

MANEJO DE LA HEPATITIS VIRAL C

Eduardo Zumaeta Villena*.

Resumen:

El virus de la hepatitis C fue identificado en 1989. Es causa de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La prevalencia global del anti-HVC es de 1-3%. Los productos de sangre contaminados, los instrumentos y agujas sucios y el uso de drogas inyectables son las principales rutas de transmisión. Prácticas culturales, tales como acupuntura, tatuajes, y agujeros en la piel juegan también un papel importante. Precauciones universales es la principal forma de prevención hasta que una vacuna sea desarrollada.

La terapia para la hepatitis crónica con Interferón no es satisfactoria. La falta de respuesta y la recaída temprana reducen el porcentaje de respuesta sostenida. En 1997 el consenso del Instituto Nacional de Salud recomendó terapia con Interferón solo para pacientes con hepatitis crónica C compensada, transaminasa glutámico piruvica elevada persistentemente y enfermedad histológica moderada a severa; se obtuvo un 15 a 20% de respuesta sostenida.

El mayor avance en la terapia de hepatitis crónica C es la terapia combinada. La Ribavirina en combinación con IFN aumento considerablemente la respuesta sostenida a 30-40%. Aun pacientes con alta carga viral, genotipo 1, fibrosis significativa o cirrosis responden mejor. Las reuniones de consenso en Europa y Asia Pacífico en 1999 recomendaron la combinación IFN-Ribavirina como la terapia de primera línea. Datos recientes sobre el IFN Pegilado muestran esperanzadores resultados. Esta combinación alcanza hasta el 60% de respuesta sostenida, esto beneficia a pacientes con severa necrosis en puente y también cirrosis. Sin embargo, 23 a 27% de pacientes que reciben la terapia combinada con cualquier tipo de IFN, experimentan efectos adversos y requieren discontinuar la terapia. Muchos temas importantes permanecen sin resolver: Tratamiento para niños y ancianos, pacientes con enfermedades comorbidas y síndromes extrahepáticos necesitan ser estudiados. La terapia es demasiado cara y no accesibles a la mayoría de pacientes de países en desarrollo.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C ha emergido como un serio problema de salud desde su identificación hace 12 años, inicialmente conocida como hepatitis NoA-NoB, el agente causal se descubrió como un virus de una cadena simple de RNA dentro de la familia flaviviridae. Los datos epidemiológicos obtenidos con pruebas de segunda y tercera generación EIA y RIBA en la determinación de anti-HVC muestran que la infección esta diseminada en forma global. La forma de transmisión predominantemente parenteral resulta en hepatitis crónica en el 80% de los casos.

Esta es una enfermedad insidiosa, progresiva, con pocos síntomas específicos hasta que aparecen como cirrosis o hepatocarcinoma. El estudio filogenético de los virus identifican seis genotipos principales y diferentes genotipos son encontrados en diferentes regiones geográficas, no hay datos disponibles en la actualidad de todos los países.

Extrapolación de la prevalencia de anti-HVC entre donantes de sangre, drogadictos intravenosos, trabajadores sexuales y pacientes con enfermedad hepática puede indicar la magnitud. Se dice que nosotros solo estamos observando la punta del iceberg, así el manejo de la infección por hepatitis C debería no solo enfocar la terapia, sino la estrategia para prevenir y controlar la infección. Acciones globales y fuertes tareas deberían ser facilitadas por política y fondos de dinero. Es particularmente vital por lo menos educar a la población.

Datos epidemiológicos actuales sobre hepatitis viral C

Se estima que 170 millones de personas alrededor del mundo han tenido o estan infectadas con el virus de la hepatitis C, esto es 5 veces mas que la diseminación del HIV y la mitad del de la HVB. La vía de transmisión parenteral vía transfusión de productos sanguíneos, uso de drogas intravenosas, agujas e instrumentos contaminados esta bien documentado.

La transmisión sexual es infrecuente con excepción de aquellos individuos que tienen una conducta sexual de alto riesgo. La transmisión vertical de la madre infectada al infante es rara a menos que la madre esté también infectada con HIV. La infección esporádica ocurre en ocasiones donde no existe factor de riesgo identificable.

La prevalencia de la infección con HVC varia ampliamente en diferentes regiones geográficas. El promedio de anti-HVC positivo en ciudades del Oeste de Europa es 0.6-7.5%, en el Este de Europa 1-5%, USA 1.8%, Canadá 1%, África Ecuatorial 6.5%, Egipto 20%, Japón 0.2-3.9%, China 0.8%, Sudeste Asiático 1-2%, Australia y Nueva Zelanda 1%, la mas alta prevalencia es encontrada en grupos de mayor edad, drogadictos intravenosos, multitransfundidos y pacientes hemodializados. La prevalencia específica por edad a nivel mundial revela distintos patrones de la infección, por ejemplo en ciudades como USA y Australia donde el riesgo de infección ocurrió hace 10 a 30 años y el factor de riesgo predominante es el uso de drogas inyectables entre los adultos jóvenes, en ciudades como Japón e Italia donde los pacientes son mayormente adultos y fueron infectados en un pasado distante con equipos contaminados e inyectables inseguros en atenciones de salud; la infección en grupos de edad no específico, indica un alto riesgo de infección con equipos contaminados e inyectables en centros de salud.

* Jefe del Departamento del Aparato Digestivo. HNERM EsSalud

El USA, 1.8% (3.5 millones) de la población es anti-HVC positiva, entre el 20 a 50% desarrollara cirrosis y 20 a 30% se complicaran por HCC o insuficiencia hepática que requiere trasplante ortotópico. La mayoría de las infecciones resultan de la drogadicción intravenosa (80%). El cuatro por ciento de los Japoneses de mayor edad son anti-HVC positivos. Se registra elevada incidencia de hepatitis C relacionada a cirrosis y HCC. La infección probablemente sea el resultado de tratamiento con inyectables contaminados en el pasado. Egipto tiene el mas alto porcentaje de Anti-HVC positivo: 6-28%. Infortunadamente hay otro desastre iatrogénico no intencional de campañas contra la schistosomiasis con inyectables antischistosomales los cuales continuaron hasta los años 1980. El genotipo 4 predomina en Egipto, este es significativamente asociado con complicaciones hepáticas y tiene muy poca respuesta a IFN. En China, cerca de 50% de algunas poblaciones estuvieron infectadas con HVC, ellos eran donadores de plasma de la villas pobres, solo en años recientes y debido al alto riesgo, la donación con sangre de donadores pagados ha sido retirada.

Historia Natural de la Hepatitis crónica C: Mayor comprensión

Hay seis genotipos principales de HVC con subtipos a y b. El genotipo 1 es el mas común en el mundo, existe alta divergencia de genotipos que se encuentran en áreas geográficas diferentes. El genotipo 4 es encontrado específicamente en el Oeste de África y en el mediano este, mientras que el genotipo 6 es encontrado en el sudeste de Asia, sugiriendo un largo período de infección en estas regiones.

La hepatitis C aguda no se encuentra frecuentemente, solo 10% de los pacientes se presentan con enfermedad aguda y con ictericia, la falla hepática fulminante es rara, 70 a 80% de la infecciones se vuelven crónicas, el 20% de las hepatitis crónicas desarrollan cirrosis después de 10-20 años, la media de tiempo a cirrosis es de 30 años (rango 13-42 años), la progresión es mas rápida: entre los varones, con abuso de alcohol (> de 50 g/día), si la infección es adquirida en edad mayor vía transfusión sanguínea o si hay coinfección con HIV o HVB.

En un seguimiento de 18 años la mortalidad de una hepatitis post-transfusional fue de 3.3% comparado a 1.5% del grupo control. Así la progresión de la enfermedad es lenta excepto en asociación con alcoholismo. La cirrosis compensada tiene un porcentaje de sobrevida a 5 años sobre 90% y a los 10 años de 80%, la incidencia de hepatocarcinoma es de 1-4% entre los pacientes con cirrosis; la descompensación hepática ocurre en el 18% de los pacientes en un seguimiento de 5 años. El pronóstico es pobre para cirrosis por HVC descompensada con 5 años de sobrevida (50%).

Manifestaciones extrahepáticas asociadas con HVC son ocasionalmente vistas, los mas comunes son desordenes inmunológicos tales como Crioglobulinemia esencial, liquen plano, Poliarteritis nodosa, Síndrome de Sjogren, hepatitis Autoinmune, tiroiditis y Glomerulonefritis membranosa.

Lo esencial en las modalidades terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas y la finalidad es ahora mejor definida. Esto es importante para metanálisis y re-

ferencias cruzadas entre estudios internacionales. La principal finalidad terapéutica e la RESPUESTA SOSTENIDA, la cual indica que el RNA HVC es indetectable y la TGP permanece normal 24 semanas post tratamiento. La respuesta al final del tratamiento no es útil debido a un alto porcentaje de recaída posterior a la terapia. La prueba cuantitativa o la comparación de la histología hepática antes y después de la terapia es también importante en los trabajos clínico terapéuticos.

El Interferón fue la única opción terapéutica hasta mediados de los años 1990. Los diferentes regímenes de tratamiento llevaron a un modesto 15-20% de respuesta sostenida, diferentes tipos de IFN tuvieron resultados similares. Cuando se añadió Ribavirina al IFN la respuesta sostenida se duplicó (30-40%). Pronto este éxito fue superado por la combinación de Interferón Pegilado-Ribavirina, los resultados preliminares muestran resultados de respuesta sostenida hasta de 60%.

El beneficio de la terapia a largo tiempo es reducir la morbilidad y mortalidad, incluyendo el HCC y mejorando la calidad de vida de los pacientes. El análisis de costo efectividad es complejo pero esencial. Debe de tomar en cuenta divergentes situaciones socio-económicas de diferentes países.

Monoterapia con Interferón

Muchos trabajos clínicos han sido realizados utilizando varios regímenes de IFN, la interpretación de resultados es difícil por que no solo fueron dosis y duración de terapia diferentes, sino criterios de inclusión, definición de respuesta y calidad de los trabajos fueron altamente variables. 20 a 30% de pacientes tratados responden durante el tratamiento pero recaen y hacen que la respuesta sostenida baje a 10-20%.

Hay efectos colaterales significativos con la terapia con IFN: síntomas gripales, supresión de médula ósea, disturbios psiquiátricos, disfunción tiroidea, retinopatía.

Predictores de respuesta son: edad promedio 40 años, ausencia de fibrosis o cirrosis en la biopsia hepática, niveles bajos de hierro hepático pretratamiento, carga viral baja pretratamiento, Genotipo HVC 2 y 3.

Los pacientes de mayor edad con genotipos 1 y 4 con alta carga viral tienen pocas posibilidades de responder al tratamiento con IFN.

La predicción de no respondedores y recaídas es importante para minimizar riesgos y costos. Una "regla de tres meses" ha sido propuesta. RNA HVC detectable y transaminasas que permanecen elevadas después de tres meses de terapia es una indicación de falta de respuesta y por lo tanto la terapia debe descontinuarse. Los que responden se benefician con una terapia de mayor tiempo.

Los pacientes que no responden al tratamiento tienen tres opciones:

- Re tratamiento con dosis altas por 12 meses.
- Tratamiento con terapia combinada.
- Observación.

La primera opción de re-tratamiento tiene un grado variable de éxito para los que recaen.

Terapia combinada Interferón Ribavirina

La Ribavirina es un análogo nucleosido de amplia actividad antiviral contra una variedad de virus DNA y RNA. La monoterapia con Ribavirina induce respuesta bioquímica pero tiene poco impacto sobre el nivel viral. Un estudio piloto inicial de IFN-Ribavirina obtuvo resultados esperanzadores. En los últimos años de 1998 resultados de estudios controlados en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica sin tratamiento anterior confirmó la eficacia superior de la terapia combinada sobre la monoterapia con IFN.

La respuesta sostenida de pacientes tratados con 24 o 48 semanas de terapia combinada fueron 31 y 43% respectivamente, significativamente mejores que el 18% de la monoterapia con IFN. La mejoría de la respuesta sostenida resulta probablemente del reducido porcentaje de recaídas.

Al año de seguimiento la respuesta sostenida se mantenía en 42% versus 20% respectivamente. Un estudio Francés indica poca diferencia entre 24 y 48 semanas de tratamiento 35% y 43%. Estos hallazgos fueron consistentes con aquellos del Grupo Americano para la Terapia de hepatitis. Ellos trataron 912 pacientes sin previo tratamiento y la respuesta sostenida fue de 31% y 38% respectivamente para 24 y 48 semanas de tratamiento combinado. Seis por ciento y 13% de respuesta sostenida fueron alcanzados por aquellos tratados solo con IFN por 24 y 48 semanas respectivamente. Sesenta por ciento mostraron mejoría en la histología después del tratamiento combinado mientras que solo 40% de los pacientes tratados con monoterapia con IFN tenían mejora histológica. Pacientes con cirrosis, conocidos porque tiene poca respuesta a IFN, alcanzaron una respuesta sostenida de 29 y 38% en 24 y 48 semanas de terapia combinada.

Los indicadores favorables para la buena respuesta a terapia combinada son similares que para el IFN: Genotipo 2 y 3, carga Viral baja con HVC RNA menor de 2 millones de copias/ml, edad menor de 40 años, fibrosis mínima en la biopsia, sexo femenino.

Así el genotipo 1 y una alta carga viral requieren 48 semanas de la terapia combinada que puede alcanzar una respuesta sostenida de 28%. Pacientes con genotipos diferentes al 1 y baja carga viral pueden ser tratados por seis meses, debido a que la respuesta sostenida no es mejor con 12 meses de tratamiento, ambas son de aproximadamente 65%.

La terapia combinada también es efectiva para pacientes quienes han recaído después de monoterapia con IFN, seis meses de la terapia combinada alcanza 49% de respuesta sostenida comparada al 5% de los que se intentó nueva terapia con IFN. El manejo de pacientes no respondedores es más difícil; un estudio Italiano de 124 pacientes no respondedores de los que el 86% eran de genotipo 1 era posible de lograr entre pacientes con pobres indicadores de predicción de respuesta tales como fibrosis avanzada y cirrosis, alta carga viral, genotipo 1 y TGO normal. Se utilizó el Interferón en dos regímenes de terapia combinada por 12 meses y se logró una respuesta sostenida de 15.5% en el grupo de 5 MU comparado con 3.9% del grupo de 3 MU.

La decisión de tratar y elegir el régimen terapéutico

se hizo más complejo. En 1999, la Asociación Europea para el estudio del Hígado se reunió en una conferencia en París. Simultáneamente la asociación Asia-Pacífico para el estudio del Hígado tuvo una reunión en Kyoto, ambos publicaron sus conclusiones en el 2000. La terapia combinada fue recomendada como primera línea de tratamiento a menos de que la Ribavirina esté contraindicada. La duración de la terapia depende del genotipo y de la carga viral. En contraste, la Sociedad Británica de Gastroenterología publica su guía de manejo en Julio 2002 manteniendo IFN como la terapia inicial para la mayoría de los pacientes.

Monoterapia con Interferón Pegilado y en combinación con Ribavirina

El interferón Pegilado es un Interferón que se administra semanalmente. Se sintetiza por la adición de polietilenglicol a una cadena ramificada de 40 kDa para prolongar su vida media. Se ha demostrado incremento de respuesta sostenida cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con Ribavirina. Es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de hepatitis crónica C.

Peginterferon 180 μ g semanal por 48 semanas como monoterapia estuvo asociado con una alta repuesta sostenida comparada a IFN, la respuesta fue de 39% vs. 19% ($P < 0.0001$).

Los predictores de respuesta favorables incluyen edad menor de 40 años, ausencia de cirrosis y puentes de fibrosis, área de superficie corporal lo menor posible, carga viral menor de 2 millones de copias/ml, cociente TGP pretratamiento mayor de 3, genotipo diferente de 1.

En otro estudio internacional en los cuales se incluyó pacientes con cirrosis o puentes de fibrosis. 180 μ g de Peginterferon alfa 2a se encontró que era más efectivo que el IFN HVC RNA comparados a 8% tratados con IFN standard ($P < 0.0001$), un porcentaje significativo de pacientes mostraron normalización de transaminasas, la que estaba acompañada por mejoría de la histología en 54% de los pacientes en los que se comparó con biopsias pre y 24 semanas post tratamiento. Una ventaja adicional para el Peginterferon es una buena respuesta sostenida (28%) en el genotipo 1, una mejoría marcada comparada al 10% del IFN standard.

El ajuste al peso corporal para la terapia combinada es de 1.5 μ g/kg y Ribavirina $>$ de 10.6 mg/kg. que optimiza la estrategia de dosificación y obtiene una máxima respuesta sostenida particularmente para pacientes con genotipo 1. Efectos adversos y anormalidades de laboratorio son muy similares entre peginterferon e interferón standard, 23% discontinuaron tratamiento con peginterferon, mientras 27% discontinuaron IFN, se requirió modificar dosis en 42 y 34% respectivamente.

Manejo de la cirrosis por hepatitis C

Muchos pacientes con hepatitis crónica C se presentan tardíamente cuando ya se ha establecido cirrosis, el aclaramiento viral con IFN es menor de 10% comparado a 20-35% entre los pacientes no cirróticos. Estos pacientes son poco tolerantes a el tratamiento. El seguimiento a largo tiempo (promedio 55 meses) falló para demostrar un beneficio en la sobrevida pero parece reducir la pre-

sencia de hepatocarcinoma. Estudios japoneses demuestran marcada reducción de HCC, particularmente entre los pacientes con respuesta sostenida. A pesar de los datos disponibles por largo tiempo el impacto de la terapia con IFN sobre la incidencia de complicaciones para pacientes con hepatitis crónica C con cirrosis son todavía inciertas.

Se ha confirmado mejoría de la respuesta sostenida con la combinación IFN-Ribavirina entre pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis quienes no habían respondido previamente a monoterapia con IFN, la respuesta sostenida se incrementó a 29% en 24 semanas de terapia combinada, si se prolonga la terapia a 48 semanas se alcanza una respuesta sostenida de 38%. Un seguimiento de 7 años también sugiere una reducción de la incidencia de HCC entre los que tenían buena respuesta.

La terapia combinada Peginterferon-Ribavirina también incrementa la respuesta sostenida entre los pacientes con cirrosis, sin embargo el porcentaje de abandono debido a eventos adversos es alto. El margen riesgo-beneficio para tratar a estos pacientes es escaso.

Transplante hepático para estadios finales de enfermedad por HVC

Al presente los pacientes con estadio final de hepatitis crónica C constituyen una gran proporción de recipientes y candidatos para transplante hepático en la mayoría de los centros de transplante. El resultado es bueno con 5 y 10 años de sobrevida similar al de otros trasplantes hepático, alrededor de 70 a 80%. A pesar de que la HVC ocurre, la mayoría de los pacientes progresan lentamente aun bajo un estado de supresión de inmunidad.

Manejo de hepatitis C en situaciones especiales

Los pacientes infectados con hepatitis crónica C son siempre drogadictos que utilizan la vía intravenosa o alcohólicos. Ellos tienen grandes dificultades para su manejo y tratamiento, la aceptación es pobre y muchos abandonan antes de completar la terapia. Los alcohólicos tienden a tener una enfermedad avanzada y un bajo porcentaje de respuesta sostenida. Muchos de estos pacientes están en servicios correccionales, la terapia supervisada podría asegurar la adhesión al tratamiento. En la práctica el costo y la necesidad de una estrecha supervisión médica hace esto imposible. Los ex drogadictos o ex alcohólicos requieren un cuidadoso manejo, detoxificación y rehabilitación antes de iniciar terapia, los grupos de apoyo tienen un grado variable de éxito en diferentes regiones.

Insuficiencia renal crónica terminal y transplantados renales infectados con HVC

La terapia con interferón es una contraindicación relativa debido al alto riesgo de rechazo del órgano, la combinación de interferón Ribavirina añade un riesgo de anemia en pacientes en quienes la uremia ya los mantiene anémicos.

Niños con anemia hemolítica multitransfundidos y con HVC.

Extremo cuidado es necesario para cualquier terapia basada en IFN debido a supresión de la médula ósea, la Ribavirina añade el riesgo de hemólisis, estos niños tienen que ser seleccionados para una indicación terapéuti-

ca y monitorizados muy estrechamente si se decide tratarlos.

Embarazo

El interferón y la Ribavirina son teratogénicos. El embarazo debe ser evitado durante y seis meses después de la terapia. Aborto terapéutico debería considerarse para gestación accidental.

Coinfección con HVB y HIV

Coinfección con HVB no es común, la infección dual está asociada con alto riesgo de progresión de la enfermedad y desarrollo de HCC. Si HVC o HVB están activas como se determine por niveles HVC RNA y HVB DNA en el suero, el tratamiento debería ser dirigido al virus más activo de acuerdo a protocolos existentes. En el caso de que ambos virus estén activos, terapia concurrente (IFN-Ribavirina y Lamivudina) puede ser considerada.

La eficacia y seguridad de la terapia combinada ha sido probada en pacientes coinfectados con HIV y HVC pero la terapia para estos pacientes es siempre difícil.

Nuestra experiencia

En la Unidad de Hígado del Departamento del Aparato Digestivo del HNERM, se comenzó a tratar pacientes con hepatitis crónica C desde los últimos meses de 1999 bajo un estricto protocolo de selección de pacientes, al momento hemos tratado **58** pacientes con diferentes esquemas, se pueden distribuir en grupos, el grupo I que fue el más numeroso tuvo 36 pacientes que recibieron Interferón alfa 2 b 3 MU más Ribavirina entre 800 y 1200 mg de peso, en el grupo II que reunió a 5 pacientes recibieron interferón Pegilado alfa 2 b 50 ug más Ribavirina 10.6 mg/kg, en el grupo III que eran 10 pacientes recibieron interferón Pegilado alfa 2 a 180 ug más Ribavirina 10.6 ug/kg y el grupo IV de 7 pacientes recibió Interferón Pegilado alfa 2 b 100 ug más Ribavirina 10.6 mg/kg.

La edad de los pacientes estuvo entre los 30 a 60 años. En el grupo I el 64% negativizó carga viral al 6to mes y llegó a 57% en el mes 12, tres pacientes se retiraron por efectos adversos, dos aun continúan en tratamiento y uno se retiró voluntariamente con carga viral negativa a los 6 meses, un paciente recayó al 15vo mes.

En el grupo II los 5 pacientes tenían carga viral negativa al 6to mes y esta pendiente la carga viral al mes 12.

En el grupo III uno se retiró por efecto adverso nueve continuaron tratamiento, de los que 3 tienen carga viral negativa al 6to mes.

En el grupo IV uno se retiró por efecto adverso y de los 6 restantes tres tienen carga viral negativa al 6to mes.

Conclusiones

La elevada incidencia de la infección por HVC y sus complicaciones continúan siendo un problema para la comunidad y para los que se encargan de la salud de la población. Muchos casos aun no se diagnostican, el despistaje en grupos de riesgo como los pacientes que reciben transfusiones se ha llevado a cabo en muchos países: el modo de transmisión de las diferentes comunida-

des varia y se tiene que tomar acciones diferentes. Lamentablemente, un gran número de pacientes ha sido infectado iatrogenicamente con agujas re-usables, equipos y jeringas contaminadas. La frase favorita "precauciones universales" requiere mayor educación en las personas que utilizan agujas para acupuntura, tatuajes y perforaciones en el cuerpo, para que descarten las agujas.

El manejo de pacientes con hepatitis crónica C esta delineado en las diferentes reuniones de consenso desde 1997, la combinación IFN Ribavirina duplica la respuesta sostenida que se obtuvo con la monoterapia con IFN, sin embargo el costo de la terapia también se duplica, el interferón Pegilado duplica la respuesta sostenida y el costo. Los análisis para la carga viral también son costosos, por lo tanto es una enfermedad muy cara para manejarla. La relación costo efectividad puede ser favorable si la mejor respuesta se traduce en una vida libre de complicaciones. Las empresas farmacéuticas deberían realizar esfuerzos para que los medicamentos puedan estar al alcance de mayor cantidad de pacientes, pues el costo actual resulta caro para la gran mayoría de la población de diferentes países.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wy Leung Nancy. Management of Viral hepatitis C. Quadrennial Review. Journal of Gastroenterology and Hepatology (2002) 17 (Suppl.) S147 - S155.
- 2.- Schafer DF, Michael F. Sorrel. Conquering Hepatitis C, step by step. New Eng. J. Med. 2000 ; 343: 1723-4
- 3.- Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Geographic diffe-

- 4.- Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ , Ochoa K , Moss AR. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. Hepatology 2001 ; 34 : 180-6.
- 5.- Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K et al. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9 years study. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96:1592- 600.
- 6.- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Lancet 2000; 355: 887-91.
- 7.- Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C infection: a perspective on long-term outcome. Seminars Liver Dis. 2000; 20: 17 -35.
- 8.- Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE. Clinical features of hepatitis C infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. Hepatology 1999; 30: 1307- 11.
- 9.- Mathurin P, Moussalli J, Jean Francois et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. Hepatology 1999 ; 27: 868- 72.
- 10.- Khan MH, Farrell GC, Byth K et al. Which patients with hepatitis C develop liver complications? Hepatology 2000 ; 31: 513 - 520.
- 11.- Poynard T, Leroy V, Cohard M et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effect of dose and duration. Hepatology 1996; 24:778.89
- 12.- Buti M; Esteban R. Retreatment of interferon relapse patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1999;31 (suppl 1) 174-7.
- 13.- Reedy KR , Wright TL , Pockros PJ et al . Efficacy and safety of pegylated (40 kd) Interferon alfa 2 a compared con Interferon en patients non cirrhotic with chronic hepatitis C. Hepatology 2001, Feb; 433-8.
- 14.- Zeuzem S., Feinman SV ,Rasenack J et al. Peginterferon alfa 2 a in patients with chronic hepatitis C. N. Eng. J Med 2000; 343: 1666-72
- 15.- Mann M ,Hutchison JG, Gordon S et al . Pegylated Interferon alfa 2 b (PegIFN) plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: optimization of ribavirin dose . J. Hepatol 2001 ; 34 (suppl 1) : 236.