

Hepatitis crónica por VHC en la población usuaria de drogas por vía parenteral. Motivos para no iniciar el tratamiento antiviral

CRESPO, J.; GARCÍA, F.; CASTRO, B.; PONS, F.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla" Santander.

Enviar correspondencia a:

Dr. Javier Crespo. Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla. Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander. Tel. y Fax: 942 202544. E-mail: digcgj@humv.es / javiercrespo@teleline.es

RESUMEN

Objetivos: Analizar la prevalencia de usuarios de drogas por vía parenteral con una hepatitis crónica relacionada con el VHC que no reciben tratamiento antiviral y las razones del mismo.

Pacientes: 1269 pacientes con una infección por el VHC fueron remitidos para evaluación terapéutica entre enero de 1990 y enero de 2000. 416 (32,7%) fueron usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

Métodos: Se analizaron las variables demográficas, clínicas, bilógicas e histológicas de forma prospectiva. Los pacientes UDVP fueron divididos en dos grupos: tratados y no tratados.

Resultados: En el grupo de pacientes UDVP, 268 fueron tratados y en 148 casos (35,5%) no se consideró indicado el tratamiento antiviral. Las causas más frecuentes para no iniciar el tratamiento antiviral fueron la presencia de una toxicomanía activa, la negativa del paciente a recibir dicho tratamiento y la presencia de patología concomitante severa.

Conclusiones: Un amplio subgrupo de pacientes UDVP con una hepatopatía relacionada con el VHC no reciben tratamiento antiviral.

Palabras clave: Hepatitis crónica, VHC, tratamiento, IFN, ribavirina, UDVP.

ABSTRACT

Aims: To analyse the prevalence of intravenous drug users (IDU) with chronic liver disease associated with hepatitis C virus (HCV) not undergoing antiviral treatment and the reasons for which this treatment was not indicated.

Patients: 1269 patients with HCV infection referred for therapeutic evaluation between January 1990 and January 2000. 416 patients (32,7%) were IDU.

Methods: Demographic, clinical, biological and histological variables were prospectively analysed. The IDU patients were divided into two groups: treated and untreated.

Results: In the IDU group of patients, 268 were treated and in 148 (35,5%) patients antiviral treatment was not considered to be indicated. The most frequent reasons for not starting therapy were active intravenous drug use, the patients' refusal to undergo antiviral treatment and the presence of severe associated pathology.

Conclusions: A broad subgroup of IDU patients with chronic liver disease associated with HCV do not receive antiviral treatment.

Key words: Chronic hepatitis, HCV, treatment, IFN, ribavirin, IDU.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye la causa más frecuente de una hepatopatía crónica en el mundo occidental (1, 2, 3). Además actúa como cofactor de otras enfermedades hepáticas como las relacionadas con el alcohol, la hepatitis por el virus de la hepatitis B y el hepatocarcinoma (4, 5, 6). La necesidad de un tratamiento adecuado de la hepatitis crónica por el VHC viene determinada por múltiples razones: 1) la regresión espontánea de la enfermedad es excepcional (3), 2) constituye un problema socia-

nitario de primera magnitud, 3) la morbimortalidad asociada con patología hepática es superior en estos pacientes que en la población general, 4) la hepatitis crónica por el VHC es, generalmente, progresiva y determina en un porcentaje significativo de casos la aparición de una cirrosis hepática a largo plazo (7, 8) y, 5) la elevada frecuencia de desarrollo de hepatocarcinoma en las infecciones de larga evolución (6).

A pesar de la espectacular disminución del número de casos de hepatitis aguda por VHC en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) en los últimos años, al menos el 50% de los nuevos casos de hepatitis C acontecen en este grupo de personas. Este

hecho se debe, entre otras razones, a la velocidad con la que los UDVP adquieren esta infección, ya que se estima que en los primeros 6-12 meses de uso de drogas por vía parenteral, se infectan entre el 50-80% de los mismos. Por esta razón, este colectivo de pacientes constituye una de las dianas en el control de la infección por el VHC. La terapéutica frente al VHC está basada en la combinación de interferón alfa y ribavirina que induce, en las mejores series, una tasa de respuesta sostenida cercana al 40% en pacientes no tratados previamente, del 10 al 20% en pacientes que no respondieron con anterioridad a la monoterapia con interferón y del 60-70% en pacientes con recaídas (positivización espontánea de la viremia después de un periodo de negativización más o menos prolongado) tras el tratamiento previo con interferón (9-14); además, esta relativamente baja tasa de respuesta sostenida solo se alcanza en grupos altamente seleccionados y a costa de un número no despreciable de efectos secundarios y de deterioro de la calidad de vida durante la administración del tratamiento (15). Por lo tanto, el tratamiento actual de las hepatopatías relacionadas con el VHC está lejos de ser ideal, ya que consigue la curación de un número relativamente bajo de pacientes, solo está indicado en algunos subgrupos de pacientes, es caro, es relativamente difícil de administrar y de elevado coste (16, 17, 18).

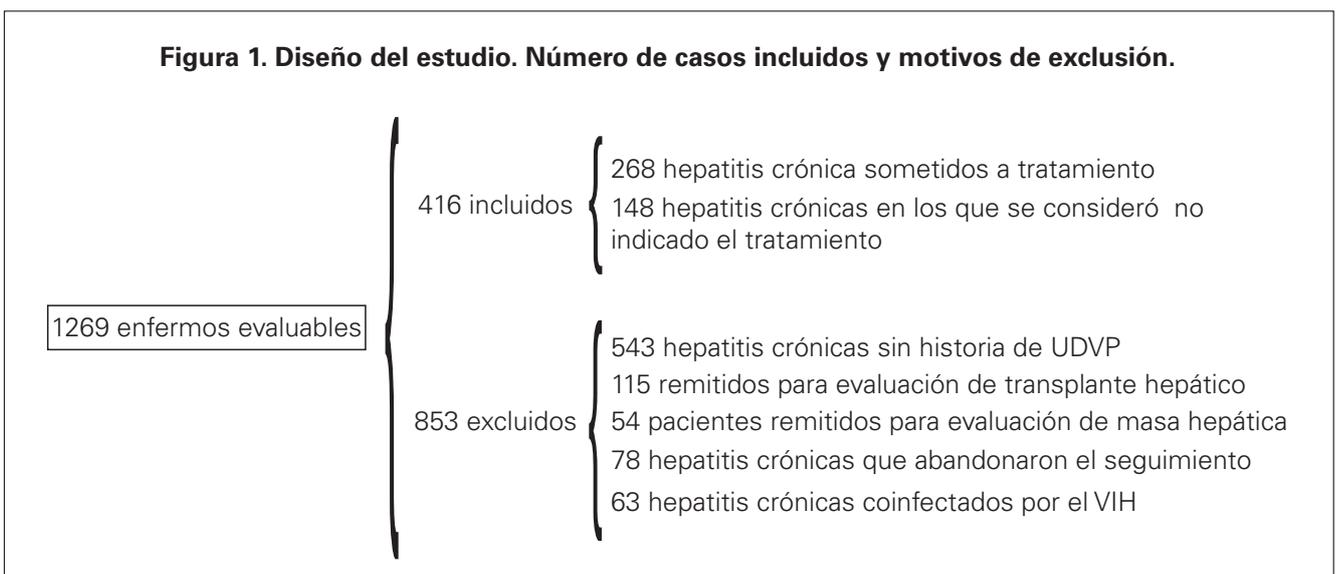
Se han publicado cientos de ensayos analizando los regímenes terapéuticos más eficaces (9-14), pero son mínimos los trabajos donde se recogen de forma sistemática las características clínicas de los pacientes no sometidos a tratamiento antiviral y las causas para no iniciar éste. Por este motivo, los objetivos de este trabajo han sido: 1) Analizar las características demográficas, clínicas e histológicas de los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral diagnosticados de una hepatopatía relacionada con el VHC que no han sido sometidos a tratamiento antiviral y, 2) investigar los motivos por los que dicho tratamiento no fue reali-

zado en una serie consecutiva de pacientes referidos a las consultas externas de nuestro Servicio durante un periodo de 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: El estudio incluyó a todos los pacientes con consumo previo o actual de drogas por vía parenteral que presentaban una hepatopatía crónica relacionada con el virus de la hepatitis C y fueron remitidos a la consulta externa de nuestro Servicio (centro de referencia para 550.000 habitantes) para evaluar las posibilidades terapéuticas durante un periodo de 10 años (enero de 1990 a enero de 2000). El total de enfermos evaluables durante dicho periodo ha sido de 1.269. De éstos, se excluyeron de este análisis los pacientes (figura 1): 1) con una hepatopatía crónica por VHC que negaron el consumo previo o actual de drogas por vía parenteral (n= 543), 2) remitidos para evaluación de un potencial trasplante hepático por una hepatopatía relacionada con el VHC (n= 115), 3) infectados por el VHC que fueron remitidos para evaluación de una lesión ocupante de espacio hepática (n= 54), 4) que abandonaron voluntariamente la consulta durante el periodo de seguimiento (n= 78) y 5) pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, fueran o no consumidores previos o actuales de drogas por vía parenteral (n= 63). Finalmente fueron incluidos 416 enfermos (32,7%). En todos los pacientes se evaluó la necesidad de tratamiento antiviral y se anotaron los motivos por los que no fueron tratados. Los pacientes fueron informados acerca de las posibilidades de éxito del tratamiento y de los potenciales efectos secundarios. Todos los individuos no tratados fueron evaluados un mínimo de 2 veces al año. Se determinó el consumo de alcohol en el momento del diagnóstico y/o en los 5 años previos al

Figura 1. Diseño del estudio. Número de casos incluidos y motivos de exclusión.



mismo mediante un interrogatorio dirigido; en función de este criterio se establecieron tres grupos: a) pacientes con ingesta etílica igual o superior a 80 gr de etanol al día, b) sujetos con una ingesta de alcohol diaria que osciló entre 40 y 80 gr de etanol al día y, c) enfermos con una ingesta de alcohol inferior a 40 gr al día. El estudio cumplía con las normas del protocolo de Helsinki para investigación Biomédica.

VARIABLES CLÍNICAS ANALIZADAS Y MÉTODOS DE LABORATORIO: En todos los casos se analizaron las siguientes variables: edad en el momento del diagnóstico, inicio estimado de la enfermedad, duración estimada de la enfermedad, sexo, modo más probable de adquisición de la infección, existencia o no de un episodio previo sugestivo de hepatitis aguda, transaminasas glutamato oxalacética (GOT), transaminasa glutamato pirúvica (GPT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), albúmina, gammaglobulina, actividad de protrombina, cifra de plaquetas, ferritina, índice de saturación de la transferrina, existencia de autoanticuerpos (antimitocondriales, antinucleares, frente al músculo liso y antimicrosomales), niveles de alfa 1 antitripsina y ceruloplasmina.

Estudios serológicos. Se determinaron HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HD total y anti-VIH 1 y 2 mediante ensayos de enzoinmunoanálisis comerciales. Los anticuerpos frente al VHC fueron detectados mediante un ELISA de tercera generación (Ortho Diagnostic System, Raritan, NJ) y confirmados mediante un RIBA-3 (Chiron Corporation, Emeryville, CA). En todos los casos se investigó la presencia de viremia mediante transcripción reversa seguida de amplificación genómica (Amplicor, Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland).

Estudio histológico. Los pacientes se sometieron a una biopsia hepática, previo consentimiento informado y en ausencia de contraindicación formal alguna, mediante biopsia ciega o dirigida por eco con aguja tipo Tru-cut. Se realizaron tinciones de hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, tinción de Gordon y tinción de Perls. Las biopsias hepáticas fueron graduadas en función del sistema de puntuación METAVIR (19, 20). La actividad se cuantificó en función de las lesiones necroinflamatorias (0: sin actividad; 1: mínima actividad; 2: actividad moderada; 3: actividad severa). El estadio de fibrosis fue graduado en función de una escala cuantitativa (0 = sin fibrosis, 1 = fibrosis portal sin septos, 2 = fibrosis portal más septos de escasa cuantía, 3 = fibrosis portal más abundante septos fibrosos, 4 = cirrosis). Se evaluó la velocidad de progresión de la fibrosis en función de la siguiente fórmula: velocidad de progresión de la fibrosis = estadio de fibrosis / duración estimada de la enfermedad en años (unidades arbitrarias de fibrosis / año).

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS versión 7.5. Las

variables cuantitativas continuas se expresan como media \pm desviación estándar. Las diferencias entre las variables dicotómicas se analizaron mediante el test de la chi cuadrado. La diferencia en las medias de las variables continuas se analizaron los análisis de la varianza de la t de Student y ANOVA para en el caso de varianzas homogéneas o bien la U de Mann-Whitney en el caso de varianzas no homogéneas.

RESULTADOS

Los 416 (354 varones; rango: 16 – 71 años; edad media: 34,3 + 6,4 años) sujetos con una hepatopatía crónica relacionada con el VHC en los que existía el antecedente de uso de drogas por vía parenteral, se dividieron en dos grupos en función de la indicación o no de tratamiento antiviral: *grupo I:* formado por los 268 (64 %; 230 varones; edad media: 34,0 \pm 6,0; rango: 20-69 años) pacientes que fueron sometidos a uno o más ciclos de tratamiento, y *grupo II:* constituido por los 148 pacientes (122 varones; edad media: 35,0 + 7,4; rango: 16-71 años) en los que el tratamiento antiviral no se efectuó por diferentes motivos.

Características demográficas y consumo de alcohol (Tabla 1): Tanto la edad estimada en el momento de la infección como la edad en el momento de la primera consulta en nuestro Servicio fueron similares en ambos grupos de pacientes. Asimismo, la existencia de brotes de necrosis severos (GPT > 500 UI/l) fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias respecto al sexo. El consumo excesivo de alcohol fue más frecuente en los pacientes no tratados que en aquellos sometidos a tratamiento con interferón alfa (p: 0,01).

Características analíticas (Tabla 1): Los niveles séricos de GPT, albúmina, ferritina y sideremia fueron discretamente superiores en los pacientes tratados respecto a los no tratados (p: 0,004, p: 0,001, p: 0,001 y p: 0,001 respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros analíticos analizados.

Características histológicas (Tabla 2): Se dispuso de un cilindro hepático para efectuar un análisis histológico en 268 pacientes del grupo tratado (89,5%) y en 79 sujetos del grupo de pacientes no tratados (53,3%). Tanto la actividad necroinflamatoria como el grado de fibrosis y la velocidad estimada de progresión de la fibrosis (evaluada por el índice Metavir), fueron similares en los pacientes que fueron tratados como en aquellos sin tratamiento antiviral.

Motivos para no iniciar el tratamiento antiviral (Tabla 3): Los motivos por los que los pacientes no fueron sometidos bien a monoterapia con interferón bien a terapia combinada de interferón y ribavirina exponen en la tabla 3. Las causas más frecuentes fueron la toxi-

Tabla 1. Características epidemiológicas, demográficas, analíticas y consumo de alcohol en función de la indicación o no de tratamiento antiviral.

	Tratados (%)	No tratados (%)	p
n	268	148	
Sexo masculino			
Edad estimada en el momento de la infección	22,1 + 6,0	22,8 + 7,0	ns
Edad al diagnóstico (años)	34,0 + 6,2	35,0 + 7,4	ns
Episodio de hepatitis aguda(%)			
Consumo de alcohol (gramos de alcohol / día)			
Menor de 40 gr/d (%)	176 (65,5)	69 (46,9)	
Entre 40 y 80 gr/d (%)	64 (23,9)	34 (23,0)	
Mayor de 80 gr/d (%)	28 (10,6)	45 (30,1)	<0,01
GOT (UI/l)	84,3 + 80,0	71,9 + 80,0	ns
GPT (UI/l)	180,0 + 198,0	129,9 + 207,3	0,004
GGT (UI/l)	60,2 + 81,6	58,9 + 52,7	ns
Fosfatasa alcalina (UI/l)	90,1 + 66,9	90,6 + 53,5	ns
Bilirrubina total (mg%)	0,8 + 0,8	0,7 + 0,5	ns
Albúmina (mg%)	4,5 + 0,4	4,3 + 0,6	ns
Ferritina (ng/ml)	185,8 + 169,8	126,3 + 107,1	
<0,001			
Sideremia (ng/ml)	134,4 + 54,4	115,5 + 46,5	
<0,001			
Plaquetas	200 + 49	217 + 66	ns
Actividad de protrombina (%)	97 + 5	97 + 7	ns

Tabla 2. Las características histológicas de los pacientes no tratados y tratados fueron similares, existiendo solo una discreta diferencia en el número de pacientes cirróticos en el grupo no tratado.

	Tratados (%)	No tratados (%)	p
n	268	148	
Biopsia disponible (%)	240 (89,5)	79 (53,3)	
Índice de actividad necroinflamatoria (0-III)			
0	0	1 (1)	
I	40 (16,8)	23 (29,1)	
II	178 (74)	45 (56,9)	
III	22 (9,1)	10 (12,6)	ns
Estadio de fibrosis (0-IV)*			
0	12 (4,8)	15 (18,9)	
I	103 (42,8)	27 (34,1)	
II	98 (40,9)	19 (24)	
III	23 (9,7)	8 (10,1)	
IV	4 (1,5)	10 (12,6)	0,05
META VIR	0,23 + 0,20	0,18 + 0,19	ns

comanía activa en el momento del diagnóstico, la negativa del paciente, la presencia de una enfermedad orgánica asociada y la coinfección por el VHB.

DISCUSIÓN

La hepatitis crónica C constituye un grave problema sociosanitario, ya que conlleva una disminución de

la esperanza de vida y comporta unos elevados costes económicos, sociales y familiares cuando progresa hacia los estadios más avanzados de la enfermedad (9, 10, 18). Dado que no existe una vacuna activa frente al VHC y que la profilaxis post-exposición con gammaglobulina no es eficaz, la única posibilidad terapéutica una vez detectada la infección es el tratamiento con antivirales. En la actualidad, este tratamiento debe efectuarse con la combinación de

Tabla 3. Motivos por los que no se inició tratamiento antiviral en los pacientes analizados (en orden decreciente de frecuencia). En algunos pacientes, había más de motivo para no indicar dicho tratamiento.

	Número de casos no tratados	%
n	148	
Toxicomanía activa	45	30,3
Negativa del paciente	23	15,5
Enfermedad orgánica asociada	23	15,5
Coinfección por el VHB	22	14,8
PFH persistentemente normales	21	14,1
Trastorno psiquiátrico	18	12,1
Sujeto mayor de 60 años	5	3,3
Viremia negativa	5	3,3
Cirrosis avanzada	1	0,6
Hepatocarcinoma como forma de debut	0	0

interferón y ribavirina durante un periodo 12 meses (18); que ofrece una respuesta sostenida en aproximadamente el 40% de los casos (9-14, 18). Al elevado número de pacientes no respondedores se unen los pacientes no tratados, que en muchos casos constituyen cerca del 50% de los pacientes conocidos infectados por el virus de la hepatitis C. El objetivo fundamental de este trabajo ha sido analizar los motivos por los que este amplio grupo de enfermos con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral y diagnosticados de una hepatitis crónica por el VHC no son sometidos a tratamiento antiviral.

La persistencia del uso de drogas por vía parenteral constituye una contraindicación formal para el establecimiento de una terapia de alto costo y de elevados efectos secundarios debido a varios factores: 1) el elevado riesgo de abandono del tratamiento, 2) indocilidad terapéutica, 3) alta posibilidad de reinfección por otras genotipos del VHC y 4) potencial riesgo de infección por otros virus hepatotrópicos y por VIH. Esta persistencia en el uso de drogas constituye el motivo más frecuente para no iniciar el tratamiento en estos pacientes, a pesar de la selección que supone el mismo hecho de acudir a una consulta de atención especializada. Sin duda, un elevado número de pacientes con consumo activo de drogas no han accedido a los sistemas sanitarios y/o no han sido evaluados como potenciales candidatos a tratamiento frente al VHC. En nuestra opinión, el tratamiento de la toxicomanía con diferentes derivados opiáceos, no constituye una contraindicación para iniciar el tratamiento. Con frecuencia, la toxicomanía abarca otros aspectos como el consumo excesivo de alcohol; de hecho, éste ha motivado la exclusión del tratamiento de cerca del 10% de los sujetos valorados. Se ha establecido una estrecha relación entre la ingesta elevada de alcohol y la velocidad de progresión de la hepatitis C, bien por un mecanismo aditivo o sinérgico (4, 21, 22). Desde el

punto de vista terapéutico, se ha observado una mínima respuesta al tratamiento en los pacientes con un consumo elevado de alcohol y una elevada tasa de abandonos del tratamiento, lo que se traduce en una contraindicación para tratar a estos pacientes, particularmente si la ingesta persiste durante o inmediatamente antes del tratamiento.

El tratamiento induce con una frecuencia elevada, efectos secundarios, algunos potencialmente graves (15, 23-25); este hecho asociado a la baja tasa de respuesta y a la ausencia de manifestaciones clínicas en un elevado porcentaje de pacientes, probablemente explica la negativa del paciente a iniciar el tratamiento una vez informado. Este aspecto ha sido poco estudiado, pero un análisis preliminar de nuestros datos (datos no mostrados) sugieren la existencia de una relación entre esta negativa y el nivel cultural del paciente. Otro factor determinante en la aceptación por parte del paciente es la predisposición y experiencia del facultativo en la toma de decisiones en casos dudosos; dada la dilatada experiencia en el manejo de estos pacientes en nuestro centro, es probable que estas cifras sean menores que en otros grupos. Asimismo, la potencial toxicidad de estos tratamientos, condicionan su uso en pacientes con diferentes enfermedades orgánicas no relacionadas con el VHC, ya que pueden agravar una patología subyacente. Por último, los sujetos con trastornos psiquiátricos (muy prevalentes en los usuarios de drogas por vía parenteral) no deben ser sometidos a tratamiento por el riesgo de un empeoramiento de su sintomatología neuropsicológica (26).

Tanto la edad elevada como la presencia de una hepatopatía crónica muy evolucionada constituyen las principales causas para no iniciar el tratamiento en los sujetos con una hepatitis C no UDVP (27); sin embargo, dadas las características demográficas de los UDVP, en nuestra serie tan solo se excluyeron a 6

pacientes por estos motivos. A pesar de las diferencias que existen en la histología entre los pacientes tratados y no tratados, la diferencia muestral entre ambos grupos es tan macada que dificulta la interpretación de los resultados, siendo éstos meramente ilustrativos.

Otro subgrupo conflictivo para iniciar la terapia es el formado por los sujetos con unas transaminasas persistentemente normales. En nuestra serie, no fueron tratados por ese motivo cerca del 15% de los pacientes. Estos enfermos se caracterizan, en general, por la presencia de una hepatitis crónica leve con un bajo índice de fibrosis, estando mal definida su historia natural (28, 29). Los escasos ensayos clínicos de tratamiento en estos pacientes han ofrecido resultados muy similares a los de los pacientes con transaminasas elevadas, es decir, tasas de respuesta que se aproximan al 15% en monoterapia (30). Sin embargo, se han descrito agravamientos de la hepatopatía durante o después del tratamiento, motivo por el que en la actualidad el tratamiento no está indicado fuera de un ensayo clínico randomizado y aleatorizado. En la actualidad existen en marcha varios ensayos (algunos con interferón pegilado) que nos ayudarán a resolver esta cuestión.

Con los datos presentados y dados los relativamente pobres resultados del tratamiento antiviral, podemos concluir que la terapia de los pacientes con una hepatopatía relacionada con el virus de la hepatitis C está lejos de ser ideal. Para aumentar el número de casos subsidiarios de un adecuado tratamiento antiviral, la investigación futura debiera abordar múltiples aspectos tanto de salud pública (diseñando programas destinados al diagnóstico en fases precoces de la infección por el VHC, programas de deshabituación), como farmacológicos (diseño de antivirales mejor tolerados, con respuestas más amplias y con menor número de contraindicaciones) o educacionales (disminución del número de usuarios de drogas por vía parenteral y de alcoholismo). No es probable que las actuales perspectivas de tratamiento, como las nuevas formulaciones de interferón (pegilado), alteren de forma sustancial el número de pacientes subsidiarios de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, Lopez-Talavera JC, González A, Hernández JM, Roget M, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*. 1989; 2 (8658): 294-297.
- (2) Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466.
- (3) Alter HJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu P, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
- (4) Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl I): 39S-42S.
- (5) Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodríguez M, San Miguel G, Artiñano E, Pons Romero F. Hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. Prevalence and clinical significance. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1147-1151.
- (6) Crespo J, Dueñas C, Sánchez-Antolin G, Fábrega E, Carte B, Pons-Romero F. Infección por los virus de la hepatitis B y C en los pacientes con carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 241-245.
- (7) Joya-Vázquez PP, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Ampurdanés S, Ventura PJ. Progresión de la fibrosis hepática en la hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 1-6.
- (8) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Its Incidence After Interferon Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-1402.
- (9) McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shifman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. For the Hepatitis International Therapy Group. Interferon alpha 2-b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998; 339: 1485-1499.
- (10) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
- (11) Lo Iacono O, Castro A, Diago M, Moreno JA, Fernandez-Bermejo M, Vega P, García V, et al. Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 463-9.
- (12) Ampurdanés S, Olmedo E, Maluenda MD, Fornis X, Lopez-Labrador FX, Costa J, Sanchez-Tapias JM, et al. Permanent response to alpha-interferon therapy in chronic hepatitis C is preceded by rapid clearance of HCV-RNA from serum. *J Hepatol* 1996; 25: 827-32.
- (13) Crespo J, Pons Romero F. Tratamiento de la hepatitis crónica. *Terapéutica Farmacológica de las Enfermedades del Aparato Digestivo*. Eds: JV Esplugues, JM Piqué. Editorial EUNSA 1996; 233-274.
- (14) Crespo J, Pons-Romero F. Tratamiento de la hepatitis crónica C. *Temas Actuales en Aparato Digestivo*. Ed: Jose M. Pajares García. Fundación ProMedic. Barcelona 1998: 299-320.
- (15) Fattovitch G, Giustina G, Favaro S, Ruol A, Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24: 38-43.

- (16) Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 82-91.
- (17) Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Cost effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 161-8.
- (18) EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. I): 1-268.
- (19) The METAVIR Cooperative Group. Inter and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1994; 20: 15-20.
- (20) Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, et al. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-1462.
- (21) Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of Alcohol on the Histological and Clinical Progression of Hepatitis C Infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-809.
- (22) Tamai T, Seki T, Shiro T, Nakagawa T, Wakabayashi M, Imamura M, Nishimura A, et al. Effects of alcohol consumption on histological changes in chronic hepatitis C: a clinicopathological study. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24 (4 Suppl): 106S-111S.
- (23) Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf* 1994; 10: 115-150.
- (24) Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 273-277.
- (25) Side effects of alpha-interferon therapy. *Hepatology* 1997; 26 (Supl. 1): 112-121.
- (26) Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 867-76.
- (27) Crespo J, San Miguel G, García Pajares F, Castro B, Pons Romero F. ¿Por qué no se tratan todos los pacientes con una hepatitis crónica C?. *Gastroenterol Hepatol* 2001; in press.
- (28) Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, Cazier A, et al. Slow Progression Rate of Fibrosis in Hepatitis C Virus Patients With Persistently Normal Alanine Transaminase Activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-872.
- (29) Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E, Bercich L, Gazzola GB, Radaeli E, Callea F, Cariani E. Virological characterization and liver histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997; 17: 133-138.
- (30) Sangiovanni A, Morales R, Spinzi G, Rumi MG, Casiraghi A, Ceriani R, Colombo E, et al. Interferon Alfa Treatment of HCV RNA Carriers With Persistently Normal Transaminase Levels: A Pilot Randomized Controlled Study. *Hepatology* 1998; 27: 853-856.

