que el IFN pueda inhibir la síntesis de estas citocinas iría a favor de la primera posibilidad⁵. Por otra parte, se ha demostrado que tanto el IFN α como el TNF y la IL-1 estimulan la síntesis hepática de triglicéridos y la secreción de VLDL³⁶, efecto que podría contribuir en la hipertriglyceridemia inducida por IFN, como un mecanismo añadido a la inhibición de la LPL.

La importancia de estos trastornos metabólicos radica en que pueden llegar a ser muy acusados, sobre todo la hipertriglyceridemia, que puede ser superior a 1.000 mg/dl, con el consiguiente riesgo de complicaciones que ello conlleva^{16,19,20,27,37-40}. La pancreatitis aguda se ha descrito como complicación del tratamiento con IFN únicamente en 2 pacientes^{41,42}, y aunque en estos casos no se menciona el va-

lor de triglicéridos, se sabe que la hipertrigliceridemia grave y la quilomicronemia son factores implicados en la pancreatitis aguda lipémica⁴³. Es un dato a tener en cuenta que en la mayoría de los casos de hipertrigliceridemia grave descritos en relación con el IFN existía algún factor predisponente, como concentraciones de triglicéridos elevadas basalmente^{19,20,39}, diabetes mellitus²⁷ o etilismo crónico⁴⁰. De esto se deduce la importancia de evaluar los triglicéridos basalmente, ya que una cifra basal alterada puede traducir trastornos primarios del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como déficit familiares de LPL o Apo CII⁴⁴, que son poco frecuentes, o trastornos genéticos subclínicos que pueden ponerte de manifiesto al administrar un fármaco capaz de inhibir la actividad LPL e incrementar la producción de triglicéridos en el hígado. También estarán especialmente predispuestos a padecer mayores trastornos los pacientes con enfermedades concomitantes o en tratamiento con agentes capaces de producir una elevación secundaria de los triglicéridos plasmáticos, como pacientes diabéticos, alcohólicos o que tomen estrógenos, bloqueadores beta o tiazidas^{44,45}. Por otra parte, durante el curso de la terapia deben monitorizarse los valores de triglicéridos y colesterol HDL, especialmente en los pacientes más predispuestos. No existen guías o recomendaciones sobre la actitud más correcta en caso de detectar alteraciones del metabolismo lipídico secundarias a la terapia, pero deben ser factores a tener en cuenta la gravedad del trastorno y la respuesta al tratamiento en cada caso individual. Parece razonable indicar tratamiento dietético y seguimiento estrecho en los pacientes con hipertrigliceridemias leves y moderadas. En algunos pacientes con hipertrigliceridemia grave, el tratamiento con gemfibrozilo ha permitido controlar las concentraciones de triglicéridos y continuar el tratamiento^{37,39,40}, lo que parece indicado sobre todo en pacientes con respuesta favorable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR et al. The interferons. Mechanism of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266: 1375-1383.
- Dianzani F. Biological basis for the clinical use of interferon. *Gut* 1993; (Supl): 74-76.
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference, I: the interferon. *Proc R Soc Ser B* 1957; 258-267.
- Gutierrez JU. Cytokine therapeutics: Lessons from interferon alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1198-1205.
- Goodkin DE. Interferon β therapy for multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1486-1487.
- Tilg H. New insights into the mechanism of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997; 112: 1017-1021.
- Samuel CE. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology* 1991; 183: 1-11.
- Belardelli F, Gresser I. The neglected role of type I interferon in T-cell response: implications for its clinical use. *Immunol Today* 1996; 17: 369-371.
- Aman MJ, Tretter T, Eisenbeis I, Bug G, Decker T, Aulitzky WE et al. Interferon- α stimulates production of interleukin-10 in activated CD4+ T cells and monocytes. *Blood* 1996; 87: 4731-4736.
- Vial T, Baily F, Descotes J, Trepo C. Effets secondaires de l'interféron alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 462-489.
- Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Supl 1): 112-121.
- Giustina G, Favaro S, Ruol A, Fattovich G. A survey of clinical toxicity of alfa interferon in 11241 patients with chronic viral hepatitis. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 203-204.
- Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995; 22: 364-369.
- Massaro E, Borden E, Hawkins J, Wiebe D, Shrager E. Effects of recombinant interferon- α 2 treatment upon lipid concentrations and lipoprotein composition. *J Interferon Res* 1986; 6: 655-665.
- Ruiz-Moreno M, Carreño V, Rúa MJ, Cotonat T, Serrano B, Santos M et al. Increase in triglycerides during α -interferon treatment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 384-388.
- Hudes BK, Cheatham AK, Sanyal AJ, Luketic VA, Purdum PP, Schiffman ML. Interferon causes elevation of serum triglycerides during the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 104: A918.
- Malaguarnera M, Giugno I, Ruello P, Pistone G, Restuccia S, Trovato BA. Effect of interferon on blood lipids. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 43-48.
- Shinohara E, Yamashita S, Kihara S, Hirano K-I, Ishigami M, Arai T et al. Interferon alpha induces disorder of lipid metabolism by lowering post-heparin lipases and cholesteryl ester transfer protein activities in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25: 1502-1506.
- Fernández-Miranda C, Castellano G, Guijarro C, Fernández I, Schöbel N, Larumbe S et al. Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1901-1904.
- Peñarrubia MJ, Steegmann JL, Lavilla E, Casado F, Requena MJ, Picó M et al. Hypertriglyceridemia may be severe in CML patients treated with interferon alfa. *Am J Hematol* 1995; 49: 240-241.
- Soardo G, Pirisi M, Fonda M, Fabris C, Falletti E, Toniutto P et al. Changes in blood lipid composition and response to interferon treatment in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 1995; 15: 705-712.
- So K, Kioka K, Moriyoshi Y, Nebiki H, Okawa K, Oka H et al. Changes in serum lipids in patients with chronic hepatitis C during interferon beta therapy. *Gastroenterology* 1995; 108: A1-174.
- Rosenzweig B, Wiebe D, Borden E, Storer B, Shrager E. Plasma lipoprotein changes in humans induced by β -interferon. *Atherosclerosis* 1987; 67: 261-267.
- Mc Carthy ME, Lam NP, Wiley TE. High dose interferon (IFN) causes hypertriglyceridemia. *Hepatology* 1998; 28: A681.
- Ehnholm C, Aho K, Huttunen JK, Kostialainen E, Mattila K, Pikkarainen J et al. Effect of interferon on plasma lipoproteins and on the activity of postheparin plasma lipases. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 68-73.
- Schechtman G, Kaul S, Mueller RA, Borden EC, Kisseban AH. The effect of interferon on the metabolism of LDLs. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 1053-1062.
- Yamagishi S, Abe T, Sawada T. Human recombinant interferon alpha 2a (rIFN α -2a) therapy suppresses hepatic triglyceride lipase, leading to severe hypertriglyceridemia in a diabetic patient. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2280.
- García-Escaño MD, Andrade RJ, Valdivielso P, Alcántara R, Camargo R, González-Santos P. Effects of beta interferon (IFN) on serum lipoprotein metabolism in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Intern Med* 1999, 10 (Supl 1): 124.
- Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrini I, Sergeant C et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 416-420.
- Grünfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052.
- Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grünfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by TNF, IL-1 and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992; 130: 10-16.
- Price SR, Olivecrona T, Pekala PH. Regulation of lipoprotein lipase synthesis by recombinant tumor necrosis factor- the primary regulatory role of the hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys* 1986; 251: 738-746.
- Price SR, Mizel SB, Pekala PH. Regulation of lipoprotein lipase synthesis and 3T3-L1 adipocyte metabolism by recombinant interleukin 1. *Biochim Biophys Acta* 1986; 889: 374-381.
- Porat D. The effect of tumor necrosis factor alpha on the activity of lipoprotein lipase in adipose tissue. *Lymphokine Res* 1989; 8: 459-469.
- Liao W, Floren CH. Tumor necrosis factor up-regulates expression of low-density lipoprotein receptors on Hep G2 cells. *Hepatology* 1993; 17: 898-907.
- Grünfeld C, Dinarello CA, Feingold KR. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 and interferon-alpha stimulate triglyceride synthesis in Hep G2 cells. *Metabolism* 1991; 40: 894-898.
- Berruti A, Gorzegno G, Vitetta G, Tampellini M, Dogliotti L. Hypertriglyceridemia during long-term interferon-alpha therapy: efficacy of diet and gemfibrozil treatment. A case report. *Tumori* 1992; 78: 353-355.
- Sunderkötter C, Luger T, Kolde G. Severe hypertriglyceridemia and interferon- α . *Lancet* 1993; 342: 1111-1112.
- Graessle D, Bonacini M, Chen S. Alpha-Interferon and reversible hypertriglyceridemia. *Ann Inter Med* 1993; 118: 316-317.
- Bory F, García Rico A, Pedro-Botet J, Sola R. Hipertriglyceridemia severa en el curso del tratamiento con interferón- α en un paciente con hepatitis crónica por virus C. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 542.
- Sotomatsu M, Shimoda M, Ogawa C, Morikawa A. Acute pancreatitis associated with interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 1995; 48: 211-212.
- Hirose M. Improvement of Langerhan's cell histiocytosis and pancreatitis by alpha-interferon. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 462-463.
- Searles GE, Ooi TC. Underecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1806-1808.
- Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 551-567.
- Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783.