

HEPATITIS CRÓNICA VIRAL

DR. JAVIER BRAHM B.
PROFESOR DE MEDICINA.
JEFE GASTROENTEROLOGÍA.
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE.
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
jbrahm@redclinicauchile.cl

RESUMEN

Los Virus Hepatitis B (VHB) y Hepatitis C (VHC) en la actualidad son infecciones frecuentes en el hombre, afectando a una proporción significativa de la población mundial. Estos son causa frecuente de hepatitis aguda y crónica, cirrosis hepática, hepatocarcinoma y trasplante hepático. En los últimos años ha habido un gran progreso en el conocimiento de la epidemiología e historia natural de la infección con el VHB y VHC. Además, se han logrado grandes avances en su tratamiento y con numerosas drogas actualmente en evaluación.

SUMMARY

Hepatitis B (HBV) and Hepatitis C (HCV) virus are common viral infections, affecting at a large worldwide population. These viruses are frequent cause of acute and chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplantation. In the last few years, the knowledge of the epidemiology and natural history of HBV and HCV infections have markedly improved. Furthermore, considerable progress have been achieved in the efficacy of treatment and several new drugs are currently under evaluation.

Key words: Chronic Viral Hepatitis, Hepatitis B, Hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

Los virus hepatitis B (VHB) y virus hepatitis C (VHC) están entre las

infecciones virales más frecuentes en el hombre y son un serio problema de salud pública mundial. Alrededor de un tercio de la población mundial tiene alguna evidencia de infección con el VHB y al menos 350 millones de personas tienen una infección crónica. Por otra parte, aproximadamente el 3% (170 millones de personas) están infectados crónicamente con el VHC. Las hepatitis crónicas por VHB y VHC son, por lo tanto, la principal causa de cirrosis, de hepatocarcinoma y de trasplante hepático en adultos en todo el mundo (1, 2).

HEPATITIS CRÓNICA POR VHB

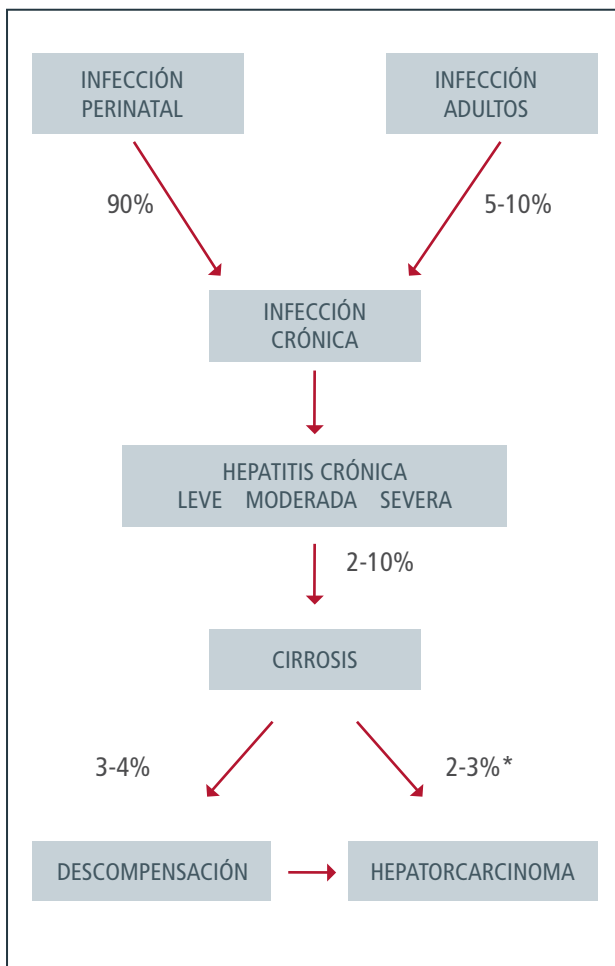
Solamente entre el 5 y 10% de los adultos inmunocompetentes que tienen una infección aguda por VHB evolucionarán a hepatitis crónica, con distintos grados de severidad del compromiso hepático. En los recién nacidos, en cambio, aproximadamente el 90% tendrá una infección crónica, la que sin embargo habitualmente será de lenta evolución y con pocos síntomas (Figura 1). Aparte de la edad de la infección, también influyen en la evolución a la cronicidad el nivel de replicación viral y el estado inmunológico del huésped infectado, entre otros factores (1, 3, 4) (Tabla 1).

Historia natural

En la actualidad se reconocen 4 fases en la historia natural de la infección con el VHB: Tolerancia inmune, eliminación inmune (Hepatitis crónica HBeAg(+)), estado de portador inactivo y reactivación (Hepatitis crónica HBeAg(-)) (5).

En la fase de tolerancia inmune, los pacientes son HBeAg(+) y tienen

FIGURA 1. ESPECTRO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB (* INCIDENCIA ANUAL)



un alto nivel de DNA-VHB, pero con transaminasas normales o mínimamente elevadas y con histología hepática normal o con poca inflamación. Esta etapa indica ausencia de respuesta inmune contra los hepatocitos infectados y puede durar un período variable de tiempo, dependiendo de la edad de contacto con la infección. En casos de infección perinatal (transmisión vertical), esta fase puede durar entre una a cuatro décadas. En cambio, en los casos de infección en la niñez o en adultos, ésta es mucho más corta o está ausente. La seroconversión del HBeAg al AntiHBe espontánea es muy infrecuente (<5% al año) en estos casos (6).

En la segunda fase de eliminación inmunológica, se observan fluctuaciones y/o disminución progresiva del DNA-VHB (pero con persistencia del HBeAg) y aumento persistente o fluctuante de las transaminasas y de la actividad histológica. La elevación de las transaminasas es la con-

secuencia de la destrucción de los hepatocitos infectados por mecanismos inmunológicos, en respuesta al HBeAg y HBeAg.(7) El término de esta etapa se produce con la seroconversión espontánea del HBeAg al AntiHBe. Los factores asociados con mayores tasas de seroconversión incluyen una mayor edad, persistente elevación de transaminasas, exacerbaciones agudas, el genotipo viral (B>C) y factores étnicos (8, 9).

En la tercera etapa, por ausencia del HBeAg, hay presencia del AntiHBe, transaminasas persistentemente normales y bajos y/o intermitentes niveles de DNA-VHB. Esta etapa se conoce como estado de portador inactivo, con disminución de la actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Esta fase puede durar décadas o incluso para toda la vida, en cuyo caso el pronóstico es bueno, especialmente si este estado se logra precozmente (10).

La cuarta etapa de reactivación se caracteriza por ausencia del HBeAg y presencia del AntiHBe, pero con DNA-VHB detectable, elevación de transaminasas y necroinflamación persistente en la biopsia hepática (11, 12). Si bien la mayoría de los pacientes alcanzan esta etapa des-

TABLA 1. FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

1.-DEL VIRUS:	<ul style="list-style-type: none"> - Replicación del VHB - Variantes del VHB - Genotipos del VHB - Coinfección con VHD - Coinfección con VHC - Coinfección con VIH
2.-DEL HUÉSPED:	<ul style="list-style-type: none"> - Edad al diagnóstico - Sexo - Severidad de la enfermedad hepática al inicio - Inflamación hepática recurrente - Normalización sostenida de las transaminasas
3.-EXTERNOS:	<ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo - Tabaquismo - Contaminantes ambientales

púes de un período variable de estado de portador inactivo, algunos otros progresarán directamente de una hepatitis crónica HBeAg(+) a una HBeAg(-) (11). Esta reactivación puede ocurrir espontáneamente o por manipulación inmunológica y puede producir cepas salvajes del virus o cepas mutantes, que se caracterizan por ser incapaces de producir HBeAg. La hepatitis crónica HBeAg(-) fue originalmente descrita en los países mediterráneos, pero actualmente se presentan casos en todas partes del mundo (13). La variación geográfica de la prevalencia de esta hepatitis crónica se relaciona probablemente a los diferentes genotipos del VHB (14).

- Desarrollo de cirrosis y de hepatocarcinoma: La incidencia anual de cirrosis ha sido estimada en 2-6% para los pacientes HBeAg(+) y de 8-10% para los casos HBeAg(-) (15, 16). Los factores asociados a la evolución a la cirrosis son dependientes del huésped (mayor edad, sexo masculino), del virus (altos niveles de DNA-VHB, genotipos, variantes) y del ambiente (coinfecciones, consumo de alcohol, diabetes, obesidad) (15). En los pacientes que han progresado a cirrosis, los niveles persistentemente elevados de DNA-VHB han sido relacionados al aumento del riesgo de descompensación y mortalidad (17, 18). Por otra parte, el riesgo de desarrollar cirrosis (y hepatocarcinoma) es más alto en portadores del VHB que tienen una seroconversión tardía del HBeAg, niveles persistentemente elevados del DNA-VHB y hepatitis activa por largo tiempo (5). Por lo tanto, el tratamiento antiviral precoz y efectivo en inducir supresión mantenida de la replicación viral, puede reducir el riesgo de cirrosis y de hepatocarcinoma (19).

- Eliminación del HBsAg: La eliminación espontánea del HBsAg ocurre en el 0,5-1% pacientes/año, en los casos con infección crónica por el VHB (8, 10). Esta eliminación se acompaña generalmente de DNA-VHB indetectable en sangre, normalización de la bioquímica hepática y mejoría de la histología, pero sin desarrollo de AntiHBs (20).

- Manifestaciones extrahepáticas: En el caso del VHB, éstas se asocian con complejos inmunes circulantes que contienen HBsAg, en cuyos casos la enfermedad hepática es habitualmente leve a moderada (21). Estas son muy variadas, entre las que destaca la poliarteritis nodosa, que siendo rara puede ser muy grave, ya que afecta vasos pequeños y medianos y puede comprometer múltiples órganos. Su tratamiento óptimo es la combinación de antivirales e inmunosupresores (22). Las glomerulopatías por el VHB afectan fundamentalmente a niños y son de curso benigno. En adultos, si bien su evolución es más lenta, llevan frecuentemente a la falla renal (23). Dentro de las manifestaciones dermatológicas están la púrpura palpable y la acrodermatitis papular (Síndrome de Gianotti-Crosti), que se presenta habitualmente en niños y que se describe con mayor frecuencia en la región mediterránea (24). Respecto a las manifestaciones reumatológicas, destacan la artritis y la polimialgia reumática y, por su parte, en lo neurológico se han descrito neuropatía periférica y síndrome de Guillain Barré (21).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es detener o retrasar la enfermedad hepá-

tica y sus complicaciones. Esto se logra con el control de la replicación viral, seguido de la seroconversión del HBeAg. Este último objetivo también dependerá de la población a tratar y de si ésta es HBeAg(+) o HBeAg(-) (1, 2).

El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por VHB se monitoriza con la bioquímica hepática, en particular el nivel sérico de transaminasas como indicador del grado de "hepatitis"; con test virológicos, para caracterizar la fase de la infección con el VHB (incluyendo la carga viral), y con la histología hepática, para investigar el grado de inflamación y de fibrosis.

La respuesta virológica es el parámetro más importante de controlar durante el curso del tratamiento, ya que indica el grado de supresión de la replicación viral. En los casos HBeAg(+) incluye la monitorización del HBeAg sérico y del DNA-VHB por métodos de PCR cuantitativos (<10x5 copias/ml) (1, 2). En estos pacientes, la seroconversión al AntiHBe es el resultado exitoso del control de la replicación viral (25, 26). La evidencia actual sugiere que la rápida y máxima supresión de la replicación viral durante el tratamiento es de mayor importancia para lograr la seroconversión al AntiHBe, así como también para prevenir la resistencia a las drogas (26). El análisis de la cinética viral nos permitirá evaluar las fases de la eliminación de la infección, demostrándose que la fase inicial rápida representa la eliminación del VHB de la circulación, seguida por una segunda fase más lenta que representa la eliminación de los hepatocitos infectados (27).

a) Drogas antivirales

Varios agentes antivirales e inmunomoduladores han sido evaluados para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB, los que incluyen al Interferón (inicialmente convencional y actualmente pegilado) y los análogos de nucleósidos/nucleótidos (26).

- INTERFERÓN: Su actividad antiviral es mediada por mecanismos inhibitorios que afectan todas las etapas de la replicación viral, especialmente la inhibición de la síntesis de proteínas (28). A pesar de que los pacientes con infección crónica por VHB tienen una deficiente producción natural de citocinas o bien presentan una respuesta atenuada al interferón, algunos de ellos son capaces de responder a la administración de altas dosis de interferón exógeno (29). Sin embargo, aunque el interferón convencional ha sido usado por casi 20 años, la dosis y duración óptima de este tratamiento aún no está bien establecida.

El interferón pegilado, desarrollado recientemente y con similar perfil de seguridad, ha permitido aumentar su vida media y mejorar algunas propiedades farmacocinéticas, dándole mayor eficacia y conveniencia por su administración semanal.

El primer estudio controlado usando interferón pegilado en pacientes con hepatitis crónica por VHB, publicado en 2003, incluyó 194 pacientes con hepatitis crónica HBeAg(+) sin tratamiento previo, que fueron randomizados para recibir tres dosis de interferón pegilado alfa-2a se-

manal o interferón alfa 2a convencional, tres veces a la semana por 24 semanas y con un seguimiento posterior de 24 semanas. Al final del seguimiento, el HBeAg no fue detectable en el 37%, 35% y 29% de los pacientes que recibieron interferón pegilado en dosis de 90 ug, 180 ug y 270 ug, respectivamente, comparado con sólo el 25% de los pacientes tratados con interferón convencional. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, aunque la reducción de dosis (por neutropenia o elevación de transaminasas) fue más frecuente en los que recibieron interferón pegilado (30).

Más recientemente se ha usado el interferón pegilado alfa 2a en pacientes HBeAg(-) en un estudio multicéntrico, comparando la monoterapia con 180 ug, con una terapia combinada con lamivudina y con monoterapia con lamivudina por 48 semanas. Después de 24 semanas de seguimiento, el porcentaje de pacientes con normalización de las transaminasas o disminución significativa del DNA-VHB fue significativamente más alto en los casos tratados con monoterapia con interferón pegilado (59% y 43%) o combinación con lamivudina (60% y 40%), que en los tratados con monoterapia con lamivudina (44% y 29%) (31).

b) Análogos de nucleótidos/nucleósidos (Tabla 2)

- LAMIVUDINA: Fue el primer análogo de nucleósidos aprobado por la FDA en 1998, para tratar hepatitis por VHB. Un año de tratamiento con 100 mg de lamivudina en pacientes HBeAg(+) produjo una seroconversión de 16-17%, con significativa mejoría de la histología (32). Tratamientos más prolongados se asociaron a tasas de seroconversión más altas: 27% a los dos años, 33% a los tres años y 47% a los cuatro años (33, 34). Sin embargo, estos pacientes desarrollaron resistencia a la lamivudina por emergencia de mutaciones, específicamente en la región YMDD. Esta resistencia, que fue de 14% con un año de tratamiento, aumentó a 67% a los cuatro años (33, 34). Si bien la mayoría de los pacientes que presentan mutaciones tienen pocos síntomas, pueden haber casos de descompensación severa e incluso provocar la muerte (33). La duración de la respuesta, en términos de mantención de la seroconversión, varía en los distintos trabajos de 52% a 86% al año de haber suspendido la terapia y la mayoría de las recaídas ocurren precozmente después de la suspensión (35).

En los casos HBeAg(-), aproximadamente 2/3 de los pacientes tratados con lamivudina por un año normalizan las transaminasas y negativizan el DNA-VHB. Sin embargo, esta respuesta inicial no se mantiene al suspender la terapia (36).

- ADEFOVIR DIPIVOXIL: Tiene una potente actividad contra la polimerasa de los hepadnavirus, retrovirus y herpesvirus, aprobado en 2002 por la FDA para el tratamiento de la hepatitis por VHB. El primer trabajo con 10 mg de adefovir durante un año en pacientes HBeAg(+), produjo una seroconversión del 12% (37). Si bien el uso de dosis más altas tuvo mejor respuesta, se observó discreta elevación de la creatinina. Sin embargo, al aumentar el plazo de tratamiento a 3 años se elevó también la tasa de seroconversión a 43% (38). En los casos HBeAg(-) tratados durante un año, se observó negativización del DNA-VHB en el 51% de los casos (39). Tratamientos más prolongados en estos pacientes han demostrado discretos mejores resultados, sin efectos adversos importantes. La emergencia de resistencia por el desarrollo de mutaciones se presentó al segundo año y fue mucho menos frecuente que con la lamivudina, con una probabilidad acumulada de 3,9% a los tres años (5,9% en los casos HBeAg(-)), aumentando hasta el 18% a los 4 años de tratamiento (40). El adefovir ha demostrado ser efectivo en pacientes con resistencia a la lamivudina y, por lo tanto, no hay resistencia cruzada.

- ENTECAVIR: El entecavir fue aprobado por la FDA en abril de 2005 para tratar pacientes con hepatitis B. La dosis de 0,5-1 mg al día logra una mayor inhibición de la replicación viral comparado con 100 mg de lamivudina, siendo la dosis recomendada 0,5 mg/día (41). En pacientes HBeAg(+), el entecavir logró una mayor disminución de la carga viral y mejoría de la histología en comparación con la lamivudina, aunque la seroconversión del HBeAg fue similar entre ambos grupos (21% vs 18%) (42). El entecavir, en dosis de 1 mg al día por períodos prolongados, ha mostrado ser efectivo en los pacientes HBeAg(+) refractarios a la lamivudina por aparición de cepas resistentes. La seroconversión en estos casos fue de 10% comparado con 3% de los que no recibieron entecavir (43). Por otra parte, las mutaciones al entecavir son extremadamente raras.

TABLA 2. NUCLEÓTIDOS/ NUCLEÓSIDOS ANÁLOGOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHB

DROGA	ANÁLOGO	NOMBRE COMERCIAL	DISPONIBILIDAD
Lamivudina	Citosina	Epivir	Aprobado FDA 1998
Adefovir	Adenosina	Hepsera	Aprobado FDA 2002
Entecavir	Guanosina	Baraclude	Aprobado FDA 2005
Telbivudina	Timidina	Tyzeka	Aprobado FDA 2006

- TELBIVUDINA: Recientemente aprobada por la FDA en 2006, tiene una potente y específica actividad contra los hepadnavirus, pero no contra otros virus DNA. En los estudios iniciales con dosis progresiva entre 25 y 800 mg/día, hubo un claro efecto dosis dependiente en la reducción del DNA-VHB (44). En un trabajo comparativo en 104 pacientes HBeAg(+), la monoterapia con telbivudina o combinada con lamivudina fue muy superior a la monoterapia con lamivudina, tanto en normalización de las transaminasas como en la seroconversión (45). Estos resultados preliminares sugieren que la telbivudina es un promisorio nuevo agente contra el VHB, probablemente superior a todos los otros análogos de nucleótidos.

c) Combinación de nucleótidos/nucleósidos: El término de la terapia con análogos de nucleótidos a menudo provoca un aumento de la replicación viral, probablemente por persistencia del DNA-VHB intracelular y reservorios extrahepáticos del virus. Además, la experiencia en el tratamiento del VIH ha demostrado que la terapia combinada es mejor que las drogas usadas individualmente. Sin embargo, la información disponible de terapia con combinación de nucleótidos en hepatitis por VHB es escasa. Una experiencia preliminar con lamivudina y adefovir no demostró mayor efecto antiviral que la lamivudina en monoterapia, aunque sí menor desarrollo de mutaciones (46). Tampoco se observó beneficio de la terapia combinada con telbivudina y lamivudina. Sin embargo, sí se observó mayor y más rápido efecto en una pequeña serie de pacientes tratados con adefovir y emtricitabina (47).

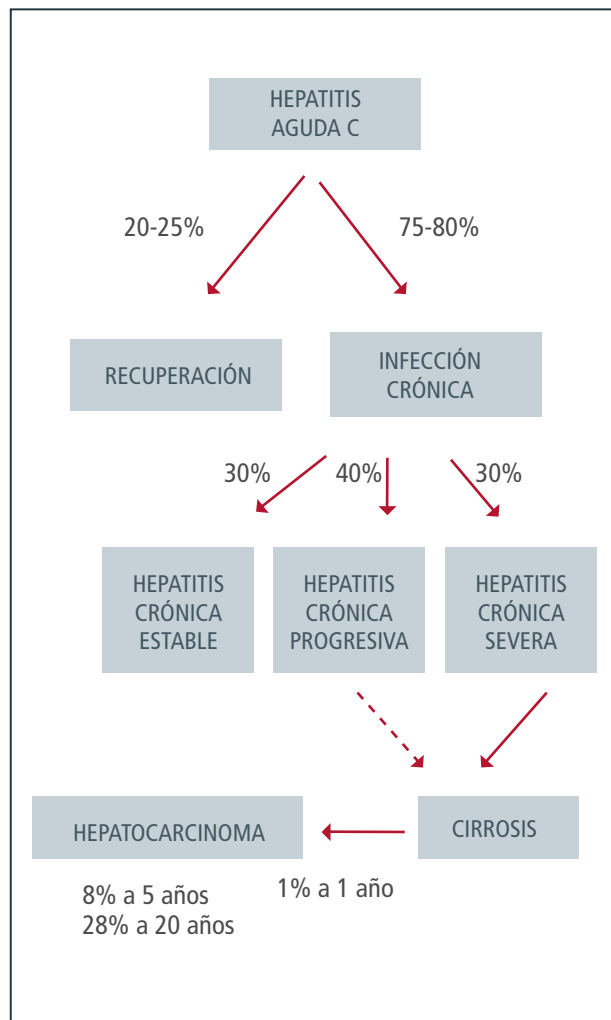
- INTERFERÓN PEGILADO Y LAMIVUDINA: Otra forma de aumentar la acción antiviral es combinar el efecto antiviral de la lamivudina con los efectos inmunomoduladores del interferón. Los trabajos preliminares combinando interferón convencional y lamivudina en pacientes HBeAg(+) han mostrado resultados contradictorios (48-50).

En nuestra experiencia personal, tratando fundamentalmente pacientes con hepatitis crónica HBeAg(+), hemos obtenido tasas de respuesta comparables a la literatura extranjera, al usar interferón pegilado y análogos de nucleótidos (lamivudina y adefovir), estos últimos como terapia inicial o ante el fracaso del interferón (51,52).

HEPATITIS CRÓNICA POR VHC

La infección con el VHC se reconoce muy infrecuentemente en la fase aguda de la enfermedad, ya que la mayoría de las personas no tiene síntomas o éstos son leves o mínimos. La infección llega a ser crónica en la mayoría de los casos y se caracteriza por un largo período de ausencia de síntomas. En la actualidad, se estima que un porcentaje aproximado de 75% a 80% de las personas que se infectan con este virus tendrán viremia persistente y, por lo tanto, desarrollarán una enfermedad hepática crónica (Figura 2). Las tasas de cronicidad varían grandemente, dependiendo de la edad, inmunocompetencia y antecedentes genéticos (2, 53, 54).

FIGURA 2. ESPECTRO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC



Historia natural

La historia natural de la infección crónica por el VHC ha sido muy difícil de investigar, debido precisamente al comienzo silencioso de la enfermedad y a la escasez de síntomas durante largo tiempo en la etapa crónica. El intervalo entre la exposición al VHC y desarrollo de cirrosis puede ser de hasta 30 años (53).

Aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollarán una enfermedad hepática severa, 20 a 30 años después de la infección (54). Los cofactores que aceleran la progresión clínica incluyen la ingesta de alcohol, la coinfección con otros virus de la hepatitis, el sexo femenino, la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina asociada a la esteatohepatitis no alcohólica, la sobrecarga de hierro y la mayor edad al momento de la infección (53, 55-58) (Tabla 3). Una vez que la cirrosis se ha establecido, el riesgo de desarrollar carcinoma hepático es alrededor

TABLA 3. FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

- Edad al diagnóstico
- Coinfección con otros virus (VHB,VIH)
- Sexo femenino
- Obesidad, diabetes y resistencia a la insulina (hígado graso no alcohólico)
- Sobrecarga de hierro
- Ingesta de alcohol

del 1% al 4% al año. El desarrollo de este tumor en ausencia de cirrosis es extremadamente raro (59).

• **Portadores asintomáticos con transaminasas normales:** Estudios recientes indican que alrededor del 40% de los individuos con infección crónica por el VHC tienen persistentemente transaminasas normales, al ser seguidos por un período de seis meses (60). En estos estudios se ha demostrado el hallazgo de enfermedad hepática significativa en una proporción variable de casos, según los criterios de inclusión y seguimiento. Sin embargo, de acuerdo a lo publicado, se puede establecer que alrededor del 20% de los portadores del VHC con transaminasas permanentemente normales tienen enfermedad hepática significativa en la biopsia hepática y otro 20% la desarrollará en el seguimiento, relacionado a reactivación de la inflamación histológica (61).

• **Hepatitis crónica leve:** Estos casos son a menudo asintomáticos y pueden detectarse a raíz de alteraciones de los exámenes de función hepática, al momento de una donación de sangre o por factores de riesgo. Sin embargo, la mayoría de los estudios en pacientes con enfermedad hepática leve demuestran en la biopsia que la progresión es proporcional al mayor período de seguimiento, tanto histológico como clínicamente (54). El seguimiento de casos ha permitido demostrar que más del 50% de los casos con grados leves de fibrosis (F0/F1) progresarán a grados mayores (F2/F3) dentro de los 5-10 años y podrán desarrollar cirrosis dentro de los 15-20 años (62). La fibrosis puede incluso progresar en forma más rápida en pacientes mayores o con otros cofactores conocidos, como la ingesta de alcohol o alteraciones metabólicas que llevan a la acumulación de grasa en el hígado. La edad afecta la progresión de la hepatitis crónica por VHC y también ha sido demostrado para los casos con enfermedad hepática leve inicial (55, 57, 58).

• **Hepatitis crónica moderada a severa:** Estos pacientes pueden ser sintomáticos (compromiso del estado general, ictericia fluctuante, prurito, edema de extremidades, sangramientos) y tienen más riesgo de progresar a cirrosis dentro de un relativo corto período de tiempo si no son tratados. Los mismos cofactores que afectan la evolución de los casos leves afectarán a los casos más severos, incluyendo otras coinfecciones como el VIH o VHB (55, 57-59).

• **Cirrosis compensada:** Estos pacientes pueden permanecer asintomáticos muchos años y tener buena calidad de vida. Sin embargo, estudios prospectivos recientes demuestran morbilidad y mortalidad significativa dentro de la primera década después del diagnóstico, siendo el hepatocarcinoma la principal complicación severa, con una incidencia acumulativa de 1% al primer año, de 8% a los 5 años y de 28% a los 10 años de seguimiento (FIGURA 2). Por otra parte, la probabilidad de muerte por enfermedad hepática en estos casos aumenta de 5%, a los 5 años de seguimiento, a 19% a los 19 años (63).

• **Manifestaciones extrahepáticas:** Al VHC se le ha asociado con múltiples y variados síndromes extrahepáticos. Sin embargo, no existen adecuados estudios prospectivos y la fisiopatología y real prevalencia de estas asociaciones no son bien conocidas. Por otra parte, la infección lenta y asintomática con el VHC contribuye a que su diagnóstico se haga en algunos casos por síntomas extrahepáticos. Por último, las terapias antivirales actualmente disponibles podrían mejorar también las enfermedades asociadas (64, 65).

El VHC produce una infección crónica con acumulación de complejos inmunes circulantes, estimula la producción de factores reumatoideos monoclonales (potente mediador del daño orgánico) y además tiene un marcado linfotrofismo extrahepático, que explica muchos de sus síndromes clínicos (66).

El espectro de estas enfermedades es muy amplio, habiéndose comunicado en la actualidad numerosas formas de presentación, todas las cuales corresponden a patologías autoinmunes. Entre los cuadros reumatológicos destacan el síndrome de fatiga crónica, síndrome de Sjögren y artritis reumatoidea. Dentro de los cuadros hematológicos están el linfoma no Hodgkin, crioglobulinemia mixta y porfiria cutánea tarda. Del compromiso nefrológico destacan distintas formas de glomerulopatías, y en lo gastroenterológico se han descrito pancreatitis, sialoadenitis y, más recientemente, enfermedad celíaca (67). En lo endocrinológico están tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus y, en lo cardiológico, cardiomegalia hipertrófica y aterosclerosis carotídea. Por último, se ha relacionado al VHC a casos de fibrosis pulmonar idiopática, liquen plano, uveitis y síndrome de Guillain Barré (66, 68).

Las más frecuentes son la crioglobulinemia (con o sin compromiso renal), el síndrome de Sjögren y los linfomas. Le siguen en frecuencia las enfermedades tiroideas, diabetes mellitus y porfiria cutánea tarda (66).

Tratamiento

Desde el punto de vista clínico, los objetivos de tratamiento en los pacientes con hepatitis crónica por VHC son disminuir la morbilidad y mortalidad, la necesidad de trasplante hepático y el desarrollo de hepatocarcinoma (2, 69).

La respuesta bioquímica se define como la normalización de las transaminasas séricas al final del tratamiento y seis meses después de su término. La elevación de las transaminasas refleja el grado de necrosis hepatocelular y, por lo tanto, su normalización es un buen marcador de la respuesta a la terapia, sea ésta completa o parcial (2).

La respuesta virológica corresponde a la disminución significativa de la carga viral o desaparición del RNA-VHC del suero. Pero, como el objetivo final del tratamiento es la erradicación del virus en forma definitiva, se requiere una rápida caída de la carga viral e idealmente una desaparición del virus precozmente. Esto tiene una gran importancia pronóstica para predecir su resultado final y definitivo y para continuar el tratamiento (2). En este sentido, se pueden definir distintos tipos de respuesta:

- **Respuesta virológica precoz:** Es la negativización o significativa disminución de la carga viral a las 12 semanas de tratamiento.
- **Respuesta al fin del tratamiento:** Es la ausencia de viremia al final del tratamiento.
- **Respuesta virológica sostenida:** Es la ausencia de viremia seis meses después del término del tratamiento.
- **Respuesta parcial:** Es la disminución de la carga viral durante el tratamiento, sin lograr su eliminación.
- **No respuesta:** Es la mantención sin cambios significativos de la carga viral durante el tratamiento.
- **Recaída:** Es la reaparición de la viremia seis meses después del término del tratamiento, habiendo sido negativa al final de éste.

a) Drogas antivirales

- INTERFERÓN: Es en la actualidad el mejor antiviral para los casos de hepatitis crónica por VHC en su forma pegilada, dada su mayor tasa de respuesta, mayor facilidad en la administración y por permitir una mejor calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento. Los dos interferones disponibles en este momento son el alfa 2a (40 KD) y alfa 2b (12KD), con diferencias en su estructura, volumen de distribución y vía de eliminación, pero fundamentalmente en su dosificación. Si bien la monoterapia con interferón pegilado tiene buenos resultados, en la actualidad los protocolos de tratamiento son todos combinados con ribavirina (70, 71).

- RIBAVIRINA: Usada como monoterapia, tiene poco efecto antiviral sobre el VHC, pero en terapia combinada con interferón ha demostrado aumentar su potencia. Su mecanismo de acción no es bien conocido, proponiéndose varios: Inhibición de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), inhibición de la RNA polimerasa, inmunomodulación por aumento de la inmunidad celular y mutagénesis viral. Su dosifica-

ción va entre 800-1200 mg/día, dependiendo del peso corporal y del genotipo del virus (72).

b) Terapia combinada

Los esquemas de tratamiento recomendados actualmente son la combinación de interferón pegilado y ribavirina (2). Está establecido que los pacientes con hepatitis crónica por VHC con genotipo 1 deben tratarse por 48 semanas y con mayores dosis de ribavirina (1000-1200mg/día, si el peso es menor o mayor que 75 Kg) y los con genotipos 2 y 3 sólo por 24 semanas y con menores dosis de ribavirina (800 mg/día). Con estos esquemas, las tasas de respuesta sostenida son de alrededor del 45% para genotipo 1 y de 80% para los genotipos 2 y 3 (70, 71, 73). También se ha establecido que la medición de la carga viral a las doce semanas de tratamiento (respuesta virológica precoz, RVP) es un muy buen predictor de respuesta sostenida. Así, aquellos pacientes con negativización de la carga viral a las 12 semanas tendrían una posibilidad de respuesta viral sostenida del 68,3%. En cambio, los pacientes que no responden en este plazo tienen una posibilidad de fracaso al tratamiento del 98,8% (70, 74). Por lo anterior, en la actualidad en los algoritmos de tratamiento se utiliza la medición de la carga viral a las doce semanas (RVP) como predictor de respuesta (75).

En nuestra experiencia con terapia antiviral combinada con interferón pegilado y ribavirina (fundamentalmente genotipos 1), hemos obtenido tasas de respuesta sostenida de 45% (76).

En la actualidad, los enfermos con hepatitis crónica por VHC susceptibles de ser tratados serían mayores de 18 años con hepatopatía significativa pero compensada, con viremia positiva, con índices hematológicos y bioquímicos aceptables y sin enfermedades concomitantes. Las contraindicaciones para este tratamiento son las enfermedades psiquiátricas graves, abuso de drogas y/o de alcohol, cardiopatía grave o hipertensión no controlada, trastornos hematológicos, enfermedad tiroidea descontrolada, patología autoinmune, cirrosis descompensada y el embarazo (2, 75).

c) Tratamientos individualizados

Recientemente se ha tratado de individualizar las terapias de acuerdo a diferentes variables. Entre estas están los parámetros virológicos al comienzo de la terapia (carga y genotipo viral) y la evaluación de la respuesta virológica aún más precozmente (a las cuatro semanas). Así se han podido tratar exitosamente pacientes con genotipo 1 y baja carga viral solo por 24 semanas, con respuestas virales sostenidas aceptables (77). Sin embargo, estas modificaciones deben hacerse solo en protocolos de tratamiento muy bien controlados y con la aceptación informada de los pacientes.

d) Modificación de estilos de vida

En los últimos años se ha reconocido la importancia de numerosos cofactores que afectan la evolución de la hepatitis crónica por VHC, entre los que están el consumo de alcohol, la enfermedad por hígado

graso no alcohólico (ligado a la obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia), la sobrecarga de hierro hepático y la coinfección con otros virus de la hepatitis. Por lo tanto, el control de estos factores, particularmente de la ingesta de alcohol y de los que puedan contribuir al desarrollo de hígado graso no alcohólico, ayudarán a evitar un desarrollo más acelerado del daño hepático (78).

e) Nuevos tratamientos

Aunque las terapias disponibles contra la infección crónica con el VHC son efectivas en más de la mitad de los pacientes tratados, éstas son costosas, tienen morbilidad asociada, requieren una gran dedicación de los pacientes y del equipo médico y no pueden ser indicadas para todos los casos. Existen en la actualidad numerosos fármacos, que se encuentran en distintas fases de la investigación científica y farmacológica (fases preclínicas y fases 1, 2 y 3) y que se pueden clasificar en distintos grupos: inhibidores enzimáticos (proteasas, polimerasas y helicasas), inmunomoduladores como el interferón (albuferón de administración mensual o inductores orales), inhibidores de la IMPDH, análogos de ribavirina (Levovirina, viramidina) y antivirales de amplio espectro (amantadina, rimantadina). Por otra parte, aún se está trabajando en la producción de una inmunización pasiva (especialmente para evitar la reinfección de los trasplantes de hígado) y en el desarrollo de vacunas efectivas (79).

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003;39:S3-S25
2. National Institute of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
4. Chang MH. Natural history of hepatitis B infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:11-19.
5. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:S173-S181.
6. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834.
7. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992;89:87-96.
8. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
9. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbations of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003;52:416-419.
10. Mano M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763.
11. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
12. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
13. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepatol* 2002;9:52-61.
14. Chu CJ, Keefe EB, Han SH, Perillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. U.S HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology* 2003;38:619-62.
15. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
16. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-496.
17. De Jongh FE, Janssen HL, De Man RA, Hop WC, Schalm SW, Van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-1635.
18. Fattovich G, Pantalena M, Zagni J, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Effect of hepatitis B and C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
19. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-975.
20. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following

- spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089.
21. Han SHB. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004;8:403-418.
 22. Trepo C, Guillemin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001;16:269-274.
 23. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663-676.
 24. Rogers RB, Smith JG, Chalker DK. Hepatitis and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:552-554.
 25. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853
 26. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
 27. Lewin SR, Ribeiro RM, Walters T, Lau GK, Bowden S, Locarnini S, Perelson AS. Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy : complex decay profiles observed. *Hepatology* 2001;34:1012-1020.
 28. Galligan CL, Murooka TT, Rahbar R, Baig E, Majchrzak-Kita B, Fish EN. Interferons and viruses: signaling for supremacy. *Immunol Res* 2006;35:27-40.
 29. Ikeda T, Lever A, Thomas H. Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic hepatitis B virus infection in adult life. *Hepatology* 1986;6:962-965.
 30. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, CHao YC, Tanwadee T, et al. Peginterferon alpha-2a(40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
 31. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jim R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
 32. Lai CL, Chien RN, Leung Nwy, Chang TT, Guan R, Tai DL, et al. from Asia hepatitis lamivudine study group. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
 33. Leung Nwy, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
 34. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282.
 35. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Pisek, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748-755.
 36. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-896.
 37. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
 38. Marcellin P, Chang TT, Lim S, Sievert M, Tong M, Xiong S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B(CHB) patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time (Abst). *Hepatology* 2004;40:655A.
 39. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
 40. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
 41. Lai CL, Rosmawati M, Lao J., Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing HBV-DNA in patients with chronic hepatitis B Infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831-1838.
 42. Chang T, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;354:1001-1010.
 43. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine refractory, HBeAg positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
 44. Lai CL, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Loyd DM, Lee YM, et al. A

- dose-finding study of once daily oral Telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:719-726.
- 45.** Han SH, Leung NWY, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. Results of a one-year international phase IIB trial of LdT, and LdT plus lamivudine, in patients with chronic hepatitis B (Abst) *Hepatology* 2004;40:16.
- 46.** Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perillo R, et al. A randomized double blind phase II study of lamivudine compared with lamivudine plus adefovir dipivoxil for the treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: Weeks 52 analysis (Abst). *J Hepatol* 2003;38:25A.
- 47.** Delaney WE, Yang H, Miller MD, Gibbs CS, Xiong S. Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemoter* 2004;48:3702-3710.
- 48.** Cooksley WG. Treatment of hepatitis B with interferon and combination therapy. *Clin Liver Dis* 2004;8:353-370
- 49.** Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123.-129
- 50.** Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
- 51.** Brahm J, Venegas M, Muñoz G, Hurtado C. Alta eficacia antiviral del PEG Interferón en casos seleccionados de Hepatitis Crónica B (Abst). *Gastr Latinoam* 2005;16:366.
- 52.** Brahm J, Velasco M, Poniachik J, Venegas M, Hurtado C, Muñoz G. Adefovir Dipivoxil en hepatitis Crónica B. Informe preliminar (Abst). *Gastr Latinoam* 2005;16:367.
- 53.** Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-S29.
- 54.** Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-S56.
- 55.** Schiff, Ozden N. Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Res Health* 2003;27:232-239.
- 56.** Sterling RK, Sulkowski MS. Hepatitis C in the setting of HIV or Hepatitis B virus coinfection. *Semin Liver Dis* 2004;24:S61-S68.
- 57.** Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:399-413.
- 58.** Orellana I, Poniachik J, Smok G, Madrid AM, Menéndez A, Tobar E, et al. Factors associated with the severity of liver damage in chronic hepatitis C. *Rev Méd Chile* 2005;133:1311-1316.
- 59.** Shiffman ML. Natural history and risk factors for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:S14-S20.
- 60.** Alberti A, Noventa F, Benvegnú L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Inter Med* 2002;137:961-964.
- 61.** Puoti C, Castellacci R, Montagnese E, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers. *J Hepatol* 2002;37:117-123.
- 62.** Hui C-K, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminases. *J Hepatol* 2003;38:511-517.
- 63.** Benvegnú L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-749.
- 64.** Gordon SC. Extrahepatic manifestation of hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1996;14:157-168.
- 65.** Brahm J. Hepatitis C ¿Enfermedad hepática o multisistémica?(Ed) *Gastr Latinoam* 2005;16:184-185.
- 66.** Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: Some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-352.
- 67.** Aguancha I, Valera JM, Hurtado C, Smok G, Brahm J. Chronic hepatitis C and celiac sprue: an infrequent association. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:408-410.
- 68.** Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective study of 321 patients. *Medicine* 2000;79:47-56.
- 69.** Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan: IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.

70. Manns M, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgj 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 randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

71. Fried MW, Siffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.

72. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004;126:703-714.

73. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan TR, Diago M, Marcellin P, et al Peginterferon alpha-2a(40 Kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dosage. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.

74. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.

75. Davis G, Wong J, McHutchinson J, Manns M, Harvey J, Albretch J. Early virologic response to treatment with peg-interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.

76. Hola K, Venegas M, Muñoz G, Brahm J. Respuesta viral sostenida en 44 casos de hepatitis crónica C tratados con PEG Interferón 40 KD y Ribavirina (Abst). *Gastr Latinoam* 2006;17:424.

77. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, Von Wagner M, Goulis I, et al . International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-257.

78. Sethi A, Shiffman ML. Approach to the management of patients with chronic hepatitis C who failed to achieve sustained virologic response. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:115-135.

79. McHutchinson JG, Bartenschlager R, Patel K , Pawlotsky JM. The face of future hepatitis C antiviral drug development: Recent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. *J Hepatol* 2006;44:411-421.