

# American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Hepatitis C

Jules L Dienstag,\* John G Mchutchison\*\*

\* Unidad Gastrointestinal (Servicios Médicos). Hospital General de Massachusetts, Departamento de Medicina y Oficina del Director de Educación Médica, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts. \*\* Instituto de Investigación Clínica de Duke, División de Gastroenterología, Centro Médico de la Universidad de Duke. Durham, Carolina del Norte.

Correspondence: Chair, Clinical Practice and Economics Committee, AGA National Office, c/o Membership Department, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814. Fax: (301)654-5920.

## Revisión técnica de la Asociación Americana de Gastroenterología sobre el tratamiento de la hepatitis C<sup>†</sup>

Abreviaturas usadas en este Trabajo:

**IC:** intervalo de confianza; **RVT:** respuesta virológica temprana; **TAAA:** terapia antirretroviral altamente activa; **IHA:** índice histiológico activo; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **IFN:** interferón; **UM:** unidades de millón; **CP:** coeficiente de probabilidades; **PEG:** pegilado; **ECA:** Estudio Controlado Aleatorizado; **RVS:** respuesta virológica sostenida.

En los Estados Unidos de América, la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es responsable aproximadamente de 40% de todas las enfermedades crónicas del hígado, resultando en 8,000-10,000 muertes anuales y es la indicación más frecuente de trasplante hepático.<sup>1-7</sup> La Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, realizada entre 1988 y 1994 entre 21,000 adultos, reveló la presencia de anticuerpos contra VHC (anti-VHC) en 1.8%, tres cuartas partes de los cuales tenían niveles detectables de ARN de VHC en suero.<sup>8</sup> Extrapolando esto a la población general de los Estados Unidos de América, estos hallazgos sugieren que aproximadamente cuatro millones de personas han sido infectadas y que tres millones tienen infección crónica por VHC. Entre aquellos sujetos de 40-59 años y entre sujetos de raza negra, la prevalencia de anti-VHC fue aún mayor. Además, los resultados de dichas encuestas serológicas pueden estar ofreciendo en realidad una estimación conservadora de la magnitud del problema, al no incluir a una proporción representativa de sujetos de poblaciones de alto riesgo tales como los usuarios de drogas intravenosas, personas encarceladas e indigentes. Las proyecciones basadas en las cifras actuales de la prevalencia de la infec-

ción y las tasas esperadas de progresión son preocupantes por el impacto potencial que tendrá el VHC en las siguientes dos décadas. Una cohorte simulada de la población de los Estados Unidos de América para el decenio 2010-2019 sugiere que la morbilidad y mortalidad asociadas con la hepatitis crónica C incrementará de manera drástica, resultando en 165,900 muertes por enfermedad hepática crónica, 27,700 muertes por carcinoma hepatocelular y \$10.7 billones de dólares americanos en gasto médico directo relacionado con VHC.<sup>5,9-12</sup> A escala global, con base en las estimaciones actuales de que existen 175 millones de sujetos infectados por VHC, la morbilidad, mortalidad y el gasto en salud actual y proyectado a futuro asociados a infección por VHC son asombrosos.

Estas cifras y proyecciones alarmantes han puesto de manifiesto la necesidad de prevenir y controlar la infección por VHC. Aunque es poco probable que las vacunas para prevenir la infección por VHC sean de utilidad práctica, la virtual eliminación del VHC del suministro de productos sanguíneos, gracias al escrutinio de los donadores y los cambios en el comportamiento que han resultado en la prevención de la transmisión del VHC

---

<sup>†</sup> Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2006; 130: 231-264. Bajo autorización expresa de la American Gastroenterological Association ELSEVIER Inc.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de literatura y las recomendaciones fueron preparadas por el Comité de Práctica Clínica y Economía de la Asociación Americana de Gastroenterología. El trabajo tuvo la aprobación del Comité el 17 de septiembre de 2005 y del Consejo Regulador de la AGA el 6 de noviembre de 2005.

por el uso de drogas inyectadas, han reducido de manera dramática la frecuencia de nuevas infecciones.<sup>13-19</sup> A pesar de ello, el acúmulo de décadas de alta incidencia de hepatitis C aguda en individuos en riesgo, hace que en la actualidad exista un gran reservorio de sujetos con hepatitis C crónica.<sup>20</sup> Afortunadamente, en fechas recientes se han logrado avances sustanciales en el tratamiento antiviral; de manera que esta infección viral crónica puede ser curada en una proporción sustancial de pacientes y el impacto ulterior de la hepatitis C será posiblemente minimizado por éste y futuros avances en el tratamiento.<sup>21</sup>

Para fundamentar esta revisión técnica<sup>22</sup> se realizó una búsqueda extensa de las bases de datos electrónicas disponibles (incluyendo MEDLINE, la Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, American College of Physicians Journal Club, *British Medical Journal* Clinical Evidence, EMB Reviews, CINAHL, EMBASE y HealthSTAR). Esta búsqueda fue realizada por una compañía dedicada a la medicina basada en evidencia, para identificar los artículos relevantes de 1990 a 2003. La búsqueda se limitó a estudios en humanos publicados en inglés. Se incluyeron también artículos relevantes identificados por los autores después de que había concluido la búsqueda inicial.

## ESCRUTINIO

En los EUA, de los 3-4 millones de personas con hepatitis C, tan sólo se han tratado aproximadamente a medio millón, y la mayoría permanece sin ser identificada. La mayoría de los casos diagnosticados de hepatitis C resultan de la serendipia médica, cuando sujetos asintomáticos con hepatitis C intentan donar sangre o cuando se les practican estudios de laboratorio como parte de una evaluación clínica de rutina o como parte de una evaluación para obtener un seguro médico. Dado que la frecuencia de hepatitis C en la población general es baja (<2%) y debido a que los estudios de escrutinio para anticuerpos anti-VHC, como cualquier otro método diagnóstico, tienen una frecuencia fija de falta de especificidad, no se recomienda el escrutinio rutinario de todos los adultos asintomáticos (quienes tienen una baja probabilidad de tener infección por VHC). Por ejemplo, entre donadores de sangre con una prevalencia de 1-2%, un estudio de escrutinio con especificidad de 98-99% será capaz de identificar un número similar de sujetos falsos positivos y verdaderos positivos. En contraste, en grupos de alto riesgo que tienen una elevada probabili-

dad de estar infectados (p. ej., sujetos transfundidos antes de 1992 [año en el que se introdujo el escrutinio anti-VHC], aquéllos con historia pasada o reciente de uso de drogas intravenosas, aquéllos con hemofilia que recibieron factores de coagulación antes de 1987 [cuando se introdujo el proceso para inactivar virus], aquéllos con exposición percutánea frecuente, aquéllos con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática crónica, o inmigrantes de países con alta prevalencia de infección por VHC),<sup>23</sup> los resultados verdaderos positivos sobrepasan sustancialmente a los falsos negativos, por lo que un resultado positivo es altamente predictor de la presencia de infección. Es en estas poblaciones, incluso en sujetos asintomáticos, en quienes se ha recomendado el escrutinio diagnóstico para infección por VHC por parte del Servicio de Salud Pública de EUA, paneles de expertos y sociedades médicas especializadas.<sup>23-26</sup>

Recientemente la Fuerza de Tarea de los Servicios Preventivos de los EUA concluyó, con base en un análisis de la literatura, que no existía información suficiente que demostrara que las pruebas de escrutinio mejoraran el desenlace clínico a largo plazo, incluso en sujetos de alto riesgo y aún con la existencia de terapia antiviral efectiva en el tratamiento de la hepatitis C.<sup>27,28</sup> Aunque efectivamente tal información a largo plazo está por generarse, otras sociedades profesionales y la Asociación Americana de Gastroenterología han tomado una posición opuesta a las conclusiones de la Fuerza de Tarea en el sentido de que la información actual no justifica la elaboración de recomendación alguna con respecto al escrutinio de personas con alto riesgo para infección por hepatitis C. Con base en diversos factores (la progresión documentada, aunque lenta en la mayoría de los casos, de hepatitis crónica a cirrosis, descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático, y/o muerte;<sup>7,29-39</sup> el beneficio documentado de la terapia antiviral en lograr la curación de la mitad de los sujetos tratados [a pesar de los efectos secundarios];<sup>40-42</sup> el retardo en la progresión de la fibrosis e incluso la resolución de la fibrosis o la cirrosis en pacientes tratados;<sup>43-47</sup> la potencial reducción en la frecuencia de hepatocarcinoma en aquellos pacientes con respuesta viral sostenida (RVS) al tratamiento antiviral según diversos informes en la literatura;<sup>48,49</sup> y el impacto favorable de la terapia antiviral en la supervivencia),<sup>50</sup> la Asociación Americana de Gastroenterología promueve fuertemente la postura en el sentido de que los sujetos de grupos de alto riesgo, aun en ausencia de síntomas, deben ser sometidos intencionalmente a escrutinio para infección por hepatitis C. Los pacientes que pertenecen a estos grupos de alto riesgo, y

en particular aquéllos con el diagnóstico establecido de hepatitis C, deben recibir información veraz sobre la historia natural de la hepatitis C; sobre la disponibilidad, eficacia y efectos adversos de la terapia antiviral; sobre la necesidad de abstenerse de beber alcohol; los riesgos de transmisión sexual; y acerca de las recomendaciones del Servicio de Salud Pública de los EUA sobre la vacunación contra hepatitis A y B.<sup>23</sup>

*Recomendación clase III<sup>2,51</sup> (Cuadro 1).*

## HISTORIA NATURAL

Después de la infección aguda por VHC, la mayoría de las ocasiones asintomática o mínimamente sintomática,<sup>52,53</sup> la recuperación es la excepción; pues la infección persistente ocurre en aproximadamente 85% de los casos. Entre aquéllos con hepatitis C crónica, sin embargo, la progresión de la enfermedad es variable, y, hasta cierto punto, la evaluación de la historia natural de la hepatitis C crónica se ve afectada por los sesgos de selección y referencia; la hepatitis C parece ser una enfermedad con mayor progresión en clínicas de enfermedades hepáticas o en centros de tercer nivel de atención<sup>30</sup> y menos progresiva en centros de primer y segundo niveles de atención médica.<sup>29</sup> Resultados de estudios retrospectivos y prospectivos sugieren que la progresión a cirrosis durante los primeros 20 años de infección ocurre en alrededor de 20% de los pacientes con hepatitis pos-

transfusional y en aquéllos atendidos en clínicas de hígado,<sup>30,54</sup> pero sólo en 7% de los pacientes con infección adquirida en la comunidad, en sólo 4% de donadores de sangre con infección por VHC, en 2-4% de niños con hepatitis C crónica postransfusional.<sup>29,55</sup> Existe una dramática dicotomía en la velocidad de progresión, no explicada claramente por diferencias en genotipo de VHC u otros factores virales, reflejada por la progresión a cirrosis del 0-2% entre mujeres jóvenes seguidas por hasta 17-20 años después de adquirir la infección tras recibir globulina anti-D Rh contaminada<sup>56,57</sup> en comparación con la progresión a cirrosis de 30% en menos de 11 años en pacientes con agamaglobulinemia que recibieron inmunoglobulina intravenosa contaminada.<sup>58</sup>

Las estimaciones hechas con base en la evaluación histológica seriada en conjunto con suposiciones acerca de la duración de la infección por VHC sugieren que la velocidad de progresión de la fibrosis en hepatitis C puede ser lenta, moderada o rápida,<sup>35,59-61</sup> sin embargo, la progresión de la fibrosis posiblemente no sea lineal,<sup>60-62</sup> y los factores que determinan la velocidad de progresión no se conocen de manera definitiva. Los factores que potencialmente contribuyen a la progresión de la fibrosis incluyen el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, enfermedades concomitantes que provocan daño hepático (p. ej., hepatitis B, hemocromatosis, esteatohepatitis), infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), daño histológico

### CUADRO 1

SISTEMA DE CODIFICACIÓN DE LA JERARQUÍA DE LA EVIDENCIA EMPLEADO POR LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Nivel de evidencia	
I	Ensayos clínicos controlados bien diseñados
II-1 <sup>a</sup>	Ensayos controlados bien diseñados con pseudoaleatorización
II-1b	Ensayos clínicos bien diseñados no aleatorizados
II-2 <sup>a</sup>	Estudio de cohorte (prospectivo) bien diseñado con controles concurrentes
II-2b	Estudio de cohorte (prospectivo) bien diseñado con controles históricos
II-2c	Estudio de cohorte (retrospectivo) bien diseñado con controles concurrentes
II-3	Estudio de casos y controles (retrospectivo) bien diseñado
III	Grandes diferencias en las comparaciones con respecto al tiempo y/o al lugar con o sin intervención (en algunas circunstancias éstas pueden ser equivalentes a niveles II o I)
IV	Opiniones de expertos con base en experiencia clínica; estudios descriptivos; informes de comités de expertos

NOTA: En un intento de estandarizar recomendaciones, el Comité de Guías de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología desarrolló categorías de evidencia con base en la calidad de la información que dio fundamento a las recomendaciones específicas,<sup>22</sup> como fueron adaptadas del informe CRD #4.<sup>51</sup> Éstas se encuentran anotadas al final de cada guía. Cuando estudios de diferente nivel jerárquico fundamentan una recomendación, se cita el nivel jerárquico más alto.

avanzado (es decir, actividad necroinflamatoria), elevación persistente de aminotransferasas, género masculino, edad mayor, grupo étnico (sólo en algunos estudios), obesidad, esteatosis hepática, inmunosupresión, y ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad.<sup>32,54,59,61,63-79</sup>

Entre los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis compensada, la supervivencia a 10 años es aproximadamente de 80%<sup>35</sup> aunque algunos informes señalan frecuencias menores (p. ej., supervivencia a ocho años de 67%),<sup>80</sup> sin embargo, la supervivencia a 10 años disminuye a 50% después del primer episodio clínico de descompensación hepática (p. ej., ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática).<sup>35</sup> En pacientes con cirrosis compensada por VHC la frecuencia anual de descompensación hepática es de 4-5% con mortalidad de 2-6%.<sup>35,81</sup> El riesgo de hepatocarcinoma se incrementa de manera ominosa después de aproximadamente tres décadas de infección, de manera casi exclusiva en el grupo de pacientes con cirrosis. Los pacientes con cirrosis asociada a infección por VHC tienen una incidencia anual de hepatocarcinoma que varía de 1 a 4% y en algunos centros ha llegado a ser de 7%.<sup>35-37,81,82</sup> Actualmente un tercio de los casos de hepatocarcinoma en EUA y 90% de los casos en Japón se asocian con hepatitis C crónica; la incidencia de carcinoma hepatocelular asociado a VHC se ha triplicado en la última década en los EUA y se ha cuadruplicado en las últimas cuatro décadas en Japón.<sup>37,52,83</sup>

Finalmente, la hepatitis C crónica progresa de manera gradual, lentamente en algunos y más rápidamente en otros. Idealmente, con las limitaciones actuales y los efectos adversos asociados a la terapia antiviral, debe proponerse tratamiento a los pacientes con enfermedad progresiva y posponerse o no ofrecerse a aquéllos con enfermedad temprana o inactiva.<sup>26</sup> De todas las variables clínicas, el grado de inflamación y el estadio de la fibrosis en la biopsia hepática son los de mayor utilidad para distinguir entre aquéllos que requieren tratamiento y aquéllos que no lo necesitan. Dado que en la actualidad la mayoría de los pacientes diagnosticados con hepatitis C han tenido la infección por 2-3 décadas, la biopsia hepática proporciona una evaluación adecuada del grado de severidad y de la progresión de la enfermedad en las décadas pasadas. Además, el análisis histológico de una biopsia basal es valioso no sólo para estimar el grado de daño hepático provocado durante las décadas previas, sino también para predecir la velocidad de la progresión histológica en las siguientes 1-2 décadas.<sup>84</sup>

## CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS ANTES DEL TRATAMIENTO

Todos aquellos sujetos con inmunoensayo enzimático positivo para anticuerpos anti-VHC y presencia de ARN de VHC deben considerarse como candidatos potenciales a recibir tratamiento antiviral.<sup>26,29</sup> En la actualidad no se recomienda el tratamiento antiviral en pacientes con hepatopatía descompensada, por lo que deben excluirse de tratamiento todos aquellos enfermos con cirrosis descompensada (calificación de Child-Turcotte-Pugh  $\geq 7$ , historia de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática).<sup>24,26</sup> El antecedente de enfermedad psiquiátrica grave y descontrolada (p. ej., depresión severa, ideación suicida) deben poner en duda la iniciación de tratamiento antiviral que podría precipitar o agravar estas condiciones; sin embargo, la depresión leve a moderada no debe ser una contraindicación.<sup>85</sup> En tales casos, el tratamiento antidepresivo y la evaluación psiquiátrica suelen ser suficientes para brindar el apoyo necesario al enfermo durante el tratamiento antiviral. La farmacodependencia y el consumo excesivo de alcohol se han asociado con pobre adhesión al tratamiento antiviral y desenlaces desfavorables; por ello, las decisiones acerca del tratamiento antiviral en sujetos que usan drogas intravenosas y en alcohólicos deben acompañarse de asesoría profesional, programas de detoxificación, y de preferencia, un periodo sostenido de abstinencia.<sup>26,85-87</sup> Finalmente, los pacientes con leucopenia marcada o trombocitopenia generalmente no toleran el interferón (IFN), y los pacientes con anemia marcada, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o insuficiencia renal no toleran el tratamiento con ribavirina, que causa anemia hemolítica con dosis dependiente.<sup>85</sup>

Cuando se introdujo inicialmente el tratamiento antiviral, todos los ensayos clínicos que lo avalaban se habían realizado en pacientes con aminotransferasas elevadas; aunque los pacientes con niveles normales de aminotransferasas de manera sostenida tienen menor posibilidad de progresión histológica que aquéllos con aminotransferasas elevadas,<sup>61,88-91</sup> este grupo responde al tratamiento antiviral tan bien como lo hacen los pacientes con aminotransferasas elevadas (ver texto más adelante).<sup>92,93</sup> La determinación de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) son parte importante de la evaluación diagnóstica de los pacientes con hepatitis C crónica, pero la elevación de los niveles de ALT y AST no es un requisito para ofrecer tratamiento.

### Pruebas virológicas para monitorear el tratamiento

En todos los candidatos a tratamiento antiviral se debe evaluar la presencia de ARN de VHC con un ensayo cuantitativo, lo que proporciona, por un lado, un nivel basal contra el cual evaluar la respuesta virológica al tratamiento, y por otro, sirve como un indicador pronóstico de respuesta al tratamiento antiviral. Los pacientes con niveles muy elevados de ARN de VHC responden de manera menos favorable al tratamiento antiviral en comparación con aquellos con niveles menores. Están disponibles técnicas de amplificación directa como la reacción en cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), así como las de amplificación de señal, como la de ADN ramificado, que permiten la cuantificación con límites de detección que van de  $10^1$  hasta  $10^6$  UI/mL.<sup>94,95</sup> Estos ensayos son de valor en demostrar la presencia de respuesta viral temprana (RVT), esto es, la reducción  $\geq 2\text{-log}_{10}$  en los niveles de ARN de VHC en las 12 primeras semanas de tratamiento (ver adelante).<sup>41,96</sup> Debido a que estos ensayos cuantitativos difieren en su sensibilidad y rango dinámico, se debe emplear siempre el mismo método antes y durante la terapia antiviral.<sup>94,95</sup> Se recomienda que para documentar la respuesta viral al final del tratamiento o la respuesta viral sostenida (RVS)  $\geq 6$  meses después de terminado el tratamiento, se utilice un método cuantitativo con mayor sensibilidad (como la PCR en tiempo real TaqMan, con un límite inferior de detección de  $\leq 50$  UI/mL) o una prueba cualitativa de ARN de VHC (con base en PCR o en el método de amplificación mediada por transcripción, con límite inferior de detección  $\leq 50$  UI/mL).<sup>94,95</sup>

A todos los candidatos a recibir tratamiento antiviral se les debe determinar el genotipo de VHC por métodos de inmunoensayo o por métodos moleculares.<sup>42,94,95</sup> Entre los seis genotipos conocidos de VHC, la mayoría de

los pacientes en Estados Unidos tienen el genotipo 1 (aproximadamente 70-80%) o los genotipos 2 o 3 (20-30%).<sup>97-100</sup> Se recomienda que para aquellos enfermos con el genotipo más resistente a tratamiento (RVS  $\leq 40\%$ -50%) el genotipo 1, se den 48 semanas completas de tratamiento con las dosis máximas de ribavirina (1000-1,200 mg/día); para los pacientes con genotipos 2 o 3 que son menos resistentes a tratamiento (RVS  $\geq 80\%$ ), son suficientes 24 semanas de tratamiento con dosis menores de ribavirina (800 mg/día).<sup>26</sup> Los pacientes con genotipo 4, infrecuente en EUA, pero frecuente en Egipto, presentan respuesta antiviral intermedia entre aquellos infectados por genotipo 1 y aquellos infectados por genotipos 2 o 3 y deberán recibir tratamiento por 48 semanas con dosis completas de ribavirina, al igual que el genotipo 1.<sup>100-103</sup>

### Biopsia hepática

Ni los parámetros clínicos ni de laboratorio, de manera individual o combinada, predicen con precisión el grado de actividad necroinflamatoria ni el nivel de fibrosis en el hígado. Por tanto, y a pesar del error de muestreo, la biopsia hepática permanece como el estándar de oro para evaluar el grado y avance de lesión histológica.<sup>84</sup> Los pacientes en quienes se está evaluando la posibilidad de tratamiento antiviral son candidatos a biopsia hepática para evaluar adecuadamente el nivel actual de daño hepático y para proveer información pronóstica con respecto a la progresión futura de la enfermedad.<sup>26,84</sup> Si en la biopsia hepática se documenta la presencia de fibrosis moderada a severa (estadio Ishak  $\geq 3$ , METAVIR  $\geq F2$  (Cuadro 2),<sup>104,105</sup> se espera que la fibrosis progrese y por ende se recomienda el tratamiento antiviral. Si en cambio, la biopsia demuestra lesión histológica de menor grado, la progresión puede ser tan lenta como para justificar la observación sin necesidad inmi-

**CUADRO 2**  
SISTEMAS HISTOLÓGICOS PARA LA ESTADIFICACIÓN DE LA FIBROSIS

Fibrosis	METAVIR <sup>105</sup>	Ishak <sup>104</sup>
Ausente	0	0
Fibrosis portal (algunos espacios porta)	1	1
Fibrosis portal (la mayoría de los espacios porta)	1	2
Fibrosis en puente (ocasional)	2	3
Fibrosis en puente (marcada)	3	4
Cirrosis incompleta	4	5
Cirrosis	4	6

nente de intervención terapéutica en una proporción de estos pacientes (ver recomendaciones de tratamiento).<sup>26</sup> La biopsia hepática percutánea se asocia a complicaciones potenciales, incluyendo hemorragia (1-3%), dolor (20-30%), peritonitis biliar (< 1%), neumotórax (< 1%), lesión visceral (< 1%), y muerte.<sup>84,106-108</sup> Por ello, el umbral para realizar una biopsia puede variar con el potencial para desarrollar complicaciones (p. ej., mayor riesgo en sujetos con coagulopatía). Además, en aquellos pacientes con genotipos 2 o 3, la posibilidad de respuesta es tan alta y la duración del tratamiento mucho menor que aquellos con genotipo 1 que los beneficios del tratamiento pueden pesar más que las consideraciones relativas a la gravedad del daño hepático y las posibilidades de progresión a futuro. Por ello, debido a estas consideraciones, algunas autoridades proceden sin una biopsia hepática basal en pacientes con genotipos 2 o 3, mientras otros obtienen biopsia hepática en todos los enfermos sin importar el genotipo, porque la histología basal es un predictor de respuesta al tratamiento independiente al genotipo.<sup>84</sup>

Finalmente, la obesidad<sup>109</sup> y/o la presencia de esteatosis hepática<sup>67,68,110</sup> requiere evaluación histológica, y se ha demostrado que la esteatosis es un factor predictor negativo de respuesta al tratamiento antiviral, especialmente en pacientes con genotipo 3,<sup>111</sup> pero también en aquéllos con genotipo 1.<sup>110</sup>

La biopsia hepática se puede realizar bajo guía ultrasonográfica o por el método tradicional de localización por percusión y auscultación. Igualmente, el procedimiento se puede realizar con agujas por aspiración o con pistola automatizada de biopsia. No existe información suficiente acerca de la superioridad de algún método sobre otro como para recomendar que se use un mismo método en todos los casos y por parte de todos los médicos, independientemente del nivel de capacidad y experiencia. Se debe hacer siempre todo lo posible para obtener una biopsia no fragmentada de al menos 1 cm de longitud.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

El tratamiento para la hepatitis C crónica ha evolucionado sustancialmente en la última década. La terapia inicial con IFN alfa tenía éxito limitado, pero la adición de la ribavirina y la ulterior pegilación del IFN resultaron en un marcado incremento en las tasas de respuesta. El estándar actual de tratamiento, por ende, es la combinación de IFN pegilado (PEG-IFN) y ribavirina,<sup>26</sup> y los motivos para esta selección se revisarán a continuación. Además, se revisará también la experiencia con regímenes anteriores.

### IFN alfa

Inicialmente, cuando se introdujo el tratamiento con IFN se aprobó un esquema de seis meses de tratamiento con tres inyecciones semanales de tres millones de unidades (MU) cada una. En los estudios iniciales el objetivo primario era la respuesta bioquímica, definida como la normalización de los niveles de ALT.<sup>112,113</sup> Dos meta-análisis, uno de 52 ensayos clínicos controlados (ECC) de tratamiento con IFN por 3-6 meses<sup>114</sup> y otro de 33 ECC de tratamiento por seis meses completos,<sup>115</sup> demostraron que la monoterapia con IFN resultaba en la normalización de los niveles de ALT al final del tratamiento en 51.2 y 45% de los sujetos, respectivamente, pero en tan sólo 21.7 y 21% de los pacientes, respectivamente, 3-6 meses después de haber discontinuado el tratamiento.

Cuando surgieron los ensayos virales para detectar el ARN de VHC, se observó que las tasas de respuesta eran menores que las informadas con los desenlaces menos estrictos de la normalización bioquímica. En un meta-análisis de 32 ECC realizados entre 1986 y 1996 en pacientes con hepatitis C crónica tratados con IFN alfa-2b (al menos 2 MU tres veces por semana por 24 semanas), se evaluó IFN comparado con placebo o sin tratamiento en 20 estudios, mientras que en 12 estudios se evaluaron diferentes dosis, duración o estrategias de tratamiento.<sup>116</sup> Se observó la normalización de niveles de ALT al final del tratamiento en 47% de los sujetos tratados en comparación con 4% de los controles (razón de momios [RM], 25.1;  $p < 0.0001$ ) y a seis meses de terminado el tratamiento 23% de los pacientes tratados en comparación con 2% de los controles mantenían niveles normales de ALT (RM, 17.8;  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, se observó respuesta viral al final del tratamiento en tan sólo 29% de los tratados, en comparación con 5% de los controles (RM, 9.4;  $p < 0.001$ ), y a los seis meses después del tratamiento se documentó RVS en 8% de los pacientes tratados y 1% de los controles (RM, 8.6;  $p < 0.001$ ). El empleo de dosis mayores, esquemas de inyecciones más frecuentes, preparaciones distintas, y la terapia de inducción con el uso inicial de dosis elevadas no tuvo un impacto favorable en la respuesta viral. En contraste, duplicar la duración del tratamiento a 12 meses resultó en un incremento de la RVS aproximadamente a 20%.<sup>116</sup> Además, diversos estudios demostraron menores tasas de respuesta en pacientes con genotipo 1, cirróticos y pacientes sin respuesta a tratamiento previo con IFN.<sup>117</sup> Los pacientes que obtuvieron RVS después de monoterapia con IFN mantuvieron respuestas bioquímicas, virológicas e histológicas hasta por 7-10 años en la mayo-

ría de los casos<sup>118,119</sup> y los niveles de ARN de VHC en hígado resultaron indetectables en 27 de 27 pacientes estudiados, sugiriendo que la RVS es equivalente a curación.<sup>118</sup>

### IFN y ribavirina

La adición de la ribavirina, un análogo sintético de guanosina, al tratamiento con IFN representó un avance mayor en el tratamiento de la infección por VHC. Aunque se demostró que la monoterapia con ribavirina es ineficaz,<sup>120-122</sup> los estudios piloto habían sugerido que la combinación de IFN y ribavirina era más eficaz que el IFN solo.<sup>117,123</sup> Un ensayo clínico pequeño, doble ciego y controlado con placebo demostró RVS en 18 de 50 pacientes (36%) en el grupo de IFN alfa-2b y ribavirina comparado con 9 de 50 pacientes (18%) en el grupo de IFN y placebo (p = 0.047).<sup>124</sup>

Este primer ensayo fue seguido de varios estudios que marcaron un hito al demostrar de manera consistente el aumento dramático en la respuesta a la terapia combina-

da, en especial en pacientes con genotipos 2 y 3.<sup>125-129</sup> Los estudios de McHutchison y cols. y de Poynard y cols. robustecieron la importancia de la duración del tratamiento por 48 semanas en pacientes infectados con genotipo 1.<sup>126,127</sup> Como se comentó previamente, aunque infrecuente en los Estados Unidos de América, la infección por VHC genotipo 4 es común, en otras partes del mundo (p. ej., Egipto) y, similar al genotipo 1, el genotipo 4 es más resistente al tratamiento.<sup>101-103</sup> Los predictores de respuesta al tratamiento identificados en los grandes ensayos clínicos controlados se muestran en el cuadro 3.

Kjaergard y cols. realizaron una revisión sistemática en 2001 para el grupo Colaborativo Cochrane que incluyó información de seis ensayos en los que los pacientes habían recibido monoterapia con IFN o terapia combinada de IFN/ribavirina.<sup>130</sup> En comparación con la monoterapia, la terapia combinada redujo la tasa de no respuesta (ausencia de RVS) en 26% en pacientes vírgenes a tratamiento (riesgo relativo, 0.74; intervalo de confianza [IC] de 95%, 0.70-0.78). Esta misma revisión sistemática,

**CUADRO 3**  
PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN HEPATITIS C CRÓNICA

Régimen	Genotipo distinto a 1	Carga viral baja	Ausencia de cirrosis	Género femenino	48 semanas de tratamiento	Edad ≤ 40 años	Superficie corporal 1 ≤ 2 m <sup>2</sup>	ALT ≥ 3 veces límite superior normal	Peso corporal más ligero
IFN alfa-2b/ribavirina <sup>126</sup>	✓	✓	✓	✓	✓				
IFN alfa-2b/ribavirina <sup>127</sup>	✓	✓	✓	✓					
PEG-IFN alfa-2a 180 µg <sup>142</sup>	✓	✓	✓			✓	✓	✓	
PEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg <sup>145</sup>	✓	✓							
PEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirina <sup>40</sup>	✓	✓	<sup>a</sup>			✓			✓
PEG-IFN alfa-2a 180 µg + ribavirina <sup>41</sup>	✓					✓			✓
PEG-IFN alfa-2a 180 µg + ribavirina <sup>42</sup>	✓	<sup>b</sup>			<sup>b</sup>				

<sup>a</sup>Ausencia de cirrosis o fibrosis en puente. <sup>b</sup>Para genotipo 1 (no para genotipos 2 y 3).

ca resumió también los desenlaces clínicos de los pacientes en los seis ensayos. Seis pacientes que recibieron terapia combinada y 12 que recibieron IFN en monoterapia desarrollaron cirrosis a pesar del tratamiento, según la evaluación histológica de las biopsias hepáticas después del tratamiento; sin embargo, y de manera esperada por la breve duración del seguimiento en estos ensayos, no ocurrieron episodios clínicos de descompensación de la cirrosis en ninguno de los enfermos. Uno de los pacientes del grupo de IFN en monoterapia desarrolló un hepatocarcinoma, pero ninguno de los enfermos en ambos grupos requirió trasplante hepático. Uno de los pacientes en el grupo de monoterapia se suicidó y hubo una muerte accidental en cada uno de los dos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en lo referente a morbilidad hepática ni a la mortalidad por cualquier causa en el grupo de terapia combinada en comparación con el grupo de IFN en monoterapia, sin importar la inclusión o exclusión del análisis de los sujetos con cirrosis (RM de Peto, 0.45 [IC 95%, 0.19-1.06] y RM de Peto, 0.29 [IC 95%, 0.04-2.10], respectivamente). Claro que estos estudios se realizaron en pacientes con hepatitis C bien compensada, y la duración del seguimiento en estos ensayos es sumamente corta como para poder observar alguna diferencia en la frecuencia de descompensación hepática o de mortalidad en una enfermedad cuya evolución clínica requiere de décadas y no meses.

A pesar de la clara contribución de la ribavirina a la eficacia del tratamiento con IFN, el mecanismo de acción de la ribavirina en hepatitis C crónica sigue siendo controversial. Entre los mecanismos propuestos, aunque no probados, del papel de la ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C crónica están la inmunomodulación (cambio de la respuesta inmune Th2 a Th1, supresión de la síntesis de interleucina-10), inhibición de la actividad de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina del huésped, depleción de las reservas intracelulares de guanósín trifosfato, inducción de catástrofes mutacionales, o un efecto antiviral directo moderado y transitorio en la fase inicial del tratamiento.<sup>131-140</sup> Cuando se usa en combinación con PEG-IFN, la ribavirina ha demostrado una reducción muy breve, menor a  $1\text{-log}_{10}$ , en los niveles de ARN de VHC en la fase temprana del tratamiento<sup>140</sup> además de incrementar la pendiente de la segunda fase de declinación viral, sin influir la primera fase de declinación (ver Terapia Antiviral y Cinética Viral) de los niveles de ARN de VHC durante el tratamiento antiviral.<sup>141</sup> Los modelos de cinética viral sustentan un efecto antiviral directo y excluyen el papel inmunomodulador de la ribavirina.<sup>141</sup>

### Monoterapia con PEG-IFN alfa

La unión de polietilenglicol a la molécula de IFN es la innovación más reciente en el tratamiento de la infección por VHC. La pegilación reduce la degradación y la depuración del IFN, prolongando así su vida media y permitiendo la aplicación de dosis semanales. Además de producir niveles elevados y sostenidos del IFN. En los estudios iniciales de PEG-IFN, incluidos los estudios de dosificación, se evaluó la monoterapia con PEG-IFN.<sup>142-145</sup> Se estudiaron los dos PEG-IFN: (1) PEG-IFN alfa-2b, una molécula lineal de 12-kilodalton con vida media terminal de 40 horas y media de depuración de  $94 \text{ mL} \times \text{h}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ , que se administra con base en el peso corporal ( $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  por dosis), y (2) PEG-IFN alfa-2a, una molécula ramificada de 40-kilodalton con vida media terminal de 80 horas y media de depuración de  $22 \text{ mL} \times \text{h}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ , administrada en dosis fija de  $180 \mu\text{g}$ . Ambos PEG-IFN duplicaron la RVS obtenida con sus contrapartes no pegiladas.<sup>142,144,145</sup> Estos estudios fueron alentadores porque demostraron no sólo la mejoría sobre la monoterapia con IFN estándar, pero también porque en algunos estudios,<sup>142,144</sup> aunque no en todos,<sup>146</sup> se observaron tasas de RVS similares a las obtenidas con terapia combinada de IFN/ribavirina. Por ello, estos estudios sirvieron de base para ensayos clínicos subsecuentes con la expectativa de que el tratamiento combinado de PEG-IFN y ribavirina resultaría aún más eficaz. Los predictores de respuesta al tratamiento con PEG-IFN de los ensayos clínicos grandes se muestran en el *cuadro 3*.

Cabe señalar que uno de los estudios de monoterapia con PEG-IFN fue el primer estudio prospectivo sustantivo confinado al tratamiento de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada.<sup>143</sup> El análisis post hoc de la información obtenida en estos estudios había sugerido que la presencia de cirrosis era un predictor de menor eficacia del tratamiento antiviral,<sup>126,127,142</sup> además de existir preocupación acerca de la seguridad de tratar a pacientes cirróticos con leucopenia y trombocitopenia relacionadas con hiperesplenismo. Este estudio, sin embargo, demostró que la monoterapia con PEG-IFN fue efectiva y bien tolerada (RVS del 30%) en pacientes con cirrosis por hepatitis C.<sup>143</sup>

En la actualidad no se ha definido de manera precisa el de la monoterapia con PEG-IFN. Aunque se ha recomendado el uso de PEG-IFN en monoterapia en aquellos enfermos con contraindicaciones al uso de ribavirina (por ej., aquellos con insuficiencia renal, hemoglobinopatías, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular), no se han publicado ensayos clínicos en esta población

de pacientes. Para aquellos pacientes que requieren de tratamiento antiviral, pero que tienen contraindicaciones para recibir ribavirina, la monoterapia con PEG-IFN representa actualmente su mejor opción. La dosis de PEG-IFN debe reducirse en los pacientes en diálisis (ver Insuficiencia Renal Crónica Terminal).

### PEG-IFN y ribavirina

Los grandes ensayos clínicos recientes se han enfocado al tratamiento con PEG-IFN y ribavirina.<sup>40-42</sup> Los dos primeros estudios, empleando tratamiento por 48 semanas de manera uniforme, han obtenido las mayores tasas de RVS informadas al momento.<sup>40,41</sup> Empleando PEG-IFN alfa-2b en dosis ajustada a peso de 1.5 µg/kg o PEG-IFN alfa-2a en dosis fija de 180 µg por semana, la RVS en estos ensayos clínicos fue de 54-56%; por primera vez se obtuvieron tasas de respuesta mayores a 40% en genotipo 1, siendo tan altas como de 42-46%. Impresionante también fue la frecuencia de RVS de 76-82% para los genotipos 2 y 3; aunque estas tasas de respuesta no fueron necesariamente mayores que aquéllas obtenidas en estos genotipos favorables con IFN no pegilado y ribavirina, la menor frecuencia de administración favorece la combinación de PEG-IFN y ribavirina, incluso para pacientes con genotipos 2 o 3. Por ende, la combinación de PEG-IFN y ribavirina se ha convertido en el estándar de tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente.<sup>26</sup> Los predictores de respuesta al tratamiento en estos ensayos clínicos controlados se muestran en el *cuadro 3*, y el peso relativo de los predictores de respuesta en los tres ensayos clínicos controlados de PEG-IFN y ribavirina se resu-

men en el *cuadro 4*. Desafortunadamente, ninguna de las dos preparaciones de PEG-IFN en combinación con ribavirina es más efectiva que el IFN estándar más ribavirina en pacientes con peso  $\geq 85$  kg.<sup>147</sup> Ahora que están disponibles dos preparaciones de PEG-IFN aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés), se han realizado comparaciones entre los resultados de los dos estudios iniciales con estos dos fármacos en un intento por determinar la mejor terapia. Sin embargo, a la fecha, los resultados de comparaciones contemporáneas “mano a mano” no han sido informados; por tanto, no es posible emitir conclusiones definitivas. Aunque resulta tentador hacer comparaciones, los dos estudios iniciales defieren sustancialmente en los detalles metodológicos y en la composición de la población de pacientes estudiados. El mejor brazo de tratamiento en el estudio de PEG-IFN alfa-2b fue aquél en el que se empleó una dosis de PEG-IFN ajustada al peso corporal, pero una dosis fija de 800 mg diarios de ribavirina.<sup>40</sup> En el estudio del PEG-IFN alfa-2a se usó una dosis fija de PEG-IFN, pero la dosis diaria de ribavirina fue mayor (1000-1200 mg), dependiendo del peso corporal  $< 75$  kg o  $\geq 75$  kg.<sup>41</sup> En el estudio de PEG-IFN alfa-2b, un análisis post hoc demostró que se obtuvo RVS en 61% del subgrupo de pacientes que recibieron una dosis de ribavirina mayor a 10.6 mg/kg.<sup>40</sup> Aunque este estudio no fue diseñado, ni tuvo el poder estadístico para evaluar la contribución de una dosis optimizada de ribavirina de acuerdo con el peso corporal (de hecho, la dosis óptima de ribavirina no ha sido definida), un análisis retrospectivo resaltó la importancia potencial de dosis elevadas de ribavirina y de la adhesión al tratamiento,<sup>148</sup> y una dosis subóptima de ribavirina pudo ha-

#### CUADRO 4

PESO RELATIVO DE LOS PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO COMBINADO DE PEG-IFN MÁS RIBAVIRINA IDENTIFICADOS MEDIANTE ANÁLISIS MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA SIN TRATAMIENTO PREVIO

Ensayo clínico de PEG-IFN/ribavirina	Alfa-2b <sup>40</sup>	Alfa-2a <sup>41</sup>	Alfa-2a <sup>42</sup>
Genotipo no 1	(< 0.0001)	3.25 (< 0.001)	5.4 (< 0.001)
ARN VHC $\leq 2$ millones copias/mL	(< 0.0001)	NS	1.71 <sup>a</sup> (0.034)
Ausencia de cirrosis/fibrosis en puente	(< 0.01)	NS	NS
Duración del tratamiento (para genotipo 1)	NA	NA	2.19 (< 0.0001)
Edad $\leq 40$ años	(< 0.01)	2.60 (< 0.001)	NS
Peso corporal más ligero ( $\leq 75$ kg)	NS	1.91 (0.002)	NS

NOTA. Los valores se expresan como IC (valores p). NS: no significativo; NA: no aplicable (es decir, variable no evaluada). <sup>a</sup>El nivel menor de ARN de VHC fue un factor predictor significativo en el subanálisis de 48 semanas de tratamiento contra 24 semanas de terapia, pero no para el subanálisis de dosis estándar de ribavirina en comparación con dosis baja de ribavirina (RM, 1.53; IC 95%, 0.93-2.52; p = 0.10).

ber tenido un impacto negativo en la frecuencia de respuesta viral en el estudio original de PEG-IFN alfa-2b/ribavirina. En lo que respecta a tolerabilidad del tratamiento, se observó una reducción en la frecuencia de depresión cuando se comparó la combinación de PEG-IFN alfa-2a y ribavirina (22%) con la combinación de IFN alfa-2b estándar y ribavirina (30%).<sup>41</sup> Aunque las diferencias en depresión entre ambos brazos de tratamiento fueron estadísticamente significativas, estos resultados han sido criticados por la forma subjetiva en la que se evaluó la depresión, y por no haber empleado un instrumento validado para depresión. En el estudio del PEG-IFN alfa-2b, la frecuencia de depresión empleando un instrumento validado, fue indistinguible de aquélla observada en pacientes del grupo de IFN alfa-2b estándar y ribavirina.<sup>40</sup>

De manera similar, algunos de los efectos secundarios sistémicos de la terapia fueron menos frecuentes en el grupo de PEG-IFN en comparación con el grupo de IFN estándar en el ensayo con PEG-IFN alfa-2a, pero no así en el de PEG-IFN alfa-2b;<sup>41</sup> sin embargo, una vez más, el hecho de que las poblaciones de pacientes enrolados en estos ensayos fueran discretamente diferentes pudo haber sido la causa de las diferencias en la frecuencia de efectos adversos. En el ensayo de PEG-IFN alfa-2b/ribavirina se enrolaron una proporción considerablemente mayor de pacientes con fibrosis en puentes o cirrosis (29%)<sup>40</sup> que en el ensayo de PEG-IFN alfa-2a/ribavirina (12%).<sup>41</sup> Además, una proporción mayor de pacientes en el estudio de PEG-IFN alfa-2b/ribavirina eran de Estados Unidos de América (68%)<sup>40</sup> que en el estudio de PEG-IFN alfa-2a/ribavirina (41%).<sup>41</sup> Como se ha informado con anterioridad, en los estudios que incluyen pacientes americanos, el peso promedio de los sujetos fue discretamente superior en el estudio de PEG-IFN alfa-2b/ribavirina (82 kg)<sup>40</sup> que en el de PEG-IFN alfa-2a/ribavirina (79.8 kg);<sup>41</sup> en teoría, esto podría haber favorecido al ensayo con PEG-IFN alfa-2a/ribavirina. Igualmente, la proporción de pacientes con genotipo 1 y niveles elevados de ARN de VHC estuvo desequilibrada entre los dos ensayos, favoreciendo al de PEG-IFN alfa-2a/ribavirina.<sup>41</sup> Existen al momento estudios en curso para definir la superioridad de alguno de los dos regímenes de PEG-IFN/ribavirina o para determinar si las modificaciones en dosis ajustada a peso en alguno de ellos será superior.

En ambos estudios los pacientes fueron tratados por 48 semanas;<sup>40,41</sup> ninguno de los dos estudios evaluó la posibilidad de tratamiento de menor duración en pacientes con genotipos 2 y 3 del VHC. Además, la combina-

ción de PEG-IFN y ribavirina había resultado tan efectiva en estudios preliminares que, potencialmente, la dosis completa de ribavirina podría no ser indispensable e incluso una duración más corta de la terapia podría ser suficiente incluso para pacientes con genotipo 1. Por tanto, en un estudio subsiguiente informado por Hadziyannis y cols., se evaluaron tanto la duración del tratamiento como la dosis de la ribavirina.<sup>42</sup> En este ensayo clínico controlado de PEG-IFN alfa-2a (180 µg una vez por semana) más ribavirina, los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a uno de cuatro grupos para recibir tratamiento por 24 o 48 semanas y para recibir 800 mg diarios o 1,000-1,200 mg diarios (con base en peso corporal) de ribavirina. En este estudio se documentó una elevada frecuencia de RVS en los pacientes con genotipos 2 y 3, independientemente del régimen recibido, pero la frecuencia óptima de RVS en genotipo 1 (52%, la más alta registrada hasta el momento actual) requirió de terapia de larga duración con las dosis mayores de ribavirina, independientemente del nivel basal de ARN de VHC (*Cuadro 5*). Entre los participantes de este ensayo de terapia combinada con PEG-IFN alfa-2a/ribavirina, los niveles de ARN de VHC tuvieron poco impacto en la frecuencia de RVS en genotipos 2 y 3, pero la RVS en los pacientes con genotipo 1 tratados por 48 semanas y con la dosis total de ribavirina fue tan sólo de 47% para aquéllos con carga viral basal > 2 millones de copias/mL, pero tan alta como de 65% para aquéllos con carga viral basal ≤ 2 millones de copias/mL. Por tanto, este estudio apoya las recomendaciones actuales<sup>26,69</sup> de dar tratamiento por 48 semanas con dosis altas de ribavirina en pacientes con genotipo 1, mientras que los pacientes con genotipos 2 y 3 pueden recibir tratamiento por tan sólo 24 semanas y con tan sólo 800 mg diarios de ribavirina. Un ensayo clínico controlado de 24 contra 48 semanas de tratamiento con PEG-IFN alfa-2b más ribavirina en sujetos con genotipos 2 y 3 demostró que también con esta preparación de PEG-IFN son suficientes 24 semanas de tratamiento.<sup>149</sup> Es más, en algunos pacientes con genotipos 2 y 3, podrían ser suficientes 12 semanas de tratamiento combinado (con dosis total de ribavirina ajustada a peso).<sup>150</sup>

En el estudio grande de Hadziyannis y cols.,<sup>42</sup> en el que se evaluó la duración del tratamiento con PEG-IFN y la dosis de ribavirina, se incluyó un grupo pequeño de 36 pacientes con genotipo 4. Ninguno de los cinco que recibieron dosis baja de ribavirina y corta duración del tratamiento respondieron, ocho de 12 (67%) respondieron a la dosis total de ribavirina con duración corta de tratamiento, cinco de ocho (63%) respondieron a dosis baja de ri-

## CUADRO 5

FRECUENCIA DE RVS EN EL ENSAYO DE HADZIYANNIS Y COLS.<sup>42</sup> EN EL QUE SE EVALUARON LA DURACIÓN DE LA TERAPIA Y LA DOSIS DE RIBAVIRINA EN PACIENTES TRATADOS CON LA COMBINACIÓN DE PEG-IFN ALFA-2A/RIBAVIRINA

PEG-IFN alfa -2a más ribavirina (mg/día)	No.	No. de semanas	RVS (%)	
			Genotipo 1	Genotipos 2 y 3
800	207	24	29	84
1000/1200	280	24	42	81
800	361	48	41	79
1000/1200	436	48	52 <sup>a</sup>	80 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Para pacientes con genotipo 1 el tratamiento por 48 semanas fue significativamente más efectivo que el tratamiento por 24 semanas ( $p < 0.001$ ), y la dosis estándar de ribavirina fue significativamente más efectiva que la dosis reducida de ribavirina ( $p = 0.005$ ). <sup>b</sup>Para pacientes con genotipos 2 y 3 el tratamiento por 48 semanas y la dosis estándar de ribavirina no fueron más efectivos que el tratamiento con duración de 24 semanas o con dosis reducida de ribavirina ( $p > 0.2$ ).

bavirina y duración completa de tratamiento combinado, y nueve de 11 (82%) respondieron a la dosis completa de ribavirina y duración prolongada de tratamiento combinado. Por ello, aunque el genotipo 4 pareció ser más sensible al tratamiento que el genotipo 1, se recomienda el uso de la dosis completa de ribavirina en combinación con duración prolongada de tratamiento en estos enfermos, pues con este esquema se logran tasas de RVS similares a las obtenidas en genotipos 2 y 3.

### Terapia antiviral y cinética viral

Los estudios de farmacocinética han demostrado que la reducción de los niveles de ARN de VHC durante el tratamiento con IFN sigue un patrón bifásico. Los niveles disminuyen rápidamente, declinando precipitadamente en los primeros dos-tres días, lo que es consistente con la inhibición de la replicación y/o liberación del VHC; posteriormente y durante varios meses, la pendiente de la reducción de VHC se hace menos pronunciada, lo que se cree refleja un mecanismo antiviral distinto (es decir, la pérdida de hepatocitos infectados).<sup>151-155</sup> Debido a que se ha demostrado que la RVS es más frecuente después de una cinética viral temprana favorable (es decir, una reducción más rápida y marcada de los niveles de ARN de VHC), se postuló el uso de terapia de inducción (dosis altas e inyecciones de IFN más frecuentes durante los primeros meses de tratamiento) como una forma de incrementar la frecuencia de RVS; sin embargo, como se discutió previamente, la terapia de inducción no es más efectiva que la terapia estándar en lograr RVS.<sup>116,154</sup> Sin embargo, como

predictor de RVS, la RVT es un acontecimiento clínico relevante, como se ha demostrado de manera convincente en estudios individuales y en el análisis de los datos combinados de los ensayos clínicos controlados de PEG-IFN y ribavirina.<sup>41,96,156</sup> La obtención de RVS está confinada al subgrupo de pacientes que demuestran RVT, definida como una reducción de  $\geq 2\text{-log}_{10}$  en los niveles de ARN de VHC durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Entre aquéllos con RVT, la probabilidad de lograr RVS es aproximadamente de 70%. Como predictor negativo, la RVT es aún de mayor utilidad. En ausencia de RVT, la probabilidad de lograr RVS es aproximadamente del 0-2%.<sup>156</sup> Además, Davis y cols.<sup>96</sup> informaron que, entre 380 pacientes con descenso  $\geq 2\text{-log}_{10}$  en los niveles de ARN de VHC durante las 12 primeras semanas de tratamiento, se logró RVS en 84% de aquéllos en quienes los niveles de ARN viral a las 12 semanas de tratamiento fueron indetectables mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), en comparación con sólo 21% de aquéllos en quienes los niveles de ARN de VHC a las 12 semanas eran aún detectables.

Otro factor importante en determinar la respuesta al tratamiento antiviral es la adhesión al mismo (especialmente en pacientes con genotipo 1). En un análisis retrospectivo de datos obtenidos en un ensayo clínico grande con IFN estándar y ribavirina, McHutchison y cols.<sup>148</sup> encontraron que la RVS era más frecuente en aquellos pacientes que habían recibido al menos 80% de las inyecciones proyectadas de IFN y al menos 80% de las cápsulas de ribavirina por al menos 80% de la duración anticipada del tratamiento.

## RESPUESTA HISTOLÓGICA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

En la mayoría de los estudios de IFN en monoterapia se ha demostrado un efecto benéfico del tratamiento antiviral en la histología hepática, incluyendo fibrosis,<sup>43,45,46,157</sup> y la mejoría en la actividad necroinflamatoria no estuvo confinada solamente a sujetos con respuesta bioquímica o viral.<sup>116</sup> Esta observación sugiere que el tratamiento con IFN puede tener un efecto benéfico sobre la histología hepática, aun en ausencia de RVS. Igualmente, en los ensayos clínicos de terapia combinada IFN/ribavirina, se documentó mejoría histológica; mediante la compilación de información en 1,509 pacientes incluidos en tres ensayos clínicos controlados, se demostró una reducción significativa en la progresión de la fibrosis entre aquellos pacientes tratados con IFN/ribavirina.<sup>44</sup> En un análisis de regresión de riesgos proporcionales se encontró que los predictores de reducción de la fibrosis fueron la RVS, la duración del tratamiento y el estadio basal de fibrosis. Poynard y cols.<sup>158</sup> encontraron que la terapia antiviral se asoció con la reversión de la cirrosis en un análisis de una base de datos en la que se combinaron los resultados de los ensayos clínicos controlados de PEG-IFN alfa-2b con o sin ribavirina. En un metaanálisis reciente de tres ensayos clínicos controlados de PEG-IFN alfa-2a *versus* IFN alfa-2a estándar en el que se evaluaron 1,013 pacientes con y sin cirrosis,<sup>142,143,146</sup> Cammà y cols.<sup>47</sup> encontraron que el PEG-IFN alfa-2a redujo con mayor efectividad la fibrosis en comparación con IFN alfa-2a y que la mejoría en la fibrosis fue confinada a sujetos que lograron RVS. En informes de Shiffman y cols.,<sup>159,160</sup> aun los no respondedores que tuvieron reducciones en los niveles de ARN de VHC demostraron mejoría en la actividad necroinflamatoria y/o fibrosis, mientras que en otros análisis, la mejoría histológica no correlacionó con mejoría en los niveles de ARN de VHC.<sup>44</sup>

De manera similar, en una revisión sistemática, para la Colaboración Cochrane, de la respuesta histológica al tratamiento combinado de IFN/ribavirina en comparación con monoterapia con IFN, Kjaergard y cols.<sup>130</sup> encontraron que la terapia combinada incrementó significativamente la probabilidad de respuesta histológica, expresada como la reducción en el componente necroinflamatorio del índice de actividad histológica (IAH) en pacientes sin tratamiento antiviral previo (riesgo relativo, 0.83; IC, 0.74-0.93; informado en cinco ensayos). Sin embargo, la terapia combinada de IFN/ribavirina, no proporcionó un beneficio significativo en el grado de fibrosis en com-

paración con IFN en monoterapia en pacientes vírgenes a tratamiento previo (riesgo relativo, 0.93; IC, 0.86-1.02; informado en cuatro estudios) o en pacientes con recaída y no respondedores (riesgo relativo, 0.85; IC, 0.66-1.08; informado en un estudio).

El análisis de los desenlaces histológicos en estudios de terapia antiviral se ha visto parcialmente limitado, aunque no invalidado, por una adhesión reducida en la realización de biopsias después del tratamiento, que ha sido consistente entre los diferentes estudios. En los estudios clave más recientes de la terapia antiviral, la frecuencia de biopsia al final del seguimiento han variado de 58%<sup>145</sup> a 67%<sup>144</sup> a 68%<sup>40,127,143</sup> a 73%<sup>126</sup> (los dos ensayos de PEG-IFN alfa-2a más ribavirina<sup>41,42</sup> no incluyeron evaluación de la respuesta histológica al tratamiento). Aunque la baja frecuencia de segundas biopsias reduce parcialmente la confianza sobre las conclusiones acerca de los efectos histológicos de la terapia antiviral, en los ensayos clínicos clave, para aquellos pacientes con biopsias pareadas, hubo mejoría histológica relativamente consistente en las puntuaciones del IAH de Knodell,<sup>161</sup> con mejoría en la actividad necroinflamatoria del IAH de 48-69% y del grado de fibrosis del IAH en 14-21% (*Cuadro 6*).

## EFEECTO DE LA TERAPIA ANTIVIRAL EN LOS DESENLACES CLÍNICOS

En la mayoría de los ensayos clínicos de terapia antiviral para hepatitis C crónica, se ha confinado la evaluación de los pacientes a periodos finitos de  $\leq$  un año de tratamiento y seis meses de observación al término del mismo.<sup>40-42,112,113,115,116,126,127</sup> Además, excepto por los ensayos iniciales a finales de la década de los años 80,<sup>112,113,162</sup> el desenlace primario en la mayoría de los estudios ha sido la RVS, un desenlace virológico más que clínico. Debido a la duración limitada del seguimiento en estos ensayos, y a que la historia natural de la hepatitis C crónica se desarrolló con relativa lentitud en el curso de muchos años e incluso décadas en la mayoría de los pacientes, los estudios de tratamiento antiviral no han sido diseñados para evaluar los beneficios potenciales de la terapia antiviral sobre desenlaces clínicos como morbilidad o mortalidad. En la revisión sistemática para la Colaboración Cochrane de Kjaergard y cols.,<sup>130</sup> no se identificó diferencia significativa en lo que respecta a la morbilidad relacionada con hepatopatía ni en la mortalidad por cualquier causa después del tratamiento combinado de IFN/ribavirina en comparación con IFN solo. Estos investigadores enfocaron su

**CUADRO 6**  
DESENLACE HISTOLÓGICO EN LOS GRANDES ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DE TERAPIA ANTIVIRAL PARA HEPATITIS C CRÓNICA

Régimen	% con mejoría de la inflamación (media del cambio del IAH basal)			% con mejoría de la fibrosis (media del cambio del IAH basal)		
	Todos los pacientes	RVS	Sin RVS	Todos los pacientes	RVS	Sin RVS
PEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg+ ribavirina <sup>40</sup>	68 (-3.4)	90 (-5.2)	38 (-0.8)	21 (-0.1)	26 (-0.3)	14 (+0.2)
IFN alfa-2b/ribavirina <sup>40</sup>	69 (-3.4)	91 (-5.3)	44 (-1.1)	20 (-0.2)	21 (-0.2)	19 (-0.1)
PEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg <sup>145</sup>	48 (-1.5)	77 (-4.0)	36	15 (+0.1)	21 (-0.1)	12
IFN alfa-2b/ribavirina por 24 semanas <sup>126</sup>	57 (-1.8)	88 (-4.4)	41 (-0.6)	16 (0.0)	24 (-0.2)	12 (+0.2)
IFN alfa-2b/ribavirina por 48 semanas <sup>126</sup>	61 (-2.4)	86 (-4.5)	39 (-0.5)	14 (0.0)	16 (-0.1)	12 (+0.2)
IFN alfa-2b/ribavirina por 24 semanas <sup>127</sup>	52 (-2.7)			22 (-2.0)		
IFN alfa-2b/ribavirina por 48 semanas <sup>127</sup>	63			19		

NOTA. La mejoría en la inflamación fue definida como un decremento  $\geq 2$  puntos en la escala de necroinflamación de Knodell.<sup>161</sup> La mejoría en fibrosis se definió como una reducción  $\geq 1$  punto en la escala de fibrosis de Knodell.<sup>161</sup> IAH, índice de actividad hepática.

revisión a ensayos de tratamiento con IFN estándar y no incluyeron las experiencias informadas con el esquema actual de tratamiento combinado (PEG-IFN y ribavirina). Ciertamente, los ensayos de terapia antiviral han demostrado mejoría en la calidad de vida, una medida de mejoría en morbilidad, después del tratamiento satisfactorio con IFN.<sup>163-165</sup> Además, Yoshida y cols.<sup>50</sup> y Kasahara y cols.<sup>166</sup> han descrito un incremento en la supervivencia y reducción en las complicaciones de la hepatopatía crónica después del tratamiento con IFN. Con base en proyecciones derivadas de la literatura de

la historia natural de la hepatitis C crónica y de la probada eficacia del tratamiento antiviral en ensayos clínicos, varios grupos han realizado análisis de decisión que han demostrado que la terapia antiviral es costo-efectiva, no sólo para aquellos pacientes típicamente incluidos en ensayos clínicos, sino también para aquellos con formas menos avanzadas de hepatitis C crónica.<sup>21,107,167-169</sup> En estos análisis, cuando el costo de la terapia se compara contra los desenlaces clínicos esperados de la hepatitis C crónica, se puede calcular que el tratamiento reduce los costos médicos directos, un modelo que apoya el valor

de la terapia antiviral en reducir las complicaciones clínicas fundamentales de la hepatitis C crónica.

Lo que resulta sumamente controversial es el efecto potencial de la terapia antiviral sobre el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). Más de una docena de informes, revisados por El-Serag,<sup>37</sup> han aparecido en la literatura implicando una reducción en la incidencia de CHC en sujetos tratados con IFN en comparación con aquellos que no han recibido IFN o en sujetos con respuesta viral en comparación con aquellos sin respuesta al tratamiento antiviral.<sup>48,49,81,170,171</sup> Sólo uno de estos estudios fue informado como un ensayo clínico controlado prospectivo;<sup>49</sup> sin embargo, en este estudio, la frecuencia extraordinariamente elevada de CHC (38%) en el grupo no tratado y la reducción de CHC incluso en sujetos no respondedores a IFN, ha generado reservas acerca de las conclusiones del estudio. El resto de estos estudios no fueron aleatorizados o eran retrospectivos y por tanto fueron potencialmente influidos por sesgos que favorecían el tratamiento de pacientes con etapas menos avanzadas de la enfermedad. Por ende, la reducción en la frecuencia de CHC entre los sujetos tratados pudo haber reflejado la inclusión en los grupos de tratamiento de pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad en quienes el riesgo de desarrollar CHC era menor, más que reflejar el efecto benéfico del tratamiento.<sup>37,172,173</sup> Por otro lado, varios estudios retrospectivos y prospectivos han sido incapaces de detectar reducción alguna en la frecuencia de CHC en pacientes con cirrosis por hepatitis C tratados con IFN.<sup>35,174,175</sup> En la actualidad se encuentran en desarrollo al menos tres estudios prospectivos y aleatorizados de terapia de mantenimiento con PEG-IFN en pacientes con hepatitis C y fibrosis avanzada diseñados para determinar el impacto del tratamiento prolongado en el subgrupo de pacientes con un riesgo elevado de descompensación y CHC.<sup>176</sup>

## EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO

Los efectos secundarios del IFN o PEG-IFN durante el tratamiento para hepatitis C incluyen los siguientes:

1. Síntomas sistémicos de tipo gripal.
2. Supresión medular (principalmente leucopenia y trombocitopenia).
3. Efectos emocionales, tales como irritabilidad, dificultad para concentrarse, alteraciones de la memoria y depresión.

4. Fenómenos de autoinmunidad, el más frecuente de los cuales es el desarrollo de tiroiditis autoinmune.<sup>40-42,112,126,142,143,145,177-179</sup>

La neutropenia es más frecuentes en aquellos pacientes que reciben PEG-IFN que en aquéllos que reciben IFN estándar; en los estudios de terapia combinada de IFN/ribavirina, la frecuencia de reducción de dosis debido a neutropenia fue mayor en pacientes tratados con PEG-IFN (18-20%) que en aquéllos que recibieron IFN estándar (5-8%).<sup>40,41,177</sup> Aunque la neutropenia es común en los pacientes tratados con IFN, el riesgo de infección permanece bajo, incluso para pacientes con neutrófilos totales < 500/mm<sup>3</sup>;<sup>179,180</sup> por tanto, aunque los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente en caso de neutropenia grave, rara vez se requiere el tratamiento con factores estimuladores de colonias de granulocitos. Además de estas cuatro amplias categorías de efectos adversos, los pacientes pueden experimentar adelgazamiento y caída del cabello, insomnio, alteraciones visuales (incluyendo, rara vez, hemorragias retinianas, que son más frecuentes en pacientes con alteraciones vasculares previas como diabetes e hipertensión), fatiga, pérdida de peso, reducción de la agudeza auditiva, neumonitis intersticial, pancreatitis, colitis y exacerbaciones de enfermedades inflamatorias como la psoriasis.<sup>177</sup> Los síntomas gripales responden bien al tratamiento con acetaminofeno o antiinflamatorios no esteroideos, se usan somníferos en caso de insomnio y se pueden usar antidepresivos para controlar los síntomas de depresión.<sup>177</sup>

La ribavirina contribuye para que se presenten efectos adversos adicionales, destacando el desarrollo de anemia hemolítica.<sup>181</sup> Un metaanálisis de 17 estudios reveló un incremento de 9% (IC, 4-13%) en el desarrollo de anemia (ribavirina *versus* no ribavirina),<sup>182</sup> siendo mayor en dos estudios asiáticos con diferencias de riesgo de 29 y 22% en comparación con el riesgo de 7% (IC, 3-12%) en los 15 estudios no asiáticos. Como era esperable, el riesgo de anemia asociado a la dosis de ribavirina  $\geq 1,000$  mg diarios fue mayor (diferencia de riesgo, 9%; IC, 4-14%) que aquél asociado a dosis de 800 mg diarios (diferencia de riesgo, 1%; IC, 4-6%).

En una revisión sistemática, la terapia combinada de IFN/ribavirina incrementó el riesgo no sólo de anemia, sino también de otros eventos adversos sobre aquéllos observados en los pacientes tratados con IFN en monoterapia.<sup>130</sup> En el grupo de terapia combinada *versus* el de monoterapia, el riesgo relativo de anemia fue 16.67 (IC, 5.68-48.89; informado en 17 estudios), de tos fue 1.66 (IC, 1.19-2.31; informado en tres ensayos), de dispepsia

fue 1.72 (IC, 1.17-2.54; informado en cuatro estudios), de disnea fue 2.03 (IC, 1.49-2.77; informado en dos estudios), de leucopenia fue 4.52 (IC, 1.55-13.23; informado en un ensayo), de faringitis fue 1.55 (IC, 1.14-2.12; informado en dos estudios), de prurito fue 2.32 (IC, 1.75-3.08; informado en nueve ensayos), y de exantema fue 2.37 (IC, 1.58-3.56; informado en siete estudios). La sinusitis también se asocia con ribavirina. La necesidad de reducir dosis fue mayor en el grupo de terapia combinada (riesgo relativo, 2.44; IC, 1.58-3.75; informado en 19 estudios), como también lo fue la frecuencia de suspensión del tratamiento (riesgo relativo, 1.28; IC, 1.07-1.52; informado en 25 estudios). En los pacientes tratados con ribavirina se ha observado también el desarrollo de crisis de gota, y, debido a que la se excreta por vía renal. Se debe evitar la ribavirina en pacientes con insuficiencia renal. Igualmente, debido a que la ribavirina es teratogénica en animales, el fármaco está contraindicado durante el embarazo, requiriendo de precauciones estrictas y control riguroso de la anticoncepción en mujeres en edad fértil y en sus parejas masculinas. En los ensayos para el registro de la terapia combinada de PEG-IFN/ribavirina, los efectos secundarios y las alteraciones de laboratorio resultaron en reducción de las dosis en 36-45% y en la suspensión del tratamiento en 5-16%.<sup>40-42</sup>

Al ser la anemia la complicación más frecuente de la ribavirina, se debe evitar su uso en pacientes con anemia grave y en pacientes que toleran mal el desarrollo de anemia, como aquellos con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Si durante el tratamiento antiviral se presenta anemia sintomática, se puede reducir la dosis de ribavirina o se puede agregar el uso de eritropoyetina. Estudios preliminares sugieren que la terapia con inyecciones de eritropoyetina mejora algunos síntomas de la anemia, mejora la calidad de vida y de las calificaciones de fatiga, y permite mantener dosis más elevadas de ribavirina,<sup>183-185</sup> sin embargo, a la fecha no se ha evaluado o demostrado mejoría en la frecuencia de respuesta viral temprana o RVS. Actualmente se encuentran bajo investigación ribavirinas de segunda generación como la prodroga vramidina, que está “dirigida” hacia el hígado al necesitar del metabolismo hepático para producir los metabolitos activos de la ribavirina,<sup>186,187</sup> en estudios preliminares, la combinación de vramidina y PEG-IFN se ha asociado con menor frecuencia y gravedad de la anemia.<sup>188</sup> Si los estudios confirmatorios demuestran eficacia y seguridad similares de la vramidina, es posible que se minimice la necesidad de reducir las dosis de

ribavirina y/o de emplear factores estimuladores de eritrocitos.

Aunque la depresión severa y los intentos de suicidio son infrecuentes entre los pacientes bajo tratamiento, estos efectos adversos psiquiátricos ameritan mención especial. En los grandes ensayos aleatorizados de IFN estándar más ribavirina, PEG-IFN en monoterapia, y PEG-IFN más ribavirina, la depresión fue la causa más frecuente de suspensión prematura del tratamiento<sup>126</sup> y el efecto adverso psiquiátrico más grave;<sup>142</sup> la muerte como resultado de suicidio ocurrió en un paciente en un ensayo de retratamiento con IFN/ribavirina en no respondedores<sup>178</sup> y en un paciente en uno de tres ensayos de terapia combinada con PEG-IFN/ribavirina.<sup>42</sup>

En el estudio de monoterapia con PEG-IFN en pacientes con cirrosis (o fibrosis avanzada), de Heathcote y cols.,<sup>143</sup> dos pacientes fallecieron a consecuencia de falla hepática y otro más por CHC a los seis meses, a más de un año después del término del tratamiento, y un paciente murió a consecuencia de hemorragia cerebral después de una aparente sobredosis de metadona 24 días después de haber completado el tratamiento. Generalmente los pacientes con cirrosis compensada toleran bien el tratamiento antiviral, pero se requiere de vigilancia estrecha en este subgrupo de pacientes.<sup>26,101,143,189,190</sup> En los pacientes con cirrosis descompensada la terapia antiviral con IFN se ha asociado a efectos adversos que ponen en riesgo la vida<sup>189,191</sup> y por ende no se recomienda su uso rutinario.<sup>26,190</sup> En lugar de ello, estos pacientes deben ser referidos para su evaluación como candidatos a trasplante hepático. En centros de trasplante hepático seleccionados se desarrollan en la actualidad ensayos prospectivos de administración “cuidadosa” de dosis bajas de IFN con incremento progresivo de las mismas con el fin de reducir la carga viral de VHC antes del trasplante con el objetivo de reducir el riesgo de recidiva de la infección en el postrasplante.<sup>192-196</sup>

El manejo de los efectos adversos es de especial relevancia para mejorar el apego al tratamiento.<sup>148</sup> Es más factible que los pacientes completen su tratamiento cuando existe buen soporte por parte del equipo clínico, y para ello el personal de apoyo es de especial trascendencia.<sup>26,177</sup>

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Se recomienda la combinación de PEG-IFN y ribavirina para pacientes con hepatitis C crónica, con ARN VHC circulante, sin tratamiento antiviral previo y con evi-

dencia en la biopsia hepática de hepatitis moderada a severa (estadio METAVIR  $\geq$  F2, estadio Ishak  $\geq$  3, fibrosis septal o fibrosis en puente) y con enfermedad hepática compensada.<sup>26,29</sup> El tratamiento de elección es la combinación de PEG-IFN alfa-2b ajustada a peso (1.5  $\mu$ g/kg) o de PEG-IFN alfa-2a en dosis fija (180  $\mu$ g) en inyección subcutánea una vez por semana más ribavirina oral diaria. Los resultados de un ensayo clínico controlado grande<sup>42</sup> dan sustento a la recomendación en cuanto a que los pacientes con el genotipo 1, el más resistente al tratamiento, requieren de 48 semanas de tratamiento con dosis diarias más altas de ribavirina (1,000-1,200 mg, dependiendo del peso corporal  $<$  75 kg o  $\geq$  75 kg, dividida en dos tomas al día), mientras que los pacientes con genotipos 2 y 3, que son menos resistentes, pueden ser tratados tan sólo durante 24 semanas y con 800 mg diarios de ribavirina (en dosis dividida dos veces al día). Es más, 12 semanas de tratamiento son suficientes en pacientes con genotipos 2 y 3 en quienes los niveles de ARN de VHC son indetectables a la semana cuatro.<sup>150</sup> En el grupo de pacientes con genotipos 2 y 3, los pacientes con genotipo 2 tienen mayor posibilidad de obtener RVS que los genotipo 3;<sup>149</sup> para los pacientes con genotipo 3 que tienen niveles elevados de ARN de VHC o fibrosis avanzada en la biopsia, muchos expertos recomiendan tratamiento durante 48 semanas. Para los pacientes con genotipo 4 se recomiendan 48 semanas de tratamiento con PEG-IFN y dosis elevada de ribavirina (1,000-1,200 mg). (Con base en los resultados del estudio de registro de PEG-IFN alfa-2b más ribavirina,<sup>40</sup> se aprobó la dosis de ribavirina de 800 mg/día para el uso rutinario de la terapia combinada, sin importar el genotipo; sin embargo, el consenso de la mayoría de los expertos es que en los pacientes con genotipo 1 se deben usar dosis de ribavirina elevadas y ajustadas al peso corporal).<sup>26,69,197</sup>

#### *Recomendación categoría I*

Para los pacientes con cambios histológicos más leves (estadio METAVIR F1, Ishak  $<$  3) (y aminotransferasas normales; ver texto más adelante), el riesgo de progresión de la enfermedad es menor.<sup>32,61,91</sup> Aunque los estudios diseñados para demostrar la eficacia del tratamiento antiviral combinado contemporáneo no tuvieron el poder para evaluar específicamente a los pacientes con lesión histológica leve, tales enfermos responden al parecer tan bien, o incluso mejor, que los pacientes con cambios histológicos más avanzada.<sup>92</sup> Por tanto, las decisiones respecto a este subgrupo de pacientes pueden ser individualizadas; a estos enfer-

mos se les puede aconsejar acerca del bajo riesgo de progresión de la enfermedad, aunque se les puede ofrecer también tratamiento (ver texto siguiente). Si se decide diferir el tratamiento en pacientes con lesión histológica leve, se deben realizar evaluaciones periódicas de laboratorio e histología.<sup>26</sup> Algunas autoridades han sugerido repetir la biopsia hepática a intervalos de tres años;<sup>26</sup> sin embargo, se carece actualmente de información que apoye una recomendación en cuanto a la frecuencia de la evaluación histológica. Las contraindicaciones actuales a la terapia incluyen cirrosis descompensada, embarazo, depresión descontrolada o enfermedad mental grave, farmacodependencia activa en ausencia de participación en un programa de detoxificación, enfermedad cardíaca o pulmonar avanzadas, citopenias graves, diabetes mal controlada, retinopatía, convulsiones, tratamiento inmunosupresor, enfermedades autoinmunes, o alguna otra condición comórbida mal controlada.<sup>24,26,198</sup> Aunque estas contraindicaciones excluyeron a una gran proporción de candidatos potenciales en los ensayos clínicos que validaron la terapia antiviral,<sup>198</sup> la eficacia y tolerabilidad del tratamiento en la práctica clínica son muy similares a las informadas en los ensayos multicéntricos de registro.<sup>199</sup>

#### *Recomendación categoría I*

Antes de comenzar la terapia antiviral se debe realizar una cuantificación basal de los niveles de ARN de VHC, que debe ser repetida con el mismo método a las 12 semanas de tratamiento. La incapacidad de lograr una reducción  $\geq 2\text{-log}_{10}$  en los niveles de ARN VHC (respuesta viral temprana, RVT) predice con certeza cercana al 100% la imposibilidad de obtener RVS.<sup>41,96,156</sup> Por tanto, y especialmente para los sujetos con pobre tolerancia al tratamiento antiviral, muchos expertos suspenden el tratamiento después de 12 semanas en pacientes que no logran la RVT.<sup>26</sup> Dado que se puede obtener beneficio histológico aun en ausencia de RVS,<sup>116,159,160</sup> algunos expertos dan tratamiento más allá de las 12 semanas aun en pacientes que no han alcanzado una RVT. Es de utilidad emplear ensayos cualitativos o un ensayo cuantitativo más sensible al término del tratamiento antiviral para determinar si hubo respuesta al final del tratamiento y a las 24 semanas después de haber completado el tratamiento para establecer la presencia o ausencia de RVS.<sup>26,156</sup> Es altamente probable que la RVS obtenida a seis meses postratamiento se mantenga indefinidamente en  $\geq 98\%$  de los pacientes, y la RVS a dos años representa la curación en todos los casos.<sup>43,45,118,119,200</sup>

En ausencia de contraindicaciones, se recomienda realizar una biopsia hepática antes del tratamiento para

evaluar el grado de inflamación y fibrosis.<sup>24,26,84,201</sup> Dado que la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica han tenido la enfermedad por varias décadas antes de recibir atención médica, una biopsia hepática basal proporciona información acerca de la progresión histológica de la infección por el VHC. Además el grado y estadio histológico son los mejores predictores de la progresión futura de la hepatitis C hacia cirrosis<sup>32</sup> y buenos predictores de la respuesta al tratamiento.<sup>40,126,127,142,202</sup> Los pacientes con hepatitis C moderada a grave son candidatos a terapia, mientras que aquéllos con hepatitis leve (estadio METAVIR < F2, estadio Ishak < 3) suelen progresar lentamente, lo que justifica no ofrecer tratamiento o postergarlo y proceder solamente con evaluaciones periódicas<sup>26</sup> (ver texto a continuación). Debido a que la respuesta al tratamiento antiviral es tan alta en pacientes con genotipos 2 y 3, algunos expertos tratan a este subgrupo de enfermos sin biopsia hepática basal.<sup>84</sup>

Durante el tratamiento se deben realizar evaluaciones clínicas y virológicas a intervalos mensuales a trimestrales. Se requiere la evaluación frecuente de los parámetros hematológicos para identificar anemia marcada, neutropenia, y trombocitopenia; está indicada la vigilancia de los niveles de tirotrófina para identificar la presencia de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Se recomienda la reducción de la dosis de PEG-IFN y ribavirina de acuerdo con los niveles de los parámetros hematológicos resumidos en el *cuadro 7*. Los médicos que tratan a los pacientes con hepatitis C deben evaluar cuidadosamente la presencia de síntomas depresivos e intervenir apropiadamente (por ej., contacto personal o telefónico para depresión menor, evaluación más frecuente e intensa, reducción de 25-50% en dosis del PEG-IFN, y/o agregar medicamentos antidepresivos para depresión moderada, y suspensión definitiva de la terapia antiviral y consulta y tratamientos psiquiátricos para depresión grave).

#### *Recomendación categoría I*

A continuación se revisarán las recomendaciones de tratamiento de otras poblaciones, la mayoría de las cuales no fueron abordadas en los ensayos clínicos de registro.

### **Otras poblaciones de pacientes**

***Pacientes con hepatitis C leve y/o niveles normales de ALT.*** Varios estudios han demostrado que los pacientes con niveles persistentemente normales de ALT tie-

nen menor evidencia de progresión histológica que los pacientes con niveles elevados de ALT, documentado mediante biopsia hepática seriada, en intervalos de hasta cinco años.<sup>61,88-91</sup> Por ello, algunos médicos prefieren dar seguimiento clínico sin tratamiento a estos pacientes. De hecho, entre pacientes con niveles normales de ALT seguidos por cinco años, hubo elevación de ALT en aproximadamente una quinta a una cuarta parte de ellos,<sup>89</sup> recalcando la importancia de la vigilancia estrecha en esta población. De manera similar, como se comentó con anterioridad, la progresión histológica es menos frecuente en pacientes con hepatitis C crónica y lesión histológica leve.<sup>32</sup> Finalmente, en los primeros ensayos de monoterapia con IFN en pacientes con niveles normales de ALT, la tasa de respuesta fue baja, y se presentaron elevaciones preocupantes de los niveles de ALT durante el tratamiento.<sup>24</sup> No obstante la estabilidad histológica en pacientes con enfermedad leve (grado y estadio histológico bajos)<sup>203</sup> y/o niveles normales de ALT,<sup>92,93,204-207</sup> la terapia combinada con IFN/ribavirina o con PEG-IFN/ribavirina, ha demostrado tener tasas de respuesta comparables a las observadas en pacientes con actividad bioquímica y lesión histológica más avanzada, y no se han observado elevaciones de los niveles de ALT durante la terapia combinada.<sup>92,93,204-208</sup> Además, los análisis de decisión en pacientes con hepatitis C crónica leve, desde el punto de vista bioquímico e histológico, han llegado a la conclusión de que, incluso en esta población de pacientes, la terapia antiviral es costo-efectiva.<sup>168,169,209</sup> Por tanto, muchos clínicos han decidido incluir como candidatos a tratamiento antiviral a pacientes con hepatitis C crónica con niveles persistentemente normales de ALT y/o con daño histológico leve. Dado que ésta es una indicación limítrofe para el tratamiento de este grupo de pacientes, y debido a la presencia de factores en pro y en contra del tratamiento, los clínicos pueden basar su decisión en las características particulares del enfermo, incluyendo la motivación y perspectivas del paciente, genotipo, actividad histológica y fibrosis, duración de la infección por VHC, edad, ocupación, síntomas y otros. Conforme el tratamiento se vuelve más efectivo y mejor tolerado, el umbral para tratar a estos pacientes disminuirá; inevitablemente, se ofrecerá en el futuro de manera rutinaria una terapia altamente efectiva con pocos efectos adversos, aun a pacientes con enfermedad muy leve.

#### *Recomendación categoría I*

***Fibrosis/cirrosis.*** A pesar de que la posibilidad de responder es menor que la identificada en los grandes

## CUADRO 7

## LÍMITES RECOMENDADOS PARA REDUCCIÓN DE LAS DOSIS DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA TRATADOS CON PEG-IFN Y RIBAVIRINA

Cifras de parámetros hematológicos	Reducción de dosis <sup>a</sup>
Cuenta de neutrófilos totales (/mm <sup>3</sup> )	
500-750	Reducir dosis de PEG-IFN <sup>b</sup>
< 500	Suspender PEG-IFN
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) <sup>c</sup>	
25,000-50,000	Reducir dosis de PEG-IFN <sup>b</sup>
< 25,000	Suspender PEG-IFN
Hemoglobina (g/100 mL)	
≤ 10	Reducir dosis de ribavirina <sup>d</sup>
≤ 8.5	Descontinuar ribavirina <sup>d</sup>

NOTA. Estas recomendaciones son útiles en seguir el tratamiento, pero no representan guías absolutas; aquellos que tratan a pacientes con hepatitis C crónica confían en su juicio clínico y la vigilancia estrecha de los pacientes. Se puede intentar reiniciar la terapia o instituir nuevamente dosis completas o elevar las dosis después de que las citopenias mejoren o se resuelvan. <sup>a</sup>La magnitud de la reducción de la dosis difiere entre las dos preparaciones de PEG-IFN, como se detalla a continuación. <sup>b</sup>Para PEG-IFN alfa-2b reducir la dosis al 50%; para PEG-IFN alfa-2a reducir la dosis a 135 µg. <sup>c</sup>Las cifras de plaquetas citadas aparecen en la información para prescribir del PEG-IFN alfa-2a (reducir dosis a 90 µg); en la información para prescribir del PEG-IFN alfa-2b, la cifra de plaquetas para reducir la dosis es de 80,000/mm<sup>3</sup> (reducción de 50% de la dosis) y para descontinuar el tratamiento es de 50,000/mm<sup>3</sup>. <sup>d</sup>Para PEG-IFN alfa-2b se recomienda una reducción en la dosis de 200 mg; para PEG-IFN alfa-2a se recomienda reducir la dosis a 600 mg/día. Como alternativa se puede administrar eritropoyetina.

ensayos clínicos de registro que involucraron primordialmente pacientes no cirróticos, los enfermos con cirrosis compensada o fibrosis avanzada con posibilidad de tolerar y responder al tratamiento son candidatas a terapia antiviral.<sup>40,126,127,142,143,189,210</sup> Así como las tasas de respuesta se han incrementado de manera general con la combinación de IFN/ribavirina, así también la frecuencia de respuesta en el subgrupo de pacientes con fibrosis en puente o cirrosis se ha incrementado y es en la actualidad de aproximadamente 40%, dependiendo del genotipo de VHC.<sup>42</sup> Sin embargo, en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis incluidos en los estudios de registro de PEG-IFN más ribavirina la frecuencia de RVS (43-44%) no fue mayor que la obtenida con IFN estándar y ribavirina (41%).<sup>40,190</sup> Aún así, y a pesar de la presencia basal de citopenias en el paciente cirrótico, la terapia combinada con PEG-IFN y ribavirina es un régimen más conveniente y no menos efectivo y por tanto se recomienda en este subgrupo de pacientes, como lo es en el paciente sin cirrosis.

*Recomendación categoría I*

No se recomienda la terapia antiviral en pacientes con cirrosis descompensada (bilirrubina > 1.5 mg/100 mL; tiempo de protrombina > 15 segundos [INR <sup>3</sup> 1.7]; albúmina < 3.4 g/100 mL; historia de ascitis, hemorragia de várices esofagagástricas, o encefalopatía hepática);<sup>191</sup>

estos pacientes deben ser referidos para evaluación como candidatos a trasplante hepático.<sup>26</sup>

*Recomendación categoría IV*

**Pacientes con recaída o no respondedores.** En un análisis reciente de 624 pacientes con respuesta al final del tratamiento con terapias basadas en IFN demostró que 98% de todas las recaídas ocurren en las 12 primeras semanas después de finalizado el tratamiento.<sup>211</sup> Los pacientes que experimentan una recaída (es decir, aquellos en quienes el ARN de VHC se vuelve indetectable durante el tratamiento y al final del mismo, pero que reaparece nuevamente tras completar la terapia antiviral) con frecuencia responden, pero presentan una nueva recaída con un siguiente curso del mismo tratamiento. Sin embargo, la posibilidad de lograr RVS en los pacientes con recaída puede ser tan alta como de 40-50% si son tratados con un segundo curso de terapia antiviral más eficaz.<sup>178</sup> Si este grupo de enfermos va a ser sometido a un segundo curso de tratamiento, se debe utilizar un régimen diferente y más efectivo.<sup>130,173,178,210,212-214</sup> Por ejemplo, en el estudio más grande de pacientes con recaída a IFN estándar, un curso de IFN estándar más ribavirina resultó en RVS en 50% de los pacientes.<sup>178</sup> Hallazgos similares han sido informados en otros estudios.<sup>215-220</sup> En el mismo tenor, los enfermos con recaída después de

un curso de monoterapia con IFN estándar o con terapia combinada de IFN estándar y ribavirina son candidatos a PEG-IFN y ribavirina. Los resultados de un estudio prospectivo apoyan esta afirmación al demostrar RVS en 42% de los pacientes que, habiendo experimentado previamente una recaída después del tratamiento con IFN estándar y ribavirina, fueron sometidos a un segundo curso de terapia con PEG-IFN y ribavirina durante 48 semanas.<sup>221</sup>

Entre aquellos no respondedores a IFN estándar, un segundo curso de tratamiento con la combinación de IFN/ribavirina rinde un incremento pequeño en la RVS ( $\leq 15\%$ ), determinado en ensayos aleatorizados o en metaanálisis de ensayos clínicos ya publicados, sin importar el tipo de preparación de IFN utilizada.<sup>130,173,204,212,216,218,219,222-224</sup> Para pacientes no respondedores a un curso de IFN estándar, con o sin ribavirina, un segundo curso de tratamiento con PEG-IFN y ribavirina incrementa la frecuencia de respuesta.<sup>204</sup> Este abordaje se evaluó en un ensayo de 604 pacientes con fibrosis avanzada que resultó en respuesta al final del tratamiento de 35% con RVS de tan sólo 18%.<sup>176,212</sup> La posibilidad de lograr RVS se incrementó (de acuerdo con el análisis de regresión multivariado) en pacientes que habían recibido previamente IFN en monoterapia (28%), aquéllos con genotipos 2 (65%) y tres (54%), pacientes sin cirrosis (23%), pacientes con razón AST/ALT  $\leq 1$  (23%), y pacientes con niveles basales de ARN de VHC  $< 1.5$  millones UI/mL (27%).<sup>176</sup> Una tercera parte de los que lograron RVT eventualmente lograron la RVS, mientras que la frecuencia de RVS en ausencia de RVT fue de tan sólo 1%.<sup>176</sup> Quizá la observación más relevante en este estudio fue el hecho de que, entre pacientes que no habían respondido a un curso de IFN estándar y ribavirina, sólo 12% logró RVS cuando fueron tratados con un segundo curso de terapia antiviral con PEG-IFN y ribavirina. Entre aquéllos cuya dosis de ribavirina durante las primeras 20 semanas de tratamiento fue  $\geq 80\%$  de la proyectada, la frecuencia de RVS fue de 21%, en comparación con 11% entre aquéllos que recibieron  $\leq 60\%$  de la dosis programada de ribavirina.<sup>176</sup> Deben considerarse estos factores, además de la tolerancia del paciente a tratamientos previos y la gravedad de la enfermedad hepática, al momento de la toma de decisiones con respecto a un nuevo curso de tratamiento en pacientes no respondedores.

#### *Recomendación categoría I*

**Hepatitis C aguda.** La infección aguda por VHC es generalmente asintomática y, por ende, pasa habitual-

mente inadvertida.<sup>18,52,53</sup> Esta observación y la notoria reducción en la incidencia anual de casos de hepatitis C aguda en la última década<sup>17</sup> han limitado los intentos de realizar ensayos clínicos en pacientes con hepatitis C aguda. La mayoría de la literatura inicial en el tema incluyó múltiples ensayos pequeños y no controlados, con diseños divergentes, algunos con desenlaces bioquímicos y otros con desenlaces bioquímicos y virológicos, pero varios estudios controlados han sido sometidos a metaanálisis. Un metaanálisis incluyó la información de cuatro ensayos aleatorizados, controlados con placebo, pero no cegados<sup>115</sup> que incluyeron entre 25-48 pacientes cada uno. Los pacientes fueron tratados con tres millones de unidades (MU) de IFN alfa-2b tres veces por semana durante tres meses en tres ensayos o con 3 MU diarias de IFN beta por cinco días seguido de 3 MU tres veces por semana durante tres semanas en el cuarto estudio. La frecuencia de RVS, medida a los 12 meses después de terminado el tratamiento, fue de 41% en los pacientes tratados en comparación con 4% en los pacientes del grupo control ( $p < 0.001$ ). Otro metaanálisis incluyó estos cuatro estudios más otros cinco (en total nueve estudios, cinco aleatorizados y cuatro no aleatorizados, ocho comparando IFN *versus* no tratamiento y uno en el que se evaluaron diferentes regímenes de IFN)<sup>225</sup> identificados en una búsqueda de MEDLINE; sin embargo, la RVS fue informada en sólo cinco estudios. En estos cinco ensayos, la frecuencia de RVS fue 44% más frecuente en los grupos tratados en comparación con los que no recibieron tratamiento, un efecto notorio a favor del tratamiento ( $p < 0.0001$ ; IC 95%, +33% a +56%). En otro metaanálisis que incluyó tanto ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, se analizaron de manera separada los pacientes que fueron tratados con IFN alfa e IFN beta.<sup>226</sup> Entre los estudios que emplearon tratamiento con 3 MU de IFN alfa-2b tres veces por semana durante 6-24 semanas, la RVS se incrementó en 33% en los pacientes tratados (IC 95%, +8% a +58%;  $p < 0.001$ ). El análisis de los estudio que emplearon dosis endovenosas diarias de IFN beta por 4-7 semanas favorecieron al tratamiento con una ganancia de 83% en RVS (IC 95%, 61-100%;  $p < 0.001$ ); sin embargo, el uso de este régimen terapéutico intenso por vía intravenosa de IFN beta ha sido confinado a Japón y no está disponible en Estados Unidos de América ni en Europa, y se puede lograr una eficacia similar con regímenes menos invasores (ver texto a continuación). Estos metaanálisis iniciales, sin embargo, apoyan la utilidad de la terapia antiviral durante la hepatitis C aguda.

Otros han informado los resultados de ensayos pequeños en los que se han empleado cursos cortos con dosis altas (es decir, diarias) de tratamiento durante la fase inicial de la hepatitis C aguda, pero sus resultados han sido contradictorios y la eficacia de tratar durante periodos limitados de tiempo (p. ej., hasta la normalización de los niveles de ALT<sup>227</sup> o durante aproximadamente un mes)<sup>228,229</sup> no han sido convincentes. El estudio más preciso fue un estudio alemán prospectivo, multicéntrico, abierto y no controlado en el que 44 pacientes con hepatitis C aguda fueron tratados, un promedio de 89 días después de la infección, con 5 MU diarias de IFN alfa-2b por cuatro semanas y después tres veces por semana durante 20 semanas más, con buena tolerancia; la RVS evaluada seis meses después de completado el tratamiento fue detectada en 43 pacientes (98%).<sup>230</sup> Aunque no se incluyó un grupo control en este ensayo, en otro estudio alemán, la frecuencia de aclaramiento espontáneo de la infección por VHC fue de 52% entre pacientes con hepatitis C aguda, predominantemente entre aquéllos con infección aguda sintomática.<sup>231</sup> Los excelentes resultados del ensayo terapéutico alemán,<sup>230</sup> a pesar del retardo de aproximadamente tres meses en iniciar el tratamiento, sugieren que un periodo de observación para permitir la depuración espontánea del virus antes de iniciar la terapia antiviral pudiera no afectar negativamente la frecuencia de respuesta. Asimismo, dado que la posibilidad de desarrollar infección aguda por VHC después de una punción accidental con aguja es tan sólo de aproximadamente 3% y debido a que el inicio de la terapia antiviral después de la detección de viremia por VHC es tan efectiva, no es necesario iniciar tratamiento antiviral profiláctico para prevenir la infección por VHC después de una punción accidental.<sup>23</sup>

Un estudio reciente de terapia antiviral en pacientes con hepatitis C aguda volvió a analizar el concepto de tratamiento con dosis altas por corta duración. Nombra y cols.<sup>223</sup> informaron los resultados de un ensayo clínico controlado en el que compararon el inicio temprano o tardío de tratamiento de corta duración en Japón. Se aleatorizaron 30 pacientes con hepatitis C aguda a recibir tratamiento con 6 MU diarias por vía intramuscular de IFN linfoblastoide por cuatro semanas, iniciando a las ocho semanas del inicio de la hepatitis aguda o después de un año de observación. En el grupo de intervención temprana, 13 de los 15 pacientes (87%) lograron RVS; en los otros dos pacientes, que presentaron una recaída después de las cuatro semanas iniciales de tratamiento, la aplicación de tratamiento por 20 semanas más (con 6 MU intramuscular tres veces por semana) resultó en RVS

en ambos (en total RVS del 100%). En el grupo de pacientes en quienes el inicio del tratamiento se retrasó hasta un año después de la hepatitis aguda, se logró RVS sólo en 40% después de las cuatro semanas de tratamiento cotidiano y en dos pacientes más después de 20 semanas de tratamiento tres veces por semana (en total RVS de 53%). Estos hallazgos sugieren que un periodo breve de terapia antiviral puede ser suficiente en la mayoría de los pacientes con hepatitis C aguda, esta observación refuerza la importancia de la intervención relativamente temprana. Por otro lado, el uso de inyecciones intramusculares diarias limita el atractivo de esta estrategia.

Con base en la información disponible, los pacientes con hepatitis C aguda deben ser candidatos a terapia antiviral.<sup>26,69,233</sup> Debido al efecto notorio de la monoterapia con IFN estándar en los pacientes con hepatitis C aguda, algunos han argumentado que la monoterapia es suficiente y que no se requiere la combinación con ribavirina.<sup>234</sup> Datos preliminares de monoterapia con PEG-IFN durante 24 semanas sugieren que la frecuencia de RVS es comparable a la observada con el régimen intensivo de IFN usado por el grupo alemán en el estudio descrito previamente.<sup>234</sup> En otro estudio de 40 pacientes con hepatitis C aguda, la mitad recibió tratamiento con PEG-IFN en monoterapia y la otra mitad recibió la combinación de PEG-IFN/ribavirina durante 24 semanas; se obtuvo RVS en 80% del grupo de monoterapia y en 85% del grupo de terapia combinada.<sup>235</sup> Dada la mayor eficacia de la terapia combinada de PEG-IFN/ribavirina en paciente con hepatitis C crónica, las dosis convencionales de dicha terapia combinada podrían representar una alternativa razonable en pacientes con hepatitis C aguda. De hecho, no se han establecido el régimen terapéutico óptimo, las dosis, el momento de iniciar el tratamiento, o el beneficio de agregar ribavirina al tratamiento con IFN, y la baja ocurrencia de hepatitis C aguda probablemente dificulten la comparación prospectiva de diferentes regímenes de tratamiento. Con base en la información disponible, muchos expertos iniciarían el tratamiento dentro de los 2-3 primeros meses después del inicio de la hepatitis aguda y extenderían la terapia combinada por al menos 24 semanas.<sup>233</sup>

#### *Recomendación categoría II-2b*

**Uso de drogas intravenosas.** En el pasado, el uso de drogas inyectables se consideraba como una contraindicación al tratamiento antiviral de hepatitis C;<sup>24</sup> sin embargo, en la actualidad los usuarios de drogas intravenosas representan uno de los grupos más grandes de sujetos con hepatitis C crónica y el subgrupo con mayor riesgo

de infección aguda por VHC.<sup>17,66,86,198,236</sup> Durante la Conferencia de Consenso del Tratamiento de la Hepatitis C de los Institutos Nacionales de Salud desarrollada en 2002, la atención se enfocó en este grupo desatendido y excluido previamente de la mayoría de los ensayos clínicos.<sup>26,85,86</sup> La adhesión al tratamiento es una de las preocupaciones en sujetos con uso activo de drogas intravenosas, como lo son también los efectos secundarios psiquiátricos de la terapia basada en IFN y el riesgo de reinfección por VHC. Asimismo, en sujetos que se han rehabilitado del uso de drogas inyectadas, incluyendo aquéllos en programas de mantenimiento con metadona, se consideraban como barreras potenciales al tratamiento los efectos secundarios psiquiátricos de la terapia antiviral, así como la disponibilidad de jeringas y agujas necesarias para el tratamiento.<sup>86,237</sup>

La experiencia con respecto al tratamiento de usuarios activos y rehabilitados de drogas inyectables ha sido muy limitada; sin embargo, en estudios preliminares, ambos grupos de sujetos han sido tratados, logrando RVS en proporción similar a la observada en pacientes no usuarios de drogas.<sup>238-241</sup> Se ha observado una reducción sustancial de la adhesión al tratamiento en algunos estudios, pero no en otros, particularmente más en aquellos sujetos con uso reciente de drogas inyectables; como era esperable, la comorbilidad psiquiátrica es más frecuente que en pacientes sin farmacodependencia, lo que no impide que estos enfermos sean tratados de manera efectiva. Sin embargo, los factores decisivos para el éxito del tratamiento en esta población de pacientes, incluyen la participación en el tratamiento de profesionales de la salud experimentados en el área de las adicciones y el enlace de la terapia antiviral con programas de rehabilitación de farmacodependencia.<sup>26,86,237</sup>

Estos resultados alentadores de los estudios iniciales señalan que los usuarios de drogas inyectables con hepatitis C pueden ser tratados exitosamente; el tratamiento se recomienda para aquellos drogadictos rehabilitados, incluyendo aquellos en tratamiento con metadona, y, con base en la revisión individual, para sujetos con uso activo de drogas inyectadas, especialmente cuando se lleva a cabo en conjunto con un programa de rehabilitación.<sup>26,86,237</sup> Se requieren estudios aleatorizados adicionales para evaluar los regímenes terapéuticos más seguros y eficaces; medir los niveles de adhesión y los factores que la favorecen; determinar el riesgo de recidiva del uso de drogas; definir los perfiles de seguridad, incluyendo el riesgo de depresión; y el im-

pacto de la terapia antiviral sobre los requerimientos de metadona.

#### *Recomendación categoría I*

**Alcoholismo.** El uso activo y excesivo de alcohol, que se ha demostrado se asocia con progresión de la hepatopatía en pacientes con hepatitis C crónica,<sup>59,242-245</sup> había sido considerado una contraindicación para el tratamiento antiviral.<sup>24</sup> Por ello, los pacientes que no cumplieran con un periodo de abstinencia de alcohol de al menos 1-2 años fueron excluidos de la mayoría de los grandes ensayos clínicos de terapia antiviral para hepatitis C crónica. Los ensayos clínicos que han incluido pacientes con consumo activo de alcohol son limitados, pero sugieren que el uso excesivo de alcohol reduce la posibilidad de responder al tratamiento.<sup>87,246-248</sup> Durante la Conferencia de Consenso del Tratamiento de la Hepatitis C de los Institutos Nacionales de Salud de 2002, el panel de consenso concluyó que el abuso activo de alcohol afectaba adversamente la respuesta al tratamiento, que se debía recomendar la abstinencia de alcohol antes y durante el tratamiento antiviral, que se debía enlazar el tratamiento del alcoholismo con los esfuerzos para tratar la hepatitis C en pacientes alcohólicos, que no se había establecido un nivel seguro de consumo de alcohol en pacientes con hepatitis C, y que incluso el consumo moderado de alcohol puede tener un efecto deletéreo en la progresión de la enfermedad hepática en pacientes con hepatitis C crónica.<sup>26,87</sup>

#### *Recomendación categoría II-1b*

**Pacientes de raza negra.** Los pacientes de raza negra tienen una mayor prevalencia de infección por VHC<sup>8</sup> y menores tasas de respuesta a la terapia antiviral (y cinética antiviral menos favorable) que los enfermos de raza blanca,<sup>77,101,155,245,249-254</sup> disparidades que permanecen aún sin explicación. El reconocimiento de menores tasas de respuesta entre pacientes de raza negra surgió del análisis retrospectivo de los resultados de los ensayos clínicos controlados de IFN en monoterapia (RVS de 2% en 40 pacientes)<sup>249</sup> y de terapia combinada de IFN/ribavirina (RVS de 11% en 53 pacientes).<sup>253</sup> Aunque un análisis posterior sugirió que la prevalencia incrementada de genotipo 1 era la causa de menor respuesta en pacientes negros,<sup>253</sup> la frecuencia de respuesta es también menor en enfermos negros con genotipo en comparación con enfermos blancos con genotipo 1,<sup>254,255</sup> y el genotipo no explican adecuadamente estas diferencias. La pobre tasa de respuesta en pacientes negros se confirmó en análisis retrospectivos adicionales de IFN en mo-

noterapia<sup>251,252</sup> y en dos ensayos prospectivos de terapia combinada con PEG-IFN/ribavirina en pacientes vírgenes a tratamiento,<sup>254,255</sup> así como en un ensayo prospectivo de un segundo curso de tratamiento con PEG-IFN/ribavirina en no respondedores a IFN o IFN/ribavirina.<sup>176</sup> Estos estudios sugieren, además, que la neutropenia constitucional observada con frecuencia en los enfermos negros no constituye un impedimento para el tratamiento.<sup>254</sup> Así, mientras los regímenes contemporáneos de PEG-IFN/ribavirina han mejorado la respuesta entre pacientes negros, sus tasas de respuesta permanecen sustancialmente inferiores que aquellas observadas en sus contrapartes de raza blanca. Aunque las expectativas de éxito son menores, se debe ofrecer terapia antiviral a los pacientes de raza negra con hepatitis C crónica.<sup>26</sup> Antes de iniciar la terapia antiviral, el médico tratante debe explicar a los pacientes negros la menor tasa de respuesta observada en ellos, y debe alentar la participación en ensayos clínicos para mejorar la respuesta en aquellos pacientes que no responden al tratamiento.

#### *Recomendación categoría I*

**Alteraciones hematológicas.** Antes de la introducción del escrutinio de hepatitis C en donadores de sangre, los pacientes con talasemia u otras hemoglobinopatías y los enfermos con hemofilia y otras alteraciones hereditarias de la coagulación se encontraban en mayor riesgo de adquirir la infección por VHC como consecuencia de transfusiones repetidas de sangre o factores de la coagulación, respectivamente.<sup>256-261</sup> Sin embargo, debido a su enfermedad hematológica, fueron excluidos de participar en los ensayos clínicos de registro de la terapia antiviral, y su respuesta al tratamiento contemporáneo con PEG-IFN/ribavirina no ha sido informado.

**Talasemia.** Para los pacientes talasémicos con hepatitis C crónica, la anemia crónica representa una contraindicación potencial para regímenes antivirales que incluyan ribavirina. Una inquietud en esta población es la exacerbación de anemia crónica por la presencia de anemia hemolítica dosis dependiente asociada con la ribavirina.<sup>181,182</sup> Además, muchos enfermos con talasemia presentan de manera concomitante, hemosiderosis severa y enfermedad hepática secundaria a depósito de hierro, incluyendo cirrosis. El uso de la terapia antiviral para hepatitis C ha sido estudiada en un número reducido de ensayos, el número de pacientes evaluados es muy pequeño como para obtener conclusiones significativas. En varios ensayos con número pequeño de participan-

tes, las tasas de RVS de monoterapia con IFN fueron comparables a las obtenidas en pacientes sin talasemia.<sup>85,262-267</sup> Tras la terapia combinada de IFN/ribavirina, la RVS informada en un grupo de 18 pacientes talasémicos fue tan alta como de 72%, pero la trascendencia de estos resultados se vio limitada por la muestra tan pequeña, y porque el tratamiento se acompañó de un incremento sustancial en los requerimientos transfusionales durante la terapia.<sup>268</sup> Por ende, este subgrupo de pacientes con anemia crónica y sobrecarga de hierro pueden ser tratados satisfactoriamente, pero el costo de los efectos adversos es mayor que el observado en pacientes sin talasemia. Para los pacientes talasémicos con hemosiderosis significativa, el tratamiento primordial, antes de considerar la terapia antiviral, debe enfocarse a la reducción de la sobrecarga de hierro.

**Hemofilia.** La frecuencia de RVS entre pacientes con hemofilia tratados con IFN en monoterapia o con combinación de IFN/ribavirina ha sido informada en un número limitado de ensayos clínicos, cada uno de los cuales tuvo un pequeño número de participantes. Las tasas de respuesta tienden a ser similares o notoriamente menores que aquellas de pacientes no hemofílicos; se ha informado que aproximadamente 30% responde a un año de terapia combinada.<sup>259,269-277</sup> Por ejemplo, en el ensayo clínico controlado más grande informado al momento,<sup>259</sup> 113 pacientes con alteraciones hereditarias de la coagulación fueron tratados con IFN alfa-2b (3 MU tres veces por semana) más ribavirina (1,000 mg/día) o IFN en monoterapia. La frecuencia de RVS en el brazo de terapia combinada fue de 29% comparado con 7% en el brazo de monoterapia. Los sujetos adolescentes tratados con la terapia combinada presentaron tasas significativamente mayores de respuesta que los adultos (59 vs. 15%;  $p < 0.001$ ).<sup>259</sup>

En general, estos pacientes deben recibir los mismos cuidados que los recomendados en otras poblaciones de pacientes infectados por VHC. Aunque no existe información basada en ensayos clínicos del uso de PEG-IFN y ribavirina en pacientes hemofílicos, es probable que los perfiles de seguridad y eficacia sean similares a lo observado en la población general de pacientes con hepatitis C. La duración del tratamiento debe ajustarse según el genotipo viral, y es posible la realización segura de biopsias hepáticas por un equipo experimentado trabajando con el apoyo de los hematólogos. Por ende, hasta que haya evidencia disponible, las opciones y recomendaciones de tratamiento deben adaptarse de lo observado en la población sin hemofilia.<sup>85,274</sup>

#### *Recomendación categoría II-2b*

**Niños.** Tan sólo una pequeña proporción de pacientes infectados por hepatitis C son niños. Al igual que los adultos, los niños con hepatitis C crónica generalmente se encuentran asintomáticos, y sus perfiles bioquímicos y hallazgos histológicos son similares a los observados en adultos; sin embargo, la tasa de progresión durante la infancia es más lenta que en la edad adulta.<sup>55,221,278,279</sup> Aún está por determinarse si el riesgo de progresión en el transcurso de la vida será también menor, por lo que se espera el resultado de estudios a largo plazo. Los principios generales de tratamiento en niños son similares a los del adulto. El tratamiento generalmente es bien tolerado por los niños, y la frecuencia de respuesta a IFN en monoterapia o combinación de IFN/ribavirina son semejantes a las informadas en adultos.<sup>26,69,278-281</sup> La ribavirina está disponible en formulación pediátrica líquida (40 mg/mL), y la dosis aprobada de IFN alfa-2b para uso pediátrico es de 3 MU/m<sup>2</sup>. La duración del tratamiento está determinada por el genotipo, y no se recomienda la terapia en pacientes menores de tres años. Actualmente se encuentran en progreso ensayos con PEG-IFN en combinación con ribavirina.

#### *Recomendación categoría I*

**Insuficiencia renal crónica terminal.** La elevada prevalencia de infección por VHC en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y el riesgo incrementado de progresión de la enfermedad hepática, así como la reducción en la supervivencia del injerto y el paciente después de trasplante renal e inmunosupresión,<sup>282-285</sup> ponen de relieve la naturaleza grave de esta infección en pacientes con insuficiencia renal.<sup>85</sup> Idealmente, sería deseable una terapia efectiva para la hepatitis C antes del trasplante renal; sin embargo, la ribavirina es excretada por vía renal (y no es eliminada a través de diálisis) y por ende se encuentra actualmente contraindicada en esta población, y los estudios de farmacocinética han demostrado que la depuración del IFN es menor en pacientes en diálisis comparada con pacientes con función renal normal.<sup>286</sup>

Aún así, los estudios de la terapia antiviral en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sugieren que la monoterapia con IFN es bien tolerada y que la frecuencia de RVS es mayor que la observada en pacientes con función renal normal.<sup>283,287,288</sup> Sin embargo, generalmente la cantidad de sujetos en estos estudios, de manera individual e incluso colectiva, fue muy escasa para apoyar conclusiones firmes, los efectos secundarios y los efectos adversos serios fueron más frecuente en esta población, y, en algunos estudios, la gran mayoría de los

pacientes tuvo que discontinuar el tratamiento prematuramente por la presencia de efectos adversos.<sup>289-295</sup> El papel de la terapia en esta población y la seguridad y utilidad de dosis menores de ribavirina<sup>85,296</sup> en combinación con PEG-IFN permanecen sin esclarecer y se encuentran actualmente bajo evaluación. Por tanto, en la actualidad permanece sin definir el papel de la terapia antiviral en esta población. Para el paciente individual deben ponderarse los beneficios potenciales del tratamiento contra el riesgo incrementado de toxicidad, y el tratamiento debe llevarse al cabo en centros con clínicos experimentados, e idealmente dentro de un ensayo clínico.

Para PEG-IFN alfa-2a el fabricante recomienda una reducción de 180 a 135 µg para pacientes con insuficiencia renal; para PEG-IFN alfa-2a, el fabricante no ha elaborado recomendación específica alguna con respecto a reducción de dosis en pacientes con falla renal, pero se recomienda la reducción de 50% en la dosis para otras indicaciones clínicas (p. ej., hematológicas).

Si un paciente con insuficiencia renal crónica terminal infectado por VHC está siendo considerado para trasplante renal, debe evaluarse el grado de fibrosis hepática, ya que la fibrosis avanzada y la presencia de cirrosis en esta población se asocian con una reducción de la supervivencia del injerto y del paciente.<sup>283</sup>

#### *Recomendación categoría II-2a*

**Enfermedad extrahepática.** Aunque la frecuencia de actividad de complejos inmunes circulantes es elevada en pacientes con hepatitis C crónica,<sup>297</sup> las manifestaciones extrahepáticas sintomáticas en la infección crónica por VHC son poco frecuentes en estos pacientes. En enfermos con vasculitis cutánea o glomerulonefritis resultado de la crioglobulinemia mixta esencial asociada a VHC, la respuesta a la terapia antiviral es variable y generalmente decepcionante. En un escaso número de estudios con un número pequeño de participantes, se ha informado la mejoría de la vasculitis cutánea y de glomerulonefritis durante el tratamiento, pero la RVS fue improbable,<sup>298-303</sup> no obstante los resultados prometedores de un estudio reciente.<sup>304</sup> Por tanto, muchos de estos pacientes requieren de terapia antiviral de mantenimiento por tiempo indefinido.<sup>24,305-307</sup> En casos refractarios se puede llegar a requerir de plasmaféresis y/o terapia citotóxica. Aunque de manera infrecuente, se ha informado la presencia de linfoma no Hodgkin de células B en pacientes con hepatitis C crónica.<sup>308</sup> Un informe prometedor señala que el linfoma de células B asociado a VHC responde al tratamiento antiviral con IFN.<sup>309</sup>

#### *Recomendación categoría IIb*

**Coinfección de VIH y VHC.** Aproximadamente un cuarto a un tercio de los sujetos infectados por VIH se encuentran coinfectados por VHC, presumiblemente por compartir formas de transmisión.<sup>310</sup> La coinfección VHC/VIH es particularmente frecuente en usuarios de drogas inyectables con infección por VIH, en quienes hasta 90% pueden encontrarse coinfectados por VHC. Con la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) y el incremento de la supervivencia que siguió en los pacientes infectados por VIH, la hepatitis C y sus complicaciones (enfermedad hepática acelerada, progresión de la fibrosis, frecuencia de cirrosis, y ocurrencia de hepatopatía avanzada, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma) se han convertido en una causa sustancial de morbilidad y mortalidad en personas con infección por VIH.<sup>73-76,310-317</sup> Debido al efecto deletéreo del VIH sobre la historia natural de la infección por VHC, todos los pacientes infectados por VIH deben ser sometidos a escrutinio para VHC; entre aquéllos con infección por VHC, se debe realizar una evaluación (incluyendo biopsia hepática) para determinar la necesidad de terapia antiviral.<sup>310,318</sup> Idealmente, la infección por VIH debe estar bien controlada con terapia antirretroviral antes de iniciar el tratamiento contra la infección por VHC.

Desafortunadamente, los pacientes con coinfección VIH/VHC responden de manera menos favorable a la terapia antiviral que los pacientes infectados sólo por VHC,<sup>310,319</sup> y la Administración de Alimentos y Drogas de los EU (FDA, por sus siglas en inglés) no ha aprobado el tratamiento antiviral para VHC en pacientes infectados por VIH. Aún así, recientemente cuatro ensayos clínicos han documentado la seguridad y eficacia de la combinación de PEG-IFN y ribavirina en esta población

de enfermos (*Cuadro 8*).<sup>320-323</sup> En el estudio 5071 del Grupo de Ensayos Clínicos en Adultos con SIDA realizado en Estados Unidos,<sup>320</sup> 133 pacientes adultos fueron asignados de manera aleatoria a recibir 48 semanas de tratamiento combinado con IFN alfa-2b 3 MU tres veces por semana o PEG-IFN alfa-2a 180 µg una vez por semana más ribavirina en dosis inicial de 600 mg/día (con incremento de la dosis en caso de buena tolerancia). Aunque el PEG-IFN fue superior al IFN estándar, la eficacia de la terapia con PEG-IFN/ribavirina fue mucho menor que la informada en pacientes mono infectados con VHC genotipo 1. La frecuencia de RVS en el grupo de PEG-IFN/ribavirina fue sólo de 14% para genotipo 1. Mientras que para los pacientes coinfectados con genotipos 2 y 3, la frecuencia de RVS fue de 73% después de 48 semanas de tratamiento, semejante a la informada en pacientes mono infectados por VHC (tratados únicamente por 24 semanas). El tratamiento fue bien tolerado, requiriendo la discontinuación de la terapia en sólo 12% de los enfermos, y el tratamiento antiviral para la hepatitis C no afectó el control de la replicación del VIH.<sup>320</sup>

En un estudio europeo, 416 pacientes con coinfección VHC/VIH (de los que aproximadamente 40% presentaban fibrosis en puente o cirrosis en la biopsia hepática inicial) fueron asignados a recibir, de manera aleatoria, 48 semanas de tratamiento con PEG-IFN alfa-2b (1.5 µg/kg semanalmente) o IFN alfa-2b (3 MU tres veces por semana) más ribavirina (800 mg/día). En el grupo de PEG-IFN, 27% lograron RVS, comparado con tan sólo 20% del grupo de IFN estándar ( $p = 0.047$ ). En el grupo de PEG-IFN la RVS en pacientes con genotipos 1 y 4 fue de 17%, mientras que en aquellos con genotipo diferente al 1 (genotipos 2, 3 y 5) la

#### CUADRO 8

ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DE PEG-IFN MÁS RIBAVIRINA *VERSUS* IFN ESTÁNDAR MÁS RIBAVIRINA EN PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH/VHC

Ensayo	ACTG 5071 <sup>320</sup>	RIBAVIC <sup>321</sup>	APRICOT <sup>322</sup>	Barcelona <sup>323</sup>
Duración (semanas)	48	48	48	48/24
Tipo de PEG-IFN	alfa-2b	alfa-2b	alfa-2 a	alfa-2b
RVS genotipos 1-4 (%) <sup>b</sup>	14	17	29	38
RVS genotipos 2-3 (%) <sup>b</sup>	73	44	62	53
Descontinuación del tratamiento (%) <sup>c</sup>	12	39	25	15

<sup>a</sup>Tratamiento durante 48 semanas para genotipos 1-4; 24 semanas para genotipos 2-3 con ARN VHC < 800,000 UI/mL. <sup>b</sup>Se presenta sólo la información para el grupo de PEG-IFN/ribavirina, superior al grupo de IFN estándar/ribavirina. <sup>c</sup>Resultados combinados de los 2 brazos de tratamiento (la frecuencia de discontinuación entre ambos grupos fue estadísticamente indistinguible).

RVS ocurrió en 44%. Se informaron eventos adversos serios en 35% de los pacientes, similar en ambos grupos, y el tratamiento se discontinuó en 39% de los enfermos, también similar en ambos grupos de tratamiento. En el grupo de PEG-IFN/ribavirina, se requirió de la reducción de la dosis de PEG-IFN en 33% de los pacientes y las dosis de ribavirina se redujeron en 23%; para el grupo de IFN estándar/ribavirina, la dosis de IFN se redujo en 21% y las de ribavirina en 15% de los pacientes.<sup>321</sup>

En un estudio clínico internacional extenso, el AIDS Pegasys Ribavirin Internacional Coinfection Trial,<sup>322</sup> 868 pacientes coinfectados por VHC/VIH fueron aleatorizados a recibir 48 semanas de tratamiento con IFN estándar alfa-2a (3 MU tres veces por semana) más ribavirina (800 mg/día), PEG-IFN alfa-2a (180 µg/semana) más placebo (monoterapia), o PEG-IFN alfa-2a (180 µg/semana) más ribavirina (800 mg/día). Nuevamente el régimen combinado de PEG-IFN/ribavirina demostró ser superior, y en este ensayo se lograron tasas de RVS tan altas como de 29% en pacientes con genotipo 1 y de 62% en aquéllos con genotipos 2 o 3. Se discontinuó el tratamiento en 25% de los pacientes a pesar de que en este ensayo se permitió el empleo de factores de crecimiento.<sup>322</sup>

Por último, en un ensayo clínico abierto de 95 pacientes (30% con fibrosis en puente/cirrosis) de un solo centro hospitalario de Barcelona, los enfermos fueron asignados al azar a recibir PEG-IFN alfa-2b (100 µg/semana para peso < 75 kg o 150 µg/semana para peso ≥ 75 kg) más ribavirina o IFN estándar alfa-2b más ribavirina (en ambos grupos, la dosis de ribavirina fue ajustada a peso corporal; 800 mg/día para peso < 60 kg, 1,000 mg/día para peso entre 60 y 75 kg, y 1,200 mg/día para peso > 75 kg). Los pacientes con genotipos 1 y 4 fueron tratados durante 48 semanas, mientras que los pacientes con genotipos 2 y 3 que tenían niveles basales de ARN de VHC < 800,000 UI/mL fueron tratados durante 24 semanas. En pacientes con genotipos 1 y 4, la RVS fue de 38% en el grupo de PEG-IFN comparado con 7% del grupo de IFN estándar ( $p = 0.007$ ); en pacientes con genotipos 2 y 3, la RVS fue de 53% en el grupo de PEG-IFN contra 47% del grupo de IFN estándar ( $p = 0.73$ ). El tratamiento tuvo que ser discontinuado por efectos adversos en 17% del grupo de PEG-IFN y en 12% del grupo de IFN estándar ( $p = 0.565$ ); se redujeron las dosis del tratamiento por efectos adversos en 42% de los pacientes del grupo de PEG-IFN y en 37% de los del grupo de IFN estándar ( $p = 0.667$ ).<sup>323</sup>

Tres de estos cuatro ensayos clínicos apoyan la recomendación de dar tratamiento completo por 48 semanas

con terapia combinada de PEG-IFN/ribavirina (al menos 600-800 mg diarios, o más si es tolerada) para pacientes coinfectados por VHC/VIH, independientemente del genotipo (de manera alternativa, algunos pueden elegir seguir las recomendaciones del consenso Europeo, que sugirió la dosis completa de ribavirina ajustada a peso [1,000-1,200 mg] para sujetos coinfectados con genotipos 1 y 4 y 800 mg de ribavirina para pacientes con genotipos 2 y 3).<sup>324</sup> La información de estos ensayos, sin embargo, demuestra que el régimen más avanzado para tratar la infección por VHC (es decir, terapia combinada de PEG-IFN/ribavirina), aunque es segura y efectiva en pacientes coinfectados por VHC/VIH, tiene una eficacia ostensiblemente inferior (especialmente en pacientes con genotipo 1 del VHC) a la lograda en pacientes mono infectados por VHC. Por ende, la mayoría de los pacientes coinfectados no responde al tratamiento contemporáneo. Queda aún por determinar si los beneficios histológicos a corto plazo observados durante el tratamiento con IFN, aun en aquellos sin respuesta viral,<sup>320</sup> se traducirían en un beneficio potencial de la terapia de mantenimiento en no respondedores. En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que correlacionen los beneficios histológicos y clínicos del tratamiento prolongado en pacientes coinfectados, no se puede recomendar actualmente una estrategia de terapia de mantenimiento.

Aunque la terapia antiviral para VIH y VHC se puede administrar con seguridad de manera conjunta,<sup>325</sup> se ha informado de una excepción. La ribavirina, que se ha demostrado puede incrementar la actividad y potenciar la toxicidad de la didanosina, no debe emplearse en pacientes que reciben didanosina para la infección por VIH.<sup>326</sup> Debido a la potencial interacción farmacológica en pacientes con HIV que reciben regímenes terapéuticos que incluyen didanosina, debe modificarse el tratamiento para el VIH en aquellos pacientes que comienzan la terapia combinada para la infección por VHC. Si la didanosina es indispensable para el régimen contra VIH, debe evitarse el uso de ribavirina. Además, el manejo del paciente con hepatitis C crónica coinfectado con VIH puede complicarse por la dificultad de distinguir entre los efectos del VHC, la hepatotoxicidad de la TARAA, y las infecciones oportunistas que afectan al hígado.<sup>327</sup> Por último, se ha informado de la reactivación de la actividad inflamatoria hepática asociada a VHC después de iniciada la TARAA en pacientes con coinfección por VHC/VIH, lo que se ha atribuido a la reconstitución inmune después del TARAA y la restauración de la actividad citolítica de los linfo-

citó T en contra de los hepatocitos infectados por VHC.<sup>328</sup>

### *Recomendación categoría I*

**Trasplante hepático.** La insuficiencia hepática terminal asociada a hepatitis C representa la indicación más frecuente de trasplante hepático.<sup>7,329-331</sup> La recidiva de la infección por VHC en el hígado nuevo, de acuerdo con la presencia de viremia, es universal después del trasplante hepático; sin embargo, durante los primeros años después del trasplante, la progresión clínica de la enfermedad hepática puede estar limitada, y, generalmente, la supervivencia temprana del injerto y el huésped se mantienen sin alteraciones.<sup>332,333</sup> Sin embargo, la progresión histológica se ve acelerada durante la media década después del trasplante, tiempo en el que más de la mitad de los pacientes tienen hepatitis moderada a grave y 10% tienen ya fibrosis avanzada o cirrosis.<sup>332,333</sup> No obstante el desenlace clínico favorable durante los primeros cinco años, finalmente, la recidiva de hepatitis C resulta en un deterioro en la supervivencia posttrasplante.<sup>334-336</sup> Además, parece haber un incremento en la frecuencia de rechazo agudo temprano en los pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis C.<sup>337</sup>

Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis C crónica puede presentar exacerbación de la hepatitis durante el periodo posttrasplante temprano, generalmente asociada a rechazo de difícil tratamiento.<sup>338</sup> La necesidad de incrementar la terapia inmunosupresora en tales pacientes incrementa la replicación del VHC, y a su vez, el daño hepático asociado a VHC.<sup>338-340</sup> Así, los episodios de rechazo agudo que requieren de tratamiento (p. ej., con bolos de metilprednisolona, globulina policlonal antilinfocito, o anticuerpos monoclonales contra células T) representan un factor de riesgo para la progresión acelerada de la hepatitis C después del trasplante.<sup>341,342</sup> La forma más agresiva, y afortunadamente menos frecuente, de recurrencia de hepatitis C después del trasplante hepático es la hepatitis colestásica fibrosante, en la que hay un daño hepático grave e inexorablemente progresivo caracterizado por fibrosis, colestasis e ictericia severa con actividad necroinflamatoria limitada.<sup>343,344</sup> La terapia antiviral (ver texto más adelante) y el retrasplante han sido inefectivos en estos casos.

Los resultados de la terapia antiviral para la recidiva de hepatitis C después de trasplante hepático han sido desalentadores, y los resultados de ensayos clínicos han sido cuando mucho contradictorios. La terapia

antiviral, iniciada de manera profiláctica inmediatamente después del trasplante para prevenir la recidiva de infección o iniciada después de que la recurrencia de hepatitis C posttrasplante se hace clínicamente evidente, incluso con la combinación de PEG-IFN y ribavirina, puede suprimir la replicación del VHC, pero resulta en RVS en <20% de los pacientes tratados.<sup>345-349</sup> Además, el IFN, el PEG-IFN, y la ribavirina no han sido bien tolerados después del trasplante hepático, requiriendo con frecuencia la reducción de las dosis por eventos adversos como anemia e infecciones graves. Sin embargo, un incremento en la frecuencia de rechazo agudo, como se ha informado en pacientes con trasplante renal tratados con IFN, se ha documentado con mucha menor frecuencia aunque sigue siendo un riesgo en receptores de trasplante hepático tratados con IFN.<sup>337,342,345,348,350</sup> Por tanto, los riesgos y beneficios de la terapia antiviral después del trasplante hepático, deben considerarse cuidadosamente en cada enfermo, y el tratamiento debe iniciarse con precaución por parte de equipos de trasplante con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C.<sup>342</sup> Dado que la inmunosupresión aumenta la replicación del VHC, lo que a su vez se asocia con un incremento en el daño hepático por el VHC y puede contribuir a la progresión de la enfermedad, las dosis de los fármacos inmunosupresores deben mantenerse al mínimo en pacientes que han sido sometidos a trasplante hepático por hepatitis C crónica. Aunque los candidatos a trasplante hepático (es decir, aquellos con cirrosis descompensada), no son candidatos a terapia antiviral con IFN, los intentos iniciales para erradicar la viremia por hepatitis C con dosis progresivamente mayores de tratamiento antiviral combinado antes del trasplante han sido alentadores;<sup>192-196</sup> aunque se espera información adicional.

El desarrollo de nuevas clases de agentes antivirales potentes y bien tolerados es una prioridad en pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis C.

### *Recomendación categoría I*

**Otras terapias médicas.** La asociación entre niveles elevados de hierro intrahepático y la falta de respuesta al tratamiento antiviral con IFN fue la base de la hipótesis que sostenía que la reducción de los depósitos de hierro mediante flebotomía podría incrementar la respuesta al IFN; sin embargo, los ensayos clínicos controlados no lograron demostrar beneficio alguno de la flebotomía,<sup>351,352</sup> por lo que ésta en la actualidad no juega papel alguno en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Se han evaluado una variedad de otros tratamientos médicos; sin embargo, a la fecha, ninguno ha demostra-

do eficacia en incrementar la frecuencia de RVS. Ninguna de estas terapias ha sido aprobada, y no se recomiendan para los pacientes con hepatitis C crónica.

Incluida en este grupo está la amantadina, que ha sido evaluada como monoterapia y en combinación con IFN y con IFN y ribavirina. Aunque en algunos estudios la amantadina pareció proporcionar un beneficio en algunos pacientes sin tratamiento previo<sup>353</sup> y en no respondedores,<sup>354</sup> la mayoría de los ensayos clínicos controlados no han demostrado beneficio alguno de la terapia con amantadina.<sup>355-359</sup> Por tanto, la amantadina no puede ser recomendada como parte de la terapia antiviral para hepatitis C crónica.

Como se comentó con anterioridad en el apartado de hepatitis C aguda, el IFN beta tiene propiedades similares a las del IFN alfa y por ello ha sido evaluado como tratamiento para la infección por VHC. Sin embargo, los estudios de tratamiento con IFN beta no han demostrado tener ventaja sobre el tratamiento con IFN alfa;<sup>360-363</sup> el IFN beta no ha sido aprobado para el tratamiento de la hepatitis C y por ende no puede recomendarse su uso. El IFN gamma, que tiene efectos antifibróticos potenciales resultado de la inhibición de la activación y proliferación de las células estelares hepáticas, también ha sido evaluado en pacientes con hepatitis C crónica. No obstante los resultados preliminares prometedores,<sup>364,365</sup> un ensayo clínico controlado multicéntrico (los resultados del cual no han sido aún publicados) fue incapaz de confirmar los efectos antifibróticos del IFN gamma en pacientes con hepatitis C crónica. De manera similar, la interleucina-10 fue evaluada en un ensayo de tres meses de duración, encontrando un nulo efecto antiviral,<sup>366,367</sup> pero sí un posible efecto antifibrótico.<sup>367</sup> Sin embargo, un ensayo clínico multicéntrico ulterior de interleucina-10 contra placebo durante un año no demostró efecto antifibrótico alguno en enfermos con hepatitis C crónica.<sup>368</sup> La timosina  $\alpha$ -1 es un péptido inmunorregulador que tiene efectos sobre la maduración de los linfocitos T, el reconocimiento antigénico y la producción de citocinas. Los resultados de dos ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia de la terapia combinada de IFN y timosina<sup>369,370</sup> demostraron una mejoría marginal de la respuesta bioquímica y viral, pero a la fecha no se ha observado un beneficio contundente de la timosina. Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos de mayor magnitud para evaluar el efecto de la terapia combinada de PEG-IFN/timosina.

#### *Recomendación categoría I*

**Terapia de mantenimiento.** Aunque con la terapia antiviral contemporánea se obtiene RVS en más de la mitad de los enfermos tratados, una proporción considerable de pacientes tratados no logra una respuesta duradera. Dada la dificultad de depurar la viremia por hepatitis C, estos pacientes no respondedores han sido considerados como candidatos para terapia de mantenimiento por tiempo prolongado. Se ha documentado mejoría histológica al final del tratamiento en tres cuartas partes de los enfermos tratados con IFN, a pesar de que la minoría logró RVS.<sup>116</sup> Además, se ha demostrado que la terapia antiviral con IFN se asocia con la reducción de la fibrosis hepática.<sup>43-45,157,371</sup> Estas observaciones sugieren que la terapia antiviral puede tener un impacto benéfico sobre la histología hepática, incluso en ausencia de respuesta viral. En dos ensayos preliminares, pequeños y aleatorizados, se evaluó el potencial efecto benéfico de la terapia de mantenimiento sobre la histología del hígado en no respondedores a IFN. En uno de los estudios, 53 pacientes no respondedores fueron asignados al azar a recibir IFN por 24 meses o a discontinuar el tratamiento.<sup>160</sup> En el grupo no tratado, no se documentó reducción en el grado de fibrosis y sí un deterioro en la progresión histológica. Mientras que en el grupo tratado, la media del grado de fibrosis se redujo de 2.5 a 1.7 (de 4), 80% de los enfermos presentaron mejoría histológica ( $p < 0.03$ ), y ninguno presentó deterioro histológico; la mejoría histológica estuvo confinada a los pacientes en quienes se logró la supresión del ARN de VHC. En otro estudio, 57 pacientes con niveles normales de ALT y persistencia de ARN de VHC después de un año de tratamiento con IFN, fueron asignados al azar a recibir tratamiento con IFN de manera continua durante un año con reducción gradual de la para mantener los niveles de ALT por debajo del límite superior normal o a no recibir tratamiento alguno.<sup>372</sup> Las biopsias hepáticas a los seis meses después del tratamiento demostraron una reducción significativa del grado de lesión histológica (necrosis e inflamación) en los pacientes tratados en comparación con los no tratados (media  $\pm$  desviación estándar,  $0.7 \pm 0.2$  vs  $1.1 \pm 0.3$ ;  $p < 0.05$ ). En el grupo tratado hubo una discreta reducción en el estadio de la fibrosis (media  $\pm$  desviación estándar,  $1.3 \pm 0.4$  que disminuyó a  $1.1 \pm 0.2$ ); mientras que en el grupo sin tratamiento el estadio de fibrosis aumentó (media  $\pm$  desviación estándar,  $1.3 \pm 0.4$  que aumentó a  $1.6 \pm 0.4$ ). Con base en los resultados de estos estudios se generó la hipótesis que sostiene que el tratamiento de mantenimiento con IFN en no respondedores podría retardar la progresión de la fibrosis o

inclusive limitar la progresión de la cirrosis hacia enfermedad hepática terminal. Por ello es que en la actualidad se encuentran en desarrollo varios estudios clínicos controlados, multicéntricos, de gran magnitud y de largo plazo (2-4 años) para evaluar el efecto de la terapia de mantenimiento con dosis bajas de PEG-IFN sobre los desenlaces histológicos y clínicos en pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada.<sup>176,373-375</sup> No se podrá emitir recomendación alguna con respecto al uso de la terapia de mantenimiento prolongada en pacientes que no han obtenido RVS hasta que no se cuente con los resultados de dichos estudios.

*Recomendación categoría I*

### Terapias alternativas

Las bases para las principales recomendaciones de tratamiento recién descritas están sustentadas por ensayos clínicos de tamaño y poder estadístico adecuado y científicamente controlados. A pesar de ello, muchos pacientes con hepatitis C crónica eligen confiar en las medicinas denominadas “alternativas y complementarias” que no han probado ser efectivas. Muy pocas de las preparaciones “naturales” y herbales que los pacientes con hepatitis C usan han sido sometidas a estudios clínicos; de aquéllas que sí lo han sido, la mayoría se ha evaluado en estudios con graves deficiencias metodológicas.<sup>367-368</sup> Incluso entre las pocas preparaciones herbales que han sido sometidas a estudios controlados con placebo, ninguna ha demostrado efecto alguno sobre los niveles de ARN de VHC o ha resultado en RVS.<sup>378</sup> Las terapias alternativas no juegan papel alguno en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

*Recomendación categoría I*

### COMENTARIOS FINALES

Se reconoce que la hepatitis C crónica es una enfermedad potencialmente progresiva con una incidencia de cirrosis de 20% a 20 años y, entre pacientes cirróticos, una incidencia anual de 1-4% de carcinoma hepatocelular. En el transcurso de los últimos 15 años se han logrado avances considerables en el tratamiento de la hepatitis C. La frecuencia de RVS a la terapia antiviral, equivalente a curación, se ha incrementado de < 10% cuando el único tratamiento disponible era un curso de monoterapia con IFN durante seis meses a cerca de 55% (80% en pacientes con genotipos 2 y 3)

con el tratamiento contemporáneo estándar de PEG-IFN más ribavirina. Efectivamente, el hecho de que más de la mitad de todos los pacientes con esta infección viral crónica puedan ser curados sienta un precedente; sin embargo, esto se ve parcialmente desfavorecido por la elevada frecuencia de efectos adversos y la pobre tolerabilidad de los medicamentos disponibles. Por otro lado, los ensayos virológicos han avanzado a la par con los avances en la terapia antiviral, y en la actualidad existen ensayos de amplificación estandarizados, con sensibilidad tan baja como de  $10^2$  viriones/mL y con un amplio rango dinámico, que pueden ser usados para evaluar la respuesta viral temprana, la respuesta final de la terapia y la RVS, durante y después del tratamiento.

Se ha demostrado un efecto benéfico de la terapia antiviral exitosa sobre la actividad necroinflamatoria y la fibrosis hepática, la calidad de vida, mortalidad, y las complicaciones de la enfermedad hepática. El impacto de la terapia antiviral exitosa sobre la prevención de carcinoma hepatocelular es aún controversial; por lo que se encuentran en curso estudios prospectivos controlados que abordan el tema.

Cuando se introdujo inicialmente la terapia antiviral, los ensayos clínicos se habían confinado a tratar pacientes con hepatitis C crónica, niveles elevados de aminotransferasas, datos histológicos de actividad necroinflamatoria moderada a severa y fibrosis hepática, en ausencia de alguna otra comorbilidad o contraindicación. Conforme ha mejorado la terapia y se ha obtenido mayor experiencia con su uso, varias de las contraindicaciones iniciales se han convertido en la actualidad en indicaciones aceptables. La información obtenida de los ensayos clínicos sustenta la aplicación de la terapia antiviral en pacientes selectos con hepatitis crónica leve por criterios bioquímicos e histológicos, hepatitis aguda, fibrosis avanzada y cirrosis, enfermedades hematológicas, en niños, insuficiencia renal crónica terminal, manifestaciones extrahepáticas de hepatitis C, coinfección VIH/VHC, y después del trasplante hepático. Incluso es factible emplear la terapia antiviral en pacientes que continúan usando drogas inyectables o alcohol, siempre y cuando se incorporen a programas de abstinencia y tratamiento de farmacodependencia, y sean supervisados por un equipo de salud con experiencia en el tratamiento de las adicciones. Para los enfermos no respondedores a tratamientos previos, el empleo de esquemas más avanzados de tratamiento tiene una elevada tasa de éxito; para no respondedores previos, incluso los regímenes terapéuticos más avanzados tienen un impacto marginal en el incremento de la frecuencia de RVS. Actualmente se encuentran en curso varios ensayos clíni-

cos controlados para evaluar el efecto potencial de la terapia de mantenimiento en no respondedores con fibrosis avanzada. Después de un frustrante periodo de sequía en la investigación de nuevos tratamientos, los resultados exitosos obtenidos inicialmente con los inhibidores de proteasa y de polimerasa, han incrementado la expectativa de lograr terapias antivirales aún más efectivas.

#### Referencias

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437-55.
- World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, Cristianini G, Dionysos Study Group. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the dionysos study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-9.
- Kim WR, Gross JB Jr, Poterucha JJ, Locke GR III, Dickson ER. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 201-6.
- Detre KM, Belle SH, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepat Rev* 1997; 2: 219-28.
- Féray C, Gigou M, Sameul D, Paradis V, Wilber J, David MF, Urdea M, Reynes M, Brechot C, Bismuth H. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 1137-43.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62.
- Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90: 1562-9.
- Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S30-S34.
- Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227-42.
- Davis GL, Albright JE, Cook SE, Rosenberg D. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331-8.
- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo Q-L, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-500.
- Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DEJ, Yawn DH, McAllister HAJ, Reitz BA, Nelson KE. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-73.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
- Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, Johnson RG, Barbosa LH, Nemo GJ. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis: an analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-9.
- Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999; 107: 2S-9S.
- Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 321-7.
- Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong M, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP, National Heart Lung and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004; 351: 760-8.
- Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31: 777-82.
- Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639-45.
- American Gastroenterological Association. Position and policy statement: policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995; 108: 925-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1-39.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 1S-156S.
- Consensus statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. management of hepatitis C: 2002-June 10- 12, 2002. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S3-S20.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 462-4.
- Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 465-79.
- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, Marinos G, Kaldor JM. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809-16.
- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6.
- Niederer C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W, Haussinger D. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.
- Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitz JH, Ludwig J, Okuda K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.
- Matsumura H, Moriyama K, Goto I, Okubo J, Arakawa T. Natural course of progression of fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C-a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000; 7: 268-75.
- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-3.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diiodati G, Al-masio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 34S-38S.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S74-S83.
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.

39. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998; 28: 930-8.
40. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
41. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
42. Hadziyannis SJ, Sette HJ, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer HJ, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM, PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
43. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon. *Hepatology* 1992; 15: 1013-16.
44. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131-7.
45. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-24.
46. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, Ratziu V, Opolon P, Poynard T. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Gastroenterology* 1999; 116: 378-86.
47. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, Marcellin P, Balart L, Alberti A, Craxi A. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004; 39: 333-42.
48. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M, IHIT Study Group. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-81.
49. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon- $\alpha$  on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
50. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-91.
51. NHS Center for Reviews and Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4. York: University of York; 1996.
52. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17-35.
53. Hoofnagle J. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 15S-20S.
54. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S35-S46.
55. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klinger C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866-70.
56. Kenny-Walsh E, Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.
57. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porast H, Oesen U, East German Hepatitis C Study Group. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 91-6.
58. Bjørø K, Frøland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-11.
59. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, DOSVIRC Groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
60. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S47-S56.
61. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, Herion D, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97-104.
62. Lagging LM, Westin J, Svensson E, Aires N, Dhillon AP, Lindh M, Wejstal R, Norkrans G. Progression of fibrosis in untreated patients with hepatitis C virus infection. *Liver* 2002; 22: 136-44.
63. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, Krawczynski K, Conjeevaram HS, Sallie R, Di Bisceglie AM, Hepatitis C Study Group. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. *Ann Intern Med* 1995; 123: 330-7.
64. Alric L, Fort M, Izopet J, Vinel JP, Charlet JP, Selves J, Puel J, Pascal JP, Duffaut M, Abbal M. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997; 113: 1675-81.
65. Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T, Katayama K, Kanto T, Nakatani S, Kaneshige T, Tatsumi T, Ito A, Mochizuki K, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M. Influence of HLA haplotypes on the clinical course of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 1998; 27: 240-4.
66. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyen-decker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-6.
67. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358-64.
68. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-19.
69. Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl. 1): S104-S118.
70. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors for liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *J Hepatol* 2001; 34: 730-9.
71. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, Wiselka M, Norris S. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52: 1035-40.
72. Negro F. Hepatitis C virus and liver steatosis: when fat is not beautiful. *J Hepatol* 2004; 40: 533-5.
73. Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1989; 97: 1559-61.

74. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
75. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-9.
76. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Benagochea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
77. Howell C, Jeffers L, Hoofnagle JH. Hepatitis C in African-Americans: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2000; 119: 1385-96.
78. Crosse K, Umeadi OG, Anania FA, Laurin J, Papadimitriou J, Drachenberg C, Howell CD. Racial differences in liver inflammation and fibrosis related to chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 463-8.
79. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Contos MJ, Mills AS, Shiffman ML. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 469-73.
80. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744-9.
81. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-40.
82. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M, Rossi S, Larghi A, Cerino A, Podda M, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-8.
83. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
84. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S152-S160.
85. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S226-S236.
86. Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S210-S219.
87. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S220-S225.
88. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, Cazier A, Hureau JM, Devergie B, Vidaud M, Opolon P, Poynard T. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine aminotransferase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-72.
89. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmientieri B, Sasso FC, Torella R. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760-4.
90. Martinon-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, Degott C, Valla DC, Marcellin P. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-5.
91. Wali M, Lewis S, Hubscher S, Harrison R, Ahmed M, Elias E, Mutimer D. Histologic progression during short-term follow-up of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1999; 6: 445-52.
92. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S179-S184.
93. Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 126: 1409-15.
94. Pawlowsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S65-S73.
95. Pawlowsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2003; 122: 1554-68.
96. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
97. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 41-63.
98. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, Brouwer JT, Chan SW, Chayama K, Chen DS, Choo QL, Colombo M, Cuyper HTM, Date T, Dusheiko GM, Esteban JI, Fay O, Hadziyannis SJ, Han J, Hatzakis A, Holmes EC, Hotta H, Houghton M, Irvine B, Kohara M, Kolberg JA, Kuo G, Lau JYN, Lelie PN, Maertens G, McOmish F, Miyamura T, Mizokami M, Nomoto A, Prince AM, Reesink HW, Rice C, Roggendorf M, Schalm SW, Shikata T, Shimotohno K, Stuyver L, Treppe C, Weiner A, Yap PL, Urdea MS. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
99. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570-83.
100. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S21-S29.
101. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
102. el-Zayadi A, Selim O, Haddad S, Simmonds P, Hamdy H, Badran HM, Shawky S. Combination treatment of interferon alpha-2b and ribavirin in comparison to interferon monotherapy in treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 472-5.
103. Koshy A, Marcellin P, Martinot M, Madda JP. Improved response to ribavirin interferon combination compared with interferon alone in patients with type 4 chronic hepatitis C without cirrhosis. *Liver* 2000; 20: 335-9.
104. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RNM, Phillips MJ, Portmann BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
105. Bedossa P, Poynard T, French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 24: 289-93.
106. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 47-55.
107. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 665-75.
108. Cadranel JF, Rufat P, Degos F, The Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000; 32: 477-81.
109. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639-44.
110. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, Heaton S, Conrad A, Pockros PJ, McHutchison JG. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40: 484-90.
111. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37: 837-42.
112. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HCJ, Perillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, Van-Thiel DH, Tamburro C, Lefkowitz J, Albrecht J, Meschivitz C, Ortego TJ, Gi-

- bas A, Hepatitis Interventional Therapy Group. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-6.
113. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506-10.
  114. Niederau C, Heintges T, Haussinger D. Treatment of chronic hepatitis C with a-interferon: an analysis of the literature. *Hepatology* 1996; 43: 1544-56.
  115. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89.
  116. Carithers RLJ, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 83S-88S.
  117. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, Bellobuono A, Brouwer JT, Weiland O, Cavalletto L, Schvarcz R, Ideo G, Alberti A. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol* 1997; 26: 961-6.
  118. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, Kilani A, Areias J, Auperin A, Benhamou JP, Degott C, Erlinger S. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 875-81.
  119. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid M, Hoofnagle JH. 10-year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 1121-7.
  120. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, Rassam S, Fryden A, Reesink H, Bassendine M, Norkrans G, Cuyper T, Lelie N, Telfer P, Watson J, Weegink C, Sillikens P, Weiland O. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996; 25: 591-8.
  121. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney M, Hoofnagle JH. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 897-903.
  122. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26: 473-7.
  123. Schvarcz R, Yun ZB, Sonnerborg A, Weiland O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol* 1995; 46: 43-7.
  124. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier J-H, Sonnerborg A, Weiland O, Swedish Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon a-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
  125. Lai M-Y, Kao J-H, Yang P-M, Wang J-T, Chen P-J, Chan K-W, Chu J-S, Chen D-S. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996; 111: 1307-12.
  126. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling M-H, Cort S, Albrecht JA, Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
  127. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J, International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
  128. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Lellicelli A, Grisorio B, Barbarini G. Ribavirin-Interferon in Chronic Hepatitis Italian Group Investigators. Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: an Italian multicenter experience. *J Hepatol* 2000; 33: 448-55.
  129. Pol S, Nalpas B, Bourliere M, Couzigou P, Tran A, Abergel A, Zarski JP, Berthelot P, Brechot C. Combination of ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 1338-44.
  130. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001; 323: 1151-5.
  131. Cramp ME, Rossol S, Chokshi S, Carucci P, Williams R, Naumov NV. Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118: 346-55.
  132. Fang SH, Hwang LH, Chen DS, Chiang BL. Ribavirin enhancement of hepatitis C virus core antigen-specific type 1 T helper cell response correlates with the increased IL-12 levels. *J Hepatol* 2000; 33: 791-8.
  133. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C: alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 108S-111S.
  134. Ning Q, Brown D, Parodo J, Catral M, Gorczynski R, Cole E, Fung L, Ding JW, Liu MF, Rotstein O, Phillips MJ, Levy G. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of tumor necrosis factor, interleukin-1, and procoagulant fg12 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998; 160: 3487-93.
  135. Hong Z. The role of ribavirin-induced mutagenesis in HCV therapy: a concept or a fact? *Hepatology* 2003; 38: 807-10.
  136. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35: 1002-9.
  137. Crotty S, Cameron CE, Andino R. RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6895-900.
  138. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JYN, Hong Z, Andino R, Cameron CE. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* 2000; 6: 1375-9.
  139. Contreras AM, Hiasa Y, He W, Terrella A, Schmidt EV, Chung RT. Viral RNA mutations are region specific and increased by ribavirin in a full-length hepatitis C virus replication system. *J Virol* 2002; 76: 8505-17.
  140. Pawlowsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, Castera L, Dhumeaux D. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004; 126: 703-14.
  141. Dixit NM, Layden-Almer JE, Layden TJ, Perelson AS. Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature* 2004; 432: 922-4.
  142. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
  143. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.
  144. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP III, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, De Pamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-8.
  145. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
  146. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P, Shiffman ML, Minuk G, Reddy KR, Reindollar RW, Lin A, Brunda MJ, PEGASYS International Study Group. Efficacy and safety of two-

- dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1298-305.
147. FDA advisory documents for PEG-IFN alfa-2b and PEG-IFN alfa-2a. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/transcripts/3819t1.htm> and <http://www.fda.gov/chrms/dock-ets/ac/02/transcripts/3909t1.htm>. Accessed August 16, 2005.
  148. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK, International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in geno-type-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
  149. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9.
  150. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotti G, Bacca D, Annesse M, Romano M, Zachini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
  151. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy. *Science* 1998; 282: 103-7.
  152. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee JH, von Wagner M, Teuber G, Roth WK. Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 1998; 28: 245-52.
  153. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M, Colucci G, Roth WK. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology* 2001; 120: 1438-47.
  154. Buti M, Sanchez-Avila F, Lurie Y, Stalgis C, Valdes A, Martell M, Esteban R. Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 930-6.
  155. Layden-Almer JE, Ribeiro RM, Wiley T, Perelson AS, Layden TJ. Viral dynamics and response differences in HCV-infected African American and white patients treated with IFN and ribavirin. *Hepatology* 2003; 37: 1343-50.
  156. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S145-S151.
  157. Camma C, Giunta M, Linea C, Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *J Hepatol* 1997; 26: 1187-99.
  158. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J, PEG-FIBROSIS Project Group. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13.
  159. Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, Ferreira-Gonzalez A, Contos MJ, Koshy A, Luketic VA, Sanyal AJ, Mills AS, Garrett CT. Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 780-5.
  160. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, Ferreira-Gonzalez A, Mills AS, Garret C. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999; 117: 1164-72.
  161. Knodell R, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
  162. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Hallahan C, Park Y, Meschievitz C, Jones EA. Randomized, controlled trial of recombinant human  $\alpha$ -interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95: 1318-25.
  163. McHutchison JG, Ware JEJ, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, Yang I, Neary MP, Hepatitis Interventional Therapy Group. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *Hepatology* 2001; 34: 140-7.
  164. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HCJ, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, Van Thiel DH, Tamburro C, Martino FP, Sangvhi B, Albrecht J. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile. *Clin Ther* 1994; 16: 334-43.
  165. Bonkovsky HL, Woolley M, The Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999; 29: 264-70.
  166. Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepatol* 2004; 11: 148-56.
  167. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alfa2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30: 1318-24.
  168. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003; 290: 228-37.
  169. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997; 127: 855-65.
  170. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A, Roda E. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141-7.
  171. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a long-term observational study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-30.
  172. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593-602.
  173. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, Gebo KA. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S135-S144.
  174. Bernardinello E, Cavallo L, Chemello L, Mezzocollini I, Donada C, Benvegnù L, Merkel C, Gatta A, Alberti A. Long-term clinical outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. TTVH Study Group. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 3216-22.
  175. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, Almasio P, Solinas A, Brouwer JT, Thomas H, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW, European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997; 27: 201-5.
  176. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WL, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE, The HALT-C Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23.
  177. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S237-S244.
  178. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht JA, International Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or

- in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
179. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-19.
  180. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273-9.
  181. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, Stanzial AM, Solero P, Corrocher R. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997-1004.
  182. Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1623-32.
  183. Dieterich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bibi EJ, Bowers PJ, Sulkowski MS. Once weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon  $\alpha$ . *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2491-9.
  184. Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 533-41.
  185. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ, The Proactive Study Group. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302-11.
  186. Wu JZ, Walker H, Lau JY, Hong Z. Activation and deactivation of a broad-spectrum antiviral drug by a single enzyme: adenosine deaminase catalyzes two consecutive deamination reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 426-31.
  187. Watson J. Prospects for hepatitis C virus therapeutics: levovirin and virmidine as improved derivatives of ribavirin. *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3: 680-3.
  188. Gish R, Arora S, Nelson D, Fernandez H, Lamon K. Safety and efficacy of virmidine in combination with pegylated interferon alfa-2a for treatment of hepatitis C in therapy-naïve patients (abstr). *J Hepatol* 2004; 40(Suppl 1): 141-2.
  189. Fontana RJ, Everson GT, Tuteja S, Vargas HE, Shiffman ML. Controversies in the management of hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 183-97.
  190. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S185-S194.
  191. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 350-5.
  192. Everson G. Long-term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (low-accelerating-dose regimen) (abstr). *Hepatology* 2002; 36: 297A.
  193. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003; 9: S90-S94.
  194. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 905-15.
  195. Fornis X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, Rimola A, Rodes J. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389-96.
  196. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255-62.
  197. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S121-S127.
  198. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136: 288-92.
  199. Shehab TM, Fontana RJ, Oberhelman K, Marrero JA, Su GL, Lok ASF. Effectiveness of interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin combination therapy in the treatment of naive chronic hepatitis C patients in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 425-431.
  200. McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Poyndar T, Ling MH, Gauraud JJ, Albrecht J. Durability of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C after treatment with interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin (abstr). *Hepatology* 2001; 34: 244A.
  201. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1): 57S-61S.
  202. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J, Bodenheimer HC, Balart LA, Perrillo RP, Dienstag JL, Tamburro C, Schiff ER, Carey W, Payne J, Jacobson IM, Van Thiel DH, Lefkowitz J, Sanghvi B, Hepatitis Interventional Therapy Group. Clinical predictors of response to recombinant alpha interferon- $\alpha$  treatment in patients with chronic non-A, non-B hepatitis (hepatitis C). *J Viral Hepat* 1994; 1: 55-63.
  203. Verbaan HP, Widell HE, Bondeson TL, Lindgren SC. High sustained response rate in patients with histologically mild (low grade and stage) chronic hepatitis C infection. A randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 627-33.
  204. Di Bisceglie AM, Thompson J, Smith-Wilkaitis N, Brunt EM, Bacon BR. Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: retreatment of nonresponders to interferon. *Hepatology* 2001; 33: 704-7.
  205. Gordon SC, Fang JW, Silverman AL, McHutchison JG, Albrecht J. The significance of baseline serum alanine aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to anti-viral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 400-4.
  206. Lee SS, Sherman M. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001; 8: 202-5.
  207. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P, PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
  208. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Dieterich DT, Esposito SP, Bach N, Klion F, Tobias H, Antignano L, Brown RS Jr, Gabbai-zadeh D, Geders J, Levendoglu H. Interferon alfa-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1700-5.
  209. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon- $\alpha$ 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995; 122: 664-75.
  210. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, Michielsen PP, Bellobuono A, Chemello L, Pastore G, Chen DS, Brouwer JT. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 408-13.
  211. Zeuzem S, Heathcote EJ, Shiffman ML, Wright TL, Bain VG, Sherman M, Feinman SV, Fried MW, Rasenack J, Sarrazin C, Jensen DM, Lin A, Hoffman JH, Sedarati F. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 39: 106-11.
  212. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S128-S134.
  213. Camma C, Giunta M, Chemello L, Alberti A, Toyoda H, Trepo C, Marcellin P, Zahm F, Schalm S, Craxi A. Chronic hepatitis C: interferon retreatment of relapsers. A meta-analysis of individual patient data. Eu-

- ropean Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30: 801-7.
214. Myers RP, Poynard T. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003617.
  215. Saracco G, Olivero A, Ciancio A, Carenzi S, Smedile A, Cariti G, Andreoni M, Orsi PG, Bigliano A, Tabone M, Roffi L, Croce G, Manca A, Tappero G, Ciccone G, Rizzetto M. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002; 36: 959-66.
  216. Min AD, Jones JL, Esposito S, Lebovics E, Jacobson IM, Klion FM, Goldman IS, Geders JM, Tobias H, Bodian C, Bodenheimer HCJ. Efficacy of high-dose interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon alone. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1143-9.
  217. Marco VD, Almasio P, Vaccaro A, Ferraro D, Parisi P, Cataldo M, Di Stefano R, Craxi A. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose alpha2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000; 33: 456-62.
  218. Enriquez J, Gallego A, Torras X, Perez-Olmeda T, Diago M, Soriano V, Lujan MS, Garcia-Samaniego J. Retreatment for 24 vs. 48 weeks with interferon-alpha2b plus ribavirin of chronic hepatitis C patients who relapsed or did not respond to interferon alone. *J Viral Hepat* 2000; 7: 403-8.
  219. Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, Ferrari L, Paiano A, Del Poggio P, Bacca D, Fruttaldo L, Mongio F, Francavilla R, Scotto G, Grisorio B, Calleri G, Annese M, Barelli A, Rocchetto P, Rizzo G, Gualandi G, Poltronieri I, Barbarini G. Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999; 107: 112-18.
  220. Shiffman ML, Hofmann CM, Sterling RK, Luketic VA, Contos MJ, Sanyal AJ. A randomized, controlled trial to determine whether continued ribavirin monotherapy in hepatitis C virus-infected patients who responded to interferon-ribavirin combination therapy will enhance sustained virologic response. *J Infect Dis* 2001; 184: 405-9.
  221. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Brown RSJ, Lebovics E, Min A, Esposito S, Brau N, Tobias H, Klion F, Bini E, Brodsky N, Rovner D, Brass C, NY PEG-Intron Study Group. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. A trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results (abstr) *Gastroenterology* 2003; 124(Suppl 1): A714.
  222. Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, Sulkowski MS, Goodman SN. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon. *JAMA* 2001; 285: 193-9.
  223. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001; 33: 231-40.
  224. Shiffman ML, Hofmann CM, Gabbay J, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ, Contos MJ, Ryan MJ, Yoshida C, Rustgi V. Treatment of chronic hepatitis C in patients who failed interferon monotherapy: effects of higher doses of interferon and ribavirin combination therapy. The Virginia Cooperative Hepatitis Treatment Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2928-35.
  225. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1248-55.
  226. Quin JW. Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection, a review by meta-analysis. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 611-17.
  227. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, Datz C, Hackl F, Allinger S, Grunewald K, Patsch J. High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996; 41(Suppl): 81S-85S.
  228. Fabris P, Tositti G, Giordani MT, Infantolino D, de Lalla F. Three times weekly versus daily dose alpha-interferon treatment in patients with acute hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 492-3.
  229. Calleri G, Colombatto P, Gozzelino M, Chieppa F, Romano P, Delmasstro B, Macor A, Cariti G, Brunetto MR, Grillone W, Bonino F. Natural beta interferon in acute type-C hepatitis patients: a randomized controlled trial. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 181-4.
  230. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.
  231. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-8.
  232. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, Kashiwaga S. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39: 1213-19.
  233. Alberti A, Boccardo S, Vario A, Benvegnù L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S195-S200.
  234. Wedemeyer H, Jackel E, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP. Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1201-3.
  235. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, Tawil AA, Fehr JJ, Khalifa KES, Madwar MM, Koziel MJ. Pegylated interferon  $\alpha$  therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004; 39: 1721-31.
  236. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J, Monterosso ER, Garfein RS. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 645-53.
  237. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345: 211-14.
  238. Neri S, Bruno CM, Abate G, Ierna D, Mauceri B, Cilio D, Bordonaro F, Pulvirenti D, Italiano C, Caruso L. Controlled clinical trial to assess the response of recent heroin abusers with chronic hepatitis C virus infection to treatment with interferon alpha-n2b. *Clin Ther* 2002; 24: 1627-35.
  239. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 117-23.
  240. Backmund M, Meyer K, von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188-93.
  241. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Skaug K, Gutgird B, Bell H. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res* 2002; 8: 45-9.
  242. Brillanti S, Masci C, Siringo S, Di Febo G, Miglioli M, Barbara L. Serological and histological aspects of hepatitis C virus infection in alcoholic patients. *J Hepatol* 1991; 13: 347-50.
  243. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-9.
  244. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, Masutti F, Cristianini G, Tiribelli C. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44: 874-80.
  245. Gao B, Hong F, Radaeva S. Host factors and failure of interferon- $\alpha$  treatment in hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39: 880-90.
  246. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, Ito S, Fujiwara K. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1374-9.
  247. Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Tsujimura T, Kawano K, Abe H. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepa-

- titis C. Comparison between non-drinkers and drinkers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1039-43.
248. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della Monica P, Fracchia M, Galatola G, Molinaro GC, Arico S, Pera A. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002; 9: 288-94.
249. Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, Lee WM, Pockros P, Heathcote EJ, Albert D, Joh T. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999; 30: 787-93.
250. Kinzie JL, Naylor PH, Nathani MG, Peleman RR, Ehrinpreis MN, Lybik M, Turner JR, Janisse JJ, Massanari M, Mutchnick MG. African Americans with genotype 1 treated with interferon for chronic hepatitis C have a lower end of treatment response than Caucasians. *J Viral Hepat* 2001; 8: 264-9.
251. De Maria N, Colantoni A, Idilman R, Friedlander L, Harig J, Van Thiel DH. Impaired response to high-dose interferon treatment in African-Americans with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 788-92.
252. Theodore D, Shiffman ML, Sterling RK, Bruno CJ, Weinstein J, Crippin JS, Garcia G, Wright TL, Conjeevaram H, Reddy RK, Nolte FS, Fried MW. Intensive interferon therapy does not increase virological response rates in African Americans with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 140-5.
253. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, Morgan T, Yao R, Albrecht J, International Hepatitis Interventional Therapy Group (HIT). The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 119: 1317-23.
254. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med* 2004; 350: 2265-71.
255. Jeffers LJ, Cassidy W, Howell CD, Hu S, Reddy KR. Peginterferon alfa-2a (40 kd) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1. *Hepatology* 2004; 39: 1702-8.
256. Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85: 439-62.
257. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, Forsberg AD, Levine PH. Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood* 1990; 76: 254-6.
258. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual cotransmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991; 115: 764-8.
259. Fried MW, Peter J, Hoots K, Gaglio PJ, Talbut D, Davis PC, Key NS, White GC, Lindblad L, Rickles FR, Abshire TC. Hepatitis C in adults and adolescents with hemophilia: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2002; 36: 967-72.
260. Schulman S, Grillner L. Antibodies against hepatitis C in a population of Swedish hemophiliacs and heterosexual partners. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 393-7.
261. Stevens CE, Silbert JA, Miller DR, Dienstag JL, Purcell RH, Szmuness W. Serologic evidence of hepatitis A and B virus infections in thalassemia patients: a retrospective study. *Transfusion* 1978; 18: 356-60.
262. Sievert W, Pianko S, Warner S, Bowden S, Simpson I, Bowden D, Locarnini S. Hepatic iron overload does not prevent a sustained virological response to interferon-alpha therapy: a long term follow-up study in hepatitis C-infected patients with beta thalassemia major. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 982-7.
263. Donohue SM, Wonke B, Hoffbrand AV, Reittie J, Ganeshaguru K, Scheuer PJ, Brown D, Dusheiko G. Alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1993; 83: 491-7.
264. Clemente MG, Congia M, Lai ME, Lilliu F, Lampis R, Frau F, Frau MR, Faa G, Diana G, Dessi C, et al. Effect of iron overload on the response to recombinant interferon-alfa treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1994; 125: 123-8.
265. Spiliopoulou I, Repanti M, Katinakis S, Karana-Ginopoulou A, Papanastasiou DA. Response to interferon alfa-2b therapy in mutitransfused children with beta-thalassemia and chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 709-15.
266. Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, Ciaccio C, Capra M, Rizzo M, Malizia R, Maggio A, Fabiano C, Barbaria F, Craxi A. Long term efficacy of alpha-interferon in beta-thalassemics with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; 90: 2207-12.
267. Telfer PT, Garson JA, Whitby K, Grant PR, Yardumian A, Hoff-brand AV, Wonke B. Combination therapy with interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in thalas-saemic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 850-5.
268. Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2002; 117: 755-8.
269. Hanley JP, Jarvis LM, Andrew J, Dennis R, Hayes PC, Piris J, Lee R, Simmonds P, Ludlam CA. Interferon treatment for chronic hepatitis C infection in hemophiliacs-influence of virus load, genotype, and liver pathology on response. *Blood* 1996; 87: 1704-9.
270. Rumi MG, Santagostino E, Morfini M, Gringeri A, Tagariello G, Chistolini A, Pontisso P, Tagger A, Colombo M, Mannucci PM. A multicenter controlled, randomized, open trial of interferon alpha2b treatment of anti-human immunodeficiency virus-negative hemophilic patients with chronic hepatitis C. Hepatitis Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1997; 89: 3529-33.
271. Laursen AL, Scheibel E, Ingerslev J, Clausen NC, Wantzin P, Ostergaard L, Schou G, Black FT, Krogsgaard K. Alpha interferon therapy in Danish haemophilic patients with chronic hepatitis C: results of a randomized controlled open label study comparing two different maintenance regimens following standard interferon- alpha-2b treatment. *Haemophilia* 1998; 4: 25-32.
272. Franchini M, Tagliaferri A, Rossetti G, Capra F, Veneri D, de Maria E, Pattacini C, Aprili G, Gandini G. Interferon and ribavirin in HIV-negative haemophiliacs with chronic hepatitis C who were nonresponders to a previous interferon treatment. *Haemophilia* 2002; 8: 794-7.
273. Makris M, Preston FE, Triger DR, Underwood JC, Westlake L, Adelman MI. A randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha in chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Blood* 1991; 78: 1672-7.
274. Makris M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PL, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, Watson HG, Wilde JT, Winter M. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 339-45.
275. Ko JS, Choe YH, Kim EJ, Lee EH, Jang JJ, Seo JK. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C in children with hemophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 41-4.
276. Shields PL, Mutimer DJ, Muir D, Skidmore S, Britnell T, Roberts A, Wilde JT. Combined alpha interferon and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with hereditary bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 108: 254-8.
277. Sauleda S, Esteban JI, Altisent C, Puig L, Esteban R, Guardia J. Treatment with interferon plus ribavirin in anti-HIV negative patients with congenital coagulation disorders and chronic hepatitis C. *Thromb Haemost* 2000; 83: 807-10.
278. Schwimmer JB, Balistreri WF. Transmission, natural history, and treatment of hepatitis C virus infection in the pediatric population. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 37-46.
279. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S173-S178.
280. Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis C in pediatric patients. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 855-67.

281. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 52-8.
282. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, Pereira P, Lopez R, Bernal G, Munoz J, Naranjo M, Mateos J. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2455-60.
283. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranel JF, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
284. Rostaing L, Modesto A, Baron E, Cisterne JM, Chabannier MH, Durand D. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 74: 512-16.
285. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Ng IO. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993; 56: 1095-8.
286. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL, Izopet J, Thalamas C, Ton-That H, Pascal JP, Durand D, Canal P. Pharmacokinetics of al-phalFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2344-8.
287. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1610-15.
288. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
289. Degos F, Pol S, Chaix ML, Laffitte V, Buffet C, Bernard PH, Degott C, Carnot F, Riffaud PC, Chevret S. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1017-23.
290. Fernandez JL, Rendo P, del Pino N, Viola L. A double-blind controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels. Nephrologists' Group for the Study of HCV Infection. *J Viral Hepat* 1997; 4: 113-19.
291. Izopet J, Rostaing L, Moussion F, Alric L, Dubois M, That HT, Payen JL, Duffaut M, Durand D, Suc JM, Puel J. High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon- alpha therapy. *J Infect Dis* 1997; 176: 1614-17.
292. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, Rosello L, Veciana L, Modol J, Casellas J, Pons M, de Las Cuevas X, Piera J, Oliva JA, Costa J, Barrera JM, Bruguera M. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704-9.
293. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, Serrano TT, Casanova A, Perez JL, Guerrero L, Gonzalez MT, Andres E, Gil-Vernet S, Casais LA. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1170-7.
294. GURSOY M, Gur G, Arslan H, Ozdemir N, Boyacioglu S. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001; 8: 70-7.
295. Hanrotel C, Toupance O, Lavaud S, Thieffin G, Brodard V, Ingrand D, Diebold MD, Wynckel A, Chanard J. Virological and histological responses to one year alpha-interferon-2a in hemodialyzed patients with chronic hepatitis C. *Nephron* 2001; 88: 120-6.
296. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schwarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection-a pilot study. *J Viral Hepat* 2001; 8: 287-92.
297. Dienstag JL, Bhan AK, Alter HJ, Feinstone SM, Purcell RH. Circulating immune complexes in non-A, non-B hepatitis: possible masking of viral antigen. *Lancet* 1979; 1: 1265-7.
298. Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, Ragone E, Mormone G, Ruggiero G. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1067-72.
299. Polzien F, Schott P, Mihm S, Ramadori G, Hartmann H. Interferon-alpha treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1997; 27: 63-71.
300. Cresta P, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Vitour D, Poynard T, Opolon P, Nguyen DT, Golliot F, Piette JC, Huraux JM, Lunel F. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999; 45: 122-8.
301. Mazzaro C, Panarello G, Carniello S, Faelli A, Mazzi G, Crovatto M, Baracetti S, Nascimben F, Zorat F, Pozzato G, Faccini L, Campanacci L. Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia glomerulonephritis. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 708-15.
302. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2172-8.
303. Naarendorp M, Kallemmuchikkal U, Nuovo GJ, Gorevic PD. Long-term efficacy of interferon-alpha for extrahepatic disease associated with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2001; 28: 2466-73.
304. Alric L, Plaisier E, Thebault S, Peron JM, Rostaing L, Pourrat J, Ronco P, Piette JC, Cacoub P. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 617-23.
305. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, Willson R. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
306. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, Zilio P, Vernocchi A, Massazza M, Vendramin G, Tanzi E, Zanetti A. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-6.
307. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med* 1987; 83: 726-30.
308. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, Giannini C, Caini P, Monti M, Marroccoli ME, Di Pietro E, La Villa G, Laffi G, Gentilini P. Prevalence of *bcl-2* rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002; 137: 571-80.
309. Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello GS, Efremov DG, Burrone O, Santini G, Pozzato G. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604-13.
310. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S201-S209.
311. Sulkowski MS. Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Current Hepat Rep* 2002; 1: 16-22.
312. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199-206.
313. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 179-94.
314. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Salmon-Ceron D, Geffray L, Myers RP, Morlat P, Pialoux G, Pol S, Cacoub P. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9.
315. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-7.
316. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furrer J, Mc-Cabe RE, Wood KC, Holmberg SD. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency vi-

- rus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 363-7.
317. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1254-8.
  318. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, Cargnel A, Mauss S, Dieterich D, Moreno S, Ferrari C, Poynard T, Rockstroh J. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-28.
  319. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023-8.
  320. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Kozziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
  321. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C, ANRS HCO2-RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
  322. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pisse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
  323. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargallo X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, León A, Loncá M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-F36.
  324. Albert A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palú G, Reiss P, Thiebault R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S, the ECC Jury. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42: 615-24.
  325. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Cazals-Hatem D, Degott C, Valla D, Marcellin P. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2002; 16: 441-5.
  326. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-1.
  327. Kottlilil S, Polis MA, Kivacs JA. HIV infection, hepatitis C infection, and HAART: hard clinical choices. *JAMA* 2004; 292: 243-50.
  328. Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, Shikuma C, Nevin T, Sherman KE, AIDS Clinical Trials Group 383 Study. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. *AIDS* 2002; 16: 1915-23.
  329. Wright TL. Liver transplantation for chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 231-42.
  330. Johnson MW, Washburn K, Freeman RB, FitzMaurice SE, Dienstag J, Basgoz N, Jenkins RL, Cosimi B. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. *Arch Surg* 1996; 131: 284-91.
  331. Féray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishiro S, Maertens G, Reynes M, Okamoto H, Bismuth H, Brechot C. Influence of the genotype of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995; 108: 1088-96.
  332. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, Williams R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-20.
  333. Féray C, Caccamo L, Alexander GJM, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T, Loinaz C, Gigou M, Burra P, Barkhout L, Esteban R, Bizzolon T, Lerut J, Minello-Franza A, Bernard P-H, Nachbaur K, Botta-Fridlund D, Bismuth H, Schalm SW, Samuel D, European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-25.
  334. Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transpl* 2001; 1: 197-203.
  335. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8(Suppl. 1): S14-S18.
  336. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-96.
  337. McTaggart RA, Terrault NA, Vardanian AJ, Bostrom A, Feng S. Hepatitis C etiology of liver disease is strongly associated with early acute rejection following liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 975-85.
  338. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, Garcia-Herola A, Olaso V, De Juan M, Gobernado M, Mir J, Berenguer J. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following liver transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250-6.
  339. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, Charboneau F, Adkins RH, Redeker AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 196-9.
  340. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8(Suppl. 1): S19-S27.
  341. Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olaso V, San-Juan F, Gobernado M, Mir J, Berenguer J. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998; 28: 756-63.
  342. Braun M, Vierling JM. The clinical and immunologic impact of using interferon and ribavirin in the immunosuppressed host. *Liver Transpl* 2003; 9: S79-S89.
  343. Doughty AL, Spenser JD, Cossart YE, McGaughan GW. Cholestatic hepatitis after liver transplantation is associated with persistent high serum hepatitis C virus RNA levels. *Transpl Surg* 1998; 4: 15-21.
  344. Cotler SJ, Taylor SL, Gretch DR, Bronner MP, Rozk R, Perkins JD, Carithers RLJ. Hyperbilirubinemia and cholestatic liver injury in hepatitis C-infected liver transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 753-9.
  345. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher N, Roberts J, Wilber J, Sheridan P, Urdea M. Interferon-a therapy for hepatitis C infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 773-9.
  346. Gane EJ, Lo S-K, Riordan SM, Portmann BC, Lau JYN, Naoumov NV, Williams R. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 1403-7.
  347. Sheiner PA. Hepatitis C after liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 201-9.
  348. Gane E. Treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8(Suppl. 1): S28-S37.
  349. Samuel D, Bizzolon T, Féray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, Cohard M, Reynes M, Chevallier M, Ducerf C, Baulieux J, Geffner M, Albrecht JK, Bismuth H, Trepo C. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-50.

350. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, Pouyet M, Trepo C. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 500-4.
351. Fargion S, Fracanzani AL, Rossini A, Borzio M, Riggio O, Belloni G, Bissoli F, Ceriani R, Ballare M, Massari M, Trischitta C, Fiore P, Orlandi A, Morini L, Mattioli M, Oldani S, Cesana B, Fiorelli G. Iron reduction and sustained response to interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: results of an Italian multicenter randomized study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1204-10.
352. Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, Flamm S, Reddy RK, Grace N, Killenberg P, Hunt C, Tamburro C, Tavill AS, Ferguson R, Krawitt E, Banner B, Bacon BR. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000; 32: 135-8.
353. Mangia A, Minerva N, Annese M, Leandro G, Villani MR, Santoro R, Carretta V, Bacca D, Giangaspero A, Bisceglia M, Ventrella F, Dell'Erba G, Andriulli A. A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 989-93.
354. Brillanti S, Foli M, Di Tomaso M, Gramantieri L, Masci C, Bolondi L. Pilot study of triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alpha non-responders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 130-4.
355. Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, Berg T, Raedle J, Hartmann S, Hopf U. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 835-41.
356. Tabone M, Laudi C, Delmastro B, Bigliano A, Andreoni M, Chieppa F, Bonardi R, Cariti G, Cusumano S, Brunello F, Calleri G, Manca A, Della Monica P, Sidoli L, Rizzetto M, Pera A. Interferon and amantadine in combination as initial treatment for chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2001; 35: 517-21.
357. Younossi ZM, Mullen KD, Zakko W, Hodnick S, Brand E, Barnes DS, Carey WD, McCullough AC, Easley K, Boparai N, Gramlich T. A randomized, double-blind controlled trial of interferon alpha-outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. TVVH Study Group. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3216-22.
362. Shiratori Y, Nakata R, Shimizu N, Katada H, Hisamitsu S, Yasuda E, Matsumura M, Narita T, Kawada K, Omata M. High viral eradication with a daily 12-week natural interferon-beta treatment regimen in chronic hepatitis C patients with low viral load. IFN-beta Research Group. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2414-21.
363. Suzuki F, Chayama K, Tsubota A, Akuta N, Someya T, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Twice-daily administration of interferon-beta for chronic hepatitis C is not superior to a once-daily regimen. *J Gastroenterol* 2001; 36: 242-7.
364. Katayama K, Kasahara A, Sasaki Y, Kashiwagi T, Naito M, Masuzawa M, Katoh M, Yoshihara H, Kamada T, Mukuda T, Hijioka T, Hori M, Hayashi N. Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance. *J Viral Hepat* 2001; 8: 180-5.
365. Muir AJ, Sylvestre PB, Rockey DC. Interferon gamma-1b for the treatment of chronic HCV infection (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A718.
366. McHutchison JG, Giannelli G, Nyberg L, Blatt LM, Waite K, Mischkot P, Pianko S, Conrad A, Grnt P. A pilot study of daily subcutaneous interleukin-10 in patients with chronic hepatitis C infection. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 1265-70.
367. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-60.
368. Nelson DR, Tu Z, Soldevila-Pico C, Abdelmalek M, Zhu H, Xu LX, Cabrera R, Davis GL. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect. *Hepatology* 2003; 38: 859-68.
369. Moscarella S, Buzzelli G, Romanelli RG, Monti M, Giannini C, Carecchia G, Marrocchi EM, Zignego AL. Interferon and thymosin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: preliminary results. *Liver* 1998; 18: 366-9.
370. Sherman KE, Sjogren M, Creager RL, Damiano MA, Freeman S, Lewey S, Davis D, Root S, Weber FL, Ishak KG, Goodman ZD. Combination therapy with thymosin alpha1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Hepatology* 1998; 27: 1128-35.
371. Teran JC, Mullen KD, Hoofnagle JH, McCullough AJ. Decrease in serum levels of markers of hepatic connective tissue turnover during and after treatment of chronic hepatitis B with interferon- $\alpha$ . *Hepatology* 1994; 19: 849-56.
372. Alri L, Duffaut M, Selves J, Sandre K, Mularczyk M, Izopet J, Desmorat H, Bureau C, Chaouche N, Dalbergue B, Vinel JP. Maintenance therapy with gradual reduction of the interferon dose over one year improves histological response in patients with chronic hepatitis C with biochemical response: results of a randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35: 272-8.
373. Kalmowitz BD, Afdhal NH. Maintenance therapies for hepatitis C. *Current Hepat Rep* 2004; 3: 23-9.
374. Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS, Bonkovsky HL, Schiffman ML, Everson GT, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Wright EC, Everhart JE. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Control Clinical Trials* 2005; 25: 472-92.
375. Afdhal NH, Freilich B, Black M, Levine RW, Brass C. Comparison of therapy with PEG-Intron 0.5 mcg/kg versus colchicine 0.6 mg bid in 250 patients with cirrhosis and HCV: Interim data from COPILOT (abstr). *Hepatology* 2002; 36: 312A.
376. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *J Hepatol* 2004; 40: 491-500.
377. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 34: 596-3.
378. Liu J, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 538-44.