HEPATITIS CRÓNICA C: TRATAMIENTO EN EL 2006

Moisés Diago
Consorcio Hospital General Universitario
Valencia

El tratamiento de la hepatitis crónica por virus C ha experimentado cambios notables desde que Hoofnagle inició el tratamiento de la hepatitis crónica no A no B con interferón[1] en 1.986. Las tasas de respuesta han experimentado una progresión importante pasando de un 6 % a principios de los años 90 con la monoterapia al interferón en tratamientos de 6 meses hasta un 15% en los tratamientos de 12 meses. La aprobación del tratamiento combinado con ribavirina en 1.998 elevó la tasa de respuesta hasta un 40% al disminuir la ribavirina la tasa de recidivas[2].

La disponibilidad desde 2.001 de los interferones pegilados ha supuesto otro paso importante en esta escalada sentando las bases del tratamiento actual de la hepatitis C, situándonos en tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de 55-60%[3,4].

El manejo del paciente con hepatitis crónica C después de una década de conocimiento del virus C se caracteriza por haber aumentado notablemente la eficacia del tratamiento y haber identificado importantes cofactores de progresión de la enfermedad. Este manejo debe responder a una gran heterogeneidad clínica de pacientes como son los pacientes con ALT persistentemente normales, la hepatitis leve, moderada o grave, la cirrosis compensada, la cirrosis descompensada y pacientes con manifestaciones extrahepáticas del VHC , coinfectados con el virus B (VHB) o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con comorbilidades que constituyen contraindicaciones relativas para poder recibir tratamiento, pacientes que siguen programas de metadona y otros que no han abandonado su drogadicción , pacientes todos ellos que requieren una dedicación especial y un criterio claro para responder a esta gran variedad de situaciones clínicas.

La última Conferencia de Consenso Americana sobre hepatitis C concluyó que todos los pacientes deben ser candidatos a tratamiento. Si bien las circunstancias asociadas hacen que más de la mitad de los pacientes con hepatitis C no reciban tratamiento por factores como edad, cirrosis descompensada, comorbilidades o negativa del paciente al conocer los efectos adversos del tratamiento. En la medida que los tratamientos sean mejor tolerados y con superior tasa de eficacia, mayor será el porcentaje de pacientes elegibles para tratamiento.

Objetivos del tratamiento

Conseguir la erradicación del VHC es el objetivo primario con la finalidad de detener la progresión de la enfermedad crónica hepática y disminuir el número de personas infectadas. Se ha postulado otros objetivos como el frenar la evolución de la fibrosis y en definitiva la cirrosis y prevenir la aparición de hepatocarcinoma observaciones sugeridas a raíz de algunos estudios japoneses pero que por el momento no están demostrados y están siendo evaluadas en dos grandes estudios de tratamiento con interferón pegilado a largo plazo : el HALT-C (realizándose en USA con interferón pegilado 2a) y el EPIC (multicéntrico mundial con interferón pegilado 2b), estudios ambos que responderán en 2-3 años a la pregunta si el tratamiento con interferón a largo plazo previene la evolución a cirrosis y hepatocarcinoma en los no respondedores.

Definición de respuesta

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica C es conseguir una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN-VHC detectable en el suero por un método con sensibilidad de menos de 100 copias /ml (50 UI) 6 meses después del cese del tratamiento. Se ha comprobado que la RVS se asocia con la mejora en la calidad de vida del paciente, el mantenimiento de la erradicación viral a largo plazo y una mejora histológica hepática evidente[6]

La recidiva virológica tardía es poco frecuente tras una RVS. De un grupo de 181 pacientes tratados con IFN pegilado alfa 2a y RVS solo uno se hizo positivo a los 3 años del seguimiento[7]. En otro estudio amplio en 400 pacientes con RVS se detectó el ARN-VHC solo en el 2% de biopsias tomadas 24 semanas después del fin del tratamiento[8]

Pauta de tratamiento

En la práctica clínica una vez el paciente es evaluado y diagnosticado de hepatitis crónica C se establece la indicación de tratamiento y se atiende fundamentalmente al genotipo para indicar la pauta de tratamiento que, tras el

estudio de Hadziyannis, es[9]:

- Para los genotipos 1 y 4: Interferón pegilado a dosis semanal y ribavirina a dosis de 1000 mg (para peso inferior a 75 kg) y 1200 mg (para peso ibgual ó superior a 75 kg) diario durante un periodo de 1 año. (Figura 1)

- Para genotipos 2 y 3: Interferón pegilado una dosis semanal y ribavirina a dosis de 800 mg. diarios durante un periodo de 6 meses (Figura 2).

Duración del tratamiento

Tratamiento individualizado por genotipo y cinética viral

La duración del tratamiento es un parámetro importante que se ha intentado establecer en cada estudio clínico. Esta duración ha ido variando según el tipo de tratamiento, desde los 6 meses en los tratamientos iniciales de monoterapia con IFN alfa estándar, para pasar posteriormente a 1 año en un intento de mejorar la tasa de RVP. Con el tratamiento de combinación con IFN estándar y RBV la duración del tratamiento quedó establecida en 6 meses para las hepatitis causadas por genotipos favorables (2 y 3) y genotipo 1 con carga inferior a 2 millones de copias /ml y de 12 meses las causadas por el genotipo 1 con carga viral alta. En los dos primeros ensayos clínicos amplios publicados con IFN pegilado alfa 2 a y alfa 2 b los pacientes fueron tratados durante 1 año. Tras el estudio de Hadziyannis ha quedado establecido que los pacientes con genotipo 1 deben ser tratados 1 años y con dosis estándar de ribavirina, en tanto los pacientes con genotipo 2 la duración es de 6 meses y con menor dosis de ribavirina (800 mg)

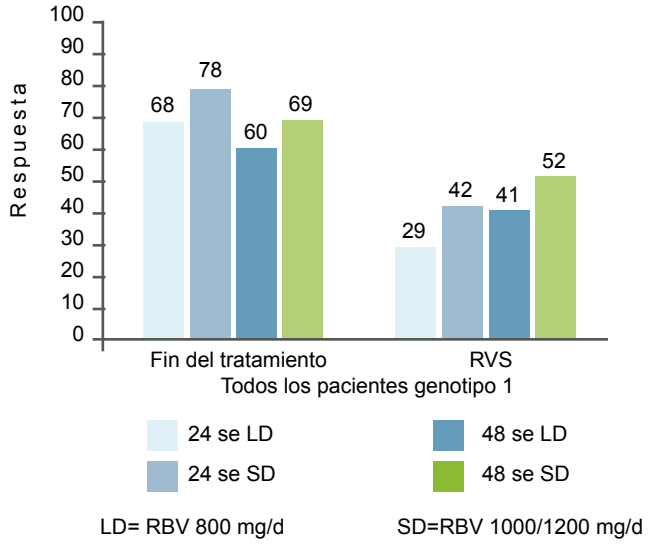
Algunos autores, apoyándose en la observación de que en los pacientes no respondedores a IFN también se obtiene una mejora histológica (no solo en los parámetros de inflamación sino también en los de fibrosis), postulan la no interrupción del tratamiento si existe buena tolerancia. Con los IFN pegilados la mejora histológica es aún más evidente. Así, con IFN peginterferón alfa 2b la mejora histológica se obtiene en el 90% de los pacientes con RVS, pero también en el 38% de los pacientes no respondedores. De manera similar, con IFN pegilado alfa 2a se observó una mejora histológica en el 89% de los pacientes con RVP, pero también en el 63% de los pacientes no respondedores. En base a esta mejora histológica, en la actualidad se está evaluando la administración a largo plazo de IFN pegilado en pacientes no respondedores para ver si ello se acompaña de una reducción en la progresión de la fibrosis y, como consecuencia, disminuye la aparición de complicaciones de la cirrosis, el desarrollo de hepatocarcinoma y aumenta la supervivencia de los pacientes.

Importancia actual de la cinética viral en la pauta de tratamiento

La pauta fácil de 6 ó 12 meses atendiendo al genotipo es la que utilizamos y está perfectamente documentada, pero la aplicación de la cinética viral está permitiendo el conocer mejor el tratamiento e identificar pacientes que pueden ser tratados con pautas mas cortas y por el contrario otros que debemos alargar el tratamiento, es en definitiva el tratamiento a medida.

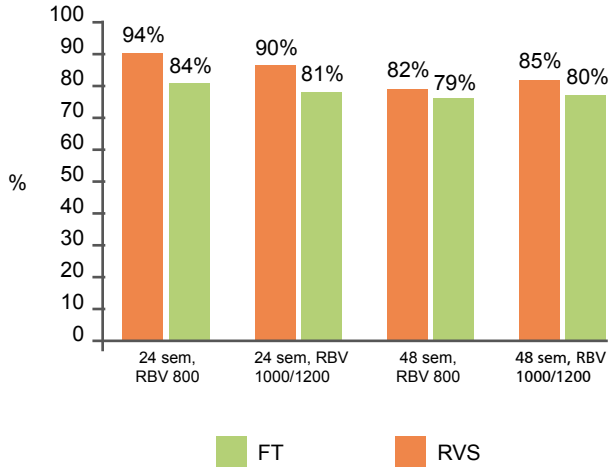
La determinación de la carga viral en la semana 12 es de gran valor en predecir la respuesta y sobre todo la no respuesta en caso de positividad en dicha semana.

Figura I. Tratamiento de pacientes genotipo 1 con pegilado 2a más ribavirina



Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004, 140: 346-55

Figura II. Tratamiento de pacientes genotipo 2 ó 3 con pegilado 2a más ribavirina



Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004, 140: 346-55

La respuesta virológica rápida (RVR) (en la semana 4) está adquiriendo un gran valor y varios estudios se han centrado en establecer modificaciones en el tratamiento estándar según la existencia de respuesta o no en dicha semana. Así algunos estudios se han dirigido a tratar de acortar el tratamiento en los pacientes súper-respondedores, con la consiguiente ventaja evitando efectos adversos y costos, en tanto otros han alargado el tratamiento en caso de no respuesta en dicha semana, en un intento de mejorar la tasa de respuesta virológica.

¿Es posible acortar el tratamiento en los pacientes súper-respondedores?

Pacientes genotipo 1:

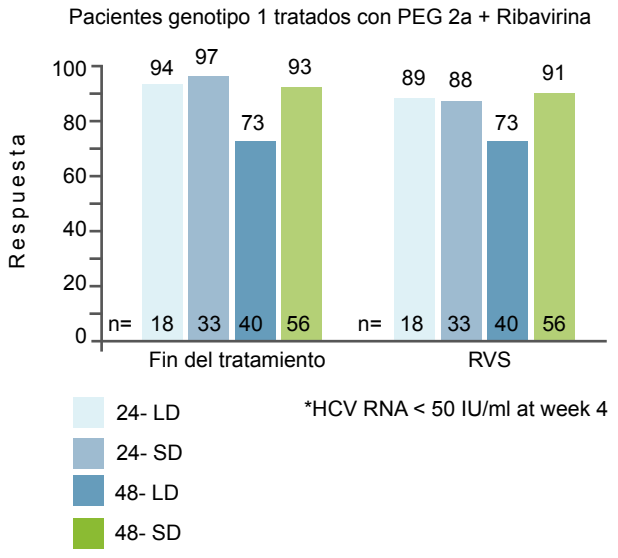
Aunque las guías actuales recomiendan para estos pacientes 48 semanas y dosis estándar de ribavirina[9], algunos investigadores han intentado identificar pacientes genotipo 1 que responden a 24 semanas de tratamiento sin recidiva posterior. Esta disminución mejoraría costos y calidad de vida de los pacientes. Un estudio de Zeuzem realizado en pacientes genotipo 1 y carga baja (<600000 UI) que son tratados con pegilado 2b mas ribavirina 800-1400 mg durante 24 semanas, obtiene una respuesta de 50% con el régimen corto, pero que era de 89% en aquellos pacientes que tenían respuesta virológica a la semana 4. No se trata de un estudio aleatorizado y no queda claro si puede extrapolarse los resultados a pacientes con fibrosis avanzada[10]. Otro estudio reciente de Jensen[11] analiza retrospectivamente en los pacientes del estudio de Hadziyannis el impacto de la respuesta a la semana 4 en la posibilidad de conseguir respuesta sostenida, encontrando que un 24% de pacientes genotipo 1 tratados con pegilado 2a más ribavirina consiguen respuesta a la semana 4. En pacientes con RVR la respuesta con 24 semanas de tratamiento era similar a 48 semanas. Con 24 semanas de tratamiento 89% de pacientes con RVR tienen respuesta sostenida (Figura 3). Lo que sugiere que una duración mas corta puede ser aceptable en pacientes con RNA indetectable a la semana 4 y baja carga viral basal. En pacientes sin RVR la mejor tasa de respuesta se consigue con 48 semanas de tratamiento (Figura 4). Estos resultados que son alentadores hay que tomarlos con cautela ya que no sabemos si son extrapolables a pacientes con fibrosis avanzada y no disponemos de un estudio comparativo prospectivo que examine el beneficio de las 24 semanas, frente a lo estándar de las 48 semanas.

Pacientes genotipo 2 y 3:

Para estos pacientes la pauta es de 24 semanas de tratamiento y dosis bajas de ribavirina, pero está siendo estudiado si se puede reducir más la duración sin comprometer la eficacia. Un estudio de Dalgard[12] trata con pegilado 2b mas ribavirina (800-1400 mg) pacientes genotipo 2 y 3, encontrando en aquellos con RVR una RVS de 90% con un tratamiento de 14 semanas, más alta que los que no tienen RVR que se tratan 24 semanas y RVS de 56%. Otro estudio de Von Wagner[13] tratando pacientes con pegilado 2a mas ribavirina encuentra una RVS de 82% en pacientes genotipo 2 y 3 tratados 16 semanas, similar a 80% cuando se tratan 24 semanas. Sugiere también que genotipo 3 y carga alta podrían requerir un tratamiento mas largo de 24 semanas. Otro estudio de Mangia[14] señala que pacientes con genotipo 2 y 3 que tiene RNA HVC indetectable tras 4 semanas de terapia pueden ser tratados 12 semanas, ya que es tan efectivo como 24 semanas.

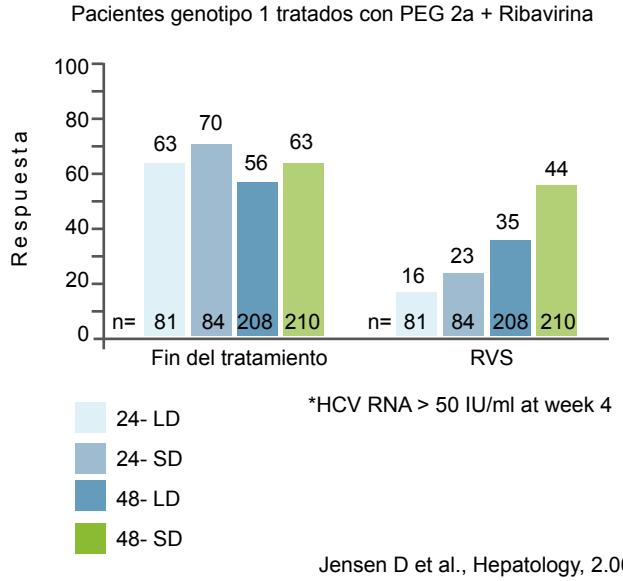
Recientemente se han comunicado resultados de un amplio estudio denominado ACCELERATE[15] (Tabla 1) que ha incluido 1469 pacientes dirigido a estudiar si es posible

Figura III. Tasa de respuesta en pacientes con respuesta virológica en semana 4



Jensen D et al., Hepatology, 2.006

Figura IV. Tasa de respuesta en pacientes con respuesta virológica rápida



Jensen D et al., Hepatology, 2.006

tratar pacientes genotipo 2 y 3 solo durante16 semanas sin comprometer la eficacia. Se trataba de un estudio en que los pacientes son tratados con pegilado 2a 180 ug/semana más 800 mg de ribavirina y eran alaetorizados para recibir 16 ò 24 semanas de tratamiento. Se obtuvieron RVS mas altas con 24 semanas (76%) que con 16 semanas (65%), si bien en pacientes con carga viral basal baja las tasas eran similares (Tabla 2).

La cinética viral durante el tratamiento antiviral indica que la tasa de respuesta virológica sostenida se relaciona inversamente con el tiempo de tratamiento necesario para que se negativice el ARN-VHC en el suero y se relaciona directamente con la duración del tratamiento después de la negativización del ARN-VHC en el suero.

Tabla I. Resultados del estudio Accelerate comparando 16 frente a 24 semanas de tratamiento con pegilado 2a más ribavirina

	16 semanas	24 semanas
Características Basales	(n=732)	(n=732)
Hombres (%)	448 (61%)	46.0±9.8
Edad	46.0±9.8	46.0±9.8
Cirróticos (%)	25	22
HCV RNA (x10^6 IU/ml)	5.56±6.41	5.56±6.41
Respuesta virológica sostenida	(n= 679)	(n= 679)
Global	65%[a] [62-69]*	76%[a] [73-79]*
Recidiba	29%[a] [25-32]*	16%[a] [13-19]*
Genotipo 2	65%[a] [60-70]*	82%[a] [77-86]*
Genotipo 3	65%[a] [60-70]*	71%[a] [66-76]*
HCV RNA <400,000 (IU/ml)	83%[a] [77-89]*	86%[a] [80-92]*
HCV RNA >400,000 (IU/ml)	60%[a] [56-64]*	73%[a] [68-77]*
Pacientes con RVR	82%[a] [78-86]*	90%[a] [68-93]*
Pacientes sin RVR	30%[a] [24-36]*	49%[a] [42-93]*

[a]P< 0.001; [b]P= 0.156 (Cochran-Mantel-Haenszel test);
*95% confidence interval

Tabla II. Factores asociados con mayor probabilidad de respuesta virológica sostenida

VIROLÓGICOS
Genotipo 2/3
Carga Viral baja

ESTADIO ENFERMEDAD
Ausencia de cirrosis

PACIENTE
Menor edad/ Menor peso corporal
Menor resistencia a insulina

TRATAMIENTO
Mayor adherencia
Respuesta virológica temprana

La extensión del tratamiento podría aumentar la tasa de respuesta sostenida en pacientes que no muestran una respuesta temprana (respuesta a la semana 4). Esta hipótesis ha sido explorada en un estudio multicéntrico español de Sánchez Tapias[16] .Se incluyeron 517 pacientes, que fueron tratados con peginterferón alfa 2a y ribavirina, a las 4 semanas 184 (el 36%) presentaban RNA VHC negativo y se trataron de forma estándar, pero 326 (el 64%) que presentaban RNA VHC positivo se aleatorizaron a proseguir tratamiento hasta completar 48 (165 pacientes) ó 72 semanas (161 pacientes).

La administración de peginterferón a-2a y Ribavirina durante 72 semanas disminuye significativamente la tasa de recidivas y aumenta significativamente la tasa de respuesta sostenida (de un 32% a un 45%) en pacientes que no presentan una RVR (respuesta a la semana 4). La extensión del tratamiento no aumenta la incidencia ni la gravedad de los efectos adversos pero los prolonga, lo que produce un aumento del abandono terapéutico.

Otro estudio de Berg[17] exploró también las 72 frente a las 48 semanas estándar, encontrando que:

- Respondedores virológicos tempranos (semana 12 negativo) consiguen altas tasas de respuesta virológica sostenida (75-80%) independientemente de la duración del tratamiento (48 vs. 72 semanas)

- Respondedores lentos (semana 12 positivo y semana 24 negativo) muestran mejores tasas de respuesta sostenida cuando se tratan 72 semanas al disminuir la recidiva. Una no respuesta a la semana 4 puede suponer una menor tasa de RVS, habiendo sido investigado en dos amplios estudios, dirigidos a estudiar si habría que prolongar el tratamiento en aquellos pacientes sin respuesta virológica rápida.

Pacientes genotipo 4

La consideración de genotipo 4 como un genotipo fácil de curar llevaría aparejada la posibilidad de reducir la duración del tratamiento. Esto ha sido explorado en dos publicaciones. Un análisis retrospectivo de Diago[18] que incluía los 49 pacientes genotipo 4 de los estudios de Fried y Hadziyannis y que habían sido tratados con diferente pautas de tiempo (24 ó 48 semanas) y dosis de ribavirina (800 ó 1000-1200 mg). Los pacientes tratados 48 semanas y dosis de ribavirina 1-1.2 g tenían una respuesta sostenida de 79%, en tanto se quedaba en 63% si la dosis de ribavirina era de 800mg. Con un tiempo de tratamiento de 24 semanas y dosis plena de ribavirina la respuesta era de 67%, en tanto que ningún paciente tratado con ribavirina 800 mg durante 24 semanas respondió.

Un estudio muy reciente de Kamal[19] se ha dirigi-

do a estudiar la duración óptima del tratamiento en pacientes genotipo 4. Incluye a 287 pacientes que son tratados con pegilado alfa 2b 1.5 microgramos/ kg y ribavirina 1000-1200 mg /día y los aleatoriza en 3 grupos, el primero de ellos lo trata durante 24 semanas, el segundo durante 36 y el tercero durante 48. Las respuestas virales sostenidas fueron de 29%, 66% y 69% respectivamente. El análisis multivariante mostró que eran factores predictivos de respuesta la carga viral basal (<2 millones de copias), la edad (< 40 años) y la duración del tratamiento (48 y 36 semanas frente a 24).También encuentra que los pacientes con respuesta virológica muestran una mayor eficacia antiviral y mas rápida caída en la semana 4 que los no respondedores.

Factores predictivos de respuesta

Con todos los tratamientos aplicados se han estudiado los factores que se asocian a una RVS. El genotipo es el factor mas importante para predecir la respuesta (55% para genotipo 1 y 80% para genotipos 2-3), también la carga viral, si bien con menor impacto, factores ambos que no son modificables. El estadio de la enfermedad como la ausencia de cirrosis o de fibrosis en puentes supone una mayor RVS. Otros factores dependientes del huésped como son la raza, menor edad, menor peso y superficie corporales y menor resistencia a la insulina se asocian con mejores tasas de RVS, siendo modificables algunos de ellos (haciendo disminuir el peso corporal, disminuyendo la resistencia a la insulina, tratando al paciente lo antes posible). Durante el tratamiento una mayor adherencia al mismo y una respuesta virológica temprana también se asocian a una mayor tasa de RVS. Establecido como objetivo del tratamiento conseguir la RVS y, con ello, la erradicación del VHC, los estudios también han evaluado la posibilidad de establecer la predicción de respuesta lo más precozmente posible con la intención de saber los pacientes que van a presentar una RVS y los que van a ser no respondedores. Con la monoterapia con IFN se estableció que la positividad del ARN-VHC al tercer mes de tratamiento podía predecir la ausencia de RVS en el 98% de los casos, con lo cual era recomendable el cese de tratamiento en ese momento. Con el tratamiento combinado de IFN estándar y ribavirina la ausencia de respuesta virológica a la semana 12 tenía un valor predictivo negativo del 90%, que aumentaba al 98% a la semana 24, por lo que se recomendó determinar el ARN-VHC a los 6 meses y cesar el tratamiento en caso de que fuera positiva. Con el tratamiento actual, la ausencia de respuesta virológica a la semana 12 del tratamiento con IFN pegilado alfa 2 a tiene un valor predictivo negativo del 97%[20]. Un 67% de los pacientes tratados con pegilado 2a y ribavirina con respuesta a la semana 12 tienen RVS. La probabilidad de RVS aumenta con la rapidez en la supresión viral. Las tasas de RVS más altas se consiguen en pacientes con respuesta a la semana 4, pero el valor predictivo negativo en este punto es de 74% demasiado bajo para tomar la decisión de no proseguir tratamiento. En este estudio también se comprueba la importancia del cumplimiento del tratamiento, la tasa de RVS era 20% mas baja en pacientes que habían recibido menos de un 80% de la dosis prevista de ribavirina frente a los que habían recibido por encima del 80%.El mejor conocimiento de la cinética viral durante el tratamiento va a contribuir, sin duda, a mejorar la posibilidad de predicción precoz de RVS. Un estudio japonés realizado con interferón beta ha sugerido la posibilidad de predecir la RVS en función de los resultados tras las primeras 24 horas de administración del fármaco[21]

Importancia del cumplimiento del tratamiento

El impacto que el cumplimiento del tratamiento ha tenido sobre la RVS también ha sido investigado. Mientras que la RVS con IFN pegilado alfa 2a más RBV había sido globalmente del 56% y del 67% en los pacientes con respuesta virológica temprana, este porcentaje subía hasta 75% en el subgrupo que había cumplido correctamente el tratamiento, definido como el haber tomado más del 80% de la medicación prescrita y haber efectuado más del 80% de la duración establecida del tratamiento. En caso de intolerancia al tratamiento es preferible reducir las dosis que interrumpirlo, dado que con la reducción la tasa global de RVS en los pacientes con respuesta virológica temprana se mantiene en el 67%, mientras que desciende al 12% si se interrumpe[20].

Con interferón pegilado 2b también se ha demostrado la importancia del cumplimiento, consiguiendo una tasa de RVP mucho más elevada cuando el grado de cumplimiento es superior a 80%[22]

Control del tratamiento

Es aconsejable realizar una visita a las 2 semanas de iniciado el tratamiento para ayudar al paciente en el manejo de los efectos secundarios, así como una periodicidad mensual en las visitas. En cuanto a determinaciones analíticas debe realizarse mensualmente hemograma, transaminasas, glucemia, urea, colesterol y triglicéridos. La función tiroidea debe examinarse en condiciones basales, cada 3 meses durante el tratamiento y a los 6 meses del cese del mismo.

Cuando se utilice la combinación de IFN pegilado y RBV el ARN-VHC debe determinar basalmente y a los 3 meses para valorar si existe respuesta viral temprana y decidir si se prosigue el tratamiento, al final del tratamiento y a los 6 meses del cese del mismo para valorar si el paciente presenta RVS. La determinación basal y a los 3 meses deberá ser cuantitativa si es posible, en tanto la de final de tratamiento y seguimiento puede ser cualitativa.

Recientemente está adquiriendo interés la determinación de la carga viral a la semana 4 ya que una respuesta rápida es predictiva de mayor tasa de RVS podemos acortar el tratamiento si estamos ante un paciente genotipo 1 y carga baja, si bien su positividad no es indicativo que debamos parar el tratamiento.

La posibilidad de recidiva tras obtener una respuesta sostenida es aproximadamente de 1% por lo que un seguimiento anual del paciente con ALT parece oportuno en el seguimiento posterior. En caso de relevación de la ALT y descartadas otras causas de hepatopatía debería volver a determinarse el ARN-VHC.

Es importante mejorar el grado de cumplimiento del tratamiento, sobre todo en aquellos casos que a la semana 12 han conseguido una respuesta virológica, ya que de esta forma puede mejorarse en más de 10 puntos el porcentaje de respuesta. Para conseguir dicho cumplimiento la educación del paciente en lo referente a la infección por virus C y las consecuencias del no cumplimiento estricto del tratamiento son imprescindibles. En esta labor es clave el grado de cumplimiento del tratamiento en cada visita, así como puedan ser tan frecuentes como sea necesario. La participación de enfermería e, incluso, de las asociaciones de pacientes podrían ayudar en la misma. Un manejo adecuado de los efectos secundarios mejora la calidad de vida del paciente durante el tratamiento y, en consecuencia, favorece un mayor grado de cumplimiento El control de los efectos adversos incluye el explicar al paciente los posibles efectos que debe esperar, la administración de paracetamol para el síndrome gripal, reducciones en las dosis de RBV para evitar una anemia marcada y ajustes en las dosis de IFN si se produce leucopenia o plaquetopenia. La aparición de depresión puede ser tratada de forma adecuada con antidepresivos y ansiolíticos. Las alteraciones tiroideas pueden ser corregidas y no llegar a manifestarse clínicamente con terapia sustitutiva o correctora. Actualmente está en estudio la posible corrección de las alteraciones hematológicas derivadas del uso de IFN y RBV con eritropoyetina, factores estimulantes de los granulocitos e interleukina 11. Más interesante que esta corrección de efectos adversos con nuevos fármacos sería el desarrollar o modificar los existentes. Así, se encuentra en fase de desarrollo la viramidina que ha mostrado menos anemia en los estudios actualmente en marcha.

CONCLUSIONES

• El tratamiento actual de la hepatitis crónica es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

• La duración del tratamiento recomendada es 24 ó 48 semanas según el genotipo.

• La respuesta virológica a la semana 4 podría acortar el tratamiento en pacientes genotipo 1 carga baja.

• Una no respuesta en la semana 4 podría plantear el alargar el tratamiento hasta la semana 72.

• El cumplimiento del tratamiento es importante para conseguir las mejores tasas de RVS posibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986; 315: 1575-8

2. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339:1485-92

3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82.

4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC,Rutsgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al.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.

5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C : 2002. Hepatology 2002;36 (5 suppl 1) S3-20.

6. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;122:1303-1313.

7. Swain M, Heathcote EJ, Lai MY,Bain V, Feinman V, Sherman M et al. Long lasting sustained virologic response in chronic hepatitis C patients previously treated with peginterferon alfa 2a (40 KD). Hepatology 2001;34:330A

8. McHutchison JG, Poynard T, Esteban R, Davis GL, Goodman ZD,Harvey J et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. Hepatology 2002;35:688-93.

9. Hadziyannis SJ, Sette HJr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346-55:

10. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. J Hepatol 2006; 44: 97-103

11. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, Pockros P, Reddy R, Hadziyannis Set al.Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa 2a / ribavirin therapy. Hepatology 2006;43: 954-960

12. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Ritland S, Sakaug K et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: A pilot study. Hepatology 2004 ; 40:1260-1265

13. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T,et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastreoenterology 2005; 129: 522-527

14. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci , Carretta V, Persico M et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for 12 weeks vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352:2609-17.

15. Shiffman M, Pappas S, Nyberg L, Grenbloom S, Gibas A, Bacon B et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3.Final results of accelerate .J Hepatol 2006 ;44 (sup 2) : s271.

16. Sánchez-Tapias JM, Diago M , Escartin P, Enriquez J, Moreno R,

Romero-Gomez M, et al .Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for 72 weeks in chronic hepatitis C patients without a response by week 4.Gastreonterology 2006 (in press).)

17. Berg T,von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa 2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006; 130 : 1086-97

18. Diago M, Hassanein T, Rodés J, Ackrill A, Sedarati F. Optimized virological response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterfron alpha 2a and ribavirin. Ann Intern Med 2004;140: 72-3

19. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakan SA, et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut 2005;54:858-866.

20. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. J Hepatol. 2005 Sep;43 :425-33.

21. Fukutomi T , Nakamuta M , Fukutomi M , Iwao M ,Watanabe H , Hiroshige K, et al . Decline of hepatitis C virus load in serum during the first 24 h after administration of interferon beta as a predictor of the efficacy of therapy. J Hepatol 2001; 34:100-107.

22. McHutchison J, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trepo Ch, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in Genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;123:1061-1069.