

11215

21
2es.

TITULO:

**DOSIS DE INDUCCION CON INTERFERON ALFA 2b
RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS
CRONICA POR VIRUS C**

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO SANCHEZ HERNANDEZ

11215

**HECIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Doctora
MARGARITA DEHESA VIOLANTE

ASESOR DE TESIS

**MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
FEB. 10 1988
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
E INVESTIGACION

Doctor
NEILS H. WACHER RODARTE

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Doctora
MARGARITA DEHESA VIOLANTE

JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

FACULTAD
DE MEDICINA
☆ MAR. 24 1990 ☆
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESTADIALES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
BRP

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por entender mis sueños y permitirme alcanzarlos.

A ABIGAIL, ELISEO Y ZULEMA:

Mis mayores ejemplos de amor y entrega.

A CARLOS ROBERTO Y JUAN CARLOS:

Capaces de lograr lo que se propongan.

A SARA LINDA, SARA RAQUEL, CLAUDIA MARIA Y ...

Por ser el verdadero sentido de mi vida.

A CLAUDIA MARIA SANCHEZ HERNANDEZ:

Mi mejor ejemplo de inteligencia, bondad y amistad.

A la DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE

Por el honor de contarme entre sus alumnos.

Y A MIS TAMBIEN MAESTROS

DR. JORGE CERVERA SOLORZANO
DR. JOSE MARIA BLASCO Y GONZALEZ
DR. RAFAEL TREJO ESTRADA
DR. ERNESTO TORRES DURAZO
DR. VICTOR MANUEL PAZ FLORES
DR. JESUS ALBERTO JUAREZ NAVARRO
DR. JUAN MANUEL BLANCAS VALENCIA
DR. JULIAN GARCIA VIVEROS

A todos mis compañeros y colegas; quienes siempre me hicieron sentir como en casa.

DRA. MARTHA PATRICIA GOMEZ SANCHEZ
DR. ERNESTO PEREZ VALLE
DR. JUAN GONZALEZ MACIAS
DR. ARMANDO CABRERA VALDESPINO
DR. RONY ROMMEL RODRIGUEZ ALBIZURES
DR. RAFAEL AGUIRRE CARDOZA
DR. JUBAL VALERIO ALVARADO
DR. JAVIER CERVANTES BOLAÑOS
DR. MAURICIO ALBERTO CRUZ RUIZ
DR. ROBERTO CARDENAS TORRES
DRA. GLORIA ANGELICA PATIÑO LOPEZ
DRA. ESTHELA BEATRIZ BONILLA MEJIA
DRA. RUBY ANN CHIRINO SPRUNG
DRA. MARIA ANTONIETA VILLEGAS PEREZ

En especial al **DR. MIGUEL ANGEL MENDOZA TORRES:**

Más que un amigo, casi un hermano.

**"Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el
Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores"**

INDICE

	Pag
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
OBJETIVO	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
ANALISIS ESTADISTICO	17
MATERIALES Y METODOS	17
RESULTADOS	22
DISCUSION	32
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAFIA	35

DOSIS DE INDUCCION CON INTERFERON ALFA 2b RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C.

INTRODUCCION. En la actualidad el tratamiento aceptado para la hepatitis crónica por virus C(HVC) es el interferón alfa. Diferentes estudios sugieren que el porcentaje de respuesta sostenida y de recaídas aumenta y disminuye respectivamente, en relación con la dosis y tiempo de administración, ya sean dosis altas continuas o de inducción.

OBJETIVO. Valorar la efectividad de dosis altas de interfeón alfa 2b recombinante.

MATERIALES Y METODOS. Se estudiaron prospectiva, longitudinal, aleatoria y comparativamente, pacientes portadores de HVC, cuyo diagnóstico se estableció con bases clínicas, bioquímicas e histológicas, con positividad para el anticuerpo del virus C por técnica de ELISA y confirmatoria de RIBA, ambas de segunda generación y marcadores para el virus B negativos. Los pacientes se dividieron en dos grupos al azar: el grupo I recibió 10 millones de unidades internacionales(MUI) de interferón alfa 2b recombinante, vía subcutánea(SC), tres veces por semana(TVS), durante 2 meses y luego 5 MUI,SC,TVS por 4 meses más. El grupo II recibió 3 MUI,SC,TVS, por 6 meses. Tuvieron seguimiento mensual durante el tratamiento y 6 meses después del mismo con química sanguínea, biometría hemática y pruebas de función hepática. Se efectuó biopsia hepática antes y después del tratamiento, valoradas por 2 patólogos en forma ciega, de acuerdo al índice de Knodell. La respuesta bioquímica fue evaluada de acuerdo a los niveles de alaninoaminotransferasa(ALT), pre y postratamiento y la respuesta histológica dependiendo de la actividad y fibrosis, se evaluó también la frecuencia de efectos secundarios por el uso de dosis mayores de interferón.

RESULTADOS. Fueron incluidos 50 pacientes, 25 en cada grupo. No hubo diferencias en las características demográficas, ni en los factores de riesgo de contagio, todos completaron el tratamiento y a todos se les practicó biopsia hepática antes y después del tratamiento, en 4 pacientes la biopsia postratamiento no fue valorable por contar con menos de 5 espacios porta, 3 del grupo I y 1 del grupo II. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuestas bioquímica e histológica, así como en la frecuencia de los efectos secundarios entre ambos grupos.

CONCLUSION. Las dosis altas de interfeón no fueron útiles para mejorar la respuesta al tratamiento ni para disminuir el porcentaje de recaídas en los pacientes con hepatitis crónica por virus C.

INDUCTION DOSIS WITH RECOMBINANT ALFA 2b INTERFERON IN VIRUS C CHRONIC HEPATITIS TREATMENT.

INTRODUCTION. Actually the use of interferon alfa is the accepted treatment for virus C chronic hepatitis (VCH). Different studies suggest that the percentage of sustained response as well as that of relapse augment and diminish respectively in response to the dose and duration of treatment, using sustained high dose or induction dose.

OBJECTIVE. Evaluate the success of high dose treatment with recombinant alfa 2b interferon.

MATERIALS AND METHODS. Using a prospective, longitudinal, comparative, randomized method, patients with VCH diagnosis based on clinical, biochemical and histological assessment were studied. They had positive serology for virus C using second generation ELISA and confirmed by RIBA assays, and negative markers for virus B. Patients were divided into two randomized groups: Group I; received recombinant alfa 2b interferon at a dose of 10 million international units (MIU) subcutaneously (SC) three times per week (TIW) during two months, followed by 5 MIU, SC, TIW during four months. Group II; received 3 MIU, SC, TIW for six months.

Both groups were followed monthly during treatment and six months after it was concluded, using biochemical, biometric and hepatic function assays; also hepatic biopsy was performed before and after treatment, this was analyzed by two different pathologists according to Knodell's scale. The biochemical response was evaluated depending on the pre and posttreatment serum levels of ALT and the histologic response depending on the activity and fibrosis of the samples; also the frequency of side effects because of the use of high dose interferon treatment.

RESULTS. 50 patients were included, 25 in each group. There were no differences in demographic characteristics as well as in risk factors for acquiring the disease, all patients completed treatment and all had hepatic biopsy before and after treatment, in 4 patients posttreatment biopsy was not possible its evaluation though it has less than 6 portal spaces, 2 in group I and 1 in group II. There were no significant statistical differences in the biochemical and histologic response as well as in the frequency of side effects in both groups.

CONCLUSION. High dose interferon treatment was not useful for the improvement in the response neither for lowering the relapse percentage in patients with chronic virus C hepatitis.

INTRODUCCION

La hepatitis crónica por virus C, anteriormente conocida como Hepatitis no-A, no-B es un serio problema de salud mundial y representa el 90% de las hepatitis postransfusionales.

Aproximadamente el 80% de ellas evolucionan a la cronicidad, 20% dan lugar a cirrosis hepática y potencialmente al desarrollo de carcinoma hepatocelular (1,8,11,12).

Según estadísticas norteamericanas cerca de cuatro millones de personas en dicho país se encuentran infectadas, siendo la infección principalmente en poblaciones minoritarias como en 3.2% de Africo-americanos y en 2.1% de méxico-americanos.

La hepatitis C es la causa de el 20% de todos los casos de hepatitis aguda y es la responsable de al menos diez mil muertes anuales, número que se duplicará en los proximos 10 a 20 años. La hepatitis C es actualmente la principal razón para transplante hepático en los Estados Unidos de América (2,3).

Como se mencionó anteriormente, la vía más común de transmisión es la postransfusional habiéndose identificado otras probables vías de contagio como son la vertical, la ocupacional, el abuso de drogas intravenosas y la sexual, existe un 30 a 40% de casos en los cuales no se logra determinar un factor de riesgo preciso, denominandose a este grupo como de transmisión esporádica (1,2,7,8,10).

En 1989 Michael Houghton y colaboradores abrieron una nueva era en el descubrimiento de agentes infecciosos, al utilizar técnicas de Biología Molecular y clonar el virus de la hepatitis C, introduciendo seguidamente pruebas serológicas sensibles y efectivas para la detección de este virus que han logrado disminuir el riesgo de transmisión por transfusión de 1/100,000 a 1/10,000 unidades transfundidas (2,3,6).

Múltiples estudios, en pacientes con hepatitis crónica B y C han revelado que la terapia con interferón es capaz de disminuir los niveles de aminotransferasas, mejorar las manifestaciones clínicas, inhibir la replicación viral (caracterizada por disminución o pérdida del ARN viral) y mejorar la lesión histológica hepática; convirtiéndose en la principal alternativa terapéutica para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (3-5,11,12, 26,27).

El objetivo de este estudio es valorar la efectividad de dosis altas de interferón alfa 2b recombinante en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

EPIDEMIOLOGIA

El virus de la hepatitis C es uno de los cinco virus responsables de la mayoría de casos de hepatitis viral, Su incidencia es de aproximadamente 30,000 nuevos casos por año, afecta a cualquier grupo de edad, y existe una alta prevalencia en la población joven (3,16).

Se ha determinado que hay grupos denominados de alto riesgo o de mayor prevalencia, entre los cuales se mencionan los hemofílicos, adictos a drogas intravenosas, pacientes en hemodialis y trabajadores de la salud.

La transmisión es principalmente parenteral, permaneciendo aún por confirmarse otras vías como son la sexual, perinatal, vertical e intrafamiliar (1,8-10).

A pesar de su distribución mundial, existen países con una mayor prevalencia en el número de casos y en el genotipo encontrado. En México según estudios desarrollados por el Centro Nacional de las Transfusiones y el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI en 1994, la prevalencia en donadores voluntarios fue del 0.7% (48).

Por todo lo anterior es que esta patología ha adquirido importancia dentro de la salud pública, ya que al contrario de la hepatitis A y B no existe hasta el momento alguna vacuna que prevenga su adquisición.

EL VIRUS

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de la familia flaviviridae, su tamaño aproximado es de 50 nm y su estructura genómica consta de 9,379 nucleótidos codificando para 3,011 aminoácidos con dos regiones principales: la región 5' ó estructural y la región 3' ó no estructural.

La región 5' es de primordial importancia ya que en ella se encuentran dos glicoproteínas denominadas gp33 y gp72 las cuales determinan la presencia de una región hipervariable que da origen a poblaciones genómicas heterogéneas que son conocidas como quasiespecies. Esta diversidad genética es lo que le permite al VHC escapar del sistema inmunológico y conducir a una alta tasa de infección crónica (3,9,15).

Mediante la comparación de las secuencias de los nucleótidos del genoma se ha logrado clasificar al VHC en nueve genotipos y más de 30 subtipos. Esta extensa heterogenicidad tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, explicando quizás las variaciones en el curso clínico, las dificultades en el desarrollo de una vacuna y también la falta de respuesta a la terapia (3,9,15).

CURSO CLINICO

La historia natural del VHC no se ha logrado dilucidar completamente debido a que en su inicio la infección pasa por lo general desapercibida siendo su curso indolente y sin mayores manifestaciones clínicas, a pesar de esto se sabe que la presencia del virus puede ser detectada mediante técnicas de laboratorio, de una a tres semanas posteriores al contagio, con un promedio de 50 días. Solamente 25 a 35% de los afectados presentan sintomatología la cual se caracteriza generalmente por afectación del estado general, debilidad, anorexia y en un 5% ictericia. Aún cuando ha sido reportada la posibilidad de desarrollar insuficiencia hepática fulminante, está es extremadamente rara (3,14,18).

Anticuerpos al VHC (hasta en un 70%) casi invariablemente son detectables durante el curso agudo de la enfermedad y cerca del 90% de los afectados tendrán niveles detectables a los 3 meses después del contagio (3,18,19,21).

Aproximadamente 85% de las personas infectadas por VHC no logran eliminar el virus durante los seis meses posteriores a la infección y desarrollarán hepatitis crónica, con viremia persistente y en algunas ocasiones intermitente. Un gran porcentaje de pacientes con infección crónica tienen alteraciones en los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT), los cuales frecuentemente son fluctuantes, y hasta en un tercio de los que desarrollan infección crónica existen niveles persistentemente elevados.

Durante la infección crónica prácticamente todos los pacientes demostrarán anticuerpos al VHC y carga viral circulante. En este momento la enfermedad se comporta como un proceso insidioso o progresivo. Una pequeña proporción de pacientes (menos del 20%) desarrollan síntomas inespecíficos, incluyendo fatiga leve e intermitente y afectación del estado general (3-5,12).

La valoración histopatológica suele mostrar cambios necroinflamatorios y de fibrosis. La fibrosis determina asimismo, el estadio de la enfermedad, su intensidad (específicamente fibrosis septal) y la de los cambios necroinflamatorios predice la progresión a cirrosis (23,24).

Se conoce que existe una débil correlación entre los niveles de ALT y la intensidad de la enfermedad establecida histopatológicamente, no obstante un grupo de pacientes que tienen niveles normales de ALT y que han sido denominados portadores sanos de VHC muestran evidencia histológica de hepatitis crónica (3,5,17,26).

Está bien documentado el hecho que cerca de un 20% de los pacientes con hepatitis crónica por virus C pueden evolucionar a la cirrosis en un período de tiempo que promedia los 20 años, a partir del contagio, período que algunos autores consideran pueda acortarse si además existen otros potenciales hepátotoxicos como el abuso de alcohol. De especial interés en los pacientes con virus C y cirrosis relacionada, es el potencial desarrollo de carcinoma hepatocelular, el cual puede estar presente en 1 a 5 % de los pacientes después de un período de 20 años, siendo la tasa de desarrollo de hepatocarcinoma en este espectro clínico de 1 a 4% por año.

Los pacientes con hepatitis crónica ocasionalmente presentan manifestaciones extrahepáticas ó síndromes considerados como de origen inmunológico, entre los que destacan artritis, glomerulonefritis, queratoconjuntivitis seca, y crioglobulinemia mixta esencial, igualmente la hepatitis crónica por virus C, puede ser una de las principales causas subyacentes de porfiria cutánea tarda (3,4,6,13,14).

La mortalidad observada en está patología, mediante estudios de seguimiento a largo plazo, se ha encontrado que es dos veces más alta que los casos controles (3.2% vs 1.5%), refiriendo como principales causas, el desarrollo de insuficiencia hepática, hipertensión portal y las complicaciones de las mismas. Un estudio Europeo reciente mostró que la sobrevida entre los pacientes con hepatitis crónica por virus C y cirrosis compensada fue de 91% y 79% a 5 y 10 años respectivamente, entre los que desarrollaron cirrosis descompensada la sobrevida a 5 años fue únicamente de 50% (3-6,13,14).

ENFOQUE DIAGNOSTICO Y MONITOREO DE LA HEPATITIS C

La clave para el diagnóstico de la hepatitis C recae en la detección de anticuerpos contra el virus, aunado a los datos clínicos y a las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, y los hallazgos histopatológicos.

Las pruebas que detectan anticuerpos contra el virus, incluyen la segunda generación de Enzimo-Inmunoensayo (ELISA-2), las cuales están dirigidas contra las porciones genómica central y no estructural, por lo que su sensibilidad alcanza un 92 a 95%. Estas pruebas son ideales para el escrutinio inicial de poblaciones con alta y baja prevalencia de la infección así como en pacientes con enfermedad hepática clínica; en esta misma categoría existen pruebas de tercera y cuarta generación, mismas que no ofrecen una mayor ventaja, habiéndose desarrollado en la actualidad pruebas denominadas confirmatorias o complementarias, como la técnica de RIBA-2 (Recombinant Immunoblot Assay) para complementar el valor predictivo positivo de ELISA-2 en aquellos pacientes sin mayor alteración en sus pruebas bioquímicas hepática y con pocos o ningún factor de riesgo (3,4,6,18-20).

Existen por otro lado, varias pruebas basadas en la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) con las que es posible detectar el ARN viral directamente así como cuantificar la carga viral, esta es la prueba con mayor sensibilidad y generalmente el estándar de referencia, utilizándose por su costo y accesibilidad principalmente en el pronóstico y el monitoreo del tratamiento, de tal forma que la presencia de carga viral medida por PCR a los tres meses de iniciada la terapia antiviral identifica a un grupo de pacientes que posiblemente no responderan tratamiento, y en quienes el mismo debería ser descontinuado, ya que la probabilidad de respuesta en el futuro es extremadamente baja (3,4,17-21).

La biopsia hepática ha sido considerada tradicionalmente como el estándar de oro para evaluar el grado de extensión de la lesión, y determinar el pronóstico en la hepatitis viral crónica, y es de primordial importancia en los pacientes a los que se les incluirá en programas de tratamiento. Numerosos estudios publicados en los pasados treinta años han indicado que la biopsia hepática es un procedimiento que puede ser realizado en forma segura en forma ambulatoria, ya que las complicaciones no exceden el 5% y la mortalidad es muy baja, promediando 0 a 0.12%.

La biopsia hepática no está recomendada en la actualidad en aquellos pacientes con cifras normales de ALT, pacientes ancianos, y en aquellos en los que la presencia de patologías asociadas (coagulopatias, cirróticos descompensados) eleve el riesgo de complicaciones (3,4,22-24).

Se han propuesto varios métodos para el monitoreo de la enfermedad. En pacientes no tratados la determinación periódica de ALT puede fallar en determinar la progresión de la patología ya que como se mencionó anteriormente existe una débil correlación entre dichos niveles y la histología hepática, pudiendo ocurrir daño hepático significativo a pesar de niveles normales de ALT.

La cuantificación del ARN viral por técnica de PCR ha sido propuesto como la prueba para monitoreo en estos pacientes, los niveles de ARN viral permanecen aparentemente estables en la enfermedad no tratada y pueden llegar a ser indetectables durante la terapia antiviral.

La realización de biopsias hepáticas en forma seriada permanece como la mejor manera de monitorizar la progresión de la hepatitis crónica C, ya que permite establecer el estadio y grado de la enfermedad, estimar el pronóstico y evaluar el curso clínico (3,4,8,13,14).

En resumen, el algoritmo diagnóstico de la hepatitis C depende del contexto clínico. En pacientes asintomáticos, con bajo riesgo y a los que se les encuentra positividad para ELISA-2, el diagnóstico de infección por VHC deberá de confirmarse, especialmente si las pruebas bioquímicas iniciales revelan niveles normales de ALT.

La gran mayoría de pacientes que presentan enfermedad hepática crónica y tienen serología positiva por ELISA-2, tendrán infección por VHC, especialmente si cuentan con factores de riesgo. Pruebas confirmatorias pueden no ser necesarias en muchos de estos pacientes (3)

TERAPIA PARA LA HEPATITIS POR VIRUS C

En 1986, Hoofnagle y colaboradores reportaron que el Interferón (IFN)-alfa-2b, era efectivo en el tratamiento de la hepatitis crónica no-A, no-B, este agente era capaz de normalizar los valores de ALT y mejorar los hallazgos histológicos de la actividad de la enfermedad ,datos que fueron posteriormente corroborados en dos grandes estudios llevados a cabo por Davis y DiBisceglie. En cada uno de estos estudios, se demostró una mayor eficacia cuando se utilizaban dosis de 3 millones de unidades (3 MU) comparadas con dosis de 1 millón de unidades (3,25,27,47).

Basado en estos estudios la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos aprobó en 1991 al interferón alfa-2b recombinante y en 1996 al interferón alfa-2a recombinante para el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus C por vía subcutánea, a dosis de 3 MU, tres veces por semana y una duración de tratamiento de 6 meses. Otros productos que se han estudiado para el uso en hepatitis C incluyen al interferón alfa-n1, interferón consensus, e interferón derivado de leucocitos, así como varios interferones del tipo beta, los cuales parecen tener eficacia similar al interferón alfa (3,26-28).

La eficacia de la terapia con interferón alfa se define bioquímicamente como la normalización de los niveles séricos de ALT y virológicamente como la desaparición de los niveles séricos de ARN del VHC, los cuales se evalúan en 2 períodos, al final del tratamiento, y a los 6 meses posteriores al tratamiento, lo que define 2 tipos de respuesta:

RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO (RFT): Niveles séricos normales de ALT, y ARN del VHC indetectable, evaluado por PCR al final del tratamiento y durante las primeras 4 semanas posteriores al mismo.

RESPUESTA SOSTENIDA (RS): Niveles séricos normales de ALT y el ARN del VHC indetectable, durante el período de seguimiento (6 meses posteriores al tratamiento).

Por otro lado, durante la terapia los valores de ALT siguen uno de los tres patrones generales:

Las ALT se normalizan y permanecen normales hasta el final del tratamiento.

Las ALT persisten anormales durante la terapia.

Las ALT se normalizan temporalmente y vuelven a incrementarse durante el tratamiento.

Estos 2 últimos patrones se consideran como **NO RESPONDEDORES**.

En los pacientes que han demostrado respuesta al final del tratamiento, los niveles de ALT pueden volver a incrementarse durante el período de seguimiento; a lo que se le denomina RECAIDA, alcanzando un porcentaje del 30-70%.

Basados en las definiciones anteriores se sabe que en términos bioquímicos el tratamiento con interferón produce una Respuesta al final del tratamiento de 40-50% y una Respuesta sostenida de 15-20%, y en terminos virológicos una Respuesta al final del tratamiento de 30-40% y una Respuesta sostenida de 10-20% (3,4,5,29,31,32).

Al Incrementar la duración del tratamiento a 12 meses es posible aumentar la tasa combinada de Respuesta sostenida bioquímica y virológica en 20-30%, por lo que un meta-análisis reciente de estudios aleatorizados, concluyó que el mejor radio eficacia/riesgo favorece el uso de 3 MU tres veces a la semana por al menos 12 meses en pacientes con hepatitis crónica C que nunca han sido tratados con interferón (3,4,5,29,31,32).

Para pacientes no respondedores el retratamiento no es efectivo y para los que recayeron el retratamiento por 12 meses se asocia a una tasa de RFT y RS bioquímica de 87 y 50% respectivamente (3,4,5,29,31,32).

Tres meses después de comenzar el tratamiento, los pacientes que no responden se identifican por la persistencia de ALT elevadas, y la presencia de ARN viral en el suero, ante esta situación, la terapia debería suspenderse, debido a que la posibilidad de futura respuesta es extremadamente baja, o bien añadir Ribavirina (3,4,5,29,31,32).

El seguimiento a largo plazo (1-6 años) de los pacientes que experimentaron una Respuesta sostenida a la terapia con interferón indica que más del 90% mantendrán valores de ALT normales y viremia no detectable, en estos pacientes la actividad histológica mejora marcadamente. Si esto representa una "cura" de la hepatitis C con permanente erradicación del virus permanece incierto ó si solo se trata de una supresión a largo plazo (3,4,5,29,31,32).

Los pacientes que reciben interferón experimentan un sinnúmero de efectos secundarios, la mayoría de los cuales son generalmente leves y bien tolerados, mismos que son mayores con las dosis iniciales (3,4).

Síntomas similares a la influenza (fiebre, escalofríos, afectación general, dolor de cabeza, artralgias, mialgias, taquicardia) ocurren 4 a 8 horas después de la inyección, y si se administra concomitantemente acetaminofen es posible aminorar su intensidad, al igual que si el inteferón se inyecta durante la noche (3,4).

Al prolongar la terapia es posible observar efectos secundarios tan diversos como fatiga, supresión de la medula ósea, alteraciones neuropsiquiátricas, cambios cognoscitivos, irritabilidad, depresión etc (3,4).

La reducción en la dosis de interferón es necesaria en el 5-15% de los pacientes y se conoce que incrementos en las dosis, se asocia con mayores tasas de efectos secundarios (3,4).

Se observan efectos secundarios graves en menos del 2% de los casos, e incluyen la inducción de fenómenos autoinmunes (la tiroiditis como el más común), depresión con riesgo suicida, convulsiones, insuficiencia renal y cardíaca agudas, retinopatía, fibrosis pulmonar intersticial, alteraciones auditiva y sepsis. Son extremadamente raras las defunciones debido a insuficiencia hepática principalmente en pacientes cirróticos (3,4).

Pueden desarrollarse anticuerpos contra el interferón, durante la terapia, especialmente cuando se usa el tipo recombinante, estos son generalmente transitorios, en bajos títulos y rara vez afectan la respuesta al tratamiento (3,4).

Diversos estudios sugieren que el porcentaje de respuesta sostenida y recaída, aumenta y disminuye respectivamente, de acuerdo con la dosis y tiempo de administración, y que por lo tanto la respuesta a la terapia con interferón podría ser dosis dependiente, al respecto existen estudios que corroboran lo anteriormente escrito y otros que demuestran que aún cuando haya un incremento marginal en la tasa de respuesta sostenida al incrementar la dosis de interferón los efectos secundarios son difíciles de tolerar (27,34-36,39).

En vista de la pobre tasa de Respuesta sostenida, se han identificado factores asociados con una respuesta favorable al tratamiento, los más importantes incluyen genotipo viral 2 ó 3, bajo nivel de carga viral (menos de 1 millón de copias), y la ausencia de cirrosis en la biopsia hepática, los cuales pudiesen utilizarse como posibles determinantes para decidir el inicio y tipo de tratamiento (3,4,26,27,31,32).

En México no existen estudios controlados que valoren la terapia con interferón a dosis mayores de la recomendada habitualmente en hepatitis crónica por virus C. Es posible que altas dosis de interferón puedan ser capaces de modificar la evolución de la HVC, disminuyendo los niveles de ALT, la replicación viral y mejorando la lesión histológica hepática.

OBJETIVO

Valorar la efectividad de dosis altas de interferón alfa 2b recombinante en hepatitis crónica por virus C

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, aleatorio, comparativo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron los métodos de X², Mantell y Haensell para el análisis de la respuesta bioquímica e histológica. Tocante a los efectos colaterales se informó la naturaleza y frecuencias relativas de cada uno de ellos con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron 50 pacientes (25 hombres y 25 mujeres) portadores de hepatitis crónica por virus C, cuyo diagnóstico se estableció con bases clínicas, bioquímicas e histológicas, quienes tenían antígeno de superficie negativo para el virus de la hepatitis B (AgsHB) y anticuerpo para el virus de la hepatitis C positivo por prueba de ELISA y prueba confirmatoria de RIBA ambas de segunda generación.

OBJETIVO

Valorar la efectividad de dosis altas de interferón alfa 2b recombinante en hepatitis crónica por virus C

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, aleatorio, comparativo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron los métodos de X², Mantell y Haensell para el análisis de la respuesta bioquímica e histológica. Tocante a los efectos colaterales se informó la naturaleza y frecuencias relativas de cada uno de ellos con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron 50 pacientes (25 hombres y 25 mujeres) portadores de hepatitis crónica por virus C, cuyo diagnóstico se estableció con bases clínicas, bioquímicas e histológicas, quienes tenían antígeno de superficie negativo para el virus de la hepatitis B (AgsHB) y anticuerpo para el virus de la hepatitis C positivo por prueba de ELISA y prueba confirmatoria de RIBA ambas de segunda generación.

OBJETIVO

Valorar la efectividad de dosis altas de interferón alfa 2b recombinante en hepatitis crónica por virus C

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, aleatorio, comparativo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron los métodos de X², Mantell y Haensell para el análisis de la respuesta bioquímica e histológica. Tocante a los efectos colaterales se informó la naturaleza y frecuencias relativas de cada uno de ellos con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron 50 pacientes (25 hombres y 25 mujeres) portadores de hepatitis crónica por virus C, cuyo diagnóstico se estableció con bases clínicas, bioquímicas e histológicas, quienes tenían antígeno de superficie negativo para el virus de la hepatitis B (AgsHB) y anticuerpo para el virus de la hepatitis C positivo por prueba de ELISA y prueba confirmatoria de RIBA ambas de segunda generación.

OBJETIVO

Valorar la efectividad de dosis altas de interferón alfa 2b recombinante en hepatitis crónica por virus C

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, aleatorio, comparativo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron los métodos de X², Mantell y Haensell para el análisis de la respuesta bioquímica e histológica. Tocante a los efectos colaterales se informó la naturaleza y frecuencias relativas de cada uno de ellos con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron 50 pacientes (25 hombres y 25 mujeres) portadores de hepatitis crónica por virus C, cuyo diagnóstico se estableció con bases clínicas, bioquímicas e histológicas, quienes tenían antígeno de superficie negativo para el virus de la hepatitis B (AgsHB) y anticuerpo para el virus de la hepatitis C positivo por prueba de ELISA y prueba confirmatoria de RIBA ambas de segunda generación.

Los criterios de inclusión fueron:

- Personas de ambos sexos; mayores de 16 años y menores de 65 años.
- Enfermedad hepática compensada:
 - Hemoglobina > 11 gr/dl.
 - Leucocitos > 3,000/ml.
 - Granulocitos > 1,500/ml.
 - Plaquetas > 50,000/ml.
 - Tiempo de protrombina con prolongación < 3 segundos comparados con el control.
 - Bilirrubina directa < 2 mg/dl.
 - Albumina > 3.5 gr/dl.
 - Creatinina sérica < 1.2 mg/dl.
 - Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) negativo.
 - Elevación de alaninoaminotrasferasa (ALT) como mínimo 1.5 veces su valor normal en tres ocasiones dentro de un período de seis meses previos a su inclusión al estudio.
 - Biopsia hepática sin evidencia de cirrosis hepática.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes menores de 16 años.
- Pacientes en programa de trasplante de órganos.
- Pacientes que hubiesen recibido algún tratamiento inmunomodulador, antiviral o esteroideo dentro de los seis meses previos al estudio.

- Pacientes adictos a drogas intravenosas.
- Pacientes con enfermedad neoplásica activa.
- Pacientes embarazadas o mujeres en edad fértil que no estén llevando un buen método anticonceptivo.
- Pacientes portadores de enfermedades autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune, hepatitis crónica autoinmune, síndrome de CREST, etc.
- Pacientes con enfermedad renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min, ó creatinina sérica > 3 mg/dl).
- Pacientes que soliciten ser excluidos del estudio.
- Pacientes que no asistan regularmente al control médico (pacientes que no asistan a dos consultas subsecuentes ó tres consultas no subsecuentes).
- Pacientes que suspendan temporalmente (un mes) o definitivamente el tratamiento sin indicación médica.
- Pacientes que presenten toxicidad intolerable a los medicamentos

Se asignó a los pacientes a dos grupos previamente determinados, mediante distribución al azar, con consentimiento informado por escrito para participar en este estudio (Cuadro I).

GRUPO I: Iniciará interferón alfa 2b recombinante a dosis de 10 millones de unidades internacionales tres veces por semana, vía subcutánea, por dos meses continuando con dosis de 5 millones de unidades internacionales, tres veces por semana vía subcutánea por cuatro meses.

GRUPO II: Recibirá interferón alfa 2b recombinante a dosis de tres millones de unidades internacionales, tres veces por semana, vía subcutánea, por seis meses.

Se realizó biopsia hepática antes y después del tratamiento, interpretadas de acuerdo al Índice de Knodell, por dos patólogos diferentes en forma ciega e independiente.

Cada mes durante el tratamiento y hasta los seis meses de terminado el mismo, se realizaron pruebas de funcionamiento hepático completas que incluían colesterol, bilirrubinas totales, directa e indirecta, proteínas totales, albumina, globulina, fosfatasa alcalina, alaninoaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y gamaglutamiltranspeptidasa, química sanguínea (glucosa, urea y creatinina), biometría hemática con diferencial, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y determinación de plaquetas.

En hojas de registro previamente diseñadas y en el expedientes clínico se anotaron, la presencia de efectos colaterales como cefalea, fiebre, mielosupresión, artralgias, mialgias, anorexia, psicosis, insomnio, irritabilidad, ansiedad, depresión, diarrea, vértigo, entre otros.

La respuesta se evaluó como bioquímica e histológica:

RESPUESTA BIOQUIMICA

Respuesta completa: Normalización de los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT).

Respuesta parcial: Disminución de más del 50% de los niveles de ALT en relación a los basales.

Sin respuesta: Disminución de menos de 50% de los niveles de ALT en relación a los iniciales.

Respuesta sostenida: Normalización de los niveles de ALT, hasta los seis meses posteriores de finalizado el tratamiento.

Recaída: Detección de los niveles de ALT dos veces sobre lo normal posterior a una respuesta completa.

RESPUESTA HISTOLOGICA

Mejoría: Disminución de dos puntos en el Índice de Knodell.

Sin cambios: Sin modificación en el Índice de Knodell.

Progresión: Incremento de dos puntos en el Índice de Knodell.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 pacientes, 25 en el grupo I y 25 en el grupo II, todos completaron el tratamiento y a todos se les practicó biopsia hepática antes y después del mismo. En cinco pacientes la biopsia postratamiento se consideró no valorable, por contar con menos de 6 espacios porta: 4 en el grupo I y 1 en el grupo II. (Cuadro I)

En relación a las características demográficas, la edad promedio osciló entre los 42 +/- 13 años, el 50% correspondió al sexo femenino y el 50% al masculino en ambos grupos, el 56% procedían del Banco Central de Sangre y el 36% fueron referidos de su Hospital General de Zona correspondiente. (Cuadro II)

Al determinar el o los factor(es) de riesgo se encontró un predominio del antecedente transfusional en el grupo I de un 64% y en el grupo II de un 72% (68% en total), en segundo lugar se presentó el antecedente quirúrgico con el 28% en el grupo I y 16% en el grupo II (22% en total), 1 paciente del grupo I tuvo como único factor de riesgo la exposición intrafamiliar. No se documentaron otros factores como el sexual, abuso de drogas, acupuntura, exposición ocupacional o, ausencia de los mismos (esporádicos). (Cuadro II)

Los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) previo al tratamiento mostraron una elevación similar en ambos grupos con una media de 95.72 en el grupo I y de 115.40 en el grupo II, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Cuadro II)

La evaluación histológica inicial (biopsia hepática pretratamiento), de los 50 pacientes incluidos demostró que el 34% presentaban Hepatitis crónica leve y el 62% Hepatitis crónica moderada, la fibrosis fue leve en el 78% y moderada en el 18%, ninguna biopsia mostró datos de inflamación o fibrosis intensa ni cirrosis. No hubo diferencia entre ambos grupos. (Cuadro II)

RESPUESTA BIOQUIMICA

De los pacientes incluidos en el grupo I, en el 36% se logró una respuesta completa y de estos en un 12% la respuesta fue sostenida, con un índice de recaída del 12%. En un 64% no hubo respuesta.

En el grupo II, la respuesta completa fue del 52%, con una respuesta sostenida del 32% y un índice de recaída de 8%, se documentó respuesta parcial en un 8% y no respuesta en un 40%,
sin evidenciarse diferencia significativa en ambos grupos. (Figura I y II)

RESPUESTA HISTOLOGICA

Basados en el Índice de a, la respuesta histológica se valoró de acuerdo a la actividad y la fibrosis.

En cuanto a la actividad se observó mejoría en 7 pacientes del grupo I y 6 del grupo II, la progresión de la actividad se documentó en 4 pacientes del grupo I y 3 del grupo II, no hubo cambios en 10 del grupo I y 16 del grupo II, sin diferencia estadística en ambos grupos. (Figura III)

La fibrosis mejoró en 3 pacientes del grupo I y en ninguno del grupo II, progresó en 3 del grupo I y 2 del grupo II, y sin cambios en 15 pacientes del grupo I y 22 del grupo II, sin diferencia estadística. (Figura IV)

EFFECTOS ADVERSOS

En cuanto a los efectos secundarios por el uso del medicamento, estos se presentaron con frecuencia similar en ambos grupos, los más frecuentes fueron astenia (64%) y mialgias (50%), cefalea (52%), fiebre, artralgias (40%), y adinamia (26%). No se presentó efecto de depresión hematológica, y todos los efectos secundarios fueron suficientemente tolerables, y no fue necesario suspender el tratamiento. (Figura V)

DISTRIBUCION DE PACIENTES

**HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C
(N = 50)**

ALEATORIZACION

GRUPO I	GRUPO II
IFN 10 mU 3 x SEM/2 MESES (N = 25)	IFN 3 mU 3 X SEM/6 MESES (N = 25)
IFN 5 mU 3 X SEM/4 MESES	
FIN DE TRATAMIENTO (N = 25)	FIN DE TRATAMIENTO (N = 25)
BIOPSIA HEPATICA POSTRATAMIENTO (N = 25)	BIOPSIA HEPATICA POSTRATAMIENTO (N = 25)
4 NO VALORABLES	1 NO VALORABLE

*** NO VALORABLE : MENOS DE 6 ESPACIOS PORTA**

CUADRO I

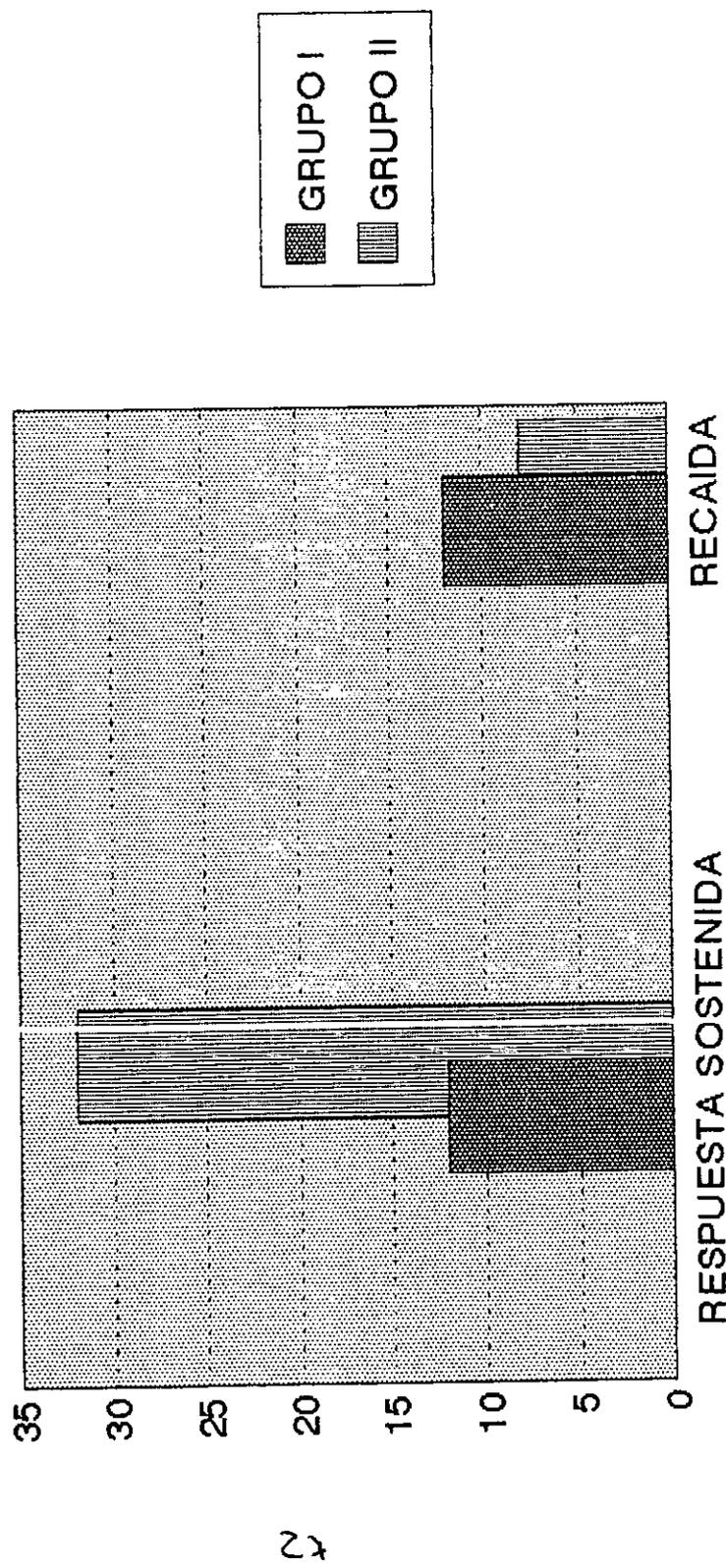
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

CARACTERISTICAS	GRUPO I	GRUPO II
No. DE PACIENTES	25	25
GENERO M/F	13/12	12/13
EDAD (AÑOS)	43+/-13.49	41+/-12.42
PROCEDENCIA (%)		
BANCO DE SANGRE	17(68)	11(44)
HOSPITAL DE ZONA	7(28)	11(44)
CENTRO MEDICO	1(4)	3(12)
PROBABLE EXPOSICION (%)		
TRANSFUSION	16(64)	18(72)
CIRUGIA	7(28)	4(16)
INTRAFAMILIAR	1(4)	0
DESCONOCIDO	1(4)	3(12)
ALT (MEDIA)	95.72(U/L)	115.40(U/L)
GGT (MEDIA)	90.12(U/L)	56.52(U/L)
HISTOLOGIA HEPATICA INICIAL (%)		
* INFLAMACION LEVE	6(24)	11(44)
MODERADA	18(72)	13(52)
INTENSA	0	0
* FIBROSIS LEVE	18(72)	21(84)
MODERADA	6(24)	3(12)
INTENSA	0	0
* 1 NO VALORABLE EN CADA GRUPO		

CUADRO II

RESPUESTA BIOQUIMICA

PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA: SEGUIMIENTO 6 MESES



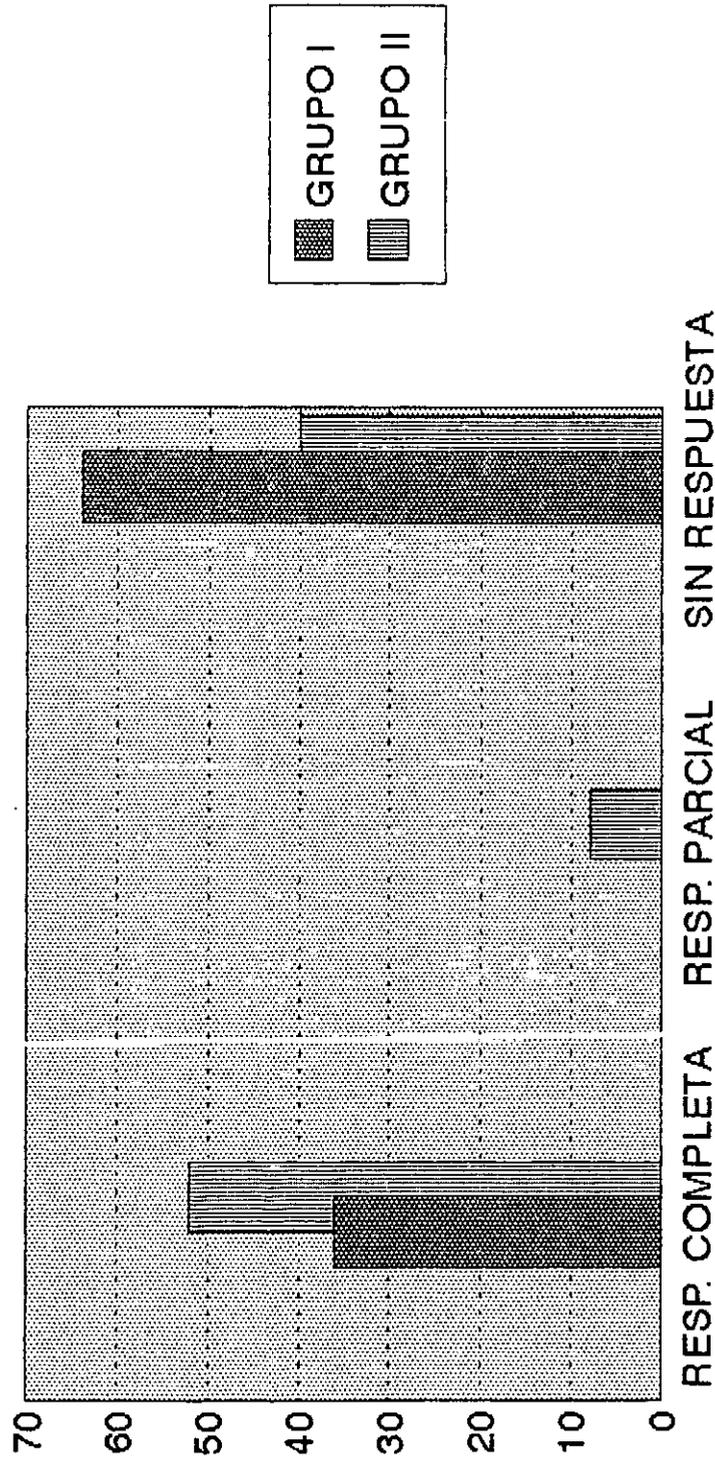
p = NS

VALOR EN PORCENTAJE

FIGURA II

RESPUESTA BIOQUIMICA

NIVELES DE ALANINOAMINOTRANSFERASA



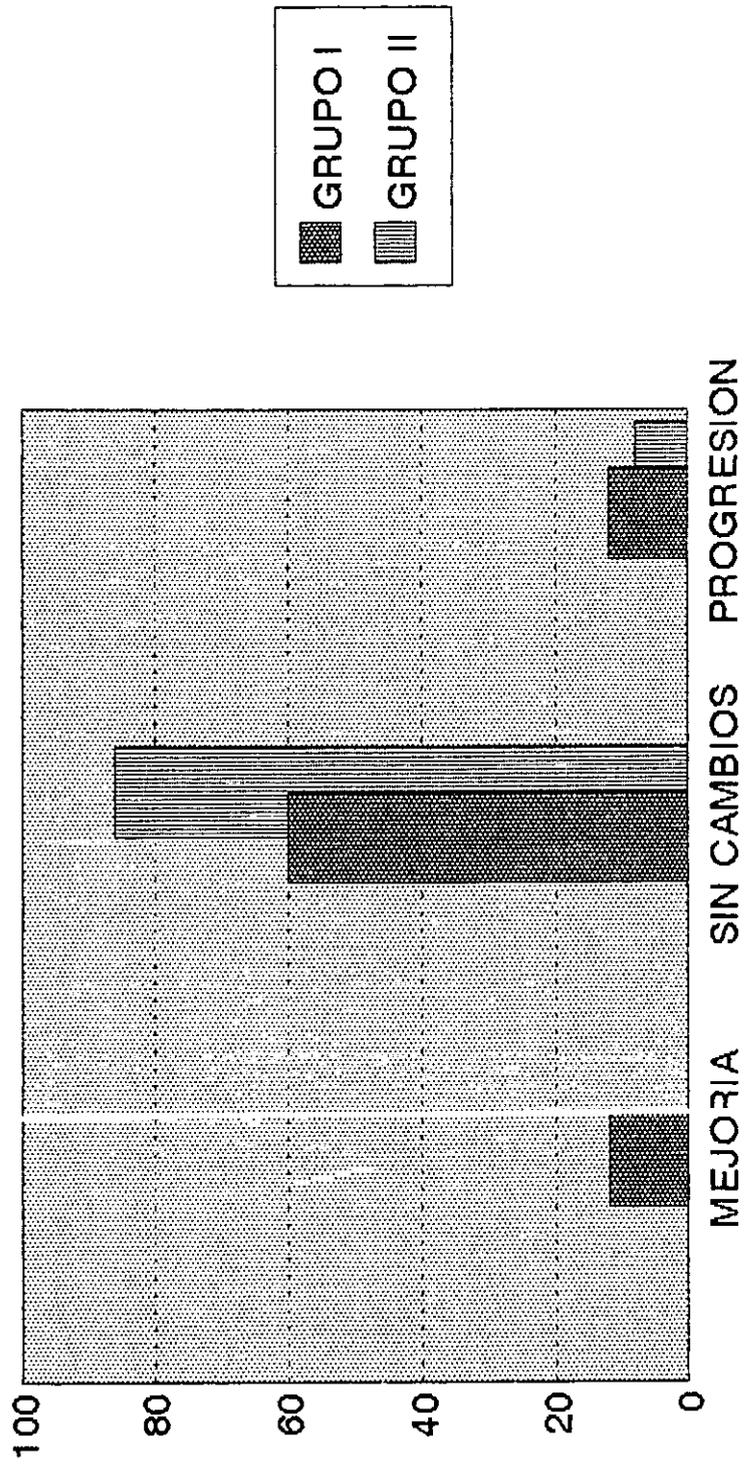
p = NS

VALOR EN PORCENTAJE

FIGURA I

RESPUESTA HISTOLOGICA: FIBROSIS

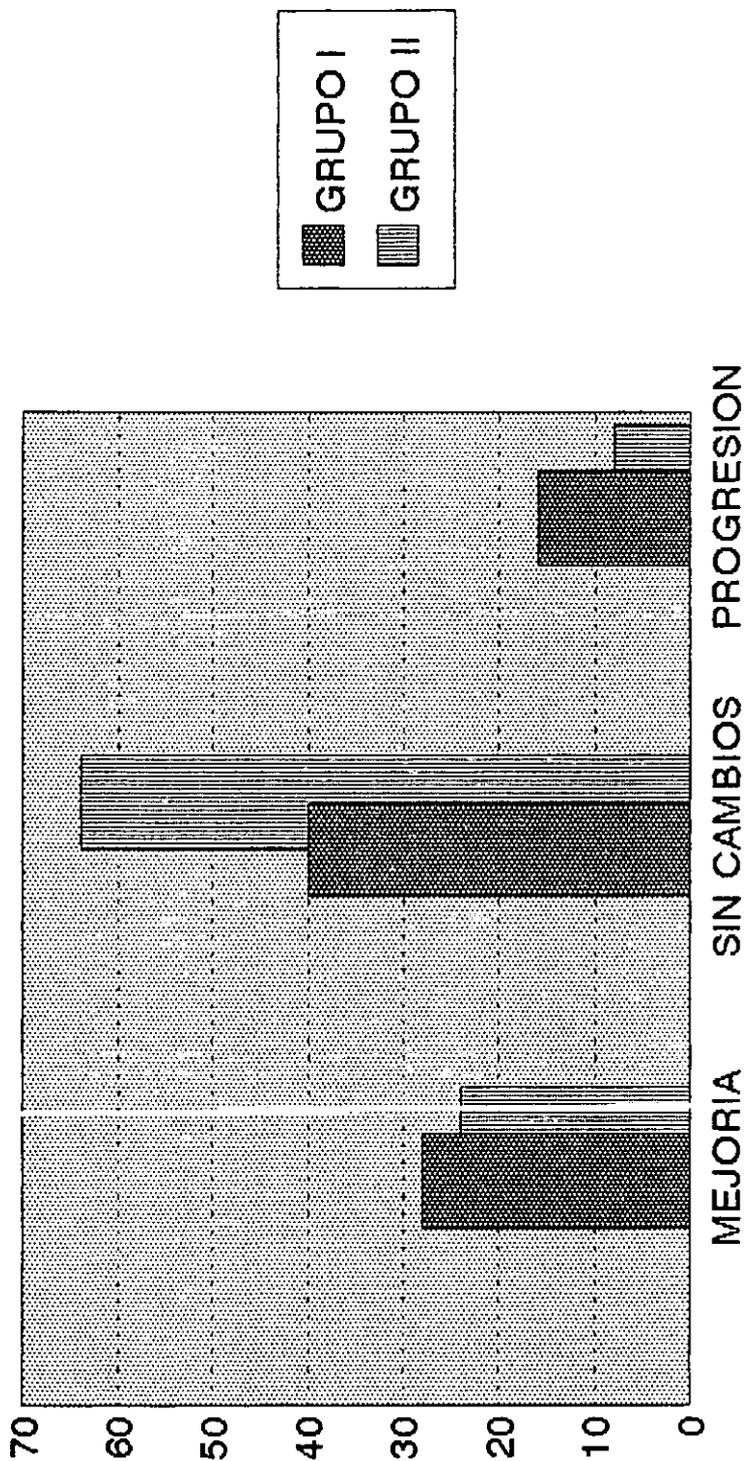
BAJASADO EN INDICE DE KNODELL



p = NS VALOR EN PORCENTAJE FIGURA IV

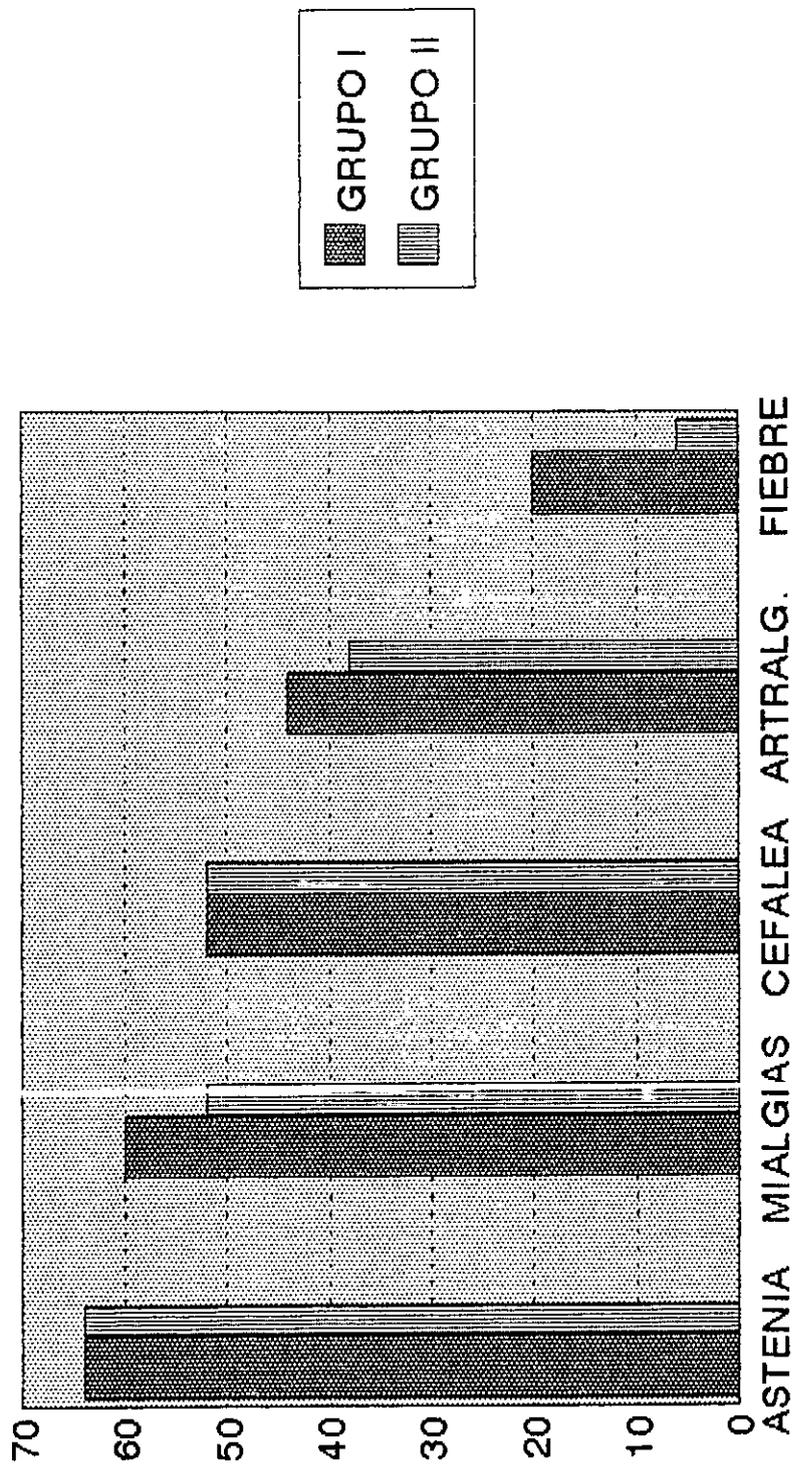
RESPUESTA HISTOLOGICA: ACTIVIDAD

BASADO EN INDICE DE KNODELL



p = NS VALOR EN PORCENTAJE FIGURA III

EFFECTOS ADVERSOS DEL INTERFERON



p = NS

VALOR EN PORCENTAJE

FIGURA V

DISCUSION

El tratamiento con Interferón alfa-2b recombinante ha probado ser efectivo en normalizar las aminotransferasas, disminuir el nivel de viremia, y reducir la inflamación. La dosis usualmente recomendada es de 3 millones de unidades tres veces por semana durante 6 meses, con lo cual se obtiene una tasa de respuesta cercana al 40% y una tasa de respuesta sostenida del 13 al 25%, y se ha supuesto que si se administra una dosis alta de interferón al inicio del tratamiento puede aumentarse la respuesta (27,34-36,39).

En el presente estudio la respuesta bioquímica inicial después de 6 meses de tratamiento mostró una ligera ventaja a favor del grupo II (52% vs 36%), esto podría explicarse por la presencia de enfermedad hepática menos intensa en un porcentaje mayor de pacientes del grupo II (Hepatitis crónica mínima 44%; ausencia de fibrosis, 64% vs 24% y 36% respectivamente en el grupo II), aunque lo ideal hubiese sido la medición mediante PCR de la carga viral y la caracterización del genotipo a fin de tener un parámetro pronóstico en la respuesta a la terapia.

La respuesta sostenida también favoreció ligeramente al grupo II (32% vs 12%), sin alcanzar diferencia estadística.

Las lesiones histológicas mostraron mejoría en el 28% del grupo I y 24% del grupo II, esta mejoría fue más marcada en aquellos que lograron una respuesta completa al final del tratamiento. Un hecho interesante aún cuando no tuvo significancia estadística, fue que 3 pacientes del grupo I presentaron regresión de la fibrosis contrario al grupo II donde ninguno lo logró, no obstante esto habrá que tomarlo con reserva ya que pudo deberse a error de muestreo.

Los pacientes se observaron por un período de 6 meses posterior al término del tratamiento, hubo recaída en el 12% de los pacientes del grupo I y en el 8% de los pacientes del grupo II, sin encontrarse diferencia en el tiempo en que aparecieron. En este sentido probablemente convendría la administración de una dosis de inducción diaria de interferón por dos semanas, prolongar la terapia por un período mayor al recomendado de seis meses o combinar con otro medicamento como la Ribavirina, todo lo cual se ha supuesto logra una mejor respuesta completa y sostenida.

Todos los pacientes experimentaron al menos un efecto secundario al medicamento durante la terapia. Estos se presentaron con frecuencia similar en ambos grupos, mismos que disminuyeron considerablemente durante el transcurso del tratamiento.

Al contrario de lo reportado por otros autores no se encontró mayor frecuencia en el número e intensidad de los efectos adversos por el uso de dosis mayores de interferón.

CONCLUSION

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio, las dosis altas de interferón no fueron útiles para mejorar la respuesta al tratamiento ni para disminuir el porcentaje de recaídas en los pacientes con hepatitis crónica por virus C.

BIBLIOGRAFIA

1. Conry Cantilena C, Vanraden M, Gobble J. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1591-6
2. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:437-55
3. National Institutes of Health. Consensus Development Conference, Management of Hepatitis C. March 24-26 1997
4. Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995;15:1-121
5. Weiland O, Schvarcz J. Hepatitis C: Virology, epidemiology, clinical course and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:337-42
6. Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1995;15:5-14
7. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L. Sporadic non-A, non-B hepatitis: Frequency and epidemiology in an urban United States population. *J Infect Dis* 1982;145:886-93
8. Genesica J, Esteban J, Alter H. Blood-Borne non-A, non-B hepatitis: Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1991;2:147-64
9. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis non-A, non-B. *JAMA* 1989;262:1201-5
10. Scherber GB, Bush MP, Kleinman SH. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90
11. Reesink HW, Bresters D, Van der Poel CL. New developments in hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 1992;27Suppl194:82-86
12. Gitnick G. Hepatitis C: What progress? *Scand J Gastroenterol* 1992;27:Suppl192:50-54
13. Realdi G, Alberti A, Rugge M. Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: Evidence of progression to liver cirrhosis. *Gut* 1982;23:270-5
14. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88(2):240-43

15. Conrad ME. Prevention of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1988;339(2):217
16. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906-11
17. Farci P, Alter H, Wong D. A long-term study of hepatitis C viral replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98-104
18. Alter H, Purcell RH, Shi JW. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-1500
19. Mc Hutchinson J, Person J, Govindarajan S. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992;15:19-25
20. Croxy A, Fiorentino G, Di Marco V, Marino L. Second generation tests in diagnosis of chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1354
21. Hu KQ, Yu CH, Vierling JM. One step RNA polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 1993;18:270-4
22. Garcia-Tsao G. Outpatient liver biopsy: How safe is it? *Ann Intern Med* 1993;118:150-3
23. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH. Classification of chronic hepatitis C: Diagnosis, grading, and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20
24. Knodell R, Ishak K, Black W. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5
25. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB. Treatment of chronic non-A, Non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1996;315:1575-78
26. Hoofnagle JH, DiBisceglie MA. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56
27. Michael W, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995;15:82-91
28. Davis GL, Balart LA, Schiff ER. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1501-6

29. Schmilovitz-Weiss H, Levy M. Viral markers in the treatment of hepatitis B and C. *Gut* 1993;Suppl:26-35
30. Chemello L, Alberti A. Hepatitis C serotype and response to interferon therapy. *N Engl J Med* 1994;330:143
31. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J. Clinical predictors of response to recombinant alpha interferon treatment in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *J Viral Hepat* 1994;1:55-63
32. Shindo M, Arai K, Sokawa Y. Hepatic hepatitis C virus RNA as a predictor of long-term response to interferon alpha therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:586-91
33. Poynard T, Leroy V, Cohard M. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89
34. Chemello L, Bonetti P, Cavalletto L. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:700-6
35. Lino S. High dose interferon therapy in chronic hepatitis C. *Gut* 1993;34:S114-18
36. Lino S, Hino K, Koruki T. Treatment of chronic hepatitis C with high dose interferon alpha-2b: A multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993;38:612-18
37. Bellary S, Smith D. High dose interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C: An open label study of the response and predictors of response. *The Am J Gastroenterol* 1995;90:259-62
38. Poynard T, Bedossa P. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62
39. Lindsay KL, Davis GL, Schiff ER. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: A randomized multicenter trial. *Hepatology* 1996;24:1034-40
40. Tassopoulos N, Gerassimos K. Comparative efficacy of a high or low dose of interferon alpha-2b in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *The Am J Gastroenterol* 1996;91:1734-38

41. Benelux Multicentre Study Group. Benelux multicentre trial of alpha interferon treatment for chronic hepatitis C: Standard versus high dose treatment monitored by biochemical and virological markers. *Gut* 1993;34:S119-20
42. Marcellin P, Pouteau M, Martinout-Peignoux M. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;109:156-65
43. Ferenci P, Stauber R, Propst A. Dose increase augments response rate to interferon alpha in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 41;12:S103-105
44. Fong TL, Morgan TR, Phan CG. Raising the dose of interferon does not improve the response in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:42-44
45. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA level and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:1050-6
46. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996 Sep;25(3):283-91
47. DiBisceglie M, Martin P. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506-1550
48. Islas S, Yamagushi K, Nishimura Y, Revilla M. Antibody to hepatitis C virus in volunteer blood donors of Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Mexico City. *Arch Med Research* 1994;25:316-62