

Cambios bioquímicos e histológicos en pacientes con hepatitis crónica por virus C en tratamiento con interferón. Estudio de una cohorte a cinco años

Dra. Brenda Cecilia Dávila-Fernández,* Dr. Ernesto Santiago-Luna,** Dr. Ricardo Navarro-López,** Dr. Héctor Raúl Moreno Villa,** Dr. Gustavo Cumplido-Hernández***

* Egresada de la Especialidad de Gastroenterología. ** Médicos adscritos al Servicio de Gastroenterología. *** Adscrito a la División de Enseñanza e Investigación. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal., México.
Correspondencia: Dra. Brenda Cecilia Dávila Fernández. Calle Isla Barbados No. 2949, Fracc. Jardines de la Cruz. CP 44950, Guadalajara, Jalisco, México. Tel: 3811-5199 y 3634-1651. Correo electrónico: brenad12@hotmail.com

Recibido para publicación: 22 de abril de 2002.

Aceptado para publicación: 28 de octubre de 2002.

RESUMEN. Desde 1989 se han investigado varios esquemas de tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica (HCC), incluyendo interferón alfa y beta, ribavirina, amantadina, solos o en combinación, todos ellos realizados en otros países. En el presente estudio se investiga la evolución de pacientes mexicanos portadores de HCC, quienes han recibido tratamiento con interferón. Se realizó un estudio con seguimiento a cinco años en el que se incluyeron finalmente 26 pacientes, quienes recibieron tratamiento con interferón en monoterapia y en quienes se evaluó el tipo de respuesta: sostenida (RS), no respondedores (NR) y con respuesta parcial (RP). Se evaluaron bioquímicamente e histológicamente, mediante determinaciones (inicial y seriadas) de aminotransferasas, RNA del VHC y biopsia hepática (inicial y de control). Los datos fueron extraídos de expedientes clínicos. De acuerdo con los niveles de aminotransferasas al final del tratamiento y seis meses después de concluido el tratamiento, así como el grado de lesión histológica, 16 pacientes fueron catalogados como NR (61.5%), cuatro con RP (15.3%) y seis con RS (23.2%). Diez pacientes desarrollaron cirrosis durante el tiempo de seguimiento, de los cuales ocho son del grupo NR, uno del RP y otro del RS. En nuestro grupo de pacientes con hepatitis crónica por virus C, sometidos a monoterapia de interferón se observó respuesta sostenida en 19% de los casos, sin incluir al que desarrolló cirrosis. Es necesario un estudio a más largo plazo, prospectivo y protocolizado para evaluar la eficacia de dosis estandarizada de interferón, así como valorar el tratamiento combinado.

Palabras clave: hepatitis C crónica, interferón, respuesta a tratamiento.

SUMMARY. Since 1989, some schemes of treatment for Chronic hepatitis C (CHC) have been investigated, including alpha and beta interferon (IFN), ribavirin, and amantadine either alone or in combination. These studies have been performed in other countries. In our study, we investigated the outcome of Mexican patients with CHC treated with IFN. Twenty-six patients with five years follow-up treated with IFN in monotherapy were studied. We evaluated three kinds of response: sustained response (SR); non response (NR), and partial response (PR). Patients were evaluated biochemically and histologically by means of aminotransferase levels (pretreatment and serial) and hepatic biopsy (pretreatment and control). The data were obtained from clinical records. Aminotransferase levels at the end of treatment and six months later as well as histologic damage score showed the following results: 16 patients were cataloged as NR (61.5%), four as PR (15.3%), and six as SR (23.1%). Ten patients developed cirrhosis during follow-up, eight from NR group, one from PR group, and one from SR group. CHC patients treated with IFN alone obtained SR in 19% of cases; the patient who developed cirrhosis was not included. A study for longer time, prospective and protocolized to evaluate standardized IFN dose as well as evaluate combined treatment, is necessary.

Key words: Chronic hepatitis C, interferon, response to treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento y la caracterización del virus de hepatitis C (VHC) en 1989, se ha documentado el entendimiento sobre el papel primario en la hepatitis postransfusión y su tendencia a inducir infección persistente.¹

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) causa enfermedad hepática aguda y crónica con gravedad y evolución variables, así como también un número de manifestaciones extrahepáticas principalmente relacionadas con estimulación crónica del sistema inmune y la inducción de autoinmunidad del virus.²

La hepatitis por virus C es un gran problema de salud. La prevalencia global de hepatitis crónica C se estima en 3% (margen de 0.1-5% en diferentes países). El número de personas infectadas que viven en Europa se estima ser de 8.9 millones y 12.6 millones en América, sin embargo, la vasta mayoría de individuos infectados viven en Asia y África.¹ En los países industrializados, el VHC es la causa de 20% de las hepatitis agudas, 70% de los casos de hepatitis crónica, 40% de los casos de cirrosis en estadio terminal, 60% de los casos de carcinoma hepatocelular y 30% de los trasplantes hepáticos.³

La incidencia de infección sintomática se estima que es de 1-3 de cada 100,000 personas anualmente. La infección posterior a transfusión casi ha desaparecido y el abuso de drogas intravenosas es la principal ruta de transmisión.^{2,4}

De la población infectada 85% desarrolla infección crónica, la cual es generalmente asintomática.

La mayoría de pacientes crónicamente infectados adquirieron su infección más de 20 años atrás; estos pacientes con hepatitis crónica de larga evolución se presentan con mayor frecuencia con cirrosis hepática descompensada y la necesidad de trasplante hepático. La cirrosis hepática por hepatitis crónica por virus C es ahora la indicación más común de trasplante hepático.^{3,7}

En general el curso de la enfermedad es lentamente progresiva, alrededor de 15% de los individuos infectados por VHC se recuperan espontáneamente, un adicional 25% tiene enfermedad asintomática con aminotransferasas normales y en general con lesiones histológicas benignas, alrededor de 40% de los pacientes se recuperan o tienen una evolución benigna.¹

El interferón alfa (IFN) es el principal tratamiento en la hepatitis crónica por virus C, pero ha mostrado pobre respuesta virológica cuando se usa como monoterapia. El IFN alfa es producido por las células mononucleares de la sangre periférica. Induce la producción del virión del VHC por un efecto en el RNA viral y síntesis de proteínas, así como la lisis inmunológica de células in-

fectadas por el VHC e inhibe la fibrosis hepática por un efecto en el factor de crecimiento tisular beta.⁸

Sólo una pequeña fracción de pacientes infectados por VHC tienen erradicación del virus con el uso terapéutico de interferón alfa (IFN). Debido al riesgo de efectos adversos, el IFN no está indicado en cierto tipo de pacientes (alteraciones autoinmunitarias, alteración tiroidea, cirrosis hepática descontrolada, trombocitopenia y pacientes postrasplantados).^{9,10}

Además, el porcentaje de respuesta sostenida a seis meses de haber terminado el tratamiento con IFN en promedio se reporta de 8-12%. Existen varios factores predictores de la eficacia del IFN en el tratamiento de la hepatitis crónica C, sin embargo, no se han evaluado satisfactoriamente, en general son: edad, sexo, genotipo del virus, carga viral, RNA del VHC, etc.¹¹⁻¹⁹

En el Departamento de Gastroenterología se tratan pacientes con hepatitis crónica por virus C con IFN desde 1991, y de los que se ha evaluado su evolución desde el inicio de su tratamiento, así como sus antecedentes. El objetivo de este estudio es describir en nuestra población qué cambios bioquímicos e histológicos tenemos en pacientes con hepatitis crónica por virus C que han recibido tratamiento con interferón con un seguimiento a cinco años.

PACIENTES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, descriptivo, de cohorte histórica con seguimiento a cinco años, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C, vistos en la consulta externa del Departamento de Gastroenterología, de 1990 a 1995 y quienes recibieron tratamiento con interferón.

Los pacientes recibieron tratamiento con interferón a dosis variable, que va de los 3 a 6 millones de unidades, dos a tres veces por semana, por periodos de 3 a 13 meses, porque se trata de pacientes no protocolizados y en esa época (1990-1995) la dosis recomendada sufrió varios cambios.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 16 años de edad, con diagnóstico de hepatitis crónica por VHC, con expediente en la unidad, con anticuerpos contra el VHC positivos, con biopsia hepática, y con determinaciones de aminotransferasas al inicio, a los seis meses y al año de tratamiento, y posteriormente cada año, hasta completar cinco años de seguimiento.

Las variables tomadas en cuenta fueron el tratamiento, el tipo de respuesta a éste, edad, sexo, modo de contagio del virus, niveles de aminotransferasas, biopsia hepática, antecedentes de alcoholismo y enfermedades concomitantes (*Cuadro 1*).

CUADRO 1
VARIABLES ESTUDIADAS

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Fuente	Criterio
Tratamiento	Método o cuidado para curar una enfermedad	Dosis variable de interferón, que va de 9 a 15 millones de unidades por semana	Hoja de vaciado de datos	Duración de tratamiento variable
Tipo de respuesta		Respuesta sostenida Respuesta parcial Sin respuesta	Hoja de vaciado de datos	Mencionar el tipo de respuesta
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	De 16 años en adelante. Y se medirá por años cumplidos	Hoja de vaciado de datos	Mayores de 16 años sin límite superior
Sexo	Constitución orgánica que distingue macho y hembra	Masculino y femenino	Hoja de vaciado de datos	Se incluyen ambos sexos
Modo de contagio de la infección	Forma de transmisión de la enfermedad, por contacto directo o indirecto	Hemotransfusión, cirugía previa, drogas IV, etc.	Hoja de vaciado de datos	Se incluirán todos los pacientes que tengan infección independientemente del modo de contagio
Niveles de transaminasas	Niveles séricos de enzimas hepáticas tales como alanino-aminotransferasa y aspartatoaminotransferasa	Se medirá en mg/dL	Hoja de vaciado de datos	Se tomarán en cuenta las determinaciones iniciales, a los seis meses de tratamiento y posteriormente cada año
Biopsia hepática	Estudio diagnóstico por lo común microscópico, de una porción de tejido extraída de un cuerpo vivo	El índice que se tomará en cuenta es el de Knodell	Hoja de vaciado de datos	Biopsia inicial, al final del tratamiento y posteriormente cada año como ideal
Antecedente de alcoholismo	Abuso de bebidas alcohólicas de forma crónica y rutinaria	Positivo o negativo	Hoja de vaciado de datos	Positividad o negatividad de alcoholismo
Enfermedad concomitante	Presencia de una o más enfermedades además de la hepatitis crónica por virus C	Presente o ausente	Hoja de vaciado de datos	Se determinará como presencia o ausencia de enfermedad concomitante

Para evaluar el tipo de respuesta se tomaron en cuenta las siguientes definiciones:

- **Sin respuesta (NR).** ALT anormal, a pesar de los niveles de RNA del VHC después de tres meses de monoterapia con IFN.²⁰
- **Respuesta parcial (RP).** Disminución de la ALT por debajo del doble del margen normal, o ausencia temporal del RNA del VHC durante el tratamiento, seguido por rebote, o reducción de al menos dos puntos de la graduación histológica de la biopsia hepática; alternativamente, normalización de la ALT sin detección del RNA del VHC durante el tratamiento, seguido por rebote a pesar de continuar la terapia.²⁰
- **Respuesta sostenida o completa (RC).** Niveles de ALT normales al final del tratamiento y a los seis meses de seguimiento posterior a haber concluido el tratamiento con RNA del VHC indetectable por reacción de polimerasa en cadena (PCR); y respuesta sostenida a largo plazo, cuando posterior a 12 meses, los niveles de ALT se mantienen normales.²⁰

Para evaluar los cambios histológicos se tomó en cuenta el índice de Knodell, aplicado en biopsia hepática inicial y de control, en donde una puntuación menor de cinco corresponde a poca necrosis más puentes de fibrina, de 5-9 corresponde a marcada necrosis más puentes de fibrina y 10 puntos o más corresponde a necrosis multilobular.²¹

Los datos fueron recolectados directamente del expediente clínico de cada paciente y fueron vaciados en una hoja de cálculo, inicialmente de forma manual y posteriormente fueron pasados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel que contiene todas las variables.

Diseño estadístico

Se trata de un estudio descriptivo, por lo que se utilizaron herramientas de estadística descriptiva, los resultados fueron analizados y expresados en porcentajes y promedios; y son representados en gráficas de barras y pastel, así como polígono de frecuencia.

RESULTADOS

En el Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades, se inició el tratamiento con interferón en monoterapia de pacientes con hepatitis crónica por virus C en 1990, desde entonces y hasta la fecha se encuentra registrado un total de 75 pacientes, de los cua-

les únicamente 26 tenían completo un seguimiento de cinco años y fueron incluidos en el presente estudio.

De los 26 pacientes estudiados, ocho (30.7%) son de sexo masculino y 18 (69.3%) son de sexo femenino (*Figura 1*); el promedio de edad fue de 51.76 años (r = 32-70 años) (*Figura 2*). Todos los pacientes fueron tratados con monoterapia de interferón a dosis de 3 a 5 millones de unidades, dos a tres veces por semana, por un tiempo de tres a 13 meses (promedio 8.6 meses).

A todos se les realizó medición de aminotransferasas al inicio del tratamiento, presentando un promedio de

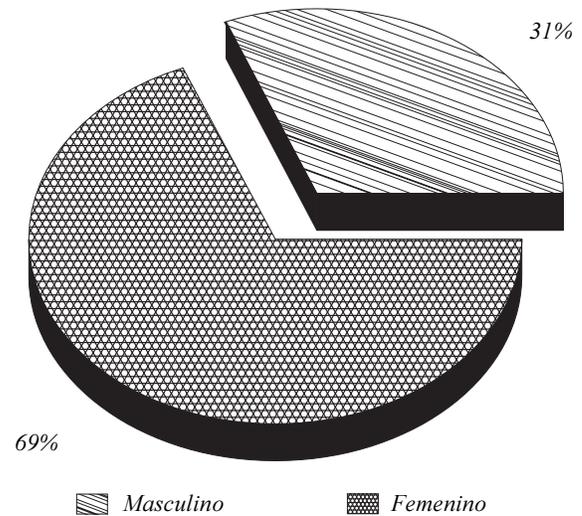


Figura 1. Se muestra la frecuencia de hepatitis crónica por virus C de acuerdo al género en porcentaje.

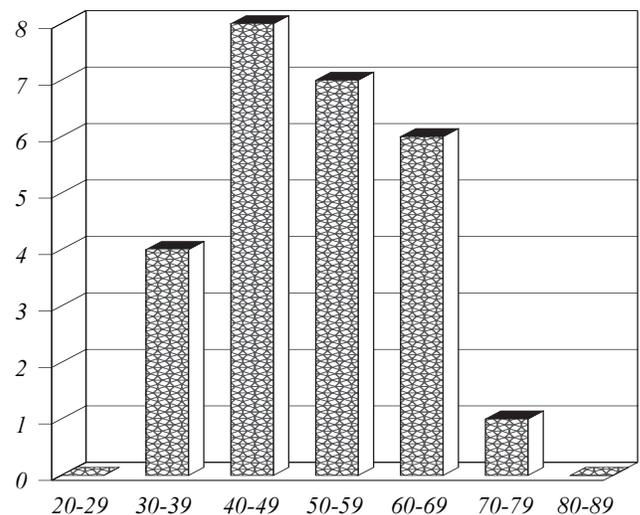


Figura 2. Se muestra la frecuencia de hepatitis crónica por virus C de acuerdo con la edad, donde se observa un pico en la quinta década de la vida que desciende lentamente hasta la octava década de la vida.

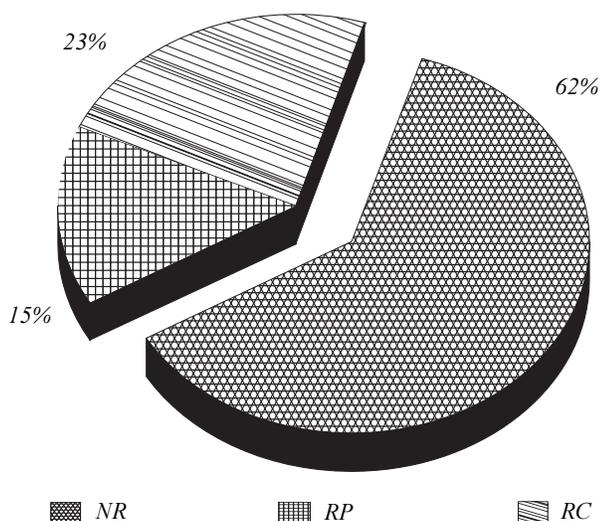


Figura 3. Se muestra la frecuencia en los tipos de respuesta, mostrando respuesta completa a tratamiento con interferón en 23% de los casos.

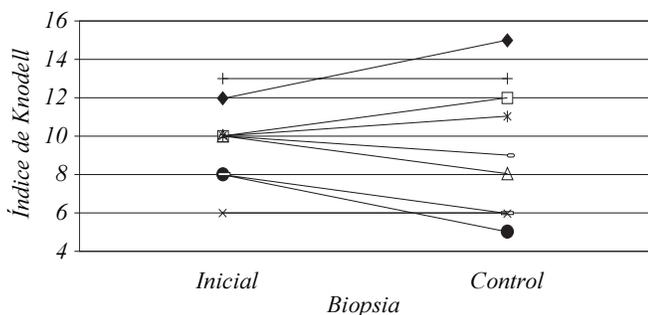


Figura 4. Se muestra la evolución histológica de los pacientes del grupo de no respondedores, donde se observa disminución en el índice de Knodell en cuatro pacientes.

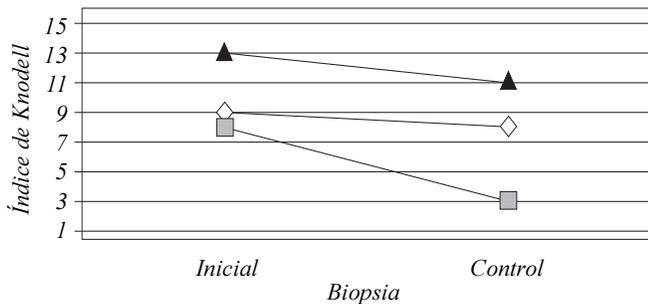


Figura 5. Se muestra la evolución histológica de los pacientes del grupo de respuesta parcial, donde se observa disminución del índice de Knodell en los tres pacientes a quienes se les realizó biopsia hepática.

AST de 94.6 mU/mL ($r = 25-224$) y de ALT de 116.7 mU/mL ($r = 22-253$). Posteriormente se realizó medición a los seis y 12 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada año hasta completar cinco años de seguimiento observando al primer año descenso de AST

en 13 (50%) pacientes y de ALT en 17 (65%) pacientes y a los cinco años descenso de AST en 18 (69%) pacientes y de ALT en 21 (80%) pacientes.

De acuerdo con los niveles de aminotransferasas al final del tratamiento y seis meses después de concluirlo, así como el grado de lesión histológica, a 16 pacientes se les catalogó como pacientes no respondedores a tratamiento con monoterapia de interferón (NR) (61.5%), a cuatro con respuesta parcial (RP) (15.3%) y a seis con respuesta sostenida (RC) (23.2%) (Figura 3).

Todos los pacientes contaron con biopsia hepática inicial. El grado de lesión histológica se midió con el índice de Knodell, teniendo lesión leve (< 5 puntos) en la biopsia inicial un paciente, lesión moderada (de 5-9 puntos) 15 pacientes y lesión grave (10 puntos o más) 10 pacientes. La biopsia de control se realizó únicamente en 16 pacientes (61.5%) por cuestiones éticas; nueve en el grupo NR, tres en el grupo RP y cuatro en el grupo RC, observándose disminución en la puntuación en cuatro (44.4%), tres (100%) y tres (75%) pacientes de los grupos NR, RP y RC, respectivamente (Figuras 4, 5 y 6).

Cabe mencionar, que un total de 10 pacientes finalmente desarrolló cirrosis hepática durante el tiempo de seguimiento, de los cuales ocho pertenecen al grupo de no respondedores, uno al de respuesta parcial y uno al de respuesta completa (Figura 7), lo que podría explicar el alto número de pacientes que presentaron normalización de aminotransferasas. El caso de cirrosis hepática del grupo de respuesta completa se diagnosticó mediante biopsia hepática un año después de concluir el tratamiento, sin haber presentado elevación de aminotransferasas posteriormente.

Se observó descenso en el recuento leucocitario posterior al tratamiento de IFN en una paciente, quien tenía leucocitos iniciales de 3,000/mm³ y finales de 1,400/mm³, así como descenso del número de plaquetas con inicia-

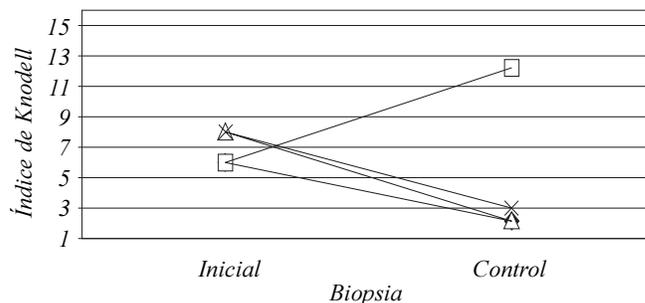


Figura 6. Se muestra la evolución histológica de los pacientes del grupo que presentaron respuesta completa, donde se observa disminución del índice de Knodell en tres de ellos, pero se hace evidente el desarrollo de necrosis grave en uno de ellos, catalogándose como cirrosis.

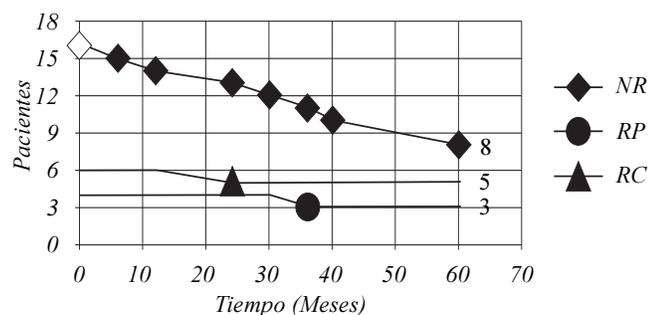


Figura 7. Se muestra el tiempo de evolución a la cirrosis hepática en los pacientes con hepatitis crónica por virus C quienes recibieron tratamiento con interferón en monoterapia, las figuras en la línea representan los pacientes en quienes se fue diagnosticando cirrosis a través del tiempo, los valores que se muestran a los 60 meses de evolución son los pacientes libres de cirrosis.

les de 127 mil/mm³ y final de 51 mil/mm³, no siendo ésta indicación para suspender el medicamento, no se observaron cambios relevantes en estos dos parámetros en el resto de los pacientes.

De los 26 pacientes en 19 (73%) se presentaron efectos colaterales, los más frecuentes fueron dolor en el sitio de aplicación, fiebre, mialgias, artralgias, astenia y cefalea. En ningún paciente dichos efectos fueron lo suficientemente graves para suspender el tratamiento.

De los 26 pacientes, 17 (65%) tenían por lo menos una enfermedad concomitante, 12 del grupo NR (75%), dos del grupo RP (50%) y tres del grupo RC (50%).

DISCUSIÓN

Los pacientes con persistencia de infección por VHC por más de 20 años tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis.^{2,3} Existen estudios que muestran que la erradicación del virus mejora la histología hepática, disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular y, por ende, mejora la supervivencia.²²⁻²⁴ El virus llega a ser indetectable en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con interferón, pero en la mayoría de ellos existe recaída.²⁵

El estudio que se presenta muestra información acerca de cinco años de seguimiento de una cohorte de pacientes del occidente de nuestro país, con hepatitis crónica por virus C, quienes recibieron interferón para el tratamiento de esta enfermedad. Seis de ellos (23%) tenían aminotransferasas dentro de lo normal a los seis meses posteriores a haber concluido el tratamiento, esto es, respuesta completa.²⁰

Durante los cinco años de seguimiento uno de ellos evolucionó hacia la cirrosis, corroborado histológicamen-

te, los otros cinco continuaron con respuesta completa, incluso en tres de ellos en quienes se realizó biopsia hepática de control presentaron mejoría histológica importante, con lesión moderada en su biopsia inicial y en la de control con lesión leve. Estos hallazgos sugieren que la terapia con interferón erradica la infección hepática por virus C en 19% de los casos.

Se han demostrado los beneficios del tratamiento con interferón, sin embargo, los datos fueron recolectados de pacientes tratados en el periodo inicial, esto es de 1990-1995, cuando se recomendaba tratamiento con monoterapia de interferón alfa o beta, posteriormente se agregó ribavirina al tratamiento, así como amantadina, y en los últimos dos años el tratamiento más recomendado es interferón pegilado combinado con ribavirina.²⁶⁻³⁰

Nuestro grado de respuesta completa es similar al observado en otros estudios,^{6,7,9,10,12,13,15,31} en donde se muestra respuesta sostenida que va desde 10 hasta 46% de los casos, teniendo en cuenta que se ha demostrado importante relación del grado de respuesta y la zona geográfica, esto último en relación con el genotipo predominante, basado en evidencia que soporta una correlación entre el genotipo 1 y una pobre respuesta a la terapia con interferón,^{14,15,32-34} cabe mencionar que es el genotipo 1 el que predomina en nuestro medio y en nuestro estudio el porcentaje de respuesta completa fue de 19%.

En este estudio inicial de terapia con interferón en pacientes con hepatitis crónica por virus C los pacientes fueron seleccionados de manera retrospectiva en relación con el diagnóstico basado en síntomas de enfermedad, elevación sérica de aminotransferasas y grado histológico significativo de lesión hepática, así como determinación positiva de anticuerpos contra el VHC, ellos recibieron tratamiento con interferón a dosis que van de los tres a cinco millones de unidades dos a tres veces por semana durante un tiempo variable que va de tres hasta 13 meses, sin existir relación entre la dosis utilizada, tiempo de administración del fármaco y el tipo de respuesta.

En conclusión, en los pacientes con hepatitis crónica por virus C sometidos a monoterapia con interferón, presentaron respuesta completa en 19% de los casos.

En los pacientes con hepatitis crónica por virus C existe un predominio del sexo femenino, con mayor frecuencia de presentación en la quinta década de la vida.

La lesión leve que se encontró en las biopsias hepáticas de control, no tiene significado clínico evidente, y no parece estar asociado con progresión de la enfermedad, por lo menos en el tiempo de seguimiento.

La lesión histológica inicial en los pacientes con hepatitis crónica por virus C en nuestro estudio fue de moderada a severa en la mayoría de los casos (96%).

Los efectos colaterales en los pacientes sometidos a monoterapia con interferón no fueron lo suficientemente severos para suspender el tratamiento.

Es necesario un estudio a más largo plazo, prospectivo y protocolizado para evaluar la eficacia de dosis estandarizada de interferón, así como valorar el tratamiento combinado con ribavirina o la combinación de interferón pegilado más ribavirina, y su seguimiento con PCR para detección de RNA del VHC.

Faltará demostrar que el tratamiento retrasa el tiempo transcurrido hasta la cirrosis, sus complicaciones y la necesidad de trasplante hepático.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Lorenzo Espinoza Mora por el apoyo recibido para la realización y publicación de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS

- Lavanchy D. Hepatitis C: public health strategies. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 146-51.
- Alberi A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 17-24.
- Consensus statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C (Paris, France 26-27 February, 1999). *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 3-8.
- Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 9-16.
- Fukutomi T, Fukutomi M, Iwao M. Predictors of the efficacy of intravenous natural interferon-beta treatment in chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2000; 6(4): 692-8.
- Marcellin P. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 1-2.
- Massimo C. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 25-8.
- Howard C, Thomas M, Torok E. Possible mechanisms of action and reasons for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 152-9.
- Weiland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 168-73.
- Buti M, Esteban R. Retreatment of interferon relapse patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 174-7.
- Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118(Suppl. 1): 104-14.
- Ohmiya M, Hayashi J, Ueno K. Effectiveness of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection and normal aminotransferase levels. *Dig Dis Sci* 2000; 45(10): 1953-8.
- Fukutomi T, Nakamura M, Fukitomi M. Decline of hepatitis C virus load in serum during the first 24 h after administration of interferon-beta as a predictor of efficacy of therapy. *J Hepatol* 2001; 34(1): 100-7.
- Olaso V, Córdoba J, Siles MS. Receiver operating characteristics curve analysis of factors predictive of nonresponse to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92(8): 495-507.
- Fukuda R, Ishimura N, Hamamoto S. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type I interferon receptor gene expression in the liver. *J Med Virol* 2001; 63(3): 220-7.
- Fallows G, Kaita K, Minuk G, et al. Early changes in hepatitis C virus (KCV = RNA levels predict response to interferon treatment in noncirrhotic HCV patients. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(Suppl. B): 30B-35B.
- Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 92-95.
- Remo ZA, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 96-100.
- Consensus Interferon Study Group. Genotype does not affect pattern of HCV RNA decrease among responders during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Cytokines Cell Mol Ther* 1999; 5(4): 211-16.
- Craxi A, Camma C, Giunta M. Definition of response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 160-7.
- The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy. Interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20(1 pt 1): 15-20.
- Ascione A, De Luca M, Canestrini C, et al. Efficacy of high dose of recombinant alpha 2b interferon on long term response in chronic hepatitis C and cirrhosis: prospective randomized multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30(5): 517-23.
- Everson GT, Hensen DM, Craig JR, et al. Efficacy of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C; comparison of response in cirrhotics, fibrotics, or nonfibrotics. *Hepatology* 1999; 30(1): 271-6.
- Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, et al. Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol* 2000; 10(4): 234-40.
- Wong JB, Poynard T, Ling M. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6): 1524-30.
- Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999; 30(3): 787-93.
- Kakizaki S, Takagi H, Yamada T, et al. Evaluation of twice-daily administration of interferon-beta for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 1999; 6(4): 315-9.
- Brillanti S, Levantesi F, Masi L, et al. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32(3): 630-4.
- Castro F, Torres EA, Oharriz J, et al. Chronic hepatitis C: treatment comparison between 3 and 5 million units of interferon alpha-2b. *P R Health Sci J* 1988; 17(3): 221-5.
- Nakamura H, Ito H, Kimura Y, Takeda A, et al. The importance of initial daily administration of interferon alpha for the eradication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C: a multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(22): 1045-5.
- Lau DTY, Kleimer DE, Ghany MG, et al. Ten year follow up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28(4): 1121-7.
- Schlam SW, Brouwer JT, Bekkering FC, van Rossum T. New treatment strategies in non-responder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1): 184-8.
- Jadziyannis SJ. Prognostic factors determining the outcome of treatment in chronic hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63(2): 207-9.
- Trepo C. Genotype and viral load as prognostic indicators in the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000; 7(4): 250-7.